

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Amar Thlidji - Laghouat
Faculté de Médecine
Département de Médecine



Projet de fin d'études de Doctorat en Médecine - 2024

Prévalence du cancer du sein RH+
Au niveau du service d'oncologie de l'EPH de KSAR-EL-HIRANE
Durant la période allant du 01 Mars 2021 au 01 Mars 2024

Réalisé Par :

HABCHI Salah Eddine Abdelatif
MAKAR Maroua Yasmine
BOUNOUA Mohamed Seifeiddine

Encadré Par :

Pr. BENLAHRECH Zakia Batoul

Membres de jury :

Dr.

Dr.

Remerciement

Nous remercions ALLAH le Tout puissant de nous avoir donné le courage, La volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

*Nous tenons tout d'abord à exprimer nos profondes gratitude envers notre chère Encadrante, **Professeur BENLAHRECH Zakia Batoul**, pour sa guidance éclairée, son soutien constant et ses précieux conseils tout au long de ce travail. Sa patience et son expertise ont été inestimables.*

*Nos remerciements vont également à **l'équipe du service d'oncologie de l'EPH de KSAR-EL-HIRANE** pour avoir fourni un environnement propice à la recherche, ainsi qu'à tous les membres du corps professoral et du personnel administratif qui ont contribué à enrichir notre expérience académique.*

Nous souhaitons également exprimer notre reconnaissance envers nos familles et nos amies, pour leur soutien infaillible, leur encouragement et leur compréhension pendant les moments intenses de ce projet. Leur présence a été une source de force et de motivation.

Enfin, merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire. Leurs contributions ont grandement enrichi notre travail et ont contribué à sa qualité.

Merci infiniment à chacun d'entre vous pour avoir rendu cette expérience mémorable et enrichissante.

Salah Eddine. Seifeiddine et Maroua

TABLE DES MATIÈRES :

Liste Des Tableaux

Liste Des Figures

Liste des Abréviations

I. INTRODUCTION	01
II. REVUE DE LA LITTÉRATURE	01
A. Rappel biologique	02
1. Le sein - Définition	02
2. Anatomie du sein	02
2.1 Structure générale du sein	02
2.2. Vascularisation et système Lymphatique	04
2.3. Innervation du sein	06
3. Embryologie du sein	06
4. Histologie du sein	09
5. Physiologie du sein	11
B. Généralités sur le cancer du sein	13
1. Le cancer du sein - Définition	13
2. Epidémiologie du cancer du sein	13
2.1. Epidémiologie descriptive	16
2.2. Epidémiologie Analytique	16
2.2.1 L'âge et le sexe	16
2.2.2. Facteurs hormonaux endogènes	16
2.2.3. Les facteurs hormonaux exogènes	17
2.2.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition	18
2.2.5. Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires	20
3. Processus de cancérogenèse et développement tumoral	22
3.1. Processus local	22
3.2. Processus métastatique	24
4. Dépistage du cancer du sein	25
4.1. Définition du dépistage	25
4.2. Dépistage du cancer du sein	26
4.2.1. Dépistage organisé	26
4.2.2. Dépistage personnalisé	26

5. Diagnostic du cancer du sein	27
5.1. Circonstances de découverte	27
5.2. Clinique	28
5.2.1. Anamnèse	28
5.2.2. Examen clinique des seins	28
5.2.3. Les caractéristiques cliniques évoquant une tumeur maligne	29
5.2.4. Examen général	30
5.3. Examen complémentaire : Bilan diagnostique	30
5.3.1. La mammographie	30
5.3.2. Echographie mammaire	32
5.3.3. Examens cytologiques et histologiques	32
5.3.4. Autre examen	33
5.4. Bilan d'extension	33
6. Classifications des cancers du sein	34
6.1. Classification clinique - TNM	34
6.2. Classification histologique	34
6.2.1. Carcinomes in situ (non infiltrants)	35
6.2.2. Carcinomes infiltrants	37
6.3. Classification moléculaire	39
6.4. La classification du grade (SBR : <i>Scarff Bloom Richardson</i>)	41
7. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein	
7.1. Les modalités thérapeutiques	41
7.1.1. Traitement locorégional	42
7.1.1.1. La chirurgie	42
7.1.1.2. La radiothérapie	46
7.1.2. Traitement systémique	47
7.1.2.1. Chimiothérapie	47
7.1.2.2. L'hormonothérapie	50
7.1.2.3. La thérapies ciblée	50
C. Cancer du Sein RH⁺ : Approches biomoléculaires	53
1. Récepteurs hormonaux et cancer du sein RH ⁺	53
1.1 Récepteurs hormonaux	53
1.2. Cancer du sein RH ⁺ (Luminal)	54
2. Classification moléculaire du cancer du sein luminal	59

2.1. Cellules souches et progéniteur de la glande mammaires	59
2.2. Classification moléculaire intrinsèque	60
2.2.1. Taxonomie moléculaire intrinsèque (Classification de Perou et Sorlie)	60
2.2.2. Classification intrinsèque des tumeurs luminales	62
2.3. Signatures moléculaires des tumeurs luminales	62
2.3.1. La signature de 70 gènes d'Amsterdam (<i>MammaPrint®</i> , <i>Agendia</i>)	63
2.3.2. La signature de 21 gènes recurrence score (Oncotype Dx®, Genomic Health)	63
2.3.2.1. Définition	63
2.3.2.2. Anatomopathologie	65
2.3.2.3. Caractéristiques des patients pour lesquels un test peut être demandé	66
2.3.2.4. Caractéristiques des patients pour lesquels un test ne devrait pas être demandé	66
2.3.2.5. Des nouvelles publications retenues	66
D. L'hormonothérapie dans le cancer du sein	68
1. L'histoire de de l'hormonothérapie	68
2. Définition de l'hormonosensibilité	70
3. Hormonothérapie médicamenteuse	71
3.1. La suppression ovarienne non définitive	72
3.2. L'aménorrhée chimio induite	73
3.2.1. Les antiœstrogènes	73
3.2.1.1. Les effets secondaires des antiœstrogènes	74
3.2.1.2. Interactions médicamenteuses	75
3.2.2 Les inhibiteurs de l'aromatase	75
3.2.2.1. Les Effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatases	76
3.2.2.2. Interactions médicamenteuses	76
3.3. Les progestatifs	77
4. Les indications de l'hormonothérapie	77
4.1. Indication en situation précoce	77
4.2. Indications en situation métastatique	79
5. Durée de l'hormonothérapie	79
6. Après les cinq années	80
7. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée	81
8. Inhibition du récepteur MET : un espoir dans la lutte contre les résistances aux thérapies ciblées	82
8.1. Définition de L'oncogène MET	82

8.2. Stratégies d'inhibition du récepteur MET	82
8.3. Inhiber MET et cancer de sein HER2	83
E. L`observance de l`hormonothérapie	84
1. Définitions de l`observance thérapeutique	84
2. Méthodes d`évaluation de l`observance thérapeutique	85
3. Facteurs de la non observance	87
3.2. Facteurs liés aux patientes	88
3.3. Facteurs liés aux professionnels de santé	88
4. Conséquences de non observance	88
5. L`éducation thérapeutique	89
6. Système d`auto-gestion	90
7. Suivi téléphonique	90
III. MATERIELS ET METHODES	91
IV. RESULTATS	94
IV. DISCUSSION	140
V. CONCLUSION	150
ANNEXES	152
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	162
RESUME	173
SUMMARY	174
موجز	175

Liste Des Tableaux :

Tableau 01 : Principaux facteurs étiologiques et risque de cancer du sein : niveaux de preuve

Tableau 02 : Classification BIRADS de l'ACR

Tableau 03 : Classification moléculaire du cancer du sein

Tableau 04 : Description des 10 sous-types de clusters intégratifs

Tableau 05 : Panneau des 21 gènes utilisé pour calculer le score de récurrence.

Tableau 06 : Agent antihormonaux disponibles dans le traitement du cancer du sein

Tableau 07 : Choix de l'hormonothérapie en situation adjuvante dans le cancer du sein non métastatique

Tableau 08 : les méthodes d'évaluation de l'observance à l'hormonothérapie et variations des résultats

Tableau 09 : Prévalence du cancer du sein RH+

Tableau 10 : Répartition des patientes selon le statut pondéral

Tableau 11 : Répartition des patientes selon l'âge de ménopause

Tableau 12 : Répartition des patientes selon la situation matrimoniale

Tableau 13 : Répartition selon la notion d'allaitement naturel

Tableau 14 : Répartition selon la durée de prise de contraception orale

Tableau 15 : Répartition selon la notion du THS

Tableau 16 : Antécédents de pathologie mammaire bénigne

Tableau 17 : Antécédent familial du cancer du sein

Tableau 18 : Facteur de risque environnementaux

Tableau 19 : Circonstances de découverte

Tableau 20 : Coté du sein atteint

Tableau 21 : Topographie de la tumeur

Tableau 22 : Type de lésion

Tableau 23 : Adénopathie axillaire

Tableau 24 : Métastase à distance

Tableau 25 : Classification selon le stade TNM

Tableau 26 : Imagerie

Tableau 27 : Classification BI-RADS de l'ACR

Tableau 28 : Type de prélèvement

Tableau 29 : Type histologique

Tableau 30 : Grade histopronostique SBR

Tableau 31 : Répartition selon le statut HER2

Tableau 32 : Type moléculaire

Tableau 33 : La chirurgie

Tableau 34 : Type de chirurgie

Tableau 35 : Curage ganglionnaire

Tableau 36 : Radiothérapie

Tableau 37 : Chimiothérapie

Tableau 38 : Thérapie ciblée

Tableau 39 : Hormonothérapie

Tableau 40 : Evolution de la maladie

Tableau 41 : Rechute

Tableau 42 : Type d'hormonothérapie

Tableau 43 : Durée sous hormonothérapie

Tableau 44 : Effets indésirables rapportés par rapport au type de molécule suivi

Tableau 45 : Délai d'apparition des effets indésirables

Tableau 46 : Evolution des effets indésirables

Tableau 47 : Observance au traitement selon le questionnaire de Girerd

Tableau 48 : Observance au traitement selon le questionnaire de Morisky

Tableau 49 : Comparaison des facteurs de risque de notre série à ceux de la littérature

Liste Des Figures :

- Figure 01 : Schéma du sein et de ses structures voisines
- Figure 02 : Structure générale du sein
- Figure 03 : Vascularisation artérielle et veineuse du sein
- Figure 04 : Vaisseaux et ganglions lymphatique du sein
- Figure 05 : Schéma des ganglions axillaires
- Figure 06 : Le développement embryonnaire normal du sein
- Figure 07 : Acinus mammaire ou alvéole
- Figure 08 : Glande mammaire au repos
- Figure 09 : Glande mammaire au 5ème mois de grossesse
- Figure 10 : Glande mammaire en période de lactation
- Figure 11 : Régulation hormonale de la lactation
- Figure 12 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde - 2022 (OMS)
- Figure 13 : Site le plus du courant du cancer par pays, Incidence 2022 (OMS)
- Figure 14 : Incidence et mortalité des cancers en Algérie, 2022 (OMS)
- Figure 15 : Différentes étapes de la cancérogénèse
- Figure 16 : Principales étapes de la formation d'une métastase
- Figure 17 : Signes précoces du cancer du sein
- Figure 18 : Sein inflammatoire
- Figure 19 : Aspect de peau d'orange
- Figure 20 : Topographie du sein
- Figure 21 : Carcinome canalaire in situ
- Figure 22 : Carcinome lobulaire in situ
- Figure 23 : Carcinome infiltrant de type non Spécifique fait de lobules au sein d'un stroma fibreux
- Figure 24 : Schéma de la chirurgie mammaire conservatrice
- Figure 25 : Schéma de mastectomie totale
- Figure 26 : Schéma de mastectomie radicale modifiée
- Figure 27 : Schéma des ganglions axillaires
- Figure 28 : Exérèse des ganglions sentinelle
- Figure 29 : Cibles visées par une thérapie ciblée contre le cancer par voie moléculaire
- Figure 30 : Schéma des récepteur hormonaux
- Figure 31 : Classification des cancers du sein et algorithme décisionnel

Figure 32 : Schéma du récepteur HER2

Figure 33 : Schéma montre les différentes cellules épithéliales entourées de stroma

Figure 34 : Différenciation de l'épithélium mammaire normal et tumoral

Figure 35 : Profil d'expression des sous-types intrinsèques

Figure 36 : Les trois schémas d'études des essais randomisés

Figure 37 : Mécanismes d'action des différentes modalités d'hormonothérapie

Figure 38 : Analogue LHRH

Figure 41 : Prévalence du cancer du sein RH+

Figure 42 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Figure 43 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge du diagnostic

Figure 44 : Répartition des patientes selon le statut pondéral

Figure 45 : Répartition des patientes selon l'âge de ménarche

Figure 46 : Répartition selon la régularité du cycle menstruel

Figure 47 : Répartition selon la durée du cycle menstruel

Figure 48 : Répartition des patientes selon l'âge de ménopause

Figure 49 : Situation matrimoniale

Figure 50 : Répartition des patientes selon la parité

Figure 51 : Répartition selon l'âge de première grossesse

Figure 52 : Répartition des patientes selon leur durée d'allaitement

Figure 53 : Répartition de patientes selon la durée de prise de contraception orale

Figure 54 : Traitement hormonal substitutif

Figure 55 : Antécédents de pathologie mammaire bénigne

Figure 56 : Degré de l'antécédent familial du cancer du sein

Figure 57 : Facteur de risque environnementaux

Figure 85 : Circonstances de découverte

Figure 59 : Coté du sein atteint

Figure 60 : Topographie de la tumeur

Figure 61 : Type de lésion

Figure 62 : Adénopathie axillaire

Figure 63 : Métastase à distance

Figure 64 : Classification selon le stade TNM

Figure 65 : Imagerie

Figure 66 : Classification BI-RADS de l'ACR

Figure 67 : Type de prélèvement

Figure 68 : Type Histologique

Figure 69 : Grade histopronostique SBR

Figure 70 : Statut de HER2

Figure 71 : Type moléculaire

Figure 72 : La chirurgie

Figure 73 : Type de chirurgie

Figure 74 : Curage ganglionnaire

Figure 75 : Radiothérapie

Figure 76 : Chimiothérapie

Figure 77 : Thérapie ciblée

Figure 78 : Hormonothérapie

Figure 79 : Evolution

Figure 80 : Rechute

Figure 81 : Type d'hormonothérapie

Figure 82 : Durée sous hormonothérapie

Figure 83 : Effets indésirables rapportés par rapport au type de molécule suivi

Figure 84 : Délai d'apparition des effets indésirables

Figure 85 : Evolution des effets indésirables

Figure 86 : Observance au traitement selon les questionnaires de Girerd et de Morisky

Liste Des Abréviations :

ACE : Antigène Carcinoembryonnaire

ACR : American College Of Radiology

AJCC : American Joint Committee On Cancer

AMM : Autorisation de Mise Sur Marché

ASCO : American Society Of Clinical Oncology

BI-RADS : Breast Imaging Reporting And Data System

BMP : Bourgeon Primaire Mammaire

BP : Bourgeon Primaire

BRC : Breast Cancer

cADN : ADN Complémentaire

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire in situ

CDD : Circonstances de découverte

CDK : Cyclin dependent kinase

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS : Carcinome Lobulaire in situ

CO : Contraceptifs Oraux

DMO : Densité Minérale Osseuse

EGF : Epidérmal Growth Factor

ERE : Estrogen Responsive Elements

FISH : fluorescence in situ hybridisation

FSH : Hormone de Stimulation Folliculaire

Gy : Unité de Radiation

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HES : Hématine éosine Safran

HGF : Hépatocyte Growth Factor

IGF : Insulin-Like Growth Factor

IHC : Immunohistochimique

IM : Intramusculaire

IRM : Imagerie Par Résonnance Magnétique

LHRH : L'hormone de Libération de létunioestimuline

MEMS : Microelectronic Monitoring System

MET : Récepteur Membranaire

MG : Morisky Green Questionnaire

MMAS : Morisky Medication Adherence Scale

MUC1 : Mucine

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NICE : National institute for Health and Care Excellence

NKI : Netherlands Cancer Institute

OMS : Organisation Mondiale de La Santé

Onco Aura : Réseau Régional de Cancérologie Auvergne –rhône-alpes

q RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase chain reaction quantitative

QIE : Quadrant inféro externe

QII : Quadran inféro interne QSE : Quadrant supéro externe

QSI : Quadrant supéro interne

RCP : Reunion de Concentration Pluridisciplinaire

RE : Récepteurs aux Oestrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteurs à La Progestérone

RS : Reccurence Score

SBR : Scarff Bloom and Richardson

SC : Sous Cutané

SERD : Selective Estrogen Receptor Degradation

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator

SF : Scatter Factor

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TKI : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

TNM : Tumor ; Nodes ; Metastasis

UICC : L'union internationale Contre Le Cancer

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WRCF : World Cancer Research Fund International

I. INTRODUCTION :

Le cancer du sein représente l'une des pathologies les plus préoccupantes dans le monde et en Algérie, tant par sa fréquence que par ses implications sur la santé des femmes. Environ 70 à 80% des cancers du sein sont hormonodépendants, C'est le cancer du sein RH+ (récepteurs hormonaux positifs) ; Il suscite une attention particulière en raison de sa prévalence et de son traitement spécifique.

Les récepteurs hormonaux positifs désignent la capacité des cellules cancéreuses à réagir aux hormones ovariennes, principalement les œstrogènes et la progestérone. Le cancer du sein RH+ demeure l'une des entités les plus répandues et les plus débilantes parmi les cancers féminins. Son traitement reposerait souvent sur une approche multimodale, incluant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, et l'hormonothérapie. L'hormonothérapie, qui cible spécifiquement les récepteurs hormonaux positifs exprimés par les cellules cancéreuses, s'est avérée être un outil puissant dans la gestion de cette maladie

Cependant, malgré ses bienfaits évidents, l'hormonothérapie n'est pas exempte d'effets secondaires, certains pouvant être sévères, voire limitant l'observance thérapeutique des patientes. Ces effets indésirables, allant des symptômes de ménopause aux complications cardiovasculaires, en passant par les troubles musculosquelettiques, ont un impact significatif sur la qualité de vie des patientes et leur capacité à tolérer le traitement sur le long terme.

Parallèlement, l'observance thérapeutique, définie comme la conformité des patientes à suivre rigoureusement leur plan de traitement d'hormonothérapie, émerge comme une préoccupation majeure dans la gestion du cancer du sein RH+. Des taux d'observance suboptimaux peuvent compromettre l'efficacité du traitement et affecter négativement les résultats cliniques, notamment en favorisant la résurgence tumorale ou la progression de la maladie.

L'objectif de cette étude, réalisée au service d'oncologie de l'établissement public hospitalière de KSAR-EL-HIRANE était de déterminer la prévalence du cancer du sein RH+, d'identifier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des patientes qui en sont atteintes, d'identifier les effets indésirables de l'hormonothérapie et d'évaluer le niveau d'observance au traitement hormonal chez les patientes.

II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. Rappel biologique

1. Le sein - Définition

Le sein (du latin sinus : courbure, sinuosité, pli), organe pair très développé situé à la partie antérieure du thorax entre le sternum et la ligne médio-axillaire, recouvrant les muscles superficiels de la paroi thoracique antéro-latérale.

Ils sont présents aussi bien chez les hommes que les femmes, mais sont plus développés et plus proéminents après la puberté chez la femme. Les seins contiennent les glandes mammaires, les principales structures impliquées dans la lactation, C'est pourquoi les seins sont des organes accessoires de l'appareil reproducteur féminin^{1 2}.

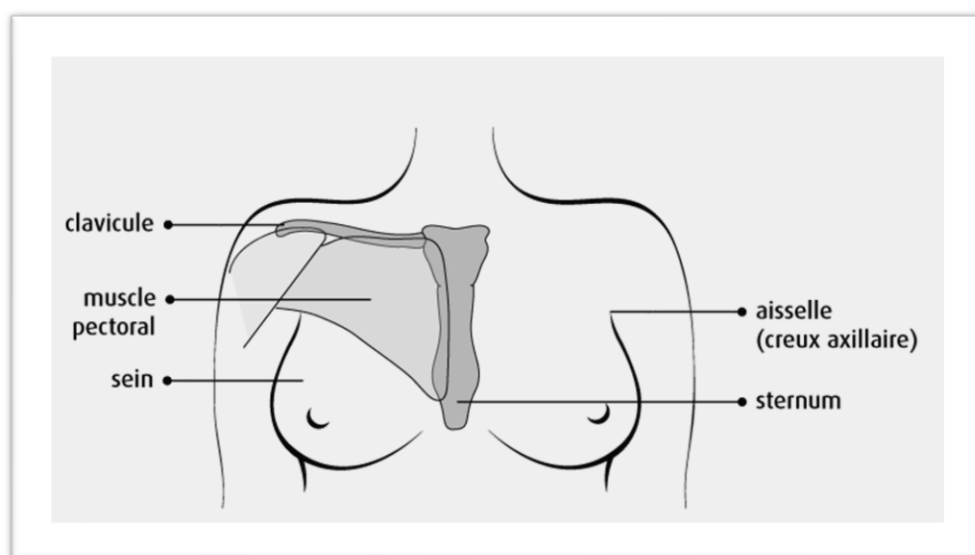


Figure 1 : Schéma du sein et de ses structures voisines

2. Anatomie du sein

2.1 Structure générale du sein

Sur le plan externe, le sein contient trois zones : la peau, l'aréole et le mamelon.

La peau : lisse et mince qui présente des veines au cours de la grossesse et la lactation et adhère intimement au fascia pré-mammaires par des tractus fibreux, les ligaments de Cooper. Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents, elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, fait de fibres circulaires radiées. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme.

L'aréole : est un disque cutané (forme circulaire) de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmentée qui s'agrandit au cours de la grossesse, elle a une coloration rosée chez les blondes et une couleur brunâtre chez les brunes et d'un noir mat chez les noirs qui va être plus foncée à mesure que la grossesse évolue, sa surface est irrégulière, présentant de petites saillies les tubercules de Morgagni : glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses : les tubercules de Montgomery.

Le mamelon : saillie cylindrique et conique , pigmenté, mesurant 10 mm de hauteur et de largeur, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, s'ouvrent les ostiums papillaires des conduits lactifères. Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant. Ils sont habituellement comblés de kératine en période de repos hors grossesse et allaitement.

Les variations de forme sont nombreuses : mamelon plat, mamelon invaginé mais érectile lors de la contraction du muscle aréolaire, mamelon ombiliqué non érectile ainsi des variations de largeur et de volume.³

Sur le plan interne, le sein est fait de glandes et de canaux, de graisse et de tissu conjonctif, une vascularisation importante, un système lymphatique et une innervation.

La glande mammaire : glande exocrine responsable de la sécrétion lactée. Située dans l'aponévrose superficielle de la paroi thoracique antérieure et est constituée de 15 à 20 lobes et chaque lobe est lui-même constitué de 20 à 40 lobules, et chaque lobule contient des 10 à 100 alvéoles ou acini qui sont les unités de base.

Tissu adipeux et conjonctif : Ils sont liés au tissu glandulaire et détermine principalement la taille des seins. Il existe deux couches distinctes : la couche antérieure pré-glandulaire, constituée des travées conjonctives, sont les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande. Et la couche supérieure limitée par le fascia superficiel.

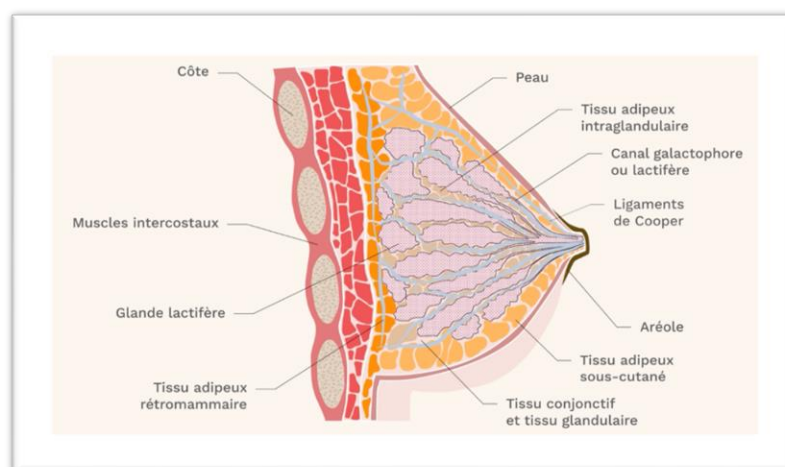


Figure 2 : Structure générale du sein

2.2. Vascularisation et système Lymphatique :

2.2.1. Artères : Le sein reçoit son apport sanguin par trois voies artérielles principales : médialement à partir des branches intercostales perforantes antérieures, qui proviennent de l'artère thoracique interne également connue sous le nom d'artère mammaire interne, alimentent la partie médiale et centrale du sein et représentent 60 % de l'apport sanguin au sein.

Les branches de l'artère thoracique latérale provenant de l'artère axillaire, et les branches pectorales de l'artère thoraco-acromiale, également branche de l'artère axillaire, alimentent le quadrant supéro-externe du sein et sont responsables de 30 % de l'apport sanguin au sein.

Finalement, les branches des artères intercostales postérieures fournissent le reste du sang au sein.⁴⁵

L'apport sanguin à la peau du sein dépend du plexus sous-cutané, qui est en communication avec les vaisseaux plus profonds irriguant le parenchyme mammaire. L'artère thoracique interne contribue de manière importante et constante à l'apport sanguin au complexe mamelon-aréole au moyen de ses branches perforantes et de ses branches intercostales antérieures.⁶

2.2.2. Veines : Deux réseaux veineux, superficiel et profond assurent le drainage veineux du sein et de la paroi thoracique qui suit le trajet des artères et se faisant vers l'aisselle.

Le réseau veineux superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire constitue le réseau de Haller, un cercle veineux anastomotique autour du mamelon particulièrement visible chez la gestante et la lactante. A terme, les veines de ce cercle et de la glande se déversent dans des vaisseaux rejoignant les veines thoracique et axillaire interne.

Les 3 veines principales sont les branches perforantes de la veine thoracique interne (plus grand plexus veineux pour assurer le drainage de la glande mammaire), les branches perforantes des veines intercostales postérieures et les affluents de la veine axillaire. C'est le réseau veineux profond.

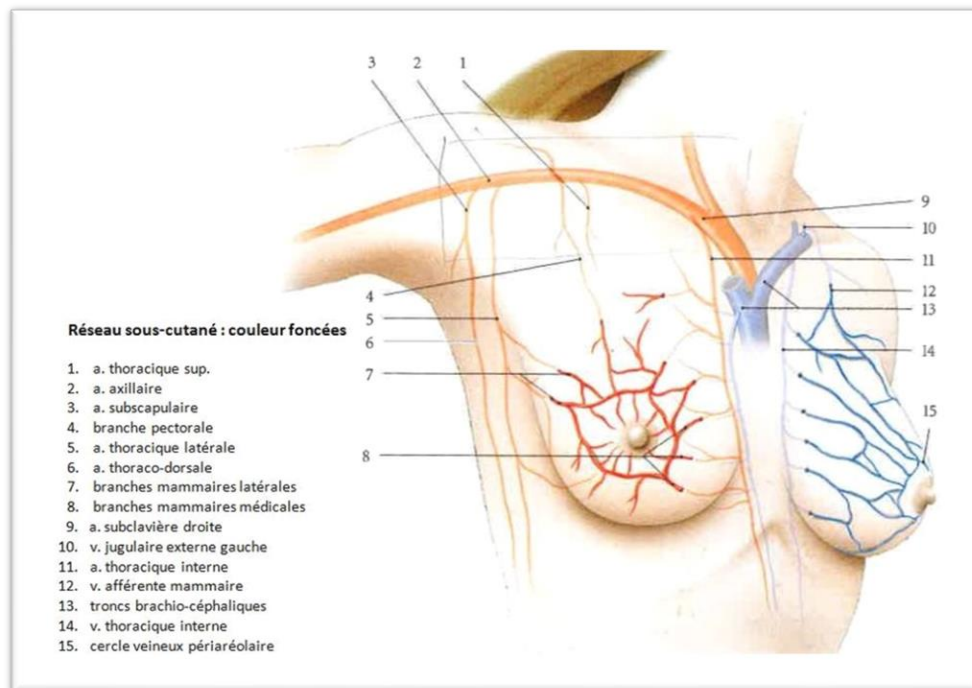


Figure 3 : Vascularisation artérielle et veineuse du sein

2.2.3. Système Lymphatique :

Le sein est parcouru d'un système lymphatique fait des vaisseaux lymphatiques, tubes minces semblables aux vaisseaux sanguins qui recueillent et transportent la lymphe jusqu'à les ganglions lymphatiques. Les vaisseaux et les ganglions lymphatiques composent le système qui assure la défense immunitaire. Plusieurs groupes ganglionnaires assurent le drainage lymphatique du sein, les ganglions mammaires internes ou para-sternales, les ganglions sus claviculaires, les ganglions sous-claviculaires et finalement les ganglions axillaire qui se trouvent au niveau du creux axillaire.

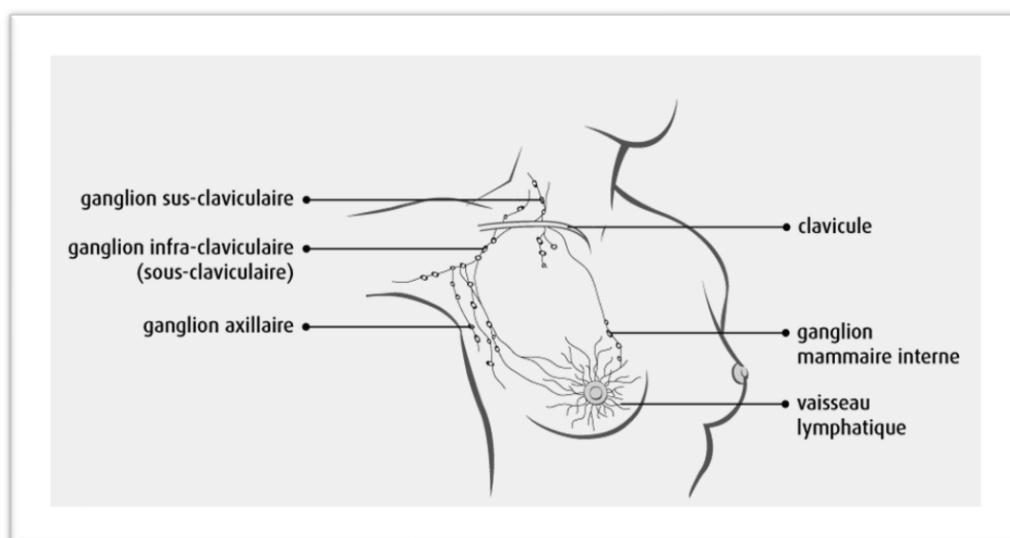


Figure 4 : Vaisseaux et ganglions lymphatique du sein

Les ganglions axillaires sont répartis en trois niveaux selon leur proximité au muscle grand pectoral. Le cancer du sein se propage habituellement aux ganglions de niveau I, puis aux ganglions de niveau II et ensuite aux ganglions de niveau III.

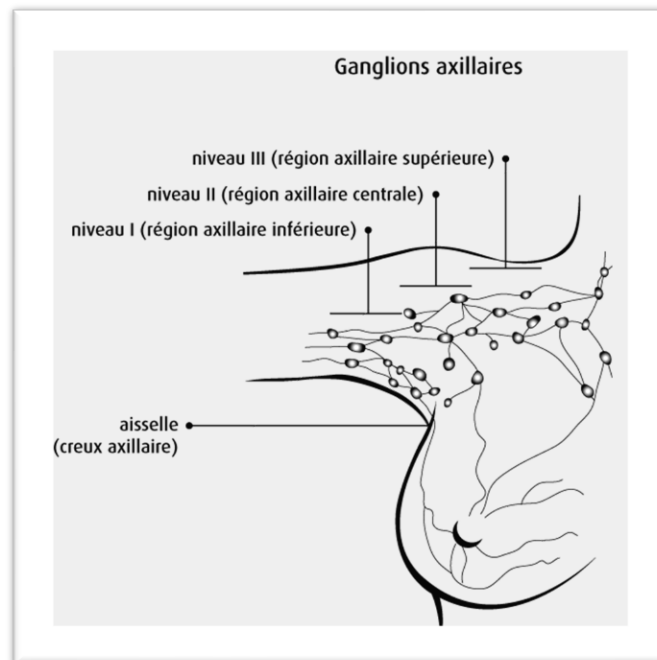


Figure 5 : Schéma des ganglions axillaires

2.3. Innervation du sein

Le sein est innervé par deux groupes de nerfs, superficiel et profond. Les nerfs superficiels cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux. Et les nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande. Le complexe aréolo-mamelonnaire contient un plexus nerveux intradermique dense qui possède des corpuscules génitaux.

3. Embryologie du sein

Le sein humain se développe sous l'influence génétique et hormonale des cellules précurseurs de la peau "ectoderme" à partir de la quatrième semaine de vie embryonnaire.⁷ Excepté son stroma et ses vaisseaux qui dérivent du mésenchyme. Si le sein a une double origine, ectodermique et mésodermique, on peut considérer en fait que la glande mammaire proprement dite est une annexe cutanée.

Les glandes mammaires sont un type modifié et hautement spécialisé des glandes sudoripares. À la quatrième semaine du développement embryonnaire, apparaissent les bandelettes mammaires, faites de deux à quatre couches de cellules ectodermiques, qui s'étendent sur la

paroi latérale du thorax et de l'abdomen. Ces bandelettes en s'épaississant forment les lignes mammaires primitives ou les crêtes mammaires.

Les crêtes mammaires qui sont un épaississement bilatéral et linéaire de l'ectoderme s'étendent symétriquement des régions axillaires aux régions inguinales. Les bourgeons mammaires primitives commencent à se développer -par paire- sous forme d'excroissances solides de l'épiderme dans le mésenchyme sous-jacent le long de ces crêtes.

A la cinquième semaine, la crête commence à disparaître sauf au point où se forme un nodule qui s'enfonce dans le mésenchyme sous-jacent pour former le bourgeon primaire mammaire. Chez l'embryon humain, les crêtes mammaires disparaissent au fur et à mesure du développement de l'embryon, à l'exception de petites portions qui peuvent persister dans les régions pectorales. Donc les bourgeons primitifs mammaires vont normalement régresser complètement sauf dans la région thoracique, au niveau de la quatrième paire.

Lorsque la régression normale de la crête mammaire échoue, des seins accessoires (Polymastie) ou des mamelons accessoires (Polythélie) peuvent se développer le long de la ligne de lait, une affection qui touche moins de 1 % des nourrissons.⁸

Le bourgeon primaire est formé à la suite de la croissance interne de l'ectoderme, conduisant au développement de chaque sein. A la dixième semaine embryonnaire, le BMP se déprime en surface réalisant la cupule mammaire (future aréole), les BP se ramifient et se divisent donnant les bourgeons secondaires, ces cordons épithéliaux pleins vont s'enfoncer dans le mésenchyme et se creusent ultérieurement constituant les futurs canaux galactophores, et leurs extrémités profondes sont les futurs acini. C'est la fin de la période embryonnaire.

chaque bourgeon primaire conduit au développement de 15 à 20 bourgeons secondaires qui se développent en canaux lactifères et leurs branches. Les principaux canaux lactifères se développent et s'ouvrent sur une fosse mammaire peu profonde qui, pendant la petite enfance, se transforme en mamelon. À la naissance, le mamelon est inversé et s'élève au-dessus de la peau pendant l'enfance. Si cette élévation ne se produit pas, elle donne naissance à un mamelon inversé⁹.

Au cinquième mois, une phase de croissance active commence : les galactophores principaux, constitués d'une double assise cellulaire (glandulaire et myoépithéliale), se creusent à travers

une lumière et un bourgeonnement distal forme les galactophores de deuxième ordre. Et au cours de huitième mois, les cellules épithéliales des canaux se différencient en cellules sécrétrices et cellules myoépithéliales.

Les canaux galactophores s'ouvrent dans la dépression épithéliale située au centre de l'ébauche mamelonnaire et les acini glandulaires se développent en profondeur, isolés par des travées conjonctives. Chaque canal galactophore est à l'origine d'une unité élémentaire glandulaire distincte.

La prolifération du mésenchyme sous-jacent aboutit la formation du mamelon pendant la période périnatale. A la naissance, une crise génitale du nouveau-né est possible suite à une activité sécrétoire et une hyperhémie transitoire, cette crise se disparaît au bout d'une quinzaine de jours et la glande se met au repos jusqu'à la puberté.

À la naissance, seuls les principaux canaux galactophores se forment, et les glandes mammaires restent sous-développées jusqu'à la puberté. Le sein féminin ne grossit qu'à la puberté, lorsque la production ovarienne d'œstrogènes et de progestérone stimule la prolifération des éléments épithéliaux et du tissu conjonctif. Le sein grossit en raison du développement des glandes mammaires et de l'augmentation des dépôts de tissu adipeux.

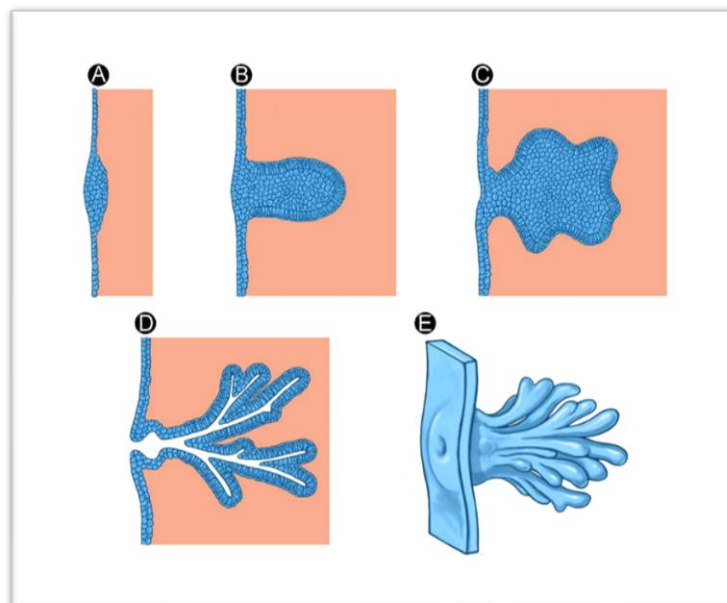


Figure 6 : Le développement embryonnaire normal du sein

- (A) Bourgeon mammaire durant la cinquième semaine de gestation
- (B) Croissance du bourgeon mammaire vers le bas dans la poitrine au-delà de la cinquième semaine de gestation
- (C) Formation de bourgeons secondaires entre la cinquième et la douzième semaine de gestation.
- (D) Formation de lobules mammaires par le Douzième semaine de gestation.
- (E) Croissance continue des lobules mammaires au-delà de la douzième semaine de gestation, avec allongement et ramification des

4. Histologie du sein :

La glande mammaire est constituée d'environ 15 à 25 unités glandulaires indépendantes : les lobes mammaires. Chaque lobe contient 20 à 40 lobules et chaque lobule est constitué de tubulo-alvéoles (10 à 100 alvéoles ou acinus). C'est l'unité de base correspondant à la partie sécrétrice de la glande.

L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire ou canal de troisième ordre. Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

Les lobes et les lobules sont séparés par un tissu conjonctif dense formé de faisceaux épais de fibres collagènes et des lobules adipeux. Tissu conjonctif intra lobulaire (tissu conjonctif palléal) : est un tissu conjonctif lâche riche en vaisseaux et en plasmocytes dépourvu de cellules adipeuses.

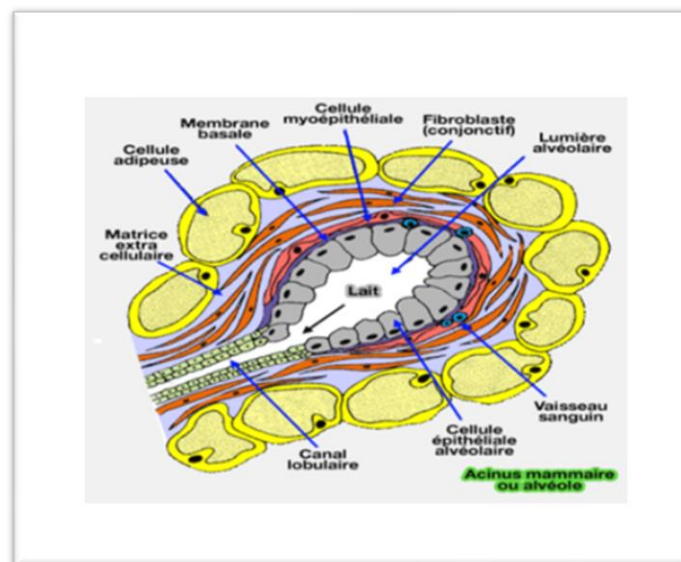


Figure 7 : Acinus mammaire ou alvéole

En dehors de la grossesse et de l'allaitement, les tubulo-acinus sont peu développés et difficiles à distinguer des canaux intralobulaires. Les tubulo-acinus comportent un épithélium cubique simple, et doublé de cellules myoépithéliales reposant sur et en dedans de la basale qui entoure l'acinus. Une structure analogue pour les canaux intra lobulaires.

Les tubuloacinus et les canaux intra lobulaires sont entourés d'un tissu conjonctif abondant. Les canaux galactophores terminaux sont pourvus d'un épithélium cubique bistratifié devenant pluristratifié pavimenteux près de l'orifice galactophore.

Les lobes et lobules sont entourés de tissu conjonctif et adipeux plus ou moins abondant et bien vascularisé (vaisseaux sanguins et lymphatiques).¹⁰

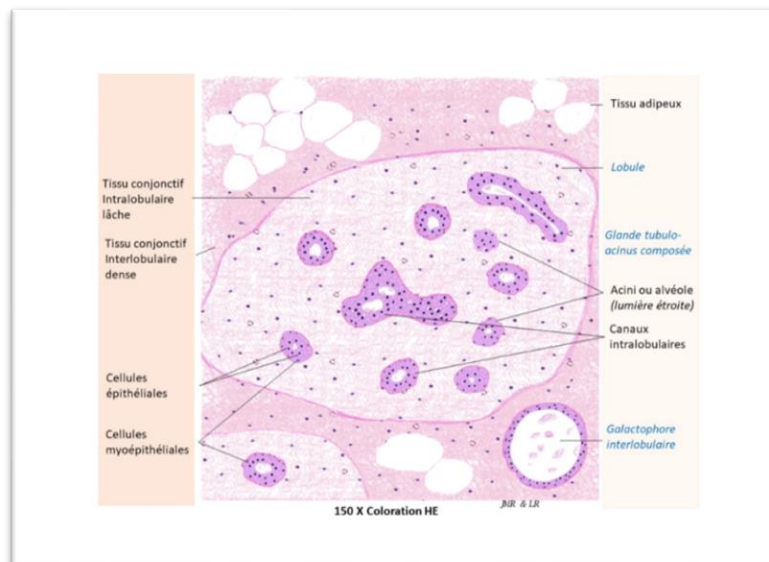


Figure 8 : Glande mammaire au repos

Au cours du cinquième mois de grossesse, L'expansion des lobules réduit l'espace occupé par le tissu conjonctivo-adipeux interlobulaire. Les canaux intralobulaires se développent rapidement dès le début de la grossesse et forment des bourgeons qui se différencient en tubulo-acinus. Le tissu conjonctif intralobulaire diminue au profit du tissu glandulaire.

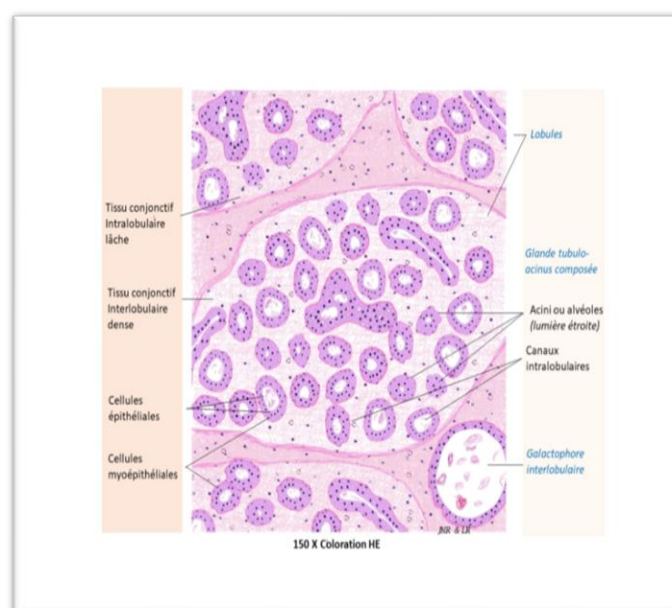


Figure 9 : Glande mammaire au 5ème mois de grossesse

En période de lactation, les tubulo-acinus sont nombreux et souvent dilatés, les cellules sécrètent sur le mode apocrine avec élimination de leur partie apicale. La lumière des canaux excréteurs est distendue, remplie par les produits de sécrétion. Le tissu conjonctif est très réduit et la vascularisation est importante.

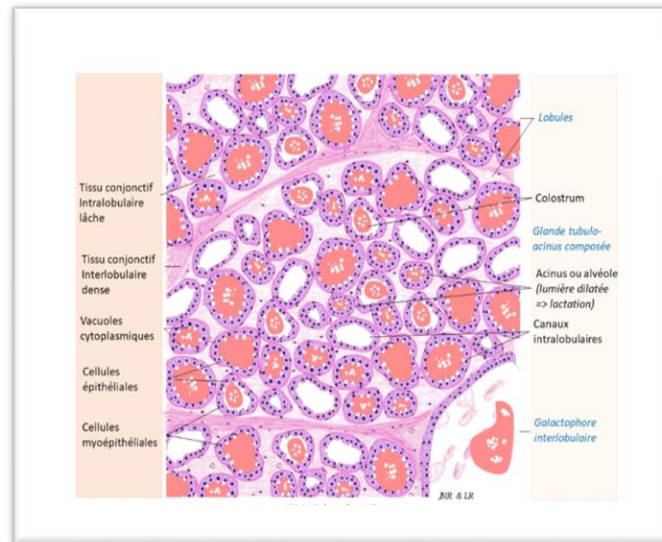


Figure 10 : Glande mammaire en période de lactation

5. Physiologie du sein :

La structure du parenchyme de la glande mammaire est composée d'un ensemble de lobes subdivisés en lobules. La fonction sécrétrice est assurée par les acini, ces derniers se connectent à des canaux reliés au niveau du mamelon, Formant la masse principale du sein, tous les systèmes sont organisés autour d'un arbre galactophorique et répartis dans tout le tissu fibreux et adipeux. Chez les hommes, cette structure est atrophique car il n'y a pas de nécessité physiologique pour produire du lait.

Pendant la vie fœtale jusqu'à la naissance, le développement du sein est exposé aux hormones placentaires qui stimulent la croissance des premières ébauches de la glande mammaire. Sous forme rudimentaire, elle se limite à peu nombre de canaux dépourvus d'alvéoles qui se terminent par des bourgeons faits de cellules épithéliales.

Au début de la puberté, les canaux d'épithélium commencent à s'allonger et pénètrent la couche lipidique de tout le sein ce qui entraîne une augmentation de sa taille. Ce processus est sous l'influence des hormones ovariennes œstrogène et progestérone en association avec les hormones de croissance, pour stimuler la croissance du stroma et de l'épithélium canalaire en

conjonction avec le développement des alvéoles.

Le sein atteint son développement maximal en période de grossesse à cause de l'augmentation des taux des hormones ovariennes qui provoquent une sécrétion des taux plus élevés de prolactine qui stimule la mammogénèse, aboutissant à une croissance marquée du système lobulo-alvéolaire prenant la place du tissu adipeux.

Au stade de l'allaitement de lactation, une chute rapide du taux des hormones ovariennes à des niveaux très bas et la prolactine reste à des niveaux élevés. La prolactine et l'ocytocine agissent en association pour permettre la "lactogénèse".

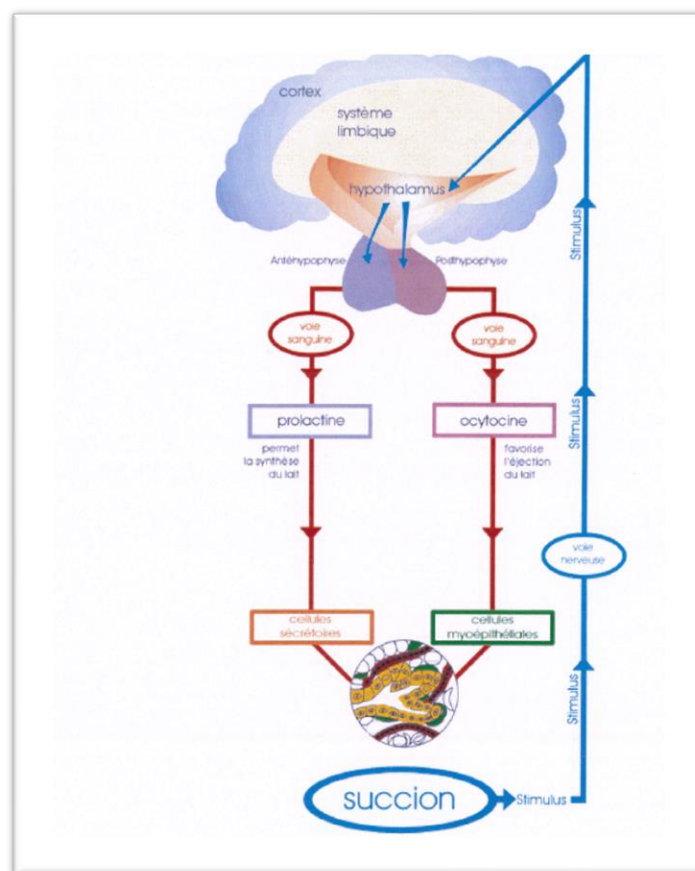


Figure 11 : Régulation hormonale de la lactation

Durant la ménopause, La baisse des hormones sexuelles résulte en changement morphologique du sein, cette baisse se traduit par une atrophie de la glande mammaire par diminution progressive de la quantité de tissu glandulaire et une augmentation du tissu adipeux dans le sein.¹¹

B. Généralités sur le cancer du sein

1. Le cancer du sein - Définition :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme, il représente la principale cause de décès par cancer chez les femmes et la quatrième cause de décès par cancer dans l'ensemble.¹² (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - 2022).

C'est une maladie caractérisée par une croissance incontrôlée de cellules mammaires anormales qui se développent à partir des cellules initialement normales qui constituent la glande mammaire. Ces cellules se transforment et se multiplient de façon anarchique et excessive par des mutations ou des instabilités génétiques pour former une masse appelée : tumeur maligne. Si rien n'est fait, les tumeurs peuvent se propager dans l'organisme et avoir une issue fatale.¹³ (OMS : Organisation Mondiale de la Santé).

2. Epidémiologie du cancer du sein

2.1. Epidémiologie descriptive

Dans le monde, d'après les résultats annoncés en 2022, Le nombre de cas de cancer du sein est plus de 2.31 millions soit un pourcentage égal à 11.6% ce qui le place au deuxième rang après le cancer du poumon avec un taux de mortalité égale à 6.9% soit 669846 cas¹⁴(Cancer Today 2022). Environ la moitié des cancers du sein chez des femmes qui ne présentent aucun facteur de risque spécifique autre que le sexe et l'âge.

Le cancer du sein était la première cause de cancer chez les femmes en 2022 dans 158 pays sur 185 et il est présent dans tous les pays du monde. Les hommes représentent à peu près entre 0,5 % et 1 % des personnes touchées par un cancer du sein (OMS).

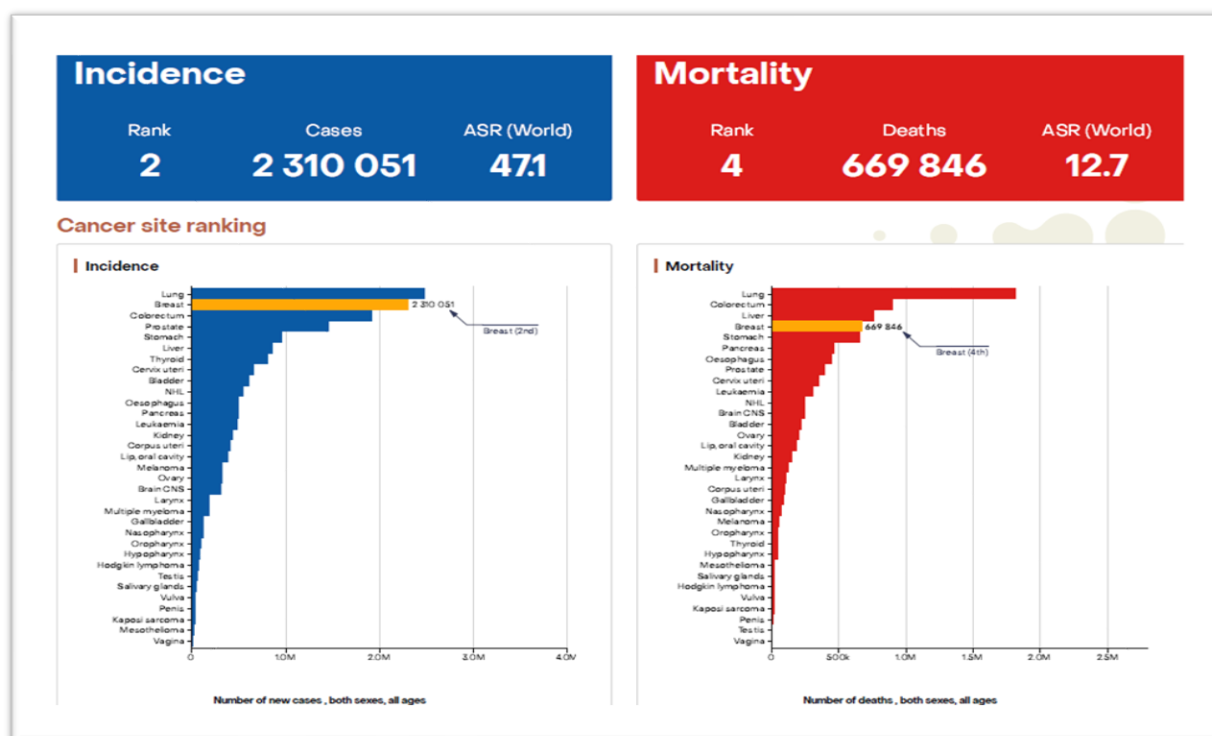


Figure 12 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde, 2022 (OMS)

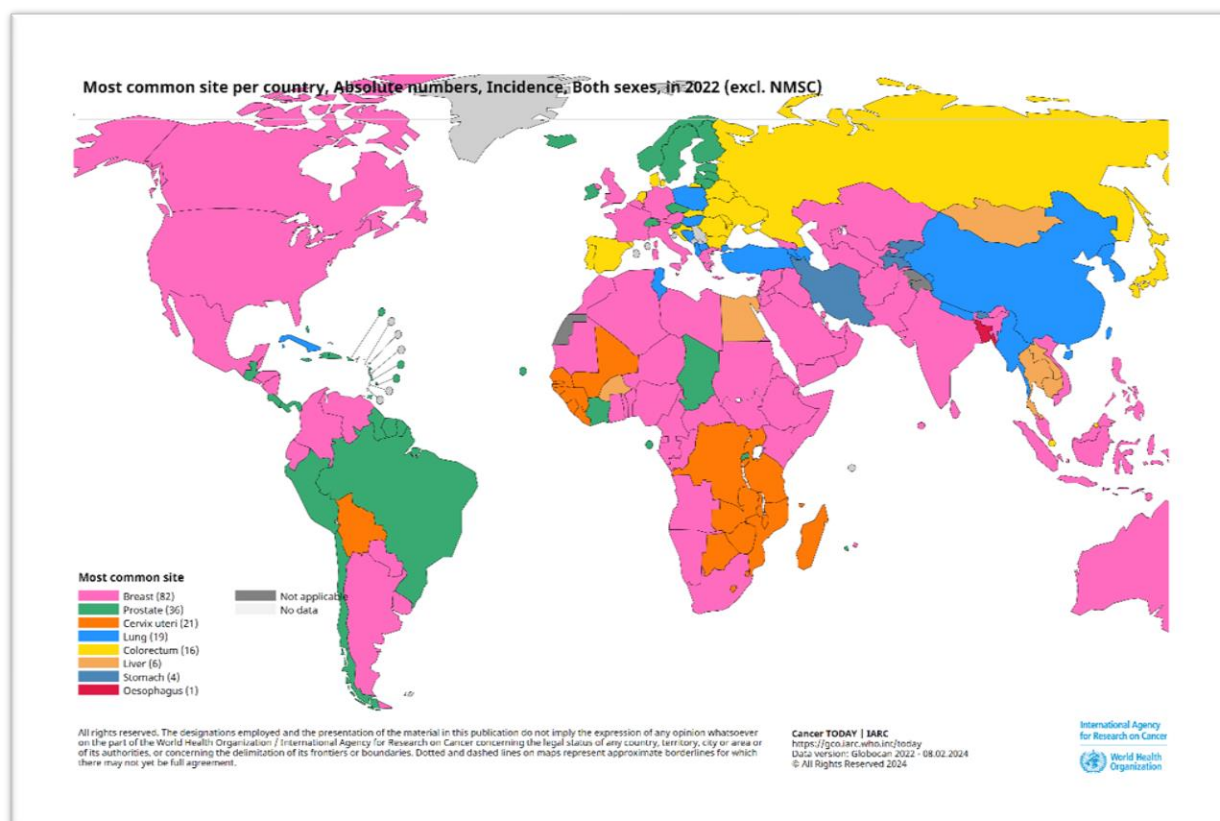


Figure 13 : Site le plus courant du cancer par pays, Incidence 2022 (OMS)

En Algérie, le cancer du sein et le cancer numéro un avec plus de 14000 nouveaux cas enregistrés chaque année¹⁵, selon les résultats annoncés en 2022, le nombre des cas atteint 14601 soit un pourcentage de 22.6% et un taux de mortalité égale à 13.7% soit 4893, faisant donc le cancer du sein la cause principale de décès par cancer en Algérie (Cancer Today 2022). Ce taux important de mortalité apparaît avant l'âge de 40 ans, contrairement aux pays occidentaux où le cancer du sein apparaît après l'âge de 60 ans et plus, selon les données du registre national du cancer.

