



Université de Constantine 3  
Faculté de Médecine  
Département de Médecine



**ETUDE DE SURVIE DU CANCER DU SEIN  
DANS LA WILAYA DE OUARGLA  
de 2014 à 2019**

**THESE**

Présentée pour l'Obtention du  
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales  
en Epidémiologie

Par  
Hocine BOUAZIZ

Année Universitaire  
2020-2021

Université de Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de Médecine

N° de Série :

N° d'Ordre :

**ETUDE DE SURVIE DU CANCER DU SEIN  
DANS LA WILAYA DE OUARGLA  
de 2014 à 2019**

**THESE**

Présentée pour l'Obtention du  
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales  
en Epidémiologie

Par

Hocine BOUAZIZ

Devant le Jury Composé de :

<b>Pr. MEGUENNI Kaouel</b>	<b>Président</b>	<b>Épidémiologie</b>	<b>Faculté Médecine Tlemcen</b>
<b>Pr. BOUSSOUF Nadir</b>	<b>Directeur</b>	<b>Épidémiologie</b>	<b>Faculté Médecine Constantine</b>
<b>Pr. KELLIL Mebark</b>	<b>Examineur</b>	<b>Épidémiologie</b>	<b>Faculté Médecine Constantine</b>
<b>Pr. GUEMACHE Souad</b>	<b>Examineur</b>	<b>Épidémiologie</b>	<b>Faculté Médecine Sétif</b>
<b>Pr. KADIR Mohamed Yazid</b>	<b>Examineur</b>	<b>Épidémiologie</b>	<b>Faculté Médecine Batna</b>

Année Universitaire  
2020-2021

# Remerciements :

En premier, je remercie ALLAH de m'avoir donné la volonté et la force de réaliser ce travail de recherche.

Mes vifs remerciements au Pr BOUSSOUF Nadir, mon directeur de thèse, d'avoir accepté de diriger cette étude, pour votre disponibilité, encadrement et accompagnement lors de la réalisation de ce travail, Veuillez croire en ma sincère reconnaissance et entière gratitude.

Mes sincères remerciements au président du Jury le Pr MEGUENNI Kaouel d'avoir accepté de nous faire l'honneur de présider ce jury et d'évaluer cette étude. Nous vous témoignons toute la gratitude et le respect qui vous sont redevables.

Mes remerciements distingués pour les membres du jury qui me font l'honneur de juger mon travail de thèse malgré leurs obligations professionnelles.

Pr KELLIL Mebark

Pr GUEMACHE Souad

Pr KADIR Mohamed Yazid

Je remercie très chaleureusement et infiniment mon ami Dr NOUICER Adib, chirurgien oncologue et vice doyen de la faculté de médecine de Ouargla, pour son soutien, son accompagnement tout au long de cette étude, son encouragement, et son expertise.

J'exprime mes remerciements chaleureux aux personnes qui m'ont offert le soutien moral et technique tout au long de ces années :

Pr. CHEHMA Abdelmadjid Doyen de la faculté de médecine de Ouargla

Dr. BRADAI Ilyes vice doyen de la faculté de médecine de Ouargla

Dr. BOUKHRIS Taha chef de département de médecine de Ouargla

Je remercie toute l'équipe du SEMEP de l'EPH de Ouargla.

Et toute personne m'ayant apporté un soutien et dont le nom a été accidentellement omis.

## Dédicace :

A mes chers parents, qu'ils trouvent en ce travail la consécration de leurs sacrifices et dévouement.

A mon épouse qui m'a toujours soutenu et encouragé.

A mes filles ALAA ALLAH, NOURANE, RITADJ Sans oublier le ketkout MOHAMED IHCENE.

A ma sœur qui continue avec très forte volonté à combattre cette pathologie.

A mes frères et sœurs; beaux-frères et belles sœurs

A ma belle mère.

A tous mes amis qui se reconnaîtront,

A tous ceux qui ma réussite tient à cœur.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

# SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES : .....	VII
LISTE DES TABLEAUX : .....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XII
RESUME : .....	XIV
ABSTRACT : .....	XV
:ملخص.....	XVI
1. INTRODUCTION : .....	1
1.1. Problématique : .....	2
1.2. Objectifs de l'étude : .....	4
1.2.1. Objectif principal : .....	4
1.2.2. Objectifs secondaires : .....	4
2. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .....	5
2.1. La glande mammaire.....	6
2.1.1. Rappels anatomiques.....	6
2.1.2. Rappel histologique .....	8
2.2. Cancer du sein .....	9
2.2.1. Pathogénèse .....	9
2.2.2. Diagnostic .....	10
2.2.3. Histologie.....	12
2.2.4. Classification TNM .....	17
2.2.5. Epidémiologie : .....	18
2.2.6. Les critères pronostiques: .....	31
2.2.7. Facteurs de risque.....	33
2.2.8. Prévention : .....	39
2.2.9. La prise en charge thérapeutique :.....	44
3. POPULATION ET METHODES : .....	54
3.1. Contexte .....	55
3.2. Schéma d'étude : .....	55
3.3. Population étudiée : .....	55
3.3.1. Définition de la maladie étudiée : .....	55

3.3.2.	Les critères d'inclusion: les femmes doivent être :	55
3.3.3.	Les critères de non inclusion:	55
3.3.4.	Critère de jugement définitif	56
3.3.5.	Recrutement :	56
3.3.6.	Le registre du cancer de la wilaya de Ouargla :	56
3.4.	Recueil de l'information :	57
3.4.1.	Définition des variables de l'étude :	57
3.4.2.	Modalités de recueil et contrôle qualité :	58
3.4.3.	Gestion des données :	59
3.5.	Analyse des données :	59
3.5.1.	Analyse descriptive :	59
3.5.2.	Analyse de survie :	61
3.6.	Aspects médico-légaux :	64
4.	RESULTATS :	65
4.1.	Description de la population d'étude	66
4.1.1.	Caractéristiques épidémiologiques :	66
4.1.2.	Caractéristiques sociodémographiques :	68
4.1.3.	Antécédents médicaux et chirurgicaux :	71
4.1.4.	Histoire de la fertilité	73
4.1.5.	Exposition à certains produits	76
4.1.6.	Paramètres clinique et biologiques :	77
4.1.7.	Caractéristiques de la tumeur	80
4.1.8.	Prise en charge thérapeutique (PEC):	88
4.2.	Caractéristiques chez la femme jeune (<40 ans)	90
4.3.	Analyse de Survie :	92
4.3.1.	Processus d'inclusion des femmes :	92
4.3.2.	Survie observée et survie nette	92
4.3.3.	Facteurs pronostiques :	95
4.3.4.	Analyse multivariée :	110
5.	DISCUSSION :	111
5.1.	Caractéristiques épidémiologiques :	112
5.2.	Analyse de Survie	121

5.3. Forces et limites de l'étude .....	126
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	128
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES: .....	132
8. ANNEXES : .....	145
Annexe A : Arrêté de création du registre .....	146
Annexe B : Fiche de notification.....	148
Annexe C : Fiche d'enquête .....	149
Annexe D : Classification TNM .....	155
Annexe E : CIM 10 du Sein .....	157
Annexe F : Classification histologique des CS .....	158
Annexe G : Standard ICSS .....	159
Types de poids utilisés selon le cancer (standard ICSS).....	159
Distribution des poids selon l'âge (standard ICSS) .....	159

## Liste des figures :

FIGURE 1: PAROI THORACIQUE ET GLANDE MAMMAIRE : COUPE SAGITTALE .....	6
FIGURE 2: NOMENCLATURE DES QUADRANTS DU SEIN .....	7
FIGURE 3: DRAINAGE LYMPHATIQUE DE LA GLANDE MAMMAIRE .....	8
FIGURE 4 : SCHEMA D'UNE COUPE TRANSVERSALE D'UN CANAL DE LA GLANDE MAMMAIRE .....	9
FIGURE 5: THEORIES HYPOTHETIQUES SUR L'INITIATION ET LA PROGRESSION DU CS. ....	10
FIGURE 6: NOMBRE ESTIME DES NOUVEAUX CAS DES CANCERS FEMININS DANS LE MONDE EN 2018. ....	18
FIGURE 7: NOMBRE ESTIME DES CAS DE DECES PAR CANCERS FEMININS DANS LE MONDE EN 2018. ....	19
FIGURE 8: LE CANCER LE PLUS FREQUENT CHEZ LES FEMMES PAR PAYS SELON LE TAUX D'INCIDENCE STANDARDISEE EN 2018. ....	20
FIGURE 9: LE CANCER LE PLUS MEURTRIER CHEZ LES FEMMES PAR PAYS SELON LE TAUX D'INCIDENCE STANDARDISEE EN 2018. ....	21
FIGURE 10: TAUX D'INCIDENCES STANDARDISEES DU CS ESTIMES EN 2018 (MONDE). ....	23
FIGURE 11 : TAUX DE MORTALITES STANDARDISEES DU CS ESTIMES EN 2018 (MONDE). ....	24
FIGURE 12: NOMBRE DES NOUVEAUX CAS DE CANCER ESTIMES CHEZ LA FEMME ALGERIENNE EN 2018 .....	25
FIGURE 13: NOMBRE DE DECES PAR CANCER ESTIMES CHEZ LA FEMME ALGERIENNE EN 2018 . ....	26
FIGURE 14: TAUX STANDARDISES D'INCIDENCE ET MORTALITE PAR CS ESTIMES DANS LES PAYS DE LA REGION AFRIQUE DU NORD (OMS) EN 2018.....	26
FIGURE 15: REPARTITION GLOBALE DE LA SURVIE NETTE A CINQ ANS STANDARDISEE SUR L'AGE (%) CHEZ LES ADULTES (15 A 99 ANS) DIAGNOSTIQUES ENTRE 2010 ET 2014 D'UN CS SELON LES PAYS.....	28
FIGURE 16: TENDANCES SUR 20 ANS DE LA SURVIE NETTE SUR CINQ ANS STANDARDISEE SELON L'AGE (%) DES FEMMES (DE 15 A 99 ANS) ATTEINTES D'UN CS, PAR PERIODE DE DIAGNOSTIC (1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 ET 2010-2014)), CONTINENT (OU REGION CONTINENTALE) .....	29
FIGURE 17 : IMPORTANCE DES FACTEURS DE RISQUE DU CS .....	34
FIGURE 18: PRINCIPALES CONCLUSIONS SUR LE RISQUE DES FACTEURS DE STYLE DE VIE ET LE CS. ....	38
FIGURE 19: RECOMMANDATIONS ACTUELLES CONCERNANT L'HORMONOTHERAPIE .....	52
FIGURE 20: EVOLUTION ANNUELLE DE L'INCIDENCE ET LA MORTALITE DU CS. OUARGLA (2014-2019) .....	66
FIGURE 21: REPARTITION DU CS SELON L'AGE DE DIAGNOSTIC. OUARGLA (2014-2019) .....	67
FIGURE 22 : INCIDENCE ET LA MORTALITE DU CS PAR AGE. OUARGLA (2014-2019).....	67
FIGURE 24 : REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DES COMORBIDITES. OUARGLA (2014-2019) .....	72
FIGURE 24: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'AGE DE LA MENARCHE. OUARGLA (2014-2019)..	73
FIGURE 25: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'IMC. OUARGLA (2014-2019) .....	77
FIGURE 26: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA SOUS LOCALISATION. OUARGLA (2014-2019)..	81
FIGURE 27: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU GRADE HISTOLOGIQUE. OUARGLA (2014-2019) ..	82
FIGURE 28 : REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'ETUDE IMMUNOHISTOCHEMIQUE.....	83
FIGURE 29: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA TAILLE TUMORALE. OUARGLA (2014-2019) ....	84
FIGURE 30: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'ATTEINTE GANGLIONNAIRE. OUARGLA (2014-2019) .....	85
FIGURE 31: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DES METASTASES. OUARGLA (2014-2019) .....	86



FIGURE 32: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION TNM. OUARGLA (2014-2019)	87
.....	
FIGURE 33: FLOW-CHART DU RECRUTEMENT DES PATIENTES	92
FIGURE 34: COURBE DE SURVIE OBSERVEE SELON KAPLAN-MEIER. OUARGLA (2014-2019)	93
FIGURE 35: COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE. OUARGLA (2014-2019)	95
FIGURE 36: COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE COULEUR DE LA PEAU. OUARGLA (2014-2019)	96
FIGURE 37 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE L'IMC. OUARGLA (2014-2019)	97
FIGURE 38 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE. OUARGLA (2014-2019)	98
FIGURE 39 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION GRADE HISTOLOGIQUE. OUARGLA (2014-2019)	99
FIGURE 40 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU STADE T. OUARGLA (2014-2019)	100
FIGURE 41 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU STADE N. OUARGLA (2014-2019)	101
FIGURE 42 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU STADE M. OUARGLA (2014-2019)	102
FIGURE 43 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU STADE TNM. OUARGLA (2014-2019)	103
FIGURE 44 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE RH. OUARGLA (2014-2019)	104
FIGURE 45 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE HER2. OUARGLA (2014-2019)	105
FIGURE 46 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE LA CHIRURGIE TUMORALE. OUARGLA (2014-2019)	106
.....	
FIGURE 47 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE LA CHIMIOTHERAPIE. OUARGLA (2014-2019)	107
FIGURE 48 COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE LA RADIOTHERAPIE. OUARGLA (2014-2019)	108
FIGURE 49 : COURBES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE L'HORMONOTHERAPIE. OUARGLA (2014-2019)	109
.....	
FIGURE 50: TAUX STANDARDISES D'INCIDENCE ET MORTALITE PAR CS ESTIMES DANS LE MONDE EN 2018 (FEMME).	114
FIGURE 51 : TAUX STANDARDISES D'INCIDENCE ET MORTALITE PAR CS ESTIMES DANS LE MONDE EN 2018 (FEMME <40ANS).	116

## Liste des tableaux :

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION ACR .....	11
TABLEAU 2: ELEMENTS HISTOLOGIQUES CONSTITUANT LE SCORE SBR .....	14
TABLEAU 3: PRINCIPAUX SOUS-TYPES MOLECULAIRES DU CS DETERMINES PAR LE PROFIL D'EXPRESSION GENIQUE. .....	16
TABLEAU 4 : STADES DU CS EN UTILISANT LE SYSTEME TNM DE LA 7EME EDITION 2010 ..	17
TABLEAU 5: SURVIE NETTE STANDARDISEE SUR L'AGE A 5 ANS (%) EN ALGERIE PAR REGION ET PAR PERIODE SELON L'ETUDE CONCORD-3.....	30
TABLEAU 6: PRINCIPALES MOLECULES DE CHIMIOETHERAPIE UTILISEES DANS LE TRAITEMENT DU CS .....	48
TABLEAU 7: INDICATIONS DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES .....	49
TABLEAU 8 : EVOLUTION ANNUELLE DE L'INCIDENCE ET LA MORTALITE DU CS. OUARGLA (2014-2019) .....	66
TABLEAU 9 : REPARTITION DES CAS DU CS PAR COMMUNE DE RESIDENCE. OUARGLA (2014-2019).....	68
TABLEAU 10: REPARTITION DES CAS DU CS PAR TYPE DE RESIDENCE. OUARGLA (2014-2019).....	68
TABLEAU 11: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA COULEUR DE PEAU. OUARGLA (2014-2019) .	69
TABLEAU 12: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA CONSANGUINITE DE MARIAGE DES PARENTS. OUARGLA (2014-2019) .....	69
TABLEAU 13: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU NIVEAU SCOLAIRE. OUARGLA (2014-2019) .....	69
TABLEAU 14: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU STATUT MARITAL. OUARGLA (2014-2019).....	70
TABLEAU 15: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE. OUARGLA (2014- 2019) .....	70
TABLEAU 16: REPARTITION DES CAS DU CS EN ACTIVITE PAR TRAVAIL DE NUIT. OUARGLA (2014-2019) .....	70
TABLEAU 17: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DES ANTECEDENTS PERSONNELS. OUARGLA (2014- 2019) .....	71
TABLEAU 18: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DES ANTECEDENTS FAMILIAUX. OUARGLA (2014- 2019) .....	71
TABLEAU 19: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DES COMORBIDITES. OUARGLA (2014-2019) .....	72
TABLEAU 20: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'AGE DE LA MENARCHE. OUARGLA (2014-2019) .....	73
TABLEAU 21: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'ACTIVITE GENITALE. OUARGLA (2014-2019) ..	74
TABLEAU 22: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA PARITE. OUARGLA (2014-2019) .....	74
TABLEAU 23: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'APGT. OUARGLA (2014-2019) .....	74
TABLEAU 24: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA CO. OUARGLA (2014-2019) .....	75
TABLEAU 25: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU TABAGISME. OUARGLA (2014-2019) .....	76
TABLEAU 26: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU TABAGISME (GROSSESSE). OUARGLA (2014-2019) .....	76
TABLEAU 27: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'EXPOSITION AU CAFE ET THE. OUARGLA (2014- 2019) .....	76
TABLEAU 28: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'IMC. OUARGLA (2014-2019) .....	77
TABLEAU 29: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU TAUX DE GLYCEMIE. OUARGLA (2014-2019) ....	78

TABLEAU 30: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE. OUARGLA (2014-2019)	78
TABLEAU 31: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU GROUPE SANGUIN. OUARGLA (2014-2019) .....	79
TABLEAU 32: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU MODE DE PRESENTATION. OUARGLA (2014-2019)	80
TABLEAU 33: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU MOTIF DE CONSULTATION. OUARGLA (2014-2019) .....	80
TABLEAU 34: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA LATERALITE. OUARGLA (2014-2019).....	80
TABLEAU 35: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA SOUS LOCALISATION. OUARGLA (2014-2019)	81
TABLEAU 36: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE. OUARGLA (2014-2019) ..	82
TABLEAU 37 : REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'ETUDE IMMUNOHISTOCHEMIQUE. OUARGLA (2014-2019) .....	83
TABLEAU 38: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA TAILLE TUMORALE. OUARGLA (2014-2019) ..	84
TABLEAU 39: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'ATTEINTE GANGLIONNAIRE. OUARGLA (2014-2019) .....	85
TABLEAU 40: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DES METASTASES. OUARGLA (2014-2019) .....	86
TABLEAU 41: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION TNM. OUARGLA (2014-2019)	87
TABLEAU 42: REPARTITION DES CAS DU CS EN FONCTION DE LA PEC THERAPEUTIQUE. OUARGLA (2014-2019)	88
TABLEAU 43: REPARTITION DU CS CHEZ LA FEMME JEUNE EN FONCTION DE L'AGE. OUARGLA (2014-2019) ..	90
TABLEAU 44: COMPARAISON DES CAS DU CS EN FONCTION DE L'AGE. OUARGLA (2014-2019) .....	91
TABLEAU 45: TAUX DE SURVIE DU CS A 1, 3 ET 5 ANS. OUARGLA (2014-2019) .....	92
TABLEAU 46: TABLE DES SURVIES OBSERVEE ET RELATIVE. OUARGLA (2014-2019) .....	94
TABLEAU 47: DONNEES DE SURVIE OBSERVEE A CINQ ANS EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE. OUARGLA (2014-2019) .....	95
TABLEAU 48: DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE COULEUR DE LA PEAU. OUARGLA (2014-2019)	96
TABLEAU 49: DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE L'IMC. OUARGLA (2014-2019).....	97
TABLEAU 50 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE. OUARGLA (2014-2019)	98
TABLEAU 51 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN GRADE HISTOLOGIQUE. OUARGLA (2014-2019).....	99
TABLEAU 52 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU STADE T. OUARGLA (2014-2019) .....	100
TABLEAU 53 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU STADE N. OUARGLA (2014-2019).....	101
TABLEAU 54 DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU STADE M. OUARGLA (2014-2019).....	102
TABLEAU 55 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DU STADE TNM. OUARGLA (2014-2019) .....	103
TABLEAU 56 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE RH. OUARGLA (2014-2019).....	104
TABLEAU 57 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE HER2. OUARGLA (2014-2019) .....	105
TABLEAU 58 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE LA CHIRURGIE TUMORALE. OUARGLA (2014-2019)	106

TABLEAU 59 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE LA CHIMIOOTHERAPIE. OUARGLA (2014-2019)	107
TABLEAU 60 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE DE LA RADIOTHERAPIE. OUARGLA (2014-2019)	108
TABLEAU 61 : DONNEES DE SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DE L'HORMONOTHERAPIE. OUARGLA (2014-2019)	109
TABLEAU 62 : ANALYSE MULTIVARIEE DE LA SURVIE OBSERVEE EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES. .	110
TABLEAU 63: COMPARAISON ENTRE LA POPULATION D'ETUDE ET LA POPULATION STEPWISE 2016-2017 EN FONCTION DES FREQUENCES DES FACTEURS DE RISQUE. ....	118

## Liste des abbreviations:

ACR: American College of Radiology

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BRCA1, 2: BReast cancer1, 2

CCI : carcinome canalaire infiltrant

CCIS: carcinome canalaire in situ

CLI: carcinome lobulaire infiltrant

CLIS: carcinome lobulaire in situ

CIRC: centre international de recherche contre le cancer

CIMO: Classification Internationale des Maladies en Oncologie

CO: Contraceptifs Oraux

CTS: Centre de Transfusion Sanguine

CS: cancer du sein

DCI : Dénomination Commune Internationale

ET : Ecart type

HER2: human epidermal growth factor receptor 2

HR : Hazard Raio

HTA: hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

INSERM: institut national de la santé et de la recherche médicale

IHC: immuno-histo-chimie

IMC : indice de masse corporelle

IRM: imagerie par résonance magnétique

IC: intervalle de confiance

IMC: indice de masse corporel

INCa: Institut National du Cancer

OMS: Organisation mondiale de la santé

OR: odds-ratio

TEP ou PETscantomographie par émission de positons

RCO: registre du cancer d'Ouargla

RCS: registre du cancer de Sétif

RCA: registre du cancer d'Alger

RE: récepteur aux œstrogènes

RH: récepteurs hormonaux

RP: récepteurs à la progestérone

RR : risque relatif

SBR: Scarff-Bloomet Richardson

SR : survie relative

SPSS: Statistical Package for Social Science

TNM: T-taille tumorale, N-atteinte ganglionnaire, M-existence éventuelle de métastases

THS: traitement hormonal substitutif

UICC: union internationale contre le cancer

## Résumé :

**Introduction :** Le cancer du sein (CS) constitue un problème majeur de santé publique. C'est le cancer le plus diagnostiqué chez la femme, il est ainsi la principale cause de décès par cancer, En Algérie le CS représente plus de 40% des cancers enregistrés chez les femmes en 2018, également il était le cancer le plus meurtrier chez les femmes avec plus de 25% des décès par cancer. A notre connaissance, aucune étude n'a abordé le sujet de la survie et les facteurs pronostiques du CS au niveau du sud Algérien. Notre objectif était d'estimer les probabilités de survie à 1, 3 et 5 ans après un diagnostic de CS chez les femmes dans la wilaya de Ouargla.

