République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université des Sciences et de la Technologie Dr. Yahia Farés De Médéa

Faculté des Sciences de nature et de la vie



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En science de la nature et de la vie

Spécialité : biologie et pathologie cellulaire

Par :

-HADDADI Nacera *-LAIDI Djihad*

Thème :

IMPACT DES MARQUEURS TUMORAUX SUR L'EFFICIENCE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN

Soutenue devant le jury composé de :

Membre de jury	Grade	Etablissement	
Dr BENHAFRI .N	MAA	Université Yahia Farès de MEDEA	Président
Dr KHAMES .M	MCB	Université Yahia Farès de MEDEA	Examinateur
Dr BERBER .A	MAHU	Université Djillali Liabes de SIDI BEL ABESS	Encadreur

Année universitaire

2019/2020

Remerciements

D’abord et avant tout nous rendons grâce à Dieu qui nous a donné la force et la patience d’achever ce modeste travail

Nous aimerions remercier notre Promoteur **DR BERBER Abdellah** de nous avoir proposé ce sujet de PFE pour ses conseils ces encouragements et surtout sa patience dans le suivi et d’avoir partagé avec nous ses connaissances et son expertise, et pour sa bonne volonté d’accepter de nous encadrer.

Nous remercions donc chaudement les membres de jury : **DR BENHAFRI Nadhir** et **DR KHAMES Maamer**, qui nous ont fait l’honneur d’avoir accepté d’évaluer notre mémoire. Toute notre gratitude.

Nous tenons à remercier le Chef de service d’oncologie médicale **DR BOUNADJAR Adda** de centre anti cancer de Blida, nous avoir accepté au niveau de son service.

Nous remercions également **DR DERBOUZ Zoubir** oncologue au niveau de service d’oncologie médicale de Centre Anti Cancer (CAC) de Blida pour leurs aides**, Monsieur MEBARKI Adel** infirmier au niveau du service chirurgical pour leurs conseils et toutes les personnes du service d’oncologie médicale de CAC de Blida et Au terme de ce travail, je souhaite adresser mes sincères remerciements à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce projet.

Résumé

Le cancer du sein est une maladie complexe d'évolution imprévisible. Cliniquement, les cancers du sein sont très hétérogènes dans leur présentation, leur pronostic et leur réponse aux traitements, les classifications histologiques et cliniques actuelles ne permettent pas de prédire totalement leur évolution. Il est l'un des cancers les plus rencontrés chez les femmes algériennes et représente la première cause de mortalité chez la femme dans l'Algérie et dans le monde

Ce travail est une étude observationnelle rétrospective à propos d'une série de 173malades pris en charge pour cancer du sein dans le service de l'oncologie du centre anti-cancer de Blida (CAC), l'objectif principal de travail est d'évaluer le rôle des marqueurs tumoraux dans la prédiction de la survie sans progression des patientes atteintes de cancer de sein.

L'étude que nous avons menée sur la période entre le mois de février et septembre 2020, nous a permis de trouver que notre population composée exclusivement des femmes se caractérise par une moyenne d'âge de 51.5 ans, avec une classe modale de [46-53[ans (25%), une majorité de 74% des cas sont atteintes de cancer canalaire infiltrant et 50% de totale des cas au stade II, et 36% des cas présentent un cancer luminal B simple et 24% présentant un cancer luminal B avec HER positif.

La médiane de la survie globale sans progression sous traitement était de 30 mois, cependant les résultats étaient différents entre les patientes avec des résultats de variation au-delà de seuil 25 UI/ml pour le marqueur CA15.3 et les autres au-dessous avec des médianes de 19.5 et 30 mois respectivement.

L'analyse de performance de prédiction de CA15-3 montre une prédiction pauvre de la réponse au traitement avec une corrélation de 0.12 et une sensibilité de 79%, une précision de 59% et indice de Youden de 0.1 ce qui ne permet pas de se baser sur ce marqueur seulement pour prédire la réponse.

Le suivi thérapeutique par le marqueur CA15.3 ne doit pas être considéré seule pour prédire la réponse au traitement mais il doit être consolidé par autres paramètres.

Mots clés : Cancer du sein, CA15-3, la survie, protocole de traitement.

Abstract

Breast cancer is a complex disease of unpredictable progression. Clinically, breast cancers are very heterogeneous in their presentation, their prognosis and their response to treatment; current histological and clinical classifications do not allow their evolution to be fully predicted. It is one of the most common cancers among Algerian women and is the leading cause of death in women in Algeria and in the world.

This work is a retrospective observational study about a serie of 173 patients treated for breast cancer in the oncology department of the Blida cancer center (CAC), the main objective of the work is to assess the role of tumor markers in the prediction of progression-free survival in breast cancer patients.

The study that we carried out over the period between February and September 2020, allowed us to find that our population composed exclusively of women is characterized by an average age of 51.5 years, with a modal class of [46 -53 [years (25%), a majority of 74% of cases are with invasive ductal cancer and 50% of total cases in stage II, and 36% of cases have simple luminal B cancer and 24% have cancer luminal B with positive HER.

The median overall progression-free survival on treatment was 30 months, however the results were different between patients with results of variation above the threshold 25 IU / ml for the marker CA15.3 and the others below with medians of 19.5 and 30 months respectively.

The prediction performance analysis of CA15-3 shows a poor prediction of the response to treatment with a correlation of 0.12 and a sensitivity of 79%, an accuracy of 59% and Youden's index of 0.1 which does not allow for based on this marker only to predict the response.

Therapeutic monitoring by the CA15.3 marker should not be considered alone to predict the response to treatment but it should be consolidated by other parameters.

Key words: Breast cancer, CA15-3, Survival time, Treatment protocol.

ملخص

سرطان الثدي هو مرض معقد لا يمكن التنبؤ بتطوره. سريريًا ، سرطانات الثدي غير متجانسة للغاية من ناحية التشخيص والاستجابة للعلاجات ، والتصنيفات النسيجية والسريرية الحالية لا تسمح بالتنبؤ الكامل بتطورها. وهو من أكثر السرطانات انتشارا بين النساء الجزائريات وهو السبب الرئيسي للوفاة بين النساء في الجزائر والعالم.
هذا العمل عبارة عن دراسة قائمة على الملاحظة بأثر رجعي حول سلسلة من 173 مريضة تم علاجهن من سرطان الثدي في قسم الأورام في مركز السرطان بالبليدة ، الهدف الرئيسي من العمل هو تقييم دور مؤشرات الورم البيولوجية في التنبؤ بالبقاء على قيد الحياة بدون تقدم عند مرضى سرطان الثدي.
أتاحت لنا الدراسة التي أجريناها خلال الفترة ما بين فبراير وسبتمبر 2020 أن نجد أن سلسلة المرضى المكونة حصريًا من النساء تتميز بمتوسط عمر 51.5 عامًا ، مع فئة نموذجية تبلغ [46 -53 [سنة (25٪) ، غالبية 74٪ من الحالات مصابة بسرطان الأقنية الغازية و 50٪ من إجمالي الحالات في المرحلة الثانية ، و 36٪ من الحالات مصابة بسرطان اللمعة B البسيط و 24٪ مصابون بالسرطان اللمعة B إيجابية HER.
كان متوسط البقاء على قيد الحياة الخالي من التقدم الإجمالي على العلاج 30 شهرًا ، ومع ذلك كانت النتائج مختلفة بين المرضى الذين لديهم نتائج تباين أعلى من عتبة 25 وحدة دولية / مل لمؤشر المخاطين الظهاري متعدد الاشكال والآخرين أدناه مع متوسط 19.5 و 30 شهرًا على التوالي.
يُظهر تحليل أداء التنبؤ لـالمخاطين الظهاري متعدد الأشكال تنبؤًا ضعيفًا للاستجابة للعلاج مع ارتباط 0.12 وحساسية 79٪ ودقة 59٪ ومؤشريودان 0.1 مما لا يسمح بالتنبؤ بالاستجابة بناءً على هذه العلامة فقط.

لا ينبغي اعتبار المراقبة العلاجية بواسطة مؤشر المخاطين الظهاري متعدد الأشكال وحده للتنبؤ بالاستجابة العلاجية ولكن يجب تعزيزه بمؤشرات أخرى.

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي , المخاطين الظهاري متعدد الأشكال, البقاء على قيد الحياة , بروتوكول العلاج

Liste des abréviations

ACS : American Cancer Society

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire et alimentation de l'environnement et du travail

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated

BRCA: Breast Cancer gene

CA 15-3: Carbohydrate Antigen 15-3

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CCSCC : Comité consultatif de la Société Canadienne du Cancer

CEA : Antigène- carcino- embryonnaire

CI : Carcinome Infiltrant « Invasif »

CIS : Carcinome In Situ.

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

CO : contraceptifs oraux

CS : Cancer du sein.

CSBS : cancer du sein bilatéral synchrone

CTA : Chimiothérapie adjuvant

CTNA : Chimiothérapie néo-adjuvant

EGF: epidermal growthfactor

EGFR: epidermal growthfactor receptor

HER2: Hormonal Epidermal Growth factor receptor 2 ou (ERBB2)

IARC: International Agency for Research on Cancer

ICAM : Inter Cellular Molecule

IHC : immunohistochimie

INCA : Institut national du cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Ki-67 : Kiel, clone 67 : cell cycle related nuclear protein

MUC 1 : Mucin 1, cell surface associated

OMS : Organisation mondiale de la santé

PEM : Polymorphic Epithelim Mucin

RH : récepteurs hormonaux

Ro : Récepteur aux estrogènes

RP : Récepteur à la progestérone

THS : traitement hormonal substitutif

TNM : Tumeur Node Metastasis

VEGF : Vascular endothelial growth factor

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

Liste des figures

Figure 01 : Schéma de principe de l'anatomie du sein.....7

Figure 02: taux d'incidence estimés normalisée dans le monde en 2018 pour tous les ages , Source Algeria factsheet 17

Figure 03: taux estimé d'incidence et de moralité normalisés selon l'Age (dans le monde) en 2018, les deux sexes, tous les âges. 18

Figure 04: Bases moléculaires de la carcinogénèse.....25

Figure 05: Expression de Ki67 dans le cancer du sein par immunohistochimie. Une coloration nucléaire brune met en évidence les cellules tumorales positives au ki67 35

Figure 06 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge au moment du diagnostic…….. 52

Figure 07 : distribution en pourcentage des populations en fonction des régions géographiques 53

Figure 08 : Répartition des cas selon de mode de découverte du cancer du sein 54

Figure 09 : Répartition selon la fréquence des signes cliniques révélateurs de la maladie…….54

Figure 10 : Répartition des cas de cancers du sein selon les antécédents médicaux ..55

Figure 11 : la répartition des patientes selon les antécédents familiaux (autres cancer)**……..**56

Figure 12 : Répartition des patientes selon le type histologique 56

Figure 13 : Répartition des patients selon le stade T de la tumeur 57

Figure14 :répartition selon le stade N de la classification TNM 58

Figure15: répartition selon le stade du cancer du sein.....59

Figure 16 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire. 59

Figure 17 : répartition des patientes en fonction de statut HER 60

Figure 18 : Répartition des patients selon l'expression des récepteurs de l'œstrogène 61

Figure 19 : Répartition des patients selon l'expression des récepteurs de la progestérone 62

Figure 20 : la distribution de la population en fonction des protocoles de traitement…….. 65

Figure 21 : la courbe de survie globale.....67

Liste des Figures

Figure 22 : la courbe de survie pour la latence de la prise en charge 68

Figure 23:la courbe de survie sans progression globale 69

Figure 24 :la courbe de survie du groupe des résultats significatifs 70

Figure 25 :la courbe de la survie du groupe des résultats non significatifs. 71

Figure 26:courbes pour groupe de résultats significatifs(2) et le groupe de résultats non significatifs(1) 72

Figure 27 : La courbe de survie en fonction de la stratification des protocoles de traitement. 74

Figure 28 : les courbes de survie en fonction de type de cancer 75

Figure 29 : la distribution des valeurs du 1er contrôle de Ca15-3 selon le numéro de dossier. 78

Figure 30 : la distribution des valeurs de la 2^{éme}contrôle de Ca15-3 selon le numéro de dossier……..…....82

Liste des tableaux

Tableau01 : Classification moléculaire des cancers du sein……...34

Tableau 02 : Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du Cancer du sein……..40

Tableau 03 : les protocoles usuels de la chimiothérapie selon le type d'utilisation.....41

Tableau04 : protocole de chimiothérapie adjuvant pour les tumeurs HER2 négatif ……41

Tableau 05 : protocole de chimiothérapie adjuvant pour les tumeurs HER2 positif..42

Tableau 06 : protocole de chimiothérapie néo-adjuvant pour les tumeurs HER2 négatif……..42

Tableau 07 : protocole de chimiothérapie néo-adjuvant pour les tumeurs HER2 positif……43

Tableau 08 : la répartition selon le statut matrimonial ……..50

Tableau 09 : Répartition des cas selon les ATCD familiaux de cancer du sein…….52

Tableau 10 : Répartition en fonction du statut ganglionnaire…….54

Tableau 11 : Répartition des cas en fonction de l'existence de métastases……55

Tableau 12 : Nombre de cas de patients selon l'expression d'ER……..57

Tableau 13 : Nombre de cas de patients selon l'expression de PR…….58

Tableau 14 : la distribution des patientes selon le CA15-3……59

Tableau 15 : le nombre des cas selon le type de la chirurgie……..59

Tableau 16 : répartition des patientes selon les médicaments de l'hormonothérapie.60

Tableau 17 : répartition selon les médicaments de la thérapie ciblé……...60

Tableau 18 : la distribution de la population en fonction des protocoles de la chimiothérapie adjuvant……...61

Tableau 19 : répartition de la population selon les protocoles de traitement de la chimiothérapie néo-adjuvant……62

Tableau 20 : la distribution en fonction de nombre des protocoles de traitement ….63

Tableau 21 : Répartition des patientes selon les effets indésirables de la chimiothérapie ……64

Tableau 22 : Moyenne et Médiane de la survie globale……64

Tableau 23 : le temps de : risque, incidence, moyenne, médiane et l'intervalle de confiance pour la latence de la prise en charge ……...…….....65

Tableau 24 :le temps de : risque, l'incidence, la moyenne, la médiane et l'intervalle de confiance pour les résultats combinés……65

Tableau 25 : le temps de : risque, la moyenne, la médiane et l'intervalle de confiance pour les résultats significatifs ……66

Tableau 26 : le temps de : risque, d'incidence, la médiane et l'intervalle de confiance pour les résultats non-significatifs……...67

Tableau 27 : Cox regression-based test for equality of survival curves…….68

Tableau 28 : Log-rank test for equality of survivor functions……69

Tableau 29 : Wilcoxon (Breslow) test for equality of survivor functions……..69

Tableau 30 : Tarone-Ware test for equality of survivor functions……..69

Tableau 31 : le temps de : risque, d'incidence et médiane…….70

Tableau 32 : le temps de : risque, d'incidence et médiane en foction de stratification de type de cancer……..71

Tableau 33 : les paramètres de performance d'analyse de CA15-3……75

Liste des Annexes

Annexe 01 : Fiche d'exploitation Intitulé de travail dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein

Annexe 02 : La classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé 5ème édition

Annexe 03 :l'incidence de certains cancers dans les pays d'Afrique du Nord par rapport au groupe de pays européens

Annexe 04 : Classification TNM clinique du cancer du sein, 8e édition

Table des matières

Chapitre I : Rappels anatomiques et physiologiques de la glande mammaire 4

I.1. Morphologie 4

1)La zone périphérique 4

2)L'aréole 4

3)Le mamelon 5

I.2.Anatomie du sein 5

I.2.1Sein chez la femme 7

I.2.2.Sein chez l'homm 7

I.3.Fonctions physiologiques de sein 7

Chapitre II : La maladie du cancer 8

II.1. Définition 8

A. Le cancer 8

B. Le cancer du sein 8

II.1.2 Historique 8

II.1.3.Cas particuliers 10

II.2. Classification du cancer du sein 11

II.2.1. Classification Histologique du cancer du sein 11

1.Carcinome non invasif (in situ) 11

a.Le carcinome canalaire in situ (CCIS) 11

b.Carcinome lobulaire in situ (CLIS) 12

2.Carcinome invasif (infiltrant) (CI) 12

a.Carcinome canalaire infiltrant (CCI) 12

b. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) 12

3. Les formes particulières 13

a.Carcinome tubuleux 13

b.Carcinome papillaire 13

c.Carcinome mucineux 13

d.Carcinome médullaire 13

II.2.2.Classification moléculaire des sous-types de cancers du sein 13

a.Le sous-groupe luminal 14

Table des matières

a.1. Le sous-type luminal A 14
a.2.Le sous-type luminal B 14
b.Basal like 14

II.3. Epidémiologie du cancer du sein 15

II.4. Les facteurs de risques de développement du cancer du sein 17

1.Facteurs Sociobiologiques 17
a. Age et sexe 17

2.Facteurs génétiques (Histoire familiale et mutations génétiques) 17

3.Facteurs hormonaux 18
3.1.Facteurs hormonaux endogènes 18
3.2. Facteurs hormonaux exogènes 19

4. Facteurs hygiéno-diététiques 19
a. Alimentation 19
b.Alcoolisme 20
c.Tabagisme 20
d.Obésité et prise de poids 20
e.Activité physique 21

5.Facteurs environnementaux 21
a.Radiations ionisantes 21
b.agents et produits chimiques 21

6.Autres Facteurs 22
a.Travail de nuit 22
b. Densité mammographique 22

II.5.La carcinogenèse 22

II.6.Les gènes impliqués dans le cancer de sein 24

Chapitre III : Diagnostic du cancer du sein 24

III.1.Examen clinique 25

III.2.Examens d'imagerie 25
a.Mammographie 25

III.3. Examen d'anatomopathologie 26
III.3.1. Cytoponction à l'aiguille fine 26
III.3.2. La biopsie à l'aiguille 26
III.3.3.l'examen microscopique de prélèvement 27

III.4. Facteurs pronostiques 28

III.4.1. Facteurs cliniques 28
La classification TNM 28

Table des matières

III. 4.2. Facteurs anatomopathologiques 28
a.Le type histologique 29
b.La taille tumorale 29
c.L'envahissement ganglionnaire 29
d.Le grade Histo-pronostique 29

III. 4.3. Facteurs biologiques 30
Les récepteurs hormonaux (RH) 30

A. HER2 31

B.1.Les techniques de détermination du statut HER-2 32

1. L'immunohistochimie (IHC) 32

2. méthodes indirectes comme l'hybridation in situ (ISH) 32

3. L'hybridation in situ fluorescente (FISH) 32

4. L'hybridation in situ chromo-génique (CISH) 32

5.L'hybridation in situ argentique (SISH) 33

6.Les techniques de PCR et de RT-PCR 33

7.Dosage sérique de l'HER2 par ELISA 33

C.Les marqueurs de prolifération 33

C.1.L'antigène Ki-67 33

Cytométrie en flux 34

Immunohistochimie 36

c-2. Gène P53 37

D.Autres facteurs 37

1.L'expression de bcl-2 37

2. La cathepsine D 37

Chapitre IV : Les marqueurs tumoraux 38

IV.1.Les marqueurs tumoraux du cancer du sein 38
IV.1.a. CA15.3 38
IV.1.b. CEA 39

VI.2.Autres marqueurs tumoraux 39
VI.2.a. CA 125 39
IV.2.b. CA 19-9 40

Chapitre V : La prise en charge thérapeutique du cancer du sein 40

V.1.La chirurgie 40

Table des matières

V.1.a. La mastectomie 41
V.1.b. La tumorectomie 41

V.2. La radiothérapie 41
V.3. Chimiothérapie 42
V.3.C. Les protocoles de chimiothérapie 43

V.3.C-1. Les protocoles de Chimiothérapie adjuvant 43

V.3.C -2. Les protocoles de Chimiothérapie néo-adjuvante 45

V.4. L'Hormonothérapie 45

V.5. Les thérapies ciblées 46
A.Les anticorps anti HER2 46
1.Bevacizumab 47
2.Lapatinib 47

V.6. L'immunothérapie 48
V.6.A. L'immunothérapie passive 48
V.6.B. L'immunothérapie active 48

Partie pratique (II) 50

Chapitre VI : Méthode et Matériel 51

Chapitre VII : Résultats et Analyse 56

VII.1-Etude descriptive de la population 56

VII.1.1. La taille de l'échantillon 56

VII.1.2. La distribution de la population selon l'âge 56

VII.1.3. La distribution de la population en fonction de sexe 57

VII.1.4. La distribution de la population selon les régions 57

VII.1.5. La distribution de la population selon le statut marital 57

VII.2. Etudes des caractéristiques de la maladie 58

VII.2.1. Circonstances de découverte 58

VII.2.2. Antécédents médicaux personnels 59

VII.2.3.La distribution de la population selon les antécédents decancer familiaux 60
1.Cancer du sein 60
2.Autres cancers 60

VII.2.4.La distribution de la population selon le type Histologique de cancer 61

VII.2.5. La classification TNM 61

VII.2.6.Répartition des patientes selon le stade 63

VII.2.7.Répartition des patientes selon la classification moléculaire 64

VII.3. L'analyse de la prise en charge 65

VII.3.1. La distribution en fonction des marqueurs de cancer 65
a.Récepteurs aux HER2 65
b.Répartition de la population selon l'Expression des récepteurs aux œstrogènes (ER 65
c.Répartition de la population selon l'expression des récepteurs à la progestérone (RP) 66
d. Répartition de la population selon le contrôle de CA15-3 67

III.3.2. L'analyse en fonction de chaque type de traitement 67
III.3.2.1. La Chirurgie 67
III.3.2.2. Radiothérapie 68
III.3.2.3. Hormonothérapie 68
III.3.2.4.Thérapie ciblée 68
III.3.2.5. Chimiothérapie 68

c. La distribution globale des patientes en fonction des protocoles de traitement ...70

D. La distribution en fonction des lignes de traitement 71

E. Les effets indésirables de la chimiothérapie 71

VII.4. L'analyse de survie 73

VII.4.1. La latence de la prise en charge 73

VII.4.2.La survie sans progression globale 73

VII.4.3.L'analyse de survie sans progression en fonction de l'importance de la variation de marqueur CA15.3 75

VII.5. Études stratifiées de la survie 78

VII.5.1. La stratification en fonction des protocoles de traitement 78

VII.5.2. La stratification en fonction de type de cancer 79

VII.6. L'analyse de performance de prédiction de marqueur CA15-3 de l'échec ou de réponse thérapeutique 81
VII.6.1. Les valeurs de dosage de CA 15-3 81

VII.6.2. Le tableau de concordance des réponses 84

VII.6.3. Les paramètres de performance de CA 15.3 : 84

Chapitre VIII : Discussion 87

VIII-1-Etude descriptive de la population 87

VIII-1-1. L'Age 87

VIII-1-2. Sexe.....87
VIII-1-3. Statut marital.....88
VIII-2-Etudes des caractéristiques de la maladie.....89
VIII-2-1. Circonstances de découverte.....89
VIII-2-2. Antécédents familiaux de cancer du sein.....89
VIII-2-3. Le type histologique 90
VIII-2-4. Le stade de la maladie.....90
VIII-2-5. Classification moléculaire 91
VIII-3-L'analyse de la prise en charge 91
VIII-3- 1. Les marqueurs tumoraux 91
L'Expression des récepteurs aux HER2 91
L'Expression des récepteurs aux œstrogènes (ER) 91
L'Expression des récepteurs à la progestérone (RP) 92
VIII-3- 2. L'analyse en fonction dechaque type de traitement 92
2.1. Chirurgie.....92
2. 2. Radiothérapie.....93
2. 3. Hormonothérapie.....93
2. 4. Thérapie ciblée 94
2.5.Chimiothérapie classique.....94
a.Chimiothérapie adjuvante 94
b.Chimiothérapie néoadjuvante 94
c. La distribution globale des patientes en fonction des protocoles de traitement ...95
d. La distribution en fonction des lignes de traitement 95
e. Les effets indésirables de la chimiothérapie.....95
VIII-4- L'analyse de survie.....96
VIII-4-1. La latence de la prise en charge 96
VIII-4-2. La survie sans progression globale 96
VIII-4-3. L'analyse de survie sans progression en fonction de l'importance de la variation de marqueur CA15.3 97
VIII-5. Études stratifiées de la survie.....98
5.1. La stratification en fonction des protocoles de traitement 98
5.2. La stratification en fonction de type de cancer 99
VIII-6- L'analyse de performance de prédiction de marqueur CA15-3 de l'échec ou de réponse thérapeutique 99

VIII-6.1. Les valeurs de dosage de CA 15-3 99
VIII-6.2. Le tableau de concordance des réponses 99
VIII-6.3. Les paramètres de performance de CA 15.3 100
Conclusion et perspectives 102
Bibliographie 103

Introduction

Introduction

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde après les maladies cardiovasculaires (**Ritchie et Roser, 2018).** Le cancer du sein occupe la 1^{ére} place et représente 37.7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme en Algérie **(Abid, 2009).**

Selon GLOBOCAN 2018, Il représente un cancer sur quatre chez les femmes, soit 24,2% de l'ensemble des nouveaux cancers féminins. Avec environ 2,1 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2018pour une mortalité de 626 679 décès **(Bray et al, 2018).**

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie). Le choix des thérapeutiques dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général du patient. **(Mermoune et Hafdi, 2018)**

La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire, associant plusieurs spécialistes. Ainsi sont décidés la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie première) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement) **(Voogd et al, 2001)**

Les facteurs pronostic et prédictifs guident le clinicien pour établir un schéma thérapeutique adéquat tel que la taille tumorale, le statut ganglionnaire le grade de différenciation, les métastases et les marqueurs tumoraux **(Medjdoub et al, 2013).**

Ils existent plusieurs facteurs biologiques impliqués dans l'évaluation de pronostic d'un cancer de sein parmi eux deux facteurs pronostiques et prédictifs majeurs qui sont les récepteurs hormonaux (RH) et l'oncoprotéine HER-2, et qui sont dans le même temps des cibles thérapeutiques et demeurent liés aux signatures multigéniques et la clé de voute du pronostic et des choix thérapeutiques. **(Jacot et al, 2010)**

Introduction

Les marqueurs sériques les plus utiles pour le cancer du sein sont le CA 15.3 (ou BR 27.29) et le CEA, mais en raison de leur faible sensibilité, ils ne peuvent pas être recommandés pour le dépistage ou diagnostic précoce, ils peuvent être utile dans le diagnostic précoce des métastases à distance. **(Molina et al, 2005)**

Le marqueur CA15.3 est un indicateur de métastase, en raison de sa valeur prédictive positive élevée c'est un excellent marqueur d'évolution du cancer du sein et les variations de sa concentration sont le reflet de l'efficacité ou de l'inefficacité d'un traitement **(Medjdoub et al, 2012).**

Le bon choix du traitement du cancer du sein permet d'obtenir une grande probabilité de guérison (rémission) ou une plus longue survie sans rechute.

Ce travail a pour objectif d'évaluer le rôle des marqueurs tumoraux dans la prédiction de la survie sans progression des patientes atteintes de cancer de sein. A cet effet une présentation bibliographique viendrait enrichir nos connaissances relatives à la maladie suivie d'une partie pratique consistant en une étude rétrospective. Des objectifs secondaires sont à atteindre au fil de l'étude qui se résume dans les points suivants :

- Etude des caractéristiques de la maladie et de la population de notre série.
- Evaluation de la prise en charge thérapeutique et la survie des patientes atteintes de cancer du sein.

Partie (I) : Etude Bibliographique

Chapitre I : Rappels anatomiques et physiologiques de la glande mammaire

Le sein est un organe glandulaire appelé aussi glande mammaire qui est de forme à peu près hémisphérique, avec une aréole pigmentée à son apex d'où provient le mamelon au centre. **(WELDJI et TAMBE, 2018).**

I.1. Morphologie

La glande mammaire se développe dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antérolatérale du thorax et comporte 3 zones **(AISSANI et HAMRI, 2018)**

1) La zone périphérique

La peau de sein est dans son ensemble lisse, souple, fine, mobile et glisse facilement sur la glande ; elle se plisse en donnant de nombreux et fins sillons ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme surtout près de la ligne médiane. Le revêtement cutané est typique avec tous ses éléments constitutifs. Sous ce plan cutané existe un pannicule adipeux plus ou moins développé. **(Aissani et Hamri, 2018).**

2) L'aréole

C'est un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre entourant la base du mamelon avec lequel elle se continue. Elle est pigmentée, de coloration brunâtre, doublée à sa face profonde par le muscle de l'aréole, elle renferme des glandes sudoripares et des glandes sébacées (dites aussi glande saréolaires) qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules de Morgagni qui sont aussi dit tubercules de Montgomery. **(Aissani et Hamri, 2018)**

Les glandes aréolaires sécrètent un liquide lubrifiant protecteur sur les aréoles et les mamelons contre les attaques microbiennes et le dessèchement. Chez la femme au cours de la grossesse, les glandes aréolaires s'hypertrophient et augmentent en nombre.

3) Le mamelon

Il est placé au centre de l'aréole et forme une surélévation cylindrique. De même coloration brunâtre que l'aréole, il présente à son extrémité une série de petits orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores. Sa face profonde, comme celle de l'aréole, est doublée par des fibres musculaires lisses constituant le muscle mamillaire dont la contraction est à l'origine du thélotisme ou érection du mamelon. **(Aissani et Hamri, 2018).**

I.2.Anatomie du sein

Les seins occupent la partie antérosupérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la deuxième et la sixième côte, le mamelon se situant au niveau de la neuvième vertèbre dorsale.

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne, ce qui est en réalité une convention de « repérage ». **(MARIE, 2013).**

Le sein est composé de tissu glandulaire, de tissu conjonctif et de tissu adipeux qui déterminent la taille, la forme et la texture de l'organe. **(VIRGINIA, 2017).**

Dans le sein, le tissu glandulaire est incrusté dans la graisse et divisé à environ 15-20 lobe sséparé par des septums, chaque lobe est composé de plusieurs lobules et acini et il possède un système de canaux lactifères séparément des autres lobes qui atteint la peau au niveau du mamelon.

Le système glandulaire est attaché au fascia de muscle pectorale par bandes fibreuses dites ligaments d'Astley Cooper. Le sein reçoit le sang à partir de plusieurs branches artérielles :

- Les branches mammaires latérales issues de l'artère thoracique latérale qui provient de l'artère sous clavière.
- Les branches mammaires médiales issues des artères intercostales eux-mêmes provenant de l'artère thoracique antérieur interne qui provient aussi de l'artère sous clavière.