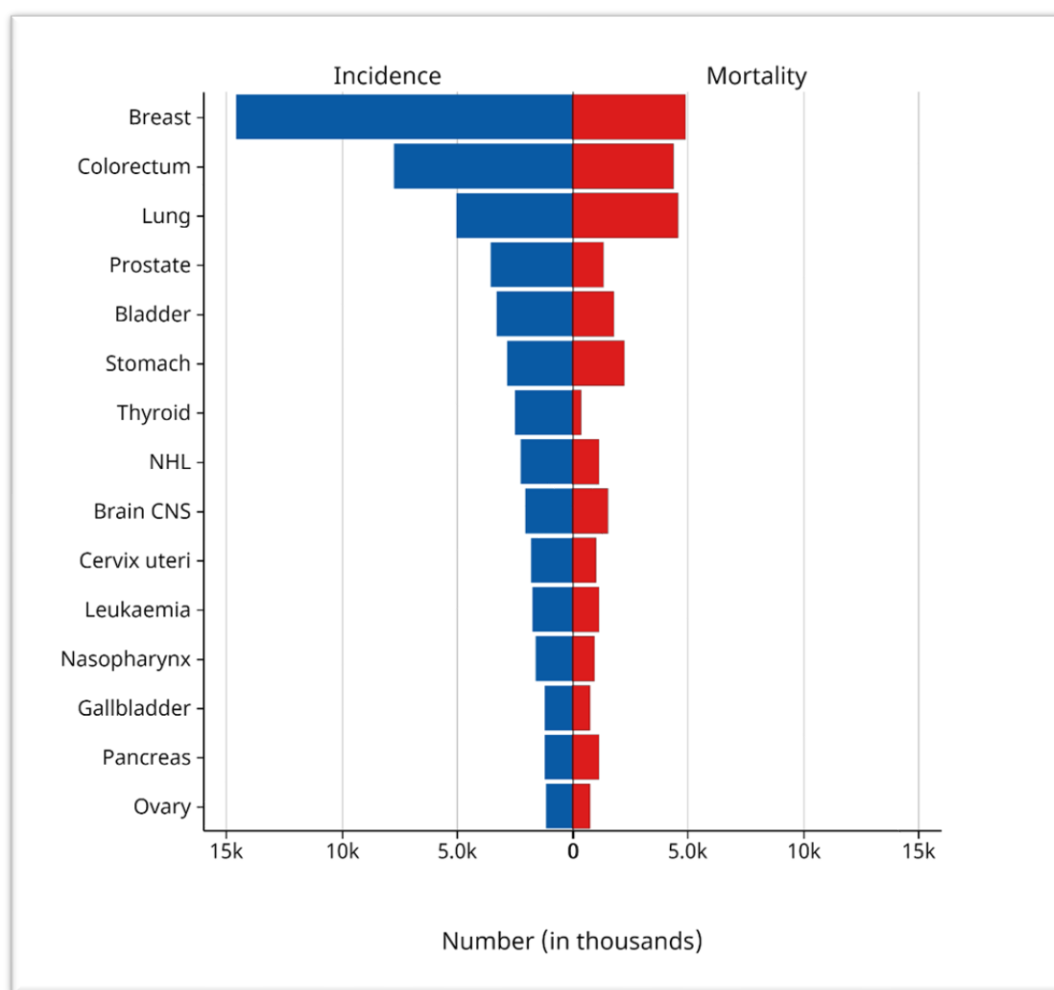


Figure 14 : Incidence et mortalité des cancers en Algérie, 2022 (OMS)

2.2. Epidémiologie Analytique

Bien que certains facteurs de risque soient connus, le cancer du sein reste considéré comme une maladie multifactorielle car plusieurs facteurs sont encore inconnus et les étiologies exactes ne sont encore bien élucidés.

Des milliers d'études épidémiologiques ont été réalisées dans le monde sur les facteurs de risque des cancers du sein et il est difficile de réaliser un bilan exhaustif d'autant plus que ces facteurs de risque interagissent entre eux et varient selon que les cancers surviennent avant ou après la ménopause, mais aussi selon leur type histologique, biomoléculaire. De plus, la prévalence varie d'une région à une autre et varie dans le temps¹⁶.

2.2.1 L'âge et le sexe

L'âge est un facteur de risque important du cancer du sein, et le risque qu'a une femme en développe augmente avec l'âge. Environ 75% des femmes souffrant d'un cancer du sein ont plus de 50 ans au moment du diagnostic. Les femmes de la trentaine représentent 3,5% des cas et les femmes de moins de 30 ans représentent seulement 0,3% des cas de cancers du sein¹⁷. C'est un cancer quasi exclusif de la femme. Bien qu'il puisse affecter un homme, son incidence est environ 100 fois moindre que chez la femme.

2.2.2. Facteurs hormonaux endogènes

La nulliparité

Comparées aux femmes n'ayant pas eu d'enfants, les femmes qui ont eu au moins une grossesse à terme, ont en moyenne une réduction de risque de cancer du sein de 25 %. La parité semble un facteur protecteur contre le cancer du sein¹⁸.

La puberté et la ménopause

La survenue des premières règles précocement (avant l'âge de 12) ou lorsque la ménopause survient tardivement (après l'âge de 55) augmente le risque du cancer du sein. Le mécanisme est lié une longue période d'imprégnation des cellules mammaires par les hormones ovariennes.¹⁹

Ces facteurs évoque une augmentation de risque liée à une surexposition aux hormones ovariennes endogènes, mais le rôle exact de ces hormones dans la cancérogénèse n'est encore clairement mis en évidence. Cependant, des études récentes montrent un lien entre l'augmentation des taux d'œstrone, d'œstradiol et de testostérone et l'élévation du risque de survenue du cancer du sein^{20 21 22}.

L'âge à la première grossesse

Plus l'âge à la première grossesse est jeune plus la protection est grande. La grossesse à terme induit la différenciation finale des glandes mammaires, qui seront ensuite moins sensibles aux divers carcinogènes. Ainsi une première grossesse après l'âge de 30 ans entraîne un risque supérieur à celui des femmes nullipares, et donc plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein est supérieur²³

L'allaitement

Des études montrent que l'allaitement a un rôle protecteur probable, mais c'est uniquement lorsqu'elle est prolongée, le risque diminue d'environ 4 % pour chaque année d'allaitement²⁴. Le rôle protecteur de l'allaitement pourrait être dû à la sécrétion de prolactine et ou des périodes anovulatoires avec une réduction de la sécrétion d'œstrogène.

2.2.3. Les facteurs hormonaux exogènes

Contraceptifs oraux

La contraception orale augmente le risque de survenue du cancer du sein d'environ 25 % chez les femmes. Les mêmes études qui l'ont montré, en revanche, montrent que le risque diminue lorsque l'on arrête dès l'arrêt de la consommation, et au bout de 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation de risque n'est significative²⁵.

Le risque de cancer du sein est indépendant de la durée de consommation et du type d'œstrogène ou de la combinaison utilisées. Chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux le cancer est rare même si l'utilisation était importante. En revanche, l'utilisation des CO tardivement dans la vie c'est-à-dire au moment où le risque naturel devient appréciable augmente relativement le risque du cancer du sein. Et donc, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le risque de survenue du cancer du sein est important.

Traitement hormonal substitutif (THS)

Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, et ce risque augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant été sous THS pendant cinq ans ou plus, le risque augmente de 26% à 35 %²⁶. Cependant, le risque diminue dès l'arrêt du traitement. Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes sous une association oestroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul²⁷.

2.2.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

L'obésité

L'obésité à l'âge adulte est un indice d'une alimentation déséquilibrée, elle augmente 50% le risque de cancer du sein post-ménopausiques. Ceci est probablement lié à l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. Cette association entre l'obésité et le cancer du sein n'est pas retrouvée pour les cancers survenant pré-ménopausiques, à l'inverse, certaines études montrent une réduction du risque de cancer du sein chez les femmes lorsqu'elles ont présenté une obésité avant 40 ans²⁸.

Trois études récentes montrent une liaison entre le poids et la taille à la naissance et le risque de cancer du sein avant la ménopause. Ceci pourrait traduire une augmentation de facteurs intra-utérins stimulant à la fois la taille, le poids et la carcinogenèse mammaire²⁹. Mais la plupart des études montre : plus le poids est élevé plus le risque d'atteinte par le cancer du sein est élevé aussi.

Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. L'excès de tissu adipeux entraîne une augmentation de la production et le temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants³⁰.

La taille

Une grande taille à l'âge adulte peut associer un risque accru de cancer du sein. Chez les femmes ménopausées, le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne. Par ailleurs, l'effet de la taille implique un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté quand le sein se développe rapidement³¹.

La nutrition

En dehors de son lien avec l'obésité, aucun régime ne semble entraîner d'augmentation de risque ou de protection des cancers du sein, ils sont classés comme « suggestion limitée ou non conclusive » par le WCRF (World Cancer Research Fund International) 2017.

La consommation d'alcool

Le rôle de l'alcool est considéré comme convaincant dans les cancers du sein post-ménopausique et probable pour les cancers pré-ménopausiques par le WCRF. C'est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente de 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour³². L'alcool par son action sur le métabolisme des hormones

stéroïdiennes au niveau du foie provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Ces derniers agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Un excès de production d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause³³.

L'activité physique

Les femmes ayant une activité physique modéré et régulière (environ une heure au moins 4 fois par semaine) ont un risque plus bas de cancer du sein par rapport aux femmes sédentaires³⁴. Un exercice physique régulier entre l'âge de 35 et 50 ans semble avoir un effet protecteur plus net et il est plus élevé pour les femmes de poids idéal et augmente avec l'importance et l'intensité de l'exercice physique³⁵.

Le tabagisme

Le tabac est une source majeure des substances cancérogènes. En revanche, il n'est encore considéré comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Et reste un facteur controversé entre les investigateurs. Selon (The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group) Le tabagisme passif semble associé à un risque 60 % ; ce risque est plus élevé chez les femmes après la ménopause³⁶.

L'effet protecteur de tabac contre le cancer du sein a été discuté et abordé par certaines études, et cela serait dû à l'action anti-oestrogénique du tabac une diminue les taux des œstrogènes circulants. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel ³⁷.

Le travail de nuit

Une étude conduite par une équipe Inserm apporte de nouvelles informations sur l'association entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein, grâce à la réanalyse de cinq études permettant de retracer l'exposition au travail de nuit chez plus de 13 000 femmes.

Le travail de nuit (défini comme un travail d'au moins trois heures entre minuit et 5 h du matin) augmente le risque de cancer du sein de 26%. Le risque semble particulièrement plus important chez les femmes qui ont travaillé plus de 2 nuits par semaine pendant plus de 10 ans. Les résultats montrent également que le risque diminue après l'arrêt du travail de nuit³⁸.

2.2.5. Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

Histoire familiale et mutations génétiques

Un antécédent familial de premier ou de deuxième degré d'atteinte d'un cancer du sein est considéré comme un facteur de risque non négligeable de cancer du sein. Un facteur familial est trouvé chez 10 à 15 % des cas, cependant, la transmission d'un gène muté BRCA1, BRCA2 (Breast Cancer1, Breast Cancer2) ou autre n'est identifiée que chez la moitié de ces cas. En présence d'un gène muté, le risque alors est fortement imposé ³⁹. Et particulièrement en présence du gène BRCA muté, le risque d'avoir un cancer du sein dans toute la vie est entre 55 à 80 % ⁴⁰.

Pathologies bénignes du sein

Beaucoup d'études montrent que certaines mastopathies bénignes le risque de cancer du sein jusqu'à deux voire trois. L'importance du risque varie selon le degré d'atypie des cellules développées. Le risque le plus élevé correspond aux maladies fibrokystiques, une hyperplasie proliférante et un degré important d'atypie cellulaire⁴¹. Le fibroadénome isolé ne compte pas parmi les facteurs de risque. Par ailleurs, si la densité du sein à la mammographie passe dans la classification canadienne BI-RADS de 0 à 75, le risque relatif augmente d'un à cinq⁴².

Densité mammographique

Plus le degré de densité des tissus mammaires en mammographie plus le risque est accru. Le risque est multiplié de deux à six fois Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie. Cette augmentation du risque dépend de l'effet des autres facteurs de risque et on estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la densité la moyenne ⁴³.

Radiations ionisantes

Le sein est l'un des organes les plus sensibles aux radiations⁴⁴. L'exposition aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein. Le risque alors est multiplié par trois pour une exposition évaluée à 1 Gy⁴⁵. Que cette exposition soit unique ou multiple⁴⁶. Les radiations ionisantes endommagent l'ADN et ses constituants, donc favorisent la cancérogenèse.

Exposition environnementale

Concernant les expositions environnementales à des produits chimiques organochlorés comme qui ont des structures similaires aux œstrogènes, aucun risque n'a été clairement démontrée⁴⁷.

Facteurs socio-économiques et géographiques

Le niveau socioéconomique élevé et l'habitation urbaine sont impliqués parmi les facteurs ayant un risque notable⁴⁸.

Preuve	Augmentation du risque	Diminution du risque	Principaux mécanismes biologiques en cause
Convaincante	Âge avancé Âge précoce des premières règles (< 12 ans) Grande taille à l'âge adulte Alcool (au moins une boisson alcoolique/jour) Mutations génétiques (<i>BRCA1/2</i>) Radiations ionisantes (avant 40 ans) Densité mammographique (>50%)		Exposition précoce et prolongée au milieu hormonal Nutrition durant l'enfance et l'adolescence Réduction de masse de la glande mammaire Augmentation des hormones sériques Augmentation de la production d'IGF Augmentation de l'instabilité génomique Dommages de l'ADN et ses constituants Augmentation d'IGF avant la ménopause Augmentation de la prolactine après la ménopause
Probable/ possible	Ménopause tardive (après 55 ans) Contraceptifs oraux Traitement hormonal substitutif Histoire familiale de cancer du sein	Multiparité Allaitement (pendant au moins 25 mois)	Production prolongée des hormones ovariennes Augmentation de l'exposition aux œstrogènes Suppression de la production d'œstradiol et de progestérone Report des effets de la ménopause Accélération, différenciation des tissus mammaires Prolifération rapide de l'épithélium Réduction de la production d'œstrogènes Excrétion d'agents carcinogènes Report du rétablissement de l'ovulation Même environnement et style de vie, fonds génétique commun
Probable/ possible	Maladies bénignes du sein Obésité (après la ménopause) Gain de poids (à partir de 18 ans)	Activité physique régulière	Augmentation de l'hyperplasie des cellules épithéliales Diminution de la vitesse mitotique Augmentation de la concentration d'œstradiol libre sérique Réduction de la production d'œstrogènes Maintien de l'équilibre énergétique
Insuffisante	Cigarette	Cigarette Restriction énergétique (durant l'enfance et l'adolescence)	Production de substances carcinogènes Diminution des œstrogènes circulants Recul de la date d'apparition des premières règles Diminution des œstrogènes et de hormone de croissance IGF-I

Tableau 1 : Principaux facteurs étiologiques et risque de cancer du sein : niveaux de preuve

Convaincante : il y a suffisamment de preuves pour conclure qu'il existe une relation causale

Probable / possible : il y a suffisamment de preuves pour conclure qu'une relation causale est possible voire probable

Insuffisante : le niveau des preuves reste limité mais suggère l'existence d'une relation

3. Processus de cancérogenèse et développement tumoral

Un cancer correspond à une prolifération anormale de certaines cellules qui acquièrent des caractéristiques particulières lui permettant de proliférer et se diviser de façon autonome. Les cellules cancéreuses échappent alors au mécanisme de contrôle et se multiplient et se divisent par expansion clonale de façon anarchique et incontrôlée.

La naissance d'une tumeur cliniquement détectable résulte d'une accumulation d'évènements génétiques altérant le fonctionnement de certains gènes qui contrôlent la prolifération et la division cellulaire normale. Différentes étapes ont été identifiées pour rendre compte de la conversion progressive d'une cellule normale en cellule malignes⁴⁹.

3.1. Processus local

Plusieurs étapes se succèdent De l'apparition de cellules cancéreuses jusqu'au développement d'une tumeur. Des théories aujourd'hui viennent rendre plus complexe notre connaissance de la tumorigènes, mais on retiendra les étapes classiques suivantes que sont l'initiation, la promotion et la progression, l'invasion puis la néovascularisation.

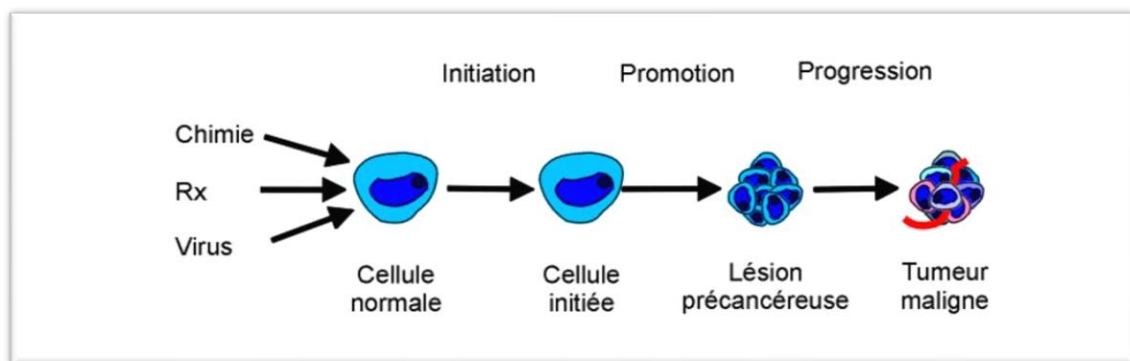


Figure 15 : Différentes étapes de la cancérogenèse

La cancérogenèse débute par l'étape d'initiation, au cours de laquelle l'information génétique d'une cellule subit une altération génétique irréversible.

L'ADN d'une cellule subit constamment des modifications en raison d'erreurs de réparation de l'ADN ou d'agressions par des produits génotoxiques exogène physique ou chimique. Au sein des cellules Il existe des systèmes de réparation de l'ADN qui vont s'activer en cas de lésion génétique, mais ceux-ci peuvent ne pas être fidèles au codage original. Cela va introduire des erreurs et des altération génétiques irréversibles qui vont perdurer dans l'ADN de la cellule et être transmises aux cellules filles.

L'accumulation de ces erreurs au sein de gènes oncogènes ou suppresseurs de tumeurs déstabilise l'homéostasie de la cellule et entraine une dérive vers un processus tumoral. En

conséquence, les cellules cancéreuses sont insensibles aux signaux qui régulent leur prolifération.

Les oncogènes codent pour des protéines de stimulation la croissance cellulaire. En cas de mutation génétique entraînant un gain de fonction, il y a alors hyperproduction ou hyperactivation des protéines stimulation de la prolifération et ou dérégulation de la différenciation cellulaire. Les gènes suppresseurs interviennent négativement dans la régulation du cycle cellulaire et s'opposent donc aux signaux de division.

les cellules initiées ne sont pas encore considérées comme des cellules cancéreuses car elles n'ont pas acquis une autonomie de croissance et peuvent rester à l'état de quiescence durant des années ou sous l'effet d'agents promoteur peuvent passer à l'état de prolifération⁵⁰.

La promotion est une multiplication des cellules initiées jusqu'à l'apparition d'une cellule cancéreuse. C'est une phase longue et réversible caractérisée par l'expansion clonale sélective des cellules initiées par l'induction de la prolifération et ou l'inhibition de l'apoptose suite à une stimulation par des promoteurs tumoraux. La promotion se caractérise par la persistance et le maintien des modifications génétiques au sein de la cellule et par la sécrétion de promoteurs tumoraux tels que des cytokines. Les promoteurs peuvent être des agents contenus dans les aliments ou des hormones tels l'œstrogènes dans le cancer du sein.

Chaque fois que la cellule se divise, elle réplique son matériel génétique. L'augmentation du taux de division cellulaire pérennise les mutations acquises aux cellules filles, qui accumulent des anomalies génétiques supplémentaires. L'accumulation de ces mutations rend les cellules anormales et elles deviennent malignes mais pour l'instant localisée (cancer in situ)⁵¹.

Au cours de l'étape de la progression, les phénomènes amorcés vont évoluer vers un état d'irréversibilité et de croissance d'une tumeur maligne. La progression La progression correspond à l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, c'est l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. Ces mutations génétiques vont permettre l'émergence de clones dotés, de capacités l'invasion tissulaire, de capacité métastatique, et de mécanismes de résistance aux anticancéreux. Les cellules deviennent alors autonomes et acquièrent la capacité d'envahir les tissus voisins et de migrer. L'invasion commence après avoir acquis des capacités invasives lors de l'étape précédente, et se traduit par une infiltration de cellules tumorales dans les tissus avoisinants.

une tumeur ne peut pas grossir à plus de 1-2 mm de diamètre Tant qu'elle n'est pas vascularisée. Les cellules au centre de la tumeur sont isolées de la matrice extracellulaire par une trop grande couche de cellules tumorales périphériques, et ne sont plus alimentées en oxygène et nutriments. Et donc pour survivre, la tumeur cancéreuse induit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

L'hypoxie au centre de la tumeur conduit à la production de facteur de croissance angiogéniques tel que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui va stimuler la néovascularisation, des vaisseaux sanguins qui vont alimenter le centre de la tumeur. Ainsi, les cellules cancéreuses détourneront les ressources du tissu sain pour fournir à la tumeur de l'oxygène et des nutriments. C'est l'étape de la néovascularisation⁵².

3.2. Processus métastatique

Les métastases sont des foyers tumoraux secondaires qui se forment à distance du foyer de la tumeur primitive et qui se développent de manière autonome. Une tumeur primitive peut se propager en fonction de l'instabilité génotypique de ses cellules et de l'incapacité du système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules tumorales.

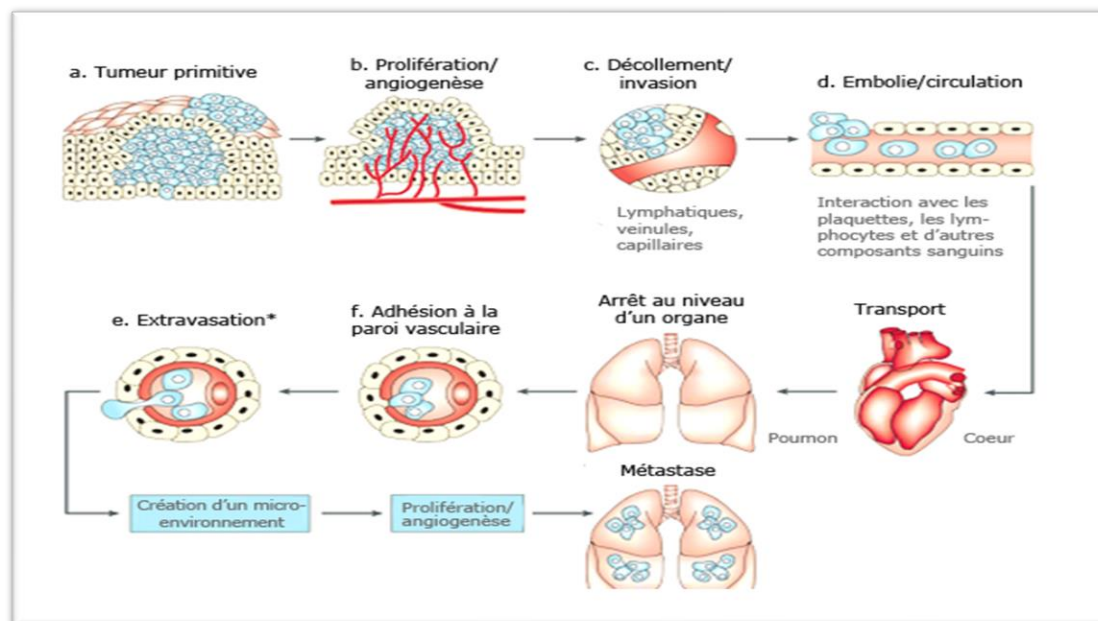


Figure 16 : Principales étapes de la formation d'une métastase

4. Dépistage du cancer du sein

4.1. Définition du dépistage

Dépister c'est-à-dire découvrir ce qui est caché. C'est la recherche d'une maladie chez une personne en bonne santé apparente avant l'apparition de tout symptôme (Institut National Française du Cancer).

En 1951, lors de la conférence sur les aspects préventifs des maladies chroniques, la commission des maladies chroniques a défini le dépistage comme : « L'identification présomptive de maladies non reconnues ou déclarées au moyen de tests, d'examens ou autres méthodes pouvant être appliqués rapidement. Les tests de dépistage doivent permettre de distinguer les personnes apparemment en bonne santé qui sont probablement malades des personnes non malades. Un test de dépistage n'est pas destiné à être un test de diagnostic. Les personnes avec un test de dépistage positif doivent s'adresser à leur médecin pour le diagnostic et la mise en place des traitements nécessaires ».

Le dépistage s'adresse à une population cible et identifiée asymptomatique de la pathologie concernée. Le processus permet d'identifier des anomalies précliniques, des maladies à son stade précoce et les facteurs de risque d'une maladie. Le dépistage intervient dans la phase préclinique où la maladie n'est pas encore symptomatique mais détectable, l'objectif est de prévenir ou de retarder la maladie ou atténuer ces conséquences, aussi, il permet de réduire la gravité et la mortalité. En cas d'anomalie, le dépistage permet de la prise en charge immédiate.

Un dépistage d'une maladie soit approprié lorsque sa prévalence est élevée parmi la population cible. La maladie doit être grave et l'administration thérapeutique au stade précoce devrait être plus bénéfique en termes de réduction de la morbidité, l'invalidité et de la mortalité ; Les outils diagnostiques et thérapeutiques doivent être disponibles et adaptés ; son histoire naturelle doit être connue et avoir une phase asymptomatique ou un temps de latence important. En fin, le test de dépistage doit être acceptable par la population.

En matière de cancer, le dépistage est une mesure de prévention secondaire dont le but est de réduire la prévalence de la maladie en intervenant dès les premiers stades de l'évolution de la maladie ou de l'affection.

De nombreux facteurs doivent être pris en compte lors de la mise en œuvre des techniques de dépistage, notamment : Sa sensibilité : L'efficacité d'un test pour détecter le cancer chez les personnes atteintes. Sa spécificité : degré auquel un test donne des résultats négatifs chez des sujets sans maladie. Sa valeur prédictive positive : mesure dans laquelle les sujets dont le résultat du test est positif sont réellement atteints de la maladie. Sa valeur prédictive négative : mesure dans laquelle les sujets qui présentent un résultat négatif ne souffrent pas de la maladie et finalement son acceptabilité qui est le degré auquel les personnes testées sont disposées à se soumettre au test.

Un test de dépistage approprié doit avoir une spécificité élevée, surtout s'il conduit à des procédures de diagnostic invasives.

4.2. Dépistage du cancer du sein

4.2.1. Dépistage organisé

C'est le dépistage en absence de facteurs de risque personnels ou familiaux ou tout autre facteur de risque, Les femmes éligibles sont âgées de 50 à 74 ans sans symptôme apparent, ni facteur de risque de cancer du sein. Ce dépistage consiste en un examen clinique des seins (anamnèse, inspection, palpation) une fois par an à toutes les femmes à partir de 25 ans, cet examen permet de détecter une éventuelle anomalie. Il peut être réalisé par un généraliste, un gynécologue ou une sage-femme et une mammographie sur deux incidences (faces et obliques externes) avec une double lecture des clichés jugés normaux par un deuxième lecteur tous les deux ans chez toutes les femmes éligibles⁵³.

4.2.2. Dépistage personnalisé

C'est le dépistage en cas de risque élevé de cancer du sein (forme familiale, antécédents de cancer du sein ou présence d'une hyperplasie atypique), Les femmes à risque élevé de cancer du sein ne sont pas éligibles pour le programme national de dépistage organisé du cancer du sein et doivent bénéficier d'un suivi personnalisé. Une surveillance spécifique qui sort du cadre du dépistage est alors mise en place⁵⁴.

5. Diagnostic du cancer du sein

5.1. Circonstances de découverte

Le cancer du sein est le plus souvent évoqué après une découverte individuelle d'une anomalie ou une lésion évocatrice soit de façon fortuite, soit plus rarement à l'occasion d'une autopalpation. Cette circonstance représente la majorité des cas.

Les circonstances de découverte comprennent :

- Une tuméfaction découverte par la patiente ou lors d'un examen clinique mammaire systématique.
- Une anomalie mammographique découverte lors d'un examen de routine ou lors d'une campagne de dépistage.
- Anomalie du mamelon : rétraction progressive, écoulement séreux ou sérosanglant uniporique ou une lésion eczématiforme évoquant une maladie de Paget du mamelon.
- Modification cutanée ou aréolaire : fossette, phénomène inflammatoire, phénomène de peau d'orange et adhérence ou rétraction
- Plus rarement : mastodynie, une adénopathie axillaire isolée ou une métastase prévalente révélant un cancer du sein, exemple : os, foie, plèvre et poumon.

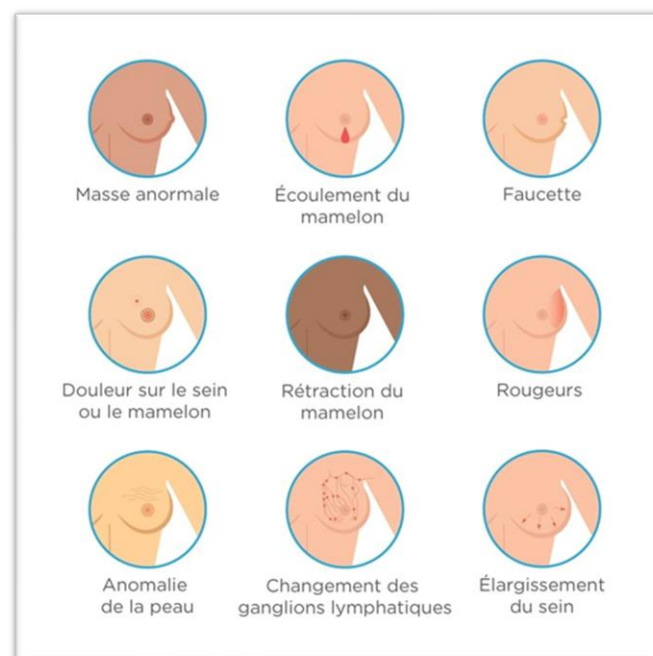


Figure 17 : Signes précoces du cancer du sein

5.2. Clinique

5.2.1. Anamnèse

L'interrogatoire doit être complet et précis, comportant notamment :

- Les éléments démographiques
- Le statut hormonal
- La recherche des antécédents familiaux et personnels.
- La recherche de prise d'un traitement substitutif ou d'une contraception orale.
- Les circonstances de découverte de la tumeur et la notion éventuelle d'évolutivité.

5.2.2. Examen clinique des seins

L'examen clinique des seins doit être un examen détaillé, il consiste en l'inspection et la palpation des seins de manière bilatérale, symétrique et comparative, et ce, dans plusieurs positions à la recherche d'éléments suspects.

l'inspection : le premier temps de l'examen, une observation attentive à la recherche de :

- Asymétrie, déformation du contour mammaire
- Anomalies du mamelon : Rétraction, écoulement spontané, dérivation de son axe, érosion
- Dépression en cupule ou en méplat.
- Infiltration de la plaque aréolomamelonnaire
- Apparition d'un capiton à la manœuvre de contraction des pectoraux.
- Phénomène de peau d'orange
- Signes inflammatoires : érythème, œdème, circulation collatérale
- Ulcérations dans les formes évoluées
- nodules de perméation



Figure 18 : Sein inflammatoire



Figure 19 : Aspect de peau d'orange

La palpation : la palpation doit être douce, précise, méthodique et comparative et comprend la palpation des sein et les aires ganglionnaires. Elle se fait sur la patiente assise puis couchée ; la main bien à plat, avec l'extrémité de l'index et du médus, en se plaçant toujours du côté à examiner. Il faut effectuer de petits mouvements circulaires de l'extrémité de doigts avec une légère pression de la glande sur le gril costal.

la totalité du sein est exploré avec méthode. On débute par la région médiane (mamelon) ; l'exploration se poursuit en rayon de soleil jusqu'au bord inférieur de la clavicule en haut, plusieurs centimètres au-dessous du sillon sous mammaire en bas et jusqu'aux régions latérales du sein.

Anatomiquement le sein est divisé en quatre quadrants. La palpation des quadrants internes se fait bras relevés, celle des quadrants externes se fait bras le long du corps. La palpation va noter une tuméfaction ou un nodule en précisant le siège, la taille, le plus grand diamètre, limites, consistance et mobilité. On retrouve le plus souvent une tumeur unique, unilatérale et indolore.

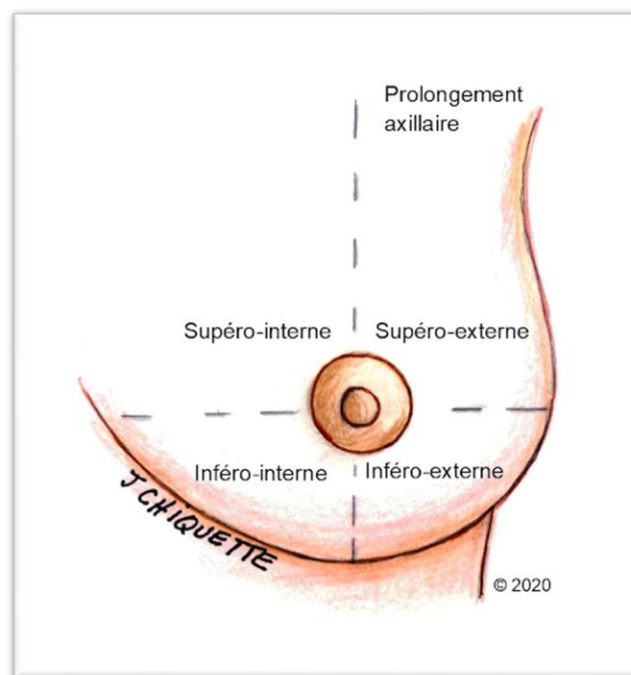


Figure 20 : Topographie du sein

5.2.3. Les caractéristiques cliniques évoquant une tumeur maligne :

- Nodule irrégulière dure, peu mobile
- Fixation au plan profond du nodule
- Rétraction ou voussure cutanée en regard
- Modification du mamelon : rétraction, lésion pseudo-eczématiforme de Paget
- Signes inflammatoires

- Adénopathies axillaires et/ou sus claviculaires suspectes.

5.2.4. Examen général

Un examen complet général associé à cet examen clinique à la recherche de métastases à distance cliniquement décelable (douleurs osseuses provoquées, hépatomégalie, épanchement pleural).

5.3. Examen complémentaire : Bilan diagnostique

Le bilan diagnostique initial comprend la mammographie, l'échographie mammaire, un examen histologique et rarement l'IRM mammaire (chez patiente à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire, patiente porteuse de prothèses mammaires, des lésions multifocales et certaines formes histologiques).

En cas de lésions multiples ou bilatérales, une cartographie détaillée sera réalisée en précisant le siège de chaque lésion selon le rayon horaire et la distance au mamelon, la distance les séparant et leur taille associée. Le diagnostic de certitude du cancer du sein est histologique et cette preuve histologique doit être obtenue, chaque fois que possible⁵⁵.

5.3.1. La mammographie

La mammographie est l'examen paraclinique de référence qu'elle soit réalisée dans le cadre d'un dépistage ou lors d'un bilan diagnostique. C'est un ensemble de clichés radiologiques qui permet d'analyser la structure mammaire. Elle est réalisée dans les 10 premiers jours du cycle et doit être bilatérale et comparative.

La mammographie comporte au minimum deux incidences par sein (face et oblique externe) et peut être complétée par d'autres incidences (profil strict, compression localisée) et par des clichés en agrandissement en cas d'anomalie. L'interprétation de ces clichés est parfois difficile chez la femme jeune (forte densité mammaire) en cas des tumeurs très postérieures ou du prolongement axillaire de la glande mammaire.

On distingue trois entités radiologiques : les opacités, les microcalcifications et les Les désorganisations architecturales.

Les opacités :

- Les opacités à contours irréguliers : opacité dense, hétérogène, à contours irréguliers, spiculée et frangé « image stellaire » ; rétractile ; classiquement plus petite que la tumeur, entourée d'un halo clair œdémateux. Parfois, rétraction et/ou épaissement cutané en regard de la tumeur.

Elles sont presque spécifiques du cancer.

- Les opacités à contours nets : pour la plupart de nature bénigne, en particulier lorsqu'elles sont multiples et bilatérales. Cependant, certains nodules solides, en apparence bénins, peuvent correspondre à des cancers.

Les microcalcifications : punctiformes, groupées en foyer, irrégulières, Isolées ou associées à une opacité, elles se révèlent dans 30 à 50 % des cancers infracliniques (témoins en général d'un carcinome in situ associé) et elles sont présentes dans un cancer sur trois.

Les désorganisations architecturales : un des signes les plus difficiles à interpréter sur une mammographie. Il s'agit d'images discrètes, de convergence fibreuse à l'origine d'une désorganisation de l'architecture de la glande mammaire habituellement orientée selon l'axe galactophorique, convergeant vers le mamelon.

Les images obtenues sont classées ensuite selon la classification BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data System) proposée par l'ACR (American College of Radiology) en 1993. Elle permet de décrire l'imagerie du sein (mammographie, échographie, IRM) en classant les anomalies en fonction de leur aspect et du degré de suspicion de malignité.

Catégorie	Imagerie	Risque de cancer	Conduite
0	Investigation incomplète		Investigation à compléter ou comparer avec films antérieurs
1	Normal	0 %	Retour au dépistage
2	Anomalie bénigne	0 %	Retour au dépistage
3	Anomalie probablement bénigne	> 0 % mais ≤ 2%	Suivi 6 mois
4	Anomalie demandant une biopsie	> 2 % mais < 95 %	Biopsie
4A	faiblement suspecte	> 2 % à ≤ 10 %	
4B	modérément suspecte	> 10 % à ≤ 50 %	
4C	très suspecte	> 50 % à < 95 %	
5	Anomalie fortement suspecte d'un cancer	≥ 95 %	Biopsie
6	Cancer prouvé à la biopsie	100 %	Chirurgie

Tableau 2 : Classification BIRADS de l'ACR

5.3.2. Echographie mammaire

Examen de deuxième intention utilisé en complément de la mammographie, particulièrement utile pour l'exploration de seins denses de la femme jeune (où elle peut être utilisée en première intention avant 25 ans) comme chez la femme âgée aux seins fibreux. Elle permet de retrouver :

Masses ayant un aspect échographique bénin :

- Kystes simple représentés par une structure anéchogène
- Masse hyperéchogène homogène
- Masse solide compressible

Masses ayant un aspect échographique suspect :

- Masse solide non compressible hypoéchogène
- Contours fortement anguleux ou microlobulés
- Végétations intra kystiques ou kystes comportant de fines cloisons ou une paroi épaissie

Masses ayant un aspect échographique malin :

- Contour spéculé
- Contour comportant un halo épais hyperéchogène

5.3.3. Examens cytologiques et histologiques :

L'examen histologique est le diagnostic de certitude du cancer du sein, Lorsqu'une anomalie est décelée, un prélèvement au niveau de cette anomalie repéré par une imagerie doit être réalisé afin de l'analyser au microscope par un anatomopathologiste et établir un diagnostic. Il deux trois techniques de prélèvement percutané : la ponction cytologique pour l'étude cytologique et la biopsie pour l'étude histologique.

Ponction cytologique : effectuée en cas de lésion repérée à l'imagerie et pouvant être bénigne ou maligne par ponction à l'aiguille fine sous contrôle échographique d'un nodule palpable ou d'une adénopathie satellite qui permet de prélever quelques cellules au niveau de l'anomalie dont l'analyse microscopique apportera des premiers éléments relatifs à la nature de la tumeur. Cette technique est rapide et peu douloureuse et ne nécessite pas d'anesthésie.

Biopsie : avec ses variétés microscopique et macroscopique c'est le seul examen qui permet de confirmer un diagnostic de cancer. Elle permet d'effectuer le grade histologique de SBR (Scarff Bloom et Richardson), de réaliser les analyses histochimiques permettant de caractériser plus finement la tumeur et de doser les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et le statut Her2.

- Microbiopsie : réservé pour les masses (tumeurs palpables ou nodules repérables en

échographie). Elle est réalisée sous guidage échographique ou radiologique (scanner). Cet examen consiste à biopsier l'aide d'une aiguille des cellules de la zone suspecte sous anesthésie locale et prélever un échantillon du tissu anormal⁵⁶.

- **Macrobiopsie** : concerne les lésions non palpables et non repérables en échographie c'est à dire typiquement les foyers de microcalcifications. C'est un geste mini invasif utilisant des aiguilles de gros calibre et se fait sous guidage stéréotaxique (radioguidage). Un geste indiqué en cas de lésion classée ACR 4 à but diagnostic, ACR 5 à but stratégique et certaines ACR 3.

5.3.4. Autre examen

Galactographie : pratiquée devant un écoulement mamelonnaire à la recherche d'un refoulement d'une lacune irrégulière ou d'une amputation d'un galactophore.

IRM mammaire : avec une spécificité varie de 40 à 70 % , en particulier après injection de gadolinium, est réservé aux situations suivantes :

- Discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique
- Présence d'une adénopathie axillaire d'origine mammaire présumée sans tumeur primitive repérable à l'examen clinique et à l'imagerie conventionnelle (mammographie plus échographie mammaire)
- Choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néoadjuvant, risque de multifocalité)
- Recherche de récurrence locale après traitement conservateur d'un cancer du sein
- Surdensité ou asymétrie franche de densité et échographie normale
- En cas d'exérèse histologique incomplète, une IRM peut être indiquée pour évaluer l'extension de la maladie résiduelle⁵⁷

5.4. Bilan d'extension

Il repose avant tout sur un examen clinique soigneux à la recherche de signes évocateurs d'une extension métastatique douleurs osseuses, palpation hépatique, examen neurologique. Le bilan d'extension de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- Radiographie du thorax
- Echographie abdominopelvienne
- Scintigraphie osseuse
- Scanner thoracique, abdominal et pelvien

- Scanner cérébrale
- dosage des marqueurs tumoraux :
 - CA 15-3 : n'est pas indispensable au diagnostic et au traitement des cancers du sein mais permet la surveillance ultérieure
 - ACE : peut être utile pour la surveillance

6. Classifications des cancers du sein

6.1. Classification clinique - TNM

La classification TNM proposée par le chirurgien français, Pierre De noix entre 1943 et 1952, pour le cancer du sein. TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur, ganglions, métastases ». Basée sur trois critères : taille et infiltration de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques, présence ou non de métastases, Elle permet de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Cette classification qui est toujours valable a pour objectif d'avoir un langage commun dans le monde pour la définition du pronostic et du traitement. C'est un code standard international qui permet de regrouper les tumeurs en groupe homogène sur un plan pronostic et thérapeutique. A partir de son trépied, les résultats TNM sont regroupés en différents stades pronostic : plus le stade est élevé, plus le pronostic est mauvais.

Les valeurs attribuées par le système TNM peuvent évoluer en fonction du fait qu'elles sont déterminées ou non par l'étude anatomo-pathologique de la tumeur.

- Le stade clinique pré-thérapeutique, représente l'évaluation du stade avant le traitement. Il est désigné par cTNM (c : aspect à l'examen clinique)
- Le stade anatomo-pathologique et/ou post-chirurgical est déterminé après l'intervention chirurgicale. Il est dénommé par pTNM (p : aspect au microscope en anatomo-pathologie). L'estimation du pronostic est meilleure avec le pTNM qu'avec le cTNM.⁵⁸

6.2. Classification histologique :

Le cancer du sein se développe dans 95% à partir des cellules épithéliales glandulaires du sein. Principalement, sous la forme d'un adénocarcinome et Parfois sous la forme d'un sarcome, cancer du tissu conjonctif. Selon sa localisation il peut être qualifiée de canalaire dans 85 à 90% des cas et se développer à partir d'un canal galactophore ou lobulaire dans 10 à 15% des

cas et se développer dans un lobule. Au début, les cellules cancéreuses sont contenues dans le canal ou le lobule, c'est le cancer in situ. Lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale, on parle de cancer infiltrant.

6.2.1. Carcinomes in situ (non infiltrants)

La prolifération épithéliale maligne se fait dans la lumière, soit du canal galactophorique : Carcinome canalaire des carcinomes in situ ; soit des acini situés dans les lobules : carcinome lobulaire (10 à 15 %). Sans franchir leur membrane basale ni le tissu conjonctif. Selon la localisation de la prolifération, on individualise deux types de carcinome in situ : canalaire ou lobulaire.

Carcinome canalaire in situ (CCIS) : encore appelé carcinome intracanaire

Le plus fréquent parmi les formes de carcinomes non infiltrant. Défini par une prolifération de cellules épithéliales malignes des canaux galactophores, confinées à l'intérieur des structures canalaire. Il peut s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire sans signe d'invasion du tissu mammaire adjacent.

Un groupe de lésions hétérogènes de traductions clinique et radiologique très variées :

- Tumeur palpable ou visible radiologiquement sous la forme de micro calcifications : mode de révélation de plus en plus fréquent grâce au dépistage systématique
- Lésion cutanée du mamelon (maladie de Paget), écoulement mamelonnaire parfois

On distingue, selon l'architecture des lésions les formes massives : papillaires, cribriformes, micropapillaires et les comédocarcinomes. Cette hétérogénéité aboutit fréquemment à un type mixte associant différents types architecturaux dans la même lésion.

Le CCIS est strictement intracanaire au début, théoriquement guérissable à 100%. Avec un risque évolutif par la progression vers un cancer infiltrant qui aboutit à une atteinte ganglionnaire et des métastases⁵⁹. Plus de 90% des CCIS sont diagnostiqués par la mammographie par la découverte de foyers de micro calcifications.

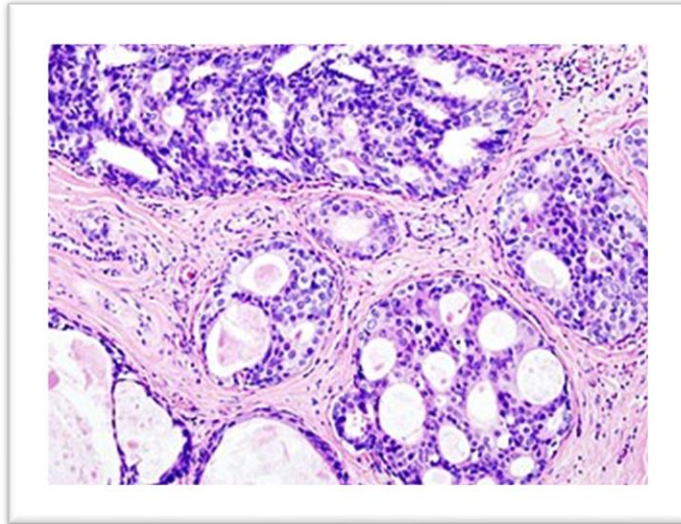


Figure 21 : Carcinome canalaire in situ

Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Il se développe dans les canalicules intra-lobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin

Le CLIS est caractérisé par la présence d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives, leurs noyaux sont arrondis, leurs cytoplasmes sont peu abondants et elles peuvent renfermer une vacuole de mucosécrétion⁶⁰.

Il est d'un diagnostic clinique et radiologique difficile. Habituellement découvert fortuitement à une biopsie du sein faite pour une autre raison. C'est une maladie d'évolution très lente et dans un certain nombre de cas, il évolue vers un cancer invasif⁶¹.

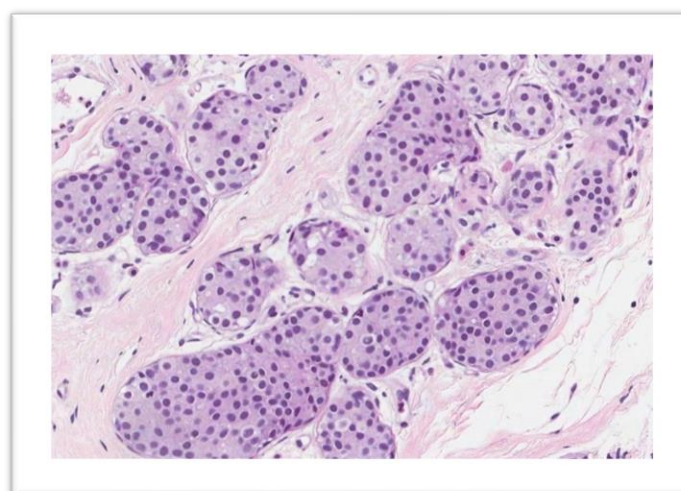


Figure 22 : Carcinome lobulaire in situ

6.2.2. Carcinomes infiltrants

Les carcinomes infiltrants représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein. Ils correspondent à des tumeurs envahissant le tissu conjonctif sous-jacent et peuvent se propager à la peau, au plan musculaire profond, vers les ganglions axillaires ou vers d'autres parties du corps. L'OMS classe les carcinomes infiltrants selon leur localisation anatomique canalaire ou lobulaire. La nouvelle La classification de l'OMS établie en 2012 définit plusieurs types, pour certaines classiques, pour d'autres très rares.

Carcinome canalaire infiltrant (CCI) ou de Type non spécifique

Le plus fréquent des cancers du sein et représentant environ 80% à 90% des carcinomes mammaires infiltrants. Le terme de « type non spécifique » correspond au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie. Ce type de tumeurs représente alors un groupe hétérogène de morphologies très variables et peut être palpable comme une masse de consistance dure comme le roc.

Macroscopiquement, C'est une tumeur à contours étoilés, d'aspect strié blanchâtre et dure à la coupe. L'aspect microscopique varie en fonction du degré de différenciation, de la taille des cellules, des atypies nucléaires et de la quantité de stroma, donnant à chaque tumeur un aspect morphologique différent. La présence d'un composant intra canalaire modifie également l'apparence de la tumeur.

Son pronostic est influencé par les paramètres classiques (Taille, envahissement ganglionnaire, grade, emboles et l'expression ou non de récepteurs hormonaux) mais généralement il ce cancer a un mauvais pronostic avec des métastases fréquentes aux ganglions ainsi que des métastases aux os, poumon, foie et cerveau.

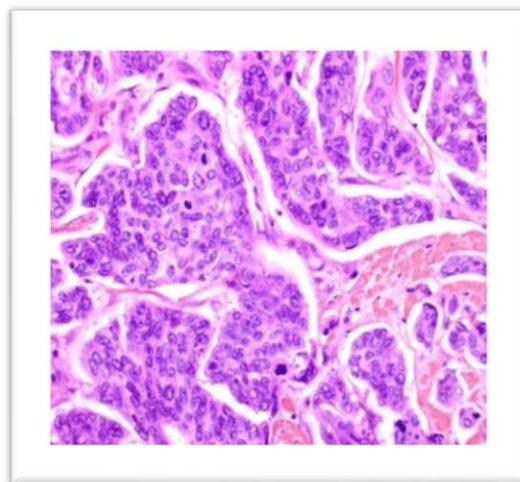


Figure 23 : Carcinome infiltrant de type non Spécifique fait de lobules au sein d'un stroma fibreux

Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Ils représentent 5 à 15% des carcinomes infiltrants. Une tumeur mal limitée de contours irréguliers, palpables mais difficilement visibles. Au microscope elle est constituée de petites cellules avec un pléiomorphisme nucléaire peu marqué, peu cohésives, isolées ou en file indienne. Ces cellules infiltrent le tissu adipeux et réalisent, autour des canaux galactophoriques, des images typiques en cible. L'âge moyen de survenue est légèrement supérieur à celui des carcinomes canalaire infiltrants.

Cliniquement, il peut s'agir d'une masse palpable associée à une image mammographique ou d'une distorsion architecturale et peut être multifocal (dans deux sites ou plus du même sein) ou bilatéral (aux deux seins). Une métastase fréquente aux ganglions, aux méninges du cerveau et aux surfaces séreuses.

Tumeur phyllode :

Tumeur fibroépithéliales solide qui simule un fibroadénome bénin mais dont elles diffèrent par une cellularité plus importante de leur composante conjonctive, une plus grande fréquence des récidives et une évolution parfois maligne. Un cancer différent des autres cancers du sein et peut atteindre un volume important. Il existe un grading de ces tumeurs allant de la tumeur bénigne jusqu'au sarcome phyllode. Avec une faible incidence de 0,3 à 0,9 % de toutes les tumeurs primitives du sein.

Autres carcinomes moins communs : Avec une fréquence inférieure à 1% des cancers du sein, comparés au carcinome canalaire infiltrant ils ont souvent un pronostic relativement bon.

- cancer adénoïde kystique
- cancer juvénile (sécrétoire)
- cancer cribriforme
- cancer épidermoïde.
- cancer sudoripare.
- cancer ostéoïde
- carcinome micro papillaire
- carcinomes papillaires infiltrants
- carcinomes tubuleux
- carcinome mucineux
- carcinomes cribriformes infiltrants
- carcinomes avec aspects médullaires
- carcinomes apocrines
- carcinomes métaplasiques

6.3. Classification moléculaire :

La classification moléculaire du cancer du sein est un outil utilisé pour classer les tumeurs en sous types distincts en fonction de leurs caractéristiques moléculaires. Cette classification permet de mieux comprendre la biologie des tumeurs et d'adapter les traitements de manière plus précise. Basée sur l'expression génique puis sur le profil protéique Le cancer est alors classé en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) : récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), de l'expression du récepteur HER2 (facteur de croissance épidermique humain de type 2) et de l'indice de prolifération Ki67. On distingue cinq groupes moléculaires : luminal A, luminal B, Her2/ Neu, basal-like et non-classées.

Le HER2

C'est l'une des protéines importantes impliquées dans la pathogenèse du cancer du sein. Il fait partie de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique qui possède une activité tyrosine kinase. Ce récepteur pourrait être impliqué dans la régulation de la croissance, de la survie et de la différenciation des cellules en ciblant de multiples voies de transduction du signal. HER2 est le premier marqueur moléculaire utilisé dans le cancer du sein : l'amplification de ce gène (HER2 hyperexprimé) définit un sous-type de cancer associé à une croissance tumorale accélérée, une fréquence plus élevée de récidives et un échec des traitements classiques. La détermination du statut des récepteurs hormonaux et de HER2 est obligatoire pour toutes les tumeurs invasives. Les cancers sur-exprimant le HER2 relèvent d'un traitement à base d'anti-HER2 dont le chef de file est un anticorps monoclonal le trastuzumab.

Les récepteurs hormonaux (RH)

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones sécrétées physiologiquement par les ovaires, principalement entre la puberté et la ménopause. Ces deux hormones exercent leurs actions par liaison aux récepteurs présents à la surface des cellules (RE et RP). La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux estrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité aux œstrogènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire des récepteurs hormonaux RE et RP. La présence de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité de la tumeur. Les RH sont plus fortement exprimés dans les carcinomes lobulaires et canauxaires bien différenciés et pratiquement absents dans les carcinomes médullaires. Les tumeurs qui présentent des récepteurs hormonaux sont plus souvent de bas grade et moins invasives.

Le Ki-67

Le Ki-67 est une protéine codée par le gène MKI-67 situé sur le chromosome 10q26.2 chez l'homme et qui compte 16 exons au total. C'est une protéine nucléaire et nucléolaire non histone

importante associée à la prolifération cellulaire et qui joue un rôle critique dans la pathogenèse du cancer du sein.