**Matériel et méthode :** Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive de survie rétrospective basée sur les nouveaux cas de CS enregistrés chez les femmes, par le registre du cancer de la wilaya de Ouargla durant la période allant du 01/01/2014 jusqu'à 31/12/2019. L'analyse de la courbe de survie en fonction des principaux facteurs pronostiques est faite selon la méthode de Kaplan Meier avec comparaison par le test de Log-rank, complétée par une étude multivariée par régression selon le modèle de Cox.

**Résultats :** 452 patientes ont été suivies. Le recul moyen était de 26,08 mois (0–72 mois). La survie nette à 5 ans était de 63.9 %. En analyse multivariée, le risque de décès augmentait avec l'âge (RR = 3.84 et 1.63 pour les tranche d'âge > 65 ans et < 40 ans respectivement, par rapport à la tranche d'âge 40-64 ans), avec la taille de la tumeur (RR = 3.91 et 3.47 pour la taille T4 et T3 respectivement par rapport à la taille T2), avec le stade d'adénopathies (RR = 4.65, 3.68 et 2.68 pour les N3, N2 et N1 respectivement par rapport à N0), et avec la présence de métastases (RR = 3.4).

**Conclusion :** le taux de la survie nette à 5 ans était inférieur au taux national estimé à 77%. Ce taux relativement faible s'expliquerait en grande partie par le retard diagnostique où 20% des patientes ont été diagnostiquées à un stade métastatique. C'est grâce au dépistage et à la détection précoce associés à un traitement adapté que la survie a progressé dans les pays développés. Il est temps de lancer sans délai le dépistage organisé dans notre pays.

## **Abstract :**

**Introduction:** Breast cancer (BC) is a major public health problem. It is the most diagnosed cancer in women; it is thus the main cause of death from cancer. In Algeria, BC represents more than 40% of cancers recorded in women in 2018; also it was the deadliest cancer in women with more than 25% of cancer deaths. To our knowledge, no study has addressed the subject of survival and prognostic factors of BC in southern Algeria. Our objective was to estimate the probabilities of survival at 1, 3 and 5 years after diagnosis of BC in women in the wilaya of Ouargla.

**Material and method:** This is a descriptive epidemiological study of retrospective survival based on new cases of BC recorded in women, by the cancer registry of the wilaya of Ouargla during the period from 01/01/2014 to 31/12/2019. The analysis of the survival curve according to the main prognostic factors is carried out according to the Kaplan Meier method with comparison by the Log Rank test, supplemented by a multivariate study by regression according to the Cox model.

**Results:** 452 patients were followed. The mean follow-up was 26.08 months (0–72 months). The 5-year net survival was 63.9%. In multivariate analysis, the risk of death increased with age (HR = 4.15 and 1.84 for the age group > 65 years and <40 years respectively, compared to the age group 40-64 years), with the stage T (HR = 3.91 and 3.47 for size T4 and T3 respectively compared to size T2), with stage N (RR = 4.65, 3.68 and 2.68 for les N3, N2 and N1 respectively compared to N0), and with stage M (HR = 3.53).

**Conclusion:** The 5-year net survival was lower than the estimated national rate of 77%. This relatively low rate could be explained in large part by the diagnostic delay where 20% of patients were diagnosed at a metastatic stage. It is through screening and early detection combined with appropriate treatment that survival has improved in developed countries. It is time to launch organized screening in our country without delay.



## ملخص:

**مقدمة:** يعد سرطان الثدي مشكلة صحية عامة كبرى. و هو أكثر أنواع السرطانات التي تم تشخيصها عند النساء، وهو السبب الرئيسي للوفاة بالسرطان. في الجزائر، يمثل سرطان الثدي أكثر من 40% من السرطانات المسجلة لدى النساء في عام 2018، كما أنه كان أكثر أنواع السرطان فتكًا في فئة النساء بأكثر من 25% من وفيات السرطان. على حد علمنا، لم تتناول أي دراسة موضوع البقاء على قيد الحياة والعوامل التنبؤية لسرطان الثدي في جنوب الجزائر. كان هدفنا هو تقدير احتمالات البقاء على قيد الحياة على مدى 1, 3 و 5 سنوات بعد تشخيص سرطان الثدي عند النساء في ولاية ورقلة.

**المادة والطريقة:** هذه دراسة وبائية وصفية للبقاء على قيد الحياة بأثر رجعي بناءً على الحالات الجديدة لسرطان الثدي المسجلة لدى النساء، بواسطة سجل السرطان بولاية ورقلة خلال الفترة من 2014/01/01 حتى 2019/12/31. يتم إجراء تحليل منحني البقاء على قيد الحياة وفقًا لعوامل الإنذار الرئيسية وفقًا لطريقة "كابلان ماير" مع المقارنة بواسطة اختبار "لوق رونغ"، مع استكمالها بدراسة متعددة المتغيرات عن طريق الانحدار وفقًا لنموذج "كوكس".

**النتائج:** تمت متابعة 452 مريضا. كان متوسط المتابعة 26.08 شهرًا (72-0 شهرًا). كان صافي البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات 66.3%. في التحليل متعدد المتغيرات، زاد خطر الوفاة مع تقدم العمر (RR = 4.15 و 1.84 للفئة العمرية < 65 سنة و > 40 سنة على التوالي، مقارنة بالفئة العمرية 40-64 سنة)، مع المرحلة T (RR = 3.91 و 47.3 للحجم T4 و T3 على التوالي مقارنة بالحجم T2)، مع المرحلة N (RR = 4.65، 3.68 و 2.68 لـ N3، N2 و N1 على التوالي مقارنة بـ N0)، ومع المرحلة M (RR = 3.53).

**الخلاصة:** كان معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات أقل من المعدل الوطني المقدر بـ 77%. و يعود هذا المعدل المنخفض بنسبةً كبيرة إلى التأخير في التشخيص حيث تم تشخيص 20% من المرضى في مرحلة انتشار المرض في الجسم. من خلال الفحص والكشف المبكر إلى جانب العلاج المناسب، تحسنت نسبة البقاء على قيد الحياة في البلدان المتقدمة. حان الوقت لبدء التشخيص المبكر المنظم في بلدنا دون تأخير.

# **1. Introduction :**

---

## 1.1. Problématique :

---

Le cancer du sein (CS) constitue un problème majeur de santé publique en raison de son incidence de plus en plus croissante dans le monde entier, avec près de 2 millions nouveaux cas chaque année (1). La probabilité de développer un CS chez la femme au cours de sa vie est estimée à environ 1 sur 8 (2). Le CS est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez la femme, suivi du cancer colorectal et du poumon ; il est ainsi la principale cause de décès par cancer, suivi par celui du poumon et le cancer colorectal (1). En Algérie le CS représente plus de 40% des cancers enregistrés chez les femmes en 2018, également il était le cancer le plus meurtrier chez les femmes avec plus de 25% des décès par cancer (3).

Il existe une grande variation des taux de survie du CS dans le monde, avec une survie estimée à 5 ans allant de plus de 80% dans les pays à revenu élevé à moins de 40% dans les pays à faible revenu (4).

Le CS est une maladie multifactorielle, où de nombreux facteurs de risque génétiques, hormonaux et environnementaux ont été identifiés. Moins de 10% des CS peuvent être attribués à une mutation génétique héréditaire. Le CS est plus souvent associé à des facteurs environnementaux, reproductifs et de style de vie, dont certains sont potentiellement modifiables (2). Toutefois, l'ensemble de ces facteurs de risque n'expliquent qu'une partie des cas de CS, ce qui limite les possibilités de prévention primaire et rend son étiologie non encore élucidée.

Le CS est une localisation évitable par des actions de prévention basées sur la lutte contre certains facteurs de risque accessibles à la prévention primaire mais essentiellement sur la mise en place des stratégies de dépistage, de détection précoce et de traitement. Le stade au diagnostic est un déterminant majeur de la survie au CS; la maladie à un stade précoce est associée à un meilleur pronostic que la maladie à un stade avancé. Un stade précoce du diagnostic, combiné à des avancées thérapeutiques, a largement contribué à la forte réduction des taux de mortalité par CS au cours des deux dernières décennies dans la plupart des pays à revenu élevé (4). Il a été prouvé que le diagnostic du CS à un stade précoce du développement assurerait une prise en charge thérapeutique beaucoup plus efficace et moins lourde et permettrait ainsi une amélioration du pronostic global (5). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'amélioration des résultats et de la survie au CS grâce à une détection précoce reste la pierre angulaire de la lutte contre le CS (6). Ainsi l'OMS recommande le dépistage du CS chez les femmes de 50 à 69 ans (7).

La lutte contre le CS est plus efficace lorsque la prévention, le diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique sont intégrés et développés de manière synchrone, dans le contexte d'un plan de santé et d'un programme de lutte contre le cancer d'un pays (8).

La survie est un indicateur utilisé dans le cadre de la surveillance épidémiologique des maladies au niveau d'une population permettant de quantifier la probabilité de survie d'une

population, comparer plusieurs populations entre elle, mais aussi en recherche clinique pour l'évaluation des stratégies thérapeutiques ainsi que pour l'identification de facteurs pronostiques et la quantification de leurs effets.

La survie est un des critères de jugement principaux utilisés en oncologie. L'analyse de la survie, accolée aux résultats d'incidence et de mortalité par cancer, est importante pour évaluer les progrès réalisés et les efforts à investir dans le futur, afin d'améliorer la survie et donner de l'espoir aux personnes ayant eu un diagnostic de cancer. Pour réduire la mortalité par cancer, il est nécessaire à la fois de réduire l'incidence du cancer et d'améliorer sa survie.

La survie nette, indicateur clé de l'efficacité des systèmes de soin dans la lutte contre le cancer, est un concept théorique représentant la survie que l'on observerait dans un monde hypothétique où le cancer étudié serait la seule cause de décès (9). La survie nette est le seul indicateur permettant des comparaisons internationales et temporelles, et est pour cette raison un indicateur essentiel en épidémiologie et santé publique. C'est dans ce contexte que s'inscrit le travail de cette thèse qui portera particulièrement sur l'estimation de la survie nette du CS. Parmi les quatre méthodes utilisées dans le monde, celle d'Iderer II était la plus employée. Les récentes avancées méthodologiques ont conduit à changer de méthode afin d'adopter l'estimateur de Pohar-Perme. Ce dernier a donné des taux différents des autres méthodes (Iderer I, Iderer II et Hakulinen) surtout pour la survie de dix ans et plus, tous âges confondus. En pratique, il existe peu de différences dans les estimations de survie à court terme parmi ces quatre méthodes (9–16). En France, à titre d'exemple, les différentes méthodes ont donné des taux de survie nette du CS à 5 ans standardisée pour l'âge similaires jusqu'à l'âge de 74 ans (17).

Les études de la survie réalisées sur l'ensemble des cas incidents sont très différentes des études faites à partir de séries hospitalières ou de sujets inclus dans des essais thérapeutiques. Ces dernières, même quand elles suivent des milliers de malades, ne reflètent pas la diversité de ce qui se passe pour l'ensemble de la population, car elles portent sur des populations soumises à des effets de sélection (18). Au niveau mondial, les données issues de registres de cancer sont de plus en plus utilisées afin, notamment, d'étudier et d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients au niveau de la population (9) (les travaux du réseau des registres français de cancer FRANCIM (19), du projet EUROCARE (EUROpean CAncer REgistry) (20), du programme international CONCORD (4) et du programme américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Les taux de survie établis grâce aux registres peuvent être utilisés pour apprécier l'efficacité globale du système sanitaire, c'est-à-dire à la fois la qualité de la prise en charge et les habitudes de recours au système de soins, qui conditionnent en particulier la précocité du diagnostic (9–13). Pour cette raison on a décidé d'évaluer le taux de survie du CS au niveau de la wilaya de Ouargla en basant sur les cas incidents recueillis par le registre de population de cette wilaya.

L'augmentation annuelle de l'incidence du CS au niveau national, l'ancienneté et/ou l'absence des données de mortalité et de survie, l'installation de multiples centres anticancéreux, l'amélioration des techniques thérapeutiques, la mise en place du plan cancer 2015-2019 et le lancement de différentes campagnes de dépistage du CS (dans l'attente du lancement d'un dépistage organisé), nous poussent à réaliser notre étude. A notre connaissance, aucune étude n'a abordé le sujet de la survie et les facteurs pronostiques du CS au niveau du sud Algérien et particulièrement au niveau de la wilaya de Ouargla d'où l'intérêt de réaliser notre étude visant à en tirer des connaissances sur ce sujet, ce qui pourrait nous permettre d'évaluer l'efficacité des stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques nationales et refléter la qualité de prise en charge au niveau locorégional. Aussi, c'est l'occasion d'améliorer nos connaissances sur d'autres caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pathologiques qui ne sont pas pris en compte par le registre de population de la wilaya de Ouargla. En fin notre étude peut aussi servir comme une base de données pour d'autres études ultérieures.

## **1.2. Objectifs de l'étude :**

---

### **1.2.1. Objectif principal :**

- Estimer les probabilités de survie à 1, 3 et 5 ans après un diagnostic de CS chez les femmes dans la wilaya de Ouargla de 2014 à 2019.

### **1.2.2. Objectifs secondaires :**

- Décrire le profil épidémiologique, les facteurs cliniques, biologiques et pathologiques du CS dans la wilaya de Ouargla.
- Comparer la survie du CS selon les protocoles thérapeutiques et les facteurs pronostiques : l'âge de diagnostic, le type histologique, le grade histologique, et le stade TNM.

## **2. Revue bibliographique**

---

## 2.1. La glande mammaire

Le sein est une glande exocrine d'origine ectodermique. Il présente une quinzaine de canaux galactophores qui distribuent autant de lobes (eux-mêmes multilobulés) et qui s'abouchent indépendamment au niveau du mamelon (Figure 1).

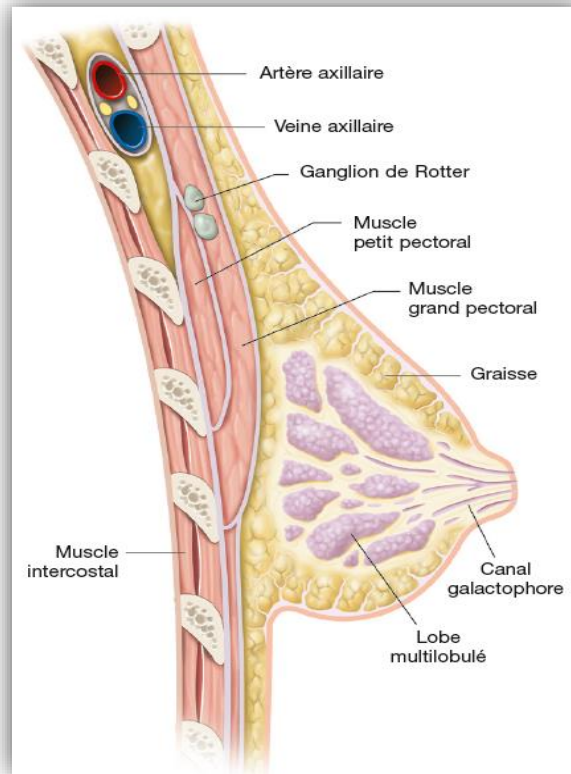


Figure 1: Paroi thoracique et glande mammaire : coupe sagittale (21)

Son bourgeon est enchâssé dans le fascia superficialis du grand pectoral. Les canaux apparaissent vers le cinquième mois intra-utérin puis, après la naissance, ce bourgeon se modifie peu jusqu'à la puberté. Il se développe ensuite jusqu'à atteindre sa taille définitive. Des modifications auront encore lieu pendant la grossesse et éventuellement la lactation.

Cette glande est également composée de graisse en quantité plus ou moins importante en fonction de l'âge, du statut hormonal et de la morphologie, ce qui explique la densité du sein tant au toucher que sur les mammographies (21).

### 2.1.1. Rappels anatomiques

#### 2.1.1.1. Situation :

Situé de part et d'autre du sternum, en avant du muscle pectoralis major, le sein se projette sur la face antérieure du thorax de la 3<sup>ème</sup> à la 7<sup>ème</sup> côte et du bord latéral du sternum à la projection verticale de la ligne axillaire antérieure (22). Ses limites, sa forme et son volume sont, cependant, variables d'un sujet à l'autre. Elle comporte à son sommet la plaque aérolo-mamelonnaire (PAM), composée de l'aréole et du mamelon. Les rapports

anatomiques en surface se font avec la peau et en profondeur avec les muscles grand et petit pectoraux (21).

### 2.1.1.2. Nomenclature des quadrants

Le sein est divisé en quatre quadrants :

- supéro-externe QSE,
- supéro-interne QSI,
- inféro-interne QII et
- inféro-externe QIE,

Ces quadrants sont centrés sur la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) ;

Le prolongement axillaire du sein est la zone frontière entre le quadrant supéro-externe et le creux axillaire.