- Les branches mammaires de l'artère perforatrice de muscle pectoral issu de l'artère thoraco-acromiale elle-même issue de l'artère sous clavière
- Autres branches proviennent des artères thoraciques postérieurs eux-mêmes issues directement de l'aorte descendante.

Ces artères connectent avec des veines latérales et médiales qui drainent le sang vers la veine axillaire et la veine thoracique internes et de ces deux dernières vers la veine cave supérieure.

Le réseau lymphatique au niveau de sein comporte trois groupes de ganglions d'importance clinique qui sont les ganglions axillaires en position latérales par rapport au sein, les ganglions sous-claviculaires et les ganglions mammaires internes en position médiale.

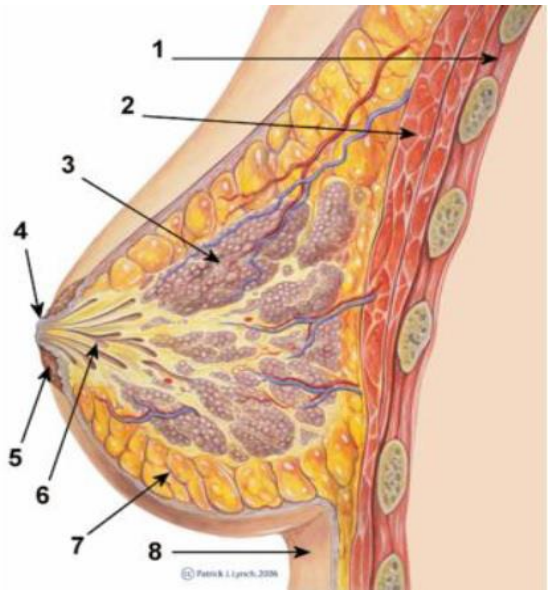


Figure 01 : Schéma de principe de l'anatomie du sein. (1-Poitrine, 2-Pectoralis major, 3-Lobules, 4-mamelon 5- Aréole, 6 canaux mammaires, 7 tissus adipeux, 8 peaux) **(WELDJI et TAMBE, 2018)**

I.2.1Sein chez la femme

À la puberté, les ovaires d'une fille produisent des hormones féminines, provoquant la croissance des canaux mammaires, la formation de lobules aux extrémités des canaux et l'augmentation de la quantité de stroma. **(RAMESH et al, 2013).**

L'architecture tissulaire de sein est affectée par l'activité hormonale chez la femme et subit des transformations pendant la grossesse, la période de l'allaitement et après la ménopause.

I.2.2.Sein chez l'homme

Chez les garçons, les hormones produites par les testicules empêchent le tissu mammaire de se développer beaucoup. Le tissu mammaire masculin a des canaux, mais seulement quelques lobules, voire aucun. **(RAMESH et al, 2013).**

I.3.Fonctions physiologiques de sein

La fonction principale du sein est de fabriquer du lait lors de la lactation qui aura lieu dans les lobules mammaires. Le lait est ensuite évacué par le système galactophorique jusqu'au mamelon. Chaque lobule mammaire est constitué d'un regroupement d'acini. Chaque acinus est bordé par une lame basale sur laquelle reposent des cellules myoépithéliales et des cellules épithéliales, appelées encore luminales car elles sont au contact de la lumière des acini. Ce sont les cellules luminales qui fabriquent le lait. **(Macgrogan, 2016)**

Cette fonction de lactation est contrôlée par une boucle de feed back négatif locale lors de l'allaitement mais aussi elle dépende d'un ensemble d'hormones dont la principale est la prolactine, cette dernière affecte directement la glande par action sur un récepteur transmembranaire de type tyrosine kinase ce qui aboutit à une hypertrophie de la glande, différenciation des acini et un changement métabolique pour s'adapter à cette fonction.

La somatomammotrophine chorionique humaine dite aussi Human placentallactogen (hPL) est une hormone produite depuis le deuxième mois de grossesse par le placenta, qui miment l'action de prolactine sur son récepteur et prépare le sein à la lactation.

L'œstrogène et la progestérone stimulent la différentiation et la croissance de tissues glandulaires mais jouent un rôle inhibiteur de lactation si elles sont à un niveau élevé, l'ocytocine possède un effet sur les muscles lisse autours des acini pour faciliter le drainage de lait, d'autres hormones sont impliquées indirectement comme la FSH, LH, βhCG,TRH, TSH et la GH.

Chapitre II. La maladie du cancer

II.1. Définition

A. Le cancer

Le cancer est une maladie génétique des cellules animales, qui a pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes, aboutissant à un dysfonctionnement des mécanismes de régulation cellulaire, qui se traduit par la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale maligne **(Croce, 2008).**

B. Le cancer du sein

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes. **(Hachana, 2009)**

II.1.2 Historique

Le Cancer du sein est connu chez l'humanité depuis les époques antiques, des traces indiquant la maladie existent tout au long de l'histoire humaine.

Les Egyptiens antiques étaient les premiers à noter la maladie il y a plus de 3.500 ans. En 460 BC, Hippocrate, « le père de la médecine occidentale », décrit le cancer du sein comme une maladie humorale ou il a postulé que l'organisme s'est composé de quatre humeurs « le sang, flegme, bile jaune, et bile noire ». Il a proposé que le cancer ait été provoqué par l'excès de bile noire et le nomma *karkinos* qui est un mot grec pour le « crabe, » parce que les tumeurs ont semblé avoir des tentacules, comme les pieds d'un crabe. Après, en 200 A.D., Galen, un médecin romain, a aussi décrit le cancer. Il a également proposé la bile noire excessive comme origine de la maladie, mais à la différence d'Hippocrate, il a postulé que quelques tumeurs étaient plus dangereuses que

d'autres et il les a proposés des traitements comme l'opium, l'huile de ricin, la réglisse, le soufre, des onguents…etc. **(Mandel ,2019)**

Le cancer était aussi connu dans la médecine arabe, Ibn Sina (Avicenne) a proposé un traitement chirurgical par amputation des tumeurs et ablation des veines, des traitements à base de plantes étaient aussi proposée. (**Mandel ,2019)**

En Europe et jusqu'au 17 ème siècle, les théories de Galen et d'Hippocrate sur le cancer du sein prédominaient. En 1680, le médecin et iatrochimiste Français François de la Boe Sylvius a commencé à contester la théorie humorale de cancer en proposant qu'il s'agit d'un procédé chimique des liquides lymphatiques transformés en acide âcre. **(Mandel, 2019)**

A la moitié du 19ème siècle, la chirurgie était l'option disponible pour le cancer du sein. William Halstead de New York a effectué la chirurgie radicale du sein. Il a développé la mastectomie radicale qui consiste à retirer le sein, les nœuds axillaires (nœuds dans les aisselles), et les deux muscles de poitrine dans un seul acte pour éviter l'écart du cancer tout en retirant chacune de ces derniers individuellement. En 1895, le chirurgien Écossais George Beatson a découvert que le fait de retirer les ovaires d'une de ses patientes a rétréci sa tumeur du sein. Cette réduction de la tumeur après l'ablation des ovaires était due au fait que l'œstrogène des ovaires aidait dans l'accroissement de la tumeur. **(Mandel ,2019)**

En 1952 Charles Huggins a commencé à retirer la glande surrénale d'une femme (adrénalectomie) dans un effort pour « entrainer la mort de faim de la tumeur. En 1955, George Crile junior a évoqué que le cancer se propage dans le corpset il a plaidé à faire des mastectomies limitées.En même période de temps, Bernard Fisher a également proposé la capacité du cancer pour métastaser et en 1976, Fisher a publié des résultats utilisant une chirurgie du sein plus simple suivie de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, il a noté que c'étaient plus pertinents que la mastectomie radicale et puis rapidement, le monde a connu le développement de nouveaux traitements pour le cancer du sein comprenant la chimiothérapie, l'hormonothérapie et des traitements biologiques. **(Mandel ,2019)**

Dans un parcours parallèle les techniques de diagnostique ont évolué depuis le début de 20 eme siècle avec l'invention de la radiologie et la médecine nucléaire suite aux grandes découvertes de la physique à l'époque, l'idée de la mammographie est apparue avec Albert Salomon, un chirurgien allemand qui a remarqué qu'il est possible de distinguer différents types de cancer du sein en radiographiant des échantillons. Avec l'établissement de la biologie moléculaire et l'évolution de la génétique les chercheurs ont pu identifier et isoler des gènes impliqués dans le cancer et notamment les gènes de cancer. **(Mandel ,2019)**

II.1.3.Cas particuliers

1. Cancer du sein chez l'homme

Le cancer du sein chez l'homme est une affection rare représentant environ 1% de tous les cancers du sein et moins de 1% de l'ensemble des néoplasies masculines. **(Elbachiri, 2017)**

2. Cancer du sein bilatéral

Les cancers du sein bilatéraux synchrones (CSBS) sont des maladies qui se caractérisent par une importante hétérogénéité clinique et morphologique avec une fréquence entre 1,5%et 3,2%. Les femmes traitées pour un cancer du sein unilatéral sont à haut risque de développer un cancer au niveau controlatéral. **(Ahmadaye et al, 2016),** la deuxième tumeur devait être diagnostiquée dans les six mois. Les femmes traitées pour un cancer du sein unilatéral sont à haut risque (cinq à sept fois) de développer un nouveau cancer au niveau du sein controlatéral, ce qui justifie la surveillance à vie de toute femme traitée pour un cancer du sein, par un examen clinique et une mammographie annuelle. **(Boufettal et Samouh, 2015).**

II.2. Classification du cancer du sein

II.2.1. Classification Histologique du cancer du sein

Le cancer de sein est habituellement un cancer solide qui se classe parmi les carcinomes à cause de son origine épithéliale, il y a des exceptions rares pour cela qui sont les

cancers mésenchymateux, les carcinosarcomes et les infiltration shémato lymphoïdes (lymphomes dans le sein).

En réalité le carcinome est un terme spécifique de morphologie microscopique (histologique) qui désigne les types les plus fréquents du cancer du sein d'origine épithéliale. **(Hachana, 2009)**

La quasi-totalité des tumeurs malignes du sein sont des adénocarcinomes (98% des carcinomes mammaires **(Hachana, 2009),** qui se distinguent par leurs origines en deux types :

- Les carcinomes lobulaires qui se développent à partir des cellules épithéliales des lobules glandulaires,
- Les carcinomes canalaires issus des cellules épithéliales des canaux galactophores

Certaines variantes rares de cancer du sein peuvent prendre des aspects sarcoïdes comme les phyllodes malins de seins dits aussi cystosarcomaphylloides qui sont des tumeurs biphasiques avec deux lignées cellulaires on appelle les cancers de ce type des carcinosarcomes ou carcinomes métaplastiques

Selon la classification établie par l'OMS en 2019 on distingue les cancers in situ et les cancers infiltrant **(Cserni, 2020). (Voir tableau 1, annexe 02)**

1. Carcinome non invasif (in situ)

a. Le carcinome canalaire in situ (CCIS)

Ces carcinomes représentent désormais environ 15 % de tous les cancers du sein. Ils sont presque toujours découverts à la mammographie (foyers de microcalcifications).Ils correspondent à de réelles proliférations tumorales, mais localisées à l'intérieur des canaux galactophoriques, ne franchissant donc pas la membrane basale **(Cutuli, 2019).**Ils peuvent s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire. **(Fatscher, 2013).**

b.Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Il représente une prolifération homogène de cellules épithéliales malignes au niveau des acini qui composent les lobules du sein. En effet, la croissance anormale reste à l'intérieur du lobule et ne se propage pas aux tissus environnants **(Simpson et al, 2003**).Il Carcinome lobulaire in situ est rare avec seulement 2.5% des carcinomes**. (Brahmi, 2014).**

2. Carcinome invasif (infiltrant) (CI)

Les carcinomes deviennent infiltrants lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien. Elles entrent alors en contact avec des vaisseaux sanguins et lymphatiques à l'origine d'une possible diffusion métastatique **(Le corgne, 2016)**.

a. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Il prend naissance dans les canaux lactifères du sein et s'étend jusqu'à la paroi du canal, envahissant ainsi les tissus adipeux **(Akram et al, 2017)**.Dès ce stade, il peut métastaser, c'est-à-dire s'étendre à d'autres parties du corps, par le système lymphatique et le flux sanguin et devenir une maladie systémique avec des métastases fréquentes aux ganglions ainsi qu'aux os, aux poumons au foie et au cerveau. Il représente 80% des cancers du sein invasifs. **(ACRAGAY-GENECO, 2019)**

b. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Il prend naissance dans les lobules du sein (dans les cellules des glandes produisant le lait) **(Akram et al, 2017)**. Ce type de cancer peut s'étendre (métastaser) à d'autres parties du corps .Il peut être plus difficile à détecter par la mammographie que le carcinome canalaire invasif et donne des métastases fréquentes aux ganglions, aux méninges**. (ACRAGAY-GENECO, 2019)**. Il représente 10 % des cancers du sein. **(ACRAGAY-GENECO, 2019)**

3. Les formes particulières

a. Carcinome tubuleux

C'est un type spécial de carcinomes mammaires. Il est composé de structures tubulaires bien différenciées, tapissées par une seule couche de cellules épithéliales **(Chahbouni, 2009).** Il représente 1 à 2 % des cancers du sein **(Brahmi, 2014).**

b.Carcinome papillaire

Il s'agit de carcinome infiltrant d'architecture papillaire, avec des axes conjonctifs arborisés bordé par des cellules épithéliales malignes sans cellules myoépithéliales **(Tahari, 2008).**

c.Carcinome mucineux

Encore appelé carcinome colloïde, il est défini par la présence de cellules tumorales malignes muco-sécrétantes qui flottent dans le mucus. Il représente 1 à 4 %des cancers du sein **(Naqos et al, 2016).**

d.Carcinome médullaire

Il s'agit de carcinomes bien limités, constitués de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant, avec une intense infiltration lymphoïde **(Errachdi, 2008).** Il représente moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du sein **(Andrzej et al, 2017).** **Tableau I-1** montre la classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé **(Cserni, 2020) (annexe2).**

II.2.2.Classification moléculaire des sous-types de cancers du sein

Le cancer du sein est classé en trois types basés sur l'état des récepteurs hormonaux (RP, RE), l'oncogène ERBB2 (HER2) et le Ki67 dans les cellules cancéreuses du sein **(Jin and Mu, 2015 ; Adrienne et al, 2019)**

a. Le sous-groupe luminal

Caractérisé par l'expression du RE et de gènes associés à la voie du RE. Ces tumeurs sont classées en deux catégories A et B **(Chahboun, 2009)**

a.1. Le sous-type luminal A

Il est caractérisé par un profil RE et/ou RP positifs, HER2 négatif, et Ki-67 faible (<14%). C'est le sous-type le plus commun, représentant approximativement 50 à 60% des cancers du sein**. (Mombelli, 2014)**

a.2.Le sous-type luminal B

Il est caractérisé par deux profils : soit RE, RE et HER2 tous positifs ou soit RE positifs, RP faibles ou négatifs, HER2 négatif, et Ki-67 élevé (≥14%). Il représente 10% des tumeurs du sein **(Mombelli, 2014).**

Parmi les tumeurs luminales B, il faut distinguer les tumeurs (HER2+) des tumeurs (HER2 -) sur un plan pronostique et thérapeutique **(Zemmouri et al, 2016).**

b. HER2 enrichi (HER2+)

Il représente 15 à 20% des cas de cancer du sein. Il est caractérisé par des taux élevés de protéine HER/neu dites aussi ERBB2 sur les cellules cancéreuses qui est un récepteur tyrosine-protein kinase nommé aussi CD340 **(Waks et al, 2019)**. Les tumeurs HER2+sont PR et ER négatifs, ils avaient une évolution naturelle agressive avant les thérapies ciblant HER2. Le trastuzumab a amélioré significativement la survie de ces patientes **(Zemmouri et al, 2016)**. Leur pronostic est défavorable **(Mathieu, 2007).**

c. Basal like

Ces cancers correspondent le plus souvent aux cancers du sein dits « triple négatif » (RE< 10 %, RP < 10 % et HER2 non surexprimé et/ou amplifié), de haut grade, avec une évolution agressive **(Zemmouri, 2016),** il représente 15% des cas de cancer du sein. Il n'exprime ni les RH (RE-/RP-), ni HER2 **(Adrienne et al, 2019)**.

Le groupe basal like est hétérogène et se distinguent en sous types en fonction de Cytokératines 5 et 6 (immunohistochimie CK5/6) et aussi le récepteur de facteur de croissance épidermique EGFR dit aussi HER1, il y a des profils CK5/6 positif et EGFR positif et des profils négatifs pour les deux caractères.

II.3. Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus répandue chez les femmes dans le monde et se classe parmi les cancers le plus répandu dans le monde **(Ghoncheh et al ,2016)**passant de 1,7 million de cas survenus en 2005 à 2,4 millions en 2015.**(JAMA Oncol ,2017)**,selon la base des donnée Global Cancer Observatory attribué à l'OMS le nombre de nouveaux cas de cancer de sein à la fin de l'année 2018 a arrivé à 2 088 849 cas légèrement au-dessous du cancer des poumons qui a marqué 2 093 876 nouveau cas pour la même période.

L'enregistrement des cas des cancers se fait de façon systématique dans le monde sous le commandement de l'OMS à travers des registres des tumeurs instaurés dans les différents pays du monde. Au cours des dernières années, le nombre des registres du cancer chapoté par l'OMS en Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie, Libye, L'Égypte) a passée de 1 à 9 et couvre 13% de la population régionale totale **(Roberto Zanetti et al, 2009).**

L'Algérie comporte un réseau des registres de cancer qui couvrent la majorité de la population et elle a été le seul pays dans la région dans laquelle le fardeau du cancer a été mesuré assez régulièrement pendant 20 ans (**Roberto Zanetti et al, 2009). (Tableau 2)(annexe3)**

Le cancer de sein en Algérie selon the Global Cancer Observatory est le premier cancer en incidence en 2018 avec une incidence standardisée ASR égale à 55,6 cas par 100000 habitants et aussi le premier cancer en prévalence sur 5 ans avec 163,11 cas par 100000 habitants**. (Algeria factsheet ; Globocan 2018 - OMS).**

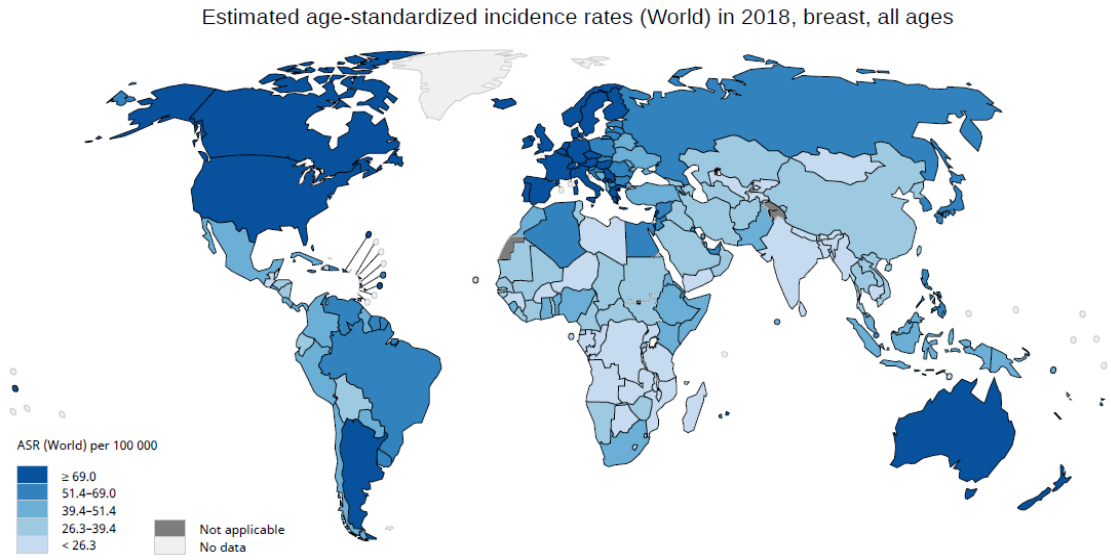


Figure 02: taux d'incidence estimés normalisée dans le monde en 2018 pour tous les ages , **(Source : Algeria factsheet ; Globocan 2018 - OMS)**

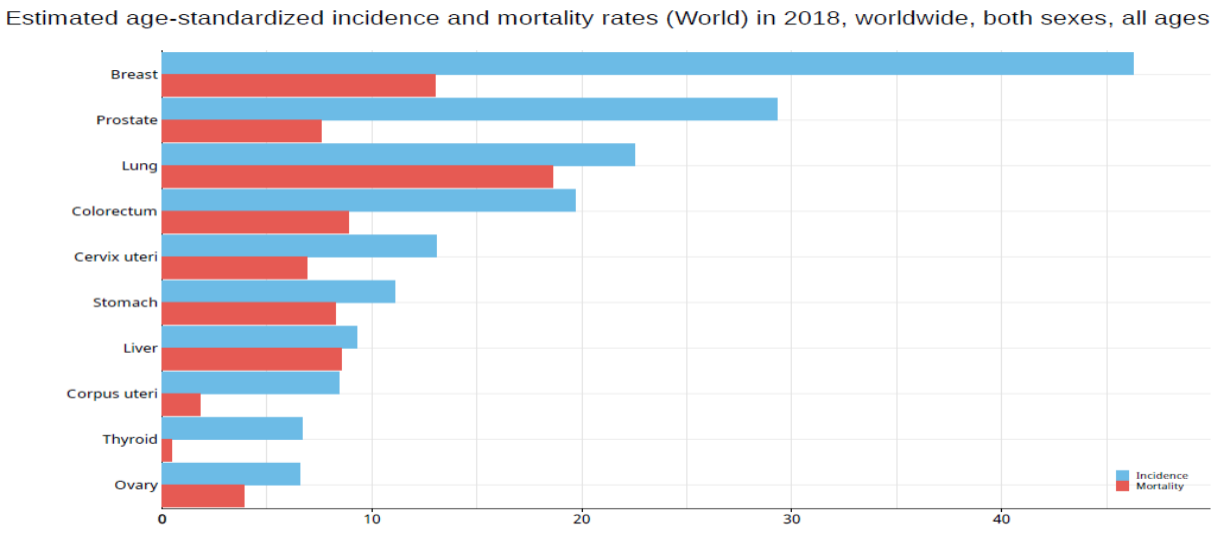


Figure 03: taux estimé d'incidence et de moralité normalisés selon l'Age (dans le monde) en 2018, les deux sexes, tous les âges.

En 2018, sur les 53.076 nouvelles personnes, tous sexes confondus, touchées en Algérie par cette maladie, plus de 29 000 en sont décédées, selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dépendant de l'OMS.

Et selon le Coordinateur du Plan anti-cancer en Algérie, le professeur **M.Zitouni**, avec les 13.000 cas de cancer de sein constatés annuellement en Algérie, se soldant par la mort 3.500 femmes sur la même période, cette affection représente plus de la moitié des divers types de cancers diagnostiqués chez la femme et un quart de celle affectant les hommes et les femmes confondus.

II.4. Les facteurs de risques de développement du cancer du sein

1. Facteurs Sociobiologiques

a. Age et sexe

L'âge est un facteur de risque majeur du cancer du sein. Exceptionnel avant 25 ans, très rare avant 30 ans, son incidence augmente de façon exponentielle jusqu'à l'âge de 45-50 ans où elle ralentit pour continuer d'augmenter ensuite de manière sensible surtout dans les pays à risque élevé**. (Debled, 2003).**

Sur le plan des deux sexes, le cancer de sein est nettement plus fréquent chez les femmes et reste exceptionnel chez les hommes surtout qui sont issu de familles qui portent des gènes d'exposition au cancer de sein.

2. Facteurs génétiques (Histoire familiale et mutations génétiques)

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développé chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans**. (Nkondjock et Ghadiria, 2005)**Les gènes BRCA (BRCA1 et BRCA2 pour Breast Cancer1 et 2) sont les principaux gènes de prédispositions au cancer du sein et au cancer de l'ovaire. Ils sont responsables d'environ 5% des cas de cancers chez des familles présentant une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire **(Stratton et al, 2008).** Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 ont un risque de cancer du sein précoce augmenté d'environ 20 fois**. (Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

3. Facteurs hormonaux

3.1. Facteurs hormonaux endogènes

a. Age précoce des premières menstruations et ménopause

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 hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. (**Nkondjock et Ghadirian, 2005).**

Une puberté plus précoce expose une femme aux estrogènes pendant une plus longue durée au cours de sa vie et l'augmentation correspondante du risque de cancer du sein est estimée à 3% par année en moins à la puberté **(Clavel Chapelon, 2002).**

b. Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans environ, présentent un risque accru de cancer du sein par rapport à celles dont les menstruations cessent précocement. **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

c. Grossesse et parité

Les grossesses menées à terme et l'allaitement diminuent le risque de cancer du sein. L'âge à la première grossesse menée à terme est un facteur connu, plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein augmente, avec une augmentation estimée à +3% par année supplémentaire avant la première grossesse **(Clavel-Chapelon et al, 2002).** La multiparité a un effet protecteur sur le risque de cancer du sein sporadique et cet effet semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchement**. (Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

d. Allaitement maternel

L'allaitement sur une longue période est également un facteur qui diminue le risque de cancer du sein **(Key et al, 2001)**. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4% a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées. **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

3.2. Facteurs hormonaux exogènes

a. Contraception orale

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. Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et du type d'œstrogène. Plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le risque sera important **(Nkondjock et Ghadirian, 2005).**

b. Ovariectomie et traitement hormonal substitutif (THS)

Chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et dans la population générale, l'ovariectomie prophylactique bilatérale réduit le risque de cancer du sein d'au moins 50%. La conséquence de cette chirurgie préventive pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 pré-ménopausées est l'induction d'une ménopause dont les nombreuses conséquences affectent considérablement la qualité de vie**.(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein. Le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 **%.(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

4. Facteurs hygiéno-diététiques

a. Alimentation

Le rôle de l'alimentation dans le cancer du sein est difficile à estimer dans la mesure où ses effets sont complexes. Depuis une trentaine d'années, les facteurs alimentaires mis en cause ont été l'apport énergétique, les graisses alimentaires et les fibres, puis toutes les hypothèses ont plus ou moins été réfutées par les résultats de grandes études prospectives internationales **(WCRF-AICR, 2007).**Il est probable que la

consommation de légumes diminue le risque, les éléments protecteurs restent largement inconnus malgré de nombreuses études nutritionnelles envisageant un rôle possible des caroténoïdes, des folates (vitamine B9), de la vitamine C, de phyto-estrogènes ou de certaines fibres. Une récente étude montre que la relation entre VitamineD et cancer du sein est encore mal connue, des essais cliniques sont encore nécessaires pour déterminer la dose de vitamine D qui jouerait un rôle protecteur dans la maladie**.(Shao et al, 2012)**la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 %.**(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

b. Alcoolisme

A l'heure actuelle, on peut dire de façon convaincante que la consommation d'alcool (plus d'un verre par jour) augmente le risque de cancer du sein **(Shao et al, 2012)**. L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein.L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor**). (Nkondjock et Ghadirian, 2005)**.Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause. (**Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

c. Tabagisme

L'association Tabac et cancer du sein ne fait plus de doute, mais le suivi de la vaste cohorte européenne EPIC apporte aujourd'hui plusieurs précisions importantes. Les chercheurs de l'Inserm qui ont mené ces travaux constatent notamment que le tabagisme passif est aussi délétère que le fait de fumer. Il apparaît en outre que le tabac est plus nocif quand sa consommation débute avant une première grossesse. Les résultats confirment sans ambiguïté que la consommation active de tabac augmente le risque de cancer du sein **(Dossus et coll, 2014).**

d. Obésité et prise de poids

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre .Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels

anovulatoires l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. L'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

e. Activité physique

Un régime alimentaire équilibré et diversifié, associé à une activité physique régulière et un mode de vie sain ont de réels effets sur la prévention de la maladie **(ANSES, 2011**).L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées. **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

5. Facteurs environnementaux

a. Radiations ionisantes

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations**. (Nkondjock et Ghadirian, 2005)**.Il est observé une augmentation du risque de cancer liée aux radiations reçues à un âge jeune, en particulier avant l'âge de 40 ans **(Key, 2001)**. Une augmentation du risque est mentionnée chez les femmes qui ont dû subir des examens diagnostiques thoraciques répétés durant l'enfance et l'adolescence même pour de faibles doses. **(Cutuli et al, 2011)**

b.agents et produits chimiques

Des études in vitro ont identifié plus de 250 composés, appelés perturbateurs endocriniens, qui imitent ou interfèrent avec les estrogènes naturels et qui peuvent aussi stimuler la prolifération des cellules mammaires cancéreuses **(Soto, 1995)**. 216 produits chimiques ont été identifiés qui ont été associés à une augmentation des tumeurs des glandes mammaires .Il s'agit notamment des produits chimiques industriels, des solvants chlorés, des produits de combustion, des pesticides, des colorants, des rayonnements, des sous-produits de désinfection de l'eau potable, des produits pharmaceutiques et hormonaux, des produits naturels et des produits chimiques de recherche **(Rudel, 2007)**

Il ya des doutes envers l'usage des anti transpirants, alors des études épidémiologiques sur l'implication des déodorants ne présentent pas d'argument en faveur d'un lien causale entre antiperspirants et déodorants et cancer du sein, même après avoir exposé des zones rasées**. (Namer, 2008)**, mais il y a des études qui ont été publiées suggèrent l'association (exemple l'étude Américaine de DrK. McGrath publiée en 2003) et l'augmentation de risque mais elles étaient réfutées à la base d'une méthodologie inapproprié et jugées non suffisamment scientifiques.