L'antigène nucléaire Ki- 67 pouvait être exprimé dans certaines phases du cycle cellulaire, notamment les phases S, G1, G2 et M, mais qu'il était inexistant dans la phase G0 des cellules quiescentes ou au repos, d'où son rôle comme un marqueur de la prolifération cellulaire dans de nombreux cancers. Un indice Ki-67 élevé marque généralement un mauvais pronostic dans les conditions cliniques.

La biologie moléculaire permet d'observer la possible présence de récepteurs hormonaux et de récepteur Her2. Les données sur ces récepteurs contribuent à la classification de chaque tumeur afin de guider la conduite thérapeutique. C'est la présence ou non de ces récepteurs qui détermine notamment la nécessité de prescrire une hormonothérapie ou des thérapies ciblées.

Les récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) sont évoqués comme suit :

RH+ (présence de ces récepteurs = cancer hormono-sensible)

RH- (absence de ces récepteurs)

Le récepteurs Her2 sera indiqué de la même manière, c'est-à-dire Her2+ ou Her2-

En fonction des « combinaisons » de ces récepteurs, l'analyse de biomolécule aide à comprendre le processus de prolifération des cellules tumorales du cancer du sein. Toutes ces informations permettent de déterminer le type de cancer. Ainsi, on distingue :

Le cancer du sein RH+ : luminal A ou luminal B

Le plus fréquent (entre 75 et 80 % des cancers du sein). Il exprime les récepteurs hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone (RH+) et sont donc considéré comme un cancer hormono-sensible. Le type luminal A est plus riche en récepteurs hormonaux que le type luminal B avec un indice Ki67 inférieur à 14 %, Tandis que le type luminal B est plus souvent de haut grade avec un indice Ki supérieur à 14 %, donc plus grave que la luminal A.

Le cancer de type HER2+

Représentant environ 15% des cancers du seins. Ce type du cancer est caractérisé par une surexpression des récepteurs HER2. Ce récepteur, lorsqu'il est activé provoque une prolifération plus importante des cellules cancéreuses.

Le cancer triple négatif :

Ce cancer ne présente ni récepteur aux œstrogènes, ni à la progestérone ni une surexpression de récepteur HER2.

	Luminal A	Luminal B	Her2+	Triple négatif
RH	RE+++ et/ou RP+++	RE+ et/ou RP+	RH-	RH-
Her2	Her2-	Her2+/-	Her2+	Her2-
Ki67	Inférieur à 14%	Supérieur à 14%	/	/
Fréquence	60%	10%	15-20%	10-15%
Pronostic	Bon++	Bon	Mauvais	Mauvais
Impact sur la thérapeutique	Forte sensibilité à l'HT Faible sensibilité de la CT	Sensibilité variable à HT Bonne sensibilité à CT	Traitement anti-HER2 Bonne sensibilité à CT	Traitement par CT

Tableau 3 : Classification moléculaire du cancer du sein
HT : Hormonothérapie CT : Chimiothérapie

6.4. La classification du grade (SBR : Scarff Bloom Richardson)

Le classement histologique de grade SBR du carcinome mammaire a été suggéré pour la première fois en 1957 par « Scarff Bloom Richardson ». Le grade histologique (SBR) permet de déterminer le degré d'agressivité d'une tumeur et repose sur trois caractéristiques : la formation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et le compte de mitose. La combinaison entre les trois critères permet d'obtenir le grade :

Grade I (bas grade) : 3-5

Grade II (grade intermédiaire) : 6-7

Grade III (haut grade) : 8-9

7. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

La prise en charge du cancer du sein est basée sur l'exposition des patientes atteintes d'un cancer du sein à une approche multidisciplinaire, c'est la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui intervient de manière intégrée dans la prise en charge de la maladie pour parvenir à une décision thérapeutique associée et adaptée généralement au stade de la maladie, au type et taille de la tumeur de chaque patiente, en tenant compte de son bilan complet de l'état de santé et sa préférence personnelle qui a été discutée lors d'une consultation spécifique. La prise en charge et la meilleure stratégie thérapeutique est discutée et définie alors en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire et adressé au médecin traitant.

Les options thérapeutiques sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée et l'hormonothérapie. Ces différentes modalités sont souvent combinées et peuvent être très efficace et offrir une probabilité de survie élevée en particulier si la maladie est détectée précocement. Il faut distinguer les traitements locaux et locorégionaux (chirurgie et radiothérapie) des traitements systémiques visant à agir non seulement au niveau de cellules résiduelles mais aussi au niveau des micro-métastases ou des métastases (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées).

La prise en charge ne doit pas être strictement carcinologique. Les soins de support (médecine de la douleur, diététicienne, psychologue, ...) sont également des éléments importants afin d'améliorer la qualité de vie des patientes et de permettre de limiter au maximum les toxicités liées aux traitements.

7.1. Les modalités thérapeutiques

7.1.1. Traitement locorégionale

7.1.1.1 La chirurgie :

le traitement de référence de la plupart des cancers du sein. Elle consiste à enlever la tumeur et les éventuelles greffes cancéreuses. La chirurgie est souvent réalisée en premier après le diagnostic, d'ailleurs c'est le seul traitement qui peut être réalisé et suivi d'une chimiothérapie et /ou d'une hormonothérapie et /ou d'une radiothérapie.

La décision du geste chirurgical à réaliser, est donc adaptée non seulement au stade de la maladie, aux paramètres histologiques et biologiques de la tumeur, mais aussi aux caractéristiques du sein et au choix de la patiente⁶².

Les objectifs de la chirurgie :

- L'exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur, cet objectif définissant l'étendue du geste chirurgical ;
- La préservation dans la mesure du possible l'esthétique du sein ou de la paroi thoracique
- L'objectif esthétique ne doit jamais être obtenu au détriment de l'objectif cancérologique
- Un diagnostic histologique si celui-ci n'a pas été réalisé par biopsie préopératoire,
- Assurer le contrôle loco-régional de la maladie cancéreuse par exérèse de la tumeur.
- Permettre l'établissement d'un pronostic et d'un projet thérapeutique.

Les Types du traitement chirurgical sont :

1. La chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie :

La chirurgie conservatrice vise à enlever uniquement la tumeur et les cellules qui l'entourent afin de conserver la plus grande partie du sein. C'est la chirurgie qui est la plus souvent pratiquée et elle est toujours complétée d'une radiothérapie.

Ce geste est réalisé uniquement que lorsque le volume de la tumeur est suffisamment petit par rapport à la taille du sein pour permettre d'enlever une bande de tissus sains suffisamment large autour de la tumeur. Si la tumeur est trop volumineuse, c'est la chimiothérapie néoadjuvante qui permet la réduction de la taille de la tumeur et donc la réalisation d'une chirurgie conservatrice.

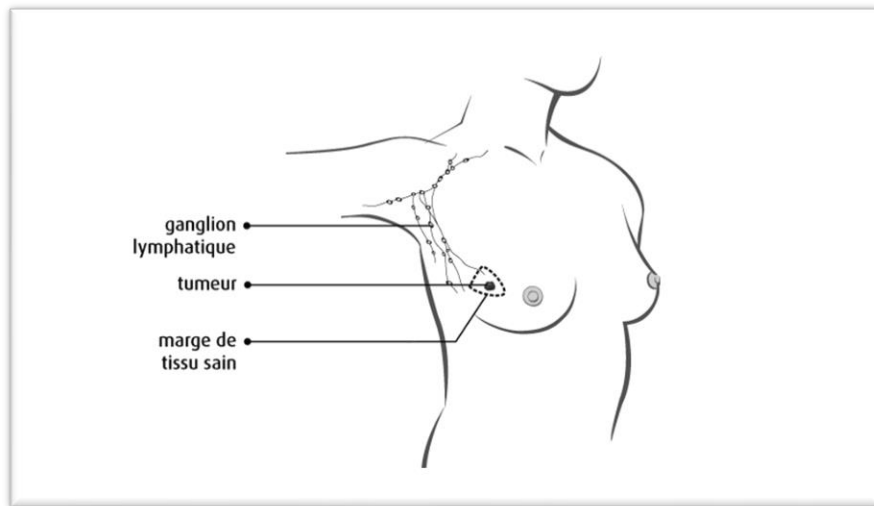


Figure 24 : Schéma de la chirurgie mammaire conservatrice

2. La chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie

Une intervention qui consiste à enlever la totalité du sein. La mastectomie est pratiquée dans des cas précis, ses indications sont :

- Une tumeur trop volumineuse avec impossibilité d'une chimiothérapie néoadjuvante
- Lorsque la forme de la tumeur ne permet pas une chirurgie conservative (forme du sein altéré, ou très peu de tissu mammaire restant).
- La présence de plusieurs tumeurs

On distingue la mastectomie totale et la mastectomie radicale modifiée. Lors de la mastectomie totale le sein est retiré ainsi que le mamelon et le fascia pectoral. Elle est réalisée à un stade très précoce du cancer. Les autres structures telles que les nerfs, les muscles thoraciques et ganglions lymphatiques sont conservés. Tandis que lors d'une mastectomie radicale modifiée, le sein, le mamelon et le fascia pectoral sont retirés avec certains ganglions lymphatiques. Les muscles

thoraciques ainsi que les nerfs ne sont pas touchés. Les ganglions lymphatiques retirés sont ensuite analysés afin de déterminer le degré d'expansion du cancer et les traitements de suite.

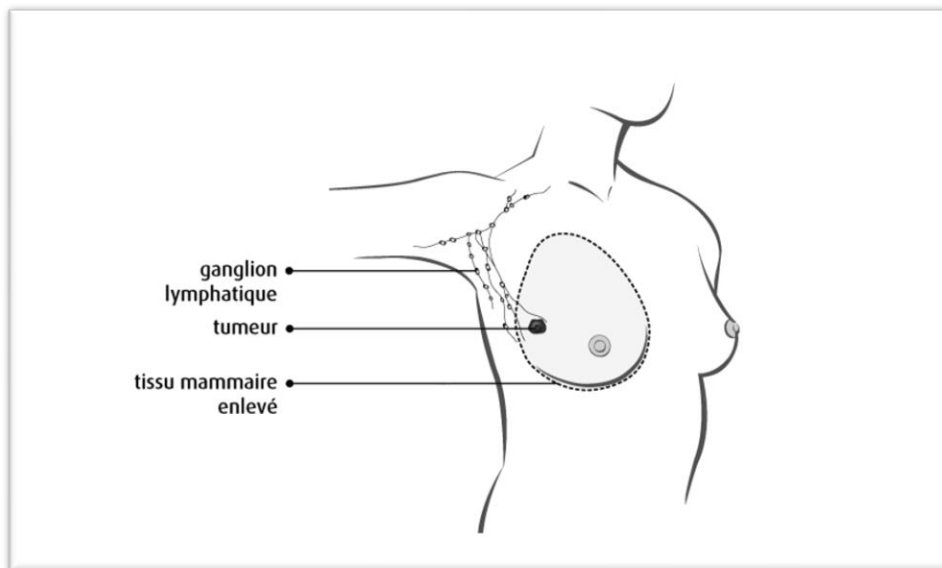


Figure 25 : Schéma de mastectomie totale

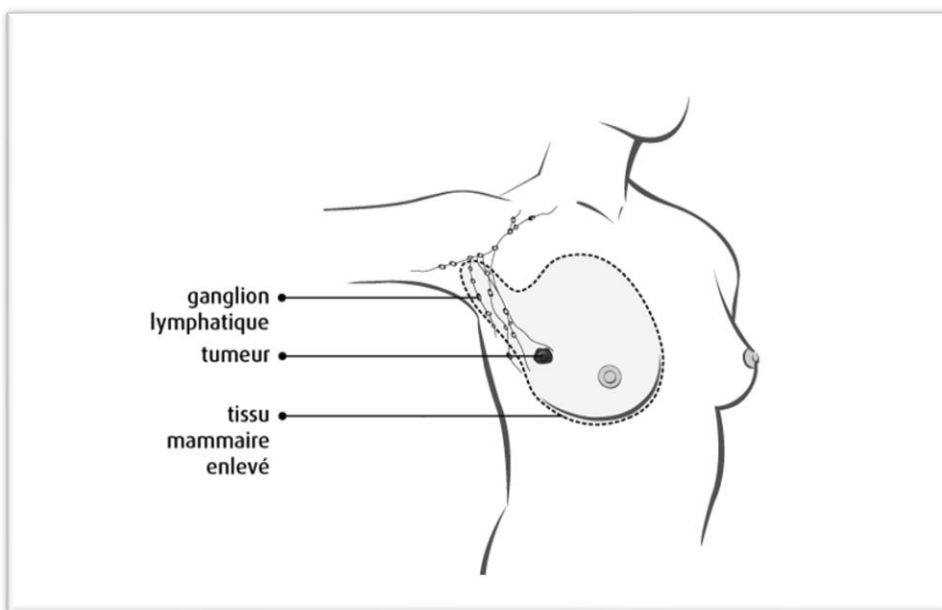


Figure 26 : Schéma de mastectomie radicale modifiée

3. La chirurgie des aires ganglionnaire :

3.1. Curage axillaire

La dissémination des cellules cancéreuses mammaires passe le plus souvent par un envahissement des ganglions lymphatiques proches. En cas de tumeur infiltrante et si l'analyse histologique a révélé un ganglion positif ou lorsque l'exérèse est impossible, il est nécessaire de réaliser ce curage axillaire. La retrait de la chaîne ganglionnaire axillaire qui est la plus fréquemment envahie permet de préciser si la tumeur s'étend au-delà du sein, déterminer si un traitement complémentaire par chimiothérapie ou hormonothérapie est nécessaire ou si une radiothérapie ganglionnaire est justifiée. Le curage ganglionnaire permet de réduire le risque de récurrence.

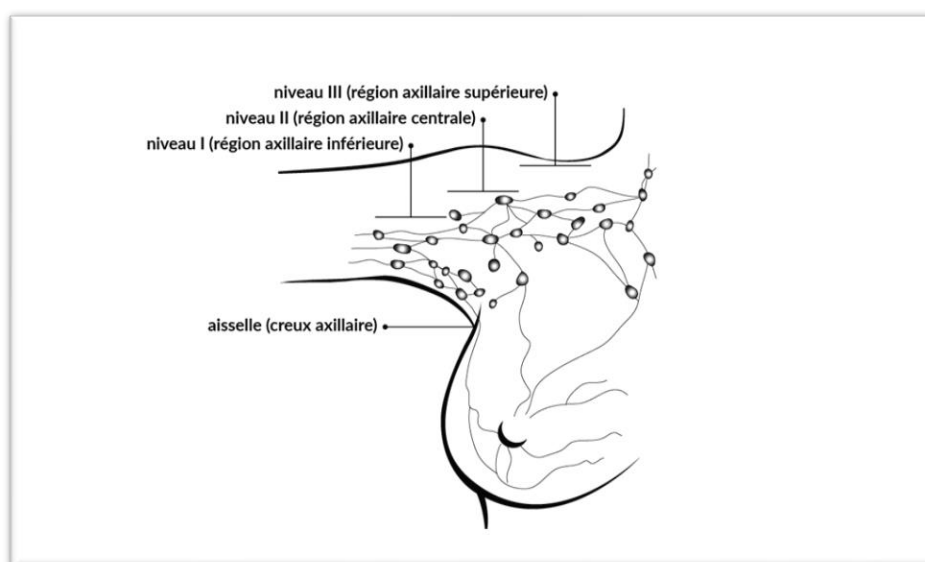


Figure 27 : Schéma des ganglions axillaires

3.2. Ganglion axillaire sentinelle

Afin de limiter le recours aux curages axillaires inutiles, et en l'absence d'adénopathie maligne et en cas de tumeur infiltrante de petite taille ou de suspicion de micro-invasion, la technique du ganglion sentinelle s'est développée.

Basé sur le principe selon lequel les ganglions lymphatiques sont organisés en relai, si le premier de la chaîne n'est pas envahi, il est très peu probable que les suivants le soient.

Après repérage et identification des premiers ganglions qui drainent la tumeur par des injections péri-tumorales ou péri-aréolaires à l'aide d'un traceur radioactif (Technétium 99m) ou de l'association d'un traceur radioactif et un colorant. Le chirurgien recherche les ganglions teintés en bleu et/ou émettant un rayonnement radioactif inoffensif et les retire pour un examen anatomo-pathologique.

Un examen anatomopathologique a lieu extemporanément et permet alors en cas de résultat positif de réaliser un curage axillaire et si le résultat est négatif, il n'y aura pas de retrait d'autres ganglions. Si l'examen a lieu après l'intervention, et en cas de ganglion envahi, il est nécessaire de programmer une seconde intervention chirurgicale pour le curage axillaire. Le ganglion sentinelle permet d'éviter les curages axillaires inutiles et ses conséquences (Exemple : le lymphoedème) tout en ne majorant pas le risque de rechute.

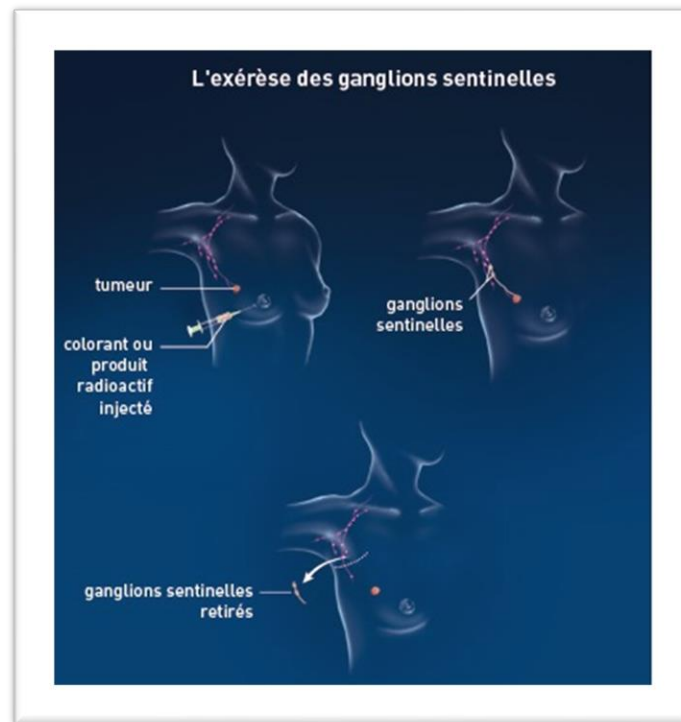


Figure 28 : Exérèse des ganglions sentinelle

4. La chirurgie oncoplastique ou reconstructrice

En attendant une chirurgie reconstructive, une prothèse mammaire externe peut être placée dans un bonnet de soutien-gorge. Cette chirurgie peut être réalisée en même temps qu'une mastectomie, on parle alors de « reconstruction immédiate ». Elle est possible d'être différée dans un délai de 6 à 12 mois. Après la fin du traitement adjuvant. La chirurgie de reconstruction fait appel à la reconstruction par prothèse interne à l'aide des prothèses mammaires gonflables en silicone ou la reconstruction autologue par des lambeaux musculo-cutanées du grand dorsal toujours associé à une prothèse mammaire ou du grand droit uni ou bipédiculé qui a l'avantage de ne pas nécessiter l'apport supplémentaire d'une prothèse.

7.1.1.2. La radiothérapie

Dans le traitement initial du cancer du sein, la radiothérapie vient compléter le geste chirurgical dans le but de diminuer les récives locales. il a été prouvé qu'elle avait un rôle important dans

l'élimination de la maladie résiduelle, réduisant ainsi le risque de récurrence locorégionale.

Il s'agit d'un traitement loco- régional qui atteint strictement les cellules cancéreuses de la zone à traiter. Elle permet de détruire d'éventuelles cellules cancéreuses microscopiques non retirées par la chirurgie par l'utilisation des radiations à haute énergie dirigées précisément sur la zone cible, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les tissus avoisinants. On parle alors de radiothérapie adjuvante. Il est possible d'effectuer une radiothérapie avant la chirurgie, en association ou non avec des traitements par hormonothérapie ou chimiothérapie. C'est la radiothérapie néoadjuvante qui est souvent réalisée afin de réduire la taille de la tumeur si elle est trop grosse pour la chirurgie mammaire.

La radiothérapie s'effectue soit à partir d'une source externe, c'est la radiothérapie externe, soit à partir d'une source radioactive placée à l'intérieur du corps proche des cellules cancéreuses : la radiothérapie interne ou curiethérapie. La durée de la radiothérapie est environ de cinq semaines à raison de quatre à cinq séances de quelques minutes par jour.

En phase métastatique ; la radiothérapie est également indiquée, une irradiation encéphalique totale en cas de lésions métastatiques cérébrales, et en cas de métastases osseuses ou en cas de compression médullaire non opérable, une irradiation à but antalgique et de reconsolidation est possible. Ainsi une suppression ovarienne radicale est notamment possible si celle-ci est nécessaire dans le cadre de l'hormonothérapie chez une femme de plus de 45 ans conservant une activité ovarienne.

7.1.2. Traitement systémique

Le traitement général comprend la chimiothérapie et l'hormonothérapie et la thérapie ciblée. Ces traitements sont administrés par voie générale dans le but d'améliorer la qualité de la chirurgie (traitement néoadjuvant), de diminuer le risque de rechute tardive du cancer (traitement adjuvant et néoadjuvant) et de traiter le cancer en stade avancé, voire métastatique.

7.1.2.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'utilisation des substances chimiques anticancéreuses souvent en perfusion intraveineuse agissant sur la division cellulaire et visant à empêcher la prolifération des cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps et provoquer leur mort par apoptose. Des séances de chimiothérapie pendant une certaine période de temps sont nécessaires pour détruire toutes les cellules. Elle peut être administrée avant le geste opératoire en situation néoadjuvante qui a pour but de réduire la taille de la tumeur trop volumineuse pour la rendre opérable et de permettre une éventuelle chirurgie conservatrice dans un deuxième temps, mais le plus souvent, elle est prescrite en post opératoire en situation adjuvante, pour réduire le risque des métastases

et limiter le risque de récurrence espérant d'augmenter les chances de guérison⁶³.

Néanmoins, malgré ses qualités la chimiothérapie rencontre certains obstacles, notamment concernant la vascularisation tumorale; en effet, la vascularisation au centre de la tumeur est peu développée, rendant les cellules à ce niveau presque quiescentes, et donc moins sensibles à la chimiothérapie. Le principal inconvénient de la chimiothérapie reste la cytotoxicité qui peut conduire à une baisse de l'adhésion des patients à ce traitement.

Plusieurs protocoles de chimiothérapie du cancer du sein sont adoptés même s'il s'agit souvent de protocoles presque similaires. Parmi ces protocoles adoptés sont ceux de l'institut Gustave Roussy, premier centre de soins du cancer en Europe avec ceux mis en place par le réseau Onco Aura (réseau régional de cancérologie auvergne- rhône- alpes). Ces protocoles sont différents si le cancer est HER2 positif ou HER2 négatif en fonction de l'expression du récepteur HER2/neu à sa surface. Si le cancer est HER2+, les protocoles mise en place seront suivis d'une thérapie ciblée à base de trastuzumab, un anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2/neu ; Tandis que les cancers du sein HER2- ne comportent pas de ce dernier.

Les protocoles se varient en fonction de la réponse au traitement, des effets indésirables, de l'âge de la patiente ou des contre-indications de certaines molécules. On retrouve des protocoles plus courants :

- **FEC** : association de cyclophosphamide, épirubicine et 5 fluoro- uracile ; parfois le protocole **EC** sans 5 fluoro- uracile le remplace. L'appellation FEC100 correspond à un dosage de 100 mg/m² d'épirubicine qui peut être diminué à 50 ou 75 mg/m² ; on parle alors de protocoles FEC 50 ou FEC75. Le risque d'extravasation de l'épirubicine exige une surveillance continue lors de l'administration afin de limiter le risque de nécrose sévère. La dose est administrée en IV lente.
- **AC** : association de doxorubicine administrée puis de cyclophosphamide.
- **AC-TH** : association du protocole AC et (F) EC100 suivi du traitement par paclitaxel.
- **TC** : association de paclitaxel et de cyclophosphamide.
- **TAC** : association de paclitaxel ou docetaxel, suivi de doxorubicine et cyclophosphamide.
- **TCH** : association de docétaxel et carboplatine.
- Association de docetaxel et cyclophosphamide

La chimiothérapie est réalisée en cycles ou cures. Généralement 4 à 6 cures réparties sur 3 semaines. La durée totale de chimiothérapie est de 3 à 6 mois. En fonction de la réponse aux protocoles de chimiothérapie, le traitement sera poursuivi ou adapté, on parle alors de chimiothérapie de première, seconde ou troisième ligne :

- Chimiothérapie de première ligne : concerne les malades n'ayant jamais suivies de chimiothérapie ; Ces traitements se sont révélés efficaces pour la survie des patients et la progression de la maladie.
- Chimiothérapie de deuxième ligne : administrée en cas d'échec de la première ligne ou lors des récurrences de cancer.
- Chimiothérapie de troisième ligne (chimiothérapie de rattrapage ou de sauvetage) : est administrée lorsque la deuxième ligne n'a pas donné de résultats satisfaisants ou en cas de rechute de cancer.

D'autres lignes de chimiothérapie avec différentes molécules sont proposées après l'échec des premières lignes de chimiothérapie ou lorsqu'il est impossible de les administrer pour des raisons de toxicité ou contre-indication. Il est nécessaire de comprendre le rôle de ces molécules, ainsi ses effets indésirables produits. Selon le type de médicament administré, les effets indésirables peuvent être :

- Anorexie, Troubles digestifs tels : nausées et vomissements, constipation ou diarrhée, gastralgies
- Fatigue, Risque infectieux (diminution des globules blancs), anémie
- Perturbation du bilan hépatique
- Prise de poids
- Stomatites (inflammations de la cavité buccale), aphtes buccaux
- Alopécie, ongles abîmés
- Perturbation du cycle menstruel, aménorrhée, infertilité
- Myalgies, fourmillements dans les extrémités et perte de sensibilité des extrémités
- Eruption cutanée, syndrome main-pied (irritation, sécheresse voire ulcérations au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds avec des sensations de fourmillements)
- Toxicité cardiovasculaire à type de troubles du rythme, de péricardite, d'ischémie myocardique, d'insuffisance cardiaque
- Complications locorégionales à type de phlébite ou d'infection liés aux chambre implantables

Avant chaque cure, il y aura un bilan standard comprenant un examen clinique détaillé, une

évaluation de la tolérance aux cures précédentes et un hémogramme dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance.

7.1.2.2. L'hormonothérapie

Deux tiers des cancers du sein sont hormonosensibles⁶⁴; c'est-à-dire ont pour caractéristique de posséder des récepteurs situés sur leur surface spécifiques aux hormones stéroïdiennes (œstrogène et progestérone), la liaison entre ces hormones et leurs récepteurs est capable de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie constitue donc élément clé dans l'approche thérapeutique des cancers du sein hormono-dépendants. Il existe deux types d'hormonothérapie ; la suppression ovarienne et l'aménorrhée chimio induite.

La suppression ovarienne vise à inhiber l'activité ovarienne et donc empêcher les ovaires de fabriquer leurs hormones. Réduire le taux d'œstrogène et progestérone dans le corps aide à empêcher la croissance des cellules du cancer du sein. Elle peut être définitive ou non définitive ; La suppression définitive des ovaires engendre une ménopause permanente et on y parvient par chirurgie ou radiothérapie. L'ovariectomie est la méthode privilégiée pour les femmes préménopausées plus âgées et qui n'ont plus d'envie de porter d'enfants. Tandis que la suppression ovarienne non définitive vise à inhiber l'activité ovarienne par des médicaments qui interrompent la production d'œstrogène par les ovaires. Elle provoque une ménopause temporaire. Ces médicaments sont des analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).⁶⁵ Ils sont envisageables au cas par cas chez les femmes non ménopausées et administrés par injection sous la peau pour une durée de 3 à 5 ans.

Une hormonothérapie peut être proposée dans une situation adjuvante en cas de cancer infiltrant localisé ou non-métastatique, en complément de la chirurgie ; Elle est généralement prescrite pour une durée de 5 ans, et permet la diminution du risque de récurrence, de métastase à distance et d'atteinte de l'autre sein.

Parfois, l'hormonothérapie est prescrite en situation néoadjuvante dans le cas des tumeurs de grande taille empêchant l'opération chirurgicale. En cas de cancer métastatique, l'objectif de l'hormonothérapie est de limiter le développement du cancer et de stabiliser l'évolution de la maladie. L'hormonothérapie est discutée plus en détail dans une partie ultérieure de ce travail.

7.1.2.3 La thérapie ciblée

Les thérapies ciblées sont une classe innovante des traitements systémiques contre le cancer du sein. Ils permettent de s'attaquer à une particularité de la cellule cancéreuse - dite cible -

permettant la prolifération cellulaire. Contrairement aux chimiothérapies qui s'attaquent également aux cellules saines, les thérapies ciblées agissent spécifiquement et uniquement sur le profil moléculaire tumoral, limitant ainsi considérablement le risque d'effets indésirables.

La thérapie ciblée peut agir Selon les cibles moléculaires spécifiques, sur les antigènes à la surface des cellules, les facteurs de croissance, les récepteurs ou les voies de transduction du signal qui régulent la progression du cycle cellulaire, la mort cellulaire, la métastase et l'angiogenèse⁶⁶. Les deux types de thérapie ciblée les plus courants sont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs à petites molécules notamment les inhibiteurs de protéines kinase.

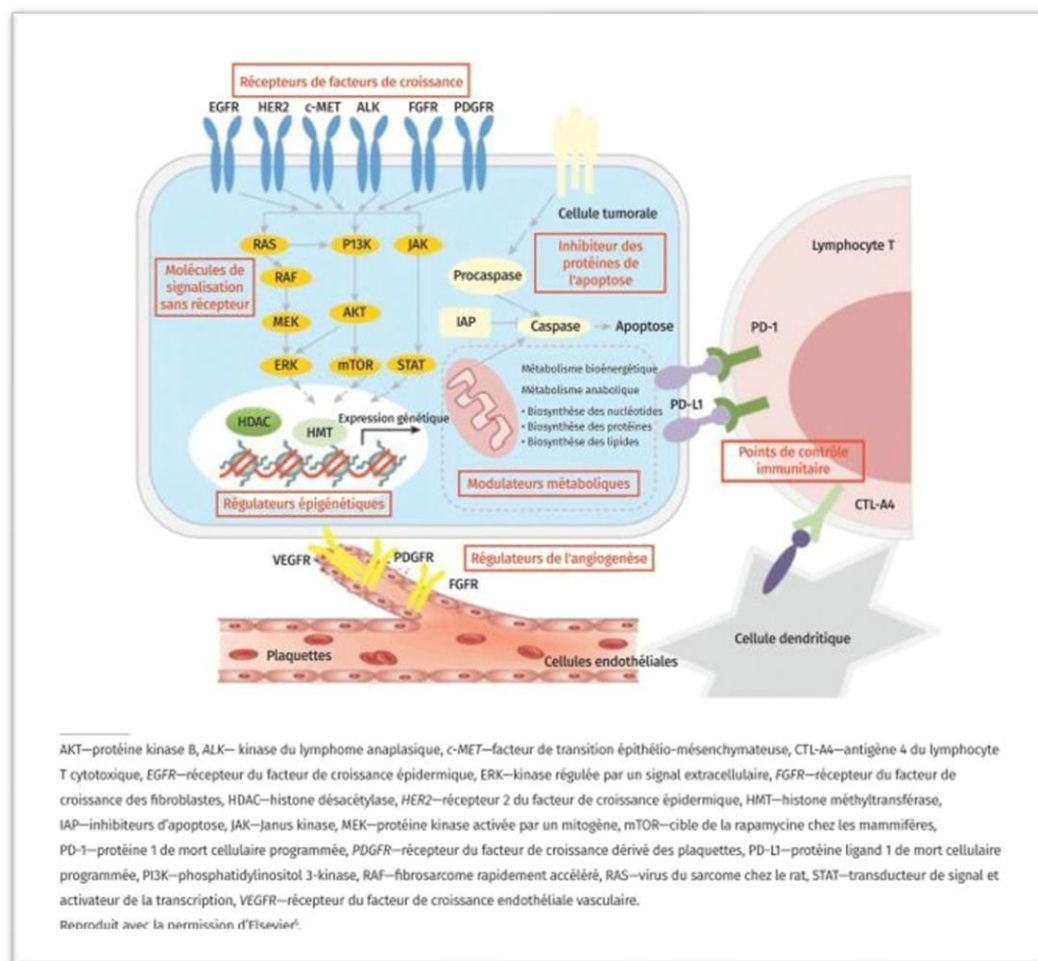


Figure 29 : Cibles visées par une thérapie ciblée contre le cancer par voie moléculaire

Les anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux ont pour cible des protéines précises, souvent des récepteurs, sur la surface des cellules cancéreuses⁶⁷. Ces grosses molécules sont incapables de pénétrer dans

la cellule. En bloquant les molécules qui envoient le signal induisant la croissance cellulaire ou l'angiogenèse, elles préviennent la prolifération des cellules cancéreuses. Ces anticorps peuvent être associés à une substance toxique, comme une chimiothérapie. Exemple des anticorps monoclonaux les plus couramment utilisés :

- Trastuzumab : un anticorps monoclonal humanisé recombinant des IgG1 qui bloque spécifiquement la partie extracellulaire du récepteur HER2 en surface des cellules cancéreuses, responsable de la croissance tumorale.
- Pertuzumab : en cas du cancer du sein métastasé ou localement avancé en association avec le trastuzumab et le docétaxel s'il n'a pas été précédé d'une thérapie anti-HER2. Il est également utilisé en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie dans une situation néoadjuvant des cancers du sein HER2+ localement avancé, inflammatoires ou à risque élevé de récurrence.
- Bevacizumab : le principal des anti- angiogéniques, il agit sur le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ; c'est la seule molécule à avoir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le cancer du sein. C'est le traitement de première ligne en cas du cancer du sein métastatique, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel.

Les inhibiteurs à petites molécules

Les inhibiteurs à petites molécules sont capables de traverser la surface cellulaire vers des cibles intracellulaires afin de ralentir la prolifération ou engendrer la mort des cellules tumorales. Les inhibiteurs les plus courants sont les inhibiteurs de la protéine kinase, Ces composés agissent en bloquant des enzymes connues sous le nom de protéines kinases, dont certaines sont des récepteurs de la surface cellulaire comme l'HER2

Exemple :

- Lapatinib : Il contribue à limiter la division et le développement des cellules cancéreuses. Le lapatinib est indiqué dans le traitement du cancer du sein HER2+ en stade avancé ou métastatique, en association avec la capecitabine ou un inhibiteur de l'aromatase. Il est également utilisé en association avec le trastuzumab pour les cancers du sein métastatiques avec des RH- en progression après un traitement par trastuzumab ou chimiothérapie
- Everolimus : il agit en se fixant sur une protéine à l'intérieur de la cellule tumorale et bloque des mécanismes de prolifération et de division cellulaire. Il peut être utilisé en association avec certaines hormonothérapies pour prendre en charge des cancers du sein métastatiques avec des récepteurs hormonaux positifs⁶⁸.
- Autres inhibiteurs de protéine kinase : Palbociclib, Abémaciclib ...etc.

C. Cancer du Sein RH+ : Approches biomoléculaires

Les cancers du sein RH+, exprimant les récepteurs des œstrogènes et progestérone, représentent environ 80% de l'ensemble des cancers mammaires. C'est une population hétérogène de tumeurs, en termes d'évolution clinique, de morphologie, histologique, de phénotype, et de caractéristiques moléculaires. Multiples études montrent que, si environ la moitié de ces tumeurs sont associées à un très bon pronostic (le luminal A selon la classification moléculaire intrinsèque), 20 % sont associées à une évolution clinique péjorative (le luminal B), les 30 % restants correspondant à des tumeurs intermédiaires de classification beaucoup plus difficile.

Les différentes conférences de consensus nationales et internationales vont proposer une hormonothérapie adjuvante pour les cancers luminaux de bon pronostic, tandis que les formes plus agressives seront prises en charge par hormonothérapie et chimiothérapie adjuvantes. Et donc, la caractérisation morphologique, phénotypique et moléculaire est plus que jamais au centre de ce dilemme décisionnel.

1. Récepteurs hormonaux et cancer du sein RH+

1.1 Récepteurs hormonaux :

L'expression par la tumeur des récepteurs hormonaux (RH) du RE et du RP, par la tumeur est systématiquement recherchée par technique immunohistochimique pour tout cancer du sein infiltrant diagnostique. Parmi l'ensemble des cancers du sein, environ 80% expriment le RE et 60 à 70 % expriment le RP, et 20 % environ des tumeurs étant négatives pour les deux récepteurs⁶⁹. Cette recherche repose cependant sur l'utilisation de ce marqueur en tant que facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie qu'en tant que facteur pronostique. En effet, la valeur pronostique du statut des récepteurs hormonaux, même si reconnue de façon consensuelle, est de moindre importance en comparaison à sa valeur prédictive. Néanmoins, il est clairement établi que la co-expression des deux récepteurs hormonaux (RE et RP) est un facteur de bon pronostic et ce, d'autant plus que le niveau d'expression est élevé. A l'opposé, une absence totale d'expression de ces deux récepteurs est corrélée à un pronostic défavorable⁷⁰. Par ailleurs, une expression dissociée des récepteurs (phénotype tumoral RE+/RP-) est également de moins bon pronostic⁷¹. De façon concordante, une étude récente a montré que les tumeurs exprimant plus faiblement le RP (i.e. $RP \leq 20\%$) présentaient un pronostic défavorable en termes de survie sans rechute, et étaient classées le plus souvent en luminal B⁷². La classification moléculaire récentes des cancers du sein et les outils moléculaires

pronostiques viennent fortement appuyer ces données.

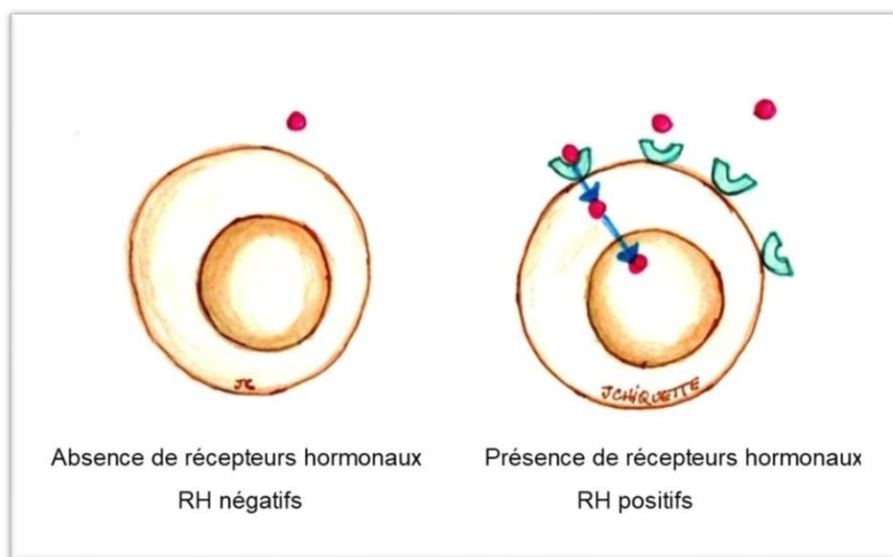


Figure 30 : Schéma des récepteur hormonaux

La détermination du statut des récepteurs hormonaux s'effectue par technique immunohistochimique (IHC) sur coupes histologiques de tumeur fixée et incluse en paraffine. Le résultat est apprécié de façon semi-quantitative, par évaluation du pourcentage de cellules marquées et de l'intensité du marquage (faible, modérée, forte). Le seuil de positivité est de 10% de cellules tumorales marquées (quelle que soit l'intensité du marquage), tout carcinome infiltrant présentant au moins 10 % de cellules marquées étant considéré comme RH positif et pouvant justifier d'une hormonothérapie adjuvante.

Le seuil de positivité est plus bas utilisant un système de scoring différent combinant le pourcentage de cellules positives et l'intensité du marquage, c'est le score d'Allred³. Malgré cette controverse sur le seuil de positivité retenu, l'ensemble des équipes s'accorde désormais sur l'importance d'une démarche qualité extrêmement rigoureuse pour la détermination du statut des récepteurs hormonaux, strictement appliquée par une grande majorité des laboratoires selon les recommandations nationales et internationales.⁷³

1.2. Cancer du sein RH+ (Luminal) :

Les cancers du sein luminaux sont enrichis en gènes liés au RE tels que GATA3 et comprennent un sous-ensemble de carcinomes canauxiaux invasifs non spécifique, ainsi que certains sous-types histologiques particuliers, notamment les carcinomes tubulaires, cribriformes, mucineux et lobulaires. Les tumeurs Luminal A représentent 40 % de tous les carcinomes du sein. Ils sont généralement caractérisés par une faible expression de gènes liés à la prolifération. En tant que

groupe, ils ont tendance à avoir une expression immunohistochimique élevée pour RE et RP et une expression négative pour le HER2. Ils sont plus susceptibles de présenter un stade bas, présentent le risque de récurrence et de rechute le plus faible, avec des taux de survie globale supérieurs et sont associés à une incidence accrue avec l'âge. Ce sous-type présente le plus grand nombre de gènes mutés, PIK3CA représentant la mutation la plus fréquente. Cliniquement, ce groupe peut être traité uniquement par hormonothérapie et renoncer à l'utilisation de chimiothérapie.

Les tumeurs lumineuses B sont un groupe hétérogène représentant environ 25 % de tous les carcinomes du sein. Les tumeurs Luminales B sont de grade plus élevé contrairement au type Luminal A avec une expression élevée de gènes liés à la prolifération, une expression plus faible du récepteur des œstrogènes, une fréquence plus élevée de mutations p53 et une fréquence plus faible de mutations PIK3CA. Ils peuvent être négatifs ou faiblement positifs (<20 %) pour PR et/ou positifs pour l'expression de HER2. En plus des carcinomes canaux sans type particulier, les carcinomes micro papillaires et les carcinomes lobulaires pléomorphes représentent certains des sous-types histologiques spéciaux qui peuvent être classés génotypiquement comme Luminal B. En tant que groupe, les tumeurs Luminales B ont un résultat pire que Luminal A. Elles le plus souvent, elles métastasent aux os, le foie et les poumons étant moins susceptibles. En plus de l'hormonothérapie, un sous-ensemble de ce groupe bénéficiera d'une chimiothérapie. Les tests auxiliaires pour la prolifération et la progression tumorales, y compris l'immunohistochimie pour le Ki-67 et les indices moléculaires multigéniques fournissent des informations pronostiques qui peuvent guider la décision d'ajouter ou d'éviter une chimiothérapie. La thérapie ciblée peut être utile pour les tumeurs HER2+ de ce groupe (Luminal B RH+/HER2+).

Les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ ou Luminal sont éligibles à une hormonothérapie. Considération car l'ajout d'une chimiothérapie repose généralement sur la capacité à prédire quelles tumeurs sont susceptibles de dériver un bénéfice cliniquement significatif. Les tests moléculaires multigéniques tels que Oncotype DX et MammaPrint peuvent séparer davantage les tumeurs RE+ en sous-groupes de bon et de mauvais pronostic. Ces signatures pronostiques moléculaires incluent des gènes impliqués dans la signalisation et la prolifération des récepteurs hormonaux. Bien qu'il y ait peu de chevauchement dans les gènes spécifiques qui composent les signatures, ils se sont révélés cliniquement pertinents pour stratifier les cancers du sein lumineux RH+ en groupes à risque faible et élevé avec un pronostic

significativement différent. Les tumeurs Luminal A sont classées comme présentant un faible risque génomique, tandis que les tumeurs Luminal B sont souvent classées comme présentant un risque génomique élevé.

En raison du coût élevé de test moléculaires multigéniques, des tentatives ont été faites pour attribuer un risque faible ou élevé de tumeurs RH+ en utilisant des tests d'immunohistochimie pour le Ki-67 comme marqueur de prolifération. Un indice de prolifération Ki-67 de 13,25 %, arrondi à 14 %, a été suggéré comme seuil optimal pour distinguer les tumeurs Luminal A des tumeurs Luminal B, les tumeurs Luminal B ayant un indice de prolifération Ki-67 plus élevé. Les défis de reproductibilité et les désaccords quant à la meilleure méthode de notation ont empêché une large acceptation de l'utilisation systématique de ce biomarqueur. Néanmoins, le Ki-67 peut servir de marqueur de substitution de la prolifération cellulaire pour les petits carcinomes du sein, sans ganglions, RH+/HER2-, afin de sélectionner ceux ayant un faible indice de prolifération pouvant être traités par hormonothérapie seule parmi ceux présentant un indice KI67 élevé qui pourrait bénéficier de l'ajout de chimiothérapie.

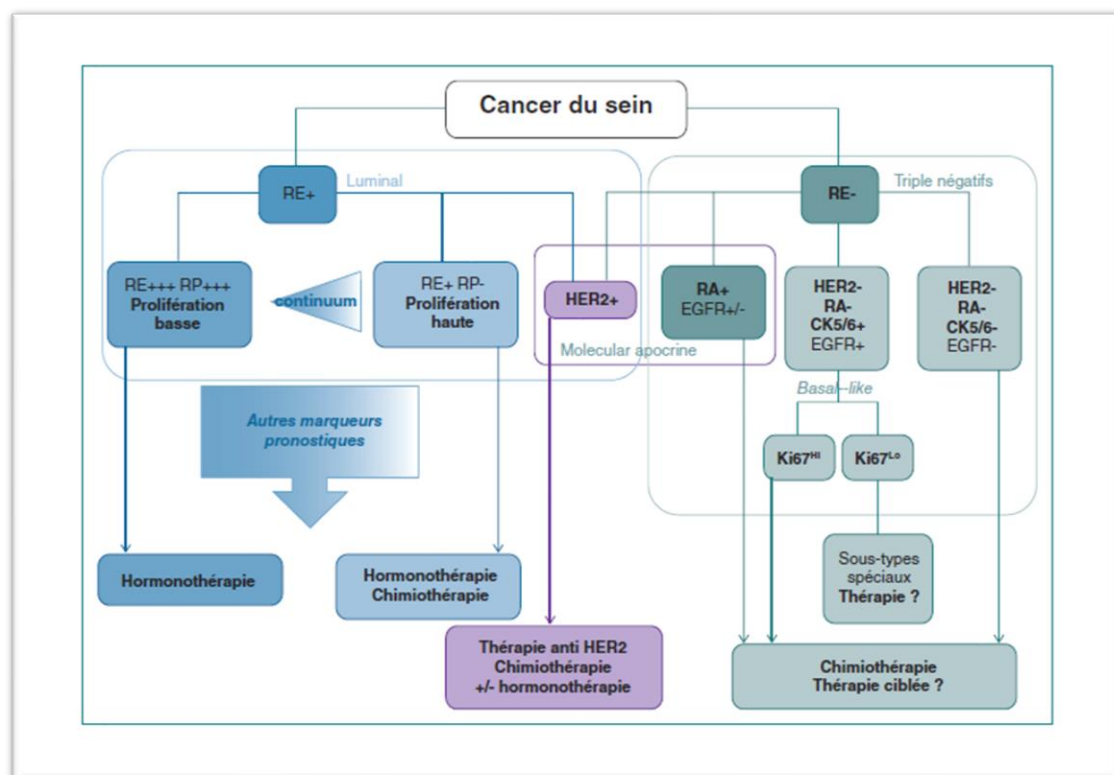


Figure 31 : Classification des cancers du sein et algorithme décisionnel

L'hétérogénéité du cancer du sein RH+ (Luminal) est mise en évidence par sa stratification dans l'ensemble des les groupes de clusters intégrateurs. IntClust3 est principalement composé de tumeurs Luminal A avec une faible instabilité génomique, mutations PIK3CA et CDH1, avec gain sur les chromosomes 1q et 16p et perte de 16q. La plupart des carcinomes tubulaires et lobulaires invasifs entrent dans ce groupe intégrateur. Le groupe IntClust4 contient également des tumeurs présentant une faible instabilité du génome mais caractérisées par une expression accumulée de signatures immunitaires. Un sous-ensemble de carcinomes lobulaires invasifs avec régulation positive des gènes de la réponse immunitaire entre dans le groupe IntClust4. Les carcinomes mucineux sont répartis de manière relativement uniforme dans tous les groupes IntClust RH+. IntClust2 représente un sous-groupe important de cancers du sein RH+ avec un très mauvais pronostic, pire que la maladie RH-. Ces tumeurs sont caractérisées par une amplification de CCND1 (11q) et malgré leur comportement clinique agressif, la réponse à la chimiothérapie est minime.

IntClust	Fréquence (%)	Pronostic	Caractéristiques moléculaires distinctives	Caractéristiques Histologiques	ER/HER2 (Sous type intrinsèque)
1	7	Intermédiaire	Amplification 17q23 mutations GATA3 Instabilité génomique élevée	Haut grade, TNS	RE+ 85% HER2+ 15% Luminal B
2	4	Mauvais	Amplification 11q13e14 (CCND1) Forte instabilité génomique	/	RE+ 94% HER2+ Luminal B
3	15	Bon	Faible instabilité génomique faible Peu de nombres de copies changements, mutations PIK3CA et CDH1	Bas grade, tubulaire, lobulaire, types mixtes TNS/spéciaux	RE+ 94% HER2+ 0% Luminal A
4	17	Bon	Faible instabilité génomique Réponse immunitaire de régulation positive gènes	Grade 3, Infiltration lymphatique	RE+ 70% HER2+ 8%
5	10	Mauvais	Amplification ERBB2	Grade 3	RE+ 51% HER2+ 85% HER2 E
6	4	Intermédiaire	Amplification 8p12 (ZNF703) Forte instabilité génomique	Bas grade	RE+ 98% HER2+ 4% Luminal B
7	10	Bon	Gain 16p, perte 16q, amplification 8q Mutations MAP3K1	Grade 3	RE+ 97% HER2+ 0.5% Luminal A
8	15	Bon	Gain 1q, perte 16q PIK3CA et Mutations GATA3	Bas grade	RE+ 96% HER2+ 1% Luminal A
9	7	Intermédiaire	Gain 8q, amplification 20q Forte instabilité génomique mutations TP53	Grade 3	RE+ 87% HER2+ 12% Luminal B
10	11	Mauvais	Perte 5q, gain 8q, gain 10p, gain 12p Régulation altérée des points de contrôle ADN Mutations TP53	Grade 3, de type médullaire	RE+ 14% HER2+ 3% Basal

Tableau 4 : Description des 10 sous-types de clusters intégratifs

Le sous-type HER2+ représente 15 à 20 % de tous les cancers du sein. Ces tumeurs sont principalement RH- et sont dues à la surexpression de HER2 et de ses gènes liés aux voies ou à l'amplicon HER2 sur le chromosome 17q12. Ces tumeurs se caractérisent également par une expression accrue de gènes liés à la prolifération. Plus de 80 % des tumeurs de ce groupe démontreront une amplification du gène HER2 par hybridation in situ ou une expression de la protéine HER2 par immunohistochimie. Cependant, toutes les tumeurs HER2+ cliniquement définies n'entrent pas dans ce groupe, car certaines tumeurs RH+/HER2+ entreront dans le groupe Luminal B (RH+/HER2+).

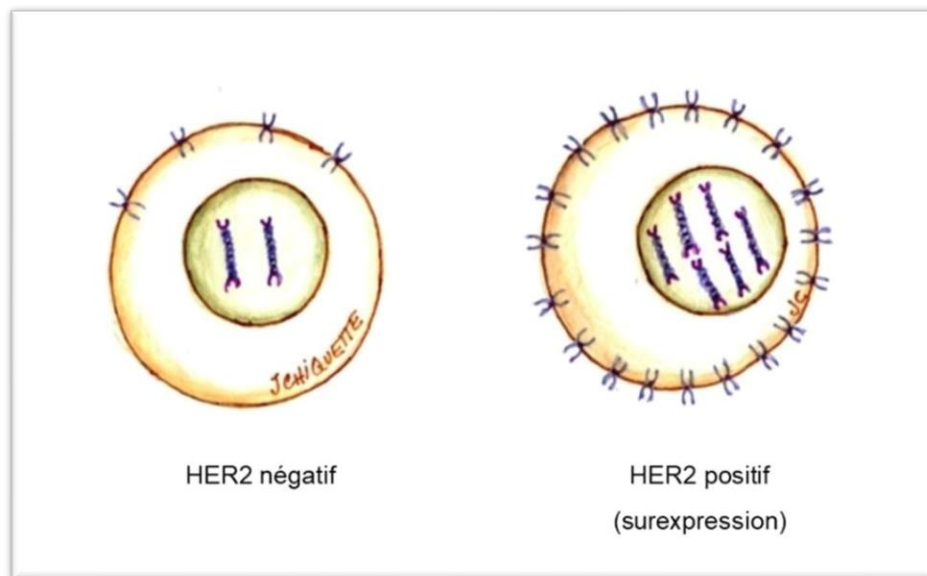


Figure 32 : Schéma du recepteurHER2

2. Classification moléculaire du cancer du sein luminal :

Le développement des techniques biomoléculaire apporte de nouveaux outils décrivant la biologie tumorale afin de prédire de manière individuelle le pronostic et la réponse au traitement. Cette mise au point détaille les différents sous-types moléculaires de cancers du sein ainsi que les tests génomiques prédictifs et pronostiques disponibles.

Actuellement, de nouveaux outils moléculaires sont disponibles en oncologie mammaire, certains à visée taxonomique, c'est la classification moléculaire intrinsèque de Perou et Sorlie, et d'autres à visée pronostique (signature à 70 gènes : Mammaprint® , grade génomique : MapQuant Dx®) ou prédictifs (signature à 21 gènes : Oncotype Dx® [4]), pour ne citer que les plus utilisés⁷⁴.

2.1. Cellules souches et progéniteur de la glande mammaires :

Pour comprendre la classification actuelle des cancers du sein, il faut connaître l'histologie de l'épithélium mammaire normal. Ce dernier est constitué de deux types de cellules différenciées, les cellules luminales et les cellules myoépithéliales. Les cellules luminales bordent la lumière canalaire et lobulaire. Les cellules myoépithéliales entourent les cellules luminales et sont en contact avec la lame basale et le stroma environnant. Les cellules souches, plus rares, sont situées en position basale ou supra-basale, probablement au niveau de niches spécialisées.

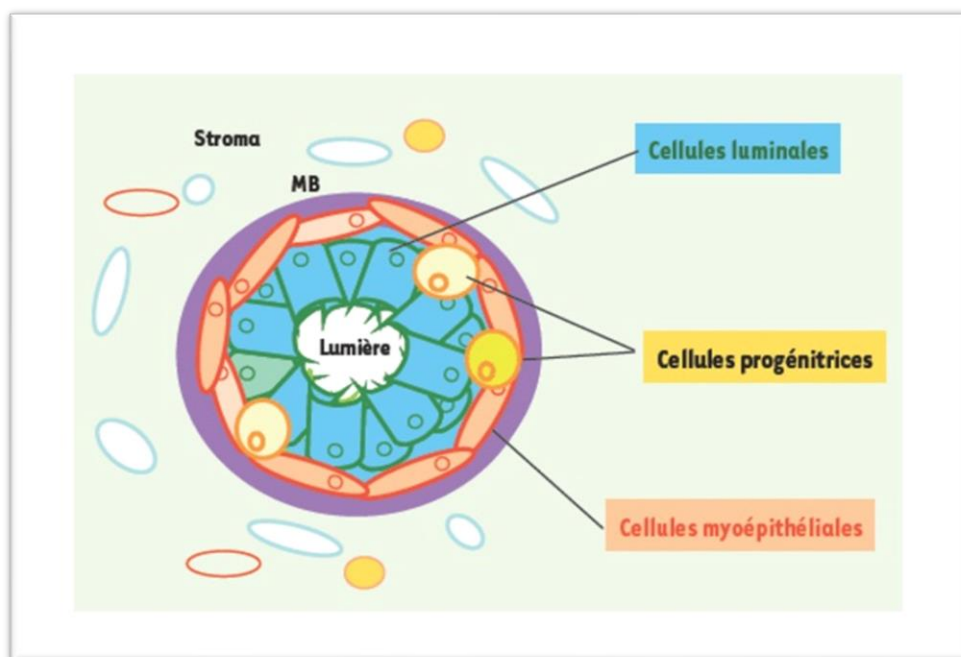


Figure 33 : Schéma montre les différentes cellules épithéliales entourées de stroma

Lors du développement mammaire normal, il existe un concept d'arbre hiérarchique pour l'évolution des différentes cellules. On trouve à l'origine des cellules souches mammaires, indifférenciées et qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni le facteur de croissance épidermique, HER2. Ces cellules s'auto-renouvellent et donnent naissance aux progéniteurs engagés dans la différenciation épithéliale mammaire.