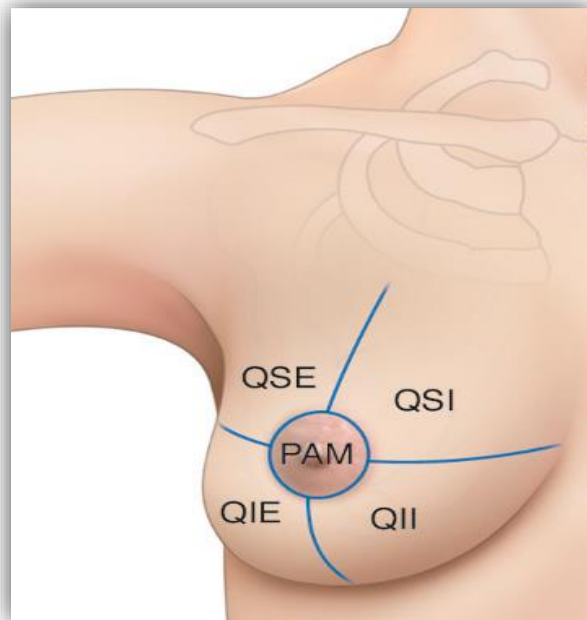


Figure 2: Nomenclature des quadrants du sein (21)

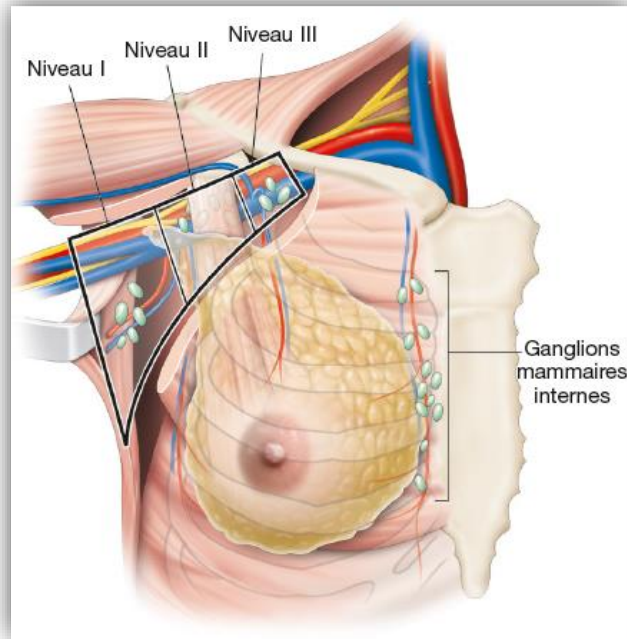
### 2.1.1.3. Drainage lymphatique

Les ganglions lymphatiques du sein convergent vers deux groupes essentiels :

Les ganglions parasternaux sont situés au niveau des trois premiers espaces intercostaux en arrière des cartilages costaux et des muscles intercostaux et en avant de la plèvre.

Les ganglions axillaires sont répartis en cinq groupes : axillaires pectoraux (ou thoraciques latéraux, le long de l'artère thoracique latérale), axillaires postérieurs (ou subscapulaires), axillaires latéraux (ou huméraux), axillaires centraux (situés devant le muscle sous-scapulaire, sous la veine axillaire), axillaires apicaux (sous-claviculaires) (21).





**Figure 3: Drainage lymphatique de la glande mammaire (21)**

Ces groupes, formant un continuum au sein de la graisse du creux axillaire, ne sont pas individualisables cliniquement : les classiques trois étages ganglionnaires de Berg (le niveau I en dessous du petit pectoral, le niveau II en arrière, le niveau III au-dessus du tendon du petit pectoral ; (Figure 3) gardent toute leur valeur pour le chirurgien (21,22).

### 2.1.2. Rappel histologique

Chaque glande mammaire est constituée des lobes drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s’ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les lobes sont séparés par du tissu conjonctif dense et entourés par du tissu adipeux abondant, de même les lobules sont entourés par du tissu conjonctif dense alors que le tissu conjonctif intralobulaire (tissu conjonctif palléal) est lâche. Les canaux excréteurs (ou canaux galactophores) sont d’abord intralobulaires, puis interlobulaires (épithélium cubique avec présence de cellules myoépithéliales) et enfin interlobaires à épithélium pavimenteux stratifié. Ces canaux sont entourés par un tissu conjonctif renfermant des vaisseaux sanguins lymphatiques et du collagène (23).

L’épithélium normal d’un tubulo-alvéole comprend deux types de cellules différenciées, les cellules luminales et les cellules myoépithéliales, en plus des cellules souches et les progéniteurs plus ou moins engagés sur une voie de différenciation. Les cellules luminales bordent la lumière des canaux et des lobules. 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 (24).

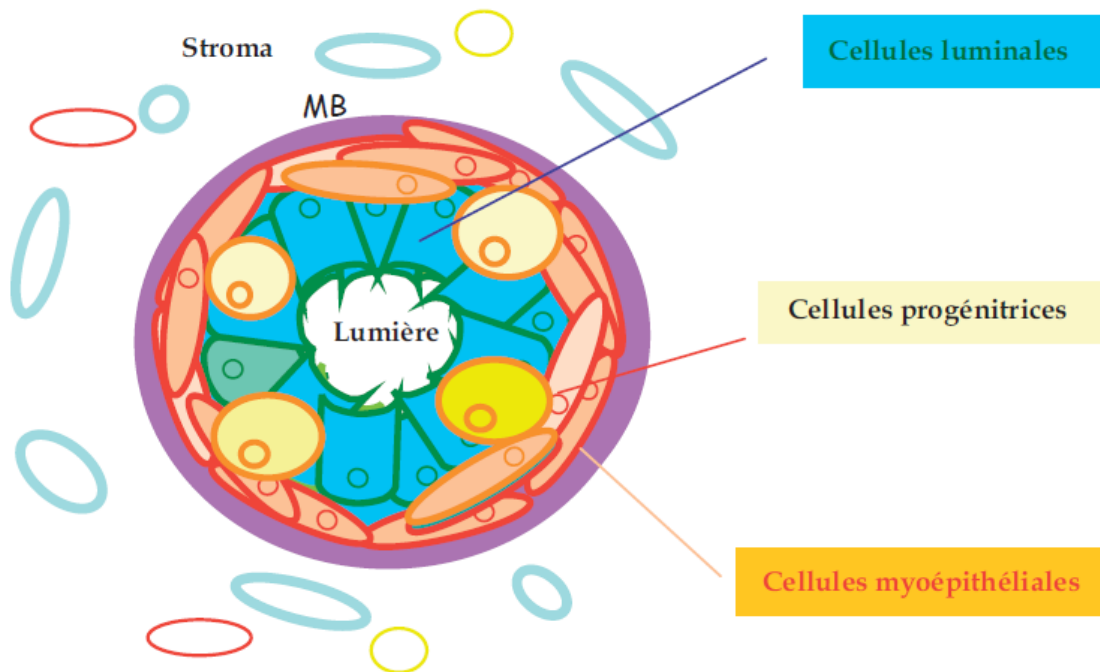


Figure 4 : Schéma d'une coupe transversale d'un canal de la glande mammaire (24)

## 2.2. Cancer du sein

### 2.2.1. Pathogénèse

Les tumeurs mammaires commencent généralement par l'hyperprolifération canalaire, puis se développent en tumeurs bénignes ou même en carcinomes métastatiques après une stimulation constante par divers facteurs cancérigènes. Il faut environ 6 à 10 ans pour passer de la première cellule cancéreuse à une tumeur de 2 cm de diamètre.

Deux théories hypothétiques sur l'initiation et la progression du CS :

- (A) Tous les sous-types de tumeurs sont dérivés des mêmes cellules souches ou cellules progénitrices. Différents phénotypes tumoraux sont ensuite déterminés par des événements de transformation spécifiques au sous-type.
- (B) Chaque sous-type de tumeur est initié à partir d'un seul type de cellule (cellule souche, cellule progénitrice ou cellule différenciée). Des mutations aléatoires peuvent s'accumuler progressivement dans toutes les cellules du sein, conduisant à leur transformation en cellules tumorales lorsqu'un nombre adéquat de mutations s'est accumulé (25).

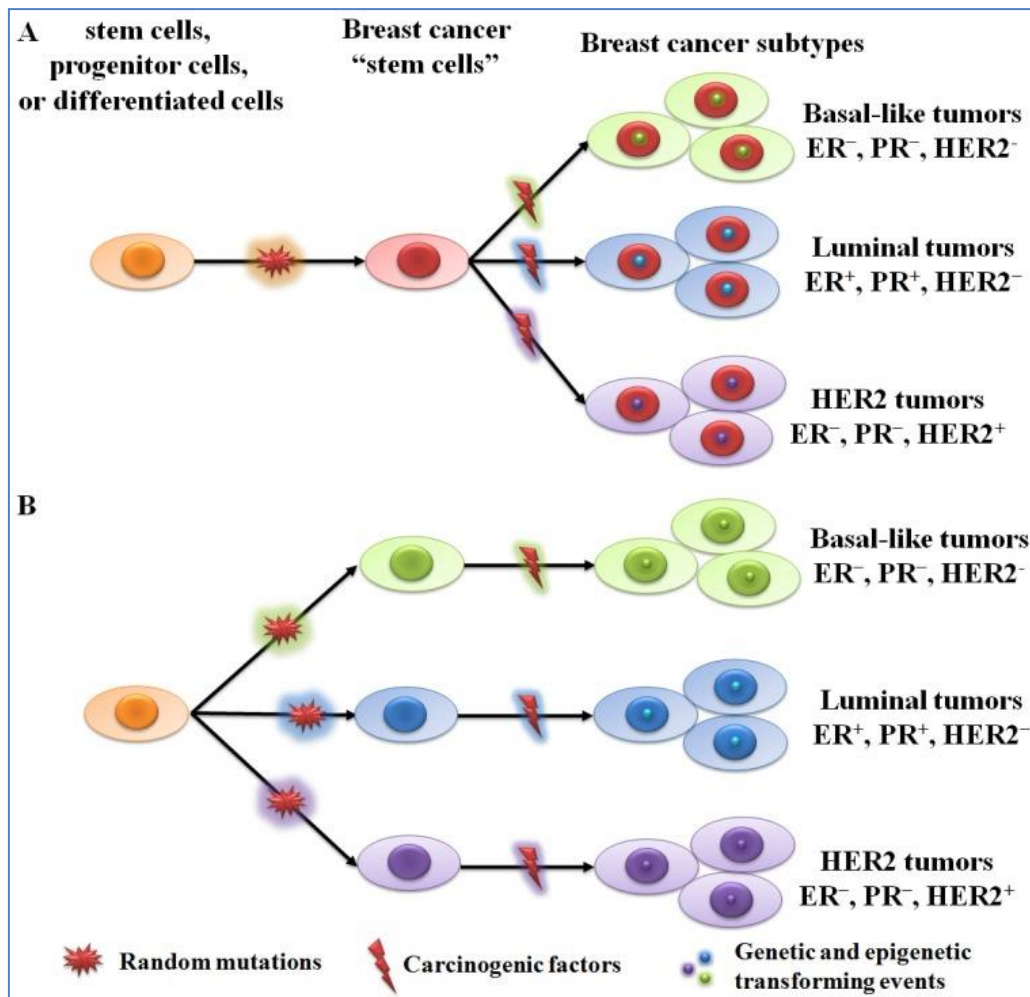


Figure 5: théories hypothétiques sur l'initiation et la progression du CS. (25)

### 2.2.2. Diagnostic

Le diagnostic de CS peut être évoqué dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel) en l'absence de tout symptôme ou devant l'apparition d'une symptomatologie mammaire.

#### 2.2.2.1. Symptomatologie :

Durant les premiers stades de développement d'un CS, la symptomatologie est frustrée. À un stade avancé de développement, la symptomatologie peut être la suivante :

- une masse ou une induration au niveau du sein ou de l'aisselle, douloureuse ou non ;
- une déformation, une ulcération, une inflammation ou une rétraction de la peau au niveau d'un des seins ;
- un écoulement unipolaire sérosanguin au niveau du mamelon, un eczéma ou un érythème de l'aréole ou du mamelon.

La détection d'une masse mammaire est la plainte la plus courante pour laquelle les femmes demandent un avis médical. Environ 90 pour cent de toutes les masses mammaires sont causées par des lésions bénignes (26). Les masses lisses et tendres sont généralement

associées au fibroadénome chez les femmes dans la vingtaine et la trentaine ou aux kystes chez la femme dans la trentaine et la quarantaine. Une masse suspecte de CS est généralement solitaire, discrète et dure. Dans certains cas, il est fixé sur la peau ou le muscle. Une masse suspecte est généralement unilatérale et dure. Parfois, une zone d'épaississement qui n'est pas une masse discrète peut représenter un cancer. Le CS est rarement bilatéral lors du premier diagnostic.

La douleur mammaire est également un problème de présentation courant. Elle est rarement associée au CS et est généralement liée à des changements fibro-kystiques chez les femmes préménopausées. Les femmes ménopausées recevant un traitement de substitution aux œstrogènes peuvent également présenter des douleurs mammaires causées par des changements fibrokystiques.

L'érythème, l'œdème et la rétraction de la peau ou du mamelon sont associés à des tumeurs malignes. Un autre problème de présentation courant est l'écoulement du mamelon. L'écoulement lors d'un CS est généralement spontané, sanglant, associé à une masse et localisé à un seul canal dans un sein (26).

#### 2.2.2.2. Examens d'imagerie :

Sur le plan pratique, la mammographie et l'échographie complètent l'examen clinique du sein.

##### 2.2.2.2.1. La mammographie :

C'est l'examen de référence pour le diagnostic (examen sensible à 80%) et la surveillance du CS. Elle peut être réalisée en cas de signes d'appel cliniques ou dans le cadre d'un dépistage. Elle comprend un minimum de deux incidences par sein. Au terme de cet examen, l'image mammographique doit être classée selon la classification de l'*American College of Radiology* (ACR) qui comprend cinq niveaux. C'est une classification radiologique de référence. Elle permet de décrire l'imagerie du sein en classant les anomalies en fonction de leur aspect, selon le classement ci-dessous (27). En cas d'images ACR 4 à 5, des prélèvements biopsiques percutanés sont nécessaires.

Tableau 1 : Classification ACR

ACR	Description
ACR1	mammographie normale
ACR2	il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire
ACR3	il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée
ACR4	Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique
ACR5	Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer
ACR0	On ne peut conclure. Des investigations complémentaires sont nécessaires.

#### **2.2.2.2.2. L'échographie :**

Elle est indispensable pour mettre en évidence des lésions infra-mammographique, ou en cas des seins denses. Elle est proposée en première intention chez la femme enceinte, en cas de mastite, en post opératoire immédiat (à la recherche de complications), et chez la femme jeune (28).

#### **2.2.2.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Elle est indiquée à visée diagnostique dans les situations suivantes :

- Discordance radio-clinique (par exemple : anomalie douteuse à la palpation, maladie de Paget du mamelon pour rechercher une lésion profonde).
- Sein inflammatoire sans lésion identifiée en imagerie
- Asymétrie franche de densité ou anomalie mammographique visible sur une seule incidence et échographie normale afin de confirmer ou d'infirmier l'existence d'une lésion et d'en préciser la topographie
- Adénopathie axillaire évoquant une origine mammaire sans lésion primitive retrouvée sur mammographie/échographie mammaire (28).

### **2.2.3. Histologie**

Le diagnostic de CS est établi par l'examen anatomopathologique. Toute lésion suspecte de malignité après un examen clinique et/ou radiologique nécessite donc une confirmation anatomopathologique avant toute intervention chirurgicale, sauf situations particulières. L'examen anatomopathologique permet également d'apprécier des éléments pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements. Il est recommandé de réaliser le prélèvement par micro ou macrobiopsies percutanées.

#### **2.2.3.1. Classifications anatomopathologiques :**

En effet l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recensé en 2012-2013 ([Annexe E](#)) (29), 22 types de carcinomes invasifs différents. Selon cette classification IARC/OMS, l'ensemble des lésions histologiques des tumeurs du sein se répartissent en tumeurs épithéliales qui sont les plus fréquentes alors que les tumeurs non-épithéliales sont beaucoup plus rares ; ces dernières comprennent les lymphomes mammaires, les tumeurs du mésenchyme, les tumeurs du mamelon.

Classiquement on distingue les carcinomes *in situ* et les carcinomes infiltrants.

##### **2.2.3.1.1. Carcinomes in situ**

Les lésions correspondent à une prolifération de cellules malignes sans rupture de la membrane basale, donc théoriquement ne comportant pas de risque d'envahissement ganglionnaire.

#### *2.2.3.1.1.1. Carcinomes canaux in situ (CCIS)*

Ce sont les plus fréquents, représentant 15 à 20 % des CS. La prolifération intéresse les canaux de petit, moyen et grand calibre. La fréquence du carcinome canalaire in situ varie d'un pays à l'autre; elle dépend dans une large mesure de l'existence d'un dépistage organisé. La maladie de Paget du mamelon est une variante rare de CCIS. Elle correspond à l'envahissement de l'épiderme mamelonnaire par un CCIS qui peut se propager à l'aréole ou au tissu du sein plus profond. Cliniquement, elle se présente comme une croûte qui se forme au niveau du mamelon et/ou de l'aréole avec un érythème sous-jacent (comme pour un eczéma) et parfois une desquamation (24,30–32).

#### *2.2.3.1.1.2. Carcinomes lobulaires in situ*

Ils sont rares (environ 0,5 % des carcinomes mammaires) et sont actuellement plutôt considérés comme des marqueurs de risque de développer un cancer infiltrant (risque de 8 par rapport à la population normale) qu'il soit homo- ou controlatéral (24,30–32).

### **2.2.3.1.2. Carcinomes infiltrants**

Dans ce cadre, la prolifération tumorale dépasse la membrane basale et envahit le conjonctif palléal. L'origine du cancer est l'unité terminale ductulo-lobulaire. Plusieurs types histologiques sont décrits même si la grande majorité des cancers sont de type canalaire (groupe hétérogène de tumeurs, 50 % à 80 % des CS), le carcinome lobulaire invasif (5 % à 15 %), le carcinome médullaire (1 % à 5 %), le carcinome tubuleux, mucineux, cylindrome (adénoïde cystique), inflammatoire, etc (24,30–32).

#### *2.2.3.1.2.1. Le carcinome canalaire infiltrant :*

C'est la forme la plus fréquente de tumeur maligne du sein représente plus de 70 % des carcinomes infiltrants. Les cellules tumorales se disposent généralement en îlots, en travées ou en formations glanduliformes. Il peut apparaître des foyers de carcinome intracanaire. La tumeur est parfois multicentrique (24,30–32).

#### *2.2.3.1.2.2. Le carcinome lobulaire infiltrant :*

Il est plus rare, représentant de 5 à 15 % des CS infiltrants. Il est constitué de petites cellules généralement régulières et peu mitotiques, comportant une inclusion de mucus dans le cytoplasme (24,30–32).

#### *2.2.3.1.2.3. Le carcinome médullaire :*

Représente 1 % des CS infiltrants. Il est observé chez la femme âgée de moins de 50 ans. Il ressemble parfois à un fibroadénome à la palpation. Le carcinome médullaire a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant (24,30–32).

#### *2.2.3.1.2.4. Le carcinome mucineux ou carcinome colloïde :*

Se voit dans 2 % des CS infiltrants. Il est observé chez la femme âgée de 60 à 70 ans. Il est formé de cellules cancéreuses qui sécrètent du mucus. Le carcinome mucineux a un meilleur pronostic que les autres types de cancers du sein infiltrants (24,30–32).

#### 2.2.3.1.2.5. *Le carcinome tubuleux*

Représente 1 % à 2 % des CS infiltrants. Il est observé chez la femme âgée de 55 ans et plus. Il a aussi un meilleur pronostic que le carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant (24,30–32).

#### 2.2.3.1.2.6. *Le carcinome papillaire*

Se voit dans 1 % à 2 % des CS infiltrants. Il peut être infiltrant ou non. Il est observé chez la femme âgée de 74 ans et plus. Le carcinome papillaire infiltrant (hormis la forme micropapillaire) a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant (24,30–32).