6. Autres Facteurs

a.Travail de nuit

La durée du travail de nuit semble augmenter le risque de cancer du sein. Le travail posté entraînerait des perturbations du rythme biologique à l'origine de la sécrétion d'une hormone la mélatonine qui favoriserait l'augmentation de la synthèse d'œstrogènes. Le travail posté a récemment été classé comme facteur probablement cancérogène**. (Straif et al, 2007).**

b. Densité mammographique

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau dedensité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie,le risque est multiplié de deux à six fois.**(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**

II.5.La carcinogenèse

Actuellement le cancer du sein est considéré comme une maladie génétique somatique complexe impliquant une accumulation clonale d'altération génétique conférant aux cellules concernées un avantage de prolifération sélectif **(Bertucci et al, 2003).** Le processus de carcinogenèse se déroule selon trois étapes **(Sakheri, 2015)**

a- Initiation : elle est caractérisée par l'existence d'une lésion irréversible de l'ADN. Elle est déclenchée suite à l'action des agents physiques ou chimiques mais aucun agent viral n'a été mis en cause avec certitude pour le cancer de sein. Elle se traduit aussi par

une amplification génique, des délitions géniques, perte d'un ou plusieurs gènes ou par une mutation (activation de proto oncogène ou inactivation de gène suppresseur de tumeur).Les mutations les biens connues de provoquer un cancer de sein restent celles de gène BRCA.

b- Promotion : une surexpression des oncogènes et/ou la répression des gènes suppresseurs de tumeur provoquent une stimulation de la croissance des cellules initiées.

c- Progression : correspond à la phase de l'acquisition de l'indépendance de la croissance tumorale et de l'expression phénotypique de la malignité. A cette phase on assiste au développement d'une masse tumorale avec une néo angiogenèse pour supporter la croissance de la tumeur, après quelque temps les cellules cancéreuses acquièrent la capacité de métastase.

d- La Métastase

La métastase est le processus l'infiltration des cellules tumorales dans les tissus avoisinant à travers la membrane basale.

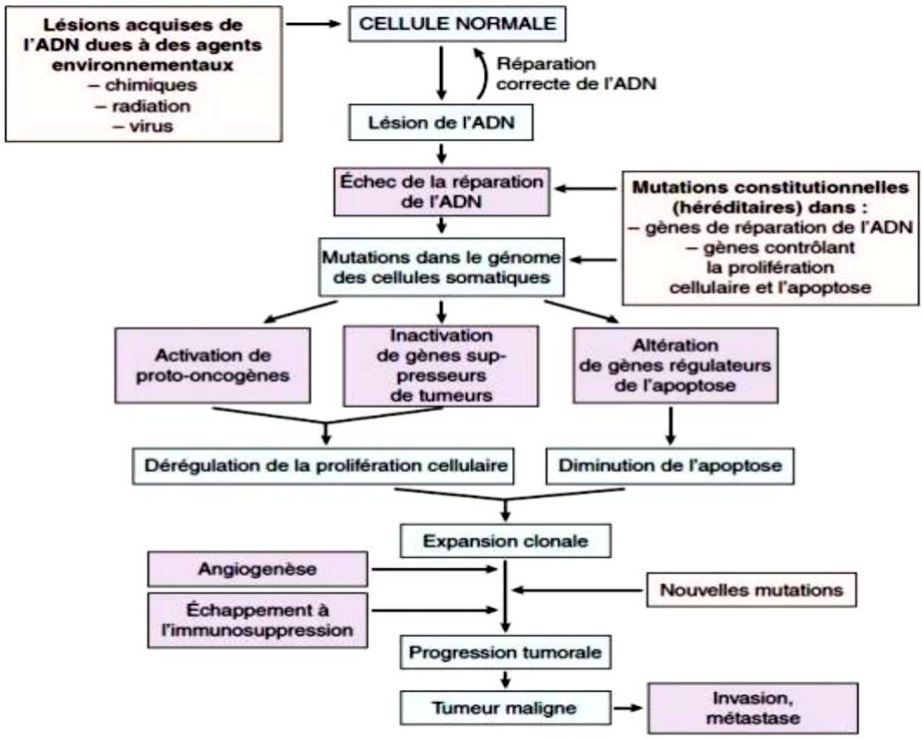


Figure 04: Bases moléculaires de la carcinogénèse **(Knowles et al, 2004)**

II.6.Les gènes impliqués dans le cancer de sein

Les principaux gènes et anomalies génétiques impliquées dans le cancer du sein sont :

- **L'oncogène MYC :** situé sur la région chromosomique 10q26, code pour une protéine membranaire qui régule l'expression de nombreux autres gènes. Il est amplifié et surexprimé dans 30 % des cancers du sein. **(John et al, 2007).**
- **L'oncogène Erbb2 :** situé sur le chromosome 8q12, code pour un récepteur de facteur de croissance. Il est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein. **(John et al, 2007).**
- **L'anti oncogène P53** : situé sur la région 17q13, c'est un gène suppresseur de tumeurs. Il présente une mutation dans 20 à 40% des cancers du sein. **(John et al, 2007).**
- **L'anti oncogène Rb** : situé sur le chromosome 13q14 code pour une protéine qui intervienne dans la réplication d'ADN. Dans 15 à 30% des cancers du sein, ce gène représente des délétions et des mutations **(John et al, 2007).**

- **Les gènes BRCA1 et BRCA2** : situés respectivement au niveau des chromosomes17q21 et 13q12. Ils sont des gènes majeurs de prédisposition héréditaire du cancer du sein. Ils codent pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, la régulation négative du cycle cellulaire et l'apoptose, en plus de la suppression des tumeurs et jouent probablement un rôle fondamental dans la cancérogenèse mammaire **(Couch et al, 2002).**

Chapitre III : Diagnostic du cancer du sein

Le diagnostic du cancer du sein est établi à partir d'un examen clinique, de clichés mammographiques, échographiques et IRM.

III.1.Examen clinique

L'examen clinique, c'est la première étape d'exploration de la glande mammaire. Il permet d'identifier les lésions .La découverte de la tumeur, ou autres anomalies, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant (lors de la palpation). Cet examen est basé sur la réalisation d'un examen minutieux des seins pour préciser la taille de la tumeur, sa mobilité, l'aspect de la peau et de mamelon, les signes inflammatoires et la présence d'hypertrophie des ganglions régionaux **(Sakhri, 2015).**

III.2.Examens d'imagerie

1. Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins dite aussi mastographie. Elle révèle la présence des tumeurs, à l'aide de rayons X de faible énergie, cet examen permet l'obtention des images de l'intérieur du sein et de localiser les différentes anomalies. Cet examen fait appel à deux radiographies par sein, une de face et une en oblique, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein. Le médecin se base sur cet outil pour établir son diagnostic en utilisant le système de classification BI-RADS (Breast

Imaging-Reporting And Data System) de l'American College of Radiology (ACR), pour classer les images mammographiques **(Guejali et Zenati, 2017).**

2. Echographie

L'échographie mammaire est un outil de dépistage rentable, non invasif et largement disponible, qui détecte les tumeurs en faisant rebondir les ondes acoustiques sur le tissu mammaire**,** il augmente les chances de détection du cancer pour les sujets présentant un risque élevé de cancer du sein et aide à identifier les kystes et les masses solides, mais moins efficace par rapport à la mammographie. **(Lulu, 2017)**

3. IRM (imagerie par résonance magnétique)

C'est une technique qui utilise un appareillage lourd émettant des radios ondes dans un champ magnétique sur la partie à examiner. Cette imagerie se repose sur la visualisation des cancers grâce à leur néo-vascularisation après injection d'un produit de contraste. L'IRM présente une sensibilité très supérieure que celle de la mammographie et de l'échographie et elle permet d'estimer la taille et l'étendue de la tumeur. Cet examen permet de détecter des tumeurs de petite taille. (**Guedjali et Zanati, 2017)**

4. La scintigraphie osseuse

Il ne s'agit pas d'une technique de diagnostic du cancer du sein à proprement parler. 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. Le principe repose sur l'injection « d'un traceur radioactif » au niveau d'un organe. Cette substance se fixera au niveau des zones pathologiques comme la zone où se trouve des métastases osseuses et émettra des radiations qui seront recueillis par une caméra spéciale (qui identifie donc des zones d'hyperfixation). Il s'agit d'une technique plus efficace que la radiographie puisqu'elle permet de mettre en évidence des métastases à un stade plus précoce que la radiographie**. (BICAR, 2018).**

III.3. Examen d'anatomopathologie

III.3.1. Cytoponction à l'aiguille fine

La cytoponction est un prélèvement par aspiration qui se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine (de Gauge 21 ou 22) le plus souvent sous contrôle échographique et qui sera suivi d'un examen cytologique. Cette technique de prélèvement est indiquée en cas d'image kystique ou de nodule palpable cependant elle est très dépendante de l'opérateur et de cytologiste qui la pratique, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte**. (GEFFROY, 2010)**.

III.3.2. La biopsie à l'aiguille

La biopsie consiste à un prélèvement d'un morceau de tissu mammaire dans le cas de cancer de sein, qu'il s'agisse de micro-biopsies ou de macro-biopsies, ce prélèvement est fait au moyen d'une aiguille introduite par une petite incision pratiquée dans le sein. C'est un examen rapide (durée < 1 heure) qui ne nécessite pas d'hospitalisation. Une anesthésie locale permet que l'intervention ne soit pas douloureuse.

a. Les micro-biopsies

Elles sont indiquées pour explorer les anomalies de type masses ou opacités, visibles. Elles sont faites sous échographie à l'aide d'un pistolet automatique muni d'une aiguille. Cette technique peut être faite sous contrôle mammographique (micro-biopsie sous stéréotaxie) ou échographique, sous anesthésie locale.

b. Les macro-biopsies

Elles sont indiquées pour explorer les foyers de microcalcifications. Elles sont faites selon la même technique que la biopsie guidée par stéréotaxie, mais avec une aiguille de prélèvement plus large (aiguille creuse qui protège un petit couteau cylindrique rotatif). Cela permet de procéder à plusieurs prélèvements par rotation sans nouvelle piqûre et d'obtenir un échantillon beaucoup plus important (de 35 à 95 mg, contre 20 mg pour une micro-biopsie). Cette technique est commercialisée sous le terme de Mammotome. **(Février, 2015)**

III.3.3.l'examen microscopique de prélèvement

a. Microscopie électronique

Cette technique, par l'utilisation de coupes tissulaires très fines (moins de 100 nm) et de grandissements très importants, permet une étude à l'échelon cellulaire (analyse des constituants d'une cellule, des jonctions intercellulaires, d'éventuels dépôts, inclusion etc.). Les prélèvements doivent être de petite taille (2 à 3 mm), des fixateurs spéciaux doivent être utilisés (glutaraldéhyde, puis acide osmique le plus souvent) avant l'inclusion dans une résine. Des techniques d'immunohistochimie peuvent être adaptées au microscope électronique (notamment par des systèmes de révélation utilisant des billes d'or colloïdal denses aux électrons).L'utilisation du microscope électronique à visée diagnostique est actuellement très réduite (pathologies rares neuromusculaires, rénales ou de surcharge) et elle a été supplantée par l'immunohistochimie, qui permet d'obtenir des résultats plus précis, beaucoup plus rapidement et à moindre coût**.(collège francais ,2011)**

b. Microscopie de fluorescence

La microscopie de fluorescence nécessite d'une part un instrument spécifique et des molécules fluorescentes. Cette technique est majoritairement utilisée sur des échantillons biologiques. Les nombreuses sondes pour les molécules biologiques ainsi que les protéines de fusion fluorescentes comme la GFP sont présentées, ainsi qu'une large gamme de techniques : champ large, confocal, super résolution, coupes optiques, protection des échantillons, vidéo microscopie sur matériel vivant. Un tissu industriel dynamique s'est développé autour de grandes entreprises d'instrumentation, des constructeurs des périphériques (caméras, optomécanique, chimie) et des laboratoires de recherche biomédicale, d'optique, et des compagnies pharmaceutiques. **(Leon espinosa, yves tourneur, 2015)**

III.4. Facteurs pronostiques

Les éléments de pronostic du cancer du sein sont de plusieurs ordres : cliniques, histologiques et biologiques.

III.4.1. Facteurs cliniques

a- La classification TNM

La classification du stade ou l'extension de la Tumeur suit un code standard international, représenté par la classification TNM (Tumeur, Node, Metastasis) **(Brahmi, 2014)**. Cette classification est validée par l'union internationale contre le cancer. **(Fatscher, 2013)** Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie sur le site des tumeurs primitives (T) dans les ganglions lymphatiques régionaux (N) ainsi qu'à distance pour d'éventuelles métastases(M).Chaque lettre est affectée d'un coefficient **(Brahmi, 2014) (Tableau 3, annexe 04).**

D'une façon générale, on associe à ces trois lettres des chiffres (dont la valeur augmente quand la gravité augmente) qui varie de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et sont soit 0 soit 1 pour le M. Cela conduit à un grand nombre de possibilités TNM. **(Hanacha ,2009) (Tableau03, annexe 04).**

La combinaison des trois paramètres T, N, M permet d'établir le stade d'évolution du cancer étudié. **(Le corgne, 2016). (tableau03, annexe 04).**

III. 4.2. Facteurs anatomopathologiques

Les principaux facteurs anatomopathologiques sont :

a. Le type histologique

En général, le type histologique n'est pas un critère utilisé en pratique même si il est reconnu que certains types histologiques sont de meilleurs pronostics tels que : les carcinomes lobulaires, mucineux (colloïdes) et médullaires.

b. La taille tumorale

Elle est liée à l'envahissement ganglionnaire, à un statut ganglionnaire identique l'augmentation de la taille tumorale d'un type de cancer par rapport à un autre est associée à un pronostic défavorable **(Carter et al ,1989).** Une taille tumorale supérieure à 2 cm représente un facteur de mauvais pronostic.

c. L'envahissement ganglionnaire

Le cancer du sein est très lymphophile. L'envahissement ganglionnaire est habituellement considéré comme le plus important des facteurs pronostiques, sa

présence est corrélée à la taille de la tumeur et au grade SBR. D'autres éléments tels que la taille ganglionnaire.

L'importance de l'envahissement et la rupture capsulaire sont également discutées. Les premiers ganglions envahis sont les ganglions qui reçoivent la lymphe drainée de la zone affectée et ils sont dits les ganglions sentinelles (habituellement ce sont les ganglions mammaires internes et axillaires) **(Mauri *et al*, 1999).**

Beaucoup d'équipes s'intéressent au caractère micro métastatique de l'envahissement déterminé par immuno-marquage **(Mauri *et al*, 1999).**

d. Le grade Histo-pronostique

Le grade histologique est un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie des patientes. Ce grade est établi à travers la comparaison d'aspect microscopique des cellules cancéreuses aux cellules normales. Actuellement, le système de Nottingham appelé aussi système de Bloom–Richardson–Elston modifié par Elston et Eliss ou encore système SBR (Scarff-Bloom et Richardson modifiée) modifié par Elston et Ellis est le Grading system le plus utilisé. **(Sigal-Zafrani et al, 2007).**

La méthode du grading consiste à évaluer trois paramètres morphologiques :

- La formation de tubules ou degré de différenciation
- Le pléomorphisme nucléaire ou degré d'anisonucléose
- La fréquence des mitoses.

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Les différents scores sont additionnés pour obtenir le grade histologique global :

- Grade I = score 3-5 (pronostic favorable)
- Grade II = score 6-7 (pronostic intermédiaire)
- Grade III = score 8-9 (pronostic sombre)

Les cancers de grade I sont mieux différenciés, tandis que les cancers de grade III le sont moins. Les cancers indifférenciés ont habituellement une évolution plus grave et plus rapide que les cancers différenciés **(Amat et al, 2002)**

III. 4.3. Facteurs biologiques

Ils existent plusieurs facteurs biologiques impliquer dans l'évaluation de pronostic d'un cancer de sein parmi eux deux facteurs pronostiques et prédictifs majeurs qui sont les récepteurs hormonaux (RH) et l'oncoprotéine HER-2, et qui sont dans le même temps des cibles thérapeutiques et demeurent liés aux signatures multigéniques et la clé de voute du pronostic et des choix thérapeutiques**.(LE CORGNE, 2016)**, il s'ajoutent à ces deux facteurs autres facteurs de seconde importance.

A. Les récepteurs hormonaux (RH)

Les RH sont des récepteurs nucléaires présents dans les cellules des lobules et des canaux galactophores de la glande mammaire normale **(Aranda et Pascual, 2001)**. Ils sont plus fortement exprimés dans les adénocarcinomes lobulaires et canalaires bien différenciés **(Mombelli, 2014)**. Les RH et plus particulièrement les RE et RP sont les seuls marqueurs prédictifs établis dans le cancer du sein **(Chand et al, 2018)**

1. Récepteur aux estrogènes (RO)

Dans les années 1970, **Mc Guire et al** ont montré l'importance clinique de la quantification des RO comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le CS. De nombreuses publications ont ensuite confirmé que le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RO a une valeur pronostique et prédictive importante, la survie globale, la survie sans récidive et la réponse à l'hormonothérapie sont positivement corrélées au taux de RO**. (Zemmouri et al, 2016)**

2. Récepteur à la progestérone(RP)

L'expression des RP est également un élément important dans l'évaluation du CS. Plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP et la survie globale, la survie sans récidive et la réponse à l'hormonothérapie et ceci indépendamment de l'expression des RO. **(Zemmouri et al, 2016)**

La présence de ces récepteurs est évaluée par immunohistochimie (IHC) **(Geffroy, 2010).**

B. HER2

Le récepteur HER2 ou HER2/neu ou encore récepteur p185est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase (**Hélène, 2011)** appartenant à la famille des récepteurs de l'EGF « epidermal growth factor »dite aussi la famille ErbB .C'est un proto-oncogène situé sur le chromosome17q21, retrouvé surexprimé dans 20 à 30 % des cancers du sein **(Descotes, 2002).**La surexpression est observée suite à un développement de résistance à la chimiothérapie, beaucoup de cas de cancer évoluent de statut HER2 négatif ou faiblement positif vers HER2 fortement positif. Cette surexpression est corrélée à une plus grande agressivité tumorale, à un potentiel métastasique plus important, à un risque accru de récidive et à un mauvais pronostic **(Antoine et al, 2010)**. Le principal test pour mesurer la surexpression de protéine de HER2 est l'IHC **(Duffyet al, 2017).**Il y a aussi la méthode FISH (fluorescence in situ hybridization), ELISA et la PCR comme des techniques alternatives à l'IHC.

B.1.Les techniques de détermination du statut HER-2

1. L'immunohistochimie (IHC)

L'IHC Est une technique peu coûteuse, rapide et facilement disponible dans la plupart des laboratoires de pathologie. Elle utilise des anticorps et une réaction enzymatique pour mettre en évidence le niveau d'expression de la protéine HER-2 à la surface des cellules tumorales. La coloration produite par la réaction s'interprète de façon semi-quantitative à l'aide d'une échelle de 0 à 3+, le score 3+ correspondant à une surexpression protéique. (**Gosselin et Dagenais, 2008)**

2. méthodes indirectes comme l'hybridation in situ (ISH)

Ces méthodes visent plutôt à détecter une amplification du gène codant pour la production de la protéine HER-2. L'amplification est une augmentation du nombre de copies du gène par chromosome et serait le mécanisme le plus souvent responsable de la surexpression de la protéine. Le statut HER-2 d'une tumeur présentant une amplification du gène est donc aussi considéré positive**. (Gosselin et Dagenais, 2008)**

3. L'hybridation in situ fluorescente (FISH)

La FISH Est la forme d'ISH la plus connue. Elle utilise des sondes d'ADN marquées d'un fluorochrome qui se lient spécifiquement aux copies du gène et en permettent le décompte. Elle exige plus de temps et un équipement coûteux qui n'est disponible que dans quelques laboratoires de pathologie. Le test FISH semble plus reproductible que l'IHC. vii Le plus souvent, le FISH est effectué à l'aide de deux sondes différentes : l'une spécifique au gène HER-2 et l'autre spécifique au centromère du chromosome 17 (CEP17). Comme une hausse du nombre de copies par cellule du gène HER-2 attribuable à une polysomie 17 ne représente pas une vraie amplification, l'utilisation simultanée des deux sondes permet cette correction**. (Gosselin et Dagenais, 2008)**

4. L'hybridation in situ chromo-génique (CISH)

La CISH est une forme d'ISH qui utilise une réaction chromo-génique pour mettre en évidence les sondes d'ADN hybridées au site du gène. Elle présente un avantage considérable sur le FISH, celui de ne pas exiger d'équipement spécialisé et coûteux. Toutefois, les deux sondes HER-2 et CEP17 ne peuvent être utilisées simultanément et exigent deux réactions séparées d'hybridation. En pratique, il n'est pas rare que la sonde HER-2 soit la seule utilisée pour le CISH. **(Gosselin et Dagenais , 2008)**

5. L'hybridation in situ argentique (SISH)

La SISH est une nouvelle technique d'ISH qui utilise la précipitation d'ions argent pour le repérage des sondes d'ADN hybridées. Cette technique a été adaptée pour une préparation automatisée des lames et un contrôle possible de la polysomie 17**.(Gosselin et Dagenais , 2008)**

6. Les techniques de PCR et de RT-PCR

La PCR en temps réel sont des techniques de biologie moléculaire qui permettent de quantifier le contenu des cellules tumorales en ADN ou en ARN messager (ARNm) spécifique à une séquence génique (HER-2 versus un gène de référence). Elles ont jusqu'à maintenant été utilisées surtout en recherche**. (Gosselin et Dagenais, 2008)**

7. Dosage sérique de l'HER2 par ELISA

La partie extracellulaire de l'HER2/neu appelée Her2-neu ECD ou Her2 sérique se trouve sous forme libre dans la circulation et peut être dosée par la technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) **(Bethune-Volters et al, 2004)**. Deux tests sont approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) pour ce dosage : une technique manuelle et une technique automatisée. Les deux techniques utilisent les mêmes anticorps NB-3 et TA-1 qui sont dirigés contre les différents épitopes du domaine extracellulaire de l'HER2. La limite supérieure de la normale est de 15 ng/mL pour les deux techniques**. (Lüftner et al, 2003)**

Le niveau sérique de l'HER-2/neu est corrélé avec le stade tumoral, le grade et le statut ganglionnaire **(Lüftner et al, 2003)**

C.Les marqueurs de prolifération

C.1.L'antigène Ki-67

Le Ki67 est une protéine nucléaire non histonique, qui est codée par le gène MKI-67,et exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence,G0**.(zemmouri et al, 2016).**Cette protéine sert à garder les chromosomes séparés pendant les différentes phases de mitose (action surfactant).l'expression nucléaire a été enregistrée quantitativement. Au moins 1 000cellules ont étés évaluées pour calculer une estimation moyenne. Sur la base du pourcentage de coloration, l'indice ki67 a été classé en quatre groupes, <14%, 15-24%, 25-44%,> 45% **(Hashmi et al, 2019) (Figure5)**

En effet, les taux de rechute et de mortalité augmentent lorsque les tumeurs comportent une proportion élevée de cellules en phase S **(Mousseau, 2002**). L'index Ki-67 permet d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales qui se fait par une technique immunohistochimique en comptant le pourcentage de cellules présentant un marquage positif de l'antigène Ki-67 **(Mombelli, 2014).**La détermination du pourcentage de cellules en phase S (synthétisant l'ADN) par cytométrie en flux ou en analyse d'image **(Keshgegian et Cnaan, 1995)**

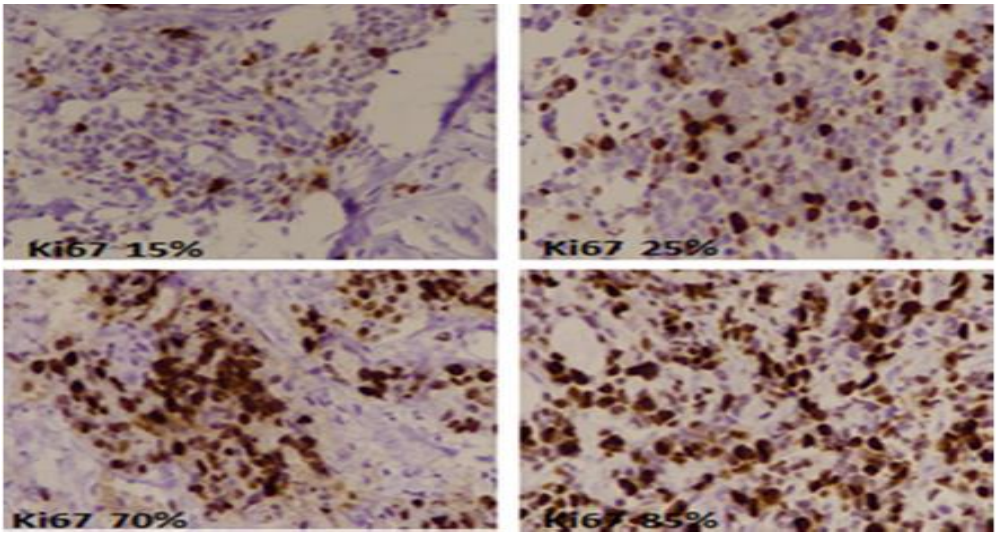


Figure 05: Expression de Ki67 dans le cancer du sein par immunohistochimie. Une coloration nucléaire brune met en évidence les cellules tumorales positives au ki67 **(Hashmi et al, 2019)**

1. Cytométrie en flux

La cytométrie en flux (CMF) est une technique qualitative et quantitative qui mesure et caractérisent individuellement les cellules ou des particules à l'aide des propriétés optiques de ces derniers ou des chromophores introduits sur ce qui est analysé, l'application de la cytométrie en cancérologie permet de faire un comptage des cellules cancéreuses par mesure de contenu en ADN du noyau des cellules en connaissant que les cellules normales contiennent 2n chromosomes et sont dites diploïdes par contre un contenu en ADN différent de 2n chromosomes est anormal et définit une aneuploïdie indiquant une transformation cancéreuse. **(Ranty et al, 2003).**

La technique comporte des étapes de préparation des coupes de 50 mm d'épaisseur, inspirées de la méthode de Hedley, à l'aide d'un microtome et à partir d'un bloc inclus en paraffine. Les coupes seront déparaffinées par des passages successifs dans des bains de xylène, déshydratées progressivement dans des bains d'alcool de concentrations décroissantes puis rincées dans de l'eau distillée. Ensuite les coupes vont être soumises

à l'action d'une enzyme (1 ml de pepsine à 0,5 % dans une solution de sodium à 9), puis rincées dans une solution de tampon PBS (phosphate salin)ensuite les coupes passeront à un autre traitement enzymatique par 0,5 ml de RNAse. La coloration des noyaux est réalisée par de l'iodure de propidium, qui s'intercale sur la molécule d'ADN**. (Ranty et al, 2003).**

La lecture est effectuée ensuite sur un cytomètre (Epics XL, Coulter Beckman) équipé d'un laser argon qui émettait à 488 nm ; la fluorescence réémise spécifique du colorant est recueillie à 625 nm. La détection et la mesure de la fluorescence émise par l'iodure de propidium, sur la suspension cellulaire obtenue à partir des coupes en paraffine, permettaient une quantification de la teneur en ADN de l'ensemble des cellules d'un fragment tissulaire et d'établir un histogramme ou une courbe du cycle cellulaire. Cet histogramme permet de déterminer l'index d'ADN tumoral (DI) **(Ranty et al, 2003)**. Cet index d'ADN est établi par comparaison du contenu en ADN du tissu tumoral avec un tissu histologiquement non-tumoral, ce dernier devenant le tissu de référence « normal » en contenu d'ADN : Ce tissu de référence est qualifié « d'ADN-diploïde » ; son index est de 1. Si le contenu en ADN (en G0 ouG1) du tissu à étudier se superpose au contenu en ADN (en G0 ou G1) du tissu de référence son index d'ADN sera de 1/1 = 1. Il sera donc ADN-diploïde. Si le contenu en ADN du tissu à étudier ne se superpose pas à celui du tissu de référence normal, son index d'ADN sera X/1 [ne] 1. Le tissu tumoral sera ADN-aneuploïde (DI [ne] 1) (ne = aneuploïdie). (**Ranty et al, 2003).**

2. Immunohistochimie

Cette technique permet d'identifier et de localiser des protéines spécifiques sur unecoupe de tissu qui est préalablement fixée au formol et incluse en paraffine **(Véronique, 2010).**

Elles s'effectuent sur des lames non colorées (lames « blanches ») après déparaffinage éventuel. Si l'antigène recherché est présent dans le prélèvement, il fixer à l'anticorps marqué, et le point précis où se trouve le complexe antigène-anti corps apparaîtra au microscope optique**. (Ranty et al, 2003).**

L'étude immunohistochimique permet d'établir une classification de biologie moléculaire des cancers du sein.

Tableau04 : Classification moléculaire des cancers du sein **(Camilo et Thomas, 2016).**

Critères	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal like (triple négatif)
Immunohistochimie	RO+ /RP+ Her2- Ki6<14%	RO+ /RP+ /Her2+ OU RO+ /RP+ /Her2- Ki67>14%	RO- / RP Her2+	RO- / RP- /Her2-

c-2. Gène P53

La P53 est un produit d'anti-oncogène localisé sur le chromosome 17 en p13, 1 et codant pour une phosphoprotéine nucléaire, sa surexpression était significativement liée au risque élevé de rechutes locales chez des femmes traitées de façon conservatrice et sans irradiation. Des mutations de ce gène ont été identifiées dans environ un tiers des carcinomes mammaires **(Delaloge et al, 2005)**

De nombreuses études ont déjà démontré que la présence de mutation p53 est associée à un mauvais pronostic des patients atteints d'un cancer et à une mauvaise réponse aux radio/chimiothérapies. **(Colomb, 2019)**

Dans les cancers avec une mutation p53, il y a donc une forte proportion de résistance. La recherche de la mutation p53 dans les cellules cancéreuses serait donc un moyen

d'adapter la prise en charge du patient. Si le patient ne présente pas de mutation p53, il devrait y avoir une réponse au traitement, alors que la présence de mutation laisse penser à l'apparition rapide d'une résistance. Pour pallier ce problème, des chercheurs essaient de mettre en place des thérapies combinées, qui permettraient de restaurer la fonction de p53 mutée et donc de répondre favorablement aux traitements. **(Colomb., 2019)**

D.Autres facteurs

1. L'expression de *bcl-2*

La Bcl-2 est une protéine anti apoptotique qui serait un marqueur de bon pronostic **(Delaloge et al, 2005)**. Elle est associée à l'expression des récepteurs à l'œstrogène et s'accompagnerait d'une survie sans rechute plus longue et d'une meilleure réponse au tamoxifène.