Les progéniteurs communs sont à l'origine d'une lignée cellulaire constituée des cellules épithéliales, canalaire et alvéolaires, tapissant la lumière de la glande mammaire ; les cellules luminales, bordant le lobule ou le canal, expriment deux protéines, la mucine MUC1+ et les cytokératines ck8+, ck18+ et ck19+, et des cellules myoépithéliales entourant l'épithélium luminal, en contact direct avec la membrane basale et les cellules de type basal, myoépithéliales expriment la protéine *calla* et les cytokératines ck1+, ck5+, ck6+, ck14+, et ck17+.

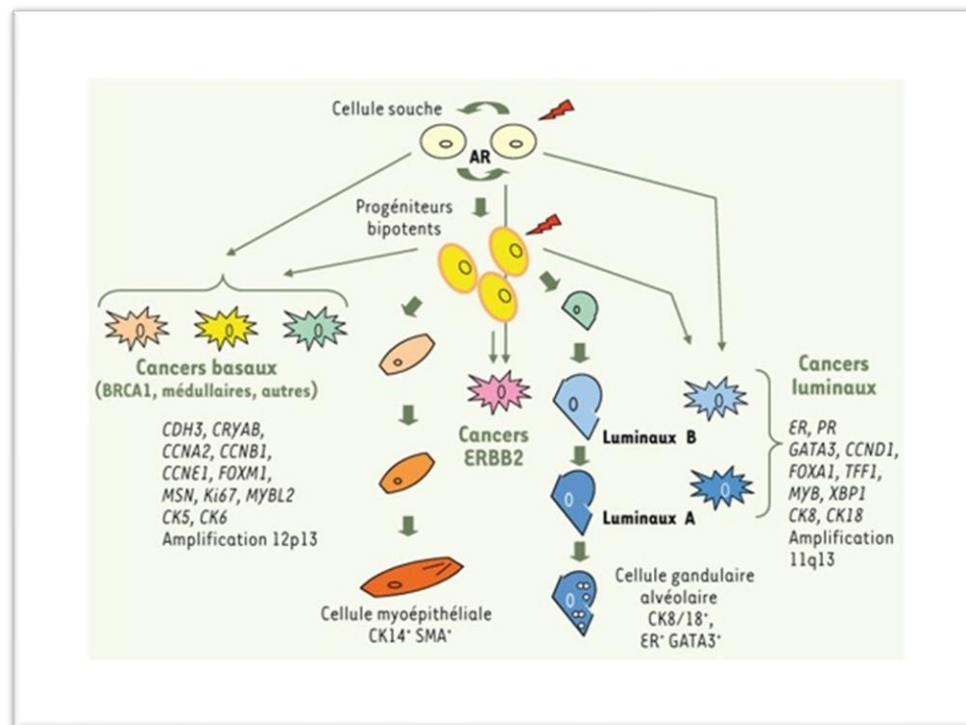


Figure 34 : Différenciation de l'épithélium mammaire normal et tumoral

2.2. Classification moléculaire intrinsèque :

2.2.1. Taxonomie moléculaire intrinsèque (Classification de Perou et Sorlie)⁷⁵ :

L'étude des profils d'expression génomique menés par Perou et Sorlie a apporté une classification moléculaire du cancer du sein en sous-groupes cliniquement pertinents. Cette classification identifie des catégories de tumeurs mammaires par l'expression différentielle des cADN (ADN complémentaire). En utilisant une technologie complémentaire de l'ADN et un regroupement hiérarchique non supervisé des variations de l'expression des gènes, Perou et ses

collègues ont identifié quatre sous-types intrinsèques de cancer du sein, principalement séparés en deux groupes par expression du récepteur hormonal RE et/ou RP :

- Les cancers du sein dits « luminaux » : luminal A et luminal B, caractérisés par l'expression du récepteur œstrogène (RE) et de gènes associés à la voie du RE.
- Les cancers du sein HER2-like : sont caractérisés par la surexpression et l'amplification du gène HER2 sur le chromosome 17q12 et surexpriment l'oncoprotéine HER2 qui appartenant à la famille des récepteurs à l'épidermal growth factor (EGF). Ainsi par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon ErbB2 (en particulier GRB7) et une négativité des récepteurs œstrogène. Cependant, Environ 20 % des tumeurs HER2+ en immunohistochimie et en hybridation in situ sont RH+. Des profils d'expression qui les classent donc dans la catégorie luminale.
- Les cancers du sein de phénotype basal, les cellules sont issues des cellules basales/myoépithéliales qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni l'oncoprotéine HER2) et sont souvent désignés par le terme « triple négatifs ». Ils expriment, en revanche, un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium.
- Les cancers du sein dits normal breast-like, sont caractérisés par un profil "triple négatif" et par l'expression de gènes observés dans le tissu mammaire normal et le tissu adipeux.

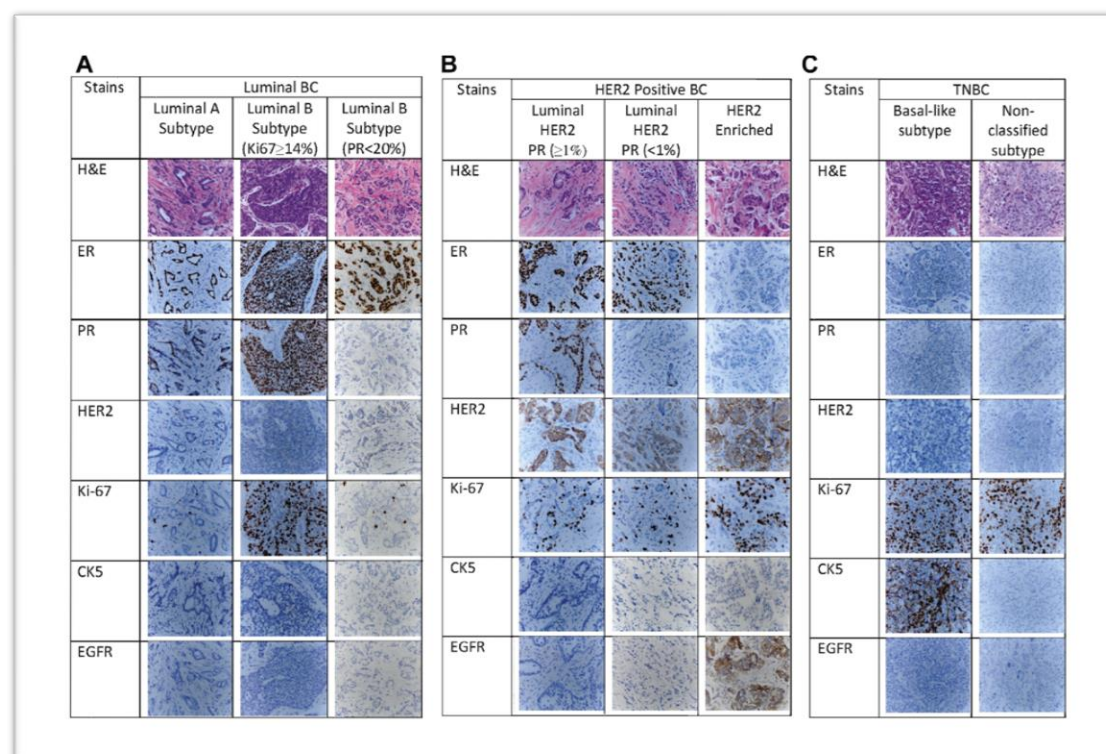


Figure 35 : Profil d'expression des sous-types intrinsèques

2.2.2. Classification intrinsèque des tumeurs lumineales :

Environ 80 % des tumeurs du sein humain expriment des récepteurs hormonaux (RH), comprenant le récepteur des œstrogènes (RE) et/ou le récepteur de la progestérone (RP). Le RE est le principal facteur de transcription à l'origine de l'oncogenèse dans les cancers du sein RH+ ; c'est à la fois une cible et un prédicteur de réponse au traitement anti-œstrogène.

Le terme luminal se rapporte au nom des deux types cellulaires du tissu mammaire normal. Ces tumeurs sont appelées lumineales car leurs gènes codent les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux galactophores ou des lobules du sein. Leur profil protéique est caractérisé par des formes histologiques particulières : lobulaire, mucineux, carcinome canalaire infiltrant de Grades I et II, par l'expression des cytokératines ck8+, ck18+ et ck19+ et d'un un niveau d'expression du marqueur ki67 permettant de différencier entre les sous types A et B.

Les tumeurs lumineales comprennent deux sous-types, A et B selon qu'elles expriment fortement, luminal A ou faiblement, luminal B, les récepteurs des œstrogènes (RE+). Dans plus de 10 % des cas, ces tumeurs sont associées à une mutation du gène de maintien du génome, le TP53.

Le sous-type Luminal A (RH+/HER2-) : caractérisé par une forte expression des récepteurs hormonaux œstrogènes (RE+++) et à la progestérone (RP+), l'absence de surexpression de gène HER2, un taux de mutations p53 faible et une prolifération faible (indice mitotique Ki < 20%). Les tumeurs sont souvent de bas grade histologique.

Le sous-type Luminal B (RH+/HER2- ou RH+HER2+) : la même caractéristique en ce qui concerne les récepteurs hormonaux (RE+ et/ou RP+) mais une surexpression du gène HER2 est possible. L'indice mitotique Ki > 20 %. Les tumeurs sont habituellement de haut grade histologique. Les tumeurs sont souvent de bas grade, mais le grade semble plus élevé dans le sous-type B. De bon pronostic pour le sous-type A, il l'est moins favorable pour le sous-type B, ce qui explique, peut-être, les différences de réponse aux traitements.

2.3. Signatures moléculaires des tumeurs lumineales :

En plus de la description de la nouvelle taxonomie moléculaire des cancers du sein, l'utilisation des signatures d'expression génique à des fins pronostiques se développe considérablement, l'hypothèse étant que des signatures multi-gènes seraient plus efficaces pour prédire la rechute que les critères clinico-pathologiques actuelles⁷⁶.

De multiples signatures pronostiques voient le jour, tel que la signature de 21 gènes *recurrence score* (*Oncotype Dx*®, *Genomic Health*)⁷⁷, la signature de 70 gènes d'Amsterdam (*MammaPrint*®, *Agendia*)⁷⁸. Ces deux tests sont très différents dans leur conception (l'un est un NDA microarray de 70 gènes, l'autre un test de Q-RT-PCR de 21 gènes). Ils s'adressent à des populations différentes (tout type de cancer du sein, N0 et N jusqu'à 3 pour le *MammaPrint*® et population RH+, N0 et N jusqu'à 3 pour le *Oncotype Dx*®) et requièrent pour *Mammaprint*® du tissu frais et pour *Oncotype Dx*® du tissu fixé et inclus en paraffine.

Autres :

- Grade génomique basé initialement sur 97 gènes (MapQuant DX™, Ipsogen/HalioDx)⁷⁹
- Signatures Breast Cancer Index, EndoPredict® et PAM50⁸⁰
- Signature 76 gènes de Rotterdam (Veridex)⁸¹

2.3.1. La signature de 70 gènes d'Amsterdam (*MammaPrint*®, *Agendia*) :

Les Test de Mammaprint® a été découvert par l'équipe du NKI (Netherlands Cancer Institute) à Amsterdam à partir de l'analyse de 78 tumeurs congelées provenant de femmes de moins de 55 ans, sans envahissement ganglionnaire. En comparant les patientes en terme d'existence des métastases. 70 gènes ont été identifiés permettant de discriminer les patientes dans ces deux groupes pronostiques, bon et mauvais⁸². Cette signature a été validée par la suite dans différentes études. Mais tant que cette signature n'a pas été validée par un essai prospectif, elle ne sera pas recommandée comme test avec un niveau d'évidence I.

2.3.2. La signature de 21 gènes *recurrence score* (*Oncotype Dx*®, *Genomic Health*)⁸³ :

2.3.2.1. Définition :

Le test Oncotype DX est un test d'expression génique qui a été développé par la compagnie américaine Genomic Health et commercialisé en 2004. C'est un test multigénique pronostique (car il évalue le risque de récurrence à 10 ans) et prédictif (car il estime l'impact de la chimiothérapie adjuvante sur le risque de récurrence) basé sur l'analyse de l'expression de 21 gènes :

- 5 gènes de référence dits domestiques ou de house-keeping
- 6 gènes liés au cancer du sein :- 5 gènes sont impliqués dans la prolifération tumorale
- 4 dans l'expression des récepteurs hormonaux
- 2 dans la voie HER-2
- 2 dans les processus d'invasion
- 3 dans d'autres facteurs de l'oncogenèse

L'ensemble de ces gènes a été regroupé en cinq groupes : groupe de gènes intervenant dans la prolifération, l'invasion, l'expression des récepteurs à estrogène ou à l'HER2. L'expression de ces gènes est quantifiée grâce à une technique reproductible de reverse-transcriptase polymérase chain-reaction quantitative (qRT-PCR) réalisable à partir de tissu tumoral fixé en formol et inclus en paraffine.

Ces 21 gènes ont été sélectionnées parmi 250 gènes candidats après l'analyse des résultats préliminaires de trois études indépendantes regroupant 447 patients. Son résultat permet de définir un « Recurrence Score (RS) » (score quantitatif allant de 0 à 100). Il permet de déterminer le risque de récurrence des patients présentant un cancer du sein, et de prédire quel bénéfice ces patients pourraient retirer d'un traitement adjuvant de chimiothérapie. Il ne permet toutefois pas d'orienter la décision concernant le traitement adjuvant d'hormonothérapie⁸⁴.

D'après plusieurs études, une première classification en trois groupes selon le RS a été proposée⁸⁵ :

- Risque Faible : RS < 18
- Risque Intermédiaire : RS entre 18-30
- Risque Élevé : RS > 30.

Après ajustement, une deuxième classification a été proposée par l'étude TAILORx présentée en 2018 à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) :

- Risque Faible < 11 ; Ces patients bénéficient peu ou pas de la chimiothérapie adjuvante
- Risque Intermédiaire 11-25 ; La stratégie est moins précise ; Deux études prospectives multicentriques, TAILORx et RxPONDER, randomisent l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante à une hormonothérapie versus hormonothérapie adjuvante seule
- Risque Élevé > 25 ; Ces patients obtiennent un bénéfice significatif de ce traitement.

L'utilisation du test Oncotype DX est recommandée par les sociétés savantes d'oncologie européennes (European Society For Medical Oncology) et américaines (ASCO), ainsi que par certaines recommandations internationales comme St Gallen, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) cependant le coût de cette signature génomique (3180 euros en France) limite son utilisation en routine.

Prolifération KI-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	Invasion Stromelysin 3 Cathepsin L2	HER2 GRB7 HER2
RH ER PR Bcl2 SCUBE2	Référence Beta-actin GAPDH RPLPO GUS TFRC	Autres GSTM1 CD68 BAG1

Tableau 5 : Panneau des 21 gènes utilisé pour calculer le score de récidence. RH : récepteurs hormonaux

2.3.2.2. Anatomopathologie :

Ce test analyse l'expression de 21 gènes sur un échantillon tumoral dont l'ARN a été extrait sur pièce fixée et incluse en paraffine. L'anatomopathologiste reçoit la pièce paraffinée ou au moins une quinzaine de lames blanches de référence de la tumeur (grande quantité de tumeur/surface de carcinome de plus haut grade). On note 3 phases de prise en charge par l'anatomopathologiste débutant par la réception des échantillons jusqu'aux résultats

- **Phase Pré-analytique** : réalisée par un pathologiste du centre, il enregistre et sélectionne la zone tumorale enrichie (au minimum 40 %) sur des lames hématéine éosine safran (HES) de pour microdissection.
- **Phase Analytique** : d'extraction d'ARN par la méthode RiboGreen® suivie d'une amplification par RT-PCR en temps réel à haut débit avec différents contrôles de qualité à chaque étape. Il existe également une adaptation des techniques pour réduire la variabilité et pour augmenter la reproductibilité, du fait du risque de fragmentation de l'ARN (formol et l'enrobage en paraffine), de l'âge du bloc tumoral, des modalités de stockage et des différences de préparation.
- **Phase Postanalytique** : délivrance sécurisée du rapport par E-mail, Fax, Web, ou courrier.

2.3.2.3. Caractéristiques des patients pour lesquels un test peut être demandé :

L'âge et le sexe ne représentent pas une contre-indication pour ce test. Cependant un ensemble de conditions est nécessaire d'être respectés pour la réalisation de ce test :

- 1/ Type histologique : Cancer du sein infiltrant
- 2/ Stade TNM : T1b avec caractéristiques défavorables (grade histologique 2 ou 3, haut grade
- 3/ nucléaire, envahissement vasculaire), T1c ou T2, tel qu'établi par le rapport de pathologie.
- 4/ Absence d'atteinte ganglionnaire
- 5/ Récepteurs hormonaux positifs (ER et/ou PR);
- 6/ HER2 négatif, défini comme un résultat 0 ou 1+ par immunohistochimie ou un résultat négatif par FISH.

2.3.2.4. Caractéristiques des patients pour lesquels un test ne devrait pas être demandé :

Le test ne doit pas être réalisé si la patiente présente un cancer du sein ayant les caractéristiques suivantes :

- Cancer du sein in situ comme seul cancer
- Présence d'atteinte ganglionnaire
- Récepteurs hormonaux négatifs
- HER2 positif, défini comme un résultat 3+ par immunohistochimie ou un résultat positif par FISH;
- Pour orienter une décision concernant le traitement néoadjuvant;
- Lorsque la patienta refuse le traitement adjuvant de chimiothérapie ou qu'un tel traitement n'est pas considéré

2.3.2.5. Des nouvelles publications retenues :

Le schéma d'étude des trois essais randomisés identifiés ainsi que les populations incluses dans ces études sont détaillés dans la Figure en dessous.

Statut ménopausique : La définition du statut ménopausique était différente entre le protocole de l'étude TAILORx (plus de 60 ans ou ovariectomie bilatérale ou aménorrhée spontanée depuis plus de 12 mois ou dosage de la FSH compatible avec une postménopause) et celui de RxPONDER (aménorrhée spontanée depuis plus de 12 mois ou ovariectomie bilatérale sans hystérectomie ou 50 ans et plus). Le statut ménopausique n'était pas défini dans l'étude MINDACT (stratification sur l'âge de plus ou de moins de 50 ans).

Récepteurs à la progestérone : Bien que fourni par les auteurs, le statut des récepteurs à la progestérone n'est pas pris en compte dans les analyses ci-dessous de RxPONDER en raison d'un seuil retenu dans cette étude différent (RP+ si ≥ 1 %) du seuil habituellement utilisé en France (RP+ si ≥ 10 %).

Tumeurs multifocales et apparentées : En cas de tumeur multifocale, le score génomique avec Oncotype Dx a été établi sur la lésion de plus grand diamètre lors de l'étude RxPONDER. En cas de tumeur multicentrique, le score génomique avec Oncotype Dx a été réalisé sur plusieurs lésions mais le score génomique retenu était celui le plus élevé lors de l'étude RxPONDER. En cas de tumeur synchrone bilatérale, le score génomique avec Oncotype Dx a été réalisé sur les deux seins mais le score génomique retenu était celui le plus élevé lors de l'étude RxPONDER.

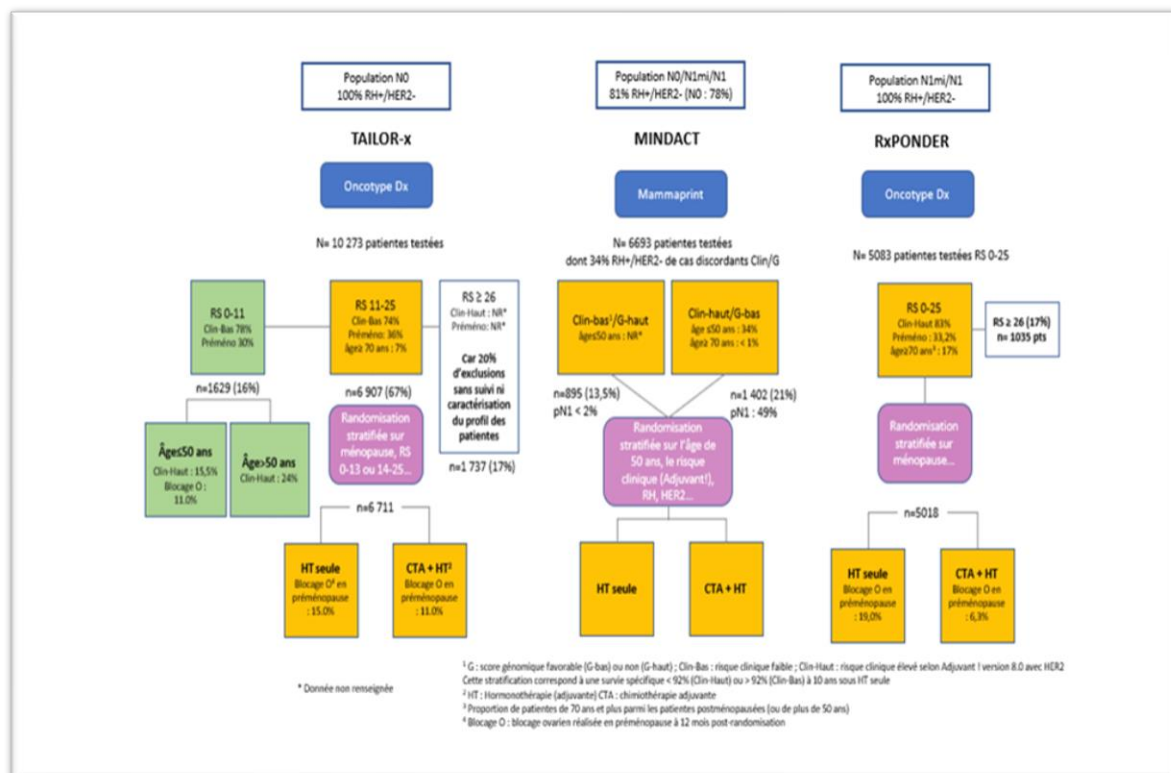


Figure 36 : Les trois schémas d'études des essais randomisés

D. L'hormonothérapie dans le cancer du sein

1. L'histoire de de l'hormonothérapie

L'histoire de l'hormonothérapie des cancers remonte à la toute fin du XIXe siècle lorsqu'un chirurgien britannique Georges Thomas Beatson (26 mai 1848 – 16 février 1933) -un chirurgien de Glasgow -Lorsqu'en 1896 a publié son article intitulé (*On Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases*) Ou il a proposé de traiter des patientes atteintes de cancer du sein inopérable par castration chirurgicale une ovariectomie bilatérale⁸⁵.

Ce choix thérapeutique était alors purement empirique puisque ce n'est qu'en 1906 que la fonction hormonale des ovaires a été décrite. Il observe alors trois cas de rémissions parmi cinq femmes non ménopausées entre eux une rémission chez une femme de 33 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique. Bien qu'il n'ait pas refait l'opération, l'ovariectomie est devenue le traitement standard du cancer du sein avancé au cours des années suivantes⁸⁶.

Antoine Lacassagne, un médecin français (né le 29 août 1884 et mort à Paris le 16 décembre 1971) avait mis en évidence le rôle des hormones œstrogènes dans l'apparition de l'adénocarcinome mammaire chez la souris. En 1932 il réalisa une expérience d'injection d'une hormone sexuelle -la folliculine- à des portées de souris appartenant à une souche sujette au carcinome mammaire. Beaucoup plus précocement que d'habitude, les cancers apparurent avec une fréquence au moins égale chez les mâles et les femelles. Il venait de montrer qu'une substance produite par l'organisme pouvait jouer un rôle dans l'apparition de cancers.

Lorsqu'en Angleterre des substances œstrogènes artificielles, tel le Diethylstilbestrol ou stilbestrol commercialisé en tant que médicament sous le nom de **Distilbène** en 1938 aux femmes qui subissaient des avortements spontanés à répétition (appelés fausses couches) ou des accouchements prématurés, grâce à Cook et Dodds qui ont montré l'activité œstrogénique d'au moins huit formes de stilbènes extraits du goudron⁸⁷

Lacassagne essaya ces molécules (1938) et obtint des carcinomes mammaires chez la souris mâle, qui, ordinairement, n'en présente pas. Dès 1935, il envisagea la possibilité de combattre ou de prévenir l'action cancérogène d'une hormone par une hormone antagoniste. Avec Albert Raynaud, qui avait obtenu une bourse de l'Institut du radium, en 1938, Lacassagne publia, en 1939, plusieurs articles sur l'action préventive de la testostérone,⁸⁸

A. Loeser en Grande-Bretagne 1938 et P. Ulrich en France en 1939 publièrent sur les premiers cas de traitement de cancers du sein par administration de fortes doses de testostérone⁸⁹. Peu de temps après, les substances œstrogènes furent introduites dans le traitement du cancer de la prostate.

D'autres expériences ont été réalisées par les chercheurs de l'Institut du radium pour préciser le rôle des hormones sur la glande mammaire, ou mettre en évidence l'influence des oxydations dans les réactions photochimiques responsables des actions biologiques des radiations. Malgré les difficultés rencontrées pendant cette période, Lacassagne et ses collaborateurs ont tenté de poursuivre le projet de parvenir à comprendre les processus de cancérisation et de les freiner

D^r Charles Huggins (né le 22 septembre 1901 et mort le 12 janvier 1997) un physiologiste américain découvre que la croissance et la prolifération des tumeurs malignes de la prostate sont directement liées au soutien que leur procurent les hormones mâles. De cette découverte résulte en 1941 l'idée du retrait de ces hormones et d'un traitement simultané constitué d'hormones féminines, ce qui pourrait provoquer la régression des tumeurs. Des recherches plus poussées ont confirmé l'efficacité de cette intervention.

De 1959 à 1964, à Chicago, le D^r Huggins et ses collègues examinent les tumeurs mammaires et leur relation avec le niveau d'œstrogène corporel qui lui valent le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1966⁹⁰

2. Définition de l'hormonosensibilité :

L'hormonosensibilité des cancers du sein est définie par l'expression des récepteurs hormonaux dans les cellules tumorales :

Récepteurs aux œstrogènes (RE) : se divisent en 2 groupes, les RE α et les RE β . Ils appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires, qui comprend les récepteurs des différentes hormones stéroïdes, et des hormones thyroïdiennes. On retrouve ces 2 récepteurs aux œstrogènes dans la plupart des tissus mais dans des proportions différentes. En effet, le sein et l'utérus sont plus riches en RE α et les cellules endothéliales sont plus riches en RE β

Récepteurs à la progestérone (RP) : Le récepteur à la progestérone est un récepteur stéroïde, car il lie de façon spécifique la progestérone, hormone stéroïde importante pour le fonctionnement de l'organisme, notamment en période de grossesse et de cycles menstruels chez la femme. Le RP est exprimé dans les tissus des organes reproducteurs, en particulier dans les ovaires, mais aussi dans le tissu osseux, la prostate, les tissus adipeux ainsi que dans les membranes des vaisseaux sanguins. L'évaluation est réalisée par immunohistochimie. Une tumeur est considérée comme hormonosensible si plus de 10 % des cellules tumorales sont marquées (seuil en France). On considère que trois quarts des cancers du sein présentent une hormonosensibilité.

Le principe de l'hormonothérapie est alors soit de diminuer la sécrétion de ces hormones (castration ovarienne, inhibiteurs de l'aromatase), soit d'inhiber leur action en bloquant leurs récepteurs (antiestrogènes). En ce sens, le terme d'hormonothérapie peut en fait paraître inapproprié pour certaines patientes du fait d'un risque de confusion avec le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Dans le cas de l'hormonothérapie anticancéreuse, c'est une activité antihormonale qui est en fait recherchée.⁹¹

Les tumeurs hormonosensibles concernés par le traitement hormonal sont le groupe des cancers dits luminaux. Les autres grands groupes étant les cancers de type basal (absence d'hormonosensibilité) et les cancers avec surexpression de HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) ; l'expression des récepteurs hormonaux y est alors moins fréquente, dans environ 50 % des cas)⁹². L'expression des récepteurs hormonaux est à la fois un facteur pronostique favorable (moindre agressivité intrinsèque des tumeurs hormonosensibles) et un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie.

3. Hormonothérapie médicamenteuse :

On distingue deux types d'hormonothérapie ; L'hormonothérapie de type suppression ovarienne définitive ou non définitive, la première par une intervention chirurgicale (ovariectomie) ou en les irradiant (radiothérapie) et la deuxième par administration des analogues de LHRH. Et l'hormonothérapie de type aménorrhée chimio induite par les antiœstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase. Seuls l'hormonothérapie médicamenteuse, plus courante, est décrite dans ce Travail.

L'hormonothérapie médicamenteuse comprend la suppression ovarienne non définitive par blocage de la fonction ovarienne par les analogues LHRH, et l'aménorrhée chimio induite par les anti-estrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase. Le recours aux progestatifs peut également être envisagé en situation avancée.

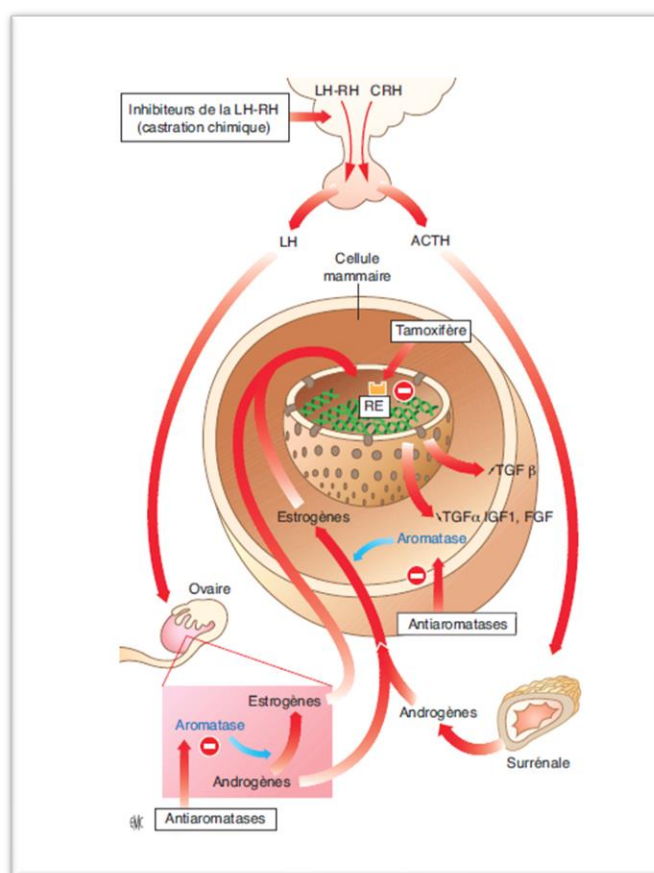


Figure 37 : Mécanismes d'action des différentes modalités d'hormonothérapie

3.1. La suppression ovarienne non définitive⁹³ :

Cette voie thérapeutique agit par la baisse du taux d'estrogènes circulants sécrétés par les ovaires et s'adresse donc aux femmes non ménopausées. Les analogues de la LH-RH suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée. Ils vont hyperstimuler l'hypophyse qui ne va plus répondre et donc arrêter de stimuler les ovaires, stoppant ainsi la production d'œstrogènes.

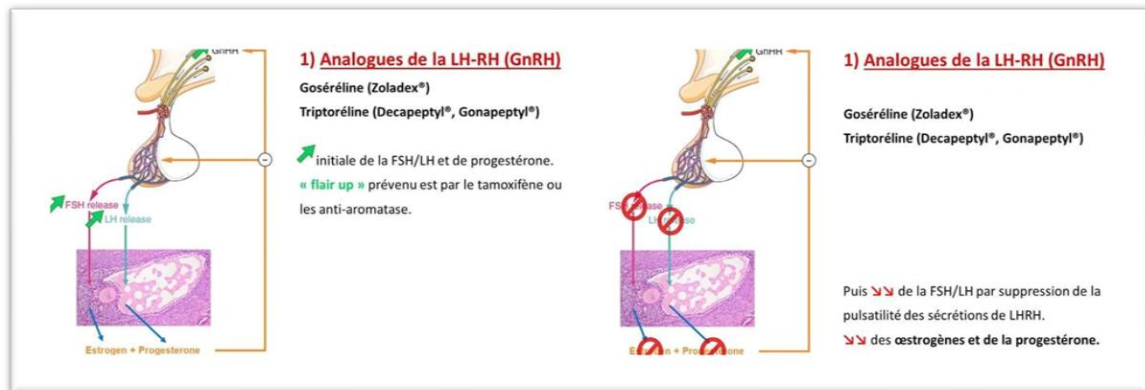


Figure 38 : Analogue LHRH

Chez l'homme, la LH est indispensable à la production de testostérone testiculaire. Par ailleurs, la production surrénalienne d'androgènes perdure en l'absence de LH. C'est pourquoi il est nécessaire d'ajouter un anti-androgène si l'on souhaite réaliser un "blocage androgénique complet".

Chez la femme, la FSH et la LH stimulent toutes les deux la production d'œstradiol : la FSH en favorisant la croissance des follicules ovariens et la LH en majorant l'activité de l'aromatase périphérique. La production hypophysaire de FSH et de LH est dépendante de la sécrétion pulsatile de LH-RH (appelée aussi Gn-RH). Il existe un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH et de LH par la testostérone, l'œstradiol et la progestérone.

Actuellement nous disposons de deux approches pour bloquer la production de FSH et de LH : Les anti-androgènes et les inhibiteurs de synthèse des androgènes. Si la castration chirurgicale ou radique est envisageable, l'approche médicale est usuellement préférée avec l'utilisation d'analogues de la LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone).

Les molécules disponibles :

- Leuproréline (Eligard, Enantone), formes injectables IM/SC
- Goséréline (Zotadex), formes injectables SC

- Triptoréline (Decapeptyl, Salvacyl), formes injectables IM/SC
- Buséréline SUPREFACT

Les analogues de la LHRH sont administrés par injection sous la peau, pendant 3 à 5 ans.

Les effets secondaires les plus fréquents sont : les bouffées de chaleur, la baisse de la libido, la sécheresse vaginale et la dyspareunie.

3.2. L'aménorrhée chimio induite :

3.2.1. Les antiœstrogènes :

Ces agents ciblent le récepteur aux œstrogènes et induisent alors une modulation de son activité avec une activité antagoniste pure ou une activité mixte antagoniste et agoniste selon l'agent et l'organe considérés. Les anti-œstrogènes sont des médicaments qui entrent en compétition avec les œstrogènes. Ils ne suppriment pas la sécrétion des œstrogènes, mais ils prennent leur place et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses.

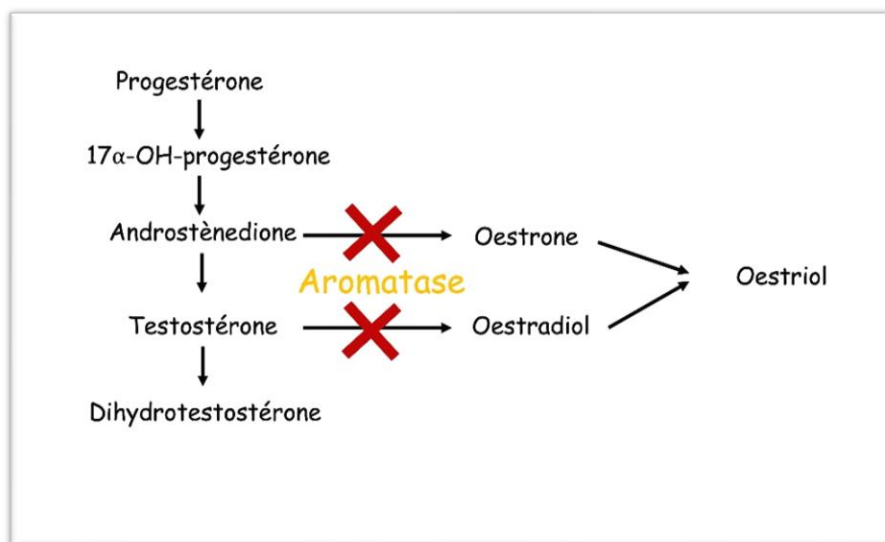


Figure 39 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase

Parmi les anti-œstrogènes, on retrouve deux grandes classes, à savoir les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation) et les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator). Les SERD agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en s'y fixant avec une affinité comparable à celle de l'œstradiol et en accélèrent la dégradation. On parle d'estrogen receptor downregulator. Le chef de file des SERD est le Fulvestrant (C32H47F5O3S) (FASLODEX®). Le fulvestrant est un antagoniste pur de structure stéroïdienne, administré par voie intramusculaire mensuelle, ne présentant pas de risque à long terme pour l'utérus.

Les SERM représentent un groupe de médicaments de structure chimique non stéroïdienne qui exercent des effets antagonistes et/ou agonistes des œstrogènes selon le tissu cible. Il s'agit de dérivés triphényl-éthylènes : le tamoxifène, le torémifène (chlorotamoxifène), le citrate de clomifène et de dérivés benzothiophènes : le raloxifène et l'arzoxifène. Tous se lient de façon spécifique aux RE. Le chef de file de cette classe thérapeutique est le tamoxifène (NOLVADEX®). Le tamoxifène se lie spécifiquement aux récepteurs des œstrogènes, les RE se dimérisent et se lient aux ERE (Estrogen Responsive Elements) sur l'ADN des cellules hormono-dépendantes⁹⁴.

Les antiestrogènes peuvent être proposés aux femmes ménopausées et non ménopausées, à la fois en situation précoce et pour les stades avancés. Ses effets secondaires sont dominés par les bouffées de chaleur, les complications thromboemboliques, la prise de poids et le risque de cancer de l'endomètre. Le fulvestrant est un antagoniste pur de structure stéroïdienne, administré par voie intramusculaire mensuelle, ne présentant pas de risque à long terme pour l'utérus.

3.2.1.1. Les effets secondaires des antiœstrogènes :

- Avantages :

- les SERM ont une action antagoniste dans le tissu mammaire et une action agoniste dans le tissu osseux et vasculaire ; Un effet protecteur osseux et vasculaire.

- Il a été démontré que le tamoxifène est impliqué dans :

- 1/ L'amélioration le bilan lipidique : il permet la diminution significative des taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol et d'apolipoprotéine B et il augmente le taux d'apolipoprotéine AI qui est une molécule vasculoprotectrice. Donc une diminution des facteurs de risque d'athérosclérose et un meilleur fonctionnement du système cardio-vasculaire

- 2/ L'amélioration du DMO (Densité Minérale Osseuse): démontré par plusieurs études le tamoxifène améliore la DMO au niveau des vertèbres lombaires et au niveau du col fémoral

- inconvénients :

- Accidents thromboemboliques et AVC : à l'origine d'une morbidité et d'une altération de la qualité de vie.

- Un risque qui est plus élevé chez la femme ménopausée de plus de 60 ans présentent d'autres facteurs de risque (tabac, hypercholestérolémie, ...etc.)

- Cancers de l'utérus : Le tamoxifène augmente le risque de développer un cancer de l'utérus. Ce risque évolue avec la durée de la prise de tamoxifène, notamment lorsque cette prise est

supérieure à 5 ans

- Exagération des symptômes de la ménopause (surtout bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido)
- Des rétentions hydrosodées
- Des nausées ou autres troubles digestifs
- Des métrorragies
- Des éruptions cutanées
- Des troubles neuropsychiques (vertiges, céphalées, dépression, fatigue, ...)
- Des douleurs au niveau de la tumeur
- Des hypercalcémies en cas de métastases osseuses
- Des troubles oculaires, des atteintes hépatiques, des hypertriglycéridémies et de rares pneumopathies interstitielles.

3.2.1.2. Interactions médicamenteuses :

- 1- AVK : Le tamoxifène et le torémifène augmentent le risque hémorragique lié aux AVK.
- 2- la vitamine D et ses dérivés, le Calcium, le téraparatide et l'hormone parathyroïdienne recombinante, la vitamine A et les rétinoïdes, le lithium : anti-œstrogène + médicament hypercalcémiant = risque accru d'hypercalcémie en cas de métastases osseuses
- 3- Œstrogènes : l'estradiol (OROMONE®) ou l'estriol (PHYSIOGYNE®) diminuent l'effet thérapeutique antiœstrogène = effet antagoniste
- 4- les antiarythmiques (flécaïnide, quinidine, amiodarone), les vasodilatateurs (cilostazol), les neuroleptiques (dompéridone), des fluoroquinolones, des macrolides ou du lithium : car ils allongent l'intervalle QT et Le torémifène entraîne ainsi un allongement de l'intervalle QT ; Un risque accru de troubles du rythme grave comme la torsade de pointe
- 5- Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 : car ils inhibent la transformation du tamoxifène en son métabolite actif, le 4-hydroxy tamoxifène par exemple : Les antihistaminique H2 et H1 (la cimétidine et la diphenhydramine), les antidépresseurs, les antimigraineux et les antiépileptiques (stiripentol), les anti-inflammatoire (célécoxib)

3.2.2. Les inhibiteurs de l'aromatase :

L'aromatase est une enzyme responsable de la synthèse des œstrogènes à partir d'androgènes par décarboxylation du carbone C19 et aromatisation du cycle A du stéroïde. L'aromatisation est spécifique et irréversible. Ces molécules agissent sur la production périphérique extra

ovarienne des estrogènes et sont réservées aux traitements des femmes ménopausées (absence d'activité des anti aromatasés sur la sécrétion ovarienne en estrogènes avant la ménopause).

Les molécules actuellement utilisées sont les antiaromatases de type stéroïdien (fixation irréversible au site catalytique de l'enzyme): anastrozole et létrozole ; Et Les antiaromatases de type non stéroïdien (fixation réversible au site catalytique de l'enzyme): exemestane.⁹⁵

Les antiaromatases sont réservées aux traitements des femmes ménopausées (absence d'activité des antiaromatases sur la sécrétion ovarienne en estrogènes avant la ménopause). Ils peuvent être proposées pour les cancers du sein de stades précoces et de stades avancés.

3.2.2.1. Les Effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatases :

- **Avantages :** Un bénéfice endométrial, moins de cancers de l'utérus et une incidence faible des événements cardio-vasculaires.

- **Inconvénients :** Toutes les molécules de cette classe peuvent être associées à :

Une toxicité ostéoarticulaire (arthralgies d'horaire inflammatoire, arthrose des genoux, des doigts), canal carpien, tendinite (coiffe des rotateurs, poignets, coudes)

Une majoration de la perte de densité osseuse à l'origine des fractures pathologiques et des douleurs atroces.

Autres : des dyslipidémies et de possibles bouffées de chaleur des asthénies, des sensations vertigineuses, des éruptions cutanées, ou des thromboses veineuses troubles digestifs (nausées, diarrhées, anorexie)

3.2.2.2. Interactions médicamenteuses :

- **Œstrogènes :** L'association de substances ayant un effet oestrogénique diminue l'effet des inhibiteurs de l'aromatase (effet agoniste)

- **Amiodarone, vérapamil, kétoconazole, érythromycine :** c'est des médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 sachant que l'IA est métabolisée ainsi par cette isoenzyme et donc : ils diminuent le métabolisme de l'inhibiteur de l'aromatase et exposent au risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

- **Les médicaments inducteurs enzymatiques (ex : carbamazépine, phénytoïne, rifabutine,)** augmentent le métabolisme de l'exemestane et diminuent ses effets.

3.3. Les progestatifs :

L'acétate de médroxyprogestérone et l'acétate de mégestrol peuvent s'avérer utiles en phase avancée, notamment grâce à leur activité oréxigène associée à leur action antihormonale. Ils exposent la patiente à des symptômes d'hyperandrogénisme.

Classe thérapeutique	Agents	Profil patientes	Schéma	Contexte	Principaux effets secondaires
Blocage ovarien	Castration chirurgicale	Non ménopausées		Métastatique Adjuvant ±	Bouffées de chaleur, baisse de la libido, perte osseuse, sécheresse vaginale et dyspareunie
	Castration radiothérapique Analogues de la LH-RH		Une injection tous les mois ou tous les 3 mois		
Antiestrogènes	Tamoxifène (TAM)	Non ménopausées et ménopausées	10 mg/j PO	Adjuvant et métastatique	Bouffées de chaleur Complications thromboemboliques Risque de cancer de l'endomètre (TAM)
	Fulvestrant		500 mg 3 fois à 2 semaines d'intervalle puis 500 mg/mois IM	Métastatique	
Antiaromatase	Anastrozole	Ménopausées	1 mg/j PO	Adjuvant et métastatique	Arthralgies Perte osseuse Bouffées de chaleur
	Létrozole Exemestane		2,5 mg/j PO 25 mg/j PO		
Progestatifs	Acétate de médroxyprogestérone	Non ménopausées et ménopausées	500 à 1000 mg/j PO	Métastatique	Effet oréxigène (souvent recherché) Hyperandrogénisme
	Acétate de mégestrol		500 à 1000 mg/j		

Tableau 6 : Agent antihormonaux disponibles dans le traitement du cancer du sein

4. Les indication de l'hormonothérapie :

4.1. Indication en situation précoce :

Une hormonothérapie néoadjuvante (avant chirurgie de la tumeur primitive) peut être envisagée pour le traitement des cancers du sein localement avancés en présence de facteurs prédictifs d'une forte hormonosensibilité (expression importante des récepteurs hormonaux, faible grade histopronostique, faible indice de prolifération). Cette stratégie est particulièrement utile pour la prise en charge des cancers du sein inopérables d'emblée chez la femme âgée. En situation adjuvante, c'est-à-dire après exérèse de la tumeur, une hormonothérapie doit être proposée pour les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux, le but étant de diminuer le risque de récurrence locale ou métastatique.

La taille tumorale maximale dont à laquelle une absence de traitement peut être retenue est discutée entre les différentes recommandations (la limite de 5 mm est parfois retenue en France,

10 mm dans certains référentiels internationaux).

Il est admis que le type d'hormonothérapie doit être établi en fonction de statut ménopausique au diagnostic du cancer et non pas en fonction du statut après une éventuelle chimiothérapie adjuvante (une aménorrhée chimio-induite est fréquente mais ne signe pas nécessairement une ménopause).

Pour les patientes non ménopausées, le standard est le tamoxifène pendant cinq ans. Des données récentes sont en faveur d'une prolongation de l'hormonothérapie pour une durée totale de dix ans. L'utilisation conjointe tamoxifène – agonistes de la LH-RH – n'est pas un standard mais peut être discutée en particulier chez les patientes les plus jeunes. Pour les patientes ménopausées, le traitement standard est une antiaromatase pendant cinq ans. Si la toxicité de l'antiaromatase devient rédhitoire après deux ans, il est possible de compléter l'hormonothérapie adjuvante avec le tamoxifène (ou de changer d'antiaromatase).

Chez les patientes non ménopausées au moment du diagnostic, ayant donc débuté par du tamoxifène, un relais par une antiaromatase peut être proposé après deux ans de ménopause avérée ou dans certains cas à l'issue des cinq ans d'hormonothérapie initiale par tamoxifène. Le métabolisme du tamoxifène dépend des cytochromes CYP2D6 dont les polymorphismes d'expression pourraient avoir un impact sur l'activité du médicament

	Femmes non ménopausées	Femmes ménopausées
Tamoxifène	Pendant 5 ans	- Seul pendant 5 ans en cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs d'aromatase - 2 à 3 ans en séquentiel suivi d'un inhibiteur de l'aromatase pour une durée de traitement total de 5 ans
Inhibiteurs d'aromatase	Pas d'indication	Traitement de première intention

Tableau 7 : Choix de l'hormonothérapie en situation adjuvante dans le cancer du sein non métastatique.

4.2. Indications en situation métastatique ⁹⁶ :

En situation métastatique, le traitement de première ligne va dépendre de plusieurs facteurs à savoir de :

- Délai entre la fin du traitement adjuvant et le diagnostic de rechute (inférieur à 6 mois, entre 6 mois et 1 an, ou supérieur à 1 an). Plus le délai entre la tumeur initiale et l'apparition de métastases est long, meilleur est le pronostic
- La présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor), dont la présence est associée à une survie plus faible.
- Type de métastases (taille, localisation, nombre de sites,).
- L'état général de la patiente et de la présence éventuelle de comorbidité
- Type de traitement adjuvant

Si la patiente présente des facteurs de mauvais pronostic, un traitement par chimiothérapie sera entrepris, associé ou non à l'hormonothérapie. Et si elle ne présente pas des facteurs de mauvais pronostic une hormonothérapie seule pourra être proposée, Il convient de préciser que la détermination du statut des récepteurs hormonaux peut en théorie être réalisée indifféremment sur la tumeur primitive ou sur les métastases.

Cette approche ne tient toutefois pas compte des possibles variations temporelles et spatiales du profil tumoral au cours de l'évolution de la maladie, notamment chez les patientes présentant une récurrence métastatique pendant ou après une hormonothérapie adjuvante bien conduite pour un cancer du sein hormonosensible au diagnostic. Se pose alors la question de l'intérêt de rebiopsier tant que possible les métastases au cours du suivi même si cette approche de biopsie systématique n'ait pas, à ce jour, montré son impact clinique.

La déprivation estrogénique maximale semble associée à de meilleurs résultats :

- agonistes LH-RH et tamoxifène avant la ménopause
- antiaromatase après la ménopause S'il existe une contre-indication à ce type de traitement, alors le tamoxifène sera utilisé.

Le traitement antihormonal est possible au-delà de deux lignes de traitement avec un bénéfice clinique indiscutable et certaines données plaident pour une absence de résistance croisée entre antiaromatases de type stéroïdien et non stéroïdien. Le fulvestrant est également une option possible, tandis que les progestatifs peuvent être efficaces comme évoqué précédemment.

5. Durée de l'hormonothérapie :

À la différence des tumeurs RH-, pour lesquelles on observe très peu de rechutes après cinq à

six ans, le risque persiste indéfiniment pour les tumeurs RH+ et la majorité des rechutes survient même après cinq ans, c'est-à-dire après l'arrêt du traitement par Tamoxifène. La question de poursuivre davantage l'HT se pose donc, ce d'autant que la CT n'est d'aucune efficacité démontrée dans la prévention des rechutes tardives.

La durée recommandée du traitement hormonal par Tamoxifène a été fixée à cinq ans sur la base de trois études randomisées (NSABP B-14, « Scottish Adjuvant Tamoxifen Trial » ECOG, le rapport bénéfice/risque s'inversant au-delà. Il faut cependant souligner que le risque de rechute à long terme des patientes incluses dans les études NSABP B-14 et écossaise était faible : alors que ce risque concerne

Principalement les patientes avec atteinte ganglionnaire, toutes les patientes de l'étude B-14 et deux tiers d'entre elles dans l'étude écossaise étaient N-. Les résultats préliminaires de deux études de grande ampleur, ATLAS (12 900 patientes) et aTTom (6950 patientes) évaluant la poursuite du Tam durant cinq ans supplémentaires, ont récemment suggéré des résultats positifs et selon la dernière méta-analyse publiée il pourrait exister un bénéfice à poursuivre le Tamoxifène au-delà de cinq ans en cas d'atteinte ganglionnaire (un taux annuel de rechute de 4,2% contre 5,6 % ; HR : 0,76 ± 0,10).

6. Après les cinq années :

L'histoire naturelle des cancers du sein RE+ en situation adjuvante est caractérisée par un risque de récurrence constant sur de nombreuses années, bien au-delà des 5 années classiques d'hormonothérapie adjuvante. Ce risque de récurrence tardive semble particulièrement élevé dans le groupe des tumeurs hautement proliférantes et présentant un haut niveau de positivité du RE. Dans ce contexte, la question d'une prolongation de l'hormonothérapie au-delà de 5 ans s'est posée, en particulier chez ces patientes. Mais l'allongement de la durée de l'hormonothérapie doit également s'accompagner d'un questionnement sur la tolérance à ces traitements au long cours, et donc au choix des molécules.

Les études les plus récentes concernant l'hormonothérapie adjuvante chez les patientes présentant un cancer du sein précoce exprimant les récepteurs hormonaux ont apporté certaines précisions sur les recommandations actuelles. Chez la femme non ménopausée, le traitement par tamoxifène reste la référence, l'ajout d'une suppression de la fonction ovarienne à l'exemestane pouvant constituer une option pertinente chez les patientes jeunes à haut risque de récurrence, non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

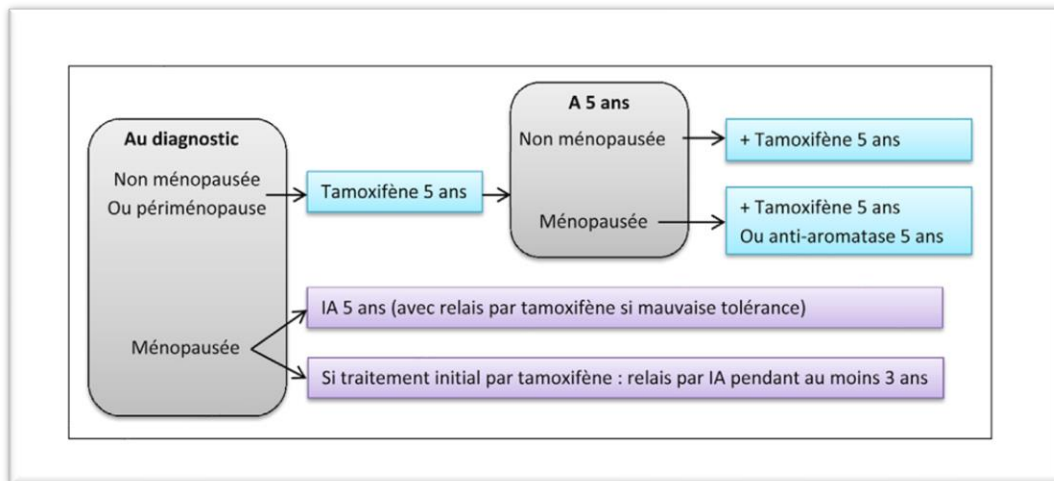


Figure 40 : Recommandation actuelles de l'hormonothérapie

La prolongation du tamoxifène pour 5 années supplémentaires confirme son bénéfice en survie globale et sur la réduction du risque de rechute tardive, dont l'évaluation peut être facilitée à l'aide des signatures génomiques. Chez les patientes ménopausées, les antiaromatases de 3e génération pendant 5 ans constituent un traitement de première intention de choix. Toutefois, leur toxicité, responsable d'une augmentation du risque fracturaire, nécessite une surveillance rapprochée par densitométrie osseuse voire un traitement par bisphosphates. Une contre-indication ou une tolérance trop difficile aux antiaromatases peut cependant justifier un relais par tamoxifène après 2–3 ans, sans perte d'efficacité. Chez les patientes ménopausées traitées initialement par tamoxifène, les résultats sont en faveur d'un relais par antiaromatase pendant au moins trois ans.

7. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?

Comme leur nom le laisse deviner, les thérapies ciblées sont des traitements qui ciblent des composantes précises des tumeurs cancéreuses. Les mécanismes de résistance aux traitements antihormonaux sont complexes et imparfaitement élucidés à ce jour. Il existe notamment des voies de signalisation croisée entre les récepteurs membranaires de la famille HER et la voie des récepteurs hormonaux, justifiant des travaux d'approches combinatoires hormonothérapie/agents anti-HER (associations anastrozole–trastuzumab et létrozole–lapatinib).

La voie mTOR semble également importante dans les mécanismes d'hormonosensibilité et son inhibition est une piste intéressante pour optimiser la réponse de l'hormonothérapie [6]. Il a ainsi été démontré que la combinaison Evérolimus (inhibiteur de mTOR) + exemestane était

supérieure à l'exémestane seul chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2-métastatique réfractaire à une antiaromatase non stéroïdienne (bénéfice en survie sans progression), conduisant à une autorisation de mise sur le marché de ce schéma. D'autres associations sont en cours d'évaluation, dont notamment la combinaison avec une nouvelle classe thérapeutique : les inhibiteurs de CDK (cyclin-dependent kinase).

8. Inhibition du récepteur MET : un espoir dans la lutte contre les résistances aux thérapies ciblées ?

L'efficacité des thérapies ciblées est souvent compromise par l'émergence de résistance et, dans ces situations, l'inhibition du récepteur à activité tyrosine kinase MET apparaît être une option thérapeutique pertinente. En effet, différentes études ont identifié un rationnel fort à l'association d'un inhibiteur de MET à une autre thérapie ciblée.

8.1. Définition de L'oncogène MET :

Le récepteur membranaire MET est un récepteur à activité tyrosine kinase, dont le ligand est l'hépatocyte growth factor (HGF), également appelé scatter factor (SF). Après la liaison de son ligand, MET se dimérise, s'autophosphoryle et active plusieurs voies de signalisation. Par exemple, l'activation de la cascade RAS-MAP kinase permet le contrôle de l'expression de gènes impliqués dans la prolifération, la migration cellulaire, l'invasion tissulaire et l'angiogenèse. La voie PI3K/AKT-mTOR favorise la survie cellulaire. La voie JAK-STAT est, quant à elle, impliquée dans la différenciation cellulaire.