### 2.2.3.1.3. **Carcinome inflammatoire :**

Le CS inflammatoire représente 1 à 5 % des cancers du sein. Il est de mauvais pronostic : le risque est accru de développer des métastases par rapport aux cancers du sein non inflammatoires. Le diagnostic d'un cancer du sein inflammatoire est avant tout clinique : association d'un érythème mammaire diffus plus ou moins chaud et d'un œdème (aspect de peau d'orange) présent sur au moins un tiers de la surface de peau mammaire, d'apparition rapide. Une masse mammaire proprement dite n'est pas toujours palpable (33).

### 2.2.3.2. **Le grade SBR (ou grade de Scarff, Bloom et Richardson)**

C'est un grade histopronostique, permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative de la tumeur. Il permet en donnant un score entre 1 et 3 à trois éléments histologiques d'un cancer canalaire d'en déterminer le grade qui sera établi entre I et III.

Les éléments notés sont successivement additionnés afin d'obtenir le score global (tableau ci-dessous). Le grade I correspond aux scores 3, 4 et 5. Le grade II aux scores 6 et 7. Le grade III aux scores 8 et 9. Plus le grade est élevé, plus la tumeur est agressive et de mauvais pronostic (34).

**Tableau 2: Éléments histologiques constituant le score SBR**

éléments histologiques	Score
Pauvreté en structures glandulaires bien définies	1, 2 ou 3
Irrégularités des noyaux	+ 1, 2 ou 3
Richesse en mitoses	+ 1, 2 ou 3

### 2.2.3.3. **Classification moléculaire :**

Le CS est une maladie hétérogène avec des sous-types moléculaires distincts biologiquement et qui ont des comportements différents. Les sous-types moléculaires les plus reproductibles identifiés parmi les cancers à récepteurs hormonaux positifs sont les groupes luminal A et luminal B. Le HER2 et les groupes de type basal sont les principaux sous-types moléculaires identifiés parmi les CS à récepteurs hormonaux négatifs (35).

*Quelle est la signification des récepteurs hormonaux?*

Les récepteurs hormonaux stéroïdiens (RH) sont des protéines régulatrices cellulaires solubles, essentiellement nucléaires, dont la mesure permet une information directe quant au degré d'hormonodépendance de la tumeur. Les deux types de RH les plus étudiés sont le récepteur de l'œstradiol (marqueur de la différenciation tumorale) et le récepteur de la progestérone (normalement induit par l'œstradiol), dont la présence est le témoin de la fonctionnalité du récepteur de l'œstradiol (34).

*Qu'est-ce que le HER2 ?*

Le gène HER2 (Human Epidermal Growth factor Receptor-2) est un proto-oncogène impliqué dans la synthèse d'une protéine de surface HER2 qui est un récepteur à activité tyrosine kinase. Ce récepteur intervient dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire. Surexprimé dans certaines formes de cancer du sein, il est la cible d'inhibiteurs extracellulaires (trastuzumab) ou intracellulaires (lapatinib) (36). Ce gène est amplifié dans 15 à 25 % des cancers du sein et correspond à des tumeurs de mauvais pronostic, volontiers résistantes à la fois à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie (34).

L'étude d'expression génique a permis d'établir une classification moléculaire qui identifie cinq profils distincts :

#### **2.2.3.3.1. Les cancers du sein de type luminal :**

Ils expriment les récepteurs des œstrogènes, représentent 70 à 80 % de l'ensemble des carcinomes mammaires. Ce sous-groupe rassemble une population hétérogène de tumeurs, en termes d'évolution clinique, de morphologie histologique, de phénotype, et de caractéristiques moléculaires (37).

##### *2.2.3.3.1.1. Les cancers luminaux A :*

Ce sont des CS de bon pronostic, d'évolution lente, qui possèdent des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone fortement exprimés. Ils ne présentent pas de surexpression de HER2. Ils sont donc RE+++ , RP+++ , CerbB2 négatif. Ce sont des cancers hormono-dépendants, peu proliférants, ne nécessitant souvent pas de chimiothérapie, surtout si le Ki67 est inférieur à 10 % (37).

##### *2.2.3.3.1.2. Les cancers luminaux B :*

Leur pronostic est moins bon que celui des luminaux A. Leur hormonosensibilité est moindre et le Ki67 est souvent plus élevé. Certains peuvent s'accompagner d'une surexpression de HER2. Une association de chimiothérapie et d'hormonothérapie sera souvent nécessaire ainsi qu'un traitement par trastuzumab (Herceptin\*) en cas de surexpression de HER2 (37).



### 2.2.3.3.2. Les cancers HER2 enrichis.

Ce sont des CS agressifs de mauvais pronostic. Les récepteurs des estrogènes de la progestérone sont négatifs. La surexpression de HER2 est cotée +++ . Ces cancers nécessitent une chimiothérapie associée au traitement par trastuzumab qui a permis d'en modifier le mauvais pronostic.

### 2.2.3.3.3. Le profil basal-like

Il se définit par la présence des cytokératines CK 5/6 et 14/17 (molécules de haut poids moléculaire exprimées dans les cellules basales de la glande mammaire normale) et de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor ou HER-1). Il concerne 15 % des carcinomes canaux et présente en général un grade histo-pronostique élevé. Si le profil basal-like a un phénotype triple négatif préférentiel (56 à 80 % des cas), il peut, cependant, exprimer faiblement les récepteurs hormonaux ainsi que HER-2.

### 2.2.3.3.4. Les cancers « triple négatifs ».

Ce sont également des cancers de mauvais pronostic complètement indifférenciés. Les récepteurs des estrogènes et ceux de la progestérone sont négatifs. Il n'y a pas de surexpression de HER2 (RE-, RP-, HER2-). Les cancers du sein «triple négatifs» et basal-like ne sont donc pas des synonymes, mais présentent de nombreux points communs au niveau épidémiologique, morphologique et clinique (38)

Il existe d'autres sous-types moins fréquents qui restent l'objet d'études. L'étude des gènes (la génomique) se développe. Elle permet donc de caractériser les gènes de la tumeur, d'analyser les amplifications, les mutations, le niveau d'expression (gain ou perte) de tel ou tel gène (39).

Tableau 3: Principaux sous-types moléculaires du CS déterminés par le profil d'expression génique.(40)

Sous-type moléculaire	Profil de biomarqueur
Luminal A	ER + et / ou PR +, HER2- et Ki67 faible (<14%)
Luminal B	ER + et / ou PR + et HER2 + (groupe luminal-HER2) ER + et / ou PR +, HER2- et Ki67 élevé (> 14%)
HER2	ER-, PR- et HER2 +
Basal-like	ER-, PR-, HER2- et CK5 / 6 et / ou EGFR +

#### 2.2.4. Classification TNM

Cette classification TNM est la classification clinique des cancers du sein de L'U.I.C.C (Union Internationale Contre le Cancer). Elle a pour but de stadifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et à évaluer le pronostic de la maladie tumorale. Elle prend en compte la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases à distance (M). Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

Ces stades correspondent à un regroupement des TNM de l'UICC de pronostic identique. Cette classification permet de différencier d'une part, les stades précoces (stades I et II) des stades avancés (stades III et IV) et d'autre part, les cancers du sein opérables (stades I, II et IIIA) des cancers des seins inopérables (IIIB, IIIC et IV).

**Tableau 4 : Stades du CS en utilisant le système TNM de la 7ème édition 2010 (41). (Annexe D).**

Stade	Description
Stade 0	Le premier stade du carcinome canalaire in situ.
Stade I	la tumeur est $\leq 2$ cm sans atteinte ganglionnaire.
Stade IIA	La tumeur est $\leq 2$ cm avec une atteinte des ganglions lymphatiques axillaires, ou tumeur se situe entre 2 cm et 5 cm sans atteinte des ganglions axillaires.
Stade IIB	Tumeur entre 2 - 5 cm avec atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques ou tumeur $> 5$ cm sans atteinte ganglionnaire.
Stade IIIA	Cancer localement avancé. Tumeur $< 5$ cm avec métastases fixées ou emmêlées dans les ganglions lymphatiques axillaires, ou tumeur $> 5$ cm avec atteinte des ganglions lymphatiques axillaires.
Stade IIIB	La tumeur croit dans la paroi thoracique ou dans la peau du sein ; ou le cancer s'est propagé aux ganglions sous-claviculaires homolatéraux ; ou le cancer du sein inflammatoire.
Stade IIIC	Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires et les ganglions lymphatiques claviculaires homolatéraux ; ou métastases dans les ganglions lymphatiques sus-claviculaires homolatéraux.
Stade IV	La tumeur s'est propagée à des sites distants tels que le foie, les poumons, les os ou le cerveau.

## 2.2.5. Epidémiologie :

### 2.2.5.1. Incidence et mortalité

#### 2.2.5.1.1. A travers le monde

C'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 154 des 185 pays inclus dans GLOBOCAN y compris l'Algérie, avec 2.1 millions nouveaux cas en 2018 (figures 6 et 8), avec un taux d'incidence standardisée de 43.1 pour 100.000 femmes, soit 24.2% des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde. C'est également la cause principale de décès par cancer chez les femmes dans plus de 100 pays avec 626.679 décès en 2018 (figures 7 et 9), soit 15% des décès par cancer chez les femmes dans le monde (3). Les principales exceptions sont l'Australie / Nouvelle-Zélande, l'Europe du Nord, l'Amérique du Nord (où elle est précédée d'un cancer du poumon) et de nombreux pays d'Afrique subsaharienne (en raison des taux élevés de cancer du col utérin).(1)

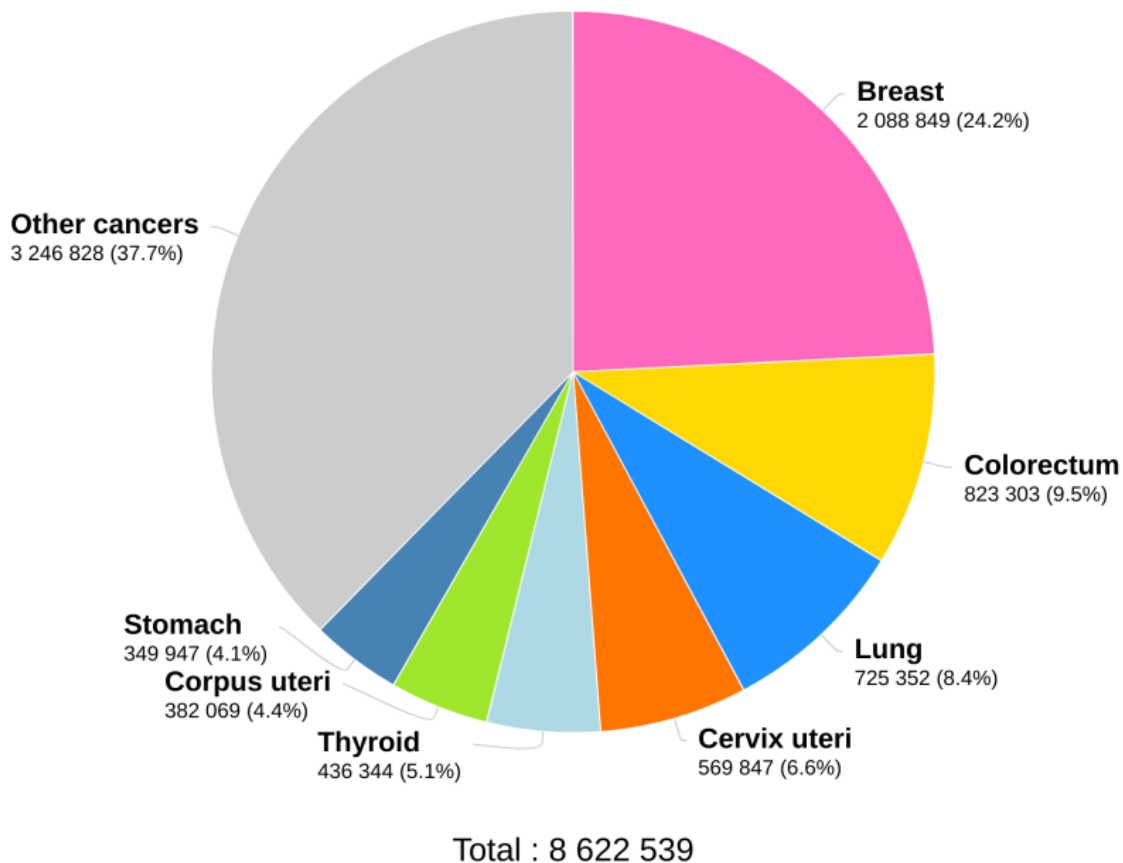
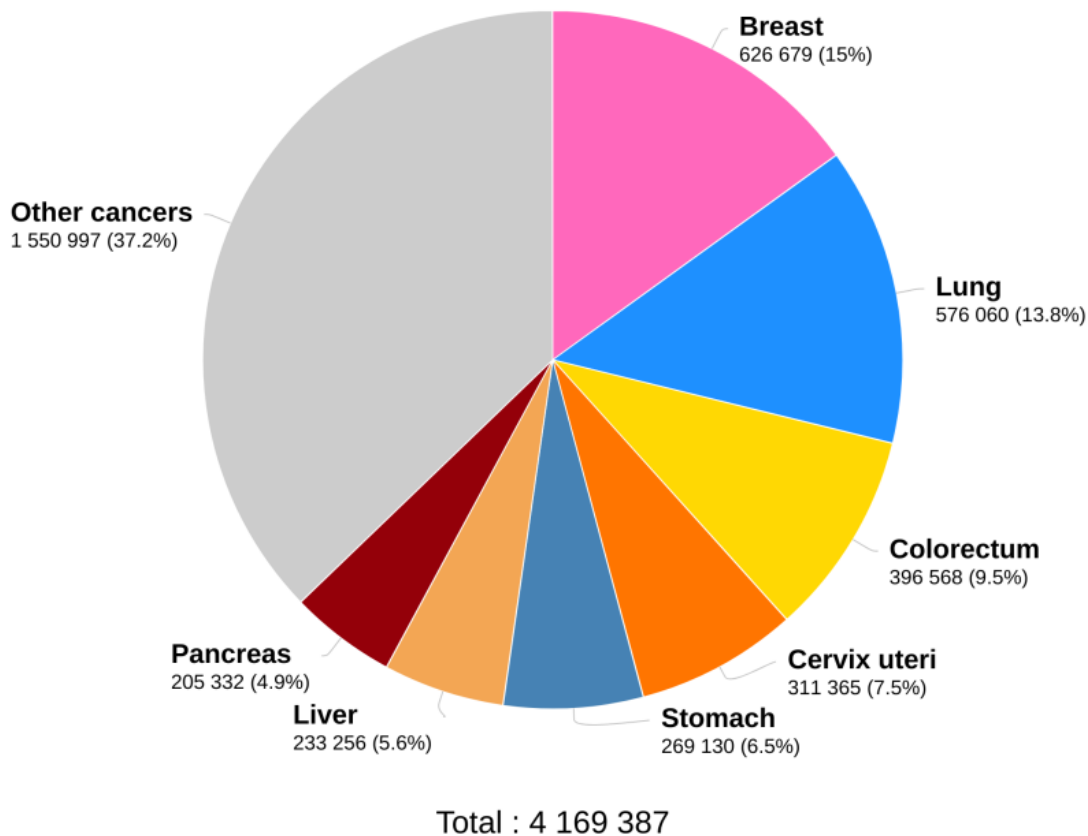


Figure 6: Nombre estimé des nouveaux cas des cancers féminins dans le monde en 2018. (3)



**Figure 7: Nombre estimé des cas de décès par cancers féminins dans le monde en 2018. (3)**

Le CS est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. Son incidence progresse dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux (42).

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres. En Europe occidentale (dont la Belgique occupe la première place mondiale avec une incidence de 113.2 pour 100.000 femmes en 2018), l'Amérique du Nord et l'Australie, l'incidence du CS est supérieure à 90 nouveaux cas pour 100.000 femmes par an, par rapport à 30 pour 100.000 en Afrique de l'Est et en Asie centrale et de l'Est (1). Ces taux bas sont expliqués essentiellement par un déficit des cas post-ménopausiques liés à des espérances de vie beaucoup plus courtes et à de plus faibles expositions aux facteurs de risque dus à certains modes de vie (43).

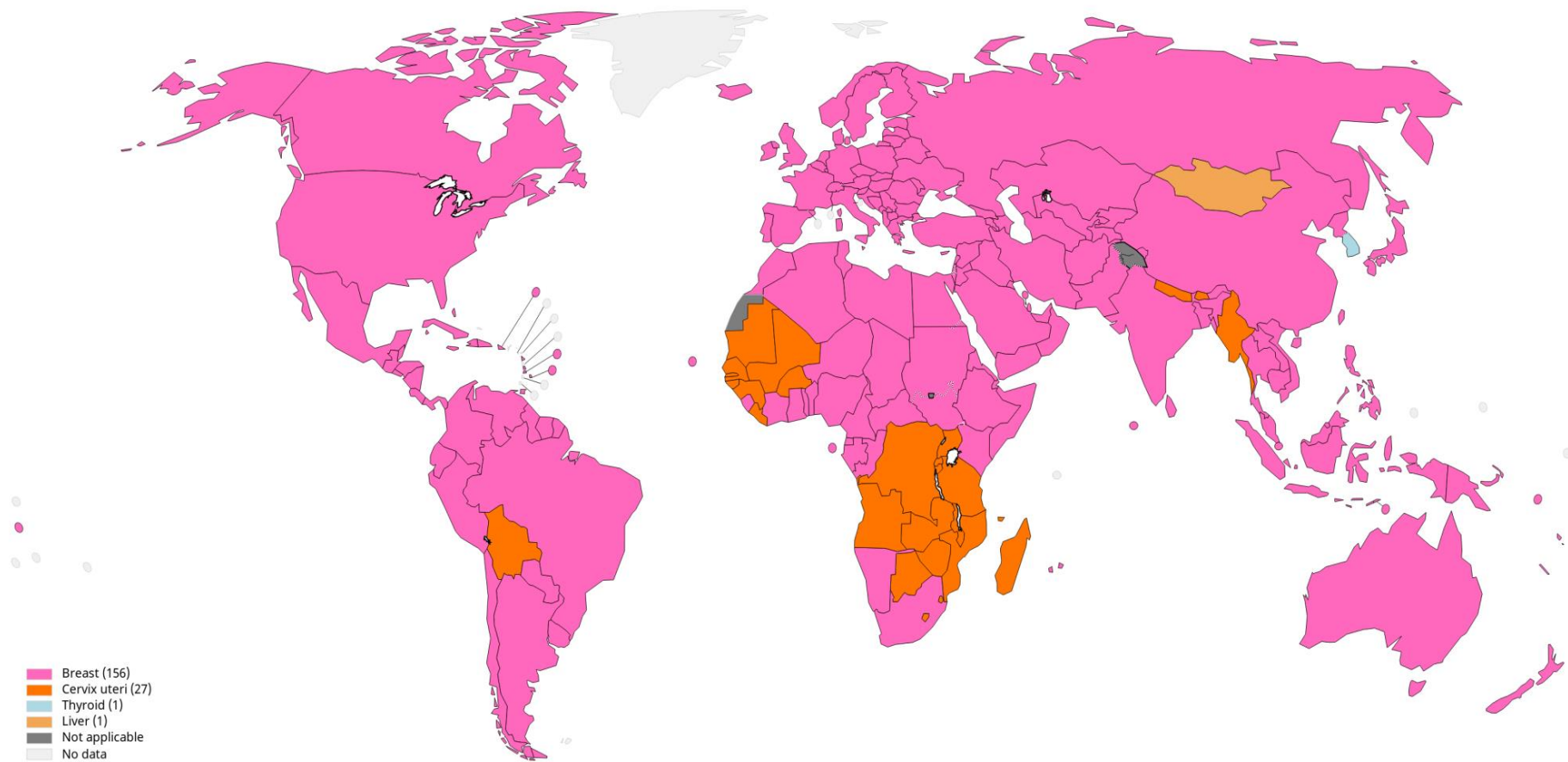


Figure 8: Le cancer le plus fréquent chez les femmes par pays selon le taux d'incidence standardisée en 2018. (3)