2. La cathepsine D

La cathepsine D est une enzyme lysosomiale responsable de la dégradation et l'activation par clivage des protéines intracellulaires dont des facteurs de régulation et elle est impliqué dans l'apoptose, cette protéine serait surexprimée dans les cancers du sein de mauvais pronostic : grade histologique élevé, taille importante, envahissement ganglionnaire **(Gion et al, 1995)**. Elle est associée à un risque accru de rechute et à une diminution de la survie sans récidive. Cependant, l'expression de la cathepsine D par les cellules tumorales ne semble pas représenter un facteur pronostique indépendant **(Fitzgibbons et al, 2000).**

Chapitre IV : Les marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont des molécules présentes à des concentrations plus élevées dans les urines, le sang ou les tissus de malades atteints de certaines pathologies. Les marqueurs tumoraux sont produits par la tumeur elle-même ou par l'organisme, en réponse à la présence de certains cancers ou de certaines pathologies non cancéreuses. **(Vinatier et al, 2001)**

Les marqueurs se distinguent en marqueurs spécifiques liées à un type de cancer qui sont peu nombreux et des marqueurs généraux retrouvés dans plusieurs types de cancers.

IV.1.Les marqueurs tumoraux du cancer du sein

Les marqueurs sériques les plus utiles pour le cancer du sein sont le CA 15.3 (ou BR 27.29) et le CEA, mais en raison de leur faible sensibilité, ils ne peuvent pas être recommandés pour le dépistage ou diagnostic précoce, ils peuvent être utile dans le diagnostic précoce des métastases à distance**. (MOLINA et al, 2005)**

IV.1.a. CA15.3

Le CA 15-3 (CarbohydrateAntigen15-3) c'est le marqueur sérique le plus utilisé dans les cancers du sein. Sa demi-vie plasmatique n'est pas précisément connue. Il s'agit d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire (300 à 400 kDa) qui appartient à la famille des mucines. Le CA 15-3 est, plus précisément, l'un des épitopes du produit d'expression du gène MUC-1, codant la glycoprotéine PEM (PolymorphicEpithelim Mucin), dont il existe plusieurs variants. Les produits du gène MUC-1 sont impliqués dans la cancérogenèse notamment des tumeurs épithéliales à plusieurs niveaux , ilspeuvent activer l'oncogène Ras, au carrefour de nombreuses voies de signalisation intracellulaire, et donc favoriser la prolifération et la survie des cellules cancéreuses ; ils peuvent avoir un rôle dans l'invasion en servant de ligand à l'ICAM-1 (InterCellular Molécule) et ainsi faciliter l'attachement des cellules tumorales à l'endothélium enfin,

ils semblent jouer un rôle immunosuppresseur en inhibant les lymphocytes activés. **(DALENC, 2006).**

IV.1.b. CEA

Le CEA est une glycoprotéine, pertinente pour l'adhésion cellulaire, et a été le premier antigène tumoral étudié. Les taux sériques d'AEC peuvent augmenter lorsque l'inflammation ou le cancer impliquent des tissus endodermiques, tels que les tissus gastro-intestinaux, pancréatiques et mammaires. **(CHENG et al ,2017)**

VI.2.Autres marqueurs tumoraux

VI.2.a. CA 125

Le CA 125 est un antigène de type mucine haut poids moléculaire, présent en grandes quantités au sein de l'épithélium embryonnaire cœlomique. Ce marqueur est défini par la reconnaissance de l'anticorps monoclonal OC125, utilisé pour le dosage .il est absent du tissu ovarien normal, mais exprimé dans plus de 80% des cas de cancer épithéliaux non mucineux de l'ovaire **(Biomnis, 2012)**

Dans le cancer de l'ovaire le CA125 est la molécule la plus étudiée et utilisée.**(vinatier et al, 2001**)En pratique, le dosage du CA 125 est parfois associé à celui du CA 15-3 et de l'ACE dans le bilan d'extension des cancers du sein pour détecter les métastases à distance (MAD) ou l'inflammation des séreuses (IS) **(Lafont et al, 2018)**

IV.2.b. CA 19-9

L'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9) est un marqueur tumoral largement utilisé. Mis en évidence à l'origine dans une tumeur colorectale, l'indication majeure de son dosage sérique se situe dans la surveillance post chirurgicale et thérapeutique du cancer du pancréas**. (Barbieret Galvain , 1989)**

L'augmentation de CA19-9 est rare dans les deux cancers du sein (précoce et de rechute). Chez les patientes atteintes du cancer du sein, en particulier celles qui ont subi une chimiothérapie et/ou radiothérapie, il existe un risque de développer un deuxième néoplasie**. (Vassilios et al, 2006)**

Chapitre V : La prise en charge thérapeutique du cancer du sein

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie).

Le choix des thérapeutiques dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général du patient**. (MERMOUNE et HAFDI, 2018)**

Généralement ce qui existe en pratique c'est des protocoles de traitement mixtes qui couple la radiothérapie la chirurgie et une polythérapie médicamenteuse.

V.1.La chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de cancer du sein. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique. Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein : la tumorectomie (traitement conservateur) et la mastectomie (traitement radical),qui sont systématiquement associées au curage axillaire homolatéral. Le choix, entre ces deux options thérapeutiques, dépend de différents facteurs :

• la tumeur elle-même, l'exérèse devant être uni-centrique, les marges saines et les résultats esthétiques acceptables

• la patiente, qui ne doit présenter aucune contre-indication (antécédents pathologiques, grossesse…) à cette option thérapeutique **(CLERE, 2016).**

V.1.a. La mastectomie

La mastectomie est une intervention visant à pratiquer l'exérèse monobloc de la glande mammaire, un curage axillaire et une conservation des muscles grands et petits pectoraux. En cas de mastectomie totale, une reconstruction mammaire peut être

proposée à la patiente qu'il convient d'informer de ses modalités techniques. Dans le cas où une radiothérapie et/ou chimiothérapie post opératoires sont indiquées, la reconstruction immédiate**. (CLERE, 2016).**

V.1.b. La tumorectomie

La tumorectomie est indiquée dans le traitement de tumeurs de petites tailles (2 cm) ou un peu plus grosses si les seins sont suffisamment volumineux. L'exérèse de la lésion palpable doit se faire au large et garantir un résultat esthétique correct**. (CLERE, 2016).** La chirurgie peut également être accompagnée de l'exérèse d'un ganglion sentinelle pour évaluer l'atteinte ganglionnaire. Si le résultat est positif ou si l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pu avoir lieu, un curage axillaire peut être préconisé. Le curage consiste à retirer une dizaine de ganglions afin d'examiner la présence de cellules tumorale **(JUDITH, 2019)**

V.2. La radiothérapie

La radiothérapie consiste à détruire les cellules cancéreuses par exposition à une dose précise de rayonnement ionisant qui engendre un stress oxydant et des lésions d'ADN dans les cellules et déclenche les cascades d'apoptose. La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle permet de diminuer de 60 % le risque de récidive locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice. Cependant, différents obstacles sont rapportés : proximité d'organes critiques, prise en charge de volumes cibles parfois volumineux ou variations anatomiques d'une patiente à une autre**. (MERMOUNE et HAFDI, 2018)**

V.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments cytotoxiques agissant sur les mécanismes de la division cellulaire, soit avant un traitement locorégional (néo-adjuvante) dans le but de rendre les tumeurs inopérables opérables, améliorer la qualité de la chirurgie, espérer un traitement conservateur et améliorer la survie globale ; soit après le traitement locorégional (adjuvant) dans le but de diminuer le risque de récidive et d'améliorer la survie globale **(SALHI, 2017)**.

La chimiothérapie de cancer de sein englobe diverses molécules dont les plus utilisées sont les taxanes, (Docétaxel, Paclitaxel et Cabazitaxel) les dérivées de la moutarde à l'azote (comme la cyclophosphamide), les sels de platine (carboplatine), les anthracyclines (doxorubicine) et les antinucléotides (les fluoropyrimidines notamment le 5-fluorouracile, la gemcitabineet la capécitabine), ces molécules peuvent être accompagnées avec une thérapie ciblée.

Dénomination commune internationale	Spécialité	Classe pharmacologique
Cyclophosphamide	Endoxan	Moutarde à l'azote (alkylant)
Docétaxel	Taxotere (TXT)	Taxane (poison du fuseau)
Doxorubicine	Adriamycine	Anthracycline (intercalant)
Epirubicine	Farmorubicin	Anthracycline (intercalant)
Paclitaxel	Taxol	Taxane (poison du fuseau)
5 fluoro – uracile (5-FU)	Fluoro Uracile	Antipyrimidique (antimétabolite)

Tableau05: Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement ducancer du sein **(Clere, Nicolas, 2016)**

On distingue :

V.3.A. Chimiothérapie adjuvante

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants : une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm, un grade histologique élevé (SBR II ou III), l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, un âge au diagnostic de moins de 35 ans**. (GEFFROY, 2010).**

V.3.B. Chimiothérapie néo-adjuvant

La Chimiothérapie néo-adjuvant correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie). Elle a été

introduite dans les années 1970, dans le but de réduire le stade de la maladie localement avancée (inopérable) et de la rendre opérable **(ASSELAIN et al, 2018).**

V.3.C. Les protocoles de chimiothérapie

Tableau06:les protocoles usuels de la chimiothérapie selon le type d'utilisation **(ACRAGAY-GENECO, 2018)**

Adjuvant	Néo-adjuvant	Cancer avancé
FEC (CMF) Docétaxel (TAC) Farmo 1-8 EC-Taxol EC-Taxol + Herceptin	FEC (CMF) Docétaxel EC-Taxol EC-Taxol + Herceptin	SIM Docétaxtel (Txt) Txt - 5-FU Txt - navelbine Txt - Herceptin FUN Navelbine - TTP Navelbine - Herceptin Xéloda -…..

V.3.C-1. Les protocoles de Chimiothérapie adjuvant

Tableau07: protocoles de chimiothérapie adjuvant pour les tumeurs HER2 négatif **(ACRAGAY-GENECO, 2018)**

Traitements	Tumeurs HER -
Habituels	• 3-4 FEC100 suivis de 3-4 Taxotère 100 - 5FU optionnel • 4 AC ou 3-4 (FEC100 + 12 Taxol hebdomadaire sans pause • 4 Taxotère - Cyclophosphamide (femmes âgées, maladie limitée N-)
Alternatives	• AC60/EC75 dose dense q2W x 4-6 suivis de 12 Taxol hebdomadaire ou 4 Taxotere • FEC100 x 6 (contre-indication aux taxanes)

	• 6 Taxotère -cyclophosphamide (contre-indication aux anthracyclines ou déjà traitée par anthracyclines)

Tableau 6 : protocoles de chimiothérapie adjuvant pour les tumeurs HER2 positif **(ACRAGAY-GENECO, 2018)**

Traitements	**Tumeur HER+**
Habituels	*3-4 FEC100 suivis de 3-4 Taxotère ⇒ trastuzumab à partir du Taxotère pendant 1 an *AC-TH : 4 AC/FEC100 suivis de 12 Taxolhebdomadaire ⇒ Trastuzumab à partir du Taxol pour 1 an *4-6 Taxotère Cyclophosphamide + trastuzumab
Alternatives	*TCH : Taxotère - Carboplatine x 6, Trastuzumab dès la première cure *Paclitaxel hebdo 12 injections + Trastuzumab 1 an (cancers du sein T1 N-) *Herceptin sous cutanée en option après la phase de chimiothérapie, pour l'entretien

V.3.C -2. Les protocoles de Chimiothérapie néo-adjuvante

Tableau 7 : protocoles de chimiothérapie néo-adjuvant pour les tumeurs HER2 négatif **(ACRAGAY-GENECO, 2018)**

Traitements	Tumeur ne surexprimant pas HER2
Habituels	*****3-4 FEC100 suivis de 3-4 Taxotère 100 *4 AC ou 3-4 FEC100 + 12 Taxol Hebdoma4daire sans pause
Alternatives	*AC60/EC75 dose dense q2w x 6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Taxotère *6 Taxotère- cyclophosphamide si contre-indication aux anthracyclines

Tableau 8 : protocoles de chimiothérapie néo-adjuvant pour les tumeurs HER2 positif**(ACRAGAY-GENECO, 2018)**

Traitements	Tumeur surexprimant HER2
Habituels	*3-4 FEC100 suivis de 3-4 Taxotère, Trastuzumab à partir du Taxotère, pour 1 an *AC-TH : 4 AC/FEC100 suivis de 12 Taxol hebdomadaire,Trastuzumab à partir du Taxol pour 1 an Pertuzumab (stade III)
Alternatives	*6 Taxotère- cyclophosphamide + trastuzumab (En cas d'exposition antérieure aux anthracyclines) Trastuzumab pour 1 an au total

V.4. L'Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement efficace du cancer du sein, bien toléré et peu toxique. La détermination des récepteurs hormonaux permet de sélectionner les femmes qui tireront bénéfice de ce traitement. **(Delozier ,2010)**

L'hormonothérapie est basée, soit sur la privation en estrogènes des cellules tumorales, soit surle blocage des RE :

1- La privation en estrogènes des cellules tumorales peut être réalisée par la suppression ovarienne, quelles qu'en soient les modalités :

a- Chez la femme jeune, cette suppression peut être réalisée de différentes façons :

- Suppression ovarienne définitive par chirurgie

- Suppression ovarienne définitive par radiothérapie
- Suppression ovarienne temporaire par blocage de l'axe gonadotrope en utilisant des analogues de LH–Releasing Hormone (LH-RH) dits aussi analogues de la Gonadotropin-releasing hormone.

b- Chez les femmes ménopausées, la privation est réalisée par l'inhibition de la synthèse des œstrogènes à l'aide des inhibiteurs de l'aromatase comme la létrozole et l'exémestane.

2- Le blocage des récepteurs des œstrogènes(RE)est réalisé par des antiestrogènes sélectifs comme le tamoxifène et Fulvestrant**.(Delozier ,2010)**

V.5. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont utilisées pour bloquer certains mécanismes biologiques spécifiques des cellules cancéreuses afin de limiter la croissance tumorale, cette thérapie est le résultat d'avancement des connaissances de la biologie de cancer et se compose soit de petites molécules chimiques ou soit des anticorps.

A. Les anticorps anti HER2

A.1. Le Trastuzumab (Herceptin®)

Le trastuzumab est un anticorps humanisé qui a établi son efficacité contre le cancer du sein avec une surexpression ou une amplification de l'oncogène HER2. La norme de soins est de 6 à 12 mois avec trastuzumab adjuvant. Le trastuzumab fait partie de la famille des anticorps monoclonaux bloquant le récepteur HER2par inhibition de dimérisation des unités HER2. Il réduit de moitié le risque de rechute chez les patientes HER2 + et d'environ un tiers de la mortalité **(Goldhirsch et al, 2013).**

A.2.Le Trastuzumab emtansine (T-DM1)

C'est un conjugué anticorps-médicament (antibody- drugconjugate ADC), est conçu pour inhiber la voie de signalisation de HER2 et délivrer l'agent chimiothérapique DM1appelé aussi mertansine directement à l'intérieur des cellules cancéreuses HER2-positives. Le DM1 est un macrolide cytotoxique de la famille des maytansinoides qui

inhibe la polymérisation des tubulines et la formation de fuseau mitotique. Le Trastuzumab emtansine offre à la fois les avantages potentiels du Trastuzumab et le mode unique de libération ciblée de l'agent chimiothérapique, ce qui devrait se traduire par une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables. Utilisé en première ligne métastatique ou en cas d'échec au Trastuzumab. (**Girish et al, 2012).**

A.3. Pertuzumab

Un anticorps monoclonal humanisé anti-HER2 qui inhibe la dimérisation de récepteur HER2 avec HER3, possède un mécanisme d'action complémentaire de celui du trastuzumab,et la thérapie combinée avec les deux anticorps a montré une activité prometteuse et un profil de sécurité acceptable dans les études de phase 2 impliquant des patients avec un cancer du sein HER2-positif. **(Baselga et al, 2012).**

B. Bevacizumab

Le bévacizumab (Avastin) est un anticorps monoclonal humanisé anti-angiogénique contre le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) A, son usage avec la capécitabine et la gemcitabine s'est avéré améliorer les résultats lorsqu'ils sont ajoutés aux taxanes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. **(Bear et al, 2012).**

C. Lapatinib

Le lapatinib est une petite molécule donnée comme traitement oral. Il s'agit un inhibiteur de tyrosine kinase deHER2 et EGFR qui a également montré une activité chez les femmes ayant un cancer du sein métastatique HER2 positif. **(Robidoux *et al,* 2013).**

V.6. L'immunothérapie

L'immunothérapie est une thérapie relativement nouvelle, elle vise à éliminer les cellules tumorales en stimulant le propre système immunitaire du patient cancéreux. En effet, les cellules tumorales sont des cellules du soi et de ce fait peu antigéniques ou pas

reconnues par le système immunitaire d'où la nécessité de renforcer ce dernier pour qu'il détecte plus efficacement les cellules tumorales à détruire. Il existe différents types d'immunothérapies : l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active. **(Aline, 2017)**

V.6.A. L'immunothérapie passive

L'immunothérapie passive repose sur l'utilisation d'agents immunologiques qui vont cibler directement les cellules tumorales. Elle est basée soit sur l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes tumoraux, soit sur le transfert de lymphocytes T dirigés directement contre les cellules tumorales**. (Aline, 2017)**

V.6.B. L'immunothérapie active

L'immunothérapie active consiste à solliciter directement le système immunitaire du patient. L'immunothérapie active peut être spécifique (vaccins anti-cancéreux) ou non spécifique (injection de cytokines ou de produits extraits de micro-organismes pathogènes). **(Aline ,2017)**

Dans cette catégorie, il y a l'avènement de nouvelles stratégie de traitement par actions sur les points de contrôle immunitaire (immunechekpoints), ici nous pouvons citez l'innovation de l'atézolizumab qui est un anticorps qui bloque l'interaction de la PD-L1 (programme death cell protein ligand) avec PD-1 (programme death cell protein) et le CD80 cette interaction est responsable de la tolérance ou la réduction de l'activité des lymphocyte T envers les cellules qui expriment la PD-1, la levée de cette inhibition rend les LT plus sensibles et capable de reconnaitre les cellules cancéreuses qui surexpriment la PD-1. L'altézolizumab a été récemment approuvé (en mars 2019) pour l'usage contre le cancer de sein triple négatif aux Etats-Unis.

Partie pratique (II)

Chapitre VI : Méthode et Matériel

Ce travail est conçu sous forme d'une étude observationnelle rétrospective, réalisé en 2020, à propos d'une série de malades prises en charge pour cancer du sein dans le service de l'oncologie du centre anti-cancer de Blida (CAC).

VI.1 Objectifs de l'étude

a. L'Objectif principale

Évaluation de rôle des marqueurs tumoraux dans la prédiction de la survie sans progression des patientes atteintes de cancer de sein issue de centre anti cancer de Blida suivie durant la période de 2017 à 2020.

b. Les Objectifs secondaires

- Etude des caractéristiques de la maladie et de la population de notre série.
- Evaluation de la prise en charge thérapeutique et la survie des patientes atteintes de cancer du sein.

VI.2 Lieu et période de l'étude

L'étude a été réalisé au niveau de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Anti-Cancer siégé au niveau de Centre Hospitalo-Universitaire Frantz Fanon à Blida – Algérie, durant la période entre le mois de février et aout 2020.

VI.3. La population de l'étude

La population de l'étude est composée de 173 patientes atteintes de cancer de sein issue de service d'oncologie de centre anti cancer de Blida suivie durant la période de 2017 à 2020.

Les dossiers des patientes sont triés en fonction des critères de sélection (critères d'inclusion et d'exclusion) suivantes :

A. Les critères d'inclusion

- Les patientes suivies pour un cancer du sein au service de l'oncologie du centre anti-cancer de Blida (CAC) durant la période 01/01/2017 -01/02/2020.
- Les cas de cancer du sein avec confirmation histologique.
- Les patientes sous traitement ou déjà traitées

B. Les critères d'exclusion

- Femmes perdues de vue avant la confirmation histologique du cancer du sein
- Dossiers médicaux incomplets ou introuvables
- Les patientes non encore traitées

VI.2. Matériels

Afin de réaliser ce travail, Nous avons consulté les dossiers médicaux des femmes ayant un cancer mammaire, les informations sont collectées sur un canevas **(Annexe01).**

Les données sont traitées à l'aide des logiciels statistiques suivants : Excel, SPSS version 26 et STATA version 13.

VI.3. Méthodes

VI.3.A. Le plan de l'étude

L'étude est conçue sous forme d'une étude observationnelle rétrospective, l'étude est organisée en parties

- Etude descriptive de la population

- Etude descriptive des caractéristiques de la maladie cancéreuse
- Analyse de la survie sans progression globale
- Analyse de survie stratifiée
- Analyse de la performance prédictive de marqueur CA15.3

Pour réaliser une analyse de survie sans progression, pour cela certains paramètres de suivi sont définies :

- **Date de l'origine** : c'est la date de l'entrée dans l'étude, selon notre étude elle correspond à la date de début de traitement.
- **Date de point** : c'est la date de la fin de l'étude et correspond à la date de la dernière vérification des dossiers qui est fixée au début de février 2020.
- **Date de dernière nouvelle** : correspond à la date de dernière information collecté pour une patiente survivante ou supposée survivante sans progression, pour le cas d'une progression elle sera la date de survenue de la progression
- **Temps de participation** : c'est le temps écoulé entre la date d'origine et la date de dernière nouvelle si cette dernière est avant la date de point si non la date de point la remplace.

Les critères de réponse et d'échec

Pour l'évaluation de la performance de marqueur tumorale, nous avons imposées les critères de réponses et d'échec suivant en fonction de marqueur CA 15.3 et la clinique des patientes :

- **Echec apparent** : est un cas d'augmentation des valeurs de CA15-3 après la fin de traitement au-delà de seuil significatif de l'analyse c'est-à-dire 25 unités.
- **Echec réel** : coïncide avec un décès après ou au moment de traitement, ou une métastase ou changement de protocole suite à une absence de réponse ou passage à une deuxième ligne de traitement suite à une progression

- **Réponse apparente** : diminution dans les valeurs de CA15-3 dans les zones de signification c'est-à-dire le premier contrôle était élevé au-delà de 25 Unités et le second bas par rapport au premier même s'il tombe au-dessous de 25 unités
- **Réponse réelle** : nous allons la définir comme les cas qui terminent leurs traitements et restent vivantes au moment de second contrôle et sans passage à une autre ligne de traitement ni avoir une métastase ou changement de traitement.
- **Faux échecs** : sont des échecs apparents mais qui coïncident avec les caractères d'une réponse réelle.
- **Fausses réponses** : sont des réponses apparente mais coïncident avec des échecs réels.

VI.3.B. Les paramètres de suivi

Les paramètres de suivi dans l'étude sont les marqueurs tumoraux :

Le paramètre principal : le marqueur CA 15.3 (antigène de la mucine 1)

Les paramètres secondaires :

- Le marqueur CEA (l'antigène carcino embryonnaire)
- Le marqueur CA 125 (antigène de la mucine 16)
- Le marqueur CA 19.9 (le tetrasaccharide sialylé de l'antigène de Lewis)

Vu que seulement le CA 15.3 qui est un paramètre dosé en routine et qui a plus une indication dans le cancer de sein, il a été choisi comme le paramètre principale, les autres marqueurs sont occasionnellement dosés et non spécifiques de cancer de sein.

Ces antigènes sont dosés par des techniques immuno-enzymatiques notamment ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) et des techniques immuo-radiométriques.

VI.3.C. Le recueil des données

Nous avons procédé au tirage des dossiers du cancer du sein répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion à partir des archives d'hospitalisation.

Le recueil des données a été effectué dans le cadre du respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.

VI.3.D. L'analyse des données

Les tableaux des données ont été préparé sur Excel, l'analyse descriptive et de survie ont été fait sur les logiciels STATA 13 et SPSS 26, les graphiques sont aussi réalisés sur ces mêmes logiciels.

La classification anatomopathologique utilisée pour classer les tumeurs malignes du sein est la classification TNM 8ème édition 2017 **(l'AJCC, 2017) (Annexe 04).**

Les données censurées

Les données censurées correspondent aux données des patientes perdue de vue ou d'une progression non définie ou de date d'origine inconnue alors ces deux derniers types sont exclue dès le début dans l'analyse de survie.

VI.4. Les contraintes de l'étude

L'étude porte sur une série statistiques limitées à cause des contraintes de temps et les circonstances à travers lesquelles le pays passe en 2020.

La pandémie de coronavirus SARS-CoV-2connu aussi sous l'abréviation COVID-19 avait un impact énorme sur le déroulement de l'étude ce qui nous a obligé de limiter

le travail sur les patientes ayant un suivi maximal de 3 ans seulement et de faire un traitement des données à distance.

Les informations incomplètes des dossiers de certaines patientes aussi pose aussi un défi dans le traitement des données.

Chapitre VII : Résultats et Analyse

VII.1-Etude descriptive de la population

VII.1.1. La taille de l'échantillon

Notre échantillon d'étude est composé de 173 patientes atteintes de cancer de sein qui suivent dans le service de l'oncologie du centre anti-cancer de Blida (CAC).

VII.1.2. La distribution de la population selon l'âge

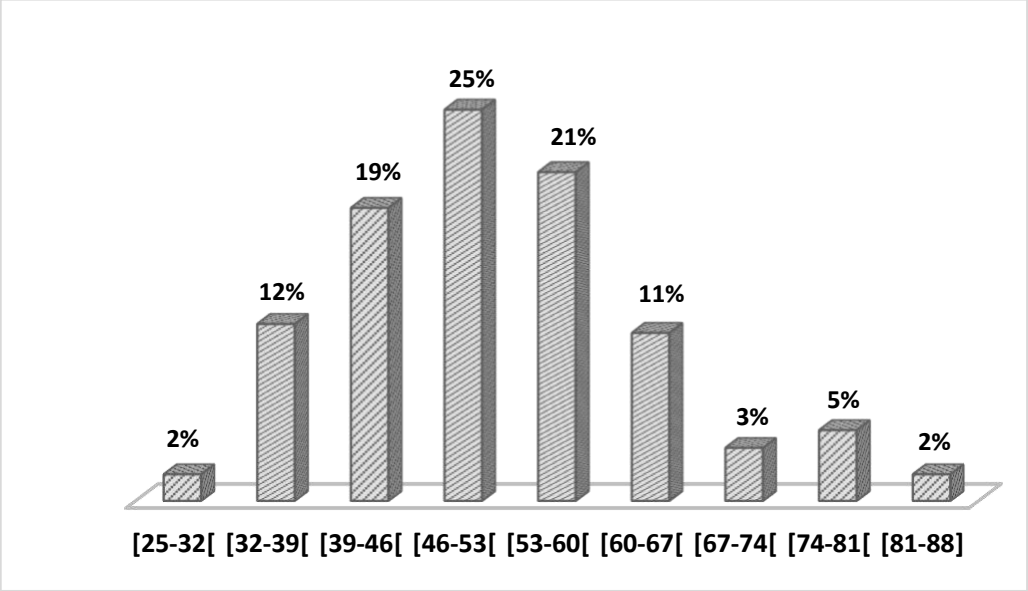


Figure 06 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge au moment du diagnostic.

La distribution montre une asymétrie vers la droite et présence de deux pics dans la distribution. La moyenne d'âge est de 51.5 ans avec un écart type de 12 ans. Les âges extrêmes étaient de 25 et 88 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 46 et 53 ans avec un taux de 25%, il s'agit de la tranche d'âge ciblée par le programme national de détection précoce. La répartition de la population est représentée dans la figure si dessus **(Figure06).**

VII.1.3. La distribution de la population en fonction de sexe

Notre population est composée exclusivement des femmes.

VII.1.4. La distribution de la population selon les régions

L'étude de la répartition des cas selon leur origine géographique est résumée dans le graphique suivant :

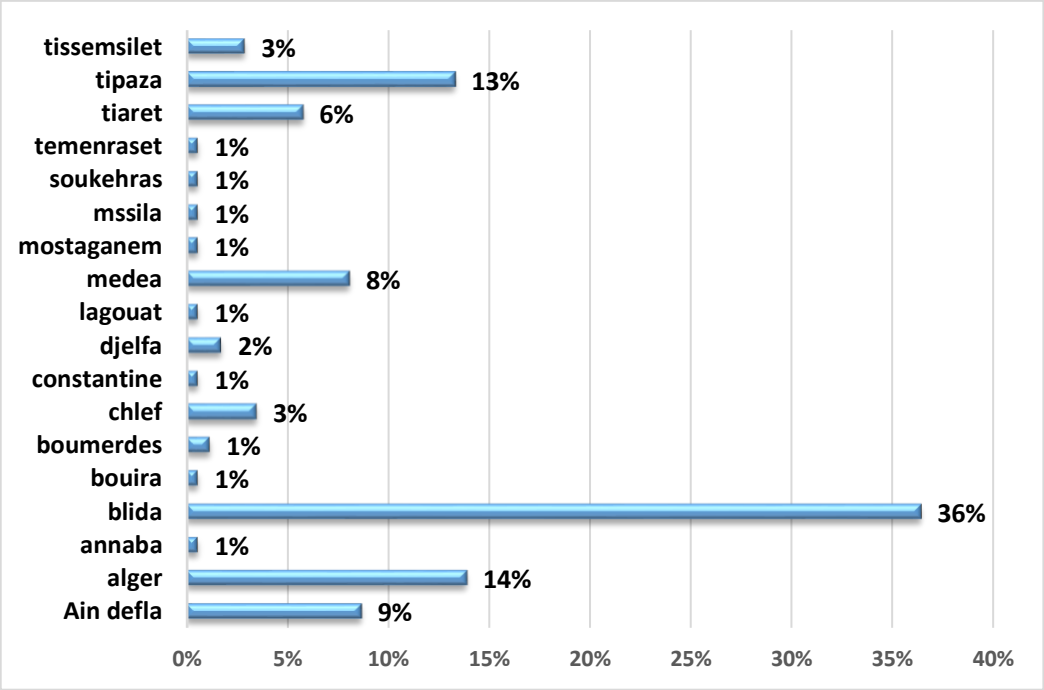


Figure 07 : distribution en pourcentage des populations en fonction des régions géographiques

La région qui représente le pourcentage le plus élevé est la région de Blida avec 36% puis Alger 14% suivi par Tipaza 13%,Ain Defla 9% ,Médéa 8%, Tiaret 6%,Tissemsilet et Chlef avec 3%,Djelfa 2%, et 1% pour Tamanrasset ,SoukAhras, Mssila,Mostaganem, Lagouat,Constantine,Boumerdes ,Bouira et Annaba.

VII.1.5. La distribution de la population selon le statut marital

Le nombre de femmes mariées a été de 132 cas soit 76%, les patientes célibataires ont étés 20, les patientes veuves ont étés 13, alors que le nombre des divorcées a été de 8 soit 5% de notre série.