8.2. Stratégies d'inhibition du récepteur MET :

Mes stratégies actuelles d'inhibition de MET sont l'utilisation de compétiteurs de la liaison ligand/récepteur, d'anticorps monoclonaux ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI). L'utilisation de compétiteurs permet de perturber l'interaction HGF/MET. Par exemple NK4, constitué de sous domaine de l'HGF agit comme un antagoniste de MET. Le « DecoyMET », constitué de la région extracellulaire de MET agissant quant à lui comme un leurre envers le ligand et inhibe également la dimérisation du récepteur. Les anticorps peuvent être dirigés contre l'HGF comme le Rilotumumab (empêchant son interaction avec le récepteur) ou contre le récepteur MET (Onartuzumab).

De nombreux autres composés pharmaceutiques anti-MET sont en cours d'évaluation dans de très nombreux essais cliniques. L'association d'un anti-MET à une chimiothérapie est, elle aussi, au stade d'essai.

8.3. Inhiber MET et cancer de sein HER2

Dans les cancers du sein présentant une surexpression de HER2, l'anticorps monoclonal anti-HER2 (trastuzumab) est largement utilisé et ce bien qu'une majorité des patientes répondeuses présente une progression tumorale dans l'année suivant l'instauration du traitement. Il a été montré sur des lignées cellulaires présentant une surexpression D'HER2 que l'inhibition de MET permettait d'augmenter la sensibilité au trastuzumab, et qu'en cas de résistance, la persistance d'une croissance tumorale était liée à l'activation de MET.

E. L'observance de l'hormonothérapie

1. Définitions de l'observance thérapeutique

Le mot observance trouve son origine au XIII^e siècle. Il est emprunté du latin *observantia*, « action d'observer ». Il est défini par le Larousse comme « l'action de pratiquer fidèlement une règle en matière de religion : Observance des préceptes du Coran » mais aussi « Action d'obéir à une habitude ». D'un point de vue médical, dans le dictionnaire de l'Académie de médecine on retrouve une définition du mot observance. Il s'agit de la « manière qu'a une personne de se conformer aux prescriptions médicales ou aux règles d'un programme thérapeutique ».

En anglicisme on retrouve le terme *compliance* en français dans un autre sens par les physiologistes mais n'est pas justifié dans le sens d'observance, sauf si l'on précise observance du traitement. L'adhésion (ou « adhérence » en anglais) correspond à l'acceptation plus ou moins exprimée du patient à la stratégie de prise en charge qui lui est proposée. Actuellement on parle aussi de l'importance du « taux de maintien thérapeutique » ou on insiste que c'est la durée thérapeutique et pas seulement l'observance du nombre de médicaments ou de la quantité prescrite qui est importante.

L'OMS a défini l'observance en 2003 comme étant la concordance entre le comportement d'une personne et les recommandations d'un soignant les prescriptions médicamenteuses, hygiéniques et diététiques qui lui ont été faites par le médecin et relayées par le pharmacien. L'observance des traitements, était toujours un sujet de discussion et de préoccupation des professionnels de santé d'un part car leur efficacité ne peut passer que par une totale adhésion et par le respect de la prescription, et de santé publique d'autre part car la diminution du taux sanguin de la molécule peut avoir un impact sur l'efficacité des traitements, qu'elle peut induire un risque de résistance secondaire, bien connu pour les antibiotiques et les antiviraux et enfin que le coût journalier du traitement est élevé.

Quant à l'inobservance, elle, peut se définir comme l'absence de concordance entre le comportement du patient et les recommandations médicales. L'inobservance peut prendre différentes formes selon le moment auquel on se situe dans la prise en charge :

- le délai avant la sollicitation de soins (la population à risque)
- Absence de dépistage : a non-participation à des programmes de santé
- Absence de suivi : absence aux consultations prévues
- Absence de traitement : le non-respect des instructions données par le médecin

2. Méthodes d'évaluation de l'observance thérapeutique :

La connaissance des méthodes d'évaluation est primordiale car les résultats peuvent varier énormément lors des études cliniques. En plus, selon les études, les méthodes d'évaluation ne sont pas toujours décrites et donc les résultats pas toujours interprétables ou comparables entre eux. On distingue deux types de méthodes de mesure de l'adhérence au traitement, les méthodes directes d'identification du médicament chez les patients et les méthodes indirectes d'évaluation de la prise médicamenteuse comme les questionnaires.

Traditionnellement, l'auto-déclaration a été utilisée pour mesurer l'adhésion des patientes aux thérapies orales. Toutefois, la patiente est souvent inexacte et partielle par la réticence de cette dernière à admettre son « mauvais » comportement par rapport aux traitements à l'équipe de soins. Ainsi, l'auto-déclaration a été critiquée comme étant trop subjective, avec une tendance pour les patientes à surestimer leur observance

Le décompte des comprimés avec le retour des conditionnements utilisés est une méthode qui a aussi été employée, mais elle fut également jugée comme une méthode peu fiable car les patientes peuvent les manipuler, ce qui s'avère être surtout le cas lorsqu'elles savent que les comprimés vont être comptés.

La technique qui consiste à déterminer la concentration de principes actifs dans le sang et les urines pourrait être un moyen fiable pour évaluer l'adhérence, mais ces concentrations peuvent varier d'une patiente à une autre en fonction des différences pharmacocinétiques propres à chacun

Actuellement il existe une nouvelle méthode appelée MEMS (Microelectronic Monitoring System). C'est un système de surveillance microélectronique où on utilise un flacon de comprimé « intelligent » qui enregistre le moment (à l'heure près) et la date à laquelle le bouchon a été enlevé ; Ensuite on recueille les données sur plusieurs semaines et on les enregistre sur ordinateur. c'est une méthode plus fiable mais le problème de coût se pose toujours. En plus, même si les patientes ont ouvert le bouchon, il est difficile d'être sûr qu'elles ont bien pris leur traitement.

Pour l'hormonothérapie il existe de nombreux de méthodes qui ont été utilisées pour évaluer l'adhérence aux traitements. Ce tableau ci-dessous récapitule les méthodes d'évaluation et variations des résultats. On doit connaître impérativement la méthodologie afin de pouvoir conclure quant aux taux d'adhésion des patientes sous hormonothérapie.

ANNÉE	NOMBRE DE PATIENTES	TRAITEMENTS	MÉTHODES	RÉSULTATS D'ADHÉRENCE	DURÉE DE L'ETUDE	ETUDE
1993	26	Tamoxifène	Auto déclaration Comptage de Comprimés MEMS	97, 9 % (DS: 3%) 92,1% (DS: 9, 8%) 85,4% (DS: 17,2%)	Moyenne 2,92 mois	Waterhouse
2002	53	Tamoxifène	Auto-déclaration	76% ont manqué < 1 dose/semaine	6mois	Murphy
2003	2378	Tamoxifène	Renouvellement de prescriptions	77% de prescriptions couvrant au moins 80% des doses pendant la 1 ère année ; 50% durant la 4 ème année	4 ans	Partridge
2005	110	Tamoxifène	Auto-déclaration	88% adhérentes	Non renseigné	Grunfeld
2006	131	Tamoxifène	Auto-déclaration	55% ont rapporté une non-adhésion fréquente ou occasionnelle	A un moment donné	Atkins
2007	2816	Tamoxifène	Renouvellement de prescriptions	77, 9% à 1 an; 64,8% à 3,5 ans	3,5 ans	Barron
2007	1633	Tamoxifène	Notes médicales ; Audit des dossiers ; Données du registre ; Prescriptions	Médiane: 93% (IC: 95%: 84-100%)	2,4 ans	Thompson
2008	12391	Anastrozole	Renouvellement de prescriptions	78-86% des jours étaient couverts par les prescriptions pendant la 1ère année ; 62-79% durant la 3ème année	3ans	Patridge

Tableau 8 : les méthodes d'évaluation de l'observance à l'hormonothérapie et variations des résultats

Le « Morisky Medication Adherence scale (MMAS) »⁹⁷ (ANNEXE), encore appelé « Morisky Green Questionnaire (MG) » est le questionnaire le plus utilisé pour évaluer autrefois l'observance, aujourd'hui l'adhésion médicamenteuse, il a été établi en 1986 par Morisky et ses collaborateurs, ce formulaire comportait 4 questions simples. Il a évolué vers 8 questions en 2008.

Le soignant va interroger le patient ou le patient répond de manière autonome aux 8 questions. Chaque réponse à une valeur définie. L'addition des points obtenus à chaque question permet d'obtenir un score compris entre 0 et 8 Le barème est de 1 pour la réponse (non) et 0 pour (oui). Ainsi le score obtenu varie de 8 pour (observant) à moins de 6 pour (non observant). C'est-à-dire si les résultats obtenus sont

≥ 8 : bonne adhésion

6 à 7 : adhésion moyenne

< 6 : faible adhésion

Visant à détecter les problèmes d'observance au traitement chez un patient et à connaître sa consommation réelle de médicament.

3. Facteurs de la non observance

Il est intéressant de comprendre quels sont les facteurs qui vont pouvoir influencer sur l'observance des patientes en oncologie et quelles peuvent être les conséquences d'une non observance. Car les patients en oncologie sont surtout considérés comme motivées par la gravité de leur maladie, ayant beaucoup trop à perdre en étant non adhérentes à la thérapeutique.

La non observance peut non seulement contribuer à la variabilité observée de l'effet thérapeutique du médicament, mais peut aussi avoir d'autres conséquences telles que des tests diagnostiques inutiles, des hospitalisations, des changements de posologies ou de schémas thérapeutiques, et peut également entraîner une rupture de communication entre patiente et soignant. Des études ont retrouvé que le potentiel déterminant de l'adhésion comprend :

- Les caractéristiques socio-démographiques des patientes
- Les aspects spécifiques des traitements
- Les caractéristiques de la maladie

Mais, certains chercheurs ont remis en cause cette classification car les études cliniques ont incompatibles avec cette classification. Les facteurs comportementaux, qui sont d'ailleurs beaucoup plus difficiles à mesurer, semblent plus importants que les facteurs médicaux dans la prédiction de l'adhérence des patientes aux traitements.

Donc une nouvelle classification a été proposé les facteurs de la non observance sont classe en trois groupes, à savoir ; Facteurs liés à la maladie et aux traitements, facteurs liés aux patientes et facteurs liés aux professionnels de santé

3.1 Facteurs liés à la maladie et aux traitements :

C'est surtout selon le stade de la maladie. En situation adjuvante, les femmes ne ressentent pas les effets généraux de la maladie, et peuvent ne pas « se sentir malades », elles n'ont pas toujours de symptômes, et dans ce cas précis, il peut leur incomber de prendre un traitement antihormonal tous les jours Les symptômes qu'elles peuvent avoir sont ceux liés à la chirurgie et aux éventuels traitements adjuvants, radiothérapie et chimiothérapie qui vont heureusement s'atténuer dans les mois suivants pour cela Elles craignent les effets indésirables liés à l'hormonothérapie, car si elles ne présentent pas de symptômes liés à la maladie, elles pourront ressentir les effets indésirables relativement fréquents dus aux traitement.

En situation métastatique les maladies ressentent les effets liées a la maladie elle-même De ce fait, la maladie les « rappelle à l'ordre » et peut ainsi les inciter à prendre leur traitement. Les études ont montré que les douleurs et la fatigue sont des facteurs qui modifient le respect scrupuleux du plan thérapeutique, dans les métastases osseuses par exemple les douleurs sont

tellement invalidantes et insupportables.

L'adhérence aux traitements diminue avec le temps, que ce soit en situation adjuvante ou en métastatique. On estime, d'après les études, que l'adhésion thérapeutique des patientes chute dès la première année de traitement. Et avec la polymédication ; Les chercheurs ont montré qu'au-delà de trois prises par jour, l'adhésion thérapeutique baisse significativement

3.2. Facteurs liés aux patientes :

L'histoire de la patiente, son ressenti, son état psychologique, la présence de l'entourage, ses croyances et sa perception de la maladie sont des éléments indissociables de son adhésion, ou au contraire de sa « non-adhésion » thérapeutique comme l'OMS l'explique, « l'observance est un processus modifiable qui est soumis à des fluctuations au cours de l'évolution de la maladie. Ainsi, ce sont généralement certaines situations dans la vie d'un patient qui le conduisent à ne pas observer le traitement comme convenu et de ce fait, les stratégies visant à optimiser l'observance doivent prendre en compte tous ces facteurs personnels, propres à chaque patiente

3.3. Facteurs liés aux professionnels de santé :

L'adhésion dépend en grande partie de la patiente, mais elle dépend aussi largement du médecin. L'oncologue a un rôle important dans le soutien de la motivation des patientes à la prise de leur traitement hormonal. La communication entre le médecin et ces femmes est indispensable pour optimiser l'adhérence, et cette communication doit se faire avec des termes que les patientes sont en mesure de comprendre. Cette relation doit être régulière car les patientes qui ont vu leur médecin dans l'année précédant la mise en place du traitement sont plus adhérentes que celles qui ont des contacts irréguliers voire trop éloignés avec l'oncologue. Ce sont deux facteurs d'une importance fondamentale chez l'oncologue : l'attitude positive envers sa patiente et le fait de lui témoigner qu'il se préoccupe réellement de cette dernière.

4. Conséquences de non observance

Les risques de la non observance sont nombreux et peuvent être problématiques. Les conséquences principales de la non observance sont :

- Des rechutes à court terme plus fréquentes et parfois plus difficiles à traiter
- Des changements de doses ou de schémas posologiques, avec par exemple, arrêt de l'hormonothérapie pour des traitements plus agressifs (chimiothérapie)
- Un risque accru de développer une résistance de la maladie au traitement hormonal,

phénomène que l'on connaît bien avec les antibiotiques et les antiviraux

- Une augmentation de la morbidité
- Un risque de dépendance au système de santé, avec notamment une augmentation du nombre de consultations avec l'oncologue, ou encore une augmentation des hospitalisations avec notamment des hospitalisations plus longues
- Un risque de rupture de communication entre patiente et soignant, et cela peut compromettre la relation de confiance entre les deux protagonistes

5. L'éducation thérapeutique :

L'OMS Europe propose de retenir l'idée que « l'éducation thérapeutique a pour objet de former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à l'équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu qui devrait faire partie intégrante des soins médicaux. L'éducation thérapeutique du patient comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le support psychosocial, tous liés à la maladie et au traitement. La formation doit aussi permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants. »

Les piliers de l'éducation thérapeutique sont « 5A » :

- **Ask (questionner)** : ou les questions doivent être ouvertes pour leur permettre de s'exprimer plus librement sans leur imposer la réponse pour savoir et comprendre quels sont les points clés difficiles pour ces patientes et les laisser parler à cœur ouvert
- **Advise (conseiller)** : ou on va reprendre les points abordés par les patientes lors du premier pilier "questionnement" et d'essayer de répondre au mieux à leurs interrogations les conseils doivent rester de l'ordre du traitement, des effets éventuellement liés, de la gestion de leurs médicaments et de leur vie personnelle.
- **Assess (évaluer)** : ou on détermine la nature des besoins et la motivation d'apprentissage, et formule les objectifs en commun avec les patientes
- **Assist (assister)** : aider les patientes à introduire le traitement dans leur vie de tous les jours.
- **Arrange (organiser)** : le rendre le moins contraignant possible et donc trouver des solutions qui permettraient à ces femmes d'adhérer complètement à leur thérapeutique hormonale.

De plus une éducation ne peut être réalisée et optimale sauf si on choisit un moment approprié pour communiquer avec les patientes, de la manière qui convient et avec des moyens optimaux, des connaissances dont elles ont besoin dans leur situation. Faire cette consultation dans un

endroit approprié et au calme :se mettre en place un local adapté, à l’abri des regards, afin de mettre en confiance ces femmes, pour qu’elles puissent se livrer en toute intimité.

Employer un langage adapté, à la portée des patientes. Pour pouvoir les interpeler, il peut avoir recours à des supports papiers, des documents imagés par exemple, peuvent faciliter la compréhension. Il est également nécessaire d’inclure un proche au moins dans l’éducation, car eux aussi doivent jouer un rôle actif dans ce processus il doit participer aux consultations conseils afin d’en comprendre les objectifs thérapeutique et de mieux soutenir la personne malade. L’éducation thérapeutique est un processus permanent, elle considère la patiente en tant que personne à part entière, avec tous ses besoins et ses soucis

6. Système d’auto-gestion

Le traitement hormonal est un traitement prolongé et qui se prend au long cours qui s’étend sur plusieurs années (5ans en moyenne). Il est donc naturel que les patientes oublient parfois de prendre leur traitement. De ce fait, le recours au pilulier/pillbox (Petite boîte où l’on met des pilules) pourrait les aider dans la gestion de leur thérapeutique. On voit aussi apparaître des outils utiles sur Internet qui consistent à installer un système d’alarme, ou encore des services de rappel par SMS (www.patientcompliance.net/www.epill.com) et certaines applications sur app store ou Play store peuvent aussi aider par exemple : my therapy Pill reminder

7. Suivi téléphonique :

Les patientes ont besoin de temps pour assimiler les nouvelles informations. Des informations qui paraissent encore parfaitement claires à la fin d’une consultation conseil peuvent rapidement paraître complètement flous une fois la patiente rentrée chez elle. D’autres problèmes qu’elle ne prévoyait pas, peuvent rapidement surgir. Les programmes de suivi téléphonique pourraient permettre non seulement d’améliorer la satisfaction de ces femmes, mais aussi d’accroître efficacement la continuité éducative.

III. MATERIELS ET METHODES

1.Type d'étude :

C'est une étude épidémiologique observationnelle descriptive transversale monocentrique menée dans le service d'oncologie de l'établissement public hospitalière de KSAR-EL-HIRANE sur une période de trois ans allant du 01/03/2021 au 01/03/2024.

2. Objectifs de l'étude :

2.1. Objectif principal :

Etablir la prévalence du cancer du sein RH+ dans le service d'oncologie de l'établissement public hospitalière de KSAR-EL-HIRANE sur une période de trois ans allant de 01 Mars 2021 au 01 Mars 2024.

2.2. Objectifs secondaires :

- Identifier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des patientes atteintes du cancer du sein RH+
- Identifier les effets indésirables de l'hormonothérapie
- Evaluer le taux d'observance au traitement hormonal

3. Population d'étude :

La population de l'étude est constituée de toutes les patientes atteintes du cancer du sein confirmé histologiquement et dont le statut biomoléculaire est identifié par une étude immunohistochimique (IHC), hospitalisés au service d'oncologie de l'établissement public hospitalière de KSAR-EL-HIRANE Durant la période allant de 01/03/2021 au 31/03/2024.

3.1 Critères d'inclusion :

- Sexe féminin
- Patiente atteinte de cancer du sein confirmé histologiquement
- Statut moléculaire du cancer du sein identifié par une étude immunohistochimique
- Patiente admise au service d'oncologie de l'établissement public hospitalière de KSAR-EL-HIRANE Durant la période allant de 01/03/2021 au 31/03/2024.

3.2. Critères de non inclusion :

- Dossiers incomplets, non exploitables
- Patientes atteintes de cancer du sein qui ne déposent pas de données immunohistochimiques identifiant le statut biomoléculaire du cancer

3.3. Critères de jugement :

3.3.1. Expression des récepteurs hormonaux :

Mise en évidence par l'immunohistochimie les cellules tumorales présentant dans leurs noyaux des récepteurs aux hormones circulantes (RE et/ou RP) ; le résultat indique le pourcentage de cellules tumorales marquées ainsi que l'intensité du marquage (faible/modérée/forte).

La positivité des récepteurs hormonaux est identifiée à l'aide de score de Allred, un score de 0 à 8 résultant de la combinaison du pourcentage de cellules marquées et de l'intensité de marquage :

- Pourcentage de cellules marquées :
 - Pourcentage de marquage 0 : 0%
 - Pourcentage de marquage 1 : moins de 1%
 - Pourcentage de marquage 2 : de 1 à 10%
 - Pourcentage de marquage 3 : de 11 à 33%
 - Pourcentage de marquage 4 : de 34 à 66%
 - Pourcentage de marquage 5 : Plus de 67%
- Intensité du marquage :
 - Intensité 0 : absence de marquage
 - Intensité 1 : marquage faible
 - Intensité 2 : marquage modéré
 - Intensité 3 : marquage fort

L'addition de deux scores précédents (le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage) permet d'obtenir un score Allred ; Un cancer du sein soit RH+ à partir de score Allred 3. Le seuil de positivité est de 10 % de cellules marquées, quel que soit l'intensité de marquage.

3.3.2. Le statut HER2 :

La surexpression du gène HER2 peut être mise en évidence par l'immunohistochimie, l'évaluation prend en compte le pourcentage de cellules tumorales marquées, le caractère complet ou incomplet du marquage et l'intensité du marquage. Les résultats étant donnés sous forme de score :

- HER2 Score 0 : Absence de marquage ou marquage faible (complet ou incomplet) de moins de 10% des cellules tumorales
- HER2 Score +1 : Marquage faible (ou modéré) et incomplet de plus 10% des cellules
- HER2 Score +2 : Marquage complet d'intensité faible à modérée de plus de 10% des cellules

- HER2 Score +3 : Marquage fort et complet de plus de 10% des cellules

Le seuil de positivité ou de surexpression de HER2 est HER2 Score +3

4. Recueil des données :

Les données sont recueillies à partir des dossiers des patientes au service d'oncologie de l'établissement public hospitalière de KSAR-EL-HIRANE dans des fiches préalablement établies et à partir de l'interrogatoire des patientes et le remplissage des fiches de renseignement.

L'évaluation du niveau d'observance au traitement hormonale a été faite à l'aide du questionnaire de GIRERD et du questionnaire de MORISKY.

5. Analyse des données :

Les données sont saisies, collectées et analysées dans une table IBM.SPSS STATISTICS version 27. Les variables qualitatives ont été codifiées en valeurs numériques et sont exprimées en valeurs absolues et en pourcentages ; Et les valeurs quantitatives sont exprimées en valeurs moyennes.

6. Difficultés, limites et contraintes de l'étude :

Compte tenu de la complexité du travail, nous avons été confrontés à certaines difficultés telles que :

- Le manque d'informations dans les dossiers a constitué une contrainte majeure dans la réalisation de cette étude, en particulier les coordonnées des patientes (Profile épidémiologique), la forme clinique et le type histologique.
- L'accès difficile aux contacts des patientes (manque de numéros de téléphones, changement du numéros de téléphones, patientes qui ne répondent pas aux appels, patientes décédées, et patientes qui refusent de répondre à certains questions...etc.).

IV. RESULTATS

1. Prévalence du cancer du sein RH+ :

La prévalence du cancer du sein RH+ dans le service d'oncologie de l'établissement public hospitalière de KSAR-EL-HIRANE sur une période de trois ans allant du 01 Mars 2021 au 01 Mars 2024 est de 69.6% (71 cas de cancer du sein RH+/102 cas de cancer du sein). Cela représente plus de deux tiers des cas du cancer du sein.

Affections	Effectifs	Prévalence	Pourcentage
Tous les cas du cancer du sein	102	/	100%
Les cas du cancer du sein RH+	71	0.696	69.6%

Tableau 9 : Prévalence du cancer du sein RH+

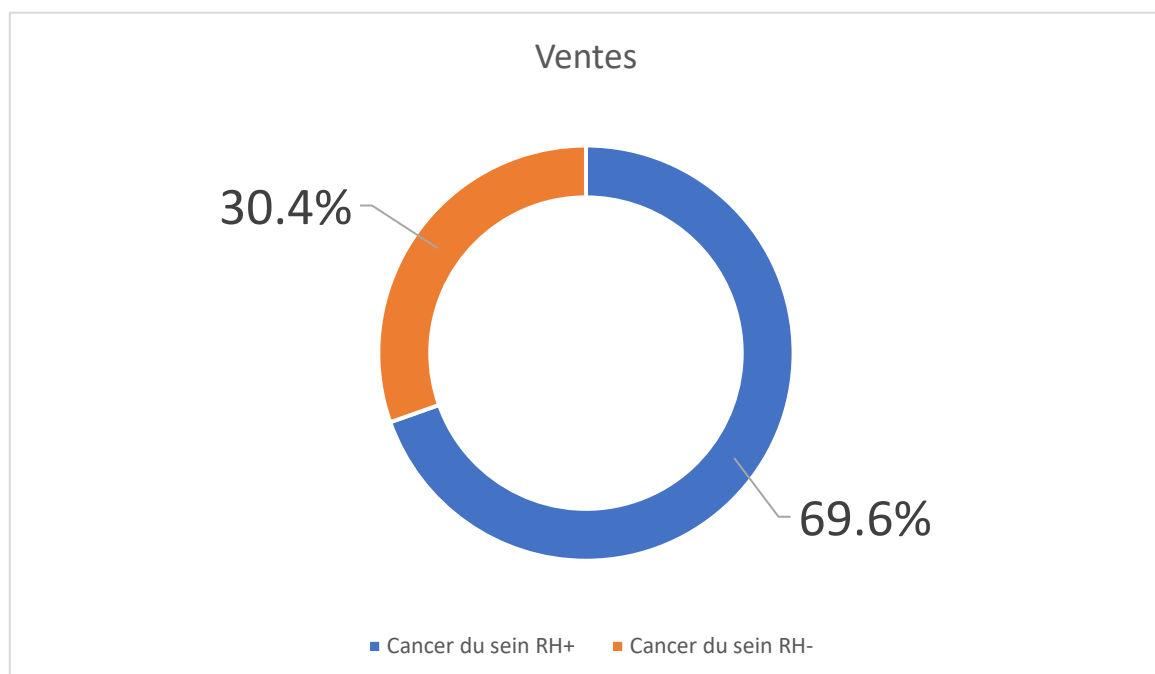


Figure 41 : Prévalence du cancer du sein RH+

2. Profil épidémiologique et facteurs de risque :

2.1. Répartition selon les tranches d'âge :

La moyenne d'âge était de 52.69 ans avec des âges extrêmes de 32 et 76 ans, et la tranche d'âge de 50–55 ans était la plus touchée avec un taux de 21.31%.

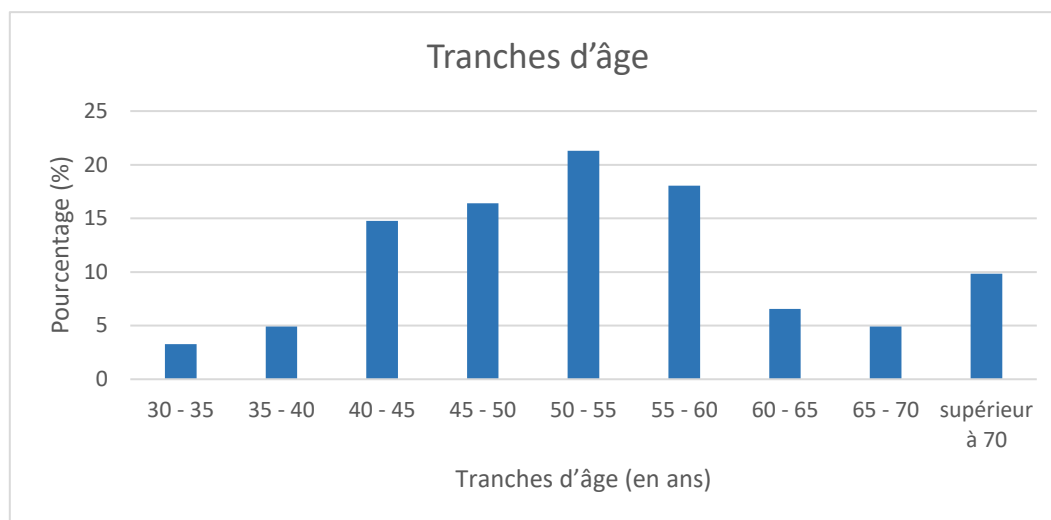


Figure 42 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge

2.2 Répartition selon l'âge du diagnostic :

La moyenne d'âge de diagnostic était 49.13 ans, avec des âges extrêmes 30 et 73, la majorité des patientes (58.31%) avait moins de 50 ans au moment du diagnostic, et seulement 1.89% avait moins de 35 ans .20.57% des cas ont été diagnostiqués dans la tranche d'âge comprise entre 45 et 50 ans ; C'est la tranche d'âge auquel le diagnostic du cancer du sein est le plus souvent posé.

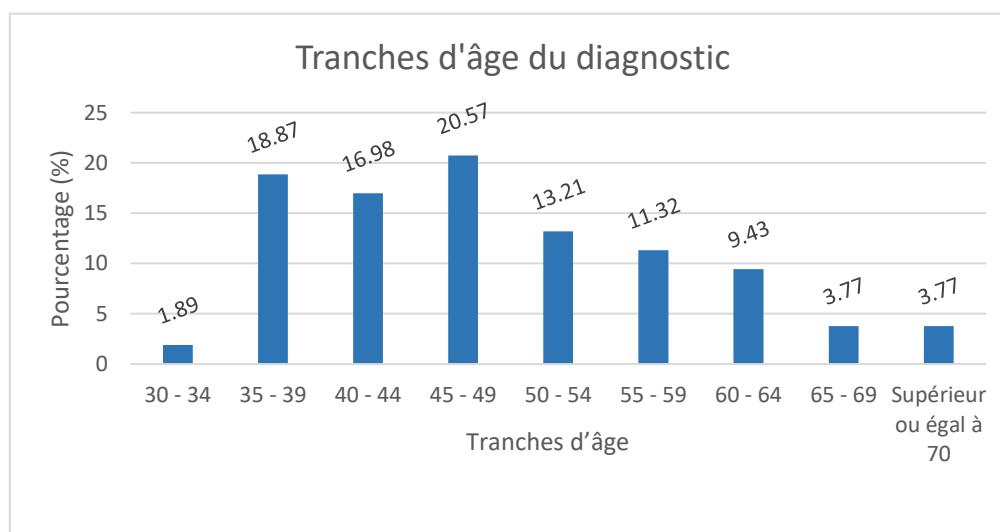


Figure 43 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge du diagnostic

2.3. Statut pondéral (IMC : Indice de Masse Corporelle) :

Un IMC a été retrouvé chez 61 patientes. les patientes ont été catégorisés en cinq catégories :

- Maigreux : IMC inférieur à 18,5 kg/m²
- Normal : IMC supérieur ou égal à 18.5 et inférieur à 25 kg/m²
- Surpoids : IMC supérieur ou égal à 25 et inférieur à 30 kg/m²
- Obésité modéré : IMC supérieur ou égal à 30 et inférieur à 35 kg/m²
- Obésité sévère : IMC supérieur ou égal à 35 et inférieur à 40 kg/m²

La majorité des patientes présentent un surpoids soit 41% (n = 25), et environ un tiers sont considérées comme obèses (que soit obésité modéré ou sévère) soit 19.7% (n=14). Un IMC normal a été retrouvé chez 20 patientes soit 32.8%, et seulement deux patientes sont considérées comme maigres.

IMC	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Maigreux	2	2.8	3.3
Normal	20	28.2	32.8
Surpoids	25	35.2	41
Obésité modéré	13	18.3	21.3
Obésité sévère	1	1.4	1.6
Total valide	61	85.9	100
Inconnu	10	14.1	/
Total	71	100	/

Tableau 10 : Répartition des patientes selon le statut pondéral

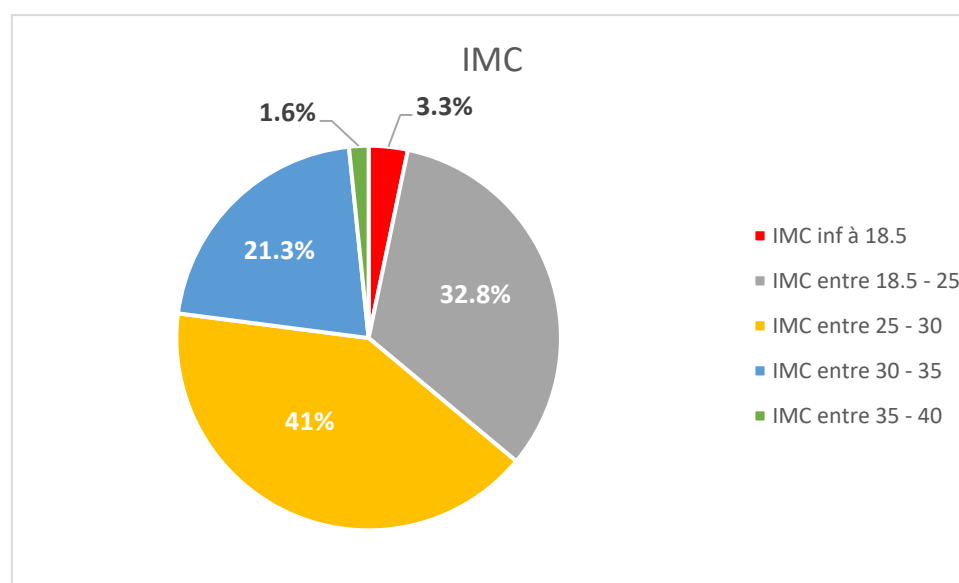


Figure 44 : Répartition des patientes selon le statut pondéral

2.4. Répartition selon l'âge de ménarche :

L'âge de ménarche a été retrouvé chez 54 patientes, avec un âge moyen de 13.31 ans et deux extrémités 9 et 19 ans. La majorité des patientes ont leur première menstruation pendant la période normale de puberté (entre 12 et 14 ans) soit 77.8% (n=42), et 10 patientes ont leur ménarche à un âge tardif soit 18.5%, alors qu'une ménarche précoce (avant 12 ans) a été retrouvé seulement chez 02 patientes soit 3.7%.

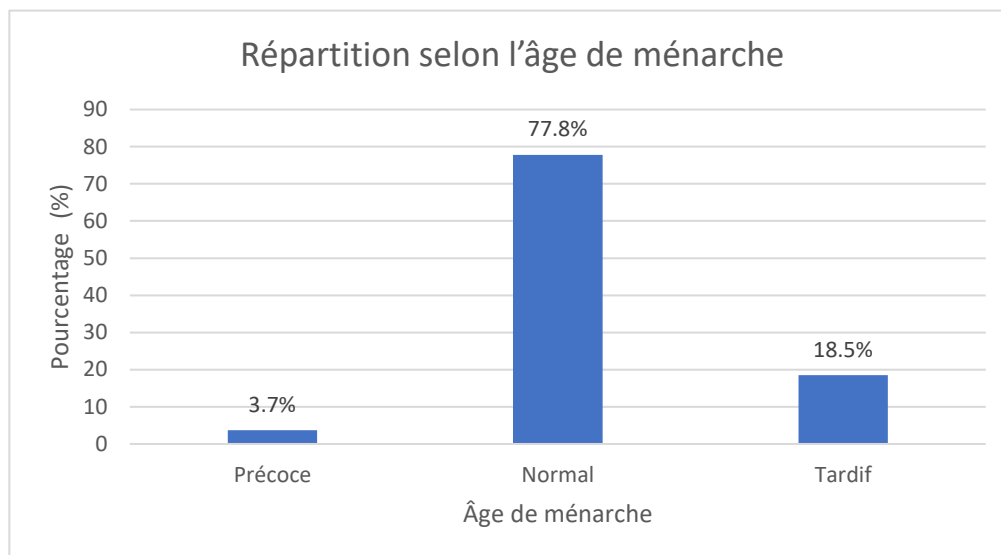


Figure 45 : Répartition des patientes selon l'âge de ménarche

2.5. Régularité et durée du cycle menstruel :

L'évaluation du cycle menstruel était possible chez 54 patientes, dont la majorité d'elles (83.3%) soit 45 patientes ont ou avaient un cycle régulier, et seulement 9 patientes présentent un cycle non régulier soit 16.7%.

Une durée normale du cycle (entre 21 et 35 jours) a été retrouvé chez la majorité des patientes avec un pourcentage de 75.9% (n=41), et un cycle court (moins de 21 jours) a été retrouvé chez 12 patientes soit 22.2%, alors qu'un cycle prolongé (plus de 35 jours) a été retrouvé seulement chez une seule patiente soit 1.9%.

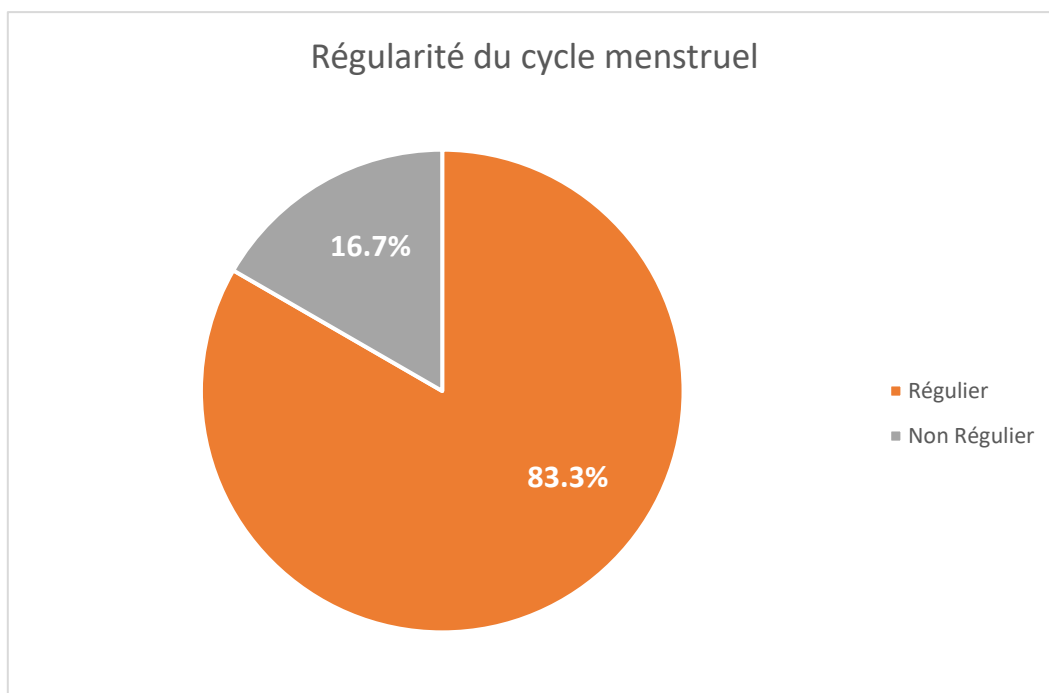


Figure 46 : Régularité du cycle menstruel

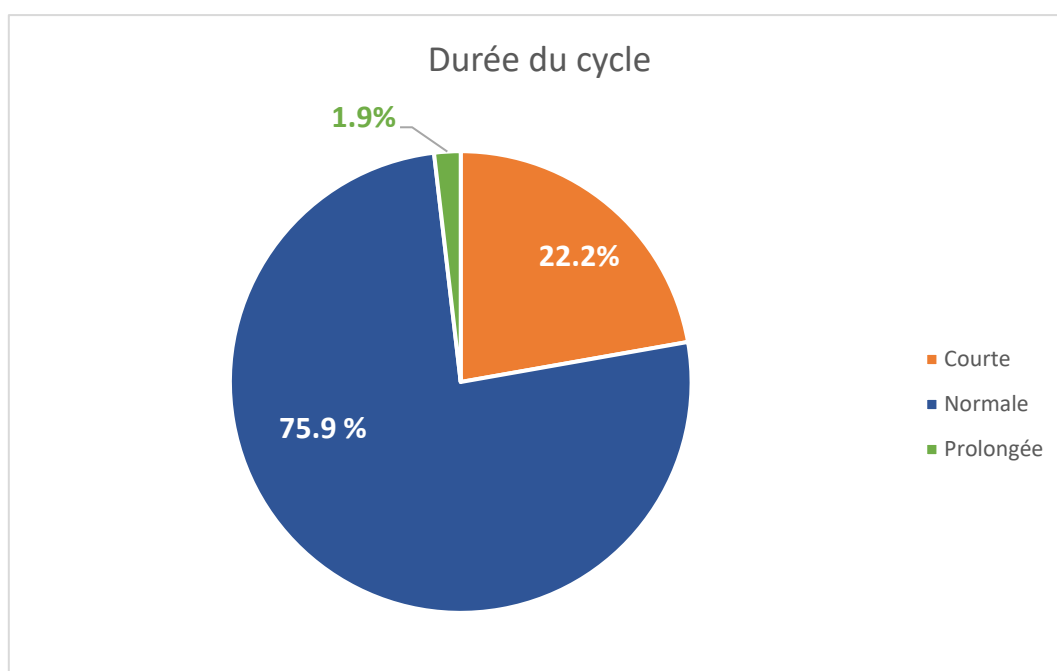


Figure 47 : Répartition selon la durée du cycle menstruel

2.6. Répartition selon la ménopause :

L'évaluation du statut de ménopause était possible chez 48 patientes. 79.2% des patientes sont ménopausées dont 72.2% étaient ménopausées au moment du diagnostic L'âge de ménopause a été retrouvé chez 36 patientes parmi elles, dont le moyen d'âge de ménopause était de 46.56 ans avec deux extrémités 37 et 55 ans.

Une ménopause tardive (après 52 ans) a été retrouvée chez 13.9% des patientes (n= 5), le même pourcentage pour la ménopause précoce (avant 40 ans).

Age de ménopause	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Précoce	5	7,0	13,9
Normal	26	36,7	72,2
Tardif	5	7,0	13,9
Total	36	50,7	100,0
Inconnu	35	49,3	/
Total	71	100,0	/

Tableau 11 : Répartition des patientes selon l'âge de ménopause

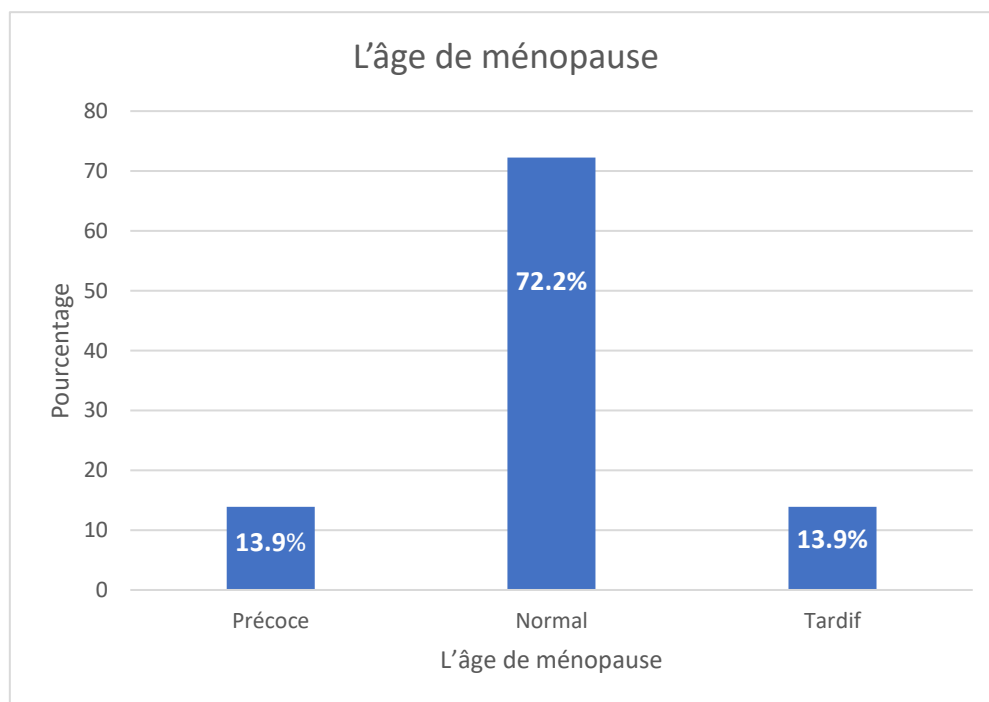


Figure 48 : Répartition des patientes selon l'âge de ménopause

2.7. Situation matrimoniale et âge de mariage :

La situation matrimoniale a été retrouvée chez 50 patientes. Le nombre des femmes mariées était de 46 soit 92% alors que celui de célibataires était de 04 soit 8%.

L'âge moyen de mariage était de 22.13 ans avec deux extrémités 13 et 40 ans.

Situation matrimoniale	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Mariée	46	64.8	92
Célibataire	4	5.6	8
Total valide	50	70.4	100
Inconnu	21	29.6	/
Total	71	100	/

Tableau 12 : Situation matrimoniale

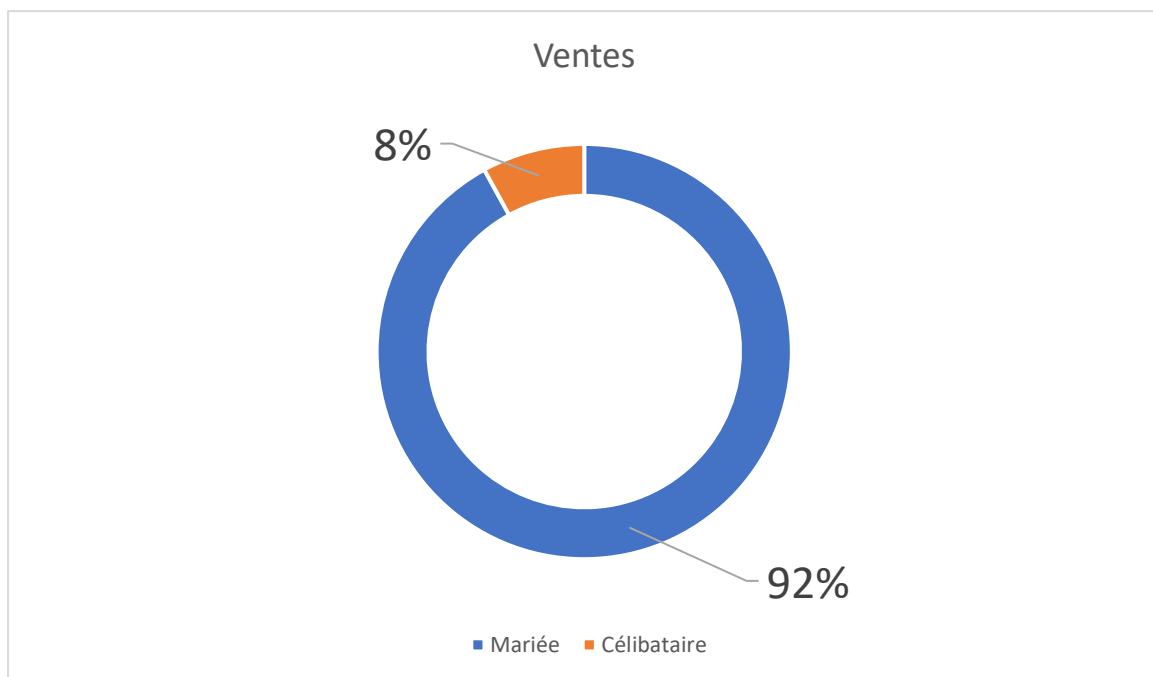


Figure 49 : Situation matrimoniale

2.8. Répartition selon la parité :

La parité a été retrouvée chez 49 patientes et elles ont été catégorisées en catégories :

- Nullipare : aucun accouchement
- Primipare : un seul accouchement
- Paucipare : 2 à 3 accouchements
- Multipare : 4 à 5 accouchements
- Grande multipare : 6 accouchements ou plus

la majorité des patientes ont des enfants soit 88.8% (n=43) et la catégorie la plus importante était la catégorie des multipares avec un pourcentage de 40.8% (n=20) ; alors que la nulliparité était présente seulement chez 10.2% soit 5 patientes.

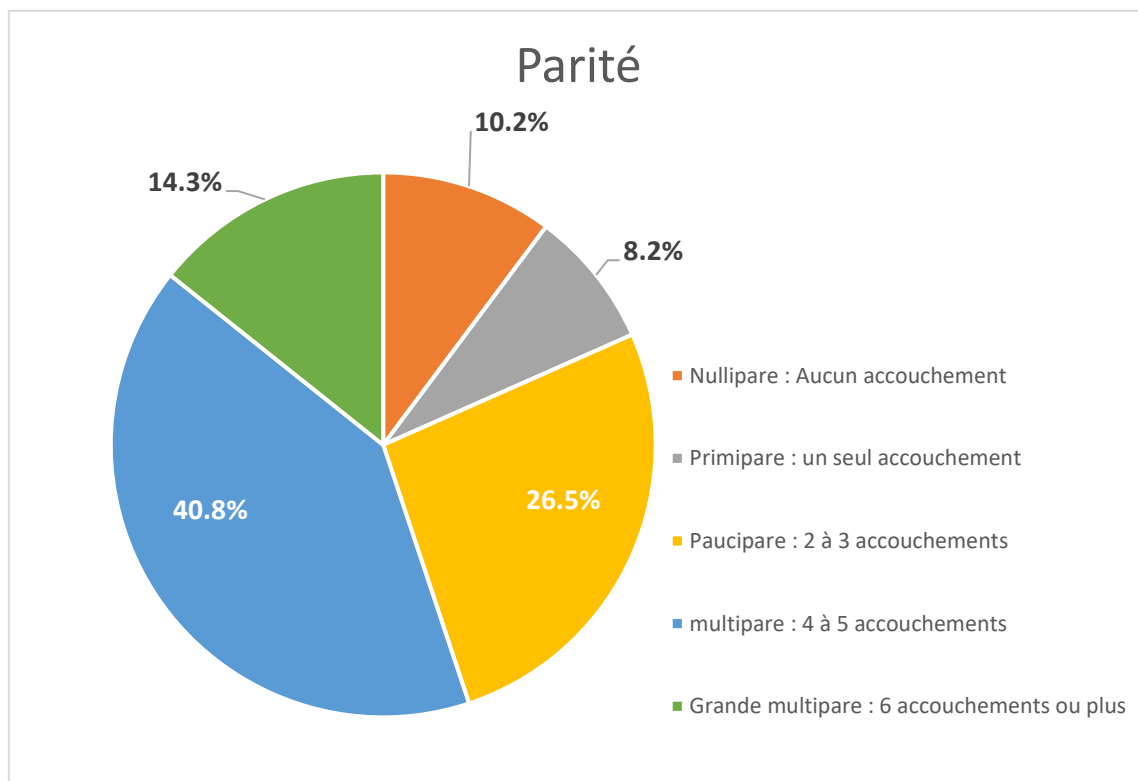


Figure 50 : Répartition des patientes selon la parité

2.9. L'âge de première grossesse :

L'âge de première grossesse a été retrouvé chez 44 patientes, avec une moyenne d'âge de 23.51 ans et deux extrémités 13 et 42 ans. La majorité des patientes (42 patientes soit 95.5%) ont leur première grossesse avant l'âge de 35 ans, et seulement 02 patientes après cet âge.

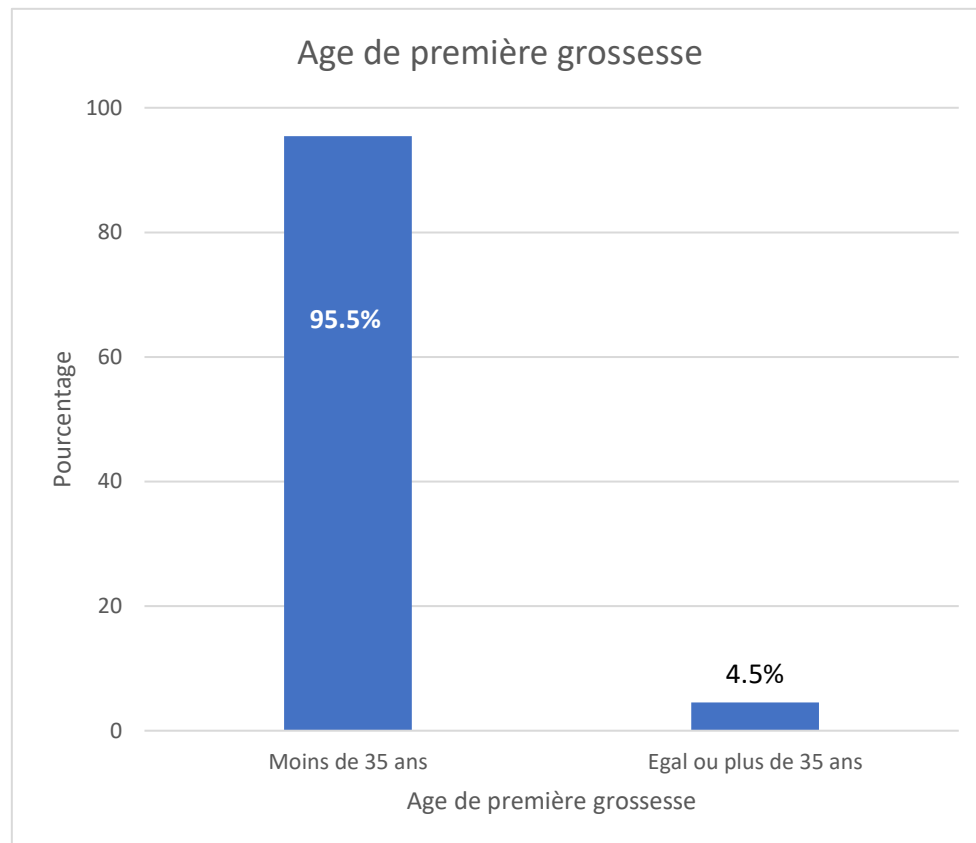


Figure 51 : Répartition selon l'âge de première grossesse

2.10. L'allaitement naturel :

La notion d'allaitement naturel a été recueillie chez 50 patientes, dont 76% soit 38 patientes affirment avoir allaités leurs enfants. La durée d'allaitement a été déterminé chez 37 patientes, toutes ces femmes affirment avoir une durée d'allaitement de moins de 06 ans dans leur vie, et la majorité d'elles soit 40.5% d'elles ont une durée d'allaitement moins de 02 ans.

Allaitement	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Oui	38	53.5	76
Non	12	16.9	24
Total valide	50	70.4	100
Inconnu	21	29.6	/
Total	71	100	/

Tableau 13 : Répartition selon la notion d'allaitement naturel

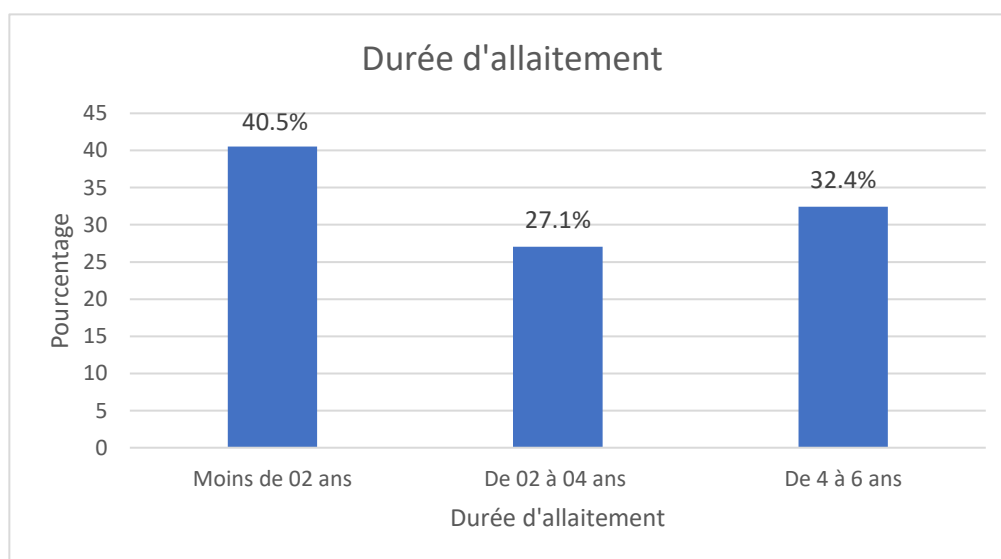


Figure 52 : Répartition des patientes selon leur durée d'allaitement

2.11. La contraception orale :

La notion de contraception orale a pu être retrouvée et évaluée chez 54 patientes. Seulement 10 patientes entre elles soit 18.5%, affirment n'avoir jamais pris de contraception orale. Tandis que 13% soit 7 patientes ont pris de contraception oestroprogestative pendant plus de 10 ans.