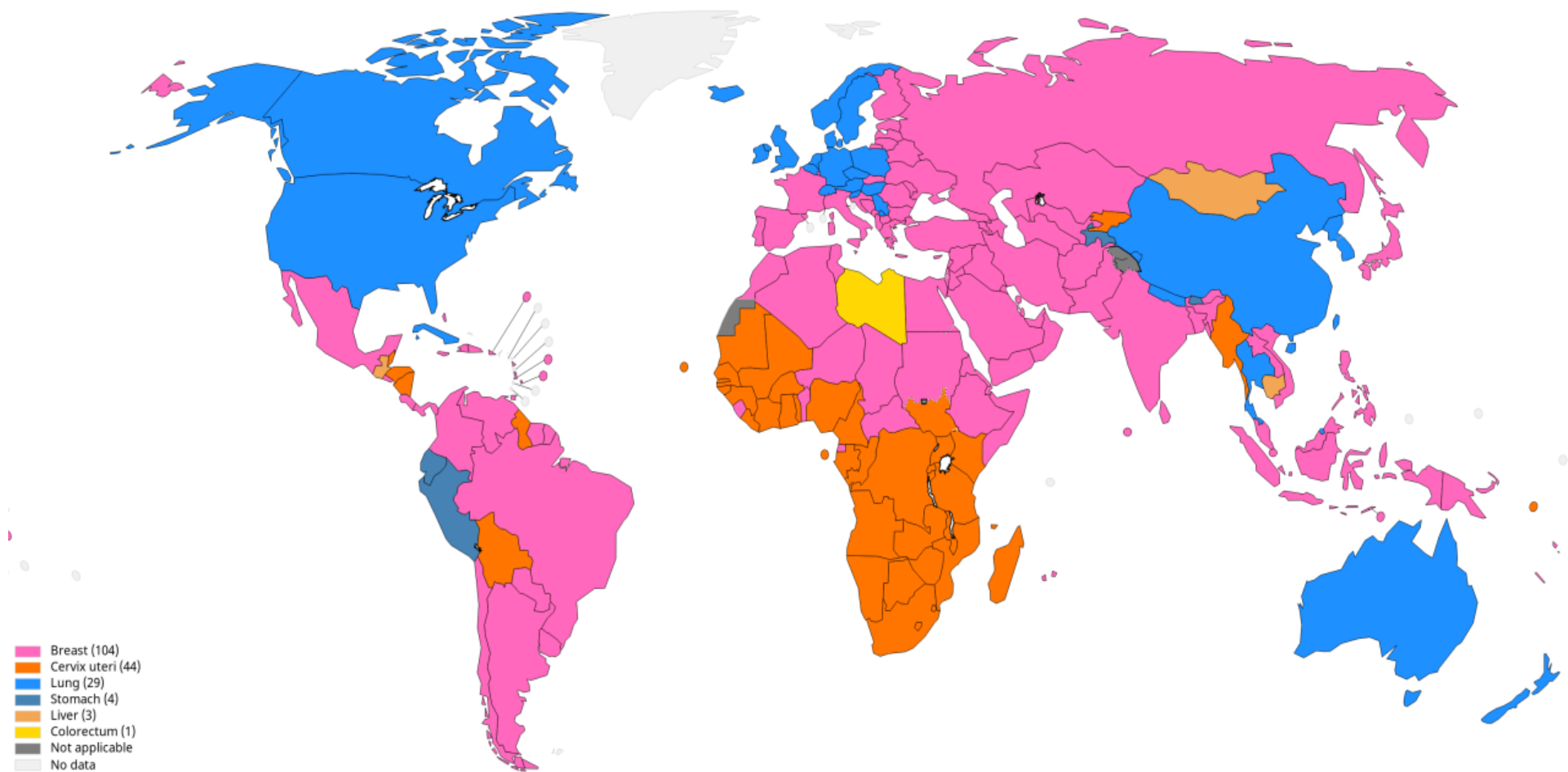


Figure 9: le cancer le plus meurtrier chez les femmes par pays selon le taux d'incidence standardisée en 2018. (3)

De 1975 à 2000, l'incidence des CS a augmenté dans tous les pays du monde de 0,5 à 1,5 % par an selon les pays. Ces augmentations peuvent s'expliquer par l'évolution des modes et durée de vie, mais aussi par l'amélioration de l'enregistrement des cas. Pour de nombreux pays cette augmentation persiste jusqu'en 2012, pour d'autres l'incidence se stabilise voir décroît comme aux USA, Canada, Australie, France (3).

En revanche, les taux de mortalité dans ces deux régions sont presque identiques à environ 15 pour 100.000, ce qui pointe clairement le diagnostic tardif et une survie beaucoup moins bonne en Afrique de l'Est (3).

La mortalité par CS décroît depuis, une trentaine d'années dans les pays les plus industrialisés, hormis dans les pays d'Asie de l'Est (Corée du Sud, Japon...). Diagnostic précoce et amélioration des traitements se partagent cette réussite. L'excès de mortalité du aux CS est donc faible (< 5 %) mais variable selon l'âge, maximum les deux premières années du suivi (43).

Une analyse comparative des données épidémiologiques sur le CS aux États-Unis, au Canada, en Inde, en Chine, à Taiwan, au Japon, en Corée du Sud et en Suède a montré des différences frappantes dans l'âge médian au moment du diagnostic. Le pic d'âge au moment du diagnostic était de 40 à 50 ans dans les pays asiatiques et de 60 à 70 ans pour les pays occidentaux. Il a également été démontré que le CS survient à un âge plus jeune dans les pays africains, avec un âge médian d'environ 45 ans (44,45).

Dans de nombreux pays en transition épidémiologique (dont l'Afrique du Nord), l'évolution avec l'âge est parallèle à celle des pays industrialisés jusqu'à 40-45 ans, mais il existe ensuite un déficit en cancers post ménopausiques entraînant ainsi une moyenne d'âge globale plus jeune, interprétée à tort comme une apparition plus précoce de ces cancers dans ces pays (46,47).

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire est le type de CS le plus courant chez les femmes en Afrique et en Europe avec une fréquence similaire. Cependant, les carcinomes médullaires et mucineux sont plus fréquents en Afrique qu'en Europe. En outre, plus de femmes ont des tumeurs de grade 3 en Afrique qu'en Europe (45).

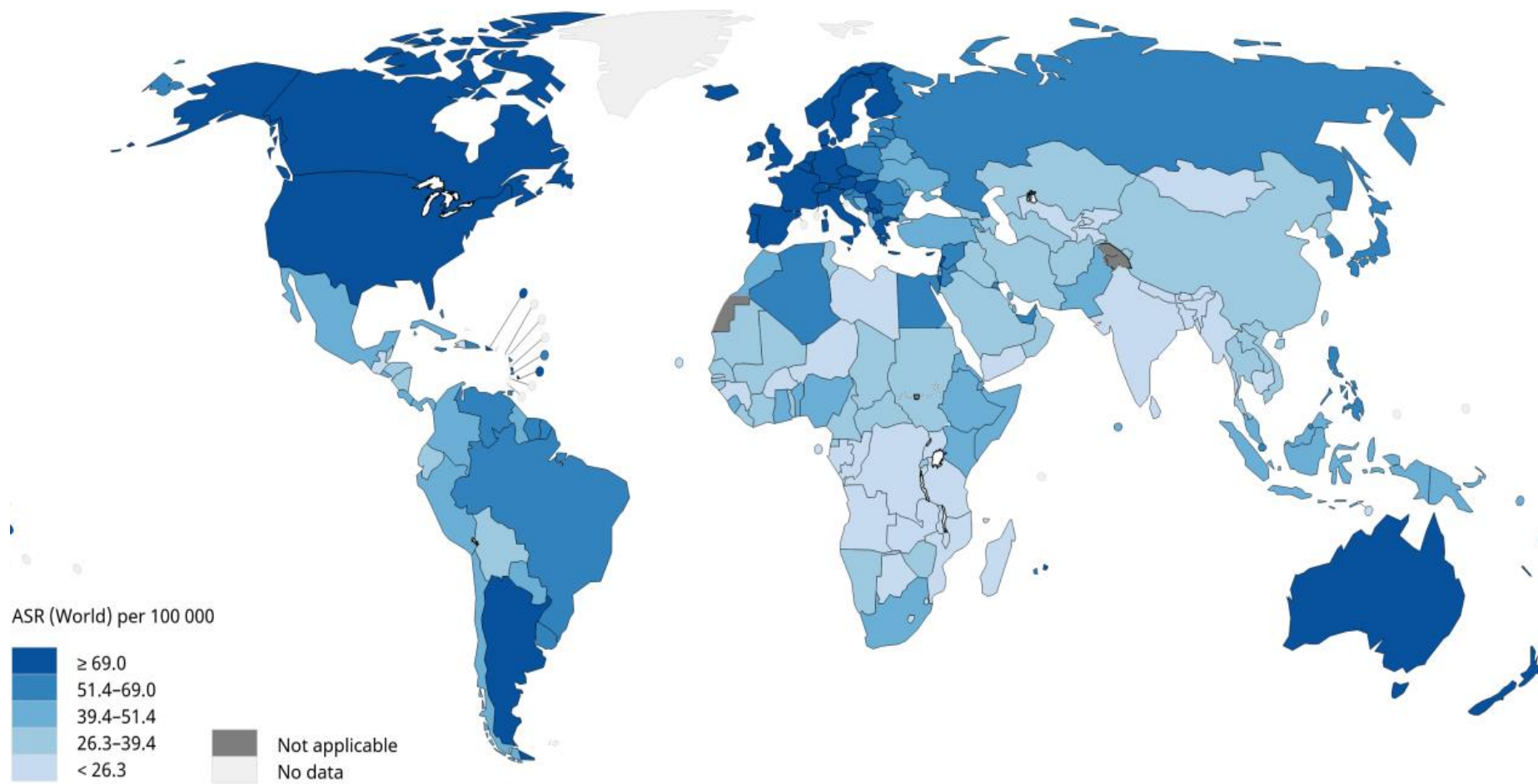


Figure 10: taux d'incidences standardisées du CS estimés en 2018 (monde). (3)



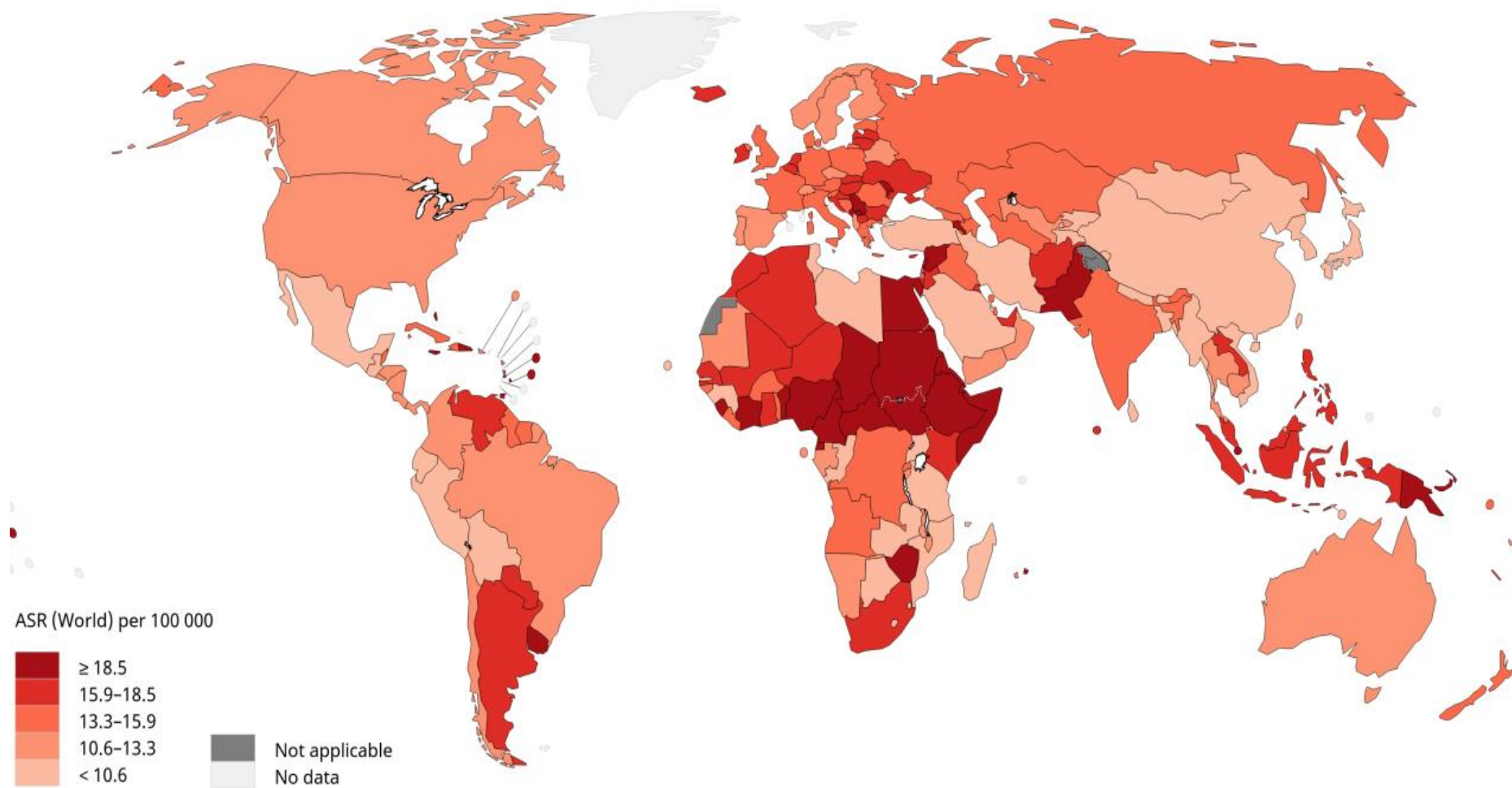


Figure 11 : taux de mortalités standardisées du CS estimés en 2018 (monde). (3)

### 2.2.5.1.2. En Algérie

Le CS occupe chez la femme la première place en termes d'incidence et de mortalité standardisées, en comparaison aux autres types de cancers, soit respectivement 55,6 et 16,2 pour 100.000 femmes en 2018 (3) (figure 13 et 14), mais avec une certaine disparité selon le registre local considéré (48).

Le CS représentait plus de 40% des cancers enregistrés chez les femmes en 2018 (figure 13), ainsi il était responsable de plus de 25% de la mortalité par cancer chez la femme Algérienne en 2018 (Figure 14). Ces taux passent à 53.2% et 42.1% pour les femmes adultes âgées de moins de quarante ans respectivement (3).

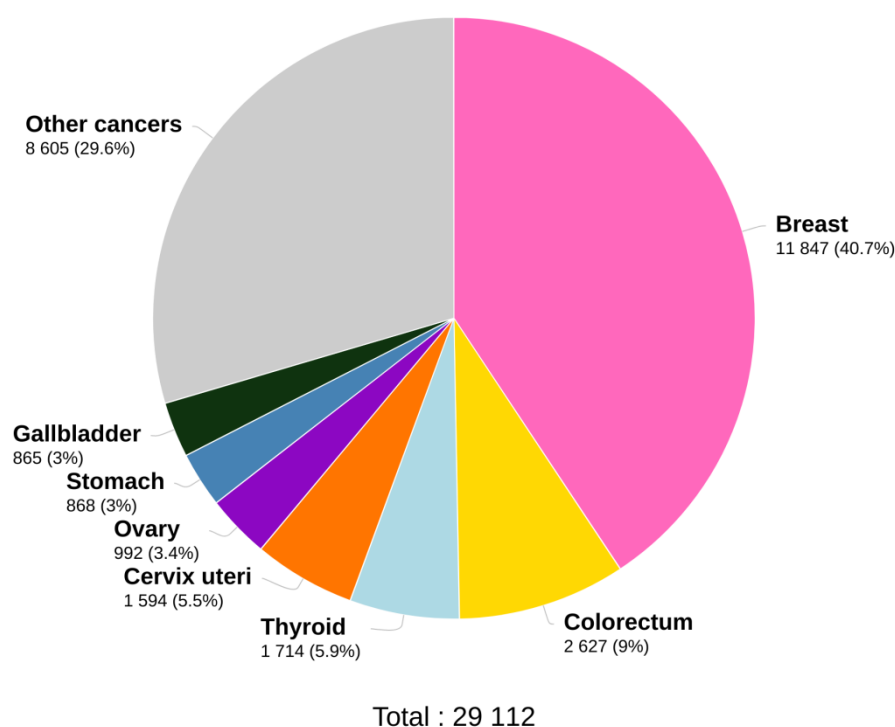


Figure 12: nombre des nouveaux cas de cancer estimés chez la femme Algérienne en 2018 (3).

Son incidence reste faible par rapport aux incidences des pays développés mais les projections pour les années à venir prévoient des incidences proches de celles des pays Européens (49).

En 2018, parmi les pays de la région Afrique du Nord (OMS), l'Algérie occupe la première place en matière d'incidence standardisée et la troisième place après le Soudan et l'Égypte en matière de mortalité (3) (figure 14).

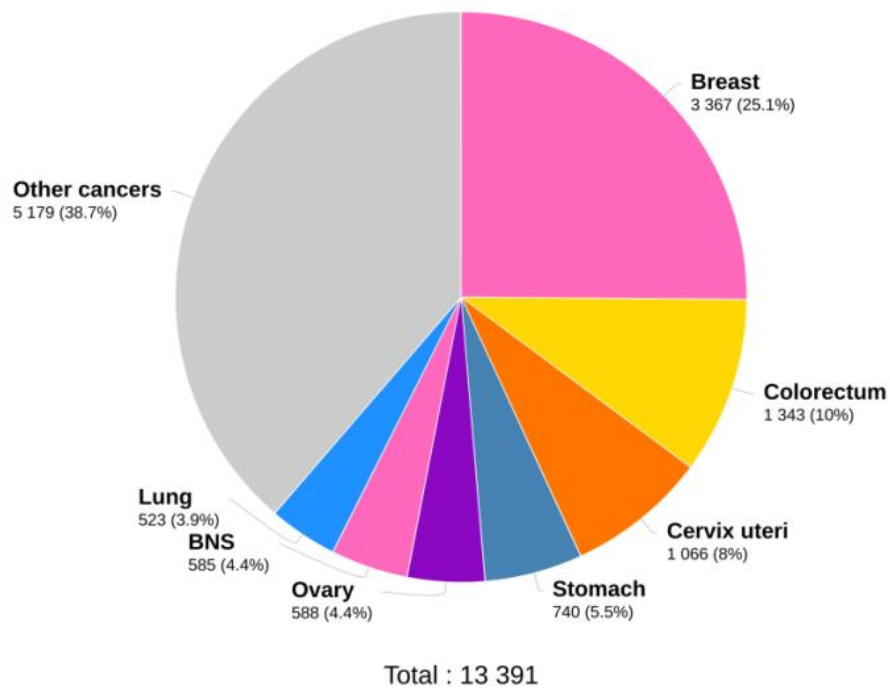


Figure 13: Nombre de décès par cancer estimés chez la femme Algérienne en 2018 (3).