Tableau 10: la répartition selon le statut matrimonial

L'état civil	Nombre	Pourcentage(%)
Célibataire	20	12%
Divorcée	8	5%
Mariée	132	76%
Veuve	13	8%
Total	173	100%

VII.2. Etudes des caractéristiques de la maladie

VII.2.1. Circonstances de découverte

La découverte de cancer de sein était souvent suite à la palpation d'un nodule du sein ou le nodule représentait le signe révélateur le plus fréquent noté chez 79% des patientes et découvert dans 90% par la patiente elle-même (auto diagnostic) alors que dans 10% des cas seulement le nodule a été dépisté lors d'un examen médical **(Figure 08 ; Figure 09)**

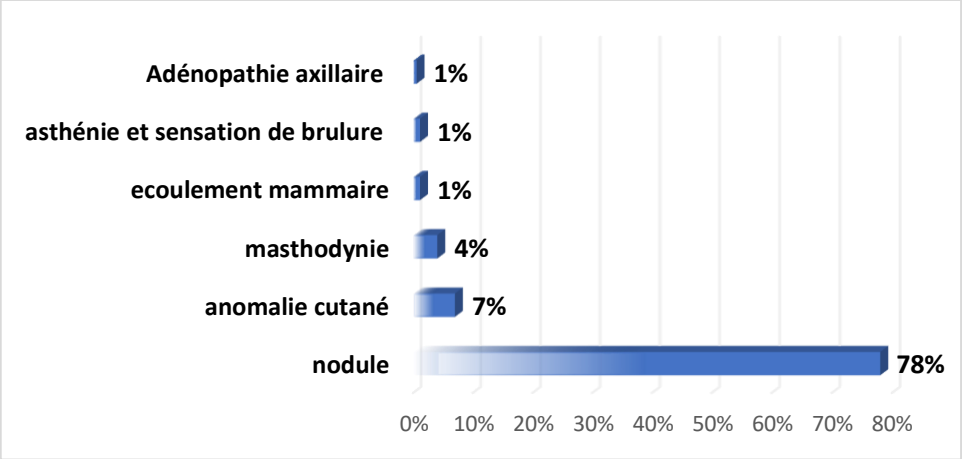


Figure 08 : Répartition selon la fréquence des signes cliniques révélateurs de la maladie

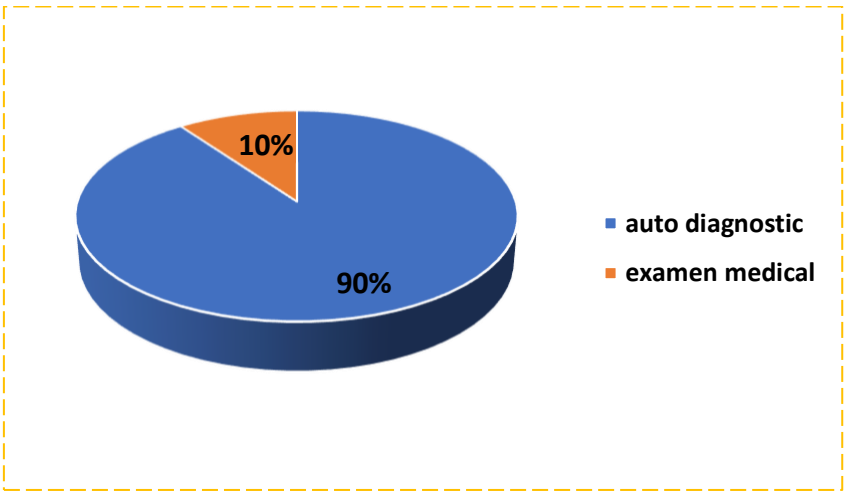


Figure 09: Répartition des cas de dépistage de nodule mammaire selon de mode de découverte

VII.2.2. Antécédents médicaux personnels

L'hypertension artérielle et le diabète étaient les antécédents les plus retrouvés chez les patientes de notre série avec des taux respectifs de 54 % et 25 % **(Figure 10).**

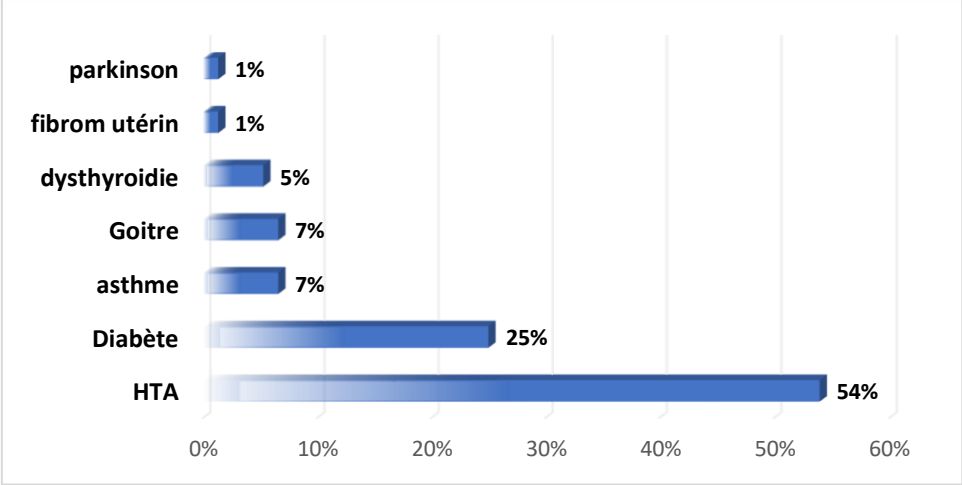


Figure 10 : Répartition des cas de cancers du sein selon les antécédents médicaux

VII.2.3.La distribution de la population selon les antécédents de cancer familiaux

1. Cancer du sein

46 patientes (27%) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein à des degrés différents de parenté. Le lien de parenté du 1er degré (sœur et mère) représente le pourcentage le plus élevé avec 54%.**(Tableau 11)**

Tableau 11 : Répartition des cas selon les ATCD familiaux de cancer du sein.

Lien familiale	Nombre de cas	Taux %
Mère	11	6%
Cousine	13	7.5%
Tente	6	3.47%
Grand-mère	2	1.16%
Sœur	14	8%

2. Autres cancers

Nous avons noté 6 cas de cancer utérine et stomacale, 5 cas de cancer du poumon, 4 cas de cancer hépatique, 3cas de cancer du col, 2 cas de cancer du sang, la prostate, du rein et de la vessie et un seul cas de cancer cérébral et testiculaire**. (Figure 11)**

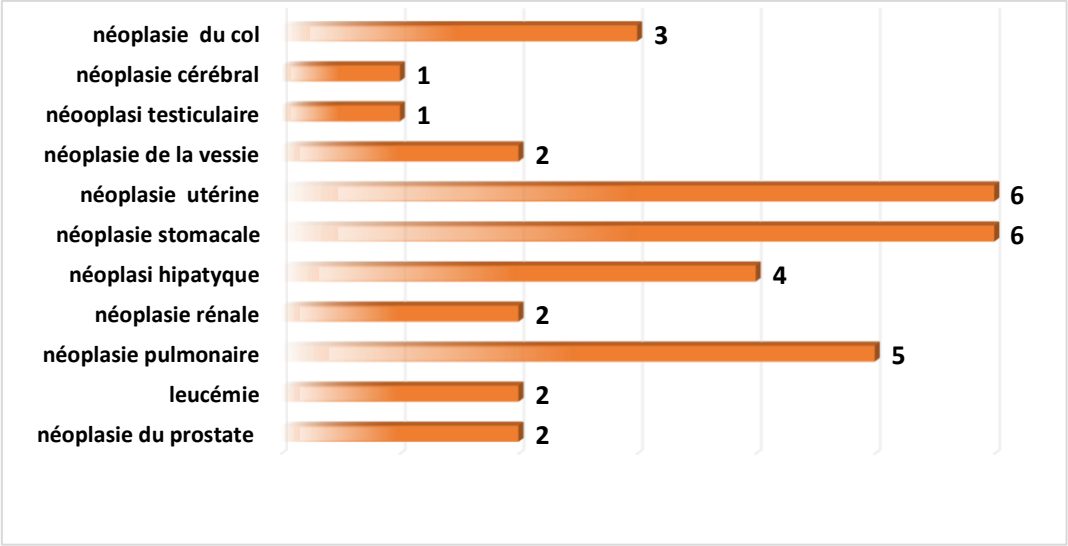


Figure 11 : la répartition des patientes selon les antécédents familiaux (autres cancer)

VII.2.4.La distribution de la population selon le type Histologique de cancer

Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent avec un pourcentage de 74 %, suivi par carcinome lobulaire infiltrant avec 09%.Un carcinome canalaire infiltrant avec composante in situ était retrouvé avec 5% des cas**. (Figure 12)**

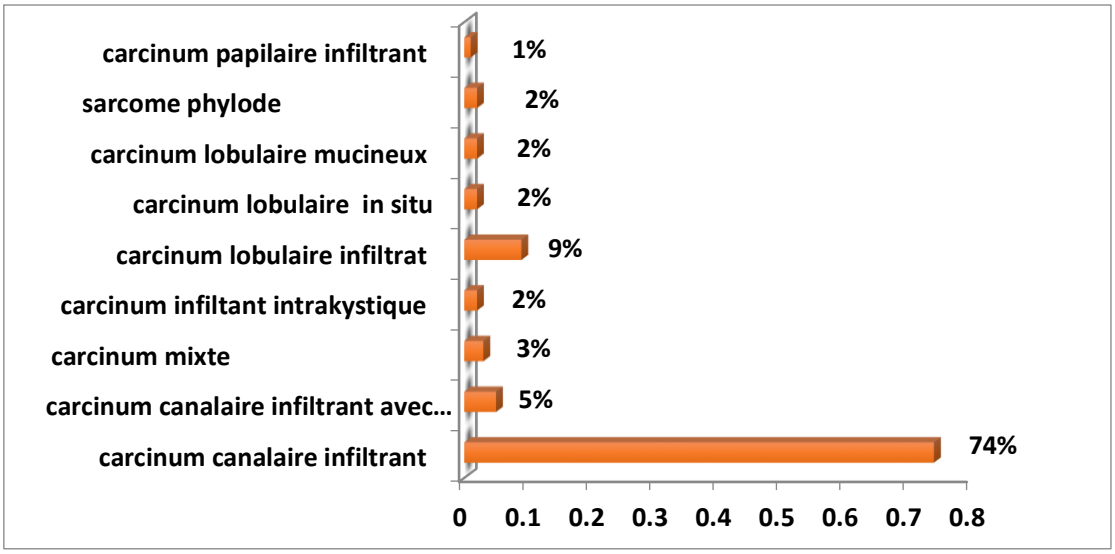


Figure 12 : Répartition des patientes selon le type histologique

VII.2.5. La classification TNM

1. Stade T

A lumière des bilans clinique et para clinique, la classification TNM a été établie en basant sur la classification TNM 8ème édition 2017 **(annexe04)**

Le stade T2 était le plus fréquent dans 44% des cas, puis le stade T1 avec 25%, T4avec 16% et T3 avec 15%.**(Figure 13)**

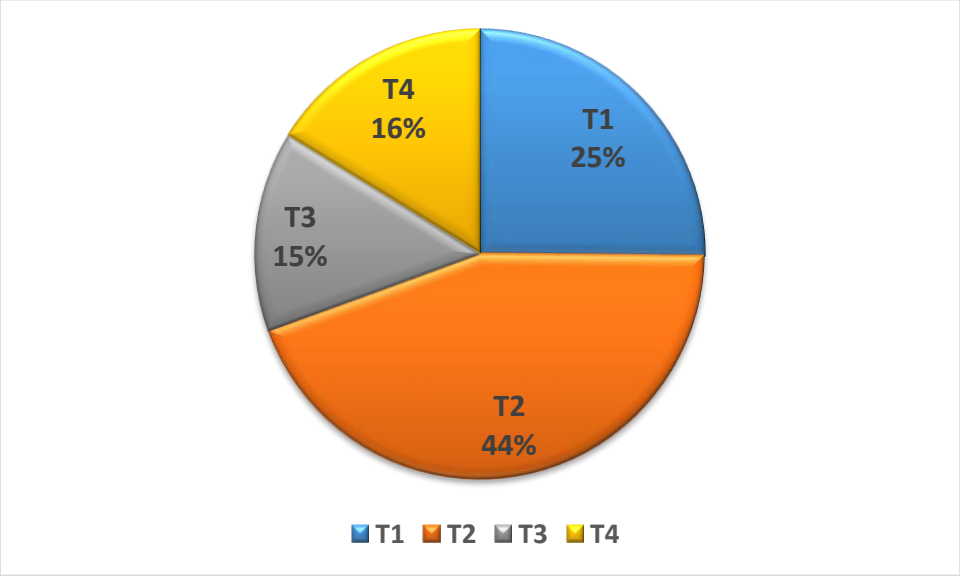


Figure 13 : Répartition des patients selon le stade T de la tumeur

2. Adénopathie N

L'étude clinique de l'état ganglionnaire a mis en évidence une proportion élevée des patientes sans adénopathies palpables soit 43% des cas. En revanche, nous avons noté la présence d'adénopathie homolatérales mobiles (N1) chez 66 patientes soit 38% des cas contre 100 patientes avec adénopathies homolatérales fixés (N2) soit 10% ,8 patientes avec adénopathies mammaire internes homolatérales (N3) soit 5%. Une proportion de 3% n'a pas été précisé lors de la collecte des données(NP). **(Tableau 12 ; Figure 14)**

Tableau 12: Répartition en fonction du statut ganglionnaire

Stade N	Effectif	Pourcentage %
N0	75	43%
N1	66	38%
N2	18	10%
N3	8	5%
NP	6	3%
TOTAL	173	100%

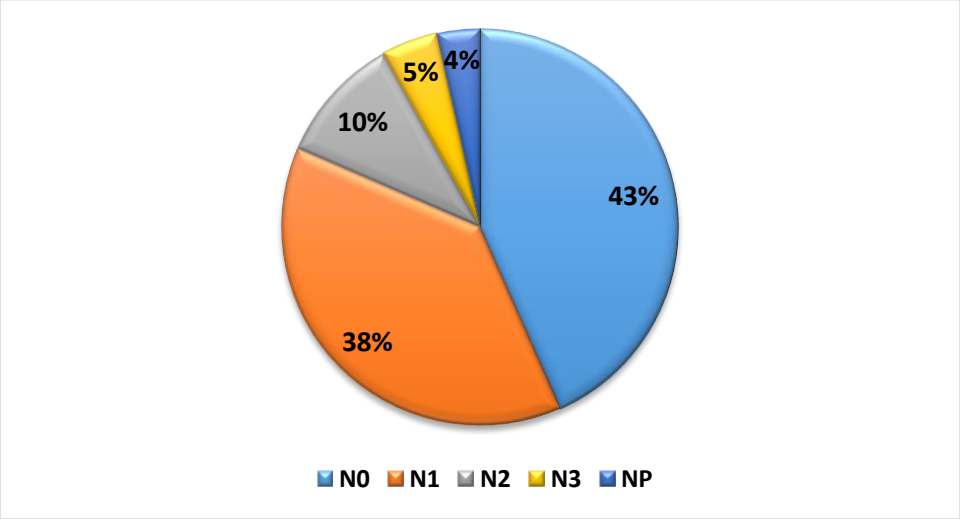


Figure 14 : répartition selon le stade N de la classification TNM

3. Métastase (M)

20 patientes ont présenté des métastases au diagnostic initial. La répartition des patientes en fonction de la présence de métastases est exposée dans le tableau si dessous, 3% n'a pas été précisé lors de la collecte des données(NP). **(Tableau 13)**

Tableau 13: Répartition des cas en fonction de l'existence de métastases

Métastase	Effectif	Pourcentage %
M0	**136**	**79%**
M1	**20**	**12%**
M_x	**11**	**6%**
Non prisée	**6**	**3%**
TOTAL	**173**	**100%**

VII .2.6.Répartition des patientes selon le stade

La répartition selon le stade du cancer du sein représenté dans la figure si dessous **(Figure 15)**

- -20 patientes ont été classées stade I soit 12% des cas
- -85 patientes ont été classées stade II soit 50% des cas
- -48 patientes ont été classées stade III soit 28% des cas

- -18 patientes ont été classées stade IV soit 11%

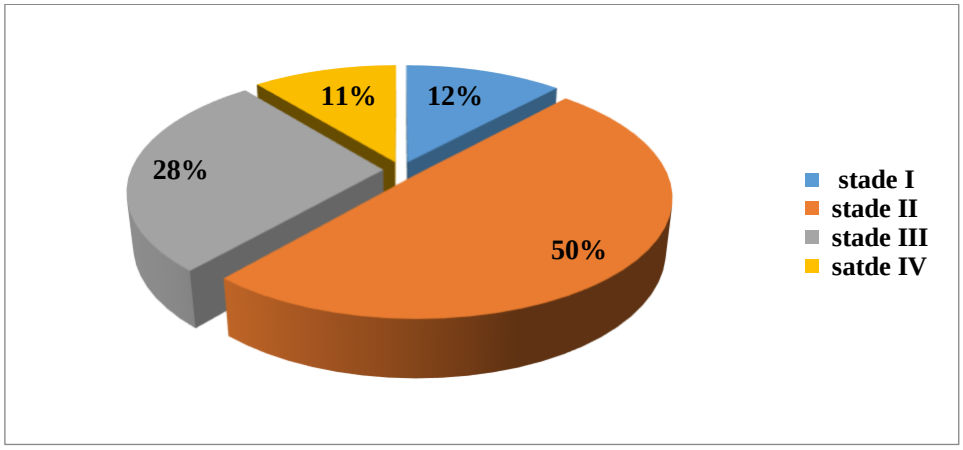


Figure15: répartition selon le stade du cancer du sein

VII.2.7.Répartition des patientes selon la classification moléculaire

Les types de cancer selon la classification moléculaire n'ont pas étés précisés chez tous la population soit 82% dans notre série. **(Figure 16)**

Le type de cancer Luminal B est le type le plus présenté dans notre population soit 36% suivi par HER Luminal B soit 24%, luminal A avec 17%,HER+ avec 11%, triple négatif avec 6% et une proportion de 6% sont indéterminés dans notre série**.(Figure 16)**

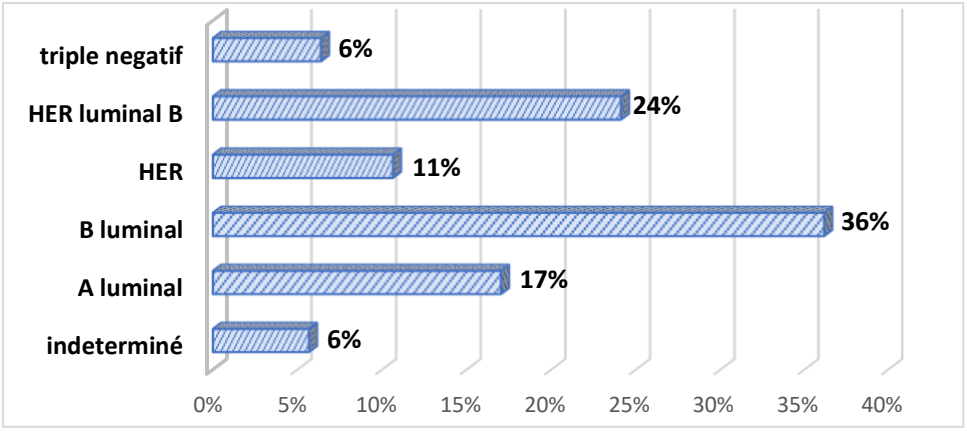


Figure 16 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire.

VII.3. L'analyse de la prise en charge

VII.3.1. La distribution en fonction des marqueurs de cancer

a. Récepteurs aux HER2

Sur 173 patientes de notre série, l'évaluation HER2 a été préciser chez 97% des cas la répartition des patientes en fonction de statut HER est exposé dans la **(Figure 17)** L'Her2 est de score 2+ dans 6% des cas et de score 1+ dans 11% des cas. Il est classé score 3+ dans 13 % des cas et il est négatif dans 70% des cas.

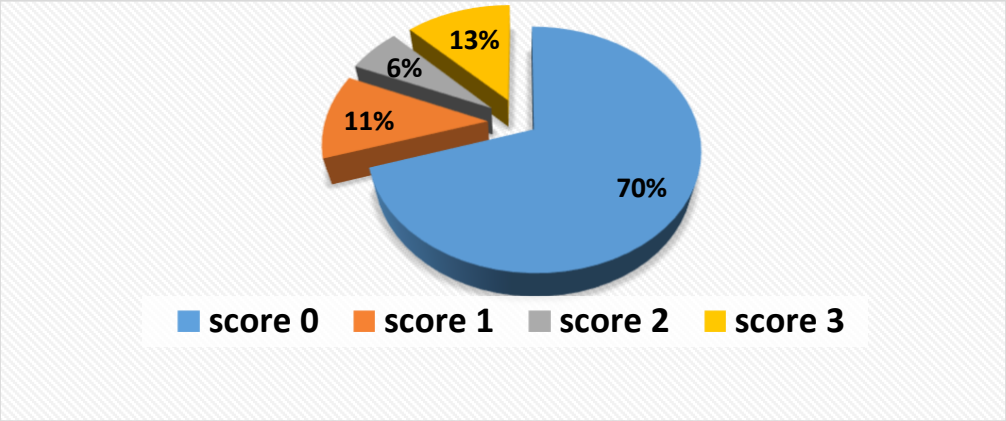


Figure 17 : répartition des patientes en fonction de statut HER

b. Répartition de la population selon l'Expression des récepteurs aux œstrogènes (ER)

Nous avons effectué l'analyse de 171 cas. Sur les 171 cas analysés, 138 patientes, soit 84% avaient présenté un ER+et 27 patientes, soit 16% avaient présenté un ER− **(Tableau14 ; figure18).**

Tableau 14 : Nombre de cas de patients selon l'expression d'ER

Expression ER	Effectifs
ER +	138
ER -	27
Total	171

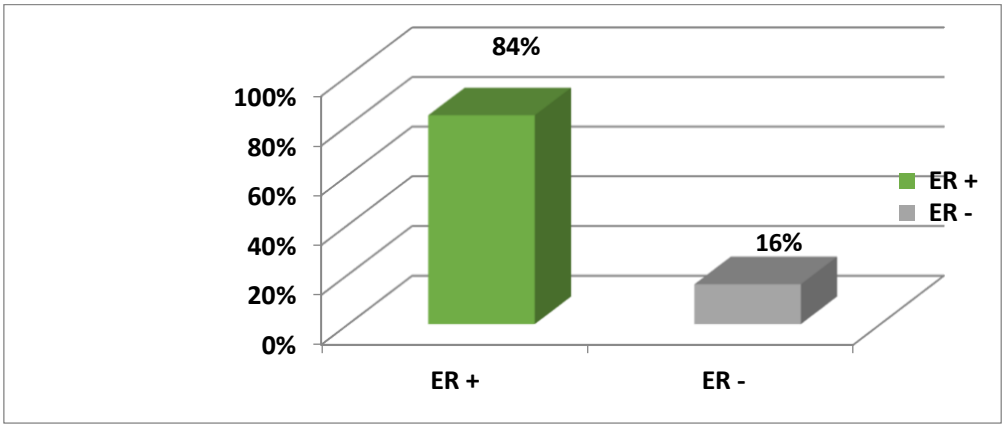


Figure 18 : Répartition des patients selon l'expression des récepteurs de l'œstrogène

c. Répartition de la population selon l'expression des récepteurs à la progestérone (RP)

Nous avons effectué l'analyse de 167 cas dans notre série. Sur les 167 cas analysés, 133 patientes, soit 80% avaient présenté un RP+et 34 patientes, soit 20% avaient présenté un RP− **(Tableau 15 ; figure 18).**

Tableau 15 : Nombre de cas de patients selon l'expression de PR

Expression PR	Effectifs
PR +	133
PR-	34
Total	167

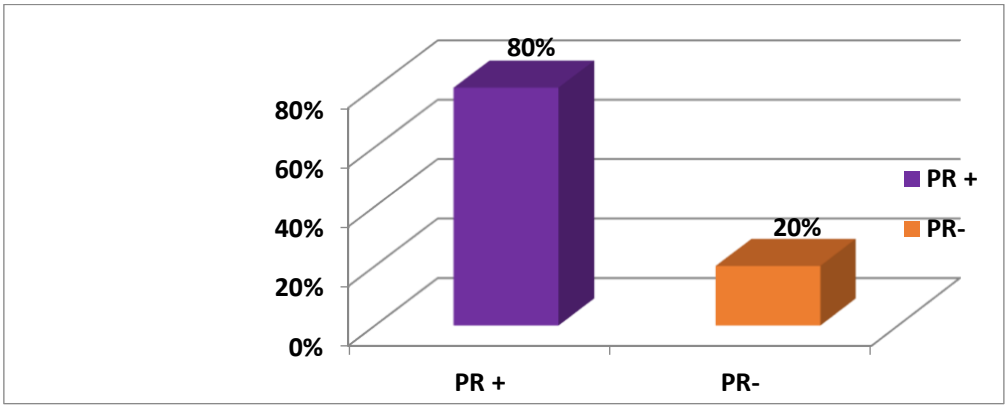


Figure 19 : Répartition des patients selon l'expression des récepteurs de la progestérone

e. Répartition de la population selon le contrôle de CA15-3

Un premier contrôle de CA15-3 a été fait chez 98.27% des patientes et un deuxième contrôle chez 94% des patientes. **(Tableau 16)**

Tableau 16 : la distribution des patientes selon le CA15-3.

CA15-3	Effectif	Pourcentage
Contrôle 1	170	98.27%
Contrôle 2	162	94%

III.3.2. L'analyse en fonction de chaque type de traitement

III.3.2.1. La Chirurgie

La chirurgie n'a pas été précisé chez toutes les patientes soit 90% de notre série. (Tableau 17), une chirurgie radicale (Mastectomie « M ») a été pratiqué dans 128 soit 82% des cas ; une chirurgie conservatrice a type tumorectomie « T » avec un curage a été pratiqué chez 27 patientes soit 18% des cas.

Tableau 17 : le nombre des cas selon le type de la chirurgie

Chirurgie	Effectif	Pourcentage%
M+C	128	82%
T+C	27	18%
TOTAL	156	100%

III.3.2.2. Radiothérapie

Le taux des patientes qui ont bénéficié d'une radiothérapie, est 68% de notre série

III.3.2.3. Hormonothérapie

L'hormonothérapie a été faite chez 15% des patientes de notre série. (**Tableau 18)**

13 patientes ont été traité par Tamoxifène (Nolvadex), 13 autres par Anastrozole (Arimidex) soit 50% **(Tableau 18)**

Tableau 18 : répartition des patientes selon les médicaments de l'hormonothérapie

Médicament	Effectif	Pourcentage
TAMOXYFENE	13	50%
ANASTROZOLE	13	50%
Total	26	100%

III.3.2.4.Thérapie ciblée

La thérapie ciblée a été utilisée chez 23 patientes soit 13% de notre série. **(Tableau 19)**. 22patientes ont été traité par Trastuzumab, une autre par Bévacizumab.

Tableau 19 : répartition selon les médicaments de la thérapie ciblé.

Médicament	Effectif	Pourcentage
TRASTUZUMAB	**22**	**96%**
BEVACIZUMAB	**1**	**4%**
TOTAL	**23**	**100%**

III.3.2.5. Chimiothérapie

a. Chimiothérapie adjuvante

93 patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante soit 53.76% de notre série. **(Tableau 20)**

Tableau 20 : la distribution de la population en fonction des protocoles de la chimiothérapie adjuvant

Protocoles	Effectif	Pourcentage %
4AC60	4	4.3%
4AC60/4TXT	11	11.83%
3-4FEC100/3-4TXT	51	54.84%
6FEC100	7	7.53%
4TC	3	3.23%
3FEC100/4AC60/4TXT	1	1.08%
3EC75/3TXT	5	5.38%
3FEC/3TXT/H	8	8.6%
4-6TC/H	1	1.08%
4FAC60/4TXT/H	2	2.15%
TOTAL	93	100%

1. Les protocoles 3-4FEC100/3-4TXT : (Fluorouracile – Epirubicine-Cyclophosphamide100) sur 3 ou 4 cycles, suivie de TAXOTERE pour 3 ou 4 cycles ont étés utilisé chez 51 patientes de notre série

2. le protocole 4AC60/4TXT : (Adriamycine-Cycophosphamide 60) sur 4 cycles, suivies de taxotère pour 4 cycles, a été utilisé chez 11patientes

3. le protocole 3FEC/3TXT /H (Fluorouracile – Epirubicine-Cyclophosphamide) suivi de taxotère et de Herceptine a été utilisé chez 8 patientes

4 et 5. les protocoles 4AC60(Adriamycine-Cycophosphamide 60) et 6FEC100(Fluorouracile – Epirubicine-Cyclophosphamide 100) ont étés utilisé chez 4 et 7 patientes respectivement.

6. le protocole 3EC/TXT (epirubicine – cyclophosphamide – taxotere) a été utilisé chez 5 patientes

7. le protocole 4TC : (taxotère - cycophosphamide) sur 4 cycles : a été utilisé chez 3 patientes

8 et 9. les protocoles 3FEC100/4AC60/4TXT (fluoro uracile – epirubicine cyclophosphamide/ adriamycine cyclophophamide/ taxotère) et 4FAC60/4TXT/H (fluoro uracile -adriamycine - cyclophosphamide/ taxotère / Herceptine) ont étés utilisé chez 2 patientes.

11. le protocole 4-6TC/H : (taxotère - cycophosphamide) sur 4 ou 6 cycles, suivies par l'Herceptine à partir de taxotère 1 an, a été utilisé chez une seule patiente.

b. Chimiothérapie néo-adjuvant

33 patientes ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvant soit 24.28% de notre série. **(Tableau 21)**

1. Les protocoles 3-4FEC100/3-4TXT ont étés utilisé chez 12 patientes
2. Les protocoles 4AC/4TXT ont étés utilisé chez 10 patentes
3. Les protocoles 3-4FEC100/3-4TXT/H ont étés utilisé chez 7 patientes
4. Les protocoles 4AC60, 3EC75/3TXT, 6TC et 4AC60/4FEC100/H ont étés utilisé chez une seule patiente.