Contraception orale	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Moins de 5 ans	28	39,4	51,9
Entre 5 et 10 ans	9	12,7	16,7
Plus de 10 ans	7	9,9	13,0
Jamais	10	14,1	18,5
Total	54	76,1	100,0
Inconnu	17	23,9	
Total	71	100,0	

Tableau 14 : Répartition selon la durée de prise de contraception orale

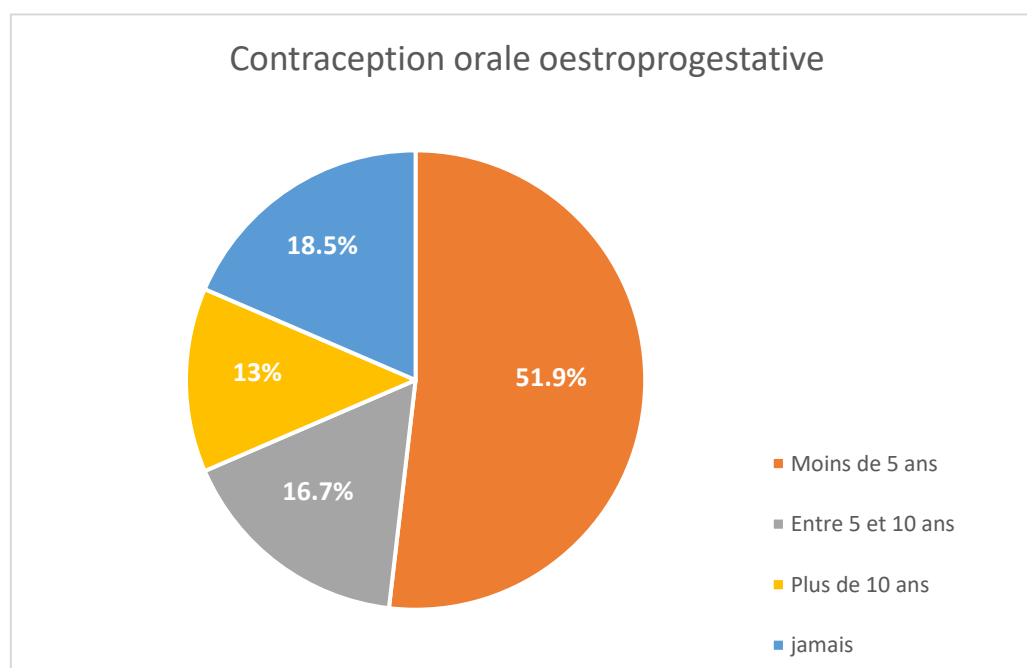


Figure 53 : Répartition de patientes selon la durée de prise de contraception orale

2.12. Traitement hormonal substitutif (THS) :

La notion de prise de THS était possible à déterminer chez 50 patientes. Seulement 7 patientes, parmi elles soit 14% affirment avoir suivi un THS composé de progestérone et d'œstrogène.

THS	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Oui	7	9.9	14
Non	43	60.6	86
Total valide	50	70.4	100
Inconnu	21	29.6	/
Total	71	100	/

Tableau 15 : Répartition selon la notion du THS

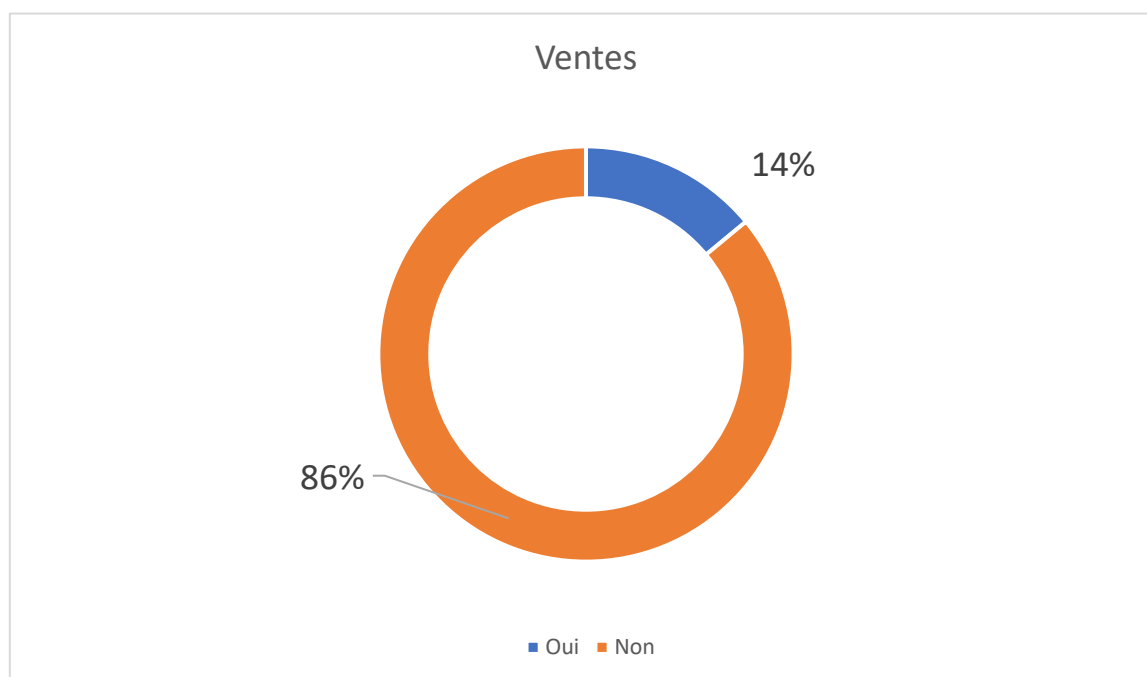


Figure 54 : Traitement hormonal substitutif

2.13. Antécédent de pathologie mammaire bénigne :

Une notion d'une pathologie mammaire bénigne était présente chez 08 patientes parmi 47 patientes évaluées, soit 17%.

ATCD de pathologie mammaire bénigne	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Présent	8	11.3	17
Absent	39	54.9	83
Total valide	47	66.2	100
Inconnu	24	33.8	/
Total	71	100	/

Tableau 16 : Antécédents de pathologie mammaire bénigne

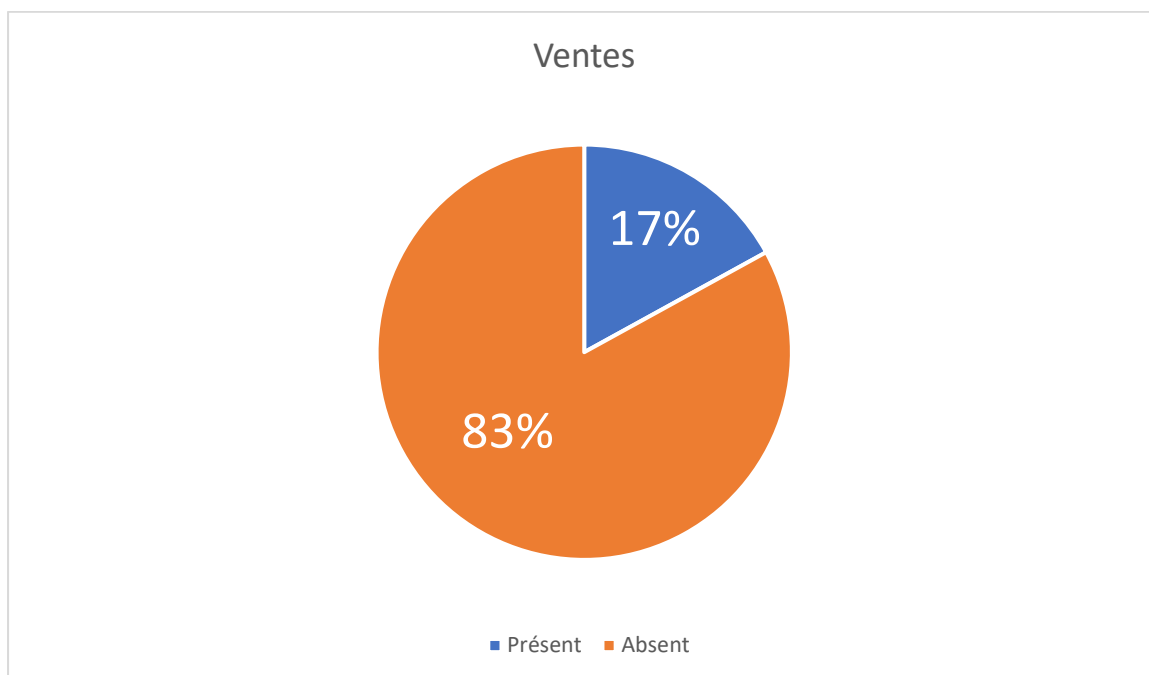


Figure 55 : Antécédents de pathologie mammaire bénigne

2.15. Antécédent familial du cancer du sein :

Un antécédent familial du cancer du sein était possible à évaluer chez 47 patientes. Parmi elles, 27 patientes c'est-à-dire plus de la moitié avaient des antécédents familiaux du cancer du sein soit 57.4%. Cet antécédent était de premier degré chez 10 patientes entre elles soit 37%%, et de deuxième degré chez les autres 17 patientes soit 63%.

ATCD familial du cancer du sein	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Présent	27	38	57.4
Absent	20	28.2	42.6
Total valide	47	66.2	100
Inconnu	24	33.8	/
Total	71	100	/

Tableau 17 : Antécédent familial du cancer du sein

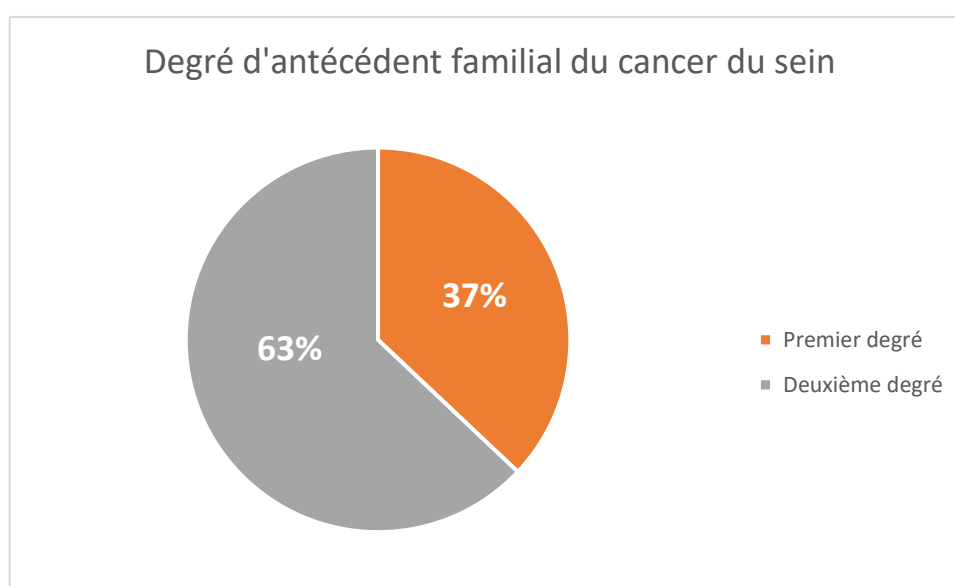


Figure 56 : Degré de l'antécédent familial du cancer du sein

2.16. Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux étaient possibles à évaluer chez 55 patientes. Les facteurs dont leur présence a été évaluée sont :

- Niveau socioéconomique élevé
- Stress
- Travail de nuit
- Exposition environnementale : Organochlorées, pesticides, solvants organique, métaux ...
- Radiations ionisantes (Antécédents d'irradiation thoracique)
- Alcool
- Tabagisme

Le facteur le plus retrouvé était le facteur du stress ; Celui il a été retrouvé chez 12 patientes soit 21.8%. Tandis que chacun du niveau socioéconomique élevé et de l'exposition environnementale était présent chez 03 patients soit 5.5%. Alors que le travail de nuit et l'irradiation thoracique chacun d'eux était retrouvé chez 02 patientes soit 3.6%.

Aucune patiente a affirmé avoir consommé de l'alcool ou du tabagisme.

Facteurs environnementaux	Effectifs (Oui)	Pourcentage (Oui)	Pourcentage valide (Oui)
Niveau socioéconomique élevé	3	4.2	5.5
Stress	12	16.9	21.8
Travail de nuit	2	2.8	3.6
Exposition environnementale	3	4.2	5.5
Radiations ionisantes	2	2.8	3.6
Alcool	0	0	0
Tabagisme	0	0	0

Tableau 18 : Facteur de risque environnementaux

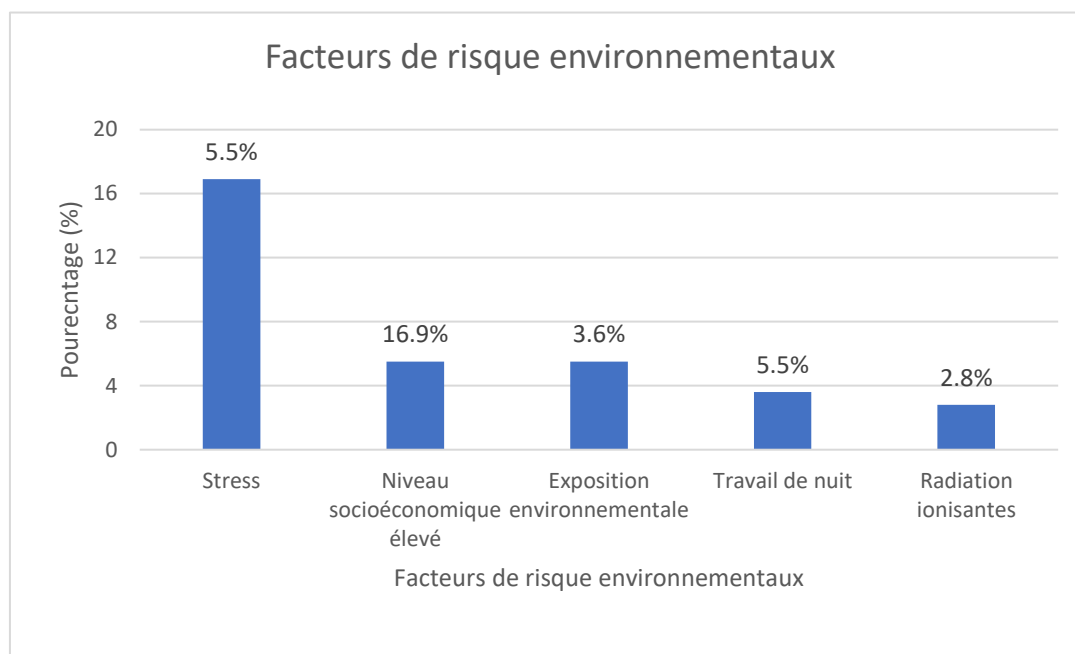


Figure 57 : Facteur de risque environnementaux

3. Etude clinique :

3.1. Circonstances de découverte (CDD) :

Les circonstances de découverte ont été retrouvés chez 59 patientes. Le cancer du sein hormonosensible a été découvert dans 77.9% des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs, contre 13.6% des cas diagnostiqués lors d'un dépistage systématique et 8.5% des cas de façon fortuite lors d'une consultation médicale.

CDD	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Dépistage systématique	8	11.3	13.6
Dépistage Individuel	46	64.8	77.9
Lors d'une consultation (fortuite)	5	7	8.5
Total valide	59	83.1	100
Inconnu	12	16.9	/
Total	71	100	/

Tableau 19 : Circonstances de découverte

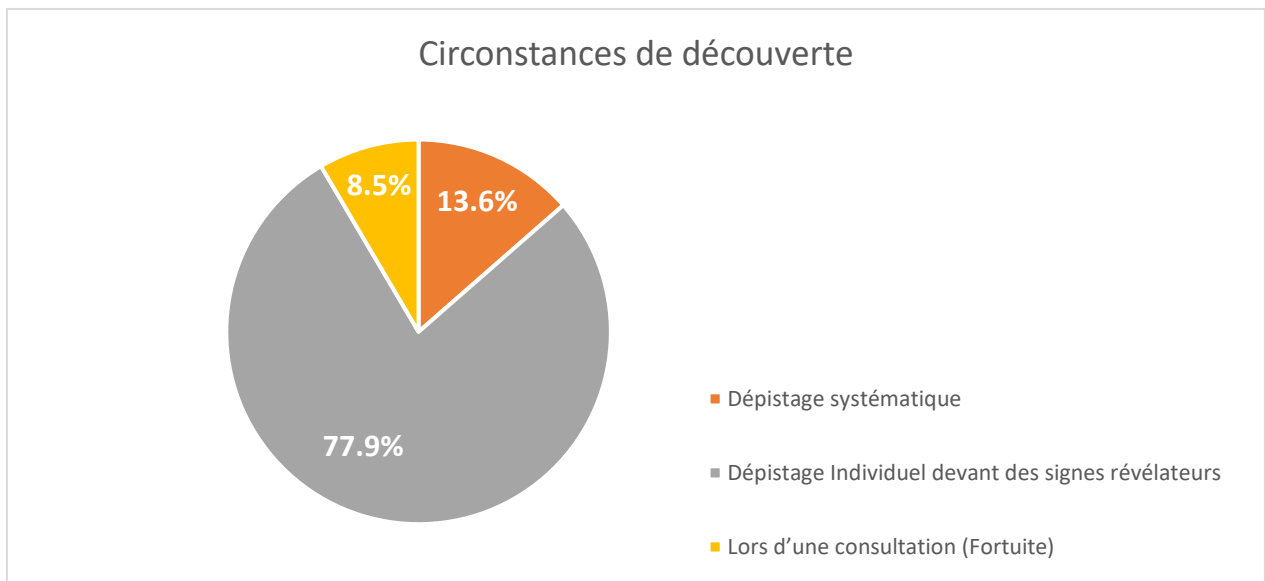


Figure 58 : Circonstances de découverte

3.2. Coté du sein atteint :

Le coté du sein atteint était possible à déterminer chez 61 patientes. Une légère prédominance de l'atteinte du sein droit chez 33 patientes soit 54.1% contre 27 atteintes du côté gauche soit 44.3% et seulement une seule atteinte bilatérale, soit 1.6%.

Coté du sein atteint	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Droit	33	46.5	54.1
Gauche	27	38	44.3
Bilatéral	1	1.4	1.6
Total valide	61	85.9	100
Inconnu	10	14.1	/
Total	71	100	/

Tableau 20 : Coté du sein atteint

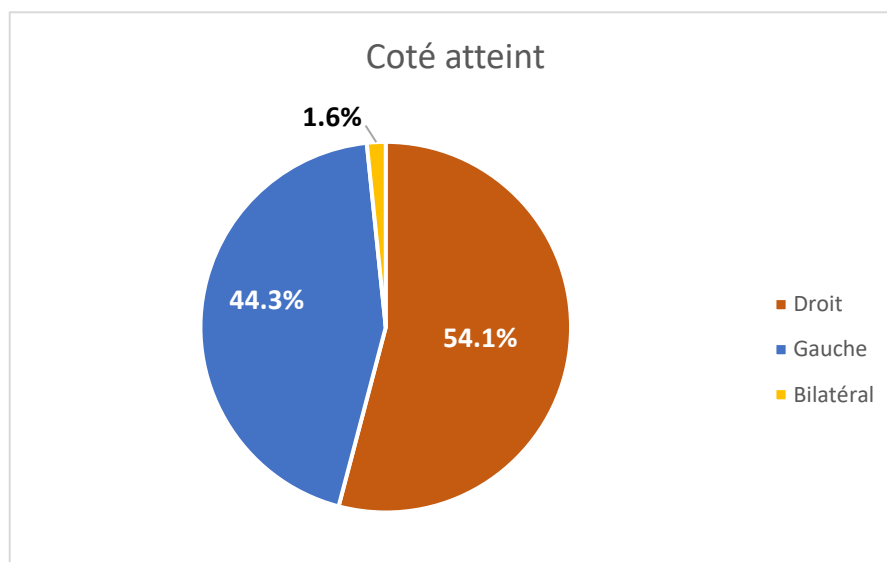


Figure 59 : Coté du sein atteint

3.3. Topographie de la tumeur :

La topographie de la tumeur a été retrouvée chez 51 patientes. Le quadrant supéro-externe était le siège de prédilection, on le retrouve dans 37 cas soit 72.6%, dont il est isolé dans 34 cas d'eux soit 66.7% et en association avec d'autres quadrants dans 3 cas soit 5.9%.

Coté du sein atteint	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Supéro- externe (SE)	34	47.9	66.7
Supéro-interne (SI)	5	7	9.8
Inféro- externe (IE)	4	1.4	7.8
Inféro-interne (II)	1	1.4	2
Supérieur (SE + SI)	1	1.4	2
Inférieur (IE + IE)	2	2.8	3.9
Externe (SE + IE)	2	2.8	3.9
Interne (SI + II)	0	0	0
Autre association	2	2.8	3.9
Total Valide	51	71.8	100
Inconnu	20	28.2	/
Total	71	100	/

Tableau 21 : Topographie de la tumeur

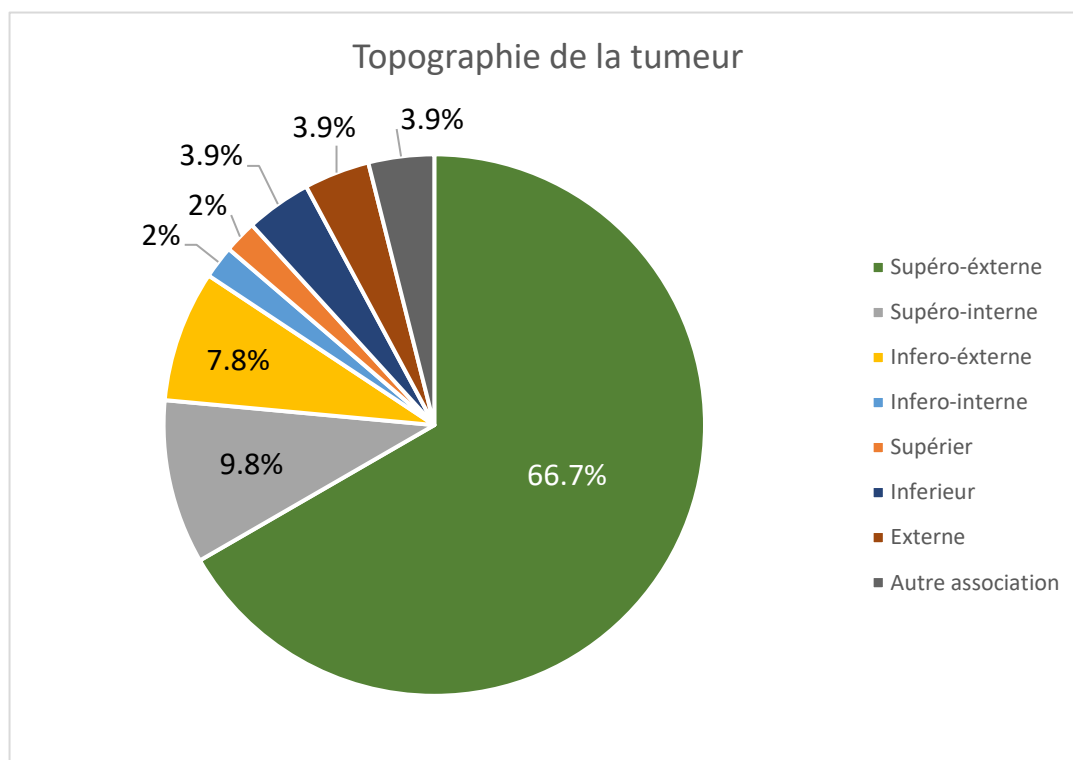


Figure 60 : Topographie de la tumeur

3.4. Type de la lésion :

Le type de la lésion a été retrouvé chez 49 patientes. Un nodule palpable a été retrouvé chez la majorité des cas soit 59.2%. Une anomalie du mamelon et une modification cutanée ou aréolaire ont été retrouvés chez 22.4% et 18.4% des cas respectivement.

Type de la lésion	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Nodule palpable	29	40.8	59.2
Anomalie du mamelon	11	15.5	22.4
Modification cutanée/aréolaire	9	12.7	18.4
Total valide	49	69	100
Inconnu	22	31	/
Total	71	100	/

Tableau 22 : Type de lésion

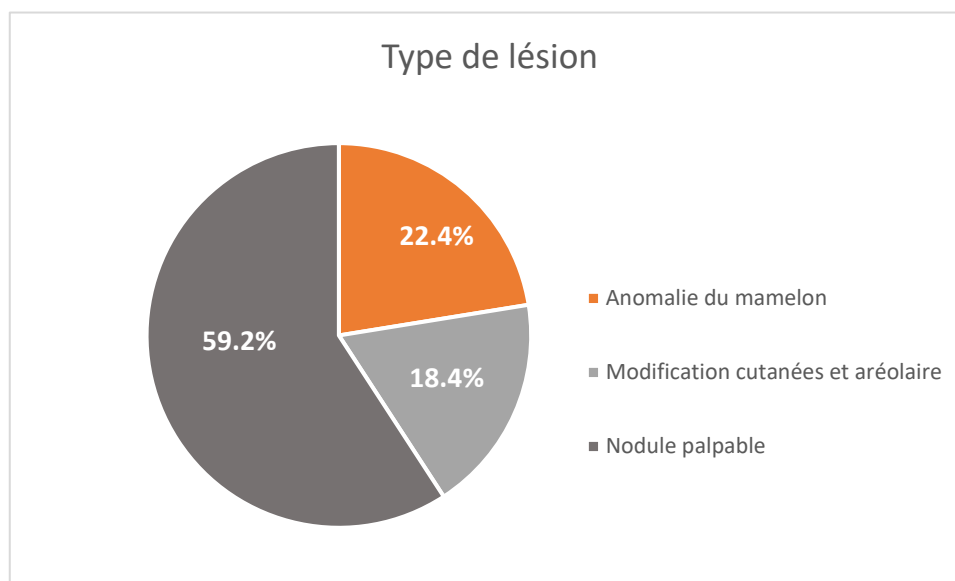


Figure 61 : Type de lésion

3.5. Adénopathie axillaire :

L'évaluation de la présence d'une adénopathie axillaire était possible chez 60 patientes. Une adénopathie axillaire a été affirmé par 28 patientes parmi elles soit 46.7%

Adénopathie axillaire	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Présente	28	39.4	46.7
Absente	32	45.1	53.3
Total valide	60	84.5	100
Inconnu	11	15.5	/
Total	71	100	/

Tableau 23 : Adénopathie axillaire

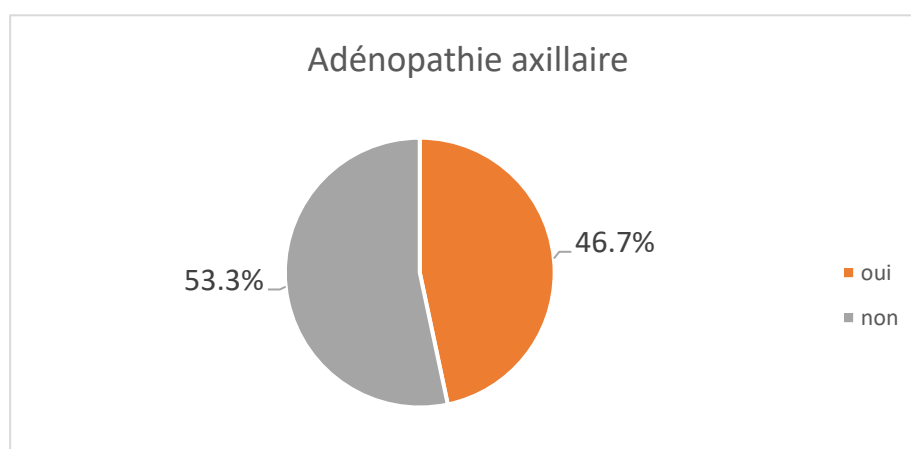


Figure 62 : Adénopathie axillaire

3.6. Métastase à distance :

La présence d'une métastase à distance a pu être évaluée chez 60 patientes dont elle était présente chez 26.7% des cas soit 16 patientes.

Métastase à distance	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Présente	16	22.5	26.7
Absente	44	62	73.3
Total valide	60	84.5	100
Inconnu	11	15.5	/
Total	71	100	/

Tableau 24 : Métastase à distance

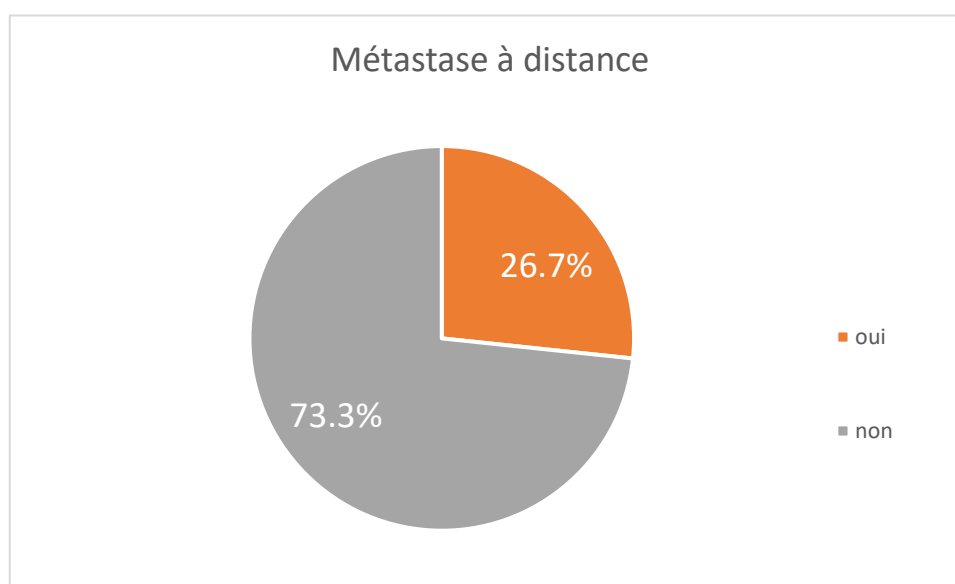


Figure 63 : Métastase à distance

3.7. Stade TNM :

Selon le stade TNM, les patientes ont été catégorisées en deux groupes, celles qui avaient un stade TNM précoce et celle ayant un stade TNM tardif.

Stades précoces :

- Stade 0 : Tis N0 M0
- Stade I : T1 N0 M0
- Stade IIA : (T0 T1) N1 M0 ou T2 N0 M0

Stades tardifs :

- Stade IIB : T2 N1 M0 ou T3 N0 M0
- Stade IIIA : (T0 T1 T2) N2 M0 ou T3 (N1 N2) M0
- Stade IIIB : T4 (N0 N1 N2) M0
- Stade IIIC : tout T N3 M0
- Stade IV : tout T tout N M1

Un stade de TNM précoce a été retrouvé chez 20 patientes, soit 37.% ; Tandis qu'un stade de TNM tardif a été retrouvé chez 33 patientes, soit 62.3% des cas.

TNM	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Stade précoce	20	28.2	37.7
Stade tardif	44	46.5	62.3
Total valide	53	74.6	100
Inconnu	18	25.4	/
Total	71	100	/

Tableau 25 : Classification selon le stade TNM

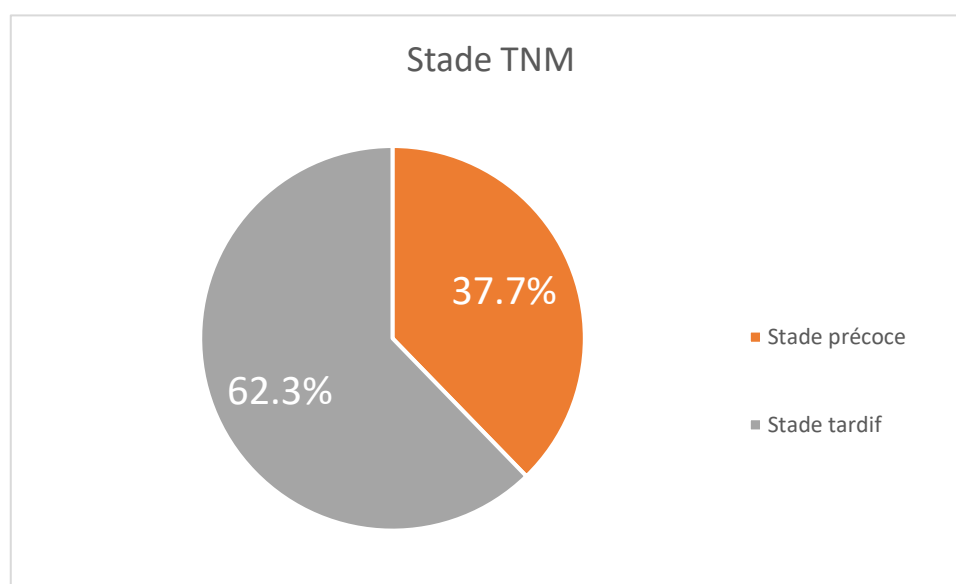


Figure 64 : Classification selon le stade TNM

4. Etude Paraclinique :

4.1. Imagerie et radiologie

4.1.1. Examen d'imagerie

Les bilans d'imagerie que soit bilan initial ou d'extension ont été évalués chez 64 patientes.

Toutes ces patientes avaient bénéficié d'une mammographie, et 44 d'elles d'une échographie mammaire soit 68.8%.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse ont été retrouvés réalisés chez 58 et 57 patientes soit 90.6% et 89.1% respectivement. 23 patientes soit 35.9% avaient bénéficié d'une échographie abdomino-pelvienne et 28 patientes soit 43.8% d'une IRM mammaire. Et 03 patientes uniquement soit 4.7% avaient bénéficié d'un scanner cérébral.

Imagerie	Effectifs (oui)	Pourcentage
Mammographie	64	100
Echographie mammaire	44	68
Scanner TAP	58	90.6
IRM mammaire	28	43.8
Echographie AP	23	35.9
Scintigraphie osseuse	57	89.1
Scanner cérébral	03	4.7

Tableau 26 : Imagerie

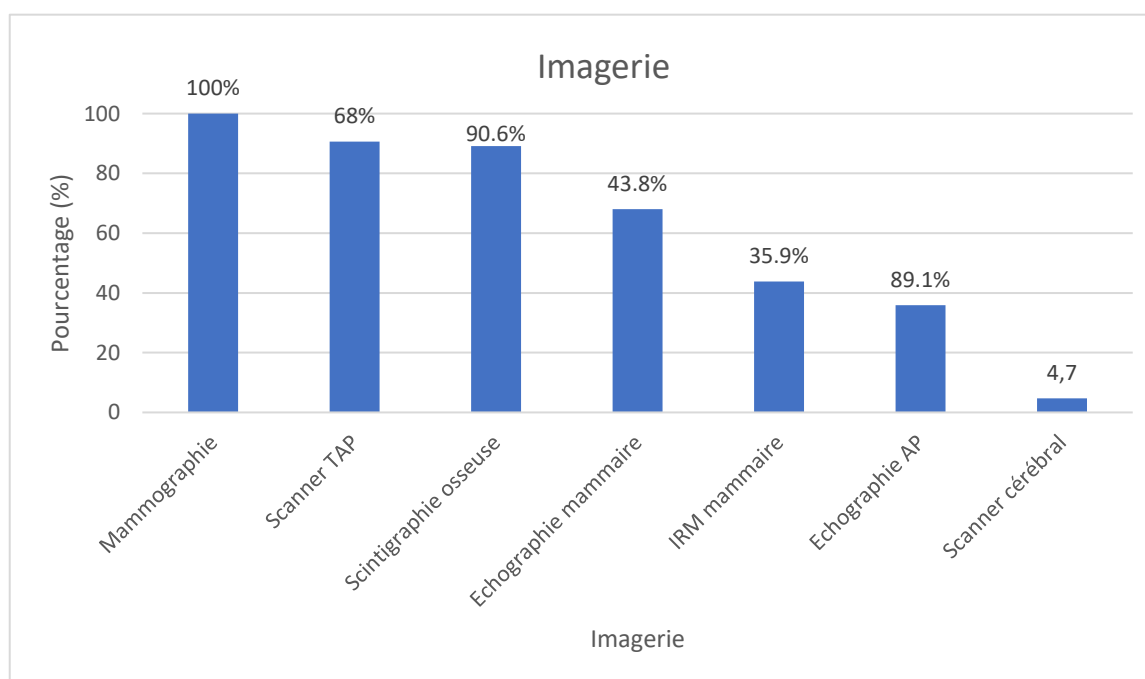


Figure 65 : Imagerie

4.1.2. Classification BI-RADS de l'ACR

Dans notre étude, 58 cas déposent de score de BI-RADS de l'ACR. La majorité (63.8% soit 37 patientes) ont été classées ACR 5 et 17.2% soit 10 patientes ACR 4.

10 patientes ont été classées ACR 4 soit 17.2%, 7 patientes ont été classées ACR 6 soit 12.1% et uniquement 3 patientes classées ACR 1 soit 5.2%.

Aucune patientes n'a été classées ACR 2.

Stade ACR	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
ACR 1	3	4.2	5.2
ACR 2	0	0	0
ACR 3	1	1.4	1.7
ACR 4	10	14.1	17.2
ACR 5	37	52.1	63.8
ACR 6	7	9.9	12.1
Total valide	58	81.7	100
Inconnu	13	18.3	/
Total	71	100	/

Tableau 27 : Classification BI-RADS de l'ACR

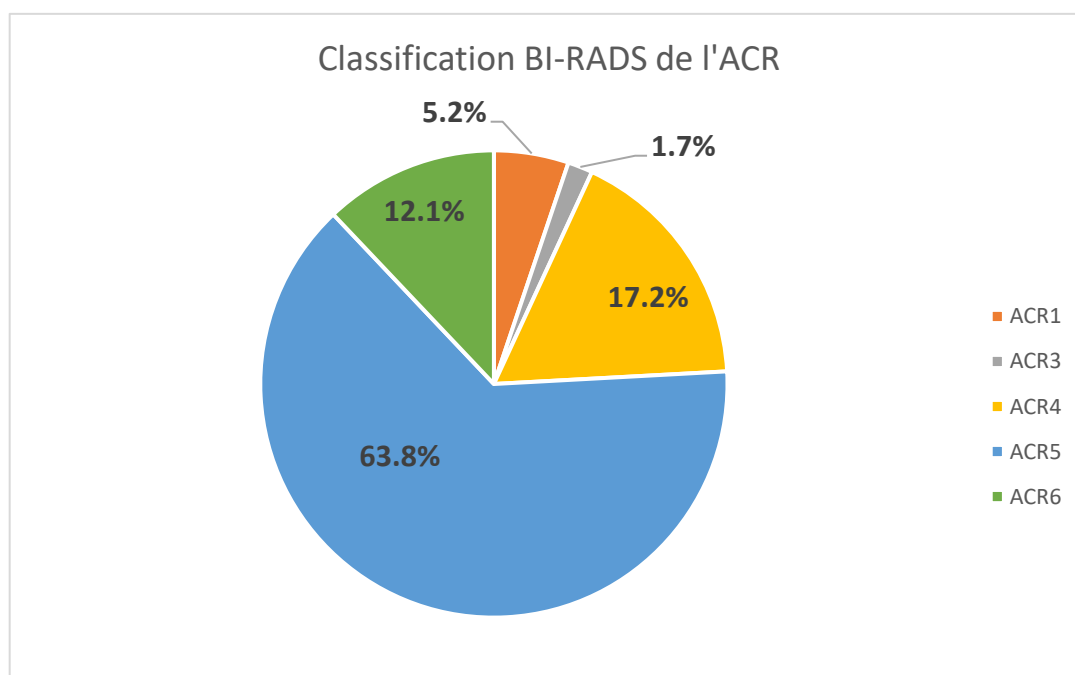


Figure 66 : Classification BI-RADS de l'ACR

4.2. Etude histologique et anatomopathologique :

4.2.1. Type de prélèvement :

Le type de prélèvement a été déterminé chez 57 patientes. La micro biopsie représente 87.7% des cas, contre 12.3% de macro biopsie.

Type de prélèvement	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Micro biopsie	50	70.4	87.7
Macro biopsie	7	9.9	12.3
Total valide	57	80.3	100
Inconnu	14	19.7	/
Total	71	100	/

Tableau 28 : Type de prélèvement

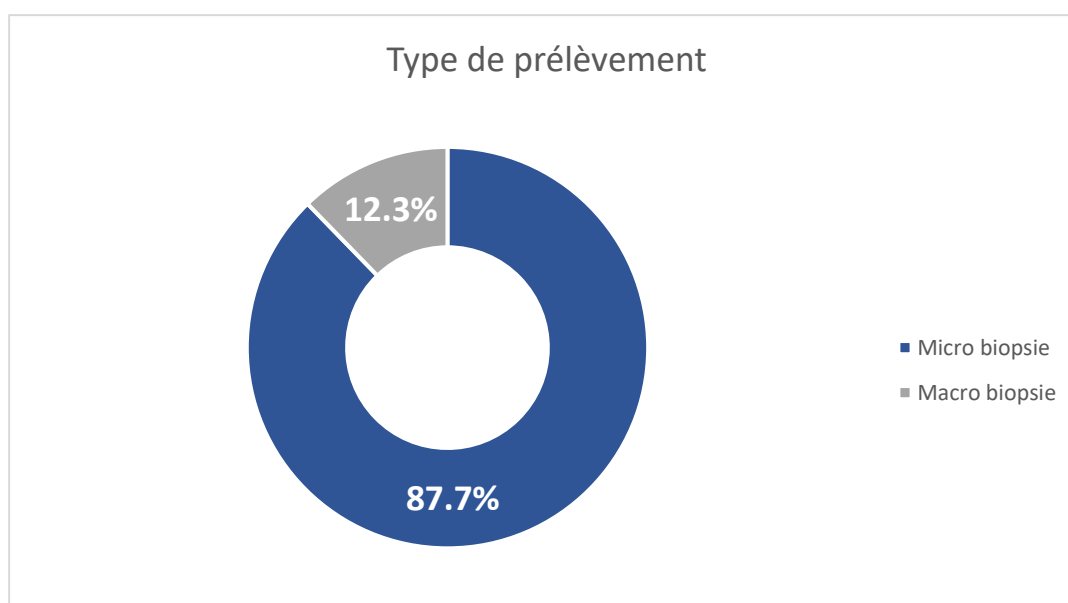


Figure 67 : Type de prélèvement

4.2.2. Type histologique :

Le type histologique a été retrouvé chez patientes. Le carcinome canalaire infiltrant ou de type non spécifique représente la majorité des cas, avec un pourcentage de 70.5% soit 43 cas. Tandis que le type canalaire non infiltrant représente 9.8% soit 6 cas.

Le type lobulaire était moins fréquent, avec 6.6% des cas soit 4 cas pour son type infiltrant et uniquement un seul cas pour son type non infiltrant soit 1.6%.

Les autres types histologiques (mucineux, papillaire) représentent 7 cas soit 11.5%.

Type histologique	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Canalaire infiltrant	43	60.6	70.5
Canalaire non infiltrant	6	8.5	9.8
Lobulaire infiltrant	4	5.6	6.6
Lobulaire non infiltrant	1	1.4	1.6
Autres type histologiques	7	9.9	11.5
Total valide	61	85.9	100
Inconnu	10	14.1	/
Total	71	100	/

Tableau 29 : Type histologique

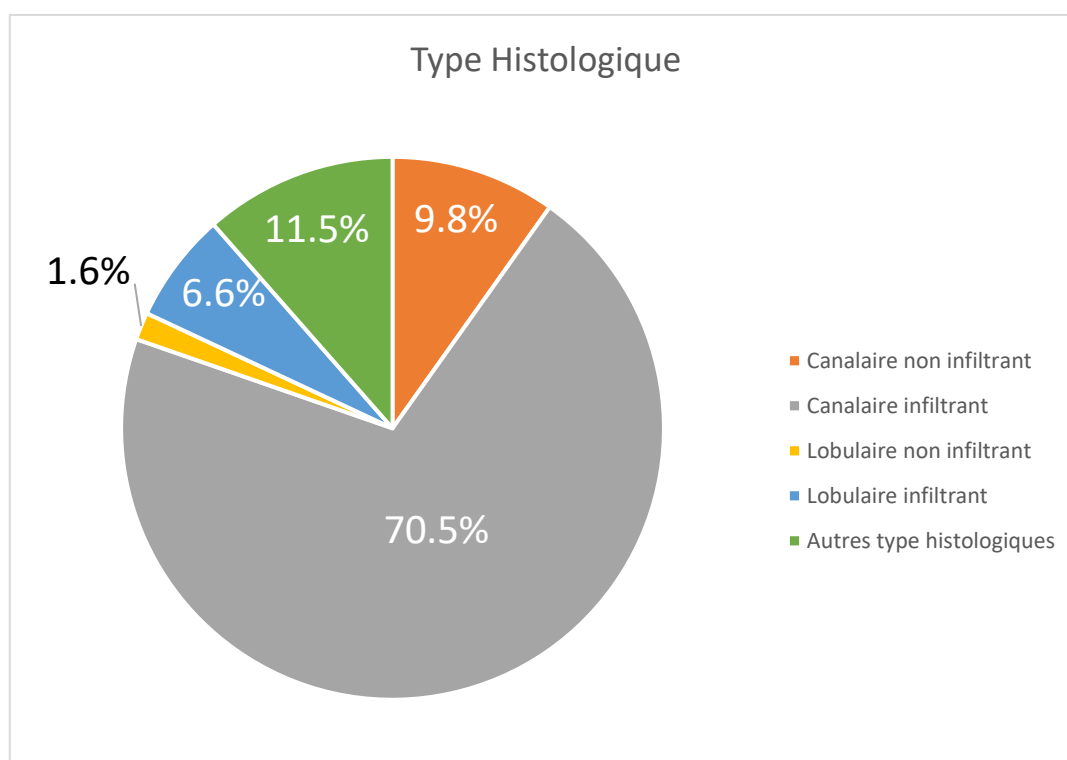


Figure 68 : Type Histologique

4.2.3. Grade histopronostique de Scarf-Bloom et Richardson (SBR) :

Le grade SBR a été précisé chez 42 patientes, soit 54.9% ; dans la majorité des cas il s'agissait d'un SBR II, représentant 92.9 %, suivi d'un SBR III dans 7.1% des cas.

Grade SBR	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
SBR I	0	0	0
SBR II	39	54.4	92.9
SBR III	3	4.2	7.1
Total valide	42	85.2	100
Inconnu	29	40.8	/
Total	71	100	/

Tableau 30 : Grade histopronostique SBR

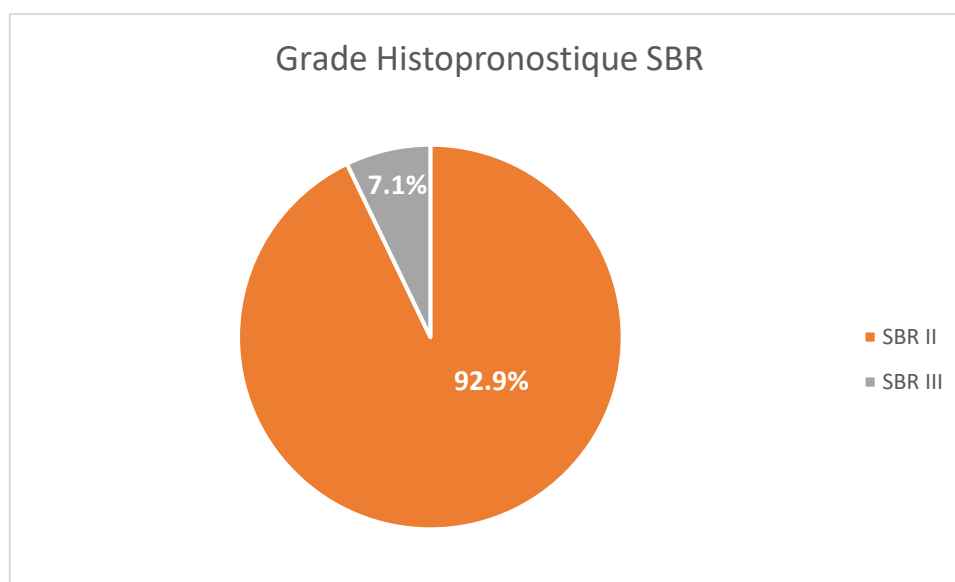


Figure 69 : Grade histopronostique SBR

4.3. Etude biomoléculaire :

L'étude immunohistochimique était présente pour tous les 71 cas de notre étude, ce qui a permis de la répartition selon le statut hormonal RH, le statut HER2 et de retrouver les types moléculaires.

4.3.1. Récepteurs hormonaux (RE / RP) :

Tous les 71 cas de notre étude sont des cas de cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou aux progestérones.

4.3.2. Statut HER2 :

Les récepteurs HER2 étaient Positifs et surexprimés dans chez 13 patientes soit 18.3% des cas.

Statut HER2	Effectifs	Pourcentage
HER2 +	13	18.3
HER2 -	58	81.7

Tableau 31 : Répartition selon le statut HER2

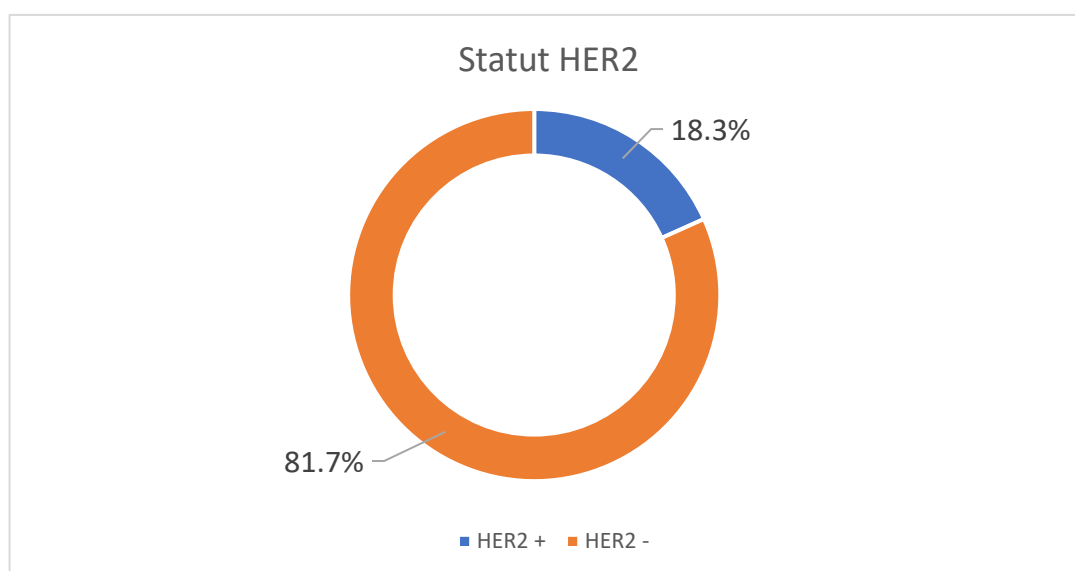


Figure 70 : Statut de HER2

4.3.2. Type moléculaire :

Tous les 71 cas de notre série sont des tumeurs de type luminal exprimant les récepteurs hormonaux (RH). Le type Luminal B est le plus fréquent ; il occupe 78.9% de la série soit 56 cas, dont :

- 60.6% soit 43 cas sont des tumeurs de sous type luminal B RH+/HER2-
- 18.3% soit 13 cas sont des tumeurs de sous type luminal B RH+/HER2+

Le type luminal A est présent dans 21.1 % de notre série, soit 15 cas.

Type moléculaire	Effectifs	Pourcentage
Luminal A	15	21.1
Luminal B (RH+/HER2-)	43	60.6
Luminal B (RH+/HER+)	13	18.3
Total	71	100

Tableau 32 : Type moléculaire

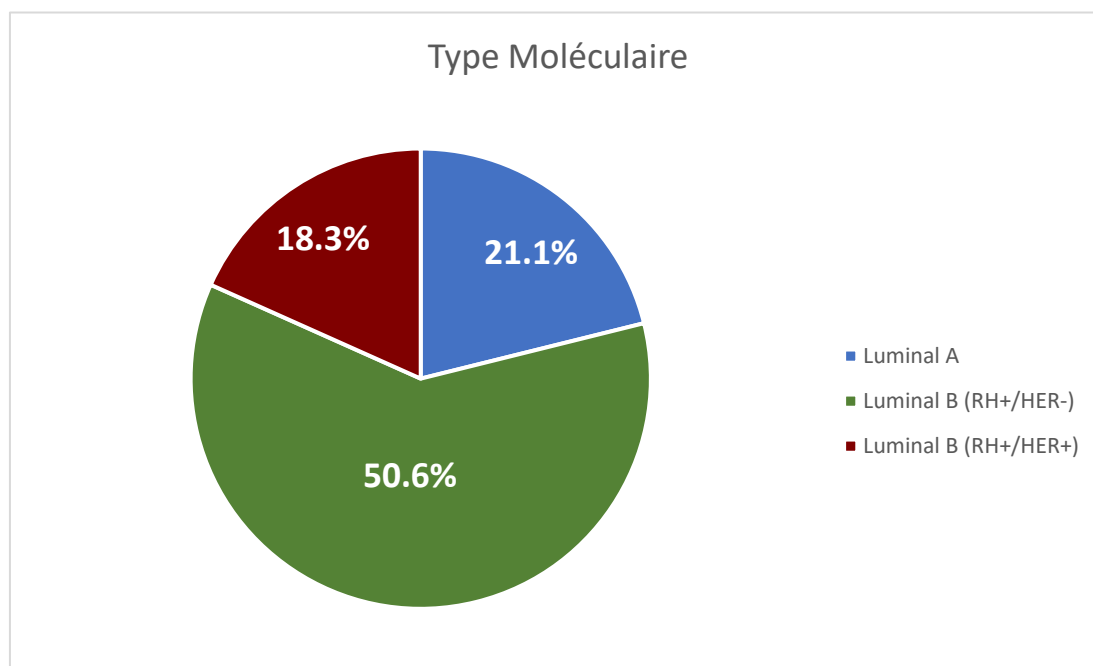


Figure 71 : Type moléculaire

5. Modalités thérapeutiques :

5.1. Traitement locorégional :

5.1.1. Chirurgie :

La majorité des patientes ont bénéficié d'un acte chirurgical que soit radical ou conservateur, c'était dans 73.2% soit 52 patientes. Tandis que la chirurgie était prévue ou n'était pas encore faite chez 19 patientes soit 27.8%.

Selon le type de chirurgie, la chirurgie radicale était l'opération la plus fréquemment utilisée, elle a été réalisée chez 47 patientes, soit 90.38%. La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie ou de zonectomie a été réalisée chez 05 patientes uniquement, soit 9.61%.

Chirurgie	Effectifs	Pourcentage
Faite	52	73.2
Prévue ou non encore faite	19	27.8
Total	71	100

Tableau 33 : La chirurgie

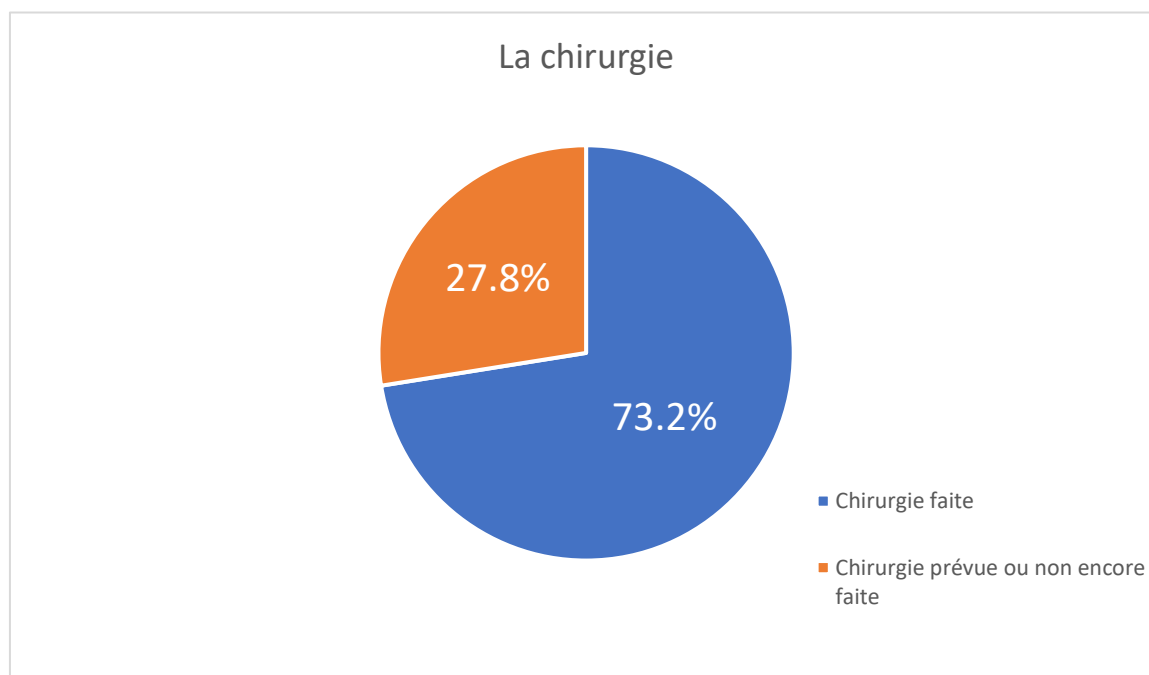


Figure 72 : La chirurgie

Type de chirurgie	Effectifs	Pourcentage
Chirurgie radicale	47	90.38
Chirurgie conservatrice	05	9.61
Total	52	100

Tableau 34 : Type de chirurgie

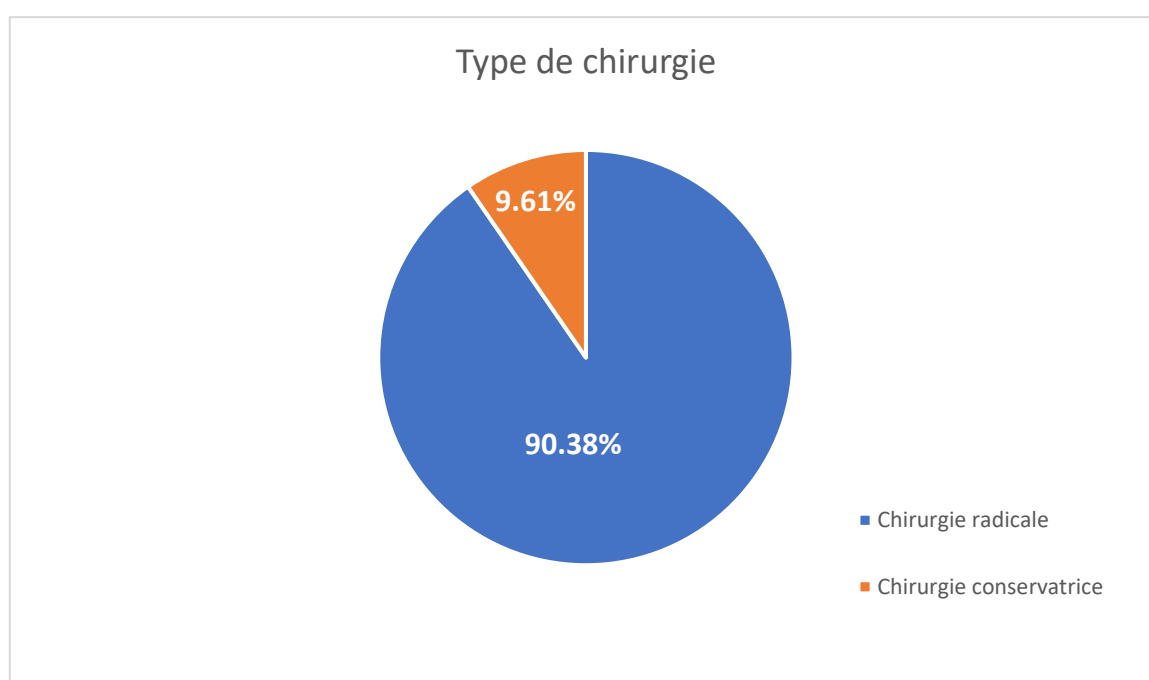


Figure 73 : Type de chirurgie

5.1.2. Curage ganglionnaire

Parmi les 52 patientes qui ont bénéficié d'un acte chirurgical, 41 patientes d'elles ont bénéficié d'un curage ganglionnaire associé, soit 78.85% des cas.