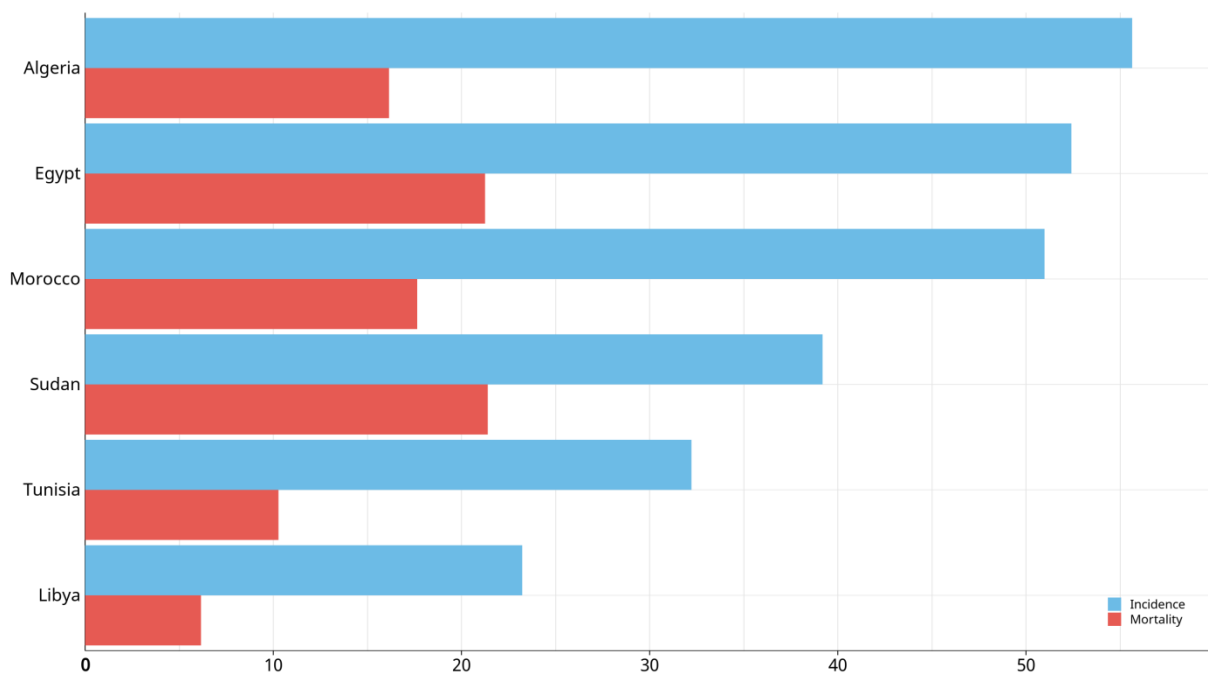


Figure 14: Taux standardisés d'incidence et mortalité par CS estimés dans les pays de la région Afrique du nord (OMS) en 2018

C'est un cancer qui est en nette augmentation depuis plus de 20 ans. Le diagnostic est souvent fait à des stades avancés compromettant le pronostic des malades. Quarante pourcent des patientes consultent à un stade localement avancé ou métastatique, la taille

tumorale moyenne au diagnostic est de 3,6 cm. Parmi les principales caractéristiques du CS chez la femme en Algérie, la moyenne d'âge est plus faible d'environ 10 ans par rapport à celle observée chez les femmes des pays occidentaux et l'âge moyen de survenue est de 47 ans. Environ 40% de l'ensemble des CS étaient retrouvés chez des femmes âgées entre 40 à 49 ans. (49)

## 2.2.5.2. Survie :

### 2.2.5.2.1. A travers le monde

En se basant sur l'étude CONCORD-3 (surveillance mondiale de la survie au cancer jusqu'en 2014, avec des données individuelles pour 37,5 millions de patients diagnostiqués avec un cancer au cours de la période de 15 ans 2000-2014) (4), l'étude EUROCARE 5 (20) (réalisée à partir des données des registres européens), et sur des données nationales de certains pays (50–53), on peut mettre en évidence des disparités géographiques importantes dans la survie des CS, principalement liées à des différences dans le stade de diagnostic. On observe des taux de survie nette à 5 ans qui varient de plus de 80% en Amérique du Nord, en Australie, au Japon, et dans le nord, l'ouest et le sud de l'Europe, à moins de 60% au Brésil et en Slovaquie. Les taux les plus bas sont enregistrés dans certains pays d'Afrique avec pas plus de 13% en Gambie.

Selon les résultats de l'étude CONCORD-3, chez les femmes diagnostiquées entre 2010 et 2014, la survie à cinq ans avoisine les 90% aux États-Unis et en Australie, mais les différences internationales demeurent très importantes, avec des niveaux aussi bas que 40% en Afrique du Sud. Ainsi la survie nette à cinq ans standardisée selon l'âge était de 85% ou plus dans 25 pays: Le Canada et les États-Unis; au Japon et en Corée ; dans 16 pays européens ; et en Australie et en Nouvelle-Zélande. Elle était entre 80 et 84% dans 13 pays: 4 pays d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud (Argentine, Brésil...); 5 pays asiatiques et 4 pays européens. Elle était entre 70 et 79% dans 12 pays: à Cuba et en Equateur; au Koweït et en Mongolie ; et 8 pays d'Europe ( surtout l'Est: Bulgarie, Pologne, Roumanie, Russie, Slovaquie) (Figure 16) (4).

En comparant les données des périodes 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 et 2010-2014, la tendance à la hausse de la survie nette à cinq ans du CS entre 1995 et 2009 s'est poursuivie dans la plupart des pays jusqu'en 2014, mais elle reste basse en Inde, en Thaïlande et dans plusieurs pays d'Europe orientale (Figure 16). Cette amélioration est due à la fois aux progrès thérapeutiques, au dépistage individuel et organisé conduisant à un diagnostic plus précoce (4).

Pour toutes les régions de l'Europe, la survie relative a atteint son pic à 45-54 ans et a diminué avec l'âge par la suite (86% entre 15 et 44 ans; de 72% à 75 ans) (20).

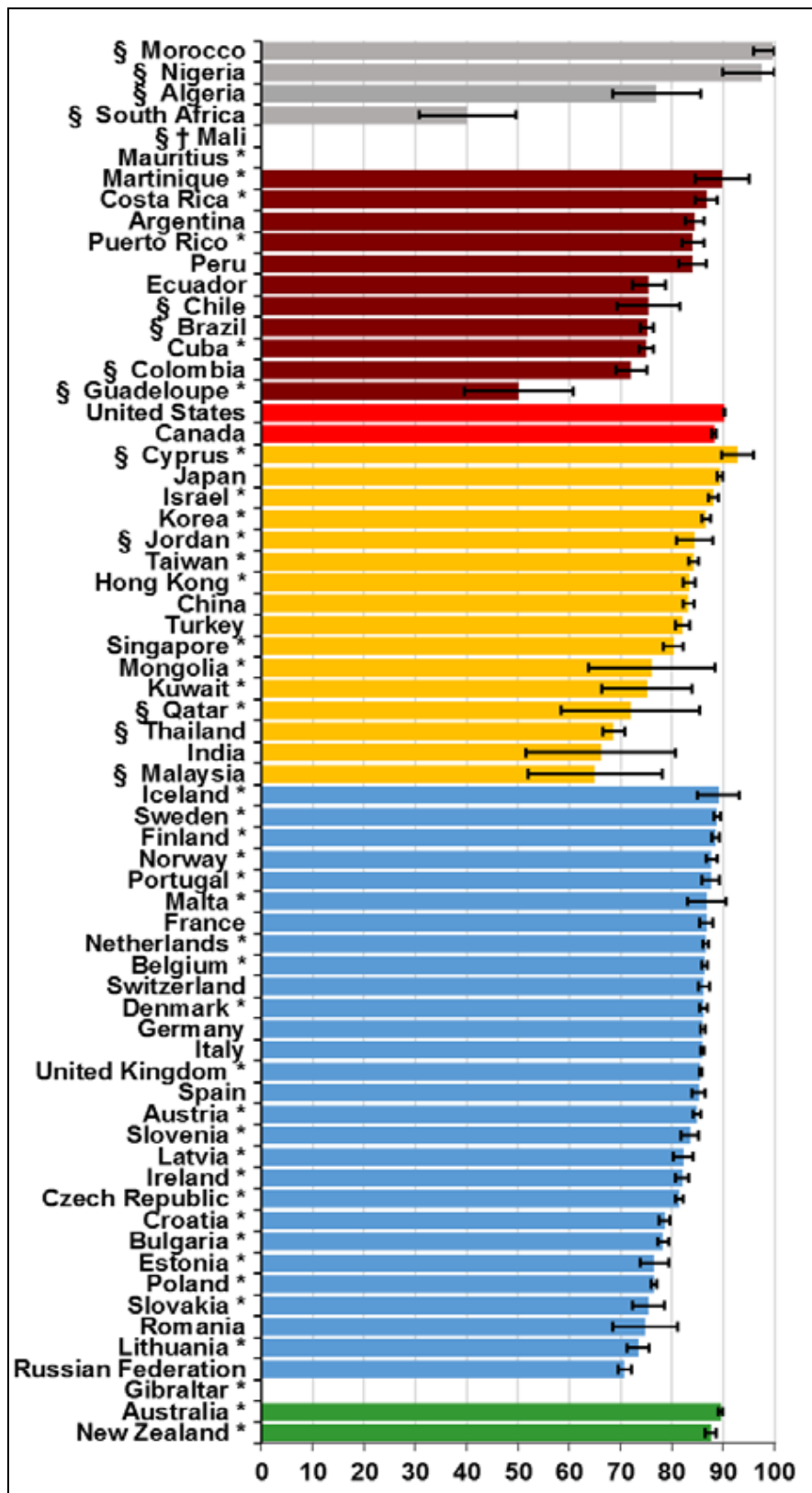


Figure 15: Répartition globale de la survie nette à cinq ans standardisée sur l'âge (%) chez les adultes (15 à 99 ans) diagnostiqués entre 2010 et 2014 d'un CS selon les pays.

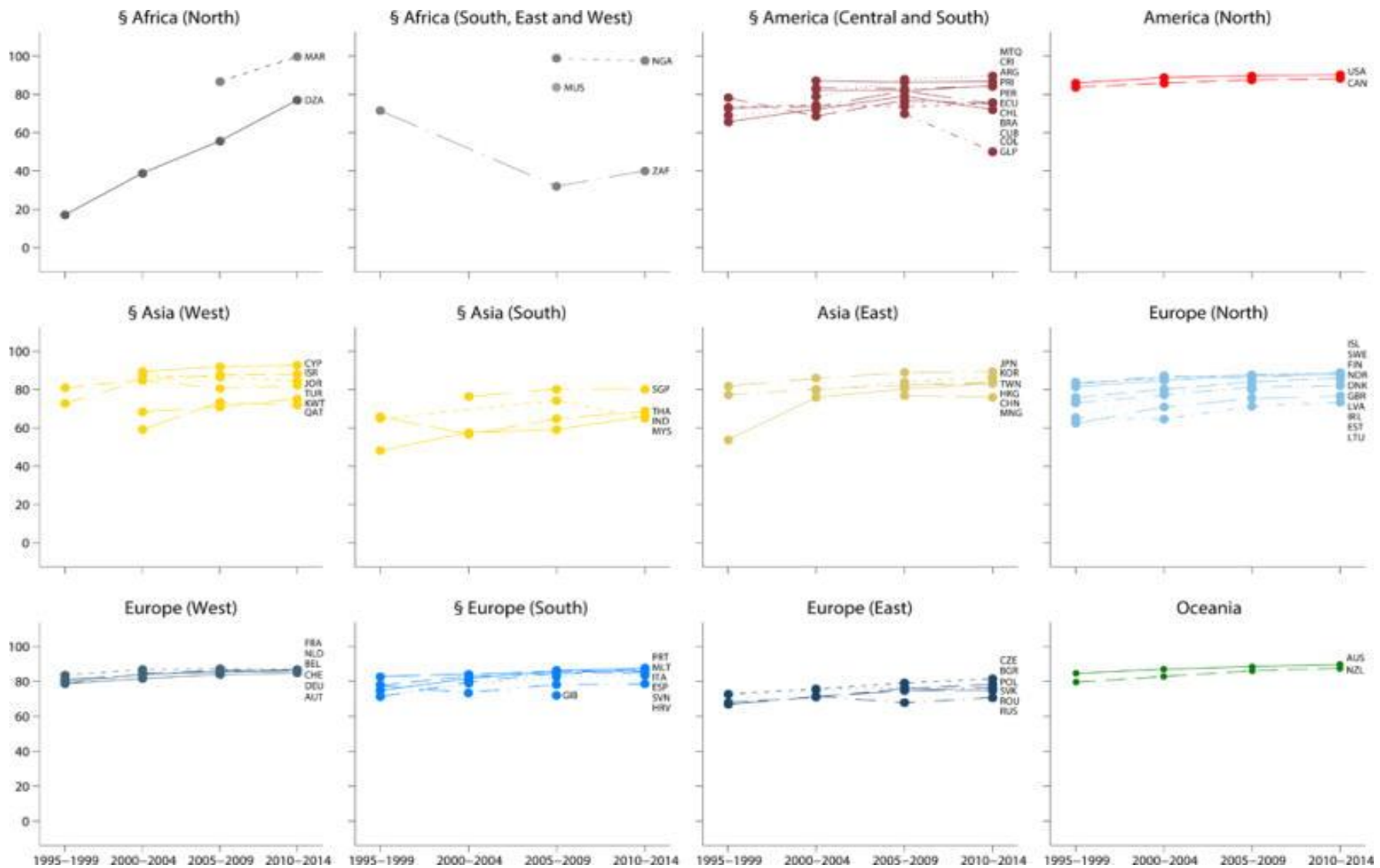


Figure 16: Tendances sur 20 ans de la survie nette sur cinq ans standardisée selon l'âge (%) des femmes (de 15 à 99 ans) atteintes d'un CS, par période de diagnostic (1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 et 2010-2014)), continent (ou région continentale)

### 2.2.5.2.2. En Algérie

Les trois registres qui ont participé à l'étude CONCORD étaient ceux de Sétif, Annaba et Tlemcen pour les périodes 2005-2009 et 2010-2014 ; et les deux registres de Sétif et Annaba pour les trois périodes 2000-2004, 2005-2009 et 2010-2014. Selon cette étude on a constaté que la survie nette à cinq ans standardisée pour l'âge était faible par rapport aux taux des pays développés mais avec une nette amélioration d'une période à une autre passant de 38.9% en 2000-2004 à 47.4% en 2005-2009 jusqu'à 68.5% en 2010-2014. Ces taux sont très variables d'un registre à un autre dont les meilleurs taux sont enregistrés à Tlemcen avec 95.3% pour la période 2010-2014 (4).

A noter que cette estimation de survie est jugée moins fiable, car 15% ou plus des patients ont été soit (a) perdus de vue ou censurés vivants dans les cinq ans suivant le diagnostic ou, (b) enregistré uniquement à partir d'un certificat de décès ou à l'autopsie; ou (c) enregistré avec des dates incomplètes, c'est-à-dire une année de naissance inconnue, un mois et / ou une année de diagnostic inconnu ou une année inconnue du dernier état vital (4).

**Tableau 5: survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans (%) en Algérie par région et par période selon l'étude CONCORD-3**

Période Région	2000-2004	2005-2009	2010-2014
Algérie	38.9	55.6	77.0
Annaba	68.4	84.3	83.6
Sétif	-	-	-
Tlemcen	-	80.0	95.3

### **2.2.6. Les critères pronostiques:**

Ils sont reconnus depuis longtemps comme indispensables pour optimiser la prise en charge du CS. Le dépistage s'est nettement amélioré avec la découverte des tumeurs localisées de meilleur pronostic que les cancers découverts à un stade avancé. En pratique quotidienne, l'évaluation pronostique repose essentiellement sur l'âge (< 35 ans), le statut ganglionnaire histologique (pN), la taille tumorale (T), le grade SBR, les récepteurs hormonaux (RH), le statut HER2, les critères de prolifération (index mitotique), les emboles vasculaires. Les autres critères sont du domaine de la recherche (34).

#### **2.2.6.1. La taille tumorale et envahissement ganglionnaire**

Il y a une relation significative bien établie entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic. La taille tumorale est un facteur pronostique important et indépendant dans des études multivariées (54).

Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis, plus grand est le nombre, moins longue est la survie. De manière globale, la survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions (54).

Les taux de survie variaient de 45,5% pour les diamètres tumoraux égaux ou supérieurs à 5 cm avec des ganglions axillaires positifs à 96,3% pour les tumeurs de moins de 2 cm et sans ganglions impliqués. La relation entre la taille de la tumeur et l'état des ganglions lymphatiques a été étudiée en détail. Le diamètre de la tumeur et l'état des ganglions lymphatiques se sont révélés agir comme des indicateurs pronostiques indépendants mais additifs. À mesure que la taille de la tumeur augmentait, la survie diminuait quel que soit l'état des ganglions lymphatiques; et à mesure que l'implication des ganglions lymphatiques augmentait, le statut de survie diminuait également quelle que soit la taille de la tumeur. Une relation linéaire a été trouvée entre le diamètre de la tumeur et le pourcentage de cas avec atteinte positive des ganglions lymphatiques (55).

#### **2.2.6.2. Type et grade histologiques**

Le pronostic favorable de certains types histologiques est actuellement communément admis. Le carcinome lobulaire présente de manière globale un pronostic meilleur que le carcinome de type canalaire (54,56). La survie à 10 ans variait de 76% pour les femmes atteintes d'un cancer de grade 1 à 39% pour celles atteintes de tumeurs de grade 3. Le grade histologique et le type de tumeur, lorsqu'ils sont utilisés ensemble, permettent un pronostic plus précis. Lorsque le grade histologique, le statut des ganglions lymphatiques et la taille de la tumeur ont été entrés, le grade était le facteur le plus important pour prédire la survie (57).



### **2.2.6.3. Récepteurs hormonaux**

La présence des récepteurs hormonaux a une valeur pronostique prédictive établie : Comparativement aux femmes atteintes de CS ER + / PR +, les femmes atteintes de CS ER + / PR-, ER- / PR + ou ER- / PR- présentent des risques de mortalité de 1.2 à 2.6 plus élevés (58) . Les tumeurs montrant une surexpression de la protéine HER2 sont de mauvais pronostic (54,56), le statut HER2 est considéré comme paramètre pronostique et surtout prédictif d'efficacité thérapeutique pour la décision d'un traitement adjuvant par trastuzumab tant pour les tumeurs N+ que pour les tumeurs N- (34). Les taux d'amplification de HER2 dans les CS varient de 9 à 30 % en fonction du stade, du grade, du type histologique et de N (36).

### **2.2.6.4. L'âge :**

Le jeune âge est reconnu comme facteur pronostique indépendant et défavorable, avec un risque significativement plus important de récurrence, tant locale qu'à distance. Beaucoup d'études rapportent que le jeune âge est associé à des caractéristiques de CS plus agressives avec un taux plus important de tumeurs de grade III, de tumeurs triples négatives, une plus grande fréquence d'envahissement ganglionnaire faisant du CS de la femme jeune un cancer de plus mauvais pronostic. Les femmes diagnostiquées avant l'âge de 40 ans ont des taux de survie plus bas par rapport à celles des femmes plus âgées (59).

Une croissance plus rapide des cancers diagnostiqués chez les femmes jeunes est mise en évidence par l'intermédiaire de l'indice de prolifération Ki-67, ou par la proportion de cellules tumorales en phase S. Certains auteurs ont retrouvé des tumeurs de plus grande taille chez les femmes jeunes (60)

### **2.2.6.5. L'origine ethnique :**

Les données démographiques aux États-Unis ont démontré une association persistante entre l'ethnicité afro-américaine et l'augmentation du risque de mortalité par CS au cours des dernières décennies. Ainsi les taux de survie à cinq ans du CS sont de 86% pour les patientes américaines blanches contre seulement 71% pour les patientes afro-américaines (61) .

### **2.2.6.6. L'obésité et activité physique :**

L'obésité semble avoir un effet négatif sur la survie globale ou spécifique du CS alors que l'activité physique semble avoir un effet positif bien qu'une relation dose-réponse n'ait pas été établie. Les femmes obèses présentent un risque élevé de mortalité avec un RR 1.41 par rapport aux femmes de poids normal (62). Les effets de la perte de poids et de l'augmentation de l'activité physique sur la survie ou la récurrence du CS ne sont pas encore établis, et des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour des données définitives (63).

#### **2.2.6.7. Les facteurs socio-économiques :**

Peu d'études ont été conduites spécifiquement sur le CS, et avec des résultats controversés. Une méta-analyse a montré une mortalité significativement réduite pour les femmes ayant un statut socio-économique plus élevé (RR = 0,72). Un taux de mortalité plus faible peut s'expliquer en partie par des différences dans les caractéristiques tumorales, les facteurs de traitement, la comorbidité et les facteurs liés au mode de vie (64).