Tableau 21 : répartition de la population selon les protocoles de traitement de la chimiothérapie néo-adjuvant

Protocole	Effectif	Pourcentage
3-4FEC100/3-4TXT	**15**	**36%**
3-4FEC100/3-4TXT/H	**7**	**21%**
4AC60	**1**	**3%**
4AC60/4TXT	**15**	**30%**
3EC75/3TXT	**1**	**3%**
6TC	**1**	**3%**
TOTAL	**42**	**100%**

c. La distribution globale des patientes en fonction des protocoles de traitement

La distribution selon la stratification des protocoles de traitement présentée dans la figure si dessous **(Figure 20)**

Le protocole FEC/TXT est le protocole le plus utilisé dans notre série soit 46%.

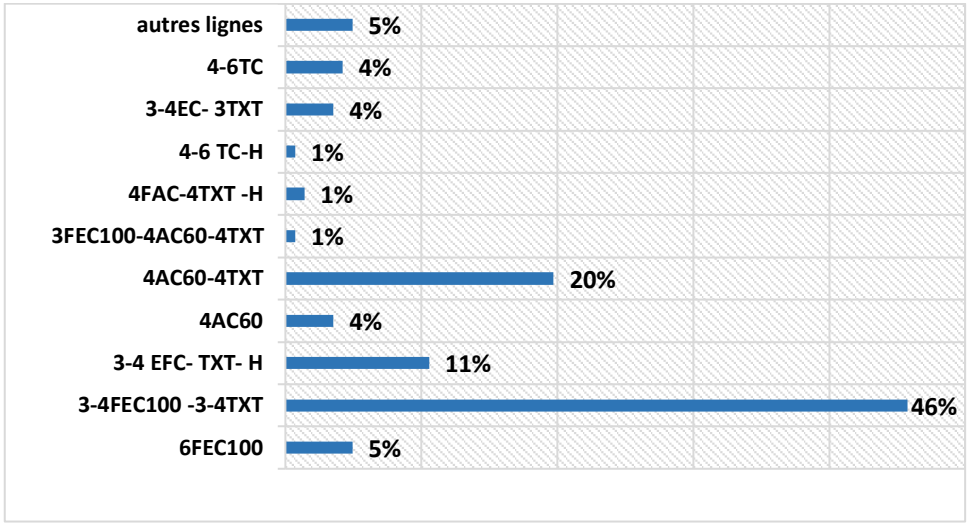


Figure 20 : la distribution de la population en fonction des protocoles de traitement

D. La distribution en fonction des lignes de traitement

La plupart des patientes ont suivi une thérapie de la 1ère ligne seulement avec une proportion de 90.17%, les patientes qui ont suivi une thérapie de la 2ème ligne représentent 9.83% des cas et parmi ces patientes de la 2eme ligne, il y a 4 qui ont passé à une thérapie de 3 éme ligne et une patiente parmi ces 4 elle a passé à une thérapie de 4 eme ligne. **(Tableau 22)**

Tableau 22 : la distribution en fonction de nombre des protocoles de traitement

Protocoles	Effectifs	Pourcentage
1ére ligne seulement	156	90.17%
2ème ligne	17	9.83%
3ème ligne	4	2.31%
4ème ligne	1	0.6%

E. Les effets indésirables de la chimiothérapie

Dans notre série la majorité des patientes présentent une toxicité digestive avec un pourcentage de 61%suivi par une asthénie qui a été remarqué chez 49% des cas, suivi par autres effets indésirables variés. **(Tableau 23)**

Tableau 23 : Répartition des patientes selon les effets indésirables de la chimiothérapie

Effet indésirable	Type toxicité	Grade	Pourcentage
Asthénie	Asthénie	1-2	49%
Anorexie	Anorexie	1-2	4%
Toxicité digestive	Vomissement nausées diarrhée Constipation Vertige	1-2	61%
Toxicité cutanée	Eruption cutanée Allergie cutanée	1	2%
Trouble des phanères	Alopécies	1-2	21%
Hémato toxicité	Neutropénie anémie leucopénie Faiblesse Fatigue fièvre / céphalée	1-2	31%
Effet ostéo articulaire	Arthralgie	1-2	11%
Troubles pulmonaires	Toux Dyspnée	1-2	5%

VII.4. L'analyse de survie

VII.4.1. La latence de la prise en charge

La courbe de survie pour la latence de la prise en charge de notre série est représentée dans la figure si dessous **(Figure 22)**

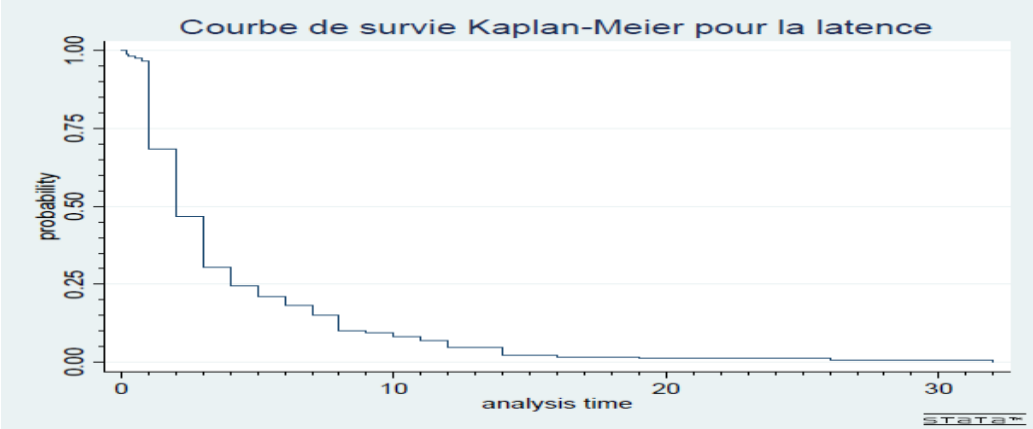


Figure 21 : la courbe de survie pour la latence de la prise en charge

Tableau 24 : la moyenne, médiane et l'intervalle de confiance pour la latence de la prise en charge

Time at risk	Incidence rate	Mean	median	95% Confidence Interval	
				LowerBound	UpperBound
663.57	257697	3.880526	2	17	32

L'analyse par le temps de survie pour la latence de la prise en charge dans notre série montre que le temps de survie médiane pour 50% de la population est de 2mois entre la date de diagnostic et la latence de la prise en charge.

VII.4.2.La survie sans progression globale

La courbe de survie Total de notre série est représentée dans la figure si dessous **(Figure 22)**

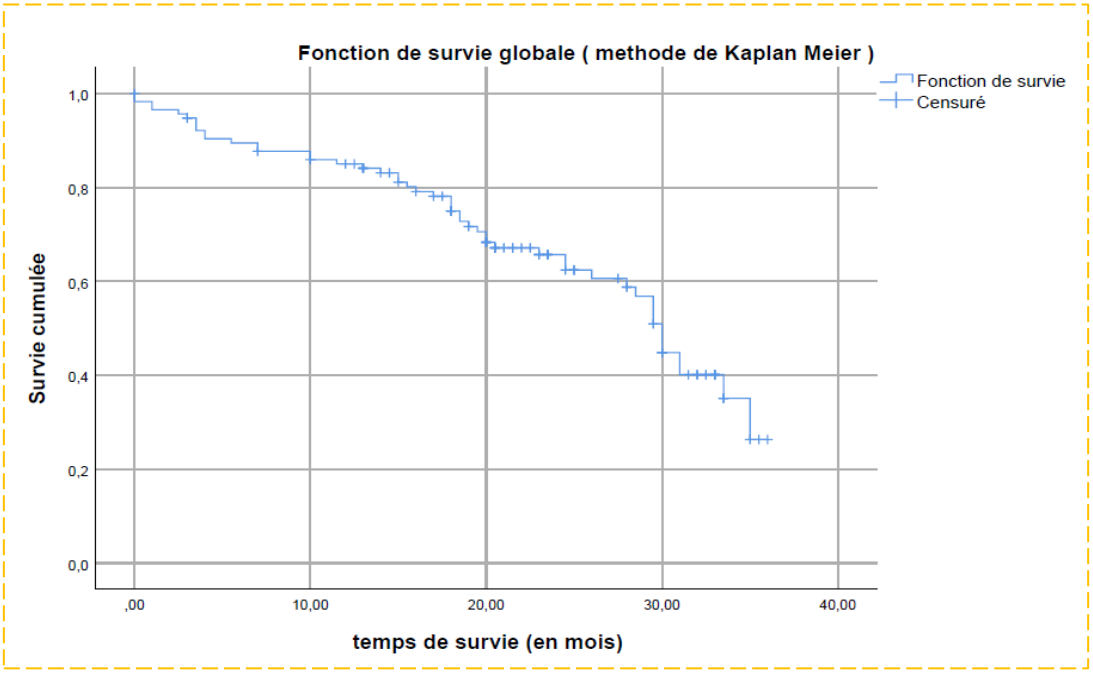


Figure 22 : la courbe de survie globale

Tableau 25: Moyenne et Médiane de la survie globale

Moyenne				Médiane			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
25.752	1.116	23.564	27.939	30	7.74	28.483	31.517

L'analyse de la survie globale dans notre série montre qu'il y a 50% de chance de survie globale pour 30 mois, tandis que la moyenne de survie correspond à 25.75 mois.

L'étude de survie sans progression globale des résultats combinés des protocoles de traitement et les types du cancer du sein montre le nombre des échecs est de 50 sujets, le reste est 66 sujets définie par une réponse apparente de baisse de marqueur CA15-3 dans les zones de signification.

VII.4.3.L'analyse de survie sans progression en fonction de l'importance de la variation de marqueur CA15.3

On désigne par variation significatif de marqueur CA15.3, un changement de taux de CA 15.3 dans la zone positive au-delà de 25 unités ce qui est prédictif d'un cancer actif.

Les courbes pour groupe de résultats significatifs(2) et le groupe de résultats non significatifs (1) sont représentées dans la **figure 23.**

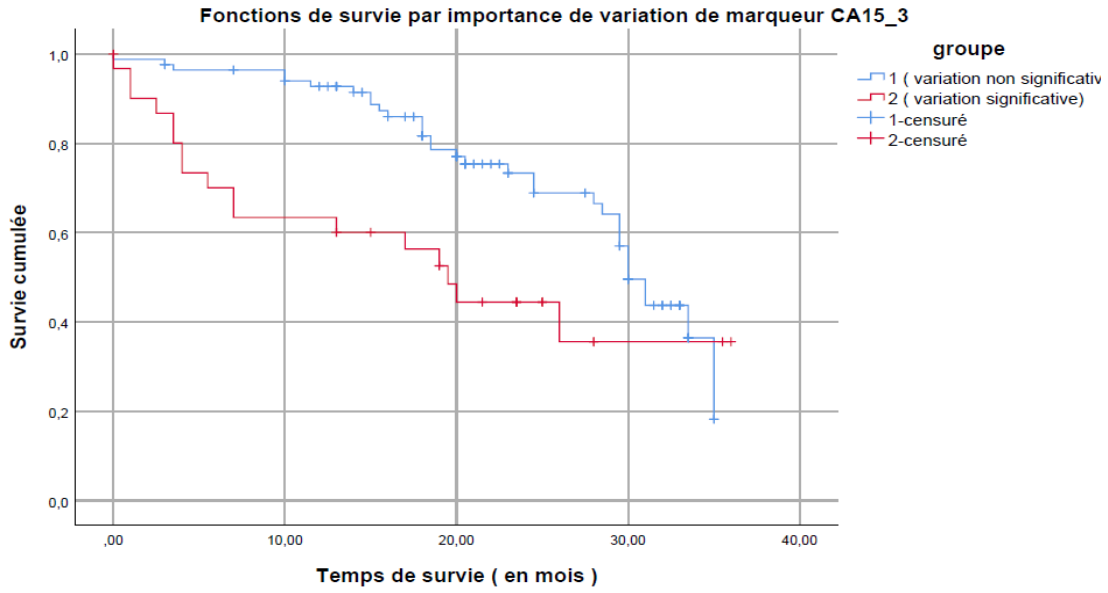


Figure 23:courbes pour groupe de résultats significatifs(2) et le groupe de résulta non Significatifs (1)

Moyennes et médianes pour la durée de survie

	Moyenne[a]				Médiane			
			Intervalle de confiance à 95 %				Intervalle de confiance à 95 %	
groupe	Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure	Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure
1	27,729	1,071	25,630	29,829	30,000	,812	28,408	31,592
2	19,804	2,666	14,579	25,029	19,500	2,380	14,835	24,165
Global	25,752	1,116	23,564	27,939	30,000	,774	28,483	31,517

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

L'analyse

L'étude de groupe des résultats des changements significatifs du CA15-3 montre un nombre des échecs de 16 sujets, le temps de survie médiane de groupe des résultats significatifs est de 19.5mois.

L'étude de survie du groupe des résultats des changements non significatifs du CA15-3 montre un nombre des échecs de 33 sujets. Le temps de la survie médiane du groupe des résultats non significatifs est de 30mois.

La comparaison des deux courbes

On a effectué les tests de Cox, logrank,Wilcoxon et Tarone-Ware dans le but de comparaison entre les deux courbes pour chaque groupe des résultats :

- L'hypothèse nulle H_0 des tests : il n'y a pas une différence significative entre les deux courbes.
- On fixe le risque d'erreur alpha = 0.05

1. Test de Cox

LR chi2 (1) = 5.11 Pr>chi2 = 0.0238

Tableau 26: Cox regression-based test for equality of survival curves

Groupe	Observed Events	Expected Events	Relative Hazard
1	33	39.56	0.8674
2	16	9.44	1.8150
Total	49	49	1.0000

2. Test de logrank

chi2 (1) = 5.95 Pr>chi2 = 0.0149

Tableau 27 : Log-rank test for equality of survivor functions

Groupe	Observed Events	Expected Events
1	33	39.56
2	16	9.44
Total	49	49

3. Test de Wilcoxon

chi2 (1) =12.73 Pr>chi2 =0.0004

Tableau 28: Wilcoxon (Breslow) test for equality of survivor functions

Groupe	Observed Events	Expected Events	Sum of rank
1	33	39.56	-783
2	16	9.44	783
Total	49	49	0

4. Test de Tarone-Ware

chi2 (1) =10.24 Pr>chi2 =0.0014

Tableau 29: Tarone-Ware test for equality of survivor functions

Groupe	Observed Events	Expected Events	Sum of rank
1	33	39.56	-74.537202
2	16	9.44	74.537202
Total	49	49	00

Lecture des tests de la comparaison

On voit que le p-value est inferieur au risque d'erreur de première espèce alpha, dans tous ces tests, cela signifie donc le rejet de l'hypothèse H_0 et la conclusion par une différence significatif entre les deux courbes pour groupe de résultats significatifs et de résultats non significatifs.

VII.5. Études stratifiées de la survie

VII.5.1. La stratification en fonction des protocoles de traitement

Les courbes de la survie en fonction de la stratification des protocoles de traitement sont représentées dans la figure si dessous. **(Figure 27)**

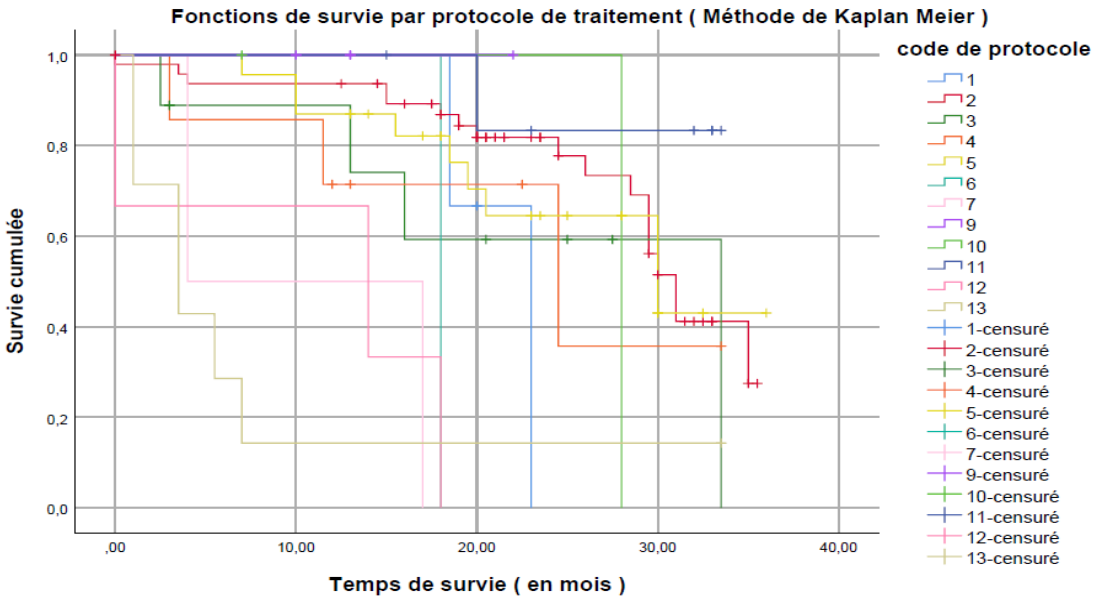


Figure 24 : La courbe de survie en fonction de la stratification des protocoles de traitement.

NB : les codes des protocoles sont :

1	6FEC100
2	3-4FEC100- 3-4TXT
3	3-4 EFC- TXT- H
4	4AC60
5	4AC60-4TXT
6	3FEC100-4AC60-4TXT
7	4FAC-4TXT -H
9	3-4EC- 3TXT
10	4-6TC
11	3-4FEC100- 3-4TXT + tamoxifene
12	3-4FEC100 -3-4TXT + arimidex
13	plusieurs protocoles

Tableau 30 : récapitulatif de temps de risque, d'incidence, nombre des sujets et le temps médian à 50% en fonction des protocoles.

proto~de	time at risk	incidence rate	no. of subjects	Survival time 25%	50%	75%
1	61.5	.0325203	3	18.5	23	23
2	1091	.015582	47	28.5	31	.
3	144	.0277778	9	13	33.5	33.5
4	120	.025	7	11.5	24.5	.
5	497	.0181087	23	19.5	30	.
6	18	.0555556	1	.	.	.
7	21	.0952381	2	4	4	17
9	58	0	4	.	.	.
10	35	.0285714	2	28	28	28
11	189.5	.005277	7	.	.	.
12	50.5	.0594059	3	14	18	18.5
13	55	.1090909	7	1	3.5	7
total	2340.5	.0209357	115	18.5	30	.

Analyse

Les résultats de l'étude de la survie en fonction de stratification des protocoles de traitement sont interprétables surtout pour le 2 ème et le 5 ème qui portent sur la plupart des cas traités avec une médiane de 31 et de 30 mois respectivement, la médiane de survie est incalculable pour les protocoles 6, 9 et 11 à cause de nombre des sujets bas et des évènements absents.

VII.5.2. La stratification en fonction de type de cancer

Les courbes de la survie en fonction de la stratification les types de cancer sont représentés dans la figure si dessous. **(Figure 28).**

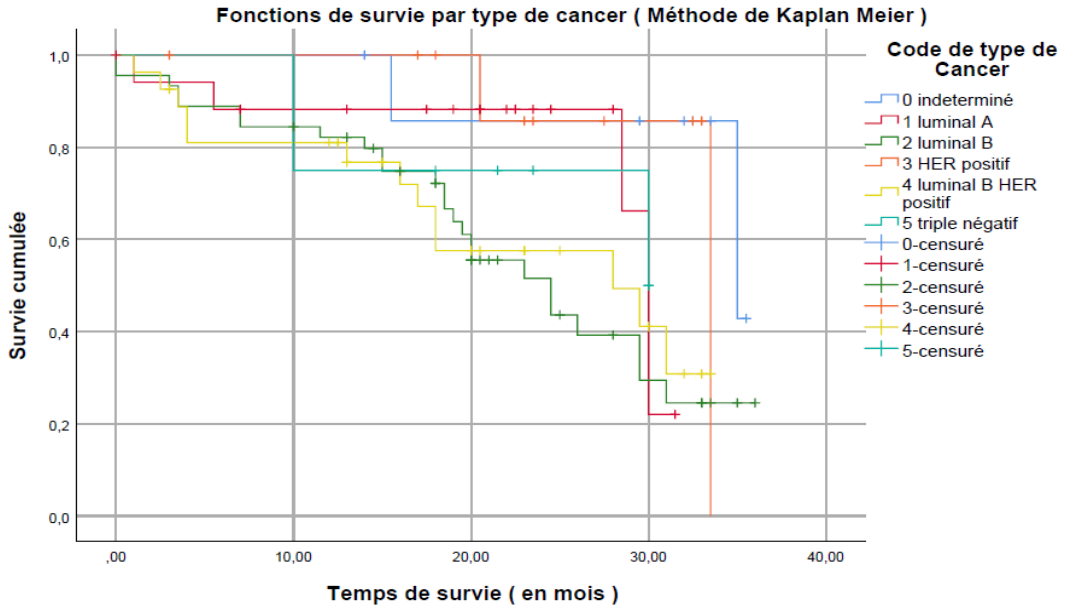


Figure 25: les courbes de survie en fonction de type de cancer

Tableau 31 : Récapitulatif des données de survie (temps de risque, d'incidence et la médiane de survie) en fonction de type de cancer de sein

codeca~e	time at risk	incidence rate	no. of subjects	Survival time 25%	50%	75%
0	227.5	.0087912	8	35	35	.
1	359	.0139276	18	28.5	30	30
2	868.5	.0276339	44	18.5	24.5	31
3	231.5	.0086393	10	33.5	33.5	33.5
4	481	.027027	27	16	28	.
5	173	.017341	8	10	30	.
total	2340.5	.0209357	115	18.5	30	.

L'analyse

L'étude de la survie en fonction de stratification des types de cancer de notre population montre que le temps de survie médiane est de 30 mois chez les sujets qui ont un cancer de type A luminal (1), et pour le B luminal (2) est de 24.5 mois, HER (3) est de 33.5 mois, HER luminal B (4) est de 28 mois et pour le type triple négative (5) le temps de survie médiane est de 30 mois, tandis que la médiane était de 35 pour les cancers indéterminées (0).

VII.6. L'analyse de performance de prédiction de marqueur CA15-3 de l'échec ou de réponse thérapeutique

VII.6.1. Les valeurs de dosage de CA 15-3

Les valeurs de dosage de marqueur CA15-3 du contrôle initial (1^{ér}contrôle) et du contrôle après traitement (2^{éme} contrôle) sont représentées dans les figures si dessous **(Figure 26) (Figure 27).**

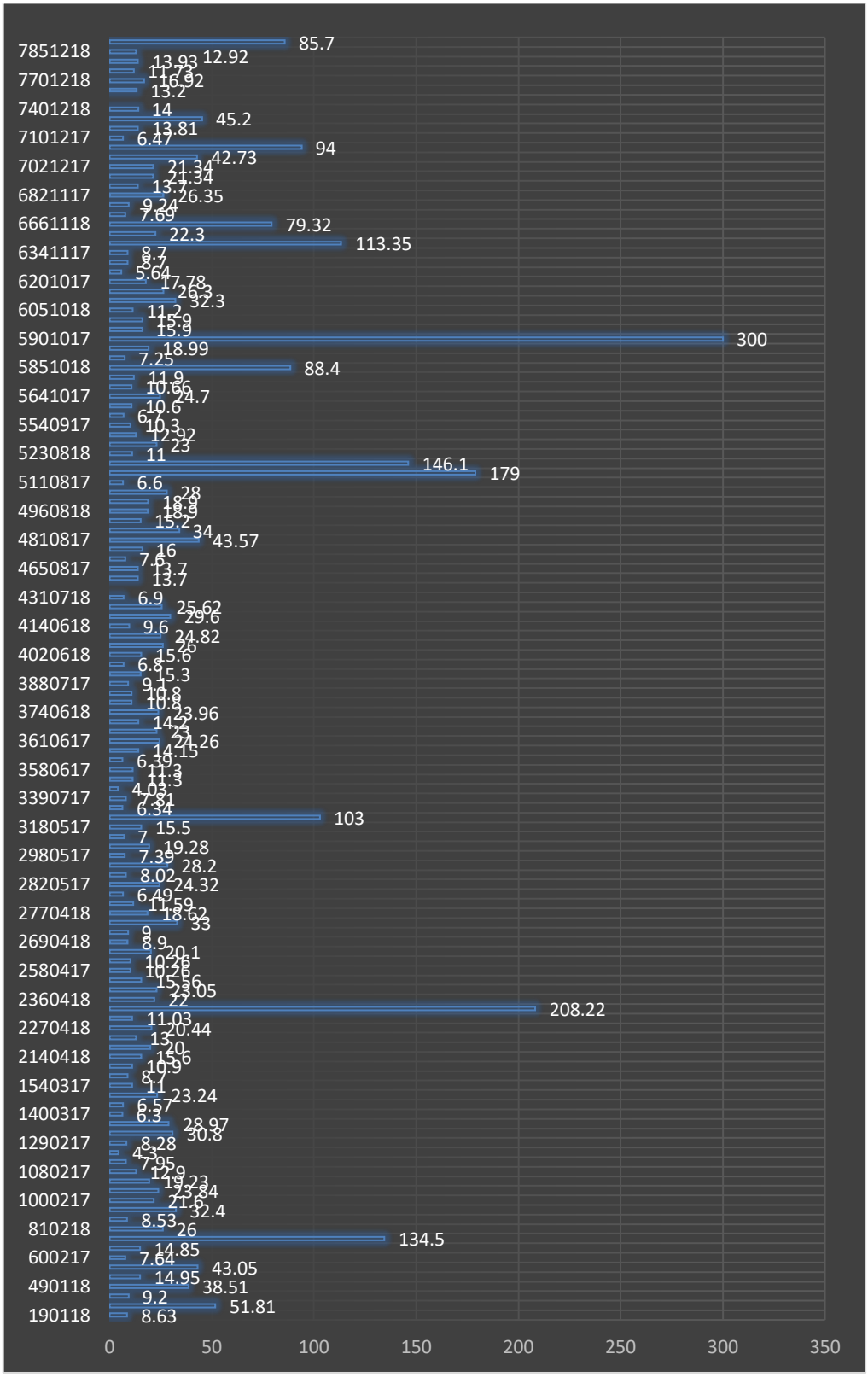


Figure 26: la distribution des valeurs du 1er contrôle de Ca15-3 selon le numéro de dossier.

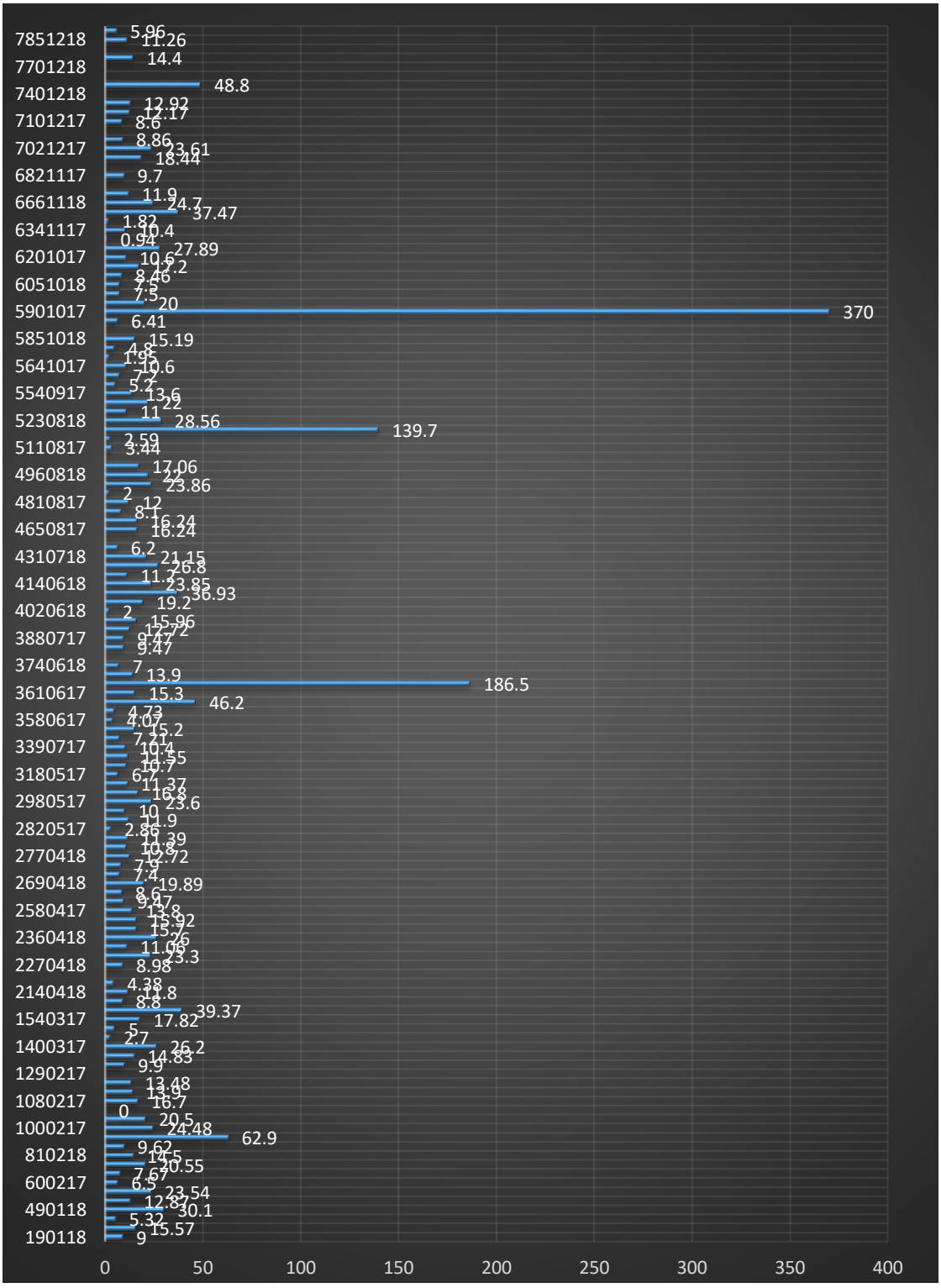


Figure 27: la distribution des valeurs de 2^{éme}contrôle de Ca15-3 selon le numéro de dossier.

VII.6.2. Le tableau de concordance des réponses

Tableau 32 : Récapitulatif des réponses et des échecs vis avis au traitement évalué à travers les résultats de marqueur CA15.3

	Réponse (P)	**Échec (N)**	**Totale**
Vrai (V)	15	4	19
Faux (F)	9	4	13
Totale	24	8	32

NB : Le tableau concerne les résultats des patientes qui ont montré des variations significatives de dosage de CA15.3.