Curage ganglionnaire	Effectifs	Pourcentage
Fait	41	78.85
Non Fait	11	21.15
Total	52	100

Tableau 35 : Curage ganglionnaire

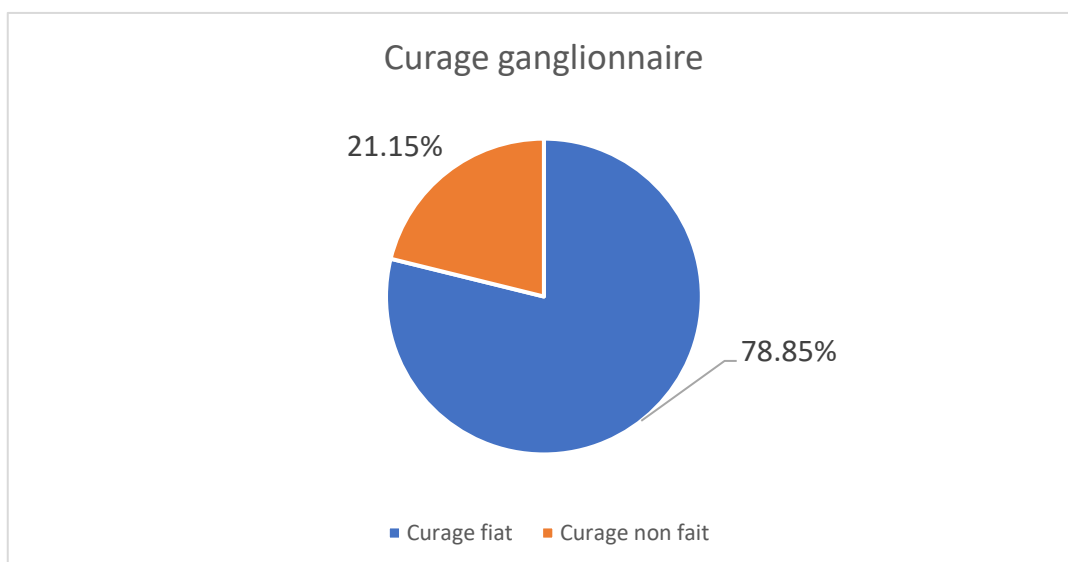


Figure 74 : Curage ganglionnaire

5.1.3. Radiothérapie :

La situation envers la radiothérapie a été évaluée chez 50 patientes, dont 30 patientes soit 60% ont bénéficié d’une radiothérapie.

Radiothérapie	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Oui	30	42.3	60
Non	20	28.2	40
Total valide	50	70.4	100
Inconnu	21	29.6	/
Total	71	100	/

Tableau 36 : Radiothérapie

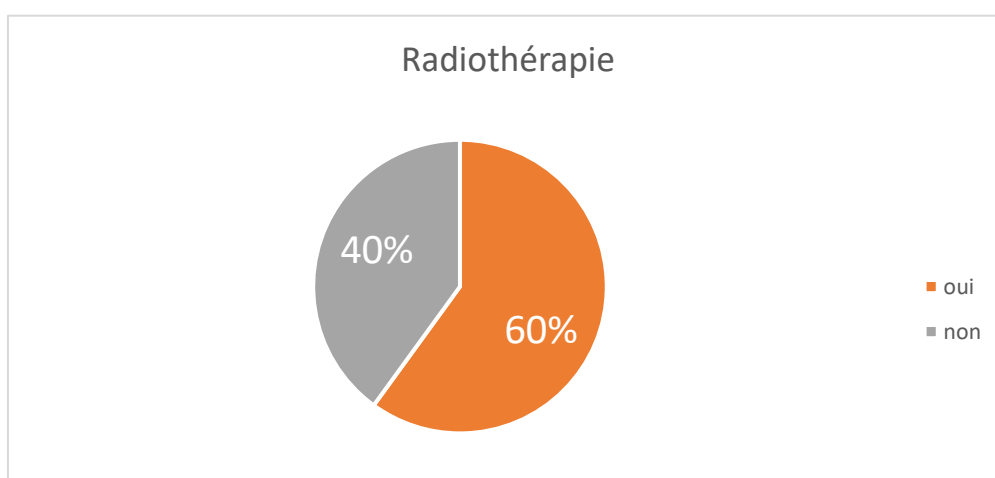


Figure 75 : Radiothérapie

5.2. Traitement général :

5.2.1. Chimiothérapie :

Les statut envers la chimiothérapie était possible à vérifier chez 56 patientes parmi les 71. Une chimiothérapie a été réalisé chez 52 patientes soit 92.9% ; dont :

37 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante soit 66.1%

13 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante soit 23.2%

02 patientes uniquement ont bénéficié des deux modalités de de chimiothérapie, néoadjuvante et adjuvante à la fois soit 3.6%

Chimiothérapie	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Adjuvante	37	52.11	66.1
Néoadjuvante	13	18.3	23.2
Adjuvante et néoadjuvante	2	2.8	3.6
Non réalisée	4	5.6	7.2
Total valide	56	78.9	100
Inconnue	15	21.1	/
Valide	71	100	/

Tableau 37 : Chimiothérapie

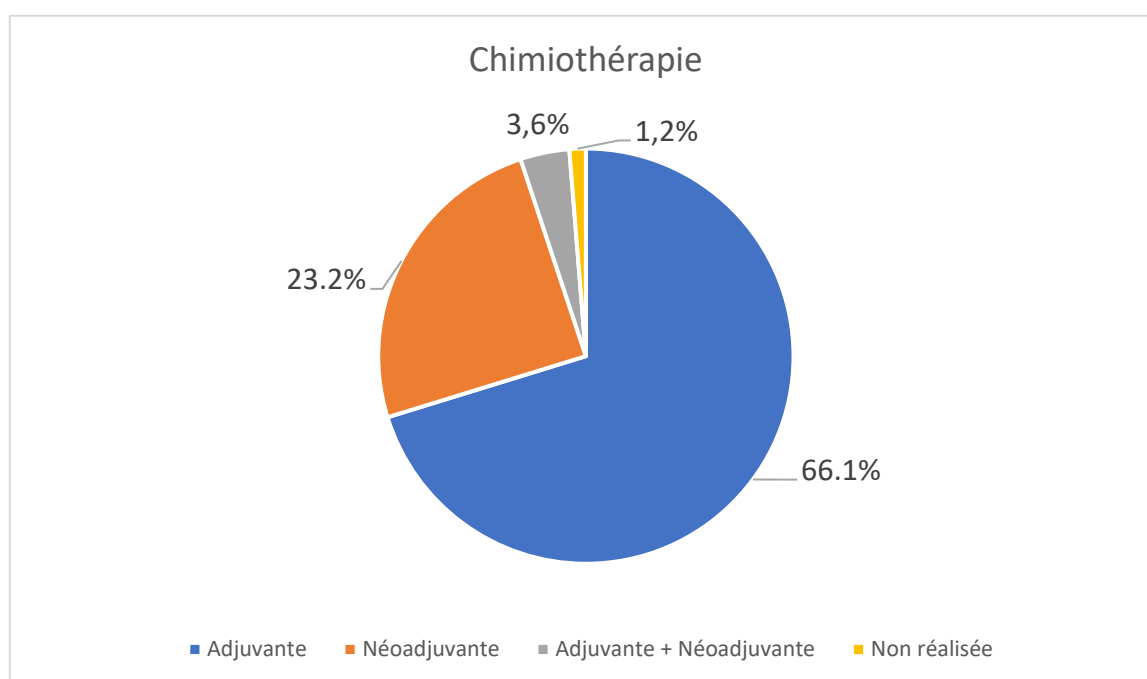


Figure 76 : Chimiothérapie

5.2.2. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée est a été indiquée chez 9 patientes, soit 12.7%

Thérapie ciblée	Effectifs	Pourcentage
Oui	9	12.7
Non	62	87.3
Total	71	100

Tableau 38 : Thérapie ciblée

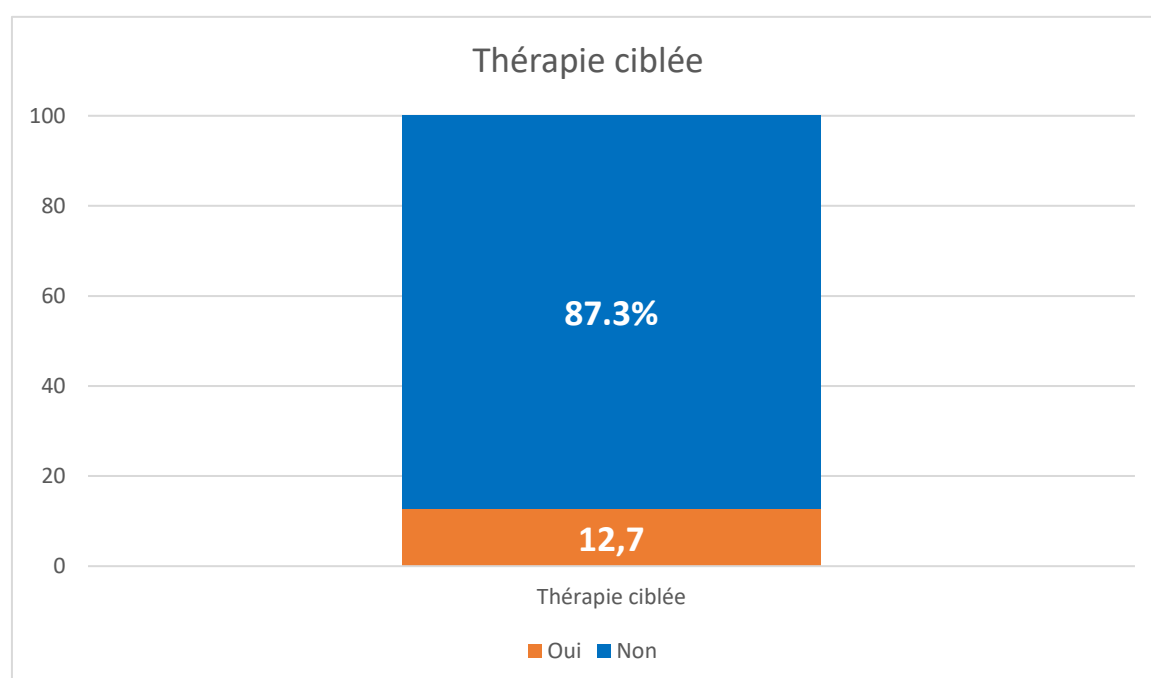


Figure 77 : Thérapie ciblée

5.2.3. Hormonothérapie :

Le statut envers le bénéfice d'une hormonothérapie était clair pour 53 patientes dont 47 patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie soit 88.7%, dont :

44 patientes soit 83% ont bénéficié d'une hormonothérapie adjuvante

2 patientes soit 3.8% ont bénéficié d'une hormonothérapie néoadjuvante

Une seule patiente a bénéficié des deux modalités d'hormonothérapie, adjuvante et néoadjuvante à la fois.

Hormonothérapie	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Adjuvante	44	61.9	83
Néoadjuvante	2	2.8	3.8
Adjuvante et néoadjuvante	1	1.4	1.9
Prévue ou non encore réalisée	6	8.5	11.3
Total valide	53	74.6	100
Inconnue	18	25.4	/
Valide	71	100	/

Tableau 39 : Hormonothérapie

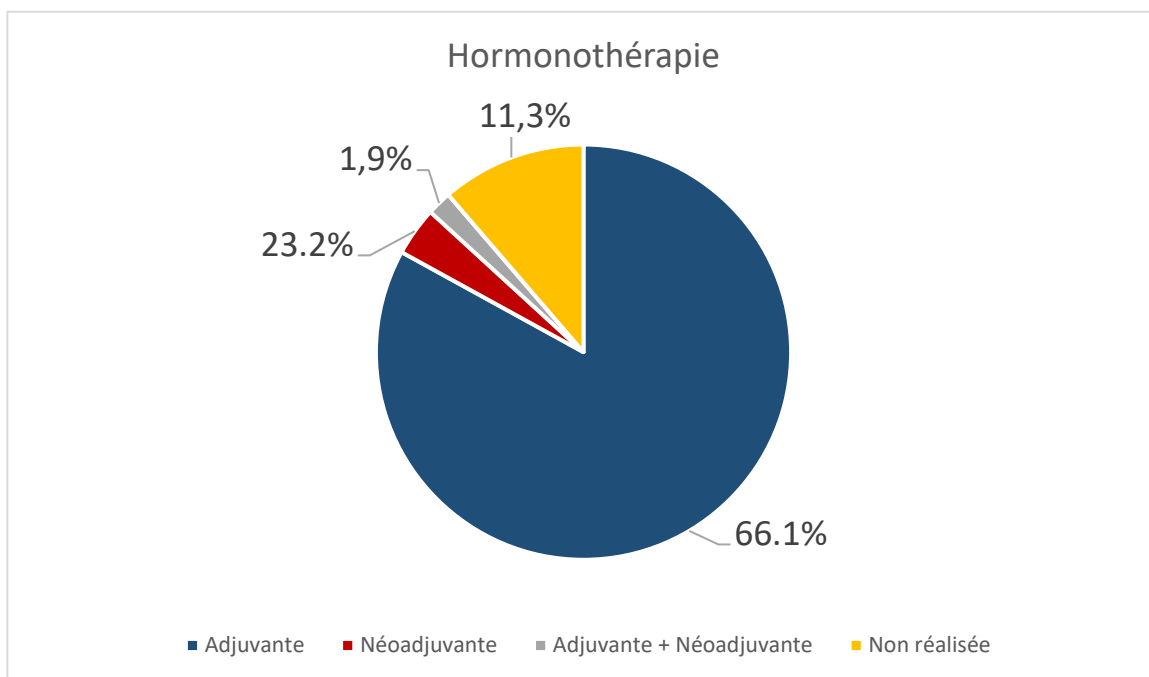


Figure 78 : Hormonothérapie

6. Evolution et notion de rechute

L'évolution de la maladie et de rechute étaient évalués chez 50 patientes parmi les 71 patientes de la série étudiée.

6.1. Evolution post thérapeutique :

L'évolution de la maladie après le traitement était possible à évaluer chez 50 patientes, dont 40 patientes soit 80% avaient eu une évolution favorable.

Evolution post thérapeutique	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Favorable	40	56.3	80
Défavorable	10	14.1	20
Total valide	50	70.4	100
Inconnu	21	29.6	/
Total	71	100	/

Tableau 40 : Evolution de la maladie

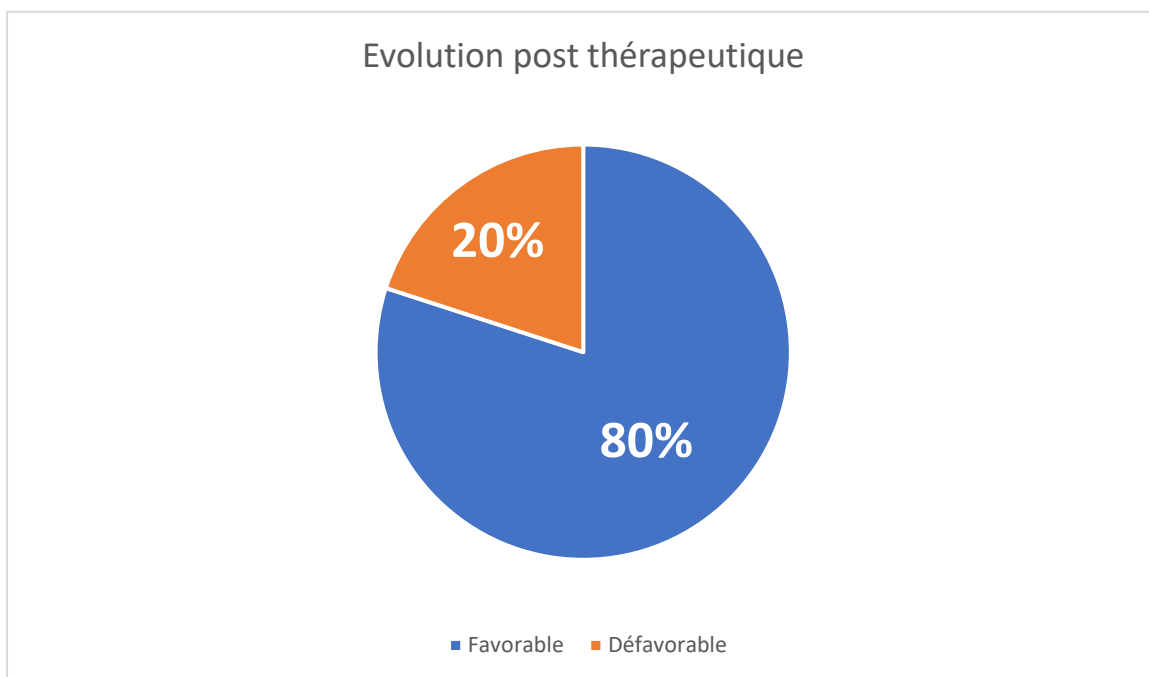


Figure 79 : Evolution

6.2. Notion de rechute :

Parmi les 50 patientes dont l'état était évalué pour l'évaluation de la maladie, 76%% d'elles infirment tout type de rechutes, tandis que 24% des patientes étaient victimes de rechutes à type de récurrence locorégionale ou de métastases à distance. Dont :

10 rechutes à type de métastase à distance, soit 20%

Une rechute à type ganglionnaire et une rechute à type de sein controlatéral soit 1.4% pour chacun d'eux.

Rechute	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Non	38	53.5	76
Ganglionnaire	1	1.4	2
Sein controlatéral	1	1.4	2
Métastase à distance	10	14.7	20
Total valide	50	70.4	/
Inconnu	21	29.6	/
Total	71	100	/

Tableau 41 : Rechute

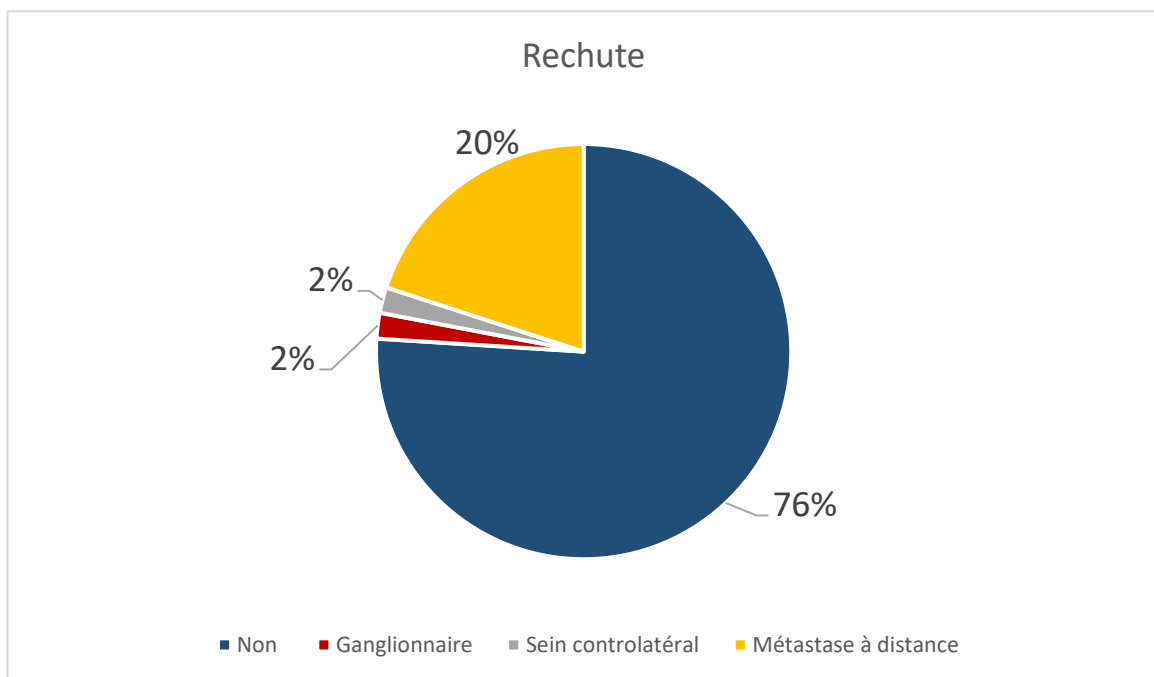


Figure 80 : Rechute

7. Hormonothérapie et observance thérapeutique :

Parmi 47 les patientes ayant confirmé suivre un traitement hormonal, l'évaluation de l'hormonothérapie en termes d'effets secondaires et l'évaluation du taux d'observance du traitement ont été possibles pour 35 patientes.

7.1. Hormonothérapie :

7.1.1. Type d'hormonothérapie :

Pour toutes les patientes, le type d'hormonothérapie suivi était l'hormonothérapie médicamenteuse. 28 patientes soit 80 % ont bénéficié d'un traitement hormonal de type aménorrhée chimio induite, dont 17 Patientes soit 48.6% sous antiœstrogène, le Tamoxifène et 11 Patientes soit 31.4% sous inhibiteur de l'aromatase, l'Anastrozole ; Contre 7 patientes soit 20% sous association d'un analogue LHRH, le Zoladex et le Tamoxifène.

Type d'hormonothérapie	Effectifs	Pourcentage
Antiœstrogène (Tamoxifène)	17	48.6
Inhibiteur de l'aromatase (Anastrozole)	11	31.4
Association Analogue LHRH (Goséréline) et Antiestrogène (Tamoxifène)	7	20
Total	35	29.6

Tableau 42 : Type d'hormonothérapie

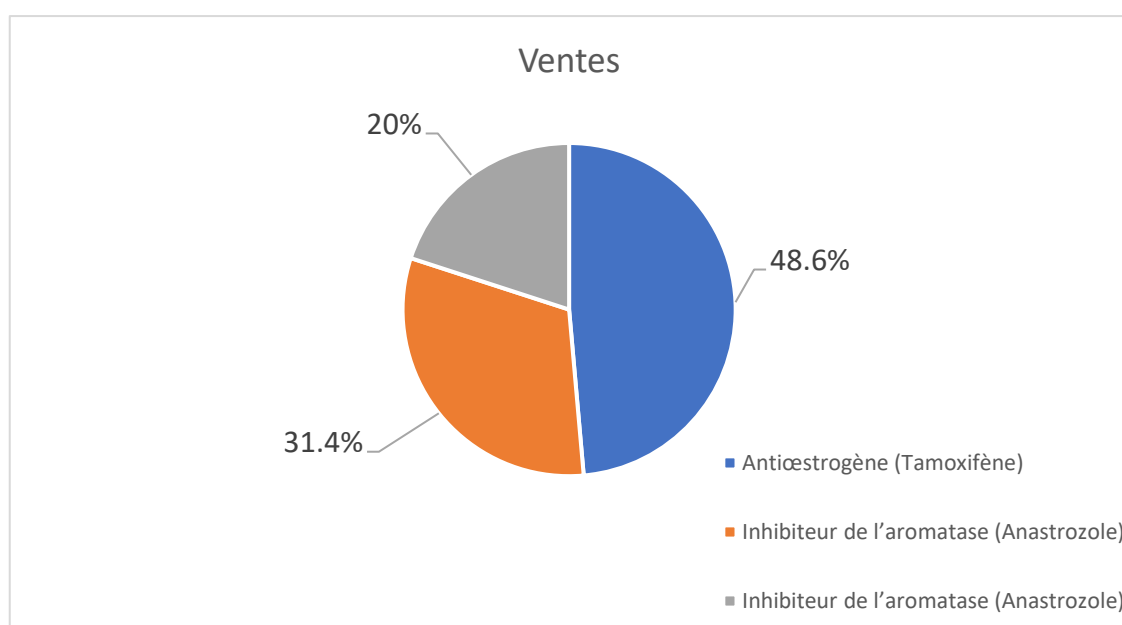


Figure 81 : Type d'hormonothérapie

7.1.2. Durée sous hormonothérapie :

En termes de la durée sous hormonothérapie, les patientes ont été catégorisées en cinq catégories :

- 1- Durée de 0 à 12 mois
- 2- Durée de 12 à 24 mois
- 3- Durée de 24 à 36 mois
- 4- Durée de 36 à 48 mois
- 5- Durée de 48 à 60 mois

11 patientes soit 31.5% avaient une durée moins d'un an ; Une durée entre 36 et 48 mois était retrouvée chez 9 patientes soit 25.7%, le même nombre des patientes avaient une durée comprise entre 48 et 60 mois. Et seulement 6 patientes soit 17.1% avaient une durée entre 12 et 24 mois.

Durée sous hormonothérapie	Effectifs	Pourcentage
Durée de 0 à 12 mois	11	31.5
Durée de 12 à 24 mois	6	17.1
Durée de 24 à 36 mois	0	0
Durée de 36 à 48 mois	9	25.7
Durée de 48 à 60 mois	9	25.7
Total	35	100

Tableau 43 : Durée sous hormonothérapie

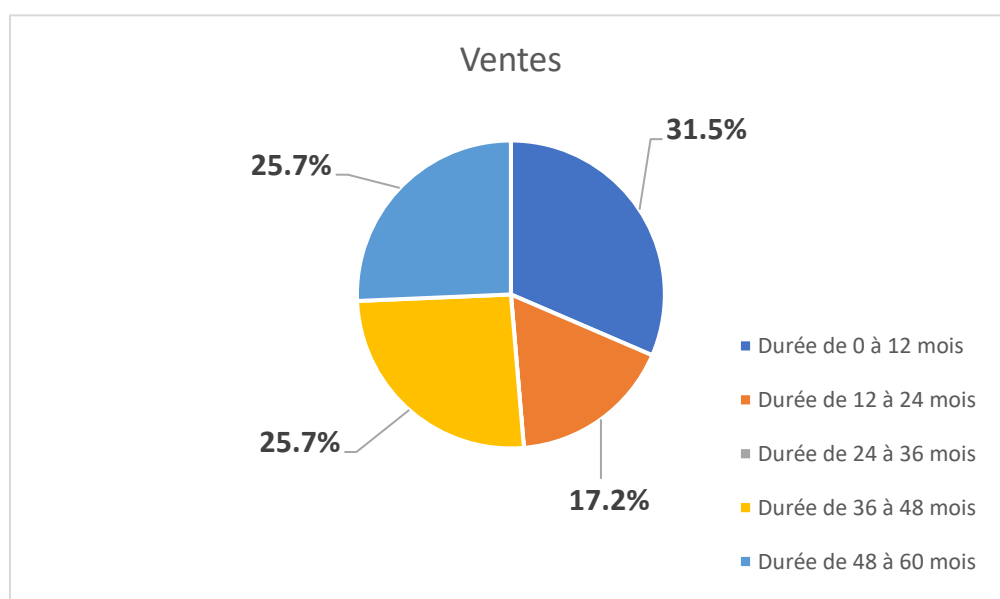


Figure 82 : Durée sous hormonothérapie

7.1.3. Effets indésirables de l'hormonothérapie :

Les effets secondaires ressentis par les patientes ont été évalués en fonction de chaque molécule ou association de molécules suivi par les patientes, à cet égard, les 35 patientes ont été catégorisées en trois catégories :

1/ Patientes sous Tamoxifène, au nombre de 17 patientes

2/ Patientes sous Anastrozole, au nombre de 11 Patientes

3/ Patientes sous Association de Goséréline et Tamoxifène, au nombre de 7 Patientes

Les effets secondaires ont été évalués en termes de type d'effet secondaire, de leur délai d'apparition et de leur évolution dans le temps.

7.1.3.1. Les effets indésirables rapportés :

La fréquence des effets indésirables déclarés en fonction de molécule suivi est rapportée dans le Tableau 37.

En analysant les fréquences des effets indésirables, il se voit que pour les trois catégories, il n'y a aucun cas dans lequel aucun effet indésirable n'est rapporté.

Concernant les patientes sous Tamoxifène, Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue (94.1%), la prise ou perte du poids (88.2%), les bouffées de chaleurs (88.2%), les métrorragies (88.2%) et les troubles visuels (88.2%). L'anomalie de densité osseuse était rapportée chez 12 patientes soit 70.6%, et des troubles de l'humeur et des notions d'insomnie ont été rapporté chez 10 et 8 patientes, soit 58.5% et 47.1% respectivement. Le reste des effets indésirables est rapporté dans le tableau ci-dessous.

Pour l'Anastrozole, les effets secondaires majeurs étaient les troubles musculo-squelettiques (90.9%), la fatigue (63.6) et l'insomnie (63.6). Des bouffées de chaleur, des troubles visuels et des anomalies de densité osseuse, chacun d'eux était rapporté chez 6 patientes soit 54.5% ; Et la métrorragie était présente chez 4 patientes soit 36.4%.

Pour les patientes sous l'association du Goséréline et le Tamoxifène, les effets indésirables les plus marqués sont la fatigue et la métrorragie avec un pourcentage de 85.7% pour chacun des deux. Une prise ou perte de poids et des bouffées de chaleur ont été retrouvée chez 5 patientes soit 71.4% ; Et aucune patiente n'a rapporté une notion de dyspareunie. Le reste des effets secondaire sont rapportés dans le tableau ci-dessous

Effet indésirable	Tamoxifène n = 17	Anastrozole n = 11	Association (Goséréline + Tamoxifène) n = 7
Aucun effet indésirable rapporté n (%)	0 (0)	0 (0)	0(0)
Nombre médian des effets indésirables rapportés	7 [2-11]	5 [2-12]	6 [3-7]
Fatigue n (%)	16 (94.1)	7 (63.6)	6 (85.7)
Prise ou perte du poids n (%)	15 (88.2)	3 (27.3)	5 (71.4)
Bouffée de chaleur n (%)	15 (88.2)	6 (54.5)	5 (71.4)
Métrorragie n (%)	15 (88.2)	4 (36.4)	6 (85.7)
Troubles visuels n (%)	14 (82.4)	6 (54.5)	2 (28.6)
Anomalie de densité osseuse n (%)	12 (70.6)	6 (54.5)	2 (28.6)
Effets orexigènes n (%)	11 (64.7)	1 (9.1)	2 (28.6)
Troubles de l'humeur n (%)	10 (58.8)	2 (18.2)	3 (42.9)
Insomnie n (%)	8 (47.1)	7 (63.6)	3 (42.9)
Baisse de libido n (%)	7 (41.2)	2 (18.2)	2 (28.6)
Troubles musculo-squelettiques n (%)	4 (23.5)	10 (90.9)	4 (57.1)
Sueurs nocturnes n (%)	3 (17.6)	2 (18.2)	3 (42.9)
Nausées et vomissements n (%)	3 (17.6)	1 (9.1)	3 (42.9)
Dyspareunie n (%)	2 (1.7)	1 (9.1)	0 (0)
Sècheresse vaginale	0(0)	3 (27.3)	1 (14.3)

Tableau 44 : Effets indésirables rapportés par rapport au type de molécule suivi

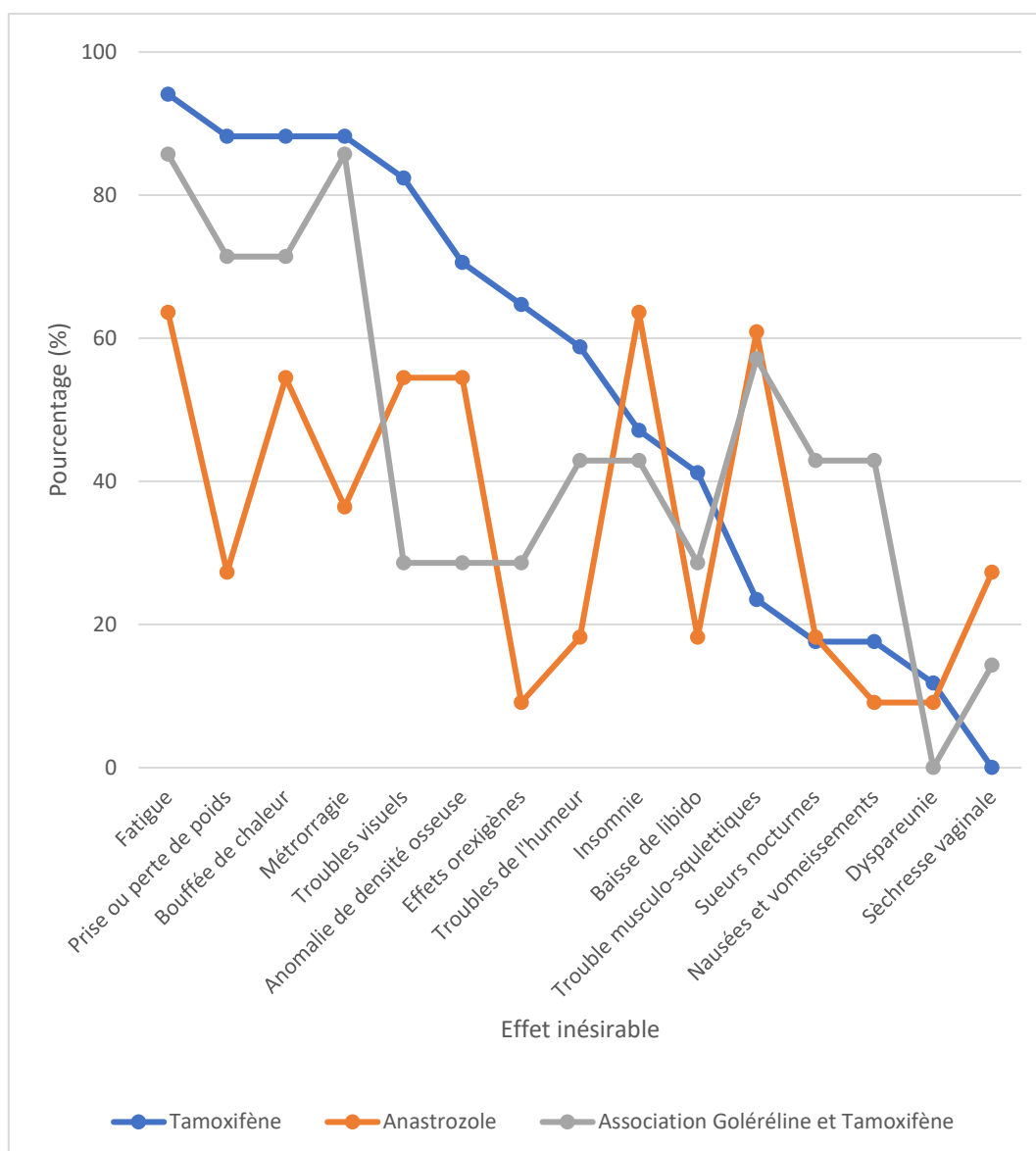


Figure 83 : Effets indésirables rapportés par rapport au type de molécule suivi

7.1.3.2. Délai d'apparition des effets indésirables :

Selon les données rapportées, nous avons divisé les délais d'apparition des effets secondaires en trois ; délai durant le premier mois, délai compris entre le premier et le sixième mois et un délai après le sixième mois.

Pour les trois catégories des patientes, le délai d'apparition des effets indésirables pour la majorité était la période entre le premier et le sixième mois. Tandis que aucun d'effets indésirables n'étaient rapportés dans le premier mois pour les patientes sous l'association Goséréline et Tamoxifène, et dans la période après le sixième mois pour les deux autres catégories des patientes.

Pour les patientes sous Anastrozole, près de la moitié des patientes (45.5%) affirme avoir ressenti des effets indésirables pendant le premier mois, et seulement 3 patientes sous tamoxifène sois 17.6 % des effets indésirables dans le même délai.

Délai d'apparition des effets indésirables	Tamoxifène n = 17	Anastrozole n = 11	Association (Goséréline + Tamoxifène) n = 7
Durant le premier mois n (%)	3 (17.6)	5 (45.5)	0 (0)
Entre le Premier et le sixième mois n (%)	14 (82.4)	6 (54.5)	4 (57.1)
Après le sixième mois n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)
Total	17 (100)	11 (100)	7 (100)

Tableau 45 : Délai d'apparition des effets indésirables

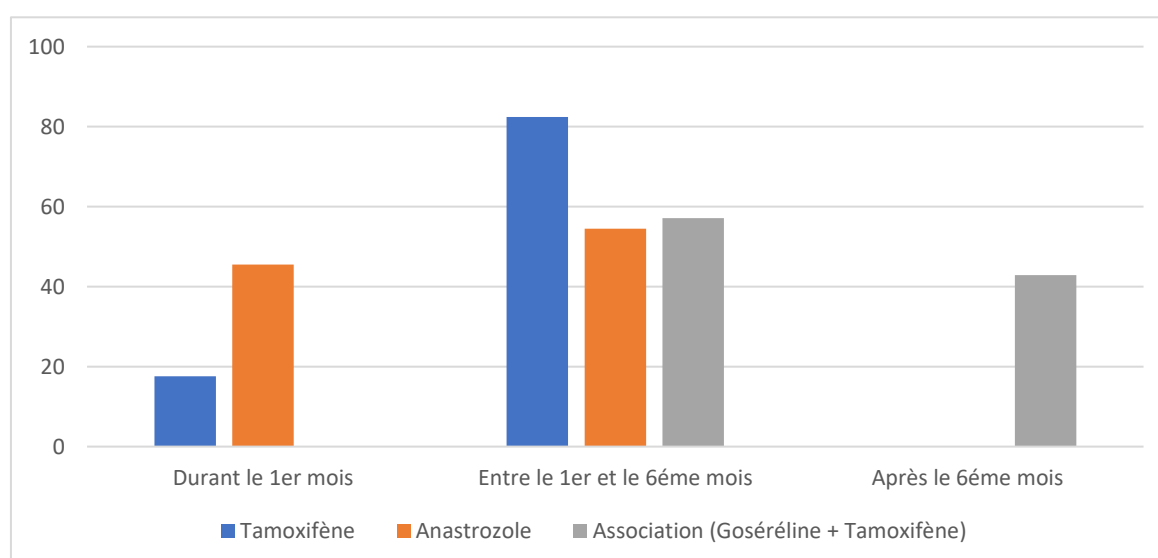


Figure 84 : Délai d'apparition des effets indésirables

7.1.3.3. Evolution des effets indésirables :

L'évolution des effets secondaires a été évaluée en termes de leur persistance, de leur apparition intermittente ou de leur disparition dès leur première apparition chez les patientes. Pour les trois catégories des patientes, les effets indésirable évoluaient de façon intermittente, et une persistance des effets secondaires a été rapportée chez 4 patientes sous tamoxifène, 4 patientes sous Anastrozole et une seule patiente sous association (Goséréline et Tamoxifène) soit 23.5%, 36.4% et 14.3% respectivement ; Tandis qu'une disparition totale des effets indésirable après leur premier accès était rapportée par 5 patientes sous tamoxifène et une seule patiente sous Anastrozole soit 29.4% et 9.1% respectivement. Aucune patiente sous association de Goséréline et Tamoxifène n'a apporté une disparition totale des effets indésirable ressenties.

Evolution des effets indésirables	Tamoxifène n = 17	Anastrozole n = 11	Association (Goséréline + Tamoxifène) n = 7
Persistance n (%)	4 (23.5)	4 (36.4)	1 (14.3)
Evolution Intermittente n (%)	8 (47.1)	6 (54.5)	6 (85.7)
Disparition n (%)	5 (29.4)	1 (9.1)	0 (0)
Total	17 (100)	11 (100)	7 (100)

Tableau 46 : Evolution des effets indésirable

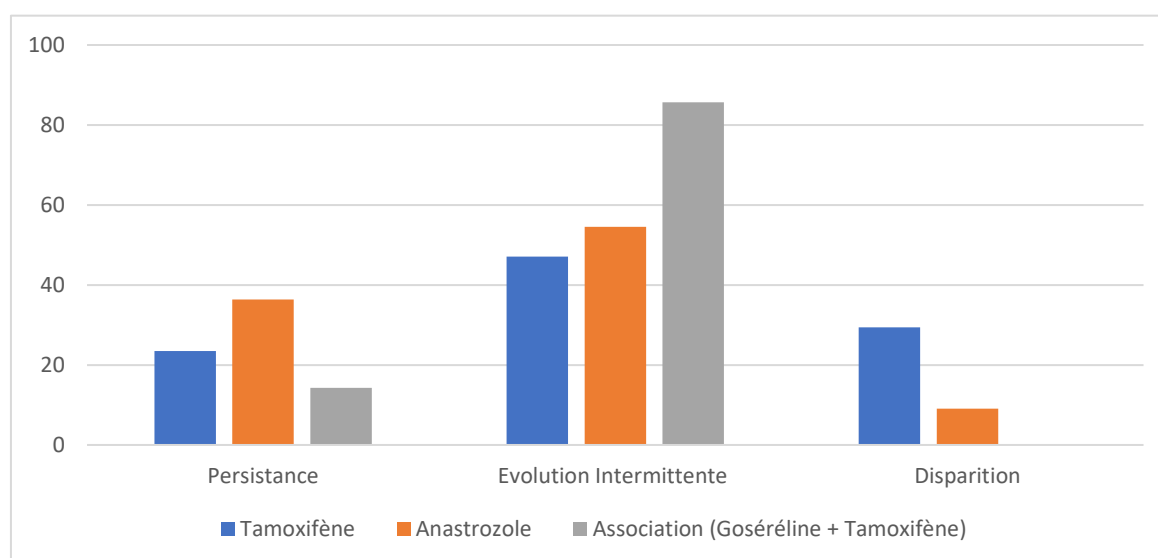


Figure 85 : Evolution des effets indésirables

7.2. Observance du traitement :

L'évaluation de taux d'observance et adhérence au traitement hormonal a été fait pour les 35 patientes à l'aide de questionnaire du Girerd et questionnaire du Morisky.

7.2.1. Selon le questionnaire de Girerd :

Selon le questionnaire de Girerd, la majorité des patientes avaient une bonne adhésion au traitement soit 68.6%, et 10 patientes soit 28.6% avaient un problème d'adhérence ; Et une seule patiente uniquement avait une mauvaise adhérence.

Adhérence au traitement	Effectifs	Pourcentage
Bonne adhérence	24	68.6
Problème d'adhérence	10	28.6
Mauvaise adhérence	1	2.8
Total	35	100

Tableau 47 : Observance au traitement selon le questionnaire de Girerd

7.2.1. Selon le questionnaire de Morisky :

La majorité des patientes avaient une bonne observance à l'hormonothérapie, soit 80% des patientes, contre 6 patientes qui avaient une moyenne observance soit 17.2% ; Et comme chez le questionnaire de Girerd, une seule patiente avait une mauvaise observance.

Observance	Effectifs	Pourcentage
Bonne observance	28	80
Observance moyenne	6	17.2
Mauvaise Observance	1	2.8
Total	35	100

Tableau 48 : Observance au traitement selon le questionnaire de Morisky

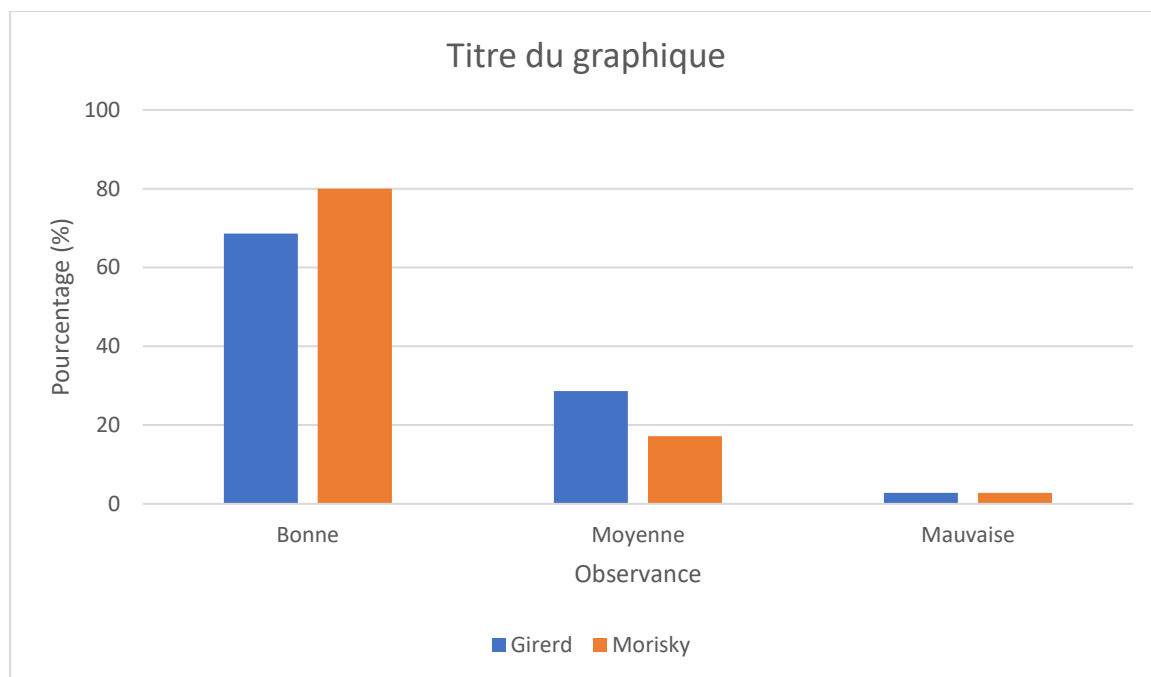


Figure 86 : Observance au traitement selon les questionnaires de Girerd et de Morisky

IV. DISCUSSION :

Nous avons apporté dans cette étude 71 cas de cancer du sein RH+ sur une période de 03 ans. Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle descriptive transversale monocentrique menée dans le service d'oncologie de l'établissement public hospitalière de KSAR-EL-HIRANE sur une période de trois ans allant du 01/03/2021 au 01/03/2024.

1. Prévalence du cancer du sein RH+

La prévalence du cancer du sein RH+ était de **69.6%** dans notre étude ; Cela représente plus de deux tiers (2/3) des cas du cancer du sein, diagnostiqués, suivis et pris en charge au niveau de ce service (71 cas de cancer du sein RH+/102 cas de cancer du sein). De façon général, la prévalence du cancer du sein RH+ i.e. qui présente des récepteurs hormonaux, est globalement fréquente dans les différentes séries publiées⁹⁸. Et notre résultat est en concordance avec les données de la littérature⁹⁹ et des études menées au niveau national et mondial. Elle était estimée de 71,96% dans l'étude de BOUAZIZ H. et al¹⁰⁰ qui concerne le cancer du sein chez les femmes de sud-algériennes et de 70.86% dans l'étude de DJOUNIDI et al mené au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran (HMRUO)¹⁰¹. Et au niveau des pays de voisinage elle était estimée de 69,3% en Tunisie dans l'étude de N. Mahjoub & al¹⁰² et de 64.6% au Maroc dans l'étude de ROUAD et al¹⁰³.

2. Profil épidémiologique et facteurs de risque :

L'âge : L'âge est un facteur de risque majeur du cancer du sein. Il est prouvé que l'incidence du cancer du sein augmente nettement avec l'âge. Même s'il peut atteindre des femmes à des âges différents. Le risque de cancer du sein chez la femme jeune est peu fréquent. Le cancer du sein se développe le plus souvent après 50 ans. C'est la raison pour laquelle toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans sont invitées à participer au dépistage organisé. En Europe, la moyenne d'âge est de 60 ans avec un pic de fréquence entre 60 et 64 ans^{104 105 106}, alors que dans notre série l'âge moyen était de 52.69 ans, extrêmes [32 ans - 74 ans] et la tranche d'âge majoritairement touchée était la tranche d'âge (50 - 59) ans avec un taux de 39.3% des cas. Ce résultat est en concordance avec les données de la littérature¹⁰⁷ et les valeurs rapportées dans les autres séries Algériennes telle que l'étude de DJOUNIDI et al où l'âge moyen était 51,67 ans et l'étude de BESSAIH et HOUTI menée dans l'ouest algérien¹⁰⁸. Il est également proche des valeurs rapportées dans les pays de voisinage, En Tunisie⁵ l'âge moyen était 51 ans avec une pic de fréquence entre 50 et 59 ans, et en Maroc¹⁰⁹ l'âge moyen était de 51.6 ans. Ceci peut

être expliqué par une répartition particulière de la pyramide des âges en Algérie et dans les pays en voie de développement en général, en faveur d'une population plus jeune par rapport aux pays occidentaux¹¹⁰.

L'âge de diagnostic : Le moyen age de diagnostic dans notre étude était de 49.13 ans. Ce qui rejoint le résultat de l'étude de BOUAZIZ.H et al qui a objectivé un age moyen du diagnostic de 48,03 ans et l'étude de H. NAJJAR et A. EASSON intitulée : "Age at diagnosis of breast cancer in Arab nations¹¹¹" et qui a objectivé un age moyen de diagnostic de 48 ans. Cependant, ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle le cancer du sein pourrait se manifester à un âge plus précoce chez les femmes arabes. Mais, cela peut toutefois être attribué en grande partie à la structure jeune de la population. En plus de l'âge médian de la population plus jeune, les femmes algériennes et arabes âgées sont également susceptibles d'être sous-représentées et plus fréquemment sous-diagnostiquées dans les analyses pertinentes, car elles sont moins susceptibles d'obtenir une mammographie ou de consulter un médecin pour une maladie du sein.

Obésité : Une notion d'obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) était présente chez 19.7% des cas dans notre étude. Ce résultat rejoint le résultat de l'étude de S. BAROUAGUI et al (Surpoids et cancer du sein dans l'ouest algérien¹¹²), qui a objectivé 16.62% des cas d'obésité, Et il est légèrement inférieur à celui de LOTE et al qui a été signalé une obésité chez 24,5% des cas¹¹³.

De plus, l'obésité a toujours été considérés comme un des facteurs de risque chez les femmes ménopausées, car chez elles, les tissus adipeux sont en effet l'unique source de production d'estrogènes et c'est par ce mécanisme que le risque de cancer du sein augmenterait. En revanche, en préménopause le tissu adipeux agirait comme capteur d'hormones (Lote et al., 2016).

Age de ménarche :

L'âge moyen de ménarche dans notre série était de 13.3 ans, ce résultat rejoint celle de l'étude de N. BESSAIH dans l'ouest Algérien. Les patientes qui ont eu leur ménarche avant 12 ans était de 3.7%, ce résultat est nettement inférieur à celui de l'étude de menée au niveau du service d'oncologie de l'Hôpital Mohammed Esseddik Ben Yahia à Jijel¹¹⁴ (31.4%) et inférieur à celui trouvé en France (37,6%) (Merviel et al. 2011)¹¹⁵. La raison derrière cette différence notable est que dans ces études, l'âge de 12 ans était considéré comme faisant partie de la catégorie de la ménarche précoce. C'est-à-dire une age de ménarche précoce soit moins ou égal

12 ans ; Alors que nous avons considéré dans notre étude un âge précoce de ménarche étant complètement moins de 12 ans. Et quand on considère un âge de ménarche précoce égal ou moins de 12 ans, on obtient un taux de 30.2% qui est concordant avec à celui de BOUDRA.I et al près de celui trouvé en France. Selon la littérature, les ménarches précoces est associée à une incidence plus élevée de cancer du sein.

Nature du cycle menstruel : Un cycle menstruel irrégulier était présent dans **16.6%** des cas, qui est un taux légèrement supérieur à celui trouvé dans l'étude de R. SENHADJI et al¹¹⁶ (10.1% des cas).

Ménopause : Dans notre étude, 79.2% des patientes sont ménopausées et 72.2% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic. L'âge moyen à la ménopause était de 46.56 ans. Ce résultat rejoint celui de de N. BESSAIH (âge moyen de ménopause : 49.9 ans). Et une ménopause tardive (après 52 ans) a été retrouvé chez 13.9% des patientes. Ce résultat est concordant à ce de BOUDRA.I et al qui a objectivé un taux de 14.1% de ménopause tardive. Selon l'étude de Espié et al. 2012, un âge tardif de la ménopause ressort comme facteur de risque de développer un cancer du sein

Situation matrimoniale : Le taux des patientes mariées dans notre étude était de 92% ce qui est concordant et légèrement supérieur à celui retrouvé dans l'étude de R. SENHADJI et al (82.9%).

Nulliparité : Dans notre étude la nulliparité était présente seulement chez 10.2% des cas, un taux qui rejoint l'étude de R. SENHADJI et al où la nulliparité était retrouvée chez 12.7% des cas et l'étude menée en Tunisie¹¹⁷(13.5%). L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement le nombre d'accouchements par action de grossesse qui provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium (Bakkali et al., 2003)¹¹⁸.

L'âge de première grossesse : Dans notre étude, une moyenne d'âge de première grossesse était de 23.51 ans et deux extrémités 13 et 42 ans. Ceci est proche du moyen d'âge retrouvé dans l'étude de Ben Ahmed et al en Tunisie (22 ans). 95.5% des patientes ont leur première grossesse à un âge précoce i.e. avant l'âge de 35 ans. Ceci est légèrement supérieur aux résultats de R. SENHADJI et al (2010) dans l'ouest Algérien rapportant que 82,2% des patientes ont eu

leur première grossesse à un âge précoce Cette différence s'explique par le fait que nous avons considéré un âge précoce avant 35 ans, contrairement à ce qui était considéré comme un âge précoce avant 30 ans. Les études épidémiologiques indiquent qu'une première grossesse tardive (>35 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (Mathelin et al., 2007)¹¹⁹.

Allaitement : 76% des patientes de notre série affirment avoir allaités leurs enfants. Ce résultat concorde avec celui de de l'étude de BOUDRA.I et al (72,86%) et avec celui de SYED et al¹²⁰ en Arabie Saoudite où 76,1% des femmes confirment leur allaitement de leur enfant. Lord et al (2008)¹²¹ a confirmé que l'allaitement offre un effet protecteur additionnel et significatif contre le cancer du sein, particulièrement s'il est prolongé. Ainsi, plus la durée d'allaitement est longue, plus l'effet protecteur est grand. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de la prolactine.

Contraception Orale (CO) : La prise de CO était présente chez 81.5% des cas dans notre étude, ce résultat est légèrement supérieur à celui de FETNI.S. (Cancer du Sein dans l'Est algérien)¹²² qui objective un taux de 76,62% de prise de CO. Cependant, ces résultats apparaissent plus importants en comparant avec les études de USA et Egypte¹²³. Cependant, l'étude menée par Senhadji en 2010 qui montre que ni le type de contraceptif utilisé ni la durée de traitement n'ont révélé de lien avec la maladie et la majorité des études ne prouve pas significativement et ne donne pas une indication claire sur cette liaison ni sur l'effet tumorigène de la durée de la prise des contraceptifs.