#### **2.2.6.8. Etat matrimonial**

Les patientes non mariées atteintes d'un CS ont une mortalité totale plus élevée que les patientes mariées, cette association varie selon la race, l'origine ethnique et le sous-type de la tumeur. La mortalité totale était 28% plus élevée chez les célibataires que chez les patientes mariées (65). A noter que les femmes célibataires sont plus susceptibles de développer un CS de stade avancé (II – IV) par rapport aux femmes mariées (66).

#### **2.2.6.9. Alimentation**

Il existe peu de preuves à ce jour pour indiquer que des comportements alimentaires particuliers influencent les résultats en matière de récurrence et de mortalité par CS. Néanmoins, des preuves limitées suggèrent qu'un régime faible en gras, après le diagnostic semble diminuer le risque de récurrence du CS. Par contre un régime occidental, avant et après le diagnostic, semble augmenter le risque de mortalité globale et de décès par d'autres causes chez les survivantes après un CS (67).

#### **2.2.7. Facteurs de risque**

Plusieurs milliers d'études épidémiologiques ont été réalisées dans le monde sur les facteurs de risque des CS et il est difficile d'en tirer un bilan exhaustif. En effet les facteurs identifiés interagissent entre eux et varient selon que les cancers surviennent avant ou après la ménopause, selon leur type histologique, biologique ou moléculaire. De plus leur fréquence varie d'une région à une autre et dans le temps (43), où des études sur les migrants ont montré que les facteurs non héréditaires sont les principaux moteurs des différences d'incidence internationales et interethniques observées (1).

Le niveau de risque de la majorité de ces facteurs est  $\leq 2$  (nulliparité, obésité postménopausale, hormonothérapie substitutive consommation actuelle ou récente des contraceptives, apport énergétique important (68)), seuls les facteurs génétiques, antécédents personnels de CS, densité mammaire importante, un premier enfant après 35 ans et les irradiations thoraciques présentent des risques relatifs entre 2 et 5 (par comparaison les niveaux de risque liés au tabac atteignent des valeurs de 10 à 20 voir plus). Cependant, l'exposition à ces facteurs à risque  $\leq 2$  peut être relativement fréquente et favoriser ainsi un nombre assez conséquent de CS (43).

Ces facteurs de risque sont généralement classés comme risques modifiables et non modifiables. Ce dernier comprend l'âge, la race / l'origine ethnique, la génétique / les antécédents familiaux et l'âge à la ménarche. Les facteurs de risque modifiables comprennent le régime alimentaire, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle (IMC), la consommation d'œstrogènes exogènes, le tabagisme et l'inactivité physique(69). Toutefois, l'ensemble de ces facteurs de risque n'expliquent qu'une partie des cas de CS, et cela limite les possibilités de prévention primaire (43).

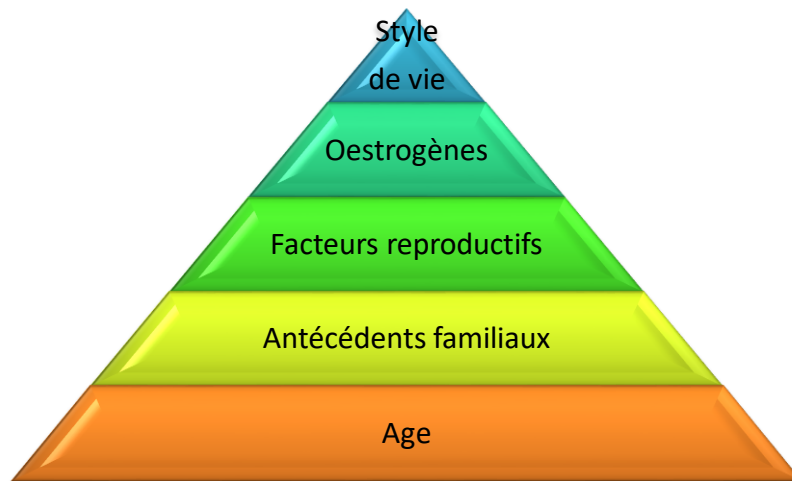


Figure 17 : importance des facteurs de risque du CS (25)

#### 2.2.7.1. Âge

Le risque de développer un CS augmente avec l'âge. La probabilité qu'une femme aux États-Unis de développer un CS au cours de sa vie est de 1 sur 8; de 1 sur 202 de la naissance à 39 ans, de 1 sur 26 de 40 à 59 ans et 1 sur 28 de 60 à 69 ans et de 1 sur 15 de 70 et plus (70).

#### 2.2.7.2. Histoire personnelle de CS

Des antécédents personnels de CS sont également un facteur de risque important pour le développement d'un deuxième CS homolatéral ou controlatéral(6).

#### 2.2.7.3. Antécédents personnels

Les femmes diabétiques courent un risque de développer un CS de plus de 10 à 23 % par rapport aux femmes non diabétiques, avec un OR ajusté de 1,14 (71).

Les femmes souffrant d'hypertension peuvent avoir un risque élevé de CS de 15%. L'association entre l'hypertension et le CS a été trouvée seulement chez les femmes ménopausées mais pas chez les femmes préménopausées (72).

#### **2.2.7.4. Pathologie mammaire**

Beaucoup d'auteurs ont montré que certaines mastopathies bénignes multiplient par deux à trois le risque de CS. On a montré également que l'importance du risque de CS varie selon le degré d'atypie des cellules de ces lésions (43). Toutefois l'hyperplasie atypique, notamment à la fois canalaire et lobulaire, confère un risque considérablement élevé de CS. Les femmes atteintes d'atypie ont un risque environ 4,3 fois plus élevé de développer un CS par rapport à la population générale (73).

#### **2.2.7.5. La densité mammographique (DM)**

Elle est basée sur la proportion de tissu stromal, épithélial et adipeux. Les femmes avec une MD élevée ont plus de cellules stromales et épithéliales et moins de tissu adipeux gras et sont plus susceptibles de développer un CS au cours de leur vie que les femmes avec une MD faible. En raison de cette corrélation, une DM élevée est un facteur de risque indépendant de CS (74).

#### **2.2.7.6. Histoire de famille**

Le risque de CS d'une femme est augmenté si elle a des antécédents familiaux de la maladie. Une femme dont sa mère avait un CS avant 50 ans a un risque relatif de 1,69 par rapport à une femme sans antécédents familiaux CS, ce risque est de 1,37 si la mère avait un CS à l'âge de 50 ans ou plus. Si sa sœur est atteinte d'un CS le risque relatif est de 1,66 et 1,52 respectivement avant 50 ans et après 50 ans (75). Ce risque est de plus important si la femme a deux ou trois parentes de premier degré atteintes de CS avant 50 ans avec des RR de 2.93 et 3.9 respectivement (76).

#### **2.2.7.7. Prédilection génétique**

Les femmes qui ont un membre de leur famille au 1er ou 2<sup>e</sup> degré atteint d'un CS ont-elles-mêmes un risque augmenté de CS. On retrouve un facteur familial chez environ 10 à 15 % des patientes, mais la transmission d'un gène muté (BRCA1, BRCA2 ou autre...) n'est identifiée que chez environ la moitié de ces cas familiaux. Les facteurs héréditaires et génétiques, y compris les mutations héréditaires dans *BRCA1*, *BRCA2*, représentent 5% à 10% des cas de CS (43). Les femmes atteintes de mutations délétères BRCA1 ou BRCA2 ont un risque significativement plus élevé de développer un CS. Ce risque varie de 65% à 81% pour les porteurs de mutation BRCA1 et de 45% à 85% pour les porteurs de BRCA2 (77).

#### **2.2.7.8. Exposition aux hormones endogènes et facteurs de reproduction**

Les principaux facteurs de risque liés à la reproduction sont l'âge précoce de la ménarche, la ménopause ultérieure, la nulliparité et le premier accouchement après l'âge de 30 ans, qui sont tous des facteurs de risque indépendants (78).

#### **2.2.7.8.1. Ménarche précoce et ménopause tardive :**

L'âge précoce à la ménarche (avant 13 ans) est un facteur de risque chez les femmes pré- et post-ménopausées de développer un CS. Un retard de deux ans dans la ménarche est associé à une réduction correspondante du risque de 10% (78,79).

L'apparition tardive de la ménopause (après 55 ans) est également associée à un risque élevé de CS (62). Chaque retard d'un an de la ménopause augmente ce risque de 3% et chaque retard de cinq ans l'augmente de 17% (78). Le mécanisme sous-jacent serait lié à une plus longue imprégnation des cellules mammaires par les hormones ovariennes.

#### **2.2.7.8.2. La parité et l'âge à la première grossesse :**

Ils sont parmi les facteurs extrinsèques les plus connus qui modulent le risque de CS. La nulliparité augmente le risque du CS avec un OR de 1,85 (62). La parité est associée à un risque réduit de 25% de développer un CS sous-type luminal (OR de 0,75). Cette protection semble augmenter avec le nombre d'enfants.

L'âge avancé à la première grossesse (>30 ans) est associé à un risque élevé de développer un CS sous-type luminal (OR de 1,15) (80). Plus l'âge au premier enfant est jeune et plus la protection est grande : la grossesse à terme induisant la différenciation terminale des glandes mammaires, elles sont ensuite moins sensibles à l'effet de divers carcinogènes.

#### **2.2.7.8.3. Allaitement maternel**

L'allaitement maternel a un effet protecteur contre le développement du CS. Le risque relatif de CS diminue de 4,3% pour tous les 12 mois d'allaitement en plus d'une diminution de 7,0% pour chaque naissance (81). Le rôle protecteur de l'allaitement pourrait être dû à la sécrétion de prolactine et/ou de périodes anovulatoires avec une réduction de la sécrétion d'œstrogène.

#### **2.2.7.8.4. La contraception orale (CO)**

Globalement la majorité des enquêtes récentes ne met pas en évidence une liaison significative entre la CO et le CS. On a constaté une faible augmentation de risque chez les femmes en cours d'utilisation ; ce risque diminue progressivement à l'arrêt de la contraception (82). Un risque relatif de l'ordre de 1,5 est seulement retrouvé pour les femmes très jeunes (<35 ans) ayant utilisé des CO pendant au moins 5 ans et avant une première grossesse.

#### **2.2.7.8.5. Hormonothérapie substitutive (THS)**

Les résultats publiés sur le risque de CS associés à différents types THS ne sont pas cohérents, avec des informations limitées sur les effets à long terme. Chaque type de THS, à l'exception des œstrogènes vaginaux, est associé à des risques excessifs de CS, qui

augmentent régulièrement avec la durée d'utilisation et sont plus élevés pour les œstroprogestatifs que pour les préparations œstrogènes seules. Après l'arrêt du THS, un certain excès de risque persiste pendant plus de 10 ans; son ampleur dépend de la durée de l'utilisation précédente, avec peu d'excès après moins d'un an d'utilisation de THS (71,83).

### **2.2.7.9. Facteurs de style de vie**

#### **2.2.7.9.1. Alcool et tabac**

Les femmes qui consomment régulièrement de l'alcool peuvent présenter un risque légèrement élevé de contracter le CS. Comparé aux femmes qui ne consomment pas d'alcool, le RR de CS est de 1,32 pour les femmes consommant entre 35 à 44 g par jour d'alcool et de 1,46 pour celles consommant  $\geq 45$  g d'alcool par jour. Le RR de CS augmente de 7,1% pour chaque consommation supplémentaire de 10 g par jour d'alcool (84). Une méta-analyse montre que le risque associé au tabagisme passif est de 1,27, ce risque pour les cancers du sein survenant avant la ménopause est de 1,68. Pour les fumeuses actives, le risque pour les cancers pré et post ménopauses est de 1,46 ; il atteint 1,75 pour les fumeuses ayant commencé dans les 5 années suivant la puberté. Ainsi le lien entre tabac actif ou passif et cancer du sein apparaît probable (85). En revanche, la relation entre le tabagisme et le CS a été considérablement confondue par l'effet de l'alcool. Le tabagisme a peu ou pas d'effet indépendant sur le risque de développer un CS. Lorsque les analyses ont été limitées aux femmes ne consommant pas de d'alcool, le tabagisme n'était pas associé au CS (RR = 1,03, IC à 95% 0,98-1,07) (84).

#### **2.2.7.9.2. Activité physique**

Les femmes ayant une activité physique modérée régulière ont un risque plus bas de CS par rapport aux femmes sédentaires. Il a été démontré qu'une activité physique cohérente réduit le risque de CS de manière dose-dépendante, une activité modeste est associée à une diminution de 2% du risque et une activité vigoureuse à une diminution de 5%. (86).

#### **2.2.7.9.3. Obésité**

Il a également été démontré que l'obésité, en particulier chez les femmes ménopausées, augmente le risque de CS chez la femme. Les femmes obèses (IMC  $> 30$ ) avaient un excès de risque de 31% par rapport aux femmes ayant un IMC  $< 25$ , avec une augmentation de 3% du risque par unité de l'IMC ( $1 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) chez les femmes ménopausées (87).

#### **2.2.7.9.4. Le rôle de l'alimentation et de la nutrition**

L'association entre divers facteurs alimentaires et le risque de CS a été controversée en raison du manque d'études prospectives randomisées. Selon l'étude de L'European

Prospective Investigation in Cancer and Nutrition (EPIC), les régimes riches en fibres alimentaires et, en particulier, en fibres végétales peuvent être associés à une faible réduction du risque de CS, indépendamment de l'état de la ménopause (88). D'autres analyses de sous-groupes de fibres ont montré une association inverse significative entre les fibres des légumes et les tumeurs négatives aux récepteurs des œstrogènes et les récepteurs négatifs à la progestérone (RR = 0,74) (89).

### 2.2.7.9.1. Le travail de nuit :

On a montré que parmi les femmes non ménopausées, le travail de nuit (défini comme un travail d'au moins trois heures entre minuit et 5 h du matin) augmente de 26% le risque de CS. Le risque semble particulièrement croître 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 nuit (90).

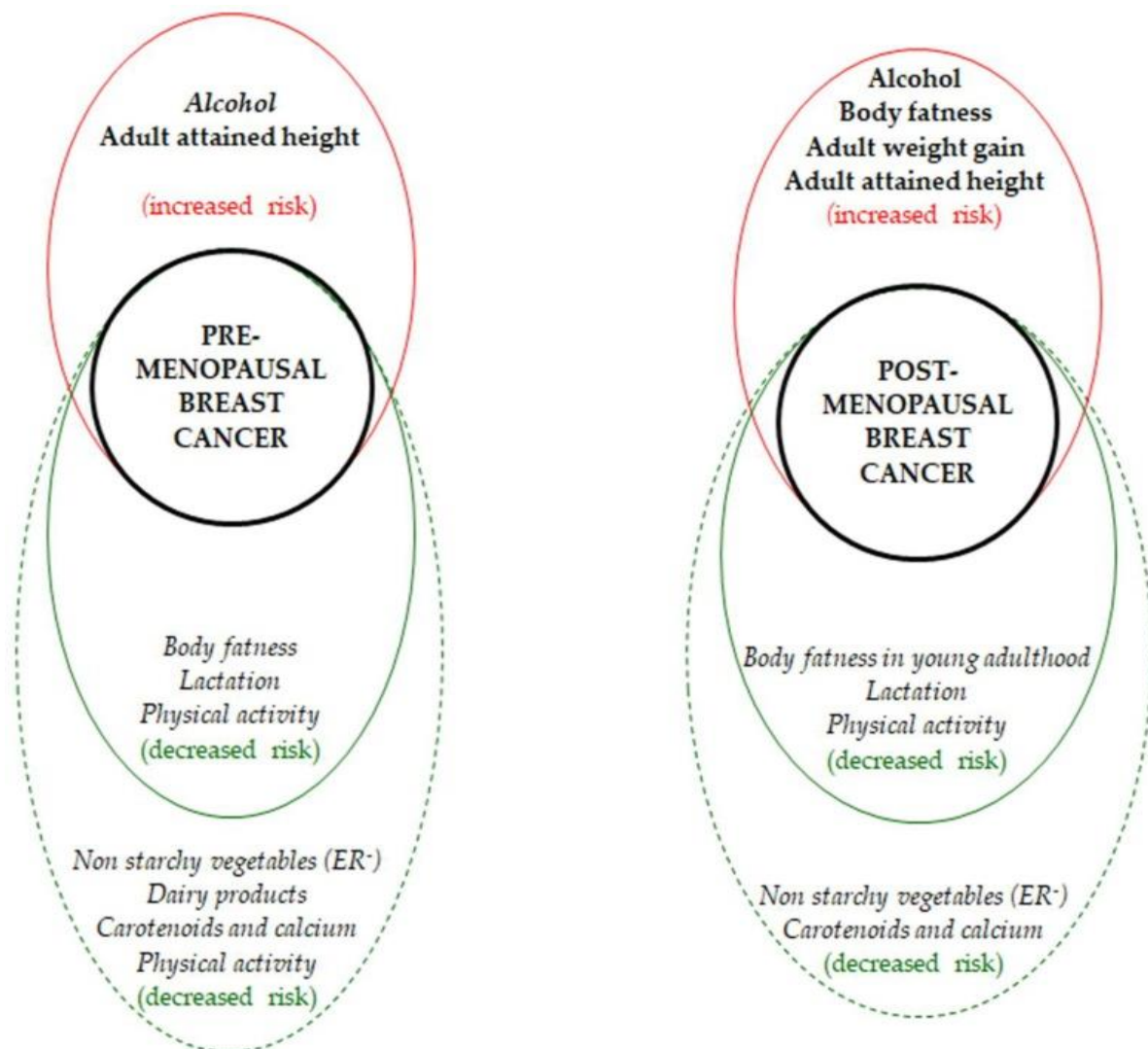


Figure 18: Principales conclusions sur le risque des facteurs de style de vie et le CS. (91)

Cercle rouge: corrélation directe. Cercle vert: corrélation inverse. Preuve solide: ligne continue. Preuve limitée mais suggestive: ligne pointillée.

### **2.2.8. Prévention :**

Bien qu'une certaine réduction des risques puisse être obtenue par la prévention, les stratégies de ce type ne permettent pas d'éliminer la majorité des CS qui apparaissent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où la maladie est diagnostiquée à des stades très avancés. Par conséquent, le dépistage précoce afin d'améliorer l'issue de la maladie et les chances de survie reste le principal moyen de lutter contre le CS (42).

#### **2.2.8.1. Prévention primaire :**

Bien que le CS ne puisse pas être évité, les risques peuvent être réduits. L'objectif de la prévention primaire du CS est de protéger les femmes contre le développement d'un CS (8).

##### **2.2.8.1.1. Réduire l'exposition aux facteurs de risque :**

Si aucune action en particulier ne semble pouvoir changer fortement l'incidence de ces cancers, un certain nombre d'interventions additionnées les unes aux autres peuvent certainement avoir un impact. Pour les cancers post-ménopausiques l'ensemble des facteurs établis représentent environ 70 % de part attribuable, mais seulement 35 % sont réellement « modifiables » par la prévention primaire (92) , en suivant les recommandations suivantes : pour les femmes elles-mêmes : avoir un premier enfant avant l'âge de 30 ans, l'allaiter plusieurs mois, pratiquer une activité physique assez intense et régulière, éviter ou réduire le surpoids après la trentaine, ne pas s'exposer au tabagisme actif ou passif, limiter au maximum sa consommation d'alcool; pour les médecins ne pas prescrire des irradiations thoraciques inutiles (excès de mammographies en particulier), et des traitements hormonaux non justifiés (43).

##### **2.2.8.1.2. Allaitement maternel :**

La stratégie mondiale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'alimentation du nourrisson et du jeune enfant promeut l'allaitement maternel comme source optimale de nutrition pour les bébés et les jeunes enfants, car l'allaitement maternel est associé à l'amélioration de l'état nutritionnel, de la fonction immunitaire, de la croissance et du développement par rapport à alimentation artificielle du nourrisson.