VII.6.3. Les paramètres de performance de CA 15.3

Les paramètres de performance d'analyse de CA15-3 sont représentés dans le tableau si dessous **(Tableau 33)**

Tableau 33 : les paramètres de performance d'analyse de CA15-3.

Paramètres	Valeurs	Loi
• **La sensibilité (se)**	0.79	VP/(VP+FN)
• **La spécificité (sp)**	0.31	VN/(VN+FP)
• **La valeur prédictive positive (vpp)**	1.88	VP/(FN+VN)
• **La valeur prédictive négative (vpn)**	0.5	VN/(FN+VN)
• **False negative rate**	0.21	1-se
• **False positive rate**	0.69	1-sp
• **False discovery rate**	-0.88	1-vpp
• **False omission rate**	0.5	1-vpn
• **La précision (accuracy)**	0.59	(VP+VN)/(totale positive +totalenégative)
• **Balanced accuracy**	1.19	(VPP+VPN)/**2**
• **Critical succes index (CSI)**	0.54	VP/(VP+FN+FP)
• **Youden index**	0.1	Se+Sp-1
• **Le coefficient de corrélation (Kappa de Cohen)**	0.12	K= (P0 – Pc)/(1-P0)
• **P0 (observedprobabilité)**	0.59	Résultats concordants /totale = (VP+VN) / totale
• **Pc (chance probability)**	0.54	P yes +P no
• **P yes**	0.44	[(VP+VN)/ totale] . [(VP+FP)/ totale]
• **P no**	0.1	[(FP+FN)/ totale] . [(VN+FN)/ totale]
• **Variance de Kappa SE_k**	0.37	$SE_\kappa = \sqrt{\frac{p_o(1-p_o)}{N(1-p_e)^2}}$

Interprétation :

Le coefficient de corrélation (Kappa de Cohen) K est de 0.12, cette valeur est trop faible et indique une mauvaise prédiction de CA15-3 ce qui ne permet pas de conclure à un

échec ou une réponse thérapeutique de façon fiable, le taux des faux positifs est remarquablement élevé, la précision est modérée avec 0.59.

Chapitre VIII : Discussion

VIII-1-Etude descriptive de la population

VIII-1-1. L'Age

Dans notre série, la tranche d'âge la plus touchée est située entre 46-53ans, soit de 25%. Une étude Algérienne en 2014 portant sur 150 patientes, avait montré que la tranche d'âge la plus touchée était entre [37-47] ans **(Chaaraoui et karboua, 2014)**.

Nos résultats sont en accord avec ceux d'une étude marocaine de **Idhajoub en 2019**, portant sur 43 patientes, qui avait montré que le pic d'âge était observé dans la tranche d'âge 45 à 59 ans soit de (57,5%).

Il a été établi que la probabilité d'apparition des cancers en général et le cancer de sein en particulier augmente avec l'augmentation de l'âge **(Almutlaq et al, 2017)**. L'âge est un facteur de risque le plus important. En effet, entre 20 et 50ans le risque de cancer du sein augmente très rapidement, puis plus lentement après la ménopause (vers 50ans) pour se stabiliser après 80ans. Néanmoins, 64% des cancers surviennent après l'âge de 55ans **(ferlay et al, 2002)**

Dans une autre étude marocaine en 2012 portant sur le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech à propos de 219 cas, avait montré que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 35 et 50 ans (51,2%) **(Bouaalloucha, 2012)**.

VIII-1-2. Sexe

Pendant notre stage qui a duré25jours, tous les patients souffrant du cancer du sein qui se sont présentés au centre anti-cancer de Blida étaient des femmes.

En effet toutes les études signalent la rareté de ce cancer chez les hommes. Le cancer du sein chez l'homme représente 1 % des cancers masculins et moins de 1 % des cancers du sein. Il est rare chez l'homme, 100 fois moins fréquent que chez la femme. **(Contesso et al, 1991).** Cependant L'évolution locale est souvent plus rapide que chez la femme

car la glande mammaire a un petit volume **(Oliviera et al, 2006**), **(Maurois et Kamina, 2007)**

Le cancer lobulaire invasif par rapport aux autres types il est très rare chez l'homme parce que le sein de l'homme est dépourvu de lobules. Cependant dans une étude publiée en 2008 sur 52 cas de cancer du sein chez l'homme, seul 6,5% était des carcinomes lobulaires **(Santulli et al, 2010)**, dans notre étude, aucun cas n'a été constaté.

VIII-1-3. Statut marital

La majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein sont des femmes mariées, soit 76 %.Cette constatation est en accord avec les travaux d'une étude algérienne de Bouzar qui rapporte que la majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein sont des femmes mariées soit 67%.**(Bouzar, 2017)**

L'impact de la survenue du cancer du sein sur le statut marital des patientes a été retrouvé dans toutes les études, ainsi que dans une étude de cohorte incluant 1600 patientes, 75%des patientes étaient mariées avant la maladie, 25% étaient célibataire **(Boulaamane et al, 2010).**

Les grossesses menées à terme et l'allaitement diminuent le risque de cancer du sein. L'âge à la première grossesse menée à terme est un facteur connu, plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein augmente, avec une augmentation estimée à +3% par année supplémentaire avant la première grossesse **(Clavel-Chapelon et al, 2002).**

Dans une étude japonaise, Tamakoshi et ses collaborateurs, ont montré que les facteurs de reproduction, en particulier le nombre de parité et l'âge au premier accouchement, sont importants dans l'étiologie du cancer du sein chez les femmes japonaises **(Tamakoshi et al, 2005).**

VIII-2-Etudes des caractéristiques de la maladie

VIII-2-1. Circonstances de découverte

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est découvert par la patiente elle-même comme un nodule dans le sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement

mamellaire, une mastodynie, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein **(Chane et al, 2000)**
Dans notre étude, l'autopalpation d'un nodule du sein était le mode de découverte le plus fréquent, avec un taux de 79 %, conformément aux données de la littérature

Selon **CHAN**, 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes dans 10% des cas**. (Chane et al, 2000)**
Dans l'étude chinoise effectuée par Cao et ses collaborateurs, la tumeur était découverte suite à l'autopalpation d'une tumeur dans 84,9%, ou écoulement mamelonnaire dans 1,9%, alors que 13,2% des patientes ne présentaient que des micros calcifications mammographiques. **(Cao et al, 2012).**
Une étude marocaine en 2010 portant sur 130 patientes, avait montré que l'autopalpation d'un nodule du sein constituait le motif de consultation le plus fréquent avec un taux de 90,1 **%,(Boulaamane, 2010)** de même pour autre étude marocaine en 2019 avec un taux de 74.4 %. **(Idhajoub, 2019)**

VIII-2-2. Antécédents familiaux de cancer du sein

Dans notre série 27% de patientes avaient au moins un antécédent familial de cancer du sein dont 14% avec un antécédent familial de cancer du sein de 1er degré (sœur et mère), un taux qui rejoint les résultats des études de la littérature.
Dans la littérature, les chiffres varient selon les régions.20 à 30 % des femmes ayant un cancer du sein présentent d'une histoire familiale **(Gohfib, 2002)**
Environ 5% à 21,5% des cancers du sein proviennent de mutations génétiques au niveau des gènes tels que BRCA1, BRCA2, p53 et PTEN, qui exposent un individu à risque de développer un cancer du sein héréditaire et permettent la prédiction du risque de survenue du cancer du sein chez les membres des familles concernées. (**Economopoulou et al, 2015)**
Dans une étude française et une autre en Angleterre, ils ont montré que les antécédents familiaux de cancer du sein chez la femme étaient de 23% et 33% respectivement **(Merviel et al, 2011)**, **(Copson et al, 2013)**.

VIII-2-3. Le type histologique

Dans notre étude, nous avons trouvé que le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant avec 74%. Ces résultats ont étés retrouvés dans plusieurs autres études.

Une étude marocaine portant sur 265 patientes, avait montré que le carcinome canalaire infiltrant était prédominant avec un taux de 87,8 %, suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec un taux de 4.7%. Un carcinome métablasique a été observé avec 2.4 %, les autres types histologiques étaient plus rares **(Abbas et al ,2011).**

Ces résultats rejoignent aussi les données obtenues par une étude nigérienne de **Zaki et ses collaborateurs** qui révèlent que le carcinome canalaire est la forme la plus représentative dans sa série 36,91%, le carcinome lobulaire représente 17,09 % suivie par les autres types histologiques **(Zaki et *al* , 2013)**.

D'autres études avaient également retrouvé que le carcinome canalaire infiltrant était le carcinome le plus fréquent. **(Gulzar et *al*, 2018)**

VIII-2-4. Le stade de la maladie

Le stade le plus dominant dans notre population est stade II soit 50 %.Ces résultats obtenus indiquent une ressemblance avec ceux d'une étude marocaine menée 130 patientes qui avait montré un pourcentage de 15.3% pour un stade I contre un pourcentage de 48.3 % pour le stade II et 7,4 % étaient au stade IV. **(Bennani, 2012)**.

Une autre étude qui a été faite en 2019 avait montré un pourcentage de 5% pour stade I , 54 % pour stade II, 18% stade III par contre un pourcentage de 23% pour stade IV. **(Idhajoub ,2019)**

VIII-2-5. Classification moléculaire

Dans notre série nous avons trouvé que le type Luminal B est le type le plus présent dans notre population avec 36% des cas, suivi par HER Luminal B soit 24%, luminal A avec 17%,HER+ avec 11%, triple négatif avec 6% et 6% sont indéterminés dans notre série.

Dans la série de **Chahboun** , 130 tumeurs analysées ont montré que 55 (soit 42,3 %) étaient classées de type luminal A, 20(15,4%) de type luminal B, 18 (13,8%) de type Her-2, et 18 (13,8%) de type basal.**(Chahboun, 2009)**

VIII-3-L'analyse de la prise en charge

VIII-3- 1. Les marqueurs tumoraux

a. L'Expression des récepteurs aux HER2

La recherche de l'expression de l'oncoprotéine HER2, réalisée par l'immunohistochimie, au niveau de la composante carcinomateuse permet de visualiser le marquage membranaire des cellules tumorales.

Dans notre étude, L'Her2 est de score négatif dans 70% des cas et de score 1+ dans 11% des cas et de score 2+ dans 6% des cas. Il est classé score 3+ dans 13 % des cas.

Dans l'étude de **Medjdoub et ses collaborateurs** ils ont montrés que 20% avaient un score négatif et 50% un score 1+ et 4% un score 2+ alors que le score de 3+ était trouvé dans 26 % des cas **(Medjdoub et al, 2009).**

Ces résultats concordent avec ceux réalisées par **Chahbouni** qui note 67,6% des cas de Her2 négative, 7,7% sont de score 2+, dans 24,6% des cas sont de score 3+. **(Chahbouni, 2009)**

b. L'Expression des récepteurs aux œstrogènes (ER)

Dans notre population nous avons trouvé que 84% des cas avaient présenté un ER+ et 16% avaient présenté un ER−.

Ces résultats se rapprochent de ceux de l'étude iranienne réalisée en 2018 sur la comparaison de caractéristiques pathologiques de cancer du sein chez les jeunes femmes et les femmes âgées, Cette étude avait montré que 73% des cas, soit 384 patientes avaient le RE+, 27% des cas, soit 142 patientes avaient le RE−. **(Charati et *al*, 2018).**

c. L'Expression des récepteurs à la progestérone (RP)

Nous avons trouvé que 80% des cas avaient présenté un RP+et 34 patientes, soit 20% avaient présenté un RP−. Dans Une autre étude algérienne en 2015, les chercheurs ont montré que 56.3% des cas avaient un RP+et 43.7% avaient un RP− **(Henouda et al, 2015**).

Nos résultats montrent une similitude avec ceux d'une étude portugaise menée sur les 75 cas, 53 patients (70.7 %) avaient un RP+ et un pourcentage de 29.3% soit 22 patients avaient un RP−. **(Albert ,2011).**

VIII-3- 2. L'analyse en fonction de chaque type de traitement

2.1. Chirurgie

La prise en charge chirurgicale doit être faite en fonction des caractéristiques cliniques de la tumeur et du rapport entre taille tumorale et volume du sein. **(Voogd et al, 2001)**
Dans notre série 72,2% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie radicale et 27, 8% d'une chirurgie conservatrice.

Une étude rétrospective marocaine sur le cancer du sein avait montré que 76.8% des cas ont subi une mastectomie radicale et 23.2% des cas ont subi une chirurgie conservatrice **(Abahssaineta et al, 2010)**

Selon l'étude marocaine de **Bouamama**, 70% des patientes avaient bénéficiée d'une mastectomie radicale et 30% d'une mastectomie conservatrice **(Bouamamaet al, 2009)**
Dans une autre étude de Fredholm et ses collaborateurs, ils ont trouvé que le taux de la mastectomie radicale était de 48% et 44,6% pour la mastectomie conservatrice **(Fredholm et al, 2009)**

2. 2. Radiothérapie

La radiothérapie a l'avantage de réduire la mortalité de cancer, mais exige un matériel et des technologies sophistiquées afin de réduire l'irradiation non nécessaire des tissus sains pouvant entraîner une surmortalité. **(Clarke et al, 2005).**
Dans notre série 68% des patientes ont bénéficies d'une radiothérapie.

Dans l'étude marocaine de **Idhajoub**, 81.5 % des patientes ont bénéficies d'une radiothérapie. **(Idhajoub, 2019).**

Dans la série de **Fredholm**, 70% des patientes ont bénéficiées d'une radiothérapie**. (Fredholm et al, 2009)** alors que 80% dans la série de Wonshik**.(Wonshik et al , 2004).**

Ces chiffres sont interprétables dans la lumière de l'accessibilité à la radiothérapie dans chaque pays et chaque zone géographique, un pourcentage bas ne signifie pas que le besoin est moindre pour la radiothérapie.

2. 3. Hormonothérapie

L'hormonothérapie a été prescrite chez 15 % des patientes de notre série. Cette thérapie a prouvé son efficacité indépendamment de l'âge et de l'atteinte ganglionnaire, l'analyse de différentes études randomisées a montré une réduction du taux de récidives de 6%, de même, le risque de décès a été réduit de6,3**% (Steve et al, 1998)**

Dans la série de Wonshik le taux était de 39%.**(Wonshik et al, 2004)** .40, 8% dans la série de Fredholm **(Fredholm et al, 2009)**. Alors que dans l'étude de Nouhoum le taux des cas qui ont subi une hormonothérapie, était de 25% **(Nouhoum, 2011**).

2. 4. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée a été prescrite dans 13% des cas de notre série. La prescription de cette thérapie est dépendante de type de cancer (conditionnée par la présence de la cible dans l'examen histologique) et elle n'a pas une indication systématique.

Dans l'étude française de Komguem et ses collaborateurs, ils ont montré que le trastuzumab était utilisé dans 95,9% des cas de la série de leur étude**. (Komguem et al, 2016).**

2.5. Chimiothérapie classique

Les traitements par chimiothérapie sont utilisés dans le but de contrôler et ralentir l'évolution et la prolifération des cellules tumorales. Dans notre série la chimiothérapie a été prescrite chez 78.61% patientes.

a. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est réalisée après un traitement chirurgical, le nombre de cures est de 4 à 6 espacées de généralement de 3 semaines.

Dans notre série un taux est de 53.76% des patientes ont suivi une chimiothérapie adjuvante. Ces résultats ressemblent à ceux de l'étude de Nouhoum qui avait montré que 47.7 % des cas ont fait une chimiothérapie adjuvante. **(Nouhoum, 2011**)

Dans une étude coréenne de Wonshik et ses collaborateurs avaient montré que la chimio thérapie adjuvants a été préconisée chez 68% des cas. **(Wonshik et al, 2004)**. Dans l'étude de Fredholm et ses collaborateurs, ils avaient montrés que 65,2% des patientes ont bénéficiés d'une chimiothérapie adjuvants **(Fredholm et al, 2009).**

b. Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante est utilisable en cas des tumeurs de stade avancée ou inflammatoire pour diminuer la taille tumorale et permettre éventuellement une chirurgie conservatrice.

Dans notre série le taux des cas qui ont suivi une chimiothérapie néoadjuvante est de 24.28%. Ces résultats ressemblent l'étude de Nouhoum qui avait montré un pourcentage de 24 % pour la chimiothérapie néoadjuvante. **(Nouhoum, 2011)**

Dans l'étude de Wonshik, La chimiothérapie néoadjuvante a été prescrite pour 30% des patientes**. (Wonshik et al, 2004)**. Dans la série marocaine de **Bouamama**, il y a 27% des patientes. **(Bouamama et al, 2009)**

c. La distribution globale des patientes en fonction des protocoles de traitement

Durant l'étude, plusieurs protocoles ont été rencontrés ce qui est expliqués par la diversité des formes de cancers et la nécessité d'une personnalisation de la prise en charge, pour adapter la thérapie. Dans notre série le protocole le plus prescrit est celui de fluoro uracile - epirubucine cyclophosphamide 100 suivi par des cures par Taxotère,

ce qui est aussi remarquable dans ces protocoles, est la présence de cyclophosphamide et de taxotère dans la plupart des protocoles vue leur efficacité.

D. La distribution en fonction des lignes de traitement

La plupart des patientes ont suivi une thérapie de la 1ère ligne seulement avec une proportion de 90.17% ce qui relative soit à un succès de traitement dans le contrôle de la maladie dans la plupart des cas ou une perte de vue des patientes, les patientes qui ont suivi une thérapie de lignes avancées représentent 9.83% des cas ce qui est un taux faible, le passage à une ligne avancé exprime un échec de la première ligne.

E. Les effets indésirables de la chimiothérapie

Dans notre série la majorité des patientes présentent des signes de toxicité digestive avec un pourcentage de 61% suivi par une asthénie qui a été remarqué chez 49% des cas, suivi par autres effets indésirables variés.

Les signes digestifs et notamment les vomissements et les nausées sont des effets indésirables classiques qui peuvent être contrôlé par une thérapie anti émétiques comme les Setrons (antagonistes sélectifs des récepteurs serotoninergiques. 5HT3).

L'hémato toxicité est aussi un effet indésirable classique presque inévitable mais très sérieux qui doit être pris en charge durant les cures, cette toxicité est expliquée par la sensibilité des cellules à divisions rapides comme ceux de la moelle osseuse rouge pour l'anticancéreux classique

La cardiotoxicité s'accompagne avec la prise des anthracyclines.

VIII-4- L'analyse de survie

VIII-4-1. La latence de la prise en charge

La latence de prise en charge est la période qui passe entre la date de diagnostic et le début de traitement, L'analyse par le temps de survie pour la latence montre que cette période est estimée pour 50% de la population de 2 mois, cette période représente le

temps nécessaire pour la planification de traitement et représente un paramètre de performance de l'hôpital, cependant cette période reste relativement langue vue le danger de l'évolution de la maladie, d'autre facteurs peuvent aussi expliqué cette latence comme les ruptures de stock de médicament et la planification préalable d'un autre acte comme la chirurgie ou la radiothérapie et aussi la surcharge sur le service accueillant.

VIII-4-2. La survie sans progression globale

L'analyse de la survie globale dans notre série montre qu'il y a 50% de chance de survie globale pour 30 mois, tandis que la moyenne de survie correspond à 25.75 mois.

La survie sans progression globale est définie ici par une réponse apparente ou un échec apparent en fonction des résultats de dosage de marqueur CA 15.3 sans prendre en considération la plage de variation des valeurs de ce marqueur, on compte dans la série statistique un totale de 50 échecs.

L'augmentation des valeurs de CA15.3 n'est pas toujours associée à une activation de cancer (un échec réel), le seuil positif de ce marqueur coïncide avec 25 UI/ml et les valeurs suspectes ou indicatrice d'une prolifération cancéreuse doivent être au-delà de ce seuil.

Une médiane de survie de 30 mois est considérée selon les standards de la recherche en oncologie intéressante puisqu'habituellement un traitement qui peut ajouter 6 mois de survie sans progression est considérée comme un traitement qui porte un espoir et peut être adopté et commercialisé.

VIII-4-3. L'analyse de survie sans progression en fonction de l'importance de la variation de marqueur CA15.3

On désigne par variation significatif de marqueur CA15.3, un changement de taux de CA 15.3 dans la zone positive au-delà de 25 unités/ml ce qui est prédictif d'un cancer actif.

Les courbes pour groupe de résultats de variation significative de marqueur CA15.3 (courbe 2) et le groupe de résultats non significatifs (courbe 1) montrent une différence

significative confirmée par les tests de Cox, logrank, Wilcoxon et Tarone-Ware. Le log Rank qui est le test le plus utilisé dans la comparaison de deux courbes de survie nous a donné un P value de 0.0149

En retenant les mêmes critères de jugement, la différence dans la médiane entre les deux groupes est de 10 mois et demi. L'explication de cette différence réside essentiellement dans le seuil de définition d'un résultat positif qui est le 25 UI, il semble aussi que les deux groupes diffèrent dans leur réponse au traitement et que le deuxième groupe n'a pas bien répondu aux traitements sur le plan de l'induction d'une baisse de marqueur ce qui indique un taux d'échec apparent plus important (on compte 16 échecs sur 30 patientes dans ce groupe) , mais malgré ça on doit pas oublier que ceci n'indique pas un échec clinique bien établi, les patientes peuvent être toujours vivantes en arrêt de leurs traitements.

Il existe aussi des différences dans la considération de seuil de CA15.3 qui reviennent surtout à la technique de dosage utilisé mais généralement elle est entre 25 et 35 UI/ml

Le taux du CA 15-3 peut être plus élevé que la normale en présence d'autres affections cancéreuses comme le cancer du poumon, du pancréas, de l'ovaire et de la prostate, mais ces taux ne sont pas aussi élevés que dans le cas du cancer du sein. Encore il s'augmente dans certaines affections auto immunes, l'endométriose, la maladie inflammatoire pelvienne ou en cas d'une affection hépatique ou une grossesse mais dans ces cas ses valeurs ne s'élèvent pas de façon trop importante comme le cas d'un cancer de sein**. (www.cancer.ca), (American Association for Clinical Chemistry. (2013). Lab Tests Online)**

VIII-5. Études stratifiées de la survie

L'étude par stratification a pour objectif d'explorer les causes de variabilité des résultats dans notre série statistique. La différence de la réponse des patientes peut être causée par plusieurs facteurs comme la différence de protocole de traitement et le type de cancer qui ont été explorées ici.

5.1. La stratification en fonction des protocoles de traitement

Les résultats de l'étude de la survie en fonction de stratification des protocoles de traitement sont interprétables pour le 2ème (3-4FEC100- 3-4TXT) et le 5ème (4AC60-4TXT) qui portent sur la plupart des cas traités avec une médiane de 31 et de 30 mois respectivement, la différence de la médiane entre les deux est modeste par 1 seul mois, les réponses à ces deux protocole de traitement est bonne mais elle s'explique en partie par le type de cancer dans lesquels ils étaient utilisés ces protocoles sont habituellement utilisées pour le cancer de sein à un stade précoce **(Sophie Cousin et al)** alors les chances de survie de ces femmes sont meilleurs, le reste des protocoles ne contiennent pas suffisamment d'effectif pour une bonne estimation de la médiane de la survie.

La médiane de survie est incalculable pour les protocoles 6, 9 et 11 à cause de nombre des sujets bas et des évènements absents (les échecs).

5.2. La stratification en fonction de type de cancer

La médiane de survie le plus mauvais revient au cancer luminal B avec 24.5 mois et la meilleur par les cancers déterminées est celle de HER+ avec 33.5 mois, le pronostic de cancer luminal B est plus pauvre que celui de cancer luminal A , ce cancer est plus répandu et il est associée avec des stades plus avancées de cancer **(Atif Ali Hashmi et al)**, ce qui est aussi remarquable est que les cancer HER+ (HER+ et luminal B HER+) ont montrés des résultats mieux que le cancer luminal B simple, malgré que la présence de HER+ est associé avec un mauvais pronostic, mais il semble que l'introduction de la thérapie ciblé (Trastuzumab) a amélioré ce pronostic.

Les tests de comparaison des courbes de survie (logrank, Cox, Wilcoxon, Tarone-Ware) tous ont montré que la différence entre les courbes en fonction de type de cancer ne est pas significative.

VIII-6- L'analyse de performance de prédiction de marqueur CA15-3 de l'échec ou de réponse thérapeutique

VIII-6.1. Les valeurs de dosage de CA 15-3

Les valeurs de dosage de marqueur CA15-3 du contrôle initiale (1^{ér} contrôle) et du contrôle après traitement (2^{éme} contrôle) montre une baisse générale des taux de marqueur CA15.3 après le traitement avec moins de pics que le premier contrôle, ce qui revient à l'effet de traitement, mais certaines patientes n'ont pas répondu ce qui explique la persistance de certains pics.

VIII-6.2. Le tableau de concordance des réponses

Le tableau de concordance résultat de la comparaison des réponses et des échecs apparents contre les réponses et les échecs réel dans le groupe des patientes à variation significative de CA15.3, cette démarche ne peut pas être faite pour les autres qui ne présentent pas cette variation significative puisque leurs résultats ne sont pas conclusifs, ce tableau a servi pour le calcul des paramètres de performance de marqueur.

VIII-6.3. Les paramètres de performance de CA 15.3

La spécificité de test est médiocre au-dessous de 0.5 dans ce cas le test est incapable de décider l'échec et le succès dans notre série, les paramètres de false negative et false positive rates (les taux des faux négatifs et des faux positifs) sont considérablement élevés avec 0.21 et 0.69 respectivement, dans ce cas le test a donné des faux positifs avec plus de 50% de chance, ces deux paramètres quantifient les chances d'erreurs et ils impactent les VPN et la VPP qui sont rapportée à 0.5 et 1.88 respectivement ce qui signifient que le test avec VPN égale à 0.5rapporte un résultat négatif avec 50% de chance d'être faux négatif et il rapporte un résultat positif à 188% puisque la VPP dépasse 100%.

La précision de test est modeste avec 59%, indice de Youden indique que le test n'est pas utile pour prédire la réponse et ne peut que différencier 10% des cas entre échec et succès.

Le coefficient de corrélation Kappa est une mesure d'association qui permet de prédire la capacité de test à donner des résultats concordants avec le paramètre comparateur dans notre cas, le Kappa est 0.12, alors selon l'échelle d'interprétation de Landis et

Koch, cette valeur indique une faible concordance, alors le test ne peut pas régénérer les résultats réels que faiblement.

Dans la lumière de cette interprétation le test a failli à prédire correctement les résultats dans notre série, mais il y a des points à prendre en considération dans la lecture de ces résultats :

- Le paramètre comparateur (pour la décision de vrai et de faux réponses) est un critère composite clinique un peu vague qui peut être amélioré, dans les bonnes conditions de travail on aura dû choisir un gold standard si possible.
- Les valeurs de VPP et de VPN sont influencées par la prévalence de la maladie, en cas d'une maladie à faible prévalence la série statistique doit être grande.
- Le coefficient Kappa est influencé par la précision des observations, l'indépendance des observations (entre le comparateur et le comparé), l'Independence des observateurs et la prévalence**.(Yingting Sherry Chen et al).**
- Le changement de seuil positif de 25 UI/ml adopté pour l'interprétation aussi affecte tous les paramètres calculés, mais dans notre cas ce seuil est établi et confirmé préalablement et correspond à ce qui est utilisé en pratique.

Le CA 15-3 est élevé chez moins de 50% des femmes atteintes d'un cancer du sein localisé précoce ou d'une petite tumeur, mais il est élevé chez environ 80% des femmes atteintes d'un cancer du sein qui s'est propagé (métastatique). Étant donné que toutes les femmes atteintes d'un cancer du sein invasif ne présentent pas un CA 15-3 élevé, le test n'est pas utile dans tous les cas. **(https://labtestsonline.org/tests/ca-15-3)**

Conclusion et perspectives

Le cancer du sein est une maladie maligne qui peut se développer à partir de différents types de cellules mammaires. Le choix des thérapeutiques dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général du patient**.**

Cette étude portée sur une population de 173 patients au niveau du service de l'oncologie du centre anti-cancer de Blida (CAC), nous a permis de mettre en exergue les différentes caractéristiques de la maladie et de la population de notre série, notre population composée exclusivement des femmes se caractérise par une moyenne d'âge de 51.5 ans avec une classe modale de [46-53[ans (25%), avec une majorité de 74% des cas atteinte de cancer canalaire infiltrant et 50% de totale des cas au stade II, et 36% des cas présentent un cancer luminal B simple et 24% présentant un cancer luminal B avec HER positif.

La médiane de la survie globale sans progression était de 30 mois, cependant les résultats étaient différents entre les patientes avec des résultats de variation au-delà de seuil 25 UI/ml pour le marqueur CA15.3 et les autres au-dessous avec des médianes de 19.5 et 30 mois respectivement.

L'analyse de performance de prédiction de CA15-3 montre une prédiction pauvre de la réponse au traitement avec une corrélation de 0.12 et une sensibilité de 79%, une précision de 59% et indice de Youden de 0.1 ce qui ne permet pas de se baser sur ce marqueur seulement pour prédire la réponse.

Avec ces résultats les objectifs de notre travail ont été atteinte, nous souhaitons que

Ces résultats participent à l'amélioration de la prise en charge de cette maladie, l'étude des autres marqueurs n'a pas été possible à cause de manque des données, aussi la population d'étude reste restreinte, l'affinement et l'élargissement de ces résultats est souhaitable au futur.

Bibliographie

Bibliographie :

A

- Abbass A. S. Bennis, K. Znati, Y. Akasbi, J.K. Amrani, O. El Mesbahi et A. Amarti,Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc).EMHJ • Vol. 17 No. 12 • 2011
- Abid L.Épidémiologie des cancer en Algérie : problématique des registre des cancers. J Afr cancer. 1 :98-103.2009.
- Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS – Dépistage et prévention du cancer du sein. Février 2015.

- Adrienne G.Waks, MD; Eric P. Winer,MD.Breast Cancer Treatment. Clinical Review& Education. *JAMA*. 2019. 321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323

- Ahmadaye IK ,Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, et BeniderA (2016) : Cancer du sein bilatéral synchrone: expériences du centre Mohammed VI pour le traitement des cancers CHU Ibn Rochd Casablanca. Pan African Medical Journal. 25 : 121-127.DOI : 10.11604/pamj.2016.25.121.9967
- Aissani B, Hamri S. Analyse et appréciation du pourcentage et distribution de cellules lymphoïdes dans le stroma du cancer du sein masculine. Université de saad dahlab blida-1. 2018.
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and currentknowledge of breast cancer. *BiologicalResearch*, *50*(1).