Traitement hormonal substitutif (THS) : La notion de prise d'un THS était affirmée chez 14% des patientes. Cela est proche de la valeur notée en France et légèrement supérieur à celle trouvée en Egypte.

Antécédent de pathologie mammaire bénigne : Dans notre série, une notion d'une pathologie mammaire bénigne était présente chez 17% des cas. Ce taux était de 12% dans l'étude de Tajeddine et de 9,7% dans l'étude de KARIMI réalisées en Maroc.

Antécédent familial de cancer du sein : Notre série a été marquée par un taux des antécédents familiaux de cancer du sein estimé à (57.4%). Notre résultat rejoint l'étude de HABAK.N et al

menée au niveau services de Chirurgie, Sénologie et d'Oncologie Médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, qui note un taux de 55% des antécédent familiaux.

Cependant, il est légèrement supérieur à celui de l'étude de SYED et al (2015) où 44,5% des patientes ont un antécédent familial du cancer du sein. A noter que durant notre travail, certaines patientes refusent de partager leurs informations familiales de cancer à cause des mauvaises pensées et de leur vision qu'il s'agit d'un secret familial.

Facteur	Notre étude	Autre études étude (Valeur/Taux)
Moyen d'âge	52.69 ans	DJOUNIDI et al (51,67 ans) ; BESSAIH et HOUTI (51.1 ans) Tunisie (51 ans) ⁵ ; Maroc (51.6 ans) ¹²
Moyen âge de diagnostic	49.13 ans	BOUAZIZ.H (48.03 ans) ; H. NAJJAR et A. EASSON (48 ans)
Obésité	19.7%	S. BAROUAGUI et al (16.62%) ; LOTE et al (24.5%)
Age moyen de ménarche	13.3 ans	N. BESSAIH (13,4 ans) ; Maroc (13.7 ans) ¹³ ; Egypte (12 ans) ¹³ ; USA (12.3 ans) ¹³ ; France (12.8 ans) ¹³
Ménarche précoce	30.2%	BOUDRA.I (31.4%) ; Merviel et al. France (37.6%)
Cycle irrégulier	16.6%	R. SENHADJI et al (10.1%)
Age moyen de ménopause	46.56	N. BESSAIH (49.9 ans) ; Maroc (45 ans) ; Egypte (46 ans) ; France (52 ans) ; USA (52.5)
Ménopause tardive	13.9%	BOUDRA.I et al (14.1%)
Situation matrimoniale	Mariée (92%)	SENHADJI et al (82.9%)
Nulliparité	10.2%	SENHADJI et al (12.7%) ; Ben Ahmed et al, Tunisie (13.5%)
Age moyen de 1 ^{ère} grossesse	23.51	Ben Ahmed et al en Tunisie (22 ans)
Première grossesse tardive	4.5%	R. SENHADJI et al (17.8%)
Allaitement	76%	BOUDRA.I et al (72,86%) ; SYED et al (76.1%)
Contraception orale	81.5%	FETNI.S (76.62%) ; BESSAIH et HOUTI (38%) ; France (16%) ; USA (20%)
THS	14%	France (16%) ; Egypte (10%)
ATCD mammaire bénigne	17%	Tajeddine, Maroc (12%) ; KARIMI, Maroc (9.7%)
ATCD familial de cancer du sein	57.4%	HABAK.N (55%) ; SYED et al (44.5%)

Tableau 49 : Comparaison des facteurs de risque de notre série à ceux de la littérature

Facteur de risque environnementaux : Dans notre étude le facteur le plus retrouvé était le facteur du stress ; Celui il a été retrouvé chez 12 patientes soit 21.8%. Tandis que les autres facteurs environnementaux tel le niveau socioéconomique élevé, travail de nuit, exposition

environnementale (Organochlorées, pesticides), radiations ionisantes ((Antécédents d'irradiation thoracique), Alcool et Tabagisme ; Aucun de ces facteurs n'a dépassé un taux de 5.5%. En fait, ces facteurs environnementaux font encore l'objet de recherches et d'études par diverses recherches scientifiques, et un lien direct entre eux et la survenue du cancer du sein, notamment du cancer du sein Rh+, n'a pas été prouvé clairement.

3. Profile clinique, paraclinique et prise en charge :

3.1. CDD et type de lésion : Dans notre étude, le cancer du sein été découvert dans 77.9 % des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs, contre 13 6 % des cas diagnostiqués lors d'un dépistage systématique et 8.5 % des cas de façon fortuite lors d'une consultation médicale. Un nodule palpable était le type lésionnel le plus fréquent avec un taux de 59.2%. D'une part, le dépistage individuel et l'autopalpation ; cela reflète un aspect de vigilance et de conscience des patients face aux signes de cette maladie, mais d'autre part, on constate qu'il y a un très faible taux de participation aux campagnes de détection précoce, ce qui est un point négatif. Cela doit être pris en considération.

3.2. Coté du sein atteint : Dans notre étude on note une légère prédominance de l'atteinte du sein droit chez 33 patientes soit 54.1% contre 27 atteintes du côté gauche soit 44.3% et seulement une seule atteinte bilatérale soit 1.6%. Nos résultats sont identiques à celui dans l'étude de Amara.H¹²⁴ qui montrent une localisation dans le sein droit chez 55% des femmes cancéreuses. Un résultat similaire a été détecté dans plusieurs autres études telle que l'étude de Maïga¹²⁵ qui a trouvé un pourcentage de 58.4%, ainsi que Ouedraogo¹²⁶ qui a trouvé 53.3%. Cependant, des études présentent des résultats différents de notre résultat avec une prédominance des tumeurs dans le sein gauche. En revanche, selon Bonafos, La prédominance du cancer au niveau d'un sein par rapport à l'autre s'expliquerait par les habitudes d'allaitement (Bonafos,1971)¹²⁷.

3.3. Topographie de la lésion : Dans notre série, le quadrant supéro externe était le siège de prédilection, on le retrouve dans 72.6%. Ce qui est concordant avec les données de l'étude de Mapoko et al¹²⁸ et celle Mahjoub et al et BOUDRA et al (70.1%, 51,75% et 47.41% respectivement). Cette forte atteinte du QSE peut être expliquée par la quantité de tissu glandulaire toujours plus présent dans la partie centrale et supéro-externe du sein, selon Namer et al¹²⁹.

3.4. Stade clinique TNM : Concernant le stade clinique, bien que le stade tardif au moment du diagnostic soit en régression à l'échelle mondiale, dans notre série, la majorité des patients avait un stade avancé au diagnostic, 46.7% avec une invasion ganglionnaire et 26.7% avec une métastase à distance au diagnostic et en totalité un stade TNM tardif était le cas chez 62.3% des patientes. Ce taux de 62.3% des cas diagnostiqués tardivement n'est pas rassurant même s'il rejoint des études réalisées dans des pays sous-développés¹³⁰. Cela peut être expliqué par le manque de programmes de dépistage massif, le recours aux moyens de traitement traditionnel et le retard de diagnostic par retard de consultation.

3.5. Bilan d'imagerie : On note un grand intérêt concernant la réalisation des différents bilans d'imagerie notamment la mammographie qui a été réalisée chez toutes les patientes, l'échographie mammaire (68% des patientes) et le scanner thoraco-abdomino-pelvien (90.6%). L'ensemble des aspects mammographiques des patientes a été classé selon la classification BIRADS de l'ACR. Dans notre étude, on note une prédominance des tumeurs qui sont classées par l'ACR5 avec un taux de 63.8%. Cela rejoint ces données de littérature où le mode de découverte de la lésion mammaire était par palpation dans la plupart des cas, la malignité de ces nodules a été confirmée par la mammographie qui affiche la prédominance de l'ACR5., ce résultat se concorde avec ce de BOUDRA et al qui indiquent que l'ACR5 a été représenté dans 61.1% des cas.

3.6. Type histologique et moléculaire : Sur le plan histologique, Le carcinome infiltrant était majoritaire occupant 72.1% de l'ensemble des cas, Le carcinome canalaire infiltrant ou de type non spécifique représente la majorité des cas, avec un pourcentage de 70.5%. Ce qui est concordant avec les données de la littérature montrant une nette domination du caractère invasif¹³¹. Un défi pour les praticiens. La classification moléculaire est de plus en plus réalisée comme examen de routine où elle a été réalisée chez toutes les patientes de notre série ce qui est en faveur du concept de la personnalisation thérapeutique du cancer du sein. En revanche la répartition des sous-groupes moléculaire dans notre étude n'est pas habituelle, le type luminal A classiquement le plus dominant est remplacé par le type luminal B (luminal B 78.9% ; luminal A 21.1%). Et le sous-type luminal B (RH+/HER-) était le sous-type dominant avec un taux de 60.6% par rapport à les autres sous types (Luminal A 21.1% ; Luminal B RH+/HER+ 13%). Ce résultat rejoint celui de FARSI et KOUADRI concernant les femmes sud-algériennes¹³², l'étude de MAHDJOUR et al en Tunisie et l'étude de El Fatmil et al¹³³ de

qui indiquent que le type luminal B était prédominant avec un taux de 43%, 32.5% et 41.8 respectivement. Cependant, la raison derrière la différence de valeur entre notre résultat et les résultats des deux études mentionnées ci-dessus est que dans les deux études, les pourcentages du type Triple négatif et HER2/Neu ont été calculé alors que dans notre étude n'implique que le type RH+ i.e. le type luminal, ce qui a conduit à un pourcentage plus élevé d'autres types moléculaire et compris le luminal B. Selon MAJID et al, les taux relativement plus élevés de cancers du sein luminal B dans les pays en développement peuvent être le reflet des populations plus jeunes et des proportions relativement faibles de femmes vieillissantes exposées à l'hyperoestrogénisme pré-ménopausique¹³⁴.

3.7. Grade histopronostique SBR : Le grade histopronostique SBR II était le plus fréquent avec un taux de 92.9%, suivi du grade SBR III à un taux de 7.1%. Ces résultats sont compatibles avec ceux signalés par Engels et al (2014)¹³⁵ et BOUDRA et al rapportant une prédominance de grade II avec un taux de 47.9% et 53.3% respectivement. Comme dans le cas précédent, la raison de la différence observée entre notre valeur et les deux valeurs mentionnées est que nous avons inclus uniquement les tumeurs de type luminal dans notre étude, et comme le type prédominant chez nous est le type luminal B, dont les études rapportent souvent qu'il enferme le plus haut taux du grade histologique SBR II par rapport au luminal A¹³⁶.

3.8. Prise en charge : Sur le plan thérapeutique, si la tendance mondiale est en faveur de la chirurgie conservatrice à l'image ou la chirurgie oncoplastique, notre étude a montré une nette prédominance de la chirurgie radicale (90.38 %) cela est clairement expliqué par le taux élevé des stades avancés, comme il peut être secondairement lié à l'absence d'un centre de radiothérapie dans la Wilaya de Laghouat. Le type de la chirurgie représente un indicateur qui détermine le stade moyen du cancer du sein dans une population donnée. En par ailleurs les principaux indicateurs de la qualité de prise en charge en cancérologie sont les résultats oncologiques à moyen et à long terme à l'image du taux de récurrence locale, le taux de la survie globale et la survie sans récurrence. Notre étude a objectivé un taux de récurrence locale ou métastatique estimé à 24%, bien qu'il soit relatif, puisqu'il est calculé sur une période maximale de suivi de 03 ans, ce chiffre est très rassurant et il reste un bon indicateur d'une qualité de prise en charge comparable aux normes internationales.

4. Hormonothérapie et ses effets indésirables :

Si les effets indésirables de l'hormonothérapie adjuvante médicamenteuse des cancers du sein sont connus, peu d'étude se sont intéressés à leur ressenti par les femmes traitées. Notre étude a pour but secondaire d'identifier les effets indésirables de l'hormonothérapie, rapportés par les femmes elles-mêmes. Toutes les patientes de notre série ayant suivi un traitement hormonal quel que soit les molécules ont présenté au moins un effet indésirable.

Divers effets secondaires ont été identifiés dans notre étude : fatigue, prise ou perte du poids, bouffée de chaleur, métrorragie, troubles visuels, anomalie de densité osseuse, effets orexigènes, troubles de l'humeur, insomnie, baisse de libido, troubles musculo-squelettiques, sueurs nocturnes, nausées et vomissements, dyspareunie. Ces effets secondaires identifiés sont pareils à ceux identifiés dans l'étude de JODAR et al¹³⁷. Cependant, le taux d'apparition de ces effets varie selon la molécule ; Tamoxifène, Arimidex ou l'association de Zoladex et Tamoxifène. En général, quel que soit le type de médicament, ces symptômes peuvent être divisés en symptômes avec un taux de présence fort, modéré et faible.

Les effets indésirables avec un taux fort, c'est-à-dire présents chez plus de 70% des patientes sous hormonothérapie étaient la fatigue 81.1%, les bouffées de chaleur 71.4% et le métrorragies 70%. Et les EI avec un taux modéré (entre 40 et 70 %) étaient la prise de poids, l'insomnie, les anomalies musculosquelettiques, les troubles visuels, les anomalies de densité osseuse et les troubles de l'humeur. Alors que les effets à faible taux comportent tous les effets restants. On note que les trois catégories des patientes partagent un taux proche et important concernant la fatigue, les bouffées de chaleur et le déséquilibre du poids. En fait, on retrouve ces symptômes similaires aux symptômes de la ménopause, et l'idée qu'ils sont présents à un taux élevé chez toutes les femmes sous traitement hormonal, quel que soit le type de médicament, les rend liés à l'effet du médicament qui la ménopause provoquée par ces médicaments. Cependant, Si les symptômes de la ménopause, en général, sont associés de manière égale à tous ces traitements endocriniens, il existe un spectre spécifique d'effets secondaires liés à la classe de thérapies hormonale. Dans notre étude, on note que Les patientes sous Arimidex ont avaient incidence plus élevée de sécheresse vaginale et de dyspareunie et une incidence plus élevée de troubles musculo-squelettiques, qui comprennent généralement des arthralgies et myalgies et les patientes sous Tamoxifène leur tendance d'ostéoporose, des métrorragies. Cela est en concordance avec les données publiées qui affirme ce spectre d'effets lié à chaque molécule¹³⁸. Concernant les patientes sous l'association Zoladex et Tamoxifène, on note qu'elles partagent avec celles sous Tamoxifène un taux élevé de métrorragies. Cela peut être lié en fait au

Tamoxifène qu'au Zoladex. Sauf que le taux important de signe vaginaux et musculosquelettiques, digestifs (nausées et vomissements) est nettement lié au Zoladex. Ce qui rejoint les données de la littérature¹³⁹.

A noter que des taux élevés dans nos résultats est élevé par rapport à d'autres études, cela peut être lié au petit nombre limité de patients chez lesquels nous avons pu identifier des effets secondaires. A noter également de la subjectivité de ce type de procédure. dans lequel l'aspect psychologique du patient, voire culturel et intellectuel, joue un rôle important.

5. Observance à l'hormonothérapie :

Dans notre étude, L'évaluation de l'observance thérapeutique a été faite à l'aide du questionnaire de Morisky à 8 items et de questionnaire de Girerd à 6 items. Le niveau de connaissance des patientes a été évalué à l'aide d'un questionnaire. L'observance thérapeutique était bonne chez la majorité des patientes (Girerd 80% ; Morisky 68.6%), moyenne chez 28.6% et 17.2% selon le questionnaire de Girerd et Morisky respectivement et seulement une seule patiente soit 2.8% montre une mauvaise adhésion à l'hormonothérapie. L'adhésion thérapeutique chez notre patiente était satisfaisante de façon général. Le taux d'observance médicamenteuse est comparable à ceux observés dans les pays en développement avec 68,8 % d'adhérence optimale envers l'hormonothérapie¹⁴⁰. Ce très bon niveau d'observance du traitement, reflète le degré de conscience, de sensibilisation, de diligence et de sérieux des patientes face à leur maladie, ainsi que la qualité des soins thérapeutiques fournis par l'équipe thérapeutique et les efforts déployés pour éduquer les patients et leur expliquer tout ce qui concerne leur maladie et leur traitement ; Ces patientes qui s'estiment suffisamment informés sur leur maladie par l'équipe soignante du service dans lequel cette étude a été menée. Cependant, il faut prendre en compte l'idée qu'il existe un taux moyen à mauvais d'observance au traitement hormonal malgré sa rareté ; la littérature scientifique montre que l'observance à l'hormonothérapie passe d'environ 87% au bout de la première année jusqu'au 50% à 4 ans et qu'une adhésion faible peut s'associer à des taux de rechute de cancer du sein plus élevés. Il s'agit de ceux qui ont une bonne observance, alors que dire de ceux qui ont une mauvaise adhérence.

V. CONCLUSION :

Le cancer du sein devient un réel problème de santé publique qui menace la société tout entière. C'est le plus répandu en Algérie et son incidence ne cesse d'augmenter d'année en année. Le caractère hormonodépendant du cancer du sein est clairement démontré par les études cliniques, expérimentales et épidémiologiques et plusieurs facteurs relatifs au statut hormonal ont été trouvés associés au risque de cancer du sein.

Au terme de notre étude sur cancer du sein RH+ au niveau du service d'oncologie de l'EPH de KSAR-EL-HIRANE, nous retenons que, plus à des petites particularités épidémiologiques, le cancer du sein RH+ est en tête des cas de cancer du sein, observé chez environ deux tiers (69.6%) des patientes atteintes du cancer du sein et plus fréquemment chez des femmes plus jeunes par rapport aux pays occidentaux et à des stades plus tardifs.

Les données de notre étude étaient en parfaite corrélation avec les données théoriques, les données des études menées au niveau national et les celles menées au niveau des pays de voisinage surtout en ce qui concerne le profil épidémiologique, clinique, histologique et moléculaire du cancer du sein RH+. Cela peut s'expliquer par les origines ethniques communes la similitude des modes de vie de ces pays. Cependant, il existe une certaine convergence sur certains facteurs de risques qui caractérisent les pays occidentaux; Ce qui ramène à penser que certains aspects du profil épidémiologique du cancer du sein chez nos femmes pourraient être expliqués par l'occidentalisation du mode de vie (retard de l'âge de mariage et de première grossesse, diminution de la période d'allaitement maternel, contraception orale fréquente et longue), la multiplication des facteurs de stress et les sources d'alimentation. La survenue du cancer du sein RH+ à un âge précoce par rapport aux pays occidentaux peut être expliquée d'une part par une répartition particulière de la pyramide des âges en Algérie et dans les pays en voie de développement en général, en faveur d'une population plus jeune, et d'autre part par l'existence de formes génétiques héréditaires ou familiales.

Notre recherche sur les effets secondaires de l'hormonothérapie a donné des résultats importants. Toutes les femmes ont ressenti au moins un de ses effets secondaires, le plus important étant la fatigue et les bouffées de chaleur et les métrorragies. Avec une certaine différence en termes de type de molécules, car chaque molécule avait des effets secondaires prédominants et peu différents de ceux de l'autre molécule. Malgré ces symptômes, qui auraient

pu affecter négativement l'observance du traitement chez les patientes, l'évaluation du niveau d'observance au traitement hormonal par les patientes a montré des résultats très satisfaisants ; La majorité des patients avaient un excellent niveau d'observance du traitement hormonal, et nous l'espérons que cela continuera, vu que l'efficacité d'un traitement est étroitement liée au degré d'observance à ce traitement.

Ce travail a permis de soulever plusieurs perspectives. Des études prospectives et analytiques en augmentant l'effectif de la population pour analyser mieux les facteurs de risque hormonaux, les facteurs de risque environnementaux, et l'âge précoce de la survenue du cancer du sein RH+, en réalisant un suivi des patientes en prenant en considération la spécificité moléculaire lequel permettra d'établir des thérapies à la carte individualisées. Le profil génomique deviendra alors un facteur pronostique et prédictif de la réponse thérapeutique. Cela reste une tâche difficile mais possible. On peut aussi envisager d'affiner cette étude par une étude analytique pour évaluer l'efficacité du traitement hormonal et évaluer le taux d'hormonorésistance et de rechutes. L'évaluation de l'observance thérapeutique doit faire l'objet d'autres études par des méthodes précises afin d'identifier les patients à risque et les principales barrières.

ANNEXES

Annexe 01 : Fiche de recueil de données

Fiche N°1 : Patientes Atteintes du Cancer du Sein Rh(+)

Nom et Prénom :

N° de Patiente :

Age :

Adresse :

N° Tél :

Profession :

I/ PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

- Age du diagnostic :

- Statut Pondérale :

Taille :

Poids :

IMC :

II/ ANTÉCÉDENTS :

1/ Personnel :

a/ Généraux :

- Statut Hormonal :

Age de ménarche :

Cycle : régulier / irrégulier

durée du cycle :

Ménopause : Oui / Non

Age de ménopause :

- Age du mariage :

- Nombre des enfants :

- Age de première grossesse :

- Allaitement au sein : Oui / Non

Durée :

- Contraception Oral : Oui / Non

Durée :

Type :

- Avortement : Oui / Non

Nb :

AG :

c/ Médicaux :

b/ Chirurgicaux :

d/ Néoplasique :

Sein

Col Utérin

Ovaire

Endomètre

Autres

e/ ATCD mammaires non malignes :

Mastopathie

Tumeur Bénigne

Traumatisme

Aucun

2/ Familiaux du cancer du sein :

Cancer du sein : Oui / Non

Degré :

III/ FACTEURS DE RISQUE DE CANCER DU SEIN :

a/ FACTEURS HORMONAUX :

- Ménarche précoce (Avant 12 ans)
- Absence d'allaitement
- Ménopause tardive (Après 52 ans)
- Traitement hormonal de la ménopause prolongé (> 10 ans)
- Contraception Oestroprogestative
- 1ère grossesse tardive (Après 35 ans)
- Nulliparité
- Obésité (IMC sup à 30)

b/ FACTEURS FAMILIAUX :

- Antécédents familiaux de cancer du sein
- Facteurs génétiques
- Syndrome de Li-Frauméni
- Syndrome de Muir
- Maladie de Cowden

c/ FACTEURS DE RISQUES HISTOLOGIQUES :

- Hyperplasies canalaire atypiques
- Néoplasies lobulaires atypique
- Maladie fibrokystique

d/ FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET DIÉTÉTIQUES :

- Niveau socio-économique élevé
- Alcool
- Stress
- Caféine
- Travail de nuit
- Exposition aux pesticides, solvants organique, métaux ..
- Exposition aux radiations : Nucléaires, thérapeutique ..

IV/ DIAGNOSTIC / CLINIQUE :

1. Age du Diagnostic

2. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

- Dépistage systématique (50-74 ans).
- Dépistage Individuel devant des signes révélateurs
- Lors d'une consultation

3. CLINIQUE :

- | | | | |
|---------------------------|-------|----------------------------------|----------------------------------|
| - Coté : | Droit | Gauche | Bilatéral |
| - Topographie de lésion : | | supéro-externe
infero-externe | supéro-externe
infero-interne |

- Type de lésion :

Anomalie du mamelon (écoulement / Rétraction / M. Padjet)

Modification cutanées et aréolaire (Fossette / inflammatoire / Peau Orange / Adhérence ou Rétraction)

- Adénopathie Axillaires :

- Métastase à distance : Os - Poumons - Foie - Cerveau - Moelle - Autre

4. FORME CLINIQUE :

Cancer canalaire in situ

Maladie de PAGET du mamelon

Cancer du sein inflammatoire

Métastase prévalent

V/ IMAGERIE :

Mammographie

Echographie Mammaire

TDM Thoraco-abdomino-pelvienne

IRM Mammaire

Scintigraphie Osseuse

VI/ CLASSIFICATION

1. BIRADS de l'ACR

ACR 0: classification « d'attente »

ACR 1: mammographie normale

ACR 2: anomalies bénignes

ACR 3: anomalies probablement bénignes, risque de malignité < 5%

ACR 4: anomalie suspecte, risque de malignité: 5 à 70%

ACR 5: anomalie évocatrice de cancer , risque de malignité > 70%

ACR6 : cancer prouvé à la biopsie

2. TNM

T :

- **T0** : No Tumeur

- **Tis** : in situ

- **T1** : inf à 2 cm

- **T2** : entre 2 et 5 cm

- **T3** : sup à 5 cm

N :

N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire

N1 : ADP Axillaires mobiles

N2 : ADP Axillaires fixés

M :

M0 : No Métastase

M1 : Métastase

stade I : T 1 ou T 2 + N 0, M 0

stade II : T 1 ou T 2 + N 1, M 0

stade III : T 3 ou T 4 ou N3+ M 0

stade IV : M 1

Résultat → Stade :

VII/ HISTOLOGIE :

- 1. Type du prélèvement :**
- Micro biopsie
 - Macro biopsie
 - Cytoponction
 - Biopsie/Ponction ganglionnaire

2. Type Histologique :

- a/ Carcinome Canalaire : In situ / Infiltrant
b/ Carcinome Lobulaire : In situ / Infiltrant
c/ Autres :

VIII/ CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE :

- Luminal A
- Luminal B
- Her2/neu
- Basal-like
- Non classées

IX/ GRADE HISTO-PRONOSTIQUE - Scarf-Bloom et Richardson (SBM)

- Grade 1
Grade 2
Grade 3
Inconnu

X/ MODALITES THERAPEUTIQUES :

1. Locorégional :

- 1.1. Chirurgie : Oui / Non Type :
Curage Associé : Oui / Non
- 1.2. Radiothérapie : Oui / Non

2. Général :

- 2.1 Chimiothérapie : Oui / Non Néo adjuvante / Adjuvante
2.2 Hormonothérapie : Oui / Non Néo adjuvante / Adjuvante

XI/ ÉVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE :

- Évolution défavorable (Instabilité / Absence de régression) **oui / non**
- Évolution favorable (Stabilité / Régression) **oui / non**

XII/ NOTION DE RÉCIDIVE APRÈS UNE ÉVOLUTION FAVORABLE :

- Pas de récurrence
- Récurrence locale
- Récurrence ganglionnaire
- Récurrence au niveau du sein controlatéral
- Récurrence métastatique
- Récurrence mixte

Fiche N°2 : Hormonothérapie / Observance

I/ TYPE DE L'HORMONOTHÉRAPIE :

- Suppression Ovarienne :

- a) Définitive Par chirurgie ou radiothérapie
- b) Non définitive par analogue de LH-RH

- Aménorrhée Chimio-induite :

- a) Les antiestrogènes
- b) Les inhibiteurs de l'aromatase

II/ PERIODE DU TRAITEMENT (Sous Hormonothérapie) :

III/ MEDICAMENTS / MOLECULES :

- Antiestrogène : **Tamoxifène / Fulvestrant**

- Inhibiteurs de l'aromatase :

- inhibiteur stéroïdien irréversible : **Exémestane**
- inhibiteur non stéroïdiens réversibles : **Létrozole / Anastrozole**

- Analogues de LH-RH :

- **Goséréline** (Zoladex)
- **Leuprolide** (Lupron, Lupron Depot, Eligard)
- **Buséréline** (Suprefact)

IV/ ÉFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIES :

1. Type d' EI :

- | | |
|---|---------------------------|
| - Fatigue | - Troubles de l'humeur |
| - Insomnies | - Bouffée de chaleur |
| - Episodes de sueurs nocturnes | - Prise ou perte de poids |
| - Sécheresse vaginale | - Baisse de libido |
| - Dysfonctionnements érectiles | - Dyspareunie |
| - Hyperandrogénisme | |
| - Effets orexigène | - Nausées et Vomissements |
| - Musculo-squelettiques (Arthralgie, Raideur articulaire) | |
| - Anomalie de densité osseuse (Ostéoporose – ostéopénie) | |
| - Effets Thromboemboliques | - Troubles visuels |
| - Autres : | |

2. DÉLAI D'APPARITION DES ÉFFETS INDÉSIRABLES :

3. DUREE DE PERSISTANCE DES EFFETS INDESIRABLES :

V/ OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

I/ Questionnaire d'observance de MORISKY

1	Oubliez-vous parfois de prendre votre médicament ?	Non = 1
2	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli., En pensant aux deux dernières semaines, y a -t-il des jours où vous n'avez pas pris votre médicaments ?	Non = 1
3	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou de prendre vos médicaments sans en informer le médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments ?	Non = 1
5	Hier, avez-vous pris vos médicaments	Oui = 1
6	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
7	Le fait de devoir prendre des médicaments tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement ?	Non = 1
8	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments ? Choix de réponse et score pour la question 8 Jamais/Rarement = 1	Jamais/rarement = 1 De temps en temps = 0,75 Parfois = 0,5 Régulièrement = 0,25 Tout le temps = 0
		Score =

→ **Interprétation** : Bonne adhésion : ≥ 8
Moyenne adhésion : 6 à 7
Faible adhésion : < 6

II/ Questionnaire d'observance de GIRERD

1. Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?		
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?		
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?		
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		
Total des OUI:		
Interprétation du test		
Total des OUI = 0 Bonne observance		
Total des OUI = 1 ou 2 Minime problème d'observance		
Total des OUI ≥ 3 Mauvaise observance		

Annexe 02 : Classification histologique de l'OMS 2012

Carcinomes non infiltrants (Carcinomes in situ) :

- Carcinome canalaire in situ ou intracanaire.
- Néoplasie lobulaire :
 - Carcinome lobulaire in situ.
 - Carcinome lobulaire in situ pléomorphe.
 - Carcinome lobulaire in situ atypique.

Carcinomes infiltrants :

- **Carcinomes infiltrants non spécifiques (TNS / Canalaire).**
 - Carcinome pléomorphe.
 - Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques.
 - Carcinome avec aspects choriocarcinomateux.
 - Carcinome avec aspect mélanocytaire.
- **Carcinome lobulaire infiltrant.**
 - Carcinome lobulaire classique.
 - Carcinome lobulaire solide.
 - Carcinome lobulaire alvéolaire.
 - Carcinome lobulaire pléomorphe.
 - Carcinome lobulaire mixte.
- **Carcinome tubuleux.**
- **Carcinome cribriforme.**
- **Carcinome mucineux.**
- **Carcinome avec des aspects médullaires :**
 - Carcinome médullaire.
 - Carcinome médullaire atypique.
 - Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaires.
- **Carcinome à différenciation apocrine.**
- **Carcinome à cellules en bague à chatons.**
- **Carcinome micro-papillaire infiltrant.**
- **Carcinomes métaplasiques de type non spécifique :**
 - Carcinome adénoquameux de bas grade.

- Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
- Carcinome épidermoïde.
- Carcinome à cellules fusiformes.
- Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse.

- **Différenciation chondroïde :**

- **Différenciation osseuse :**

- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive.
- Carcinome myoépithéliale.

Types rares :

- **Carcinome avec aspects neuroendocrines :**

- Tumeur neuroendocrine bien différencié.
- Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)
- Carcinome avec différenciation neuroendocrine

- **Tumeurs type glandes salivaires :**

- Cylindrome.
- Hidradénome à cellules clairs

- **Autres :**

- Carcinome sécrétoire.
- Carcinome papillaire infiltrant.
- Carcinome à cellules acineuses.
- Carcinome mucoépidermoïde.
- Carcinome polymorphe.
- Carcinome oncocytique.
- Carcinome à cellules riches en lipides.
- Carcinome à cellules claires riches en glycogène.
- Carcinome à cellules sébacées.

Annexe 03 : Grade histopronostique du carcinome infiltrant

Le score de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston (Grade de Nottingham), Il comprend l'appréciation de 3 facteurs :

1- La formation glandulaire :

- Score 1 : plus de 75%
- Score2 : entre 10% et 75%
- Score3 : moins de 10 %

2- Le pléomorphisme nucléaire :

- Score 1 : petit noyau régulier
- Score 2 : légère augmentation de la taille
- Score 3 : augmentation marquée, atypies majeures

3- L'index mitotique : S'analyse dans les secteurs tumoraux les plus mitotiques, sur 10 champs consécutifs (x 400). Il se distribue en 3 scores croissants selon le nombre de mitoses établi pour chaque microscope.

L'addition des trois critères permet de réaliser le grade :

- Grade I : 3, 4, 5
- Grade II : 6,7
- Grade III : 8, 9

Annexe 04 : Classification TNM, 8^e édition 2018, et le stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade Anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM". En cas de traitement néo-adjuvant, le Préfixe (y) avant le pT est utilisé. Le suffixe (m) est à utiliser en cas de multifocalité.

catégorie	Critères
➤ T : Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primaire ne peut être évaluée.
T0	Pas de tumeur primaire.
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ..
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion).
T1	Tumeur ≤ 20 mm.
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm.
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm).
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm.
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm.
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm.
T3	Tumeur > 50 mm.
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille.
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)
➤ N : Ganglions lymphatiques	
cNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure).
cN0	Absence de métastase ganglionnaire.
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1mi	Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
cN2	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2a	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN2b	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN3	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux.
cN3a	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire.
cN3b	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire.
cN3c	Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux.
M : Métastases à distance	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0	Absence de métastases à distance.
M1	Présence de métastase(s) à distance.
Stade UICC : Stade pronostique dit "anatomique"	
0	Tis N0 M0
I	
Ia	T1 N0 M0
Ib	T0/T1 N1mi M0
II	
IIa	T0/T1 N1 M0 T2 N0 M0
IIb	T2 N1 M0 T3 N0 M0
III	
IIIa	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 sT3 N1 M0 T3 N2 M0
IIIb	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
IIIc	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. McGhee et Steele, « Breast Biomechanics ».
2. Cancer, « Les seins ».
3. « Anatomie opératoire en gynécologie obstétrique KAMINA Pierre ».
4. « Bland K, Copeland E. The Breast—Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 4th ed. Philadelphia, PA : Saunders ; 2009. »
5. « Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, et al. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. New York, NY : The McGraw-Hill Medical Publishing Division ; 2004. »
6. « Van Deventer P. The blood supply to the nipple-areola complex of the human mammary gland. Aesthetic Plast Surg. 2004 ;27 :393–398. »
7. Jesinger, « Breast Anatomy for the Interventionalist ».
8. Batool, « The Developing Human-Clinically Oriented Embryology by Keith L. Moore ».
9. Histologie et pathologie des organes. Université de Montpellier
10. Montpellier, « Histologie et pathologie des organes ».
11. Masson, « Physiologie du sein ».
12. « INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - 2022 ».
13. « World Health Organization (WHO) ».
14. « Cancer Today ».
15. « Algérie Presse Service ».
16. Sancho-Garnier et Colonna, « Épidémiologie des cancers du sein ».
17. « InfoCancer ».
18. Pathak et al., « Parity and Breast Cancer Risk ».
19. Sancho-Garnier et Colonna, « Épidémiologie des cancers du sein ».
20. « Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in

30 countries including 50302 women with breast cancer and 96973 women without disease. Lancet 2002 ;360 :187–95. »

21. « Key TJ, VerkasaloPK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001 ;2(3):133- 40.»

22. « Hsieh CC, et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity are risk factors for breast cancer : associations and inter- actions in an international case-control study. Int J Cancer 1990 ;46 :796–800. »

23. Albrektsen et al., « Breast Cancer Risk by Age at Birth, Time since Birth and Time Intervals between Births ».

24. « Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries including 50302 women with breast cancer and 96973 women without disease. Lancet 2002 ;360 :187–95. »

25. « Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries including 50302 women with breast cancer and 96973 women without disease. Lancet 2002 ;360 :187–95. »

26. « Writing group for the Women’s Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 : 321-33. »

27. « Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone : replacement therapy in the Million Women study. Lancet 2003 ; 362 : 419-27. »

28. « World Cancer Research Fund. Diet, nutri- tion, physical activity and breast cancer. Analysing research on cancer prevention and survival. In : Continuous update pro- ject; 2017. »

29. « Vatten LJ, Nilsen TL, Trettl S, Trichopoulos D, Romundstad PR. Size at birth and risk of breast cancer : prospective population based study. Int J Cancer 2005 ;114 :461–4. »

30. Nkondjock et Ghadirian, « Facteurs de risque du cancer du sein ».

31. « World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997. »
32. « Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries including 50302 women with breast cancer and 96973 women without disease. Lancet 2002 ;360 :187–95. »
33. « Barbara A, Parker J, Pierce JP. Importance of smoking cessation to reduce breast cancer mortality. Journal of Clinical Oncology 2016 ;34 :1295. »
34. McTiernan et al., « Recreational Physical Activity and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal WomenThe Women’s Health Initiative Cohort Study ».
35. Friedenreich, « The Role of Physical Activity in Breast Cancer Etiology ».
36. « Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Cancer Causes Control 2000 ; 11 : 211-21. »
37. « MacMahon B, Andersen AP, Brown J, et al. Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates. Eur J Cancer 1980 ; 16 : 1627-32. »
38. « Travail de nuit et cancer du sein ».
39. « Mc Pherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of Breast diseases. Breast cancer epidemiology risk factors and genetics. BMJ 2000 ;321 :624– 8. »
40. « Antoniou PDP, Pharoah S, Narod HA, Risch JE, Eyfjord JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies Author links open over- lay panel A. The American Journal of Human Genetics 2003;73:709. »
41. « Krieger N, Hiatt AR. Risk of breast cancer after benign breast diseases. Amer J Epidemiol 1992 ;135 :619–31. »
42. « Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB. Quantitative classification of mammographics densities and breast cancer risk: Results from the Canadian National Breast Screening Study. J Natl Cancer Inst 1995;87:670–5. »

43. « Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 473-9. »
44. « Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001 ;2(3) :133– 40. »
45. « Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1996 ; 1 (suppl) : 29-34. »
46. « Little MP, Muirhead CR, Haylock RG, Thomas JM. Relative risks of radiation-associated cancer : comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* 1999 ; 38 : 267-83. »
47. « Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR. Environmental pollutants and breast cancer epidemiologic studies. *Cancer* 2007;109:2667–70. »
48. « Peizhu L. Santé publique en milieu rural en région Rhône-Alpes. :23. »
49. « Weinberg, R. A. The molecular basis of carcinogenesis: understanding the cell cycle clock. *Cytokines Mol. Ther.* 2, 105–110 (1996). 13. Solomon, E., Borrow, J. & Goddard, A. D. Chromosome aberrations and cancer. *Science* 254, 1153–1160 (1991). »
50. « Antonie M., Teilhac F., Poulet B & Cros J., 2010. De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse, 34(1), 0–22 ».
51. « Mongaret C & Sautou., 2016. Cancérogenèse et maladie cancéreuse, 22(2), 25-27. »
52. « Monier R & Tubiana M., 2008. Cancérogenèse. Accroissement des connaissances et évolution des concepts,10(5), 319–347. »
53. Ouedraogo, « Dépistage du cancer du sein ».
54. « Dépistage et prévention du cancer du sein 2015 - Haute Autorité de Santé.Fr ».
55. « Référentiels de l'AP-HP - Cancers du sein - Mars 2016 ».
56. « Cancers du sein : le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [Cité 21 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancersein/ diagnostic-cancer> ».

57. « Principales indications de l'IRM mammaire dans le contexte de l'investigation et de la planification du traitement du cancer du sein - l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Gouvernement du Québec (2018) ».
58. « La Stadification TNM Des Cancers Du Sein ».
59. « Geffroy-Bellan 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 ? :145. »
60. « Etude épidémiologique et Anatomo pathologique du cancer du sein dans la région de Bouira.pdf [Internet]. [Cité 28 juin 2022]. Disponible sur : <http://dspace.univbouira.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/10147/1/Etude%20c3%a9pid%20miologiq%20ue%20et%20Anatomo%20pathologique%20du%20cancer%20du%20sein%20dans%20la%20r%20gion%20de%20Bouira.pdf> ».
61. « Espié M., Hamy S.A., Eskenazy S., Cuvier C. et aL., 2012. Epidémiologie du Cancer du Sein. EMC-Gynécologie, 7(4), 1-17 ».
62. « Morère J. F., Aapro, M. S., Penault-Llorca, F & Salmon R, 2007. Le cancer du sein. Springer Paris. P8. »
63. « Morère et al., 2011 ; Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2020 ; Jahanmohan, 2019 ».
64. « Dalmau E, et al. Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HR.) advanced breast cancer. Breast. 2014;23(6):710-20. »
65. « Société Canadienne du cancer ».
66. « Saijo N. Progress in cancer chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy. Jpn J Clin Oncol 2010;40(9):855-62. Publ. en ligne du 2010 Jul 22 ».
67. « What are the types of targeted therapy ? Dans : Targeted therapy to treat cancer. Bethesda, MD : National Cancer Institute ; 2020. Accessible à : <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies#whatare-the-types-of-targeted-therapy>. Réf. du 21 janv. 2022. »
68. « Thérapies ciblées - Cancer du sein ».

69. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013 ;24 :2206-23.
70. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer : a critical review. *J Clin Oncol* 2008 ;26 :2568-81.
71. Arpino G, Weiss H, Lee AV, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1254-61.
72. Prat A, Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013 ;31 :203-9.
73. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 ;28 :2784-95.
74. Penault-Llorca et Dauplat, « Les signatures moléculaires des cancers du sein ».
75. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 ;406 :747-52.
76. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010 ;28 :1684-91.
77. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ERpositive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011 ;17 :6012-20.
78. Desmedt C, Giobbie-Hurder A, Neven P, Paridaens R, Christiaens MR, Smeets A, et al. The Gene expression Grade Index : a potential predictor of relapse for endocrine- treated breast cancer patients in the BIG 1-98 trial. *BMC Med Genomics* 2009 ;2 :40.
79. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen- receptor-positive breast cancer : a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013 ;14 :1067-76.

80. Dubsky PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, Samonigg H, Kwasny W, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine- responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012 ;30 :722-8.
81. Jankowitz RC, Cooper K, Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, Li H, et al. Prognostic utility of. The breast cancer index and comparison to adjuvant ! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011 ;13 : R98.
82. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DS, van Krimpen C, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; Sep 26 [Epub ahead of print].
83. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifentreated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004 ;351 : 2817—26.
84. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with nodenegative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 ;24 :3726—34.
85. Hormonothérapie - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale
86. Stockwell, Serena (March–April 1983). "Classics in Oncology: George Thomas Beatson, M.D. (1848–1933)". *CA – A Cancer Journal for Clinicians*. 33 (2): 105–107. doi :10.3322/canjclin.33.2.105. PMID 6402276.
87. (en) Janette D. Sherman. *Life's delicate balance : a guide to causes and prevention of breast cancer*, Taylor & Francis, 2000, p. 89
88. chamak Brigitte. *Un scientifique pendant l'Occupation : Le cas d'Antoine Lacassagne / A scientist during the Occupation : The case of Antoine Lacassagne*. In: *Revue d'histoire des sciences*, tome 57, n°1, 2004. pp. 101-133 ;
89. *British medical journal*- 1170 -MAY 19, 1956

90. Charles Huggins, Experimental leukemia and mammary cancer : induction, prevention, cure, Chicago, University of Chicago Press, 1979, 221 p.
91. Qu'est-ce que l'hormonothérapie ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
92. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ? Bull Cancer
93. Site ; <https://pharmacomedicale.org>
94. Kuiper GG, Gustafsson JA. The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. FEBS Lett 1997; 410: 87-90
95. Hormonothérapie des cancers S. Vignot, M. Gasowski
96. Oncoleur web-site : http://www.oncoleur.org/referentiels/sein/sein_ttt_meta.htm
consultation juin 2012
97. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting.
98. Dalmau E, et al. Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HR+) advanced breast cancer. Breast. 2014 ;23(6):710-20
99. Franchet, Duprez-Paumier, et Lacroix-Triki, « Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires ».
100. Hocine, Adib, et Nadir, « Facteurs pronostiques du cancer du sein chez la femme Sud-Algérienne ».
101. Djounidi, « Profil histo-épidémiologique des cancers du sein ».
102. Mahjoub et al., « Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie ».

103. Fouad et al., « Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc ».
104. Lagacé F, Ghazawi FM, Le M, Rahme E, Savin E, Zubarev A, et al. Analysis of incidence, mortality trends, and geographic distribution of breast cancer patients in Canada. *Breast Cancer Res Treat.* déc 2019;178(3):683-91.
105. Street W. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020.*
106. Sebban DE. Données Statistiques sur le Cancer du Sein en France [Internet]. Docteur Sebban. 2018 [cité 28 août 2022]. Disponible sur : <https://www.docteur-ericsebban.fr/cancer-du-sein/epidemiologie-cancer-sein/aspects-epidemiologiques-enfrance/>
107. Nkondjock et Ghadirian, « Facteurs de risque du cancer du sein ».
108. Bessaih et Houti, « Profil épidémiologique du cancer du sein dans l'Ouest Algérien ».
109. « Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca - PMC ».
110. Corbex, Bouzbid, et Boffetta, « Features of Breast Cancer in Developing Countries, Examples from North-Africa ».
111. Najjar et Easson, « Age at diagnosis of breast cancer in Arab nations ».
112. BAROUAGUI et al ; Surpoids et cancer du sein dans l'ouest algérien
113. Lote H, Sharp A, Redana S, Papadimitraki E, Capelan M, Ring A. (2016). Febrile Neutropenia Rates According to Body Mass Index and Dose Capping in Women Receiving Chemotherapy for Early Breast Cancer. *Clinical Oncology.* 1-7.
114. Boudra et al., « Etude épidémiologique et biochimique des cancers du sein dans la wilaya de Jijel ».
115. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O and Gondry J. (2011). Do there still exist risk factors for the breast cancer ? *Gynécologie Obstétrique and Fertilité.* 39 : 486-490.
116. « Statut hormonal, obésité, âge et risque de cancer du sein: résultats d'une étude cas-témoins sur une population de l'ouest de l'Algérie | Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer ».
117. Ben Ahmed et al., « Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes ».

118. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A et Verhaeghe JL. (2003). Le cancer du sein chez la Femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie*. 7 : 153-159.
119. Mathelin C, Youssef C, Brettes JP and Rio MC. (2007). Paradoxical interactions between pregnancy and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil*. 35 : 449-56.
120. Syed MK, Baeshen W, Syed NN and Bin B. (2015). Oral Contraceptives, Abortion and Breast Cancer Risk : a Case Control Study in Saudi Arabia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 16 : 3957-3960.
121. Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, Malone KE, McDonald JA, Marchbanks PA, Simon MS, Strom BL, Press MF, Folger SG, Burkman RT, Deapen D, Spirtas R and Ursin G. (2008).
122. FETNI.S. Le cancer du sein dans une population de femmes de l'Est algérien : facteurs de risques hormonaux, anthropométriques, du stress oxydant et des habitudes alimentaires
123. Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *Eur J Cancer*. juill 2014;50(10):1808-18.
124. Amara et Khelili, « Cancer du sein ».
125. Maiga A, 2005. Etude des lésions facteurs de risque du développement d'un cancer infiltrant du sein. Université du Bamako. Pp.
126. Ouedraogo H, 1992. Aspects épidémio-cliniques et Anatomo-pathologique du cancer du sein chez la femme au Burkina Faso, étude rétrospective portant sur huit ans. Université du Ouagadougou. Pp.
127. M. Bonafos, R. De Canelier. (1971) : Cancers génitaux de la femme algérienne. *Rév. Afr. Noire* ; 18 235-240.
128. Mapoko et al, Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patients suivis pour cancer du sein dans une unité d'oncologie médicale de référence majeure du Cameroun.
129. Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lochiec F, Spilmann M. (2008). L'utilisation de déodorant anti transpirant ne constitue pas un risque de cancer du sein. *Bulletin du cancer*. 9: 871-880.

130. Ly M, Antoine M, André F, Callard P, Bernaudin JF, Diallo DA. Le cancer du sein chez la femme de l'Afrique sub-saharienne : état actuel des connaissances. Bull Cancer (Paris). 2011 ;98(7) :797-806.
131. Ravdin PM. Hormone replacement therapy and the increase in the incidence of invasive lobular cancer. Breast Dis. 2009 ;30(1):3-8.
132. Farsi et Kouadri, « Profil épidémiologique, pathologique et évolutif du cancer du sein chez la femme de sud Algérien 2015 – 2020 ».
133. El Fatemi et al., « Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women ».
134. Majid et al, Breast Cancer in Iraq Is Associated with a Unimodally Distributed Predominance of Luminal Type B over Luminal Type A Surrogates from Young to Old Age.
135. Engels CC, Fontein DBY, Kuppen PJK, de Kruijf EM, Smit VTHBM, Nortier JWR, Liefers GJ, van de Velde CJH and Bastiaannet E. (2014). Immunological subtypes in breast cancer are prognostic for invasive ductal but not for invasive lobular breast carcinoma. British Journal of Cancer. 111 : 532-538.
136. Fouad et al., « Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc ».
137. Jodar, Jacquin, et Vallée, « Perception des effets indésirables de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie par les femmes prises en charge pour un cancer du sein ».
138. Condorelli et Vaz-Luis, « Managing Side Effects in Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer ».
139. « Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux - Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein - Ref : REFHORMONOSEIN23 ».
140. Memoli et al., « L'adhésion à l'hormonothérapie cinq ans après un diagnostic de cancer du sein non métastatique ».

RESUME

Le cancer du sein représente l'une des pathologies les plus préoccupantes dans le monde et en Algérie. Environ 70 à 80% des cancers du sein sont hormonodépendants, C'est le cancer du sein RH+ qui suscite une attention particulière en raison de sa prévalence et de son traitement spécifique.

Objectifs : Déterminer la prévalence du cancer du sein RH+, identifier les effets indésirables de l'hormonothérapie et évaluer le niveau d'observance à l'hormonothérapie.

Matériels et méthodes : C'est une étude épidémiologique observationnelle descriptive transversale monocentrique menée dans le service d'oncologie de l'établissement publique hospitalière de KSAR EL HIRANE sur une période de trois ans allant du 01/03/2021 au 01/03/2024.

Résultat : La prévalence du cancer du sein RH+ était estimée à 69.6%. L'âge moyen était de 52.69 ans avec une pic de fréquent entre 50 et 59 ans. L'âge moyen du diagnostic était de 49.13 ans. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent (70,5%). Le grade SBR II était majoritaire (92.9%). L'envahissement ganglionnaire histologique était retrouvé dans 46,7%. Et 26.7% des patientes était avec une métastase à distance au diagnostic et en totalité en 62.3% un stade TNM tardif. Le sous-type moléculaire le plus fréquent était le Luminal B (RH+/HER2-). Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, les patientes ont reçu un traitement locorégional : chirurgie, radiothérapie et un traitement systémique : chimiothérapie, hormonothérapie. L'identification des effets indésirables de l'hormonothérapies montre que toutes les patientes avaient ressenti au moins deux effets indésirables. Les effets indésirables de première et commune chez toutes les patientes quel que soit les molécules suivies étaient ; la fatigue, les bouffées de chaleur et la métrorragie. Avec des différences de prédominances concernant chaque molécule par rapport à l'autre. L'adhésion à l'hormonothérapie était satisfaisante chez nos patients. Le taux d'observance médicamenteuse est comparable à ceux observés dans les pays en développement avec plus de 68% des bonnes observantes.

Conclusion : Le cancer du sein RH+ se caractérise par sa survenue à un âge jeune, un grade plus souvent élevé, le caractère infiltrant, et l'envahissement ganglionnaire, surtout par la prédominance du profil moléculaire Luminal B. Son traitement spécifique est l'hormonothérapie laquelle malgré ses bienfaites, elle n'est pas exempte d'effets secondaires, certains pouvant être sévères, voire limitant l'observance thérapeutique des patientes. Malgré les effets indésirables détectés chez nos patientes, l'évaluation du niveau d'observance a montré des résultats satisfaisants.

SUMMARY

Breast cancer represents one of the most worrying pathologies in the world and in Algeria. Approximately 70 to 80% of breast cancers are hormone dependent. It is HR+ breast cancer which attracts particular attention due to its prevalence and of its specific treatment.

Objectives: Determine the prevalence of HR+ breast cancer, identify adverse effects of hormonal therapy and assess the level of compliance with hormonal therapy.

Materials and methods: This is a descriptive observational epidemiological study monocentric cross-sectional study carried out in the oncology department of the public hospital establishment of KSAR-EL-HIRANE over a period of three years going from 01/03/2021 to 01/03/2024.

Results: The prevalence of HR+ breast cancer was estimated at 69.6%. The average age was 52.69 years with a peak between 50 and 59 years. The average age of diagnosis was 49.13 years. Infiltrating ductal carcinoma was the most common histological type (70.5%). The SBR II grade was in the majority (92.9%). Histological lymph node invasion was found in 46.7%. And 26.7% of patients had a distant metastasis at diagnosis and 62.3% had a late TNM stage. The most common molecular subtype was Luminal B (RH+/HER2-). After discussion in a multidisciplinary consultation meeting, the patients received locoregional treatment: surgery, radiotherapy and systemic treatment: chemotherapy, hormonal therapy. The identification of adverse effects of hormonal therapy shows that all patients had experienced at least two adverse effects. The first and common adverse effects in all patients regardless of the molecules followed were; fatigue, hot flashes and metrorrhagia. With differences in predominance concerning each molecule compared to the other. Adherence to hormonal therapy was satisfactory in our patients. The medication compliance rate is comparable to those observed in developing countries with more than 68% of good adherents.

Conclusion: HR+ breast cancer is characterized by its occurrence at a young age, a more often high grade, the infiltrative nature, and lymph node invasion, especially by the predominance of the Luminal B molecular profile. Its specific treatment is hormone therapy. which despite its benefits, it is not free from side effects, some of which can be severe, or even limit patients therapeutic compliance. Despite the adverse effects detected in our patients, the evaluation of the level of compliance showed satisfactory results.

موجز:

يُعتبرُ سرطان الثدي أحد أكثر الأمراض إثارةً للقلق في العالم وفي الجزائر. ما يقارب 70 إلى 80 بالمائة من سرطانات الثدي هي سرطانات ثدي معتمدةً على الهرمونات. يحظى سرطان الثدي موجب المستقبلات الهرمونية باهتمام خاصّ بسبب مدى انتشاره وطريقة علاجه الخاصة.

الأهداف: تحديد مدى انتشار سرطان الثدي موجب المستقبلات الهرمونية، تحديد الآثار الجانبية للعلاج الهرموني وكذا تقييم مستوى الامتثال للعلاج الهرموني لدى المريضات.

المواد والطرق: هي دراسة وبائية رصدية وصفية، مقطعية وأحادية المركز أجريت بمصلحة طب الأورام بالمؤسسة العمومية الاستشفائية بقصر الحيران على مدى ثلاث سنوات بدايةً من الفاتح من شهر مارس من سنة 2021 إلى غاية الفاتح من شهر مارس سنة 2024.

النتائج: قُدِّر انتشار سرطان الثدي موجب المستقبلات الهرمونية بنسبة 69.6 بالمئة. كان متوسط العمر 52.69 سنة مع ذروة تكرارية بين 50 و59 سنة. وكان متوسط عمر التشخيص 49.13 سنة. السرطان القنوي المتسلل كان النوع النسيجي الأكثر شيوعاً بنسبة 70.5 بالمئة، وكانت الدرجة النسيجية من المستوى الثاني تشكل الأغلبية بنسبة 92.9 بالمئة. تم العثور على غزو للعقد اللمفاوية في 46.7 بالمئة من الحالات وكان 26.7 بالمئة من المريضات يعانين من ورم خبيث ناقلي بعيد، وفي المجمل 62.3 بالمئة منهن كن في مرحلة متأخرة، ويُعدُّ النوع الفرعي اللمعي الصنف باء الأكثر شيوعاً. بعد المناقشة في اجتماعات التشاور متعددة التخصصات، تلقت المريضات علاجاً موضعياً: متمثلاً في جراحة وعلاج إشعاعي، وعلاجاً جهازياً: علاج كيميائي وعلاج هرموني. أظهر الكشف عن الأعراض الجانبية للعلاج الهرموني أن جميع المريضات بغض النظر عن نوعية العلاج أو الدواء المتلقى قد عانين من عرضين جانبيين على الأقل. وكانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي التعب، الهبات الساخنة والنزيف المهبلي، مع اختلافات في الأعراض الغالبة فيما يتعلق بكل جزيء مقارنة بالآخر. كان الالتزام بالعلاج الهرموني مرضياً لدى أغلب المريضات وكان قابلاً للمقارنة مع تلك التي لوحظت في البلدان النامية مع أكثر من 68 بالمئة من الملاحظات الجيدة.

خاتمة: يتميز سرطان الثدي موجب المستقبلات الهرمونية في دراستنا بظهوره في سن مبكرة وبدرجة نسيجية عالية في كثير من الأحيان، وبطبيعته التسللية وباجتياح الغدد اللمفاوية. ويتميز خاصة بهيمنة النوع اللمعي من الصنف باء. علاجه الخاص هو العلاج الهرموني الذي رغم فوائده فهو لا يخلو من الآثار الجانبية التي قد تكون شديدة لدرجة أن تؤثر على التزام المريضات بالعلاج. على الرغم من الآثار الجانبية التي تم الكشف عنها في هذه الدراسة، إلا أن تقييم مستوى الامتثال للعلاج الهرموني عند المريضات قد أظهر نتائج جد ممتازة.