- Albert H. Epissage alternatif des phosphatases CD C25 dans le cancer du sein : expression des différents variants dans des modèles cellulaires et tissulaires de cancer mammaire et régulation en conditions de stress génotoxique. Université paul verlaine – metz. 2011.
- Aline M.une nouvelle stratégie d'immunothérapie : cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale .université d'orléans ,2017

- Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, Feillel V, Mouret- Reynier MA, Dauplat J, Chollet P. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. Int J Oncol 2002;20:791-796.

Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein: apport de la technique du lymphonoeud sentinelle Functionalanatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinellymphnodebiopsy Annales de chirurgie 131 (2006)

- André Robidoux, Gong Tang, Priya Rastogi, Charles E Geyer Jr, Catherine A Azar, James N Atkins, Louis Fehrenbacher, Harry D Bear, Louis Baez-Diaz, Shakir Sarwar, Richard G Margolese, William B Farrar, Adam M Brufsky, Henry R Shibata, Hanna Bandos, Soonmyung Paik, Joseph P Costantino, Sandra M Swain, Eleftherios P Mamounas, Norman Wolmark. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1183–92

- ANSES,(2001) : agence national de sécurité sanitaire et alimentation de l'envirenment et du travail.

- ansquer, p. santulli, c.colas, m.jamali c. tournigand Lobular intra epithelialneoplasia : ATYPICAL LOBULAR HYPERPLASIAY. 29 janvier 2010 service de gynecologie obstetrique hopital saint antoine paris

- Antoine M., (2010) "De La Cellule Mammaire Normale À La Cellule Cancéreuse." *Medecine Nucleaire* 34 (1): 14–22. doi:10.1016/j.mednuc.2009.11.003

- Aranda, A., &Pascual, A. (2001). Nuclear Hormone Receptors and Gene Expression. PhysiologicalReviews, *81*(3), 1269-1304.

- Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, Bradley R. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metanalysis of individual patient data from ten randomised trials. The Lancet Oncology. 2018; 19(1), 27-39.

- Ayse BICAR. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. université de limoges. 13 juin 2018.

B

- Barbier Y et Galvain D (1989) : L'antigène carbohydrate 19-9.4:41-48
- Bassam Ahmed Almutlaq, RakanFraihAlmuazzi, Ahmed Abdullah Almuhayfir, AbdulrhmanMutlaqAlfouzan, Bandar TurqiAlshammari,

HaithamSamearAlAnzi, Hussain Gadelkarim Ahmed. Breast cancer in Saudi Arabia and its possible risk factors.Journal of Cancer Policy 12 (2017) 83–89

- Bethune-Volters A .(2004) Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique : HER-2 sérique,cancer du sein et trastuzumab (Herceptine®) Immuno-analyse et biologie spécialisée, Vol 19, Issue 5 :pp 250-254

- Bhavani Ramesh.T, Prem Kumar.P, Sai Krishna.G and K.Vadivelu. Male Breast Cancer. British biomedical bulletin, 2013
- Biomnis , CA 125 .précis de biopathologie analyses medicales spécialisées.2012
- Bouaalloucha S. Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech. Faculté de Médecine et de Pharmacie. 2012.
- Bouamama I.Z. Bourhaleb, M. Moukhlissi, N. Benchakroun, H. Jouhadi, N. Tawfiq, S. Sahraoui, A.Le cancer du sein chez la femme jeune :particularités épidémiologiques,génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques .Cancer/Radiothérapie 20019.(13) :644–697 Doi : 10.1016/j.canrad.2009.08.124
- Bouchbika Z, Z Serhier, S. Sahraoui, M. Bennani-Othmani et A. Benider. Stade du cancer du sein lors du diagnostic : impact des campagnes de sensibilisation.2012/4 Vol. 43 | pages 269 à 275 ISSN 1952-9201

- Boufettal H et Samouh N, (2015) : Cancer du sein bilatéral synchrone au Maroc: caractéristiques épidémiologiques et cliniques. Pan African Medical Journal.20 : 118-124.DOI : 10.11604/pamj.2015.20.118.6136

- Boulaamane, L., El Mejjaoui, S., Aassab, R., Ismaili, N., Lalya, I., Mahfoud, T. Errihani, H. (2010).Carcinome lobulaire infiltrant du sein : expérience marocaine à propos de 130 cas. Cancer/Radiothérapie,2010. 14(6-7), 633. doi:10.1016/j.canrad.
- Bouzar M. la fréquence de cancer du sein chez les patients consultants niveau de service d'oncologie, EPH les sœurs Bedj (CHlef).Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaghanem faculté des sciences de la nature et de la vie.2017.

- Brahmi, K. (2014). Le cancer du sein (n 5549). Place centrale-Ben Aknoun-ALGER:OPU.
- Bray F, BSc, MSc, PhD1; Jacques Ferlay, ME2; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD3;Rebecca L. Siegel, MPH4; Lindsey A. Torre, MSPH5; Ahmedin Jemal, PhD, DVM. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2018. 0 :1–31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at cancer journal.com.

- Brigitte Maurois, Pierre Kamina ; Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq 2007.

C

- Camilo A., Thomas P. (2016). Mémento de pathologie. Paris – France: Edition
- Cao, A.-Yong, Huang, Liang, WU, Jiong. Tumor characteristics and the clinical out come of invasive lobular carcinoma compared to infiltratingductal carcinoma in a Chinese population. World Journal of SurgicalOncology, 2012, vol. 10, (1):152-162. carriers in 5US racial / ethinic groups. JAMA, 298: 2869-2876.
- Carter C.L., Allen C., Henson D.E. (1989). Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24270 breast cancer cases. Cancer, 63: 181-7.
- CHaaraoui M, karboua K.cancer du sein : étude épidémiologique.université constantine 1.faculté des sciences et de la nature et de la vie.2014.
- Chabouni, S. La classification moléculaire du cancer du sein. Universitesidimohammed ben abdellah.2009.
- Chan A, M. Pintilie, K.Vallis, C.Girourd et P.Goss.Breast cancer in women younger than 35 years: Review of 1002 cases from a single institution. Annals of Oncology 2000; 11: 1255-62
- Chand, P., Garg, A., Singla, V., & Rani, N. (2018). Evaluation of Immunohistochemical Profile of Breast Cancer for Prognostics and Therapeutic Use. *Nigerian Journal of Surgery*, p. 100-106
- Charati YR, Hajian-Tilaki K, Sharbatdaran M. Comparison of pathologic characteristics of breast cancer in younger and older women. Caspian journal of internal medicine. 2018; 10(1), 42.
- Cheng F, Yue C, Xiaoping L, Xian-T Z and Yirong L. Serum CA125 is a predictive marker for breast cancer outcomes and correlates with molecular subtypes. Department of Laboratory Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China. 2017, Vol. 8, (No. 38)
- Chimiotherapie.ARCAGAY-GENECO2019.DOI : https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chimiotherapie.html/
- Clavel Chapelon F and E3N Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women 86: 723 – 727.2002
- Clavel Chapelon F. and E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk : results from the E3N cohort study of French women 13: 831-838.2002.

- CLERE N,Les traitements du cancer du sein. Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France. 2016

- Clere, N, Les traitements du cancer du sein. Actualités Pharmaceutiques,. 55(558): p. 20-25.2016

- Colomb H..Le gène p53, un allié contre le cancer. Publié par ENVISCOPE 2013 - Mis à jour le 17 janvier 2019 https://www.enviscope.com/gene-p53-cancer-centre-de-recherche-sur-le-cancer-lyon-virginie-michel-jean-jacques-diaz/

- Contesso G., Bertin F., Mathieu M.C, Terrier P. Anatomie pathologique des cancer mammaires. EMC . gynécologie 1991 : 4,8,9et 11.

- Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI.Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study. J Natl Cancer Inst. 2013.105(13):978–988.

- CORGNE A, rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire. Université de Bourgogne.2016.

- Couch F.J., Weber B.L. (2002). Breast cancer. In: Vogelstein B., Kinzer K.W. Editors.The genetics Basis of human cancer. USA, New York: Mcgraw-Hill: 549-575.
- Croce CM. (2008). Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*; 358: 502-11.
- Cserni G. Le type histologique et le typage des carcinomes mammaires et la classification de l'OMS changent avec le temps. Pathologica 2020; 112: 25-41.
- Cutuli B et al, (2011).Breast cancer occurred after Hodgkin's disease: Clinico-pathological features 81 : 29-37
- Cutuli B. Les carcinomes canalaires in situ en 2019 : diagnostic, traitement, pronostic. Presse Med. (2019), 2019.08.018.

D

- DALENC.F. Le CA 15-3 : quel intérêt dans le bilan d'extension systématique ? , Institut Claudius-Régaud, Toulouse.2006
- Debled M et al., (2007) : Evaluation et prise en charge du risque de dévellopper un cancer du sein . 12 : 18-20
- Delaloge, S. and H. Marsiglia, Bases génétiques de la radiosensibilité des cancers du sein. Cancer/Radiothérapie, 2005. 9(2): p. 77-86.

- Delozier T (2010) : Hormonothérapie du cancer du sein.8:F71-F78.

- Dossus L et coll. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: *Results from the EPIC cohort. Int J Cancer du 15 avril 2014, vol. 134(8)1871-88*https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/cancer-sein-
- Duffy, M. J., Harbeck, N., Nap, M., Molina, R., Nicolini, A., Senkus, E., & Cardoso, F.(2017). Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from theEuropean Group on Tumor Markers (EGTM). *European Journal of Cancer*, *75*, 284-298.

E

- Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA.New hereditary breast cancer susceptibility genes Cancer Treatment Reviews.2015.41:1–8
- Elbachiri M, Safini F, Bouchbika Z, Benchekroun N, Jouhadi H, Tawfiq N,Sahraoui S, et Benider A (2017) : Cancer du sein chez l'homme: à propos de 40 cas et revue de la littérature. Pan African Medical Journal. 28 :287-234.DOI : 10.11604/pamj.2017.28.287.13527

- Elledge RM, Allred DC. The p53 tumor suppressor gene in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1994;32:39-47.
- Elledge RM, Clark GM, Hon J, Thant M, Belt R, Maguire YP, Brown J, Bartels P, Von Hoff DD. Rapid in vitro assay for predicting response to fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:419-423.

- *Enseignement post-universitaire de pathologie mammaire. Académie Internationale de pathologie*. P247.epidemiological studies including 58209womaen with breast cancer and 101986 women without the disease. Lancet, 2002.358:1389-99.

- Er-rachdi, A. (2008). Le carcinome médullaire du sein : A propos de 21 cas (Experiencede l'ino). Universitemohammed V- Souissi.

F

- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM.GLOBOCAN 2002 : cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5. Lyon 2004 ; version 2.0

- Fitzgibbons P. L., Page D. L., WEAVER D., Thor A. D., Allred D. C., Clark G. M.,Ruby S. G., O'malley M. F., Simpaon J. F., Connolly J. L., Hayes D. F., Edge S. B.,Lichter A., Schnitt S J.(1999). Prognostic factors in breast. College of American pathologist's consensus statement. *Arch pathol Lab Med* 2000; 124: 966-78.

- Foxcroft , E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks,Presentation and diagnosis of adolescent breast disease.Breast, 2001; 10: 399–404.

- Fredholm H, Sonja Eaker , Jan Frisell , Lars Holmberg , Irma Fredriksson ,Henrik Lindman.Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment 2009,(11):7695-7701

G

- GEFFROY M. Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur. (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré). 2010.

- Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H.(2016). Incidence and Mortality andEpidemiology of Breast Cancer in the World.University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

- Gion M, Mione R, Dittadi R, Romanelli M, Pappagallo L, Capitanio G, Friede U, Barbazza R, Visona A, Dante S. Relationship between cathepsin d and other pathological and biologicalparameters in 1752 patients with primary breast cancer. Eur J Cancer 1995;31A:671-677.

- Girish M, LuIan E, KropCharles L, VogelHoward A «Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody–drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer.» Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 69 (5)1229–1240. , 2012
- GohfiB C.Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52
- GOLDHIRSCH A, Christian J, Thomas S,David C. years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, andomised controlled trial. Vol 382 September 21, 2013
- Gosselin C et Dagenais P (2008) :Performance diagnostique des techniques de détermination du statut HER-2 dans le cancer du sein. ETMIS 2008; Québec. Vol. 4 : NO 3.https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Cancer/ETMIS2008_Vol4_No3.pdf
- Guedjali A, Zenati Z, Djoudad-Kadji H E. Aspects anatomo-histopathologiques du cancer du sein. Université A. MIRA – Bejaia. 2017
- Gulzar R, Shahid R, Saleem O. Molecular Subtypes of Breast Cancer by Immunohistochemical Profiling. International Journal of Pathology. 2018; 46-51

- Zaki HM · O. Garba-Bouda · S.M. Garba · H. Nouhou .profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, faculté des sciences et de la santé, université Abdou-Moumouni, BP 10896 Niamey, Niger ; Verlag France 2013

H

- Hachana MR. (2009). Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Farhat Hached de Sousse.

- Halima Abahssain , Issam Lalya, Fatima zahra EL M'Rabet, Nabil Ismaili, Rachid Razine, Mohammed Adnane Tazi, Hind M'rabti, Omar El Mesbahi, Nourddine Benjaafar,Redouane Abouqal, Hassan Errihan, Breast cancer in moroccan young women:a retrospective study ;2010

- harry D. Bear, M.D., Ph.D., Gong Tang, Ph.D., Priya Rastogi, M.D., Charles E. Geyer Jr., M.D., André Robidoux, M.D., James N. Atkins, M.D., Luis Baez-Diaz, M.D., Adam M. Brufsky, M.D., Ph.D., Rita S. Mehta, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., James A. Young, M.D., Francis M. Senecal, M.D., Rakesh Gaur, M.D., M.P.H., Richard G. Margolese, M.D., C.M., Paul T. Adams, M.D., Howard M. Gross, M.D., Dr. Joseph P. Costantino, P.H., Sandra M. Swain, M.D., Eleftherios P. Mamounas, M.D., and Norman Wolmark, M.D. Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. N Engl J Med. 2012 January 26; 366(4): 310–320. doi:10.1056/NEJMoa1111097.

- Hashmi A A, Hashmi K A, IrfanM, Mehmood KhanS, Muzzammil Edhi M, Parwez Ali J, Kanwal Hashmi Sh , Asif H, Faridi A and Khan A. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters.*(2019) 12:605*
- Henouda S, Bensalem A, Rouabah L. Breast Carcinoma in Younger Algerian Eastern Women: Epidemiological Profile in Series of 135 Cases. Science Research. 2015; 3(4): 198-205.

I

- Idhadjoub FZ. Le carcinome lobulaire du sein : Le profil clinique, épidémiologique, anatomopathologique et thérapeutique au service de gynécologie obstétrique. UNIVERSITE CADI AYYAD.Faculté de médecine et de pharmacie-Marakkeche.2019.

J

- Jacot W, Romieu G, Lamy P-J. Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles. Médecine Nucl. 2010;34(1):52–57
- Jin, X., & Mu, P. (2015). Targeting Breast Cancer Metastasis. *Breast Cancer: Basicand Clinical Research*, *9s1*, BCBCR.S25460.
- John E.M., Miron A., Gong G . (2007). Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation
- José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group.Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer, The New England Journal of Medicine. january 12, 2012 vol. 366 no. 2

- Judith Passildas Jahanmohan. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio- induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. Médecine humaine et pathologie. Université Clermont Auvergne, 2019. Français. NNT : 2019CLFAS003.

K

- Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markersin breast carcinoma. Mitotic figure count, s-phasefraction, proliferating cell nuclear antigen, ki-67 and MIB-1. Am J Clin Pathol 1995;104:42-49.
- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E.(2001). Epidemiology of breast cancer.133–40 knowledge of breast cancer. *BiologicalResearch*, *50*(1).

- Knowles MA and Selby PJ(2004). Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer. Oxford University press., ISBN 0-19-856853-3.

- KomguemL,et al .étude de réponse histologique du cancer du sein HER2+ après chimiothérapie neo adjuvante associant taxane et trastuzumab .gynécologie obstétrique et fertilité (2016) , http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.06.007.

L

- Lafont A et al ., (2018) Le CA 125 dans le bilan d'extension des cancers du sein nouvellemnt diagnostiqué : pourqoui et comment . 5 :553-61
- Lecorgne A, (2016) RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN APRES CHIRURGIE MAMMAIRE. thèse de doctorat, Université de Bourgogne, Bourgogne.
- Leon espinosa, yves tourneur. Microscopie de fluorescence biomédicale. 10 mars 2015 ; réf : B IO7200v1.

- Lüftner D, Lu¨ke C, Possinger k. (2003) Serum HER-2/neu in the management of breast cancer patients Clinical biochemistry 36 : 233-240
- LULU W. Early Diagnosis of Breast Cancer ; Hefei University of Technology, Hefei 230009, China, 2017.

M

- Macgrogan G. Anatomie pathologique des cancers du sein enphase précoce. In : Cancer du sein. Elsevier Masson SAS. France.; 35. 2016
- Mandal, Ananya. "Histoire de cancer du sein". News-Medical. https://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer.aspx. (accessed June 17, 2020).
- MARIE R., Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas, Université Paris 7 - Paris Diderot, 2013
- Mathieu, M. C. (s. d.). Les sous-types moleculaires des cancers du sein –
- Medjdoub A, Tahari Z, Sahraoui T, EL Kebir F Z. Etude du profil d'expression de la protéine HER2 dans 50 cas de cancer mammaires dans la wilaya d'Oran. J.Afr. Cancer. 2009 ; 1:127-129.
- Medjdoub A, Tahari Z, Sahraoui T, EL Kebir F Z. Intérêt clinique du dosage CA15-3 dans la surveillance du cancer du sein : à propos de 112 cas de l'ouest algérien. J Afr. Cancer 2013. 5 :32-36.
- MERMOUNE I et HAFDI K, Docking une nouvelle révolution pour combattre le cancer du sein, Université des Frères Mentouri Constantine 1,2018.
- Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2011.39(9):486–490.

  Molecularsubtypes of breast cancer. M ise au point, 2007
- Molina R, Vivian Arie V D, Michael J. D Roland E, Massimo G, Helena G, Rolf L, Marius N, György S, Petra S. Tumor Markers in Breast Cancer – European Group on Tumor Markers Recommendations. Tumor Biol 2005;26:281 293DOI:10.1159/000089260.2005.

- Mombelli S (2014).Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale. Université de reims champage-ardenne ecole docorale science technologie santé (547)
- Mousseau M et Garnier C., (2002) : "Cancer Du Sein : Épidémiologie, Bilan D'extension, Modalités Thérapeutiques." *Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique* 26 (1): 7–19.
  http://dossier.univ-st etienne.fr/lbti/www/acomen/revue/2002/pdf1/mousseau.pdf.

- Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine .Collège Français des Pathologistes (CoPath).2011

N

- Namer M. LUPORSI E .GLIGOROV J . LOKIEC F et SPIELMANN M .(2008). L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein. 95: 871-80 doi: 10.1684/bdc.2008.0679
- Naqos, N., Naim, A., Jouhadi, H., Taleb, A., Bouchbika, Z., Benchakroune, N.Benider, A. (2016). Carcinome mucineux du sein : profil clinique, biologique et evolutif.Cancer/Radiothérapie, 20(8), 801-804.
- Nkondjock A et Ghadirian P, (2005) : Facteurs de risque du cancer du sein 21 :175-180.
- Nouhoum Diakite , cancer du sein : aspests cliniquues et therapeutiques dans le service de chirurgie «A» du CHU du point G, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie, université bamako,2011

O

- Oliviera J.-B. , J.-L. Verhaeghea, M. Butarellib, F. Marchala, G. Houvenaeghelb pratique. Elsevier Masson SAS. P183.

R

- Ranty M.-L. Quintyn J.-C. Courville P, Brasseur G . Intérêt de la cytométrie en flux et de l'index de prolifération cellulaire dans le mélanome choroïdien Elsevier Masson SAS.(2003) 7 :725-729.
- Roberto Zanetti , Mohammed Adnane Tazi , Stefano Rosso. (2009). New data telles un more about cancer incidence in North Africa.Volume 46,Issue 3,pages 462-466.ELSIVIER.
- Rudel RA, (2007): Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemifor Epidemiology, Chemicals Testing, and Risk Assessment for Breast Cancer Prevention . American Cancer Society, Published online in Wiley InterScience.

S

- SAKHRI S. chimiothérapie néo adjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancée. Université Mouloud Mammeri tizi ouzou, 2015.
- SALHI A, Système d'aide pour le suivi de l'évolution d'une tumeur mammaire après chimiothérapie. Université Badji Mokhtar Annaba, 2017.
- Seok Won Kim,[1] In Ae Park,[2] Daehee Kang,[3] Sung-Won Kim,[1] Yeo-Kyu Youn,[1] Seung Keun Oh,[1] Kuk Jin Choe,[1] and Dong-Young Noh. The incidence of breast cancer in young women (age < 35).BMC Cancer 2004, 4, P:82 doi: 10.1186/1471-2407-4-82

- Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. Breast 2012; 21: 389Ŕ393

- Sigal-Zafrani B., Mac Grogan G., Vincent-Slomon A., Arnould L. (2007).
- Simpson P T ,Gale T, Fulford L G, Reis-Filho J S, Lakhani S R. *The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Pathology* of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Research, 5*(5).2003;5(5):258-62. doi: 10.1186/bcr624
- Soto AM, (1995).The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens : an update on estrogenic environmental pollutants. 103 : 113-122
- Steve H. kim HD .Alexandra Simkovitch-Heerdet MD. Kathrine B Trane BA. Barbara Maclean BA.Patrick Borgen MD.Women35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy J Am Coll Surg, 1998; 187 (1) : 1-8 https://doi.org/10.1016/S1072-7515(98)00114-8
- Straif K .Baan R. Gross Y.Secretan B .El-Ghissassi F. Bouvars V . Benbrahim-Talaa L and Cogliano V. (2007) .Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting 8 :1065-1066
- Stratton MR etRahman N. (2008) : The emerging landscape of breast cancer susceptibility.40 :17-22

T

- Tahari, Z. (2008). Etude histologique et immunohistochimique des cancers mammaires: A propos de 50 cas. Univercited'Oran ES-SENIA.

V

- Vassilios P , Spyridon T , John K , Nikolaos P , Dimitrios L , Cherry Z. Increased serum carbohydrate antigen 19-9 in relapsed ductal breast carcinoma.Hellenic Journal of Nuclear Medicine January - April 2006.

  Vernazobres-Grego. P285.
- Véronique M. (2010). Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie théorie et
- Vinatier D, Houfflin D, Collinet P. (2001) : marqueurs tumoraux et kyste de l'ovaire. J Genecol obstet biol reprod.30 :4S34-4S40.
- VIRGINIA A, Breast anatomy. Sapienza University of Rome,2017
- Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL…Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast conserving therapy or mastectomy for Stage I and Stage II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials.J Clin Oncol .2001; (19): 1688–1697.

W

- WCRF-AICR, (1997) .Nutrition and the Prevention of Cancer : a global perspective

- Weledji EP, Tambe J; Breast Cancer Detection and Screening. Med Clin Rev Vol. 4 No. 2: 8.2018.

Y

- Yao S C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. Breast 2012; 21: 389Ŕ393

Z

- Zemmouri Y, D. De Croze b, A. Vincent Salomon c, R. Rouzier a,d, C. Bonneau. Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. Gynécologie Obste´ trique & Fertilité (2016), GYOBFE-2912; No. of Pages 8 http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.03.010

Annexe 01 :

Fiche d'exploitation

Intitulé de travail dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein

Fiche patient

Numéro identifiant de dossier :

L'état civil (marié ou non) :

Date de naissance : sexe : région :

Date de diagnostic du cancer du sein :

type histologique de cancer du sein	stade de la maladie	co morbidités + leurs traitement	Circonstances de découverte	Antécédents familiaux de cancer

Le bilan biologique du cancer du sein :

Lesdates / Les paramètres							
HER2 (scores)							
Ki 67 (scores)							
CA 15_3							
CEA (Antigène Carcino-Embryonnaire)							
ER							

PR							
Autres marqueurs							

Le traitement

Les dates						
Chirurgie						
Chimiothérapie (protocoles + séances)	Adjuvant					
	Néo-adjuvant					
	Métastatique					
Radiothérapie						
Hormonothérapie (protocole + séances)						
Thérapie ciblé (protocole + séances)						

Les effets indésirables de la chimiothérapie et leurs traitement

Les effets indésirables et quand	Evolution

Evolution de la maladie :

☐ Remission☐ Progréssion ☐complications calciques ou osseuses ☐ Décés

Annexe 02:

La classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé 5ème édition **(Cserni, 2020).**

5th edition (2019)
Non-invasive lobular neoplasia
- …
- Lobular carcinoma in situ (classic, florid, pleomorphic)
Ductal carcinoma in situ (DCIS)
- DCIS of low nuclear grade
- DCIS of intermediate nuclear grade
- DCIS of high nuclear grade
- Invasive breast carcinoma
- Invasive breast carcinoma of no special type (including medullary pattern, invasive carcinoma with neuroendocrine differentiation,
carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells, pleomorphic pattern, choriocarcinomatous pattern, melanocytic pattern, oncocytic
pattern, lipid-rich pattern, glycogen-rich clear cell pattern, sebaceous pattern)
- (Microinvasive carcinoma)
- Invasive lobular carcinoma
- Tubular carcinoma
- Cribriform carcinoma
- Mucinous carcinoma
- Mucinous cystadenocarcinoma
- Invasive micropapillary carcinoma
- Carcinoma with apocrine differentiation
- Metaplastic carcinoma (low-grade adenosquamous carcinoma, [high-grade adenosquamous carcinoma], fibromatosis-like metaplastic
carcinoma, spindle cell carcinoma, squamous cell carcinoma, metaplastic carcinoma with heterologous mesenchymal [e.g.
chondroid, osseous, rhabdomyoid, neuroglial) differentiation, mixed metaplastic carcinomas)
- Acinic cell carcinoma
- Adenoid cystic carcinoma
- Secretory carcinoma
- Mucoepidermoid carcinoma
- Polymorphous adenocarcinoma

- Tall cell carcinoma with reversed polarity
Neuroendocrine neoplasms
- Neuroendocrine tumor (Grade 1, Grade 2)
- Neuroendocrine carcinoma
Papillary neoplasms
- …
- Papillary ductal carcinoma in situ
- Encapsulated papillary carcinoma
- Solid papillary carcinoma (in situ and invasive)
- Invasive papillary carcinoma
Epithelial-myoepithelial neoplasms
- …
- Malignant adenomyoepithelioma
- Epithelial-myoepithelial carcinoma
Tumors of the male breast
- …
- In situ carcinoma
-Invasive carcinoma

Annexe03

Table 1b – Incidence rates (per 100,000, age-standardised on world population) of selected cancers in North African Countries,[3-11] compared with the pool of European Registries.[13]

	Rabat (Morocco) 2005[3]	Casablanca (Morocco) 2004[4]	Sétif (Algeria) 1998-2002[5]	Algier (Algeria) 2006[6]	Northern Tunisia 1999-2003[7]	Sousse (Tunisia) 1998-2002[8]	Sfax (Tunisia) 2000-2002[9]	Benghazi (Libya) 2004[10]	Gharbiah (Egypt) 1999-2002[11]	Pool Europe 1998-2002[13]
Women										
Average annual population coverage	327,145	1,833,648	680,852	1,455,244	2,318,400	244,300	403,300	799,705	1,807,906	120,739,480
All sites but skin	109.3	104.2*	80.3	164.0	101.4*	95.5	89.1	102.4	119.3	227:1
Nasopharynx	1.9	0.9	1.7	1.8	1.6	1.9	0.9	1.4	0.4	0.2
Stomach	3.4	3.0	3.1	7.4	3.6	2.5	3.0	2.1	2.0	7.0
Colon	1.8	2.6	2.8	5.9	5.3	6.1	5.3	8.1	2.7	15.6
Rectum	2.8	3.1	3.8***	5.1	4.0**	2.9***	3.8***	4.1***	1.7***	8.4***
Liver	1.2	0.5	0.8	0.1	n.a	0.7	0.6	2.5	4.5	2.0
Breast	35.8	35.0	18.8	60.5	29.6	29.8	28.0	23.3	42.5	71.5
Cervix uteri	15.4	13.5	11.6	9.5	5.4	7.1	2.3	3.5	2.1	9.4
Ovary	5.2	5.1	2.1	7.3	3.8	3.3	3.7	3.9	5.1	10.8
Thyroid	4.6	4.8	3.6	8.6	3.7	3.1	3.0	3.9	2.6	5.1
NHL	3.2	4.6	3.8	n.a.	4.0	3.7	4.1	4.5	9.9	6.7

n.a. not available in the published sources.

* All sites including skin.

** Rectum, junction and anus.

*** Rectum and junction.

Tableau 2 : l'incidence de certains cancers dans les pays d'Afrique du Nord par rapport au groupe de pays européens

Annexe 04:

Classification TNM clinique du cancer du sein, 8e édition (ACJJC, 2017)

T-Tumeur Primitive
TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0 : Pas de signe de tumeur primitive
Tis : Carcinome in situ
o Tis (DCIS) : Cancer intra-canalaire in situ
o Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
o Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans carcinome in situ (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuses, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1 : Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension
o T1mi : Micro-invasion < 0,1 cm dans sa plus grande dimension
o T1a : Tumeur > 0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension
o T1b : Tumeur > 0,5cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension
o T1c : Tumeur > 1 cm et < 2cm dans sa plus grande dimension
T2 : Tumeur >2cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension
T3 : Tumeur > 5cm dans sa plus grande dimension
T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés)
o T4a : Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)

o T4b : OEdème cutané ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.
o T4c : à la fois 4a et 4b
o T4d : Carcinome inflammatoire
N- Adénopathies régionales
NX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0 : Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
N1 : Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2 : Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
o N2a : Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
o N2b : Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes et en l'absence de métastase ganglionnaires axillaire cliniquement décelable.
N3 : Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase ganglionnaire axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente. Ou métastases ganglionnaires sus-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
M-Métastases à distance
MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0 : Absence de métastases à distances
M1 : Présence de métastase(s) à distance

Classement par stade UICC

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1 T2	N1 N0	M0 M0

Stade IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stade IIIA	T0, T1, T2 T3	N2 N1, N2	M0 M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1