##### **2.2.8.1.3. Activité physique :**

Pratiquer une activité aérobie pendant 30 à 60 minutes la plupart des jours de la semaine. Pour la plupart des femmes, une activité d'intensité modérée, comme les travaux ménagers lourds, la marche rapide ou la danse, fournirait un niveau d'activité protecteur.

##### **2.2.8.1.4. Le contrôle du poids :**

De nombreuses années de recherche clinique indiquent qu'une combinaison de conseils comportementaux, de réduction des calories et d'augmentation de l'activité



physique est la clé d'une perte de poids et d'un maintien réussis. La perte de poids peut être obtenue en encourageant une consommation accrue de légumes et de fruits et en évitant les aliments riches en calories et à faible nutrition, tels que les sodas sucrés et les produits riches en matières grasses,

#### **2.2.8.1.5. Chimio prophylaxie :**

L'US Preventive Services Task Force (USPSTF) recommande la prescription de médicaments réduisant le risque du CS, tels que le tamoxifène, le raloxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase, aux femmes qui sont à risque élevé de développer un CS et à faible risque d'effets indésirables des médicaments. Cette recommandation s'applique aux femmes asymptomatiques de 35 ans et plus, y compris les femmes ayant déjà subi des lésions bénignes du sein sous biopsie (telles qu'une hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique et un carcinome lobulaire *in situ*). Cette recommandation ne s'applique pas aux femmes qui ont un diagnostic actuel ou antérieur de CS ou de carcinome canalaire *in situ* (93).

#### **2.2.8.1.6. Les femmes à haut risque :**

Les femmes à haut risque de développer un CS sont celles qui ont des mutations héréditaires dans les gènes BRCA1 ou BRCA2. En plus de la prédisposition génétique, les critères suivants sont également utilisés pour identifier cliniquement les femmes à haut risque: (i) parent au premier degré avec un diagnostic de cancer du sein avant 50 ans; (ii) antécédents d'hyperplasie atypique; (iii) antécédents de carcinome lobulaire *in situ* (LCIS); (iv) rayonnement thoracique entre 10 et 30 ans (94).

#### **2.2.8.1.7. Mastectomie prophylactique bilatérale**

Elle est généralement envisagée pour les femmes ayant des antécédents familiaux très forts et / ou des mutations génétiques connues de forte pénétrance. Il est démontré qu'il réduit le risque de CS d'au moins 95% chez les femmes présentant une mutation BRCA1 ou BRCA2 et de 90% pour celles qui ont des antécédents familiaux (95).

#### **2.2.8.2. Prévention secondaire :**

La détection précoce est un élément important d'une stratégie globale de prise en charge du CS. Il comprend un diagnostic précoce des femmes symptomatiques et peut inclure des programmes de dépistage offerts aux femmes asymptomatiques. Les programmes de dépistage ne se sont révélés efficaces que lorsque l'incidence du CS dans la population cible est élevée et qu'un diagnostic précis et un traitement efficace sont universellement disponibles et accessibles en temps opportun (8).

### 2.2.8.2.1. Dépistage du CS :

Le dépistage a pour objectif de rechercher des anomalies radiographiques (opacité, microcalcifications...) évocatrices de CS à un stade précoce de la maladie, c'est-à-dire avant l'apparition de signes cliniques. Plus le cancer est dépisté tôt, meilleur est le taux de guérison (96). Plus le diagnostic est précoce, meilleure sera la survie. Il est bien établi que la réduction des délais de la prise en charge peut avoir un impact significatif sur l'amélioration des résultats. Dans une étude, les patientes ayant eu un retard court (<3 mois) avaient une probabilité de survie du CS supérieure à 7% par rapport à celles ayant eu un retard modéré (de 3 à 6 mois) (7).

Des études indiquent que le dépistage baisse la mortalité par cancer du sein de 15 à 25%. Ce bénéfice sur la mortalité est à mettre en balance avec les inconvénients du dépistage tels que les faux-négatifs, le surdiagnostic et le surtraitement (97–100).

Les recommandations de dépistage ont été largement débattues au cours des dernières années avec des controverses concernant l'âge pour commencer le dépistage, l'âge pour l'arrêter ainsi que la périodicité optimale (101). L'union européenne et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandent le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans (102).

Dans le cadre d'un programme national de dépistage organisé du CS :

- le dépistage est proposé systématiquement à l'ensemble d'une population cible ;
- il s'inscrit dans une politique dont les stratégies ont été préalablement définies (tranches d'âges, fréquences, procédures) et s'appuie sur une équipe responsable de la gestion du programme ;
- il repose sur une gamme de services (dépistage, suivi et traitement), un système d'assurance qualité, un système d'information et une évaluation ;
- il a un impact supérieur au dépistage individuel, en particulier en termes de taux de participation, d'amélioration de l'équité et de l'assurance qualité.

**En Algérie**, le dépistage de masse organisé ne sera pas le même que celui pratiqué ailleurs, en raison des particularités épidémiologiques : l'âge jeune des patientes, le pic d'incidence avant 50 ans et la densité mammaire. L'organisation du dépistage de masse du CS en Algérie est une des prérogatives du plan cancer 2015- 2019. Un comité d'experts serait créé pour organiser le dépistage du CS (103).

### 2.2.8.2.2. Méthodes de dépistage et diagnostic précoce:

Les modalités de dépistage du CS comprennent à la fois des examens physiques du sein et l'imagerie mammographique. Un dépistage supplémentaire par IRM mammaire peut être envisagé pour les populations à haut risque.

#### 2.2.8.2.2.1. Examen physique

##### - Auto-examen des seins :

De nombreuses campagnes de sensibilisation encouragent les femmes à effectuer des auto-examens mensuels des seins. Bien que l'auto-examen puisse conduire à la détection de lésions de plus petite taille, une augmentation des faux positifs et davantage de tests ont été notés sans réduction de la mortalité. L'auto-examen des seins n'est plus recommandé par la plupart des directives (104).

##### - Examen clinique des seins :

L'examen clinique des seins par un professionnel de santé a été étudié comme méthode de dépistage utilisée en conjonction avec la mammographie. Il faut noter que les examens cliniques des seins de bonne qualité doivent être effectués par des cliniciens bien formés, ce qui limite l'applicabilité de ces résultats à la pratique générale (104).

#### 2.2.8.2.2.2. Imagerie :

##### - Mammographie :

La mammographie est la modalité de dépistage du CS la mieux étudiée et le seul outil d'imagerie recommandé pour dépister la population générale des femmes. Le dépistage par mammographie est associé à une réduction globale de 19% de la mortalité par CS (environ 15% pour les femmes dans la quarantaine et 32% pour les femmes dans la soixantaine)(5).

##### - Imagerie par résonance magnétique et ultrasons :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'échographie sont des outils utiles pour évaluer les anomalies et diagnostiquer le CS, mais elles ne sont pas recommandées comme modalités de dépistage pour la population générale. Aucune étude n'a montré un bénéfice de mortalité pour la population générale de ces modalités d'imagerie. Cependant, il peut y avoir un avantage de mortalité pour l'utilisation de l'IRM ou de l'échographie pour le dépistage supplémentaire dans des populations à très haut risque telles que les femmes avec des *mutations BRCA1* et *BRCA2* (104).

#### 2.2.8.2.3. Indications :

##### 2.2.8.2.3.1. Pour toutes les femmes

Un examen clinique des seins (palpation) une fois par an est recommandé à toutes les femmes à partir de 25 ans, quel que soit leur niveau de risque. Il peut être réalisé par un généraliste, un gynécologue ou une sage-femme (103).

Certains groupes d'experts recommandent de réaliser, chez les femmes âgées de 50 à 74 ans, une mammographie de dépistage tous les 2 ans. D'autres groupes d'experts recommandent de faire des mammographies de dépistage à partir de 40 ans tous les 1-2 ans. Le dépistage de 40 à 49 ans est plus controversé que les âges plus avancés, avec moins de preuves disponibles pour déterminer le rapport bénéfice / risque (104).

2.2.8.2.3.2. *Pour les femmes avec antécédents personnels (risque élevé)*

- CS ou carcinome canalaire in situ : un examen clinique tous les 6 mois pendant les 2 ans suivant le traitement, puis tous les ans et une mammographie annuelle.
- Hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire : Mammographie annuelle pendant 10 ans. A la fin des 10 ans, si la patiente a plus de 50 ans, elle sera surveillée par mammographie tous les 2 ans. Si elle a moins de 50 ans, une mammographie tous les 2 ans est recommandée jusqu'à l'âge de 50 ans.
- Irradiation thoracique à haute dose (maladie d'Hodgkin) : Un examen clinique annuel 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à l'âge de 20 ans ; Une IRM mammaire annuelle 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à l'âge de 30 ans ; En complément de l'IRM, une mammographie annuelle (une incidence oblique) en association éventuellement avec une échographie mammaire (103).

2.2.8.2.3.3. *Pour les femmes avec antécédents familiaux (Risque élevé ou très élevé)*

La femme présente un risque potentiellement très élevé de CS si, dans sa famille proche (mère, sœur, enfant), des cas de CS ou de l'ovaire ont été diagnostiqués, ou si des hommes de sa famille (père, frère, enfant) ont eu un CS.

En cas de risque élevé, la surveillance se fera :

- à partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel ;
- avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle, en association éventuelle avec une échographie mammaire.
- à partir de 50 ans, la patiente est orientée vers le dépistage organisé.

En cas de risque très élevé : une mutation des gènes *BRCA 1* ou *BRCA 2* a été retrouvée chez la patiente.

- une surveillance clinique tous les 6 mois dès l'âge de 20 ans ;
- un suivi annuel par imagerie mammaire (IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses dans les 2 mois maximum) dès l'âge de 30 ans (103).

2.2.8.2.3.4. *Pour les femmes à risque moyen*

La plupart des sociétés spécialisées recommandent un dépistage par mammographie à l'âge de 40 ans pour les femmes à risque moyen et discuter de ses avantages et de ses inconvénients potentiels pour réaliser une stratégie de dépistage personnalisée grâce à un processus décisionnel partagé (101). Par contre il y a peu de preuves en faveur du dépistage des femmes à risque moyen <40 ans (104).

## 2.2.9. La prise en charge thérapeutique :

### 2.2.9.1. Traitements du cancer du sein métastatique

La prise en charge des CS repose sur une combinaison thérapeutique : une chirurgie mammaire plus ou moins de la radiothérapie et éventuellement des traitements adjuvants tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie et un traitement anti-HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*). Le but du traitement du CS est le contrôle local et régional de la maladie et la prévention d'une rechute locale ou à distance. Il vise aussi à améliorer la qualité de vie et à prévenir un décès précoce. Le traitement recommandé du CS localisé est la chirurgie conservatrice du sein suivie d'une radiothérapie. Les traitements complémentaires de chimiothérapie, hormonothérapie ou d'immunothérapie sont prescrits en fonction du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général du patient (105).

#### 2.2.9.1.1. La chirurgie :

La chirurgie constitue une stratégie essentielle dans la prise en charge du CS afin d'envisager l'éradication de la tumeur et des éventuels ganglions locorégionaux envahis (106).

##### 2.2.9.1.1.1. La chirurgie mammaire

L'intervention peut être :

- soit une chirurgie conservatrice qui sera toujours indiquée dès que possible : mastectomie partielle (tumorectomie ou quadrantectomie) ;
- soit une chirurgie non conservatrice (mastectomie totale).

Le choix entre les deux options dépend de :

- la tumeur elle-même : possibilité d'une exérèse unicentrique, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables ;
- la patiente : si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente (106).

##### 2.2.9.1.1.1.1. Traitement conservateur : Tumorectomie, segmentectomie, mastectomie partielle, zonectomie

L'objectif est d'obtenir l'exérèse carcinologique avec un résultat esthétique acceptable.

- Indications : (34)
  - Lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm
  - Pour les tumeurs entre 3 et 4 cm (si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet)
  - Pour lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm), si elles sont dans le même quadrant et accessible à une exérèse monobloc en limites saines

- Pour les tumeurs T2 > 3 cm qui semblent pouvoir être accessibles à une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Contre indications (34)
  - Tumeur T4
  - Tumeur T3 en l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante
  - Lésions multifocales ou bifocales dans plusieurs quadrants.
  - Contre-indication à la radiothérapie, ou radiothérapie irréalisable dans les délais, ou refus de la radiothérapie par la patiente.
  - Tumeurs inflammatoires.

#### *2.2.9.1.1.1.2. Traitement radical : Mastectomie*

En l'absence de traitement conservateur possible, une chirurgie radicale est envisagée : C'est la mastectomie. Elle comprend l'exérèse monobloc de la glande mammaire, un curage axillaire et une conservation des muscles grands et petits pectoraux (106).

- Indications
  - Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante
  - Tumeurs bifocales non accessible à une exérèse monobloc en limites saines dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques
  - Tumeur T4b
  - Tumeur T4d (cancer inflammatoire) après chimiothérapie néo-adjuvante.
  - Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable dans les délais ou refus de radiothérapie par la patiente.
  - Souhait de la patiente.
- Contre indications
  - Lésions T2 > 3cm et T3 unifocales, pour lesquelles un traitement conservateur peut être envisagé après un traitement néo adjuvant, si la patiente le souhaite.
  - Cancer d'emblée métastatique : l'existence de métastases est une contre indication à une chirurgie locale et fait privilégier un traitement systémique.
  - Néanmoins 2 situations peuvent faire discuter une chirurgie après information éclairée de la patiente
  - Mastectomie de propreté
  - Chirurgie pour les formes pauci-métastatiques.

La chirurgie après traitement néoadjuvant d'une tumeur en inflammatoire sera toujours radicale.

La chirurgie des récidives après traitement conservateur sera toujours radicale, après certitude histologique. Une IRM est envisageable.

### 2.2.9.1.1.2. *La chirurgie du creux axillaire*

#### 2.2.9.1.1.2.1. *Ganglion axillaire sentinelle*

La technique du ganglion sentinelle a pour but de limiter le geste axillaire en détectant le ou les ganglions de drainage du sein. Cette technique est limitée aux tumeurs avec risque faible d'envahissement axillaire.

La détection double (isotopique et colorimétrique, en ayant précisé les lieux d'injection) est recommandée, mais la dénomination d'un GS peut être validée si la détection par une seule technique s'est avérée de bonne qualité, sans ambiguïté.

L'injection de bleu est contre-indiquée en cas de contexte allergique avéré. Le site d'injection du bleu sera préférentiellement péri-tumoral sous-cutané, mais il peut être aréolaire (en particulier en cas de tumeur périphérique supéro externe).

La patiente doit avoir été prévenue des avantages et des inconvénients éventuels de cette technique, et en particulier de l'éventualité d'une ré-intervention secondaire.

- Indications :

Carcinome infiltrant uni-centrique en place,  $\leq 50$  mm, prouvé et sans adénopathie palpable (N0).

- Contre indications :

- Ganglion palpable
- T > 50 mm
- Tumeur multicentrique
- Après chimiothérapie néo-adjuvante
- Cancer inflammatoire
- Exploration antérieure du creux axillaire
- Antécédents de chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage (oncoplastie, tumorectomie diagnostique récente,...).
- Femmes enceintes (difficulté du geste technique).

#### 2.2.9.1.1.2.2. *Curage axillaire*

Le curage axillaire correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg, en respectant la veine axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.

La lymphadénectomie s'efforce de rester aussi fonctionnelle que possible, en particulier respectueuse des nerfs. Mais la lymphadénectomie peut être plus étendue selon les constatations per- opératoires.

Le sommet de l'aisselle est prélevé s'il est tumoral ou s'il existe une atteinte extensive des ganglions axillaires.

- **Indications :** Les indications de curage axillaire sont les non indications de biopsie du GS pour les cancers invasifs, ainsi qu'un GS macro métastatique.
  - Ganglion palpable
  - T > 5 cm
  - Tumeur non unifocale
  - Après chimiothérapie néo-adjuvante
  - Cancer inflammatoire
  - Exploration antérieure du creux axillaire
  - Antécédents de chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage (oncoplastie, tumorectomie diagnostique récente)
  - Non détection du GS
  - GS envahi macroscopiquement ou en examen extemporané, en per opératoire.

### **2.2.9.2. La radiothérapie**

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du CS. Elle permet de diminuer de 60 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice et d'améliorer le taux de survie (106).

L'effet des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN, et provoquent l'apoptose des cellules irradiées. La radiosensibilité différente entre tissu sain et tumeur se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales, les cellules saines étant beaucoup moins radiosensibles que les cellules tumorales parce qu'elles conservent la possibilité de réparer les lésions provoquées par la radiothérapie. En effet, les cellules normales sont capables de se régénérer entre deux séances, alors que les cellules tumorales vont être progressivement détruites. C'est cet effet différentiel qui justifie en général de fractionner l'irradiation et de faire des doses relativement faibles à chaque séance sur une période de 3 à 6 semaines (5 jours sur 7).

La radiothérapie doit être débutée dans les cinq semaines après la chimiothérapie et moins de six mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas où le traitement repose uniquement sur la chirurgie et la radiothérapie, celle-ci doit commencer dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale (106).

#### **2.2.9.2.1. Indications :**

##### *2.2.9.2.1.1. Le carcinome canalaire in situ :*

En cas de chirurgie conservatrice la radiothérapie est systématique.



### 2.2.9.2.1.2. Le cancer invasif

#### 2.2.9.2.1.2.1. Après chirurgie conservatrice :

Radiothérapie systématique à dose de 50Gy dans le sein avec un boost de 16Gy dans le lit tumoral.

#### 2.2.9.2.1.2.2. Après Chirurgie radicale :

Les patientes devant bénéficier d'une radiothérapie, ce sont les patientes qui présenteraient une forte probabilité de maladie résiduelle. D'où, il a été identifié 03 groupes à risque de rechutes locales :

- Groupes à haut risque (T3, T4 et/ou  $\geq 4N+$ )
- Groupes à risque intermédiaires (T1, T2, 1 à 3N+)
- Groupes à faible risque (N-) (103).

### 2.2.9.2.2. Contre-indications

La radiothérapie est contre-indiquée en cas d'antécédents de radiothérapie thoracique, d'atteintes coronaires et cardiaques (pour le sein gauche), et d'insuffisance respiratoire (106).

### 2.2.9.3. La chimiothérapie

Elle a pour but de supprimer d'éventuelles cellules tumorales résiduelles non détectables et de prévenir le risque de récurrence. La diminution du risque de rechute peut varier selon les cas de 5 % à plus de 50%. Elle doit être débutée 2 à 6 semaines après la chirurgie (103).

Quelles que soient les molécules anticancéreuses utilisées, elles inhibent la synthèse de l'ADN ou induisent des lésions irréversibles de cet acide nucléique, conduisant à la mort cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules à croissance rapide, c'est-à-dire tumorales, mais également les cellules saines à renouvellement élevé. Ceci explique les nombreux effets indésirables (toxicité digestive, hématologique, troubles des phanères...) rapportés avec ces molécules (106).

**Tableau 6: Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du CS (85).**

DCI	Spécialité	Classe pharmacologique
Cyclophosphamide	Endoxan®	Moutarde à l'azote, alkylant
Docétaxel	Taxotère®	Taxane, poison du fuseau
Doxorubicine	Adriamycine®	Anthracycline
Épirubicine	Farmorubicine®	Anthracycline
Paclitaxel	Taxol®	Taxane, poison du fuseau
5 fluoro-uracile (5-FU)	Fluoro-Uracile®	Antipyrimidique, antimétabolite

### 2.2.9.3.1. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera donc en premier lieu sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques précisés par l'analyse histologique (biopsie pré-opératoire et pièce opératoire).

D'autre part, l'indication de traitement devra aussi tenir compte de l'état général de la patiente et de la présence éventuelle de co-morbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement.

Les facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :

- Taille de la tumeur
- Grade d'Eston-Ellis (importance particulière de l'index mitotique)
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP)
- Le statut HER2
- L'indice de prolifération (en particulier Ki67)
- Le statut ganglionnaire

Tableau 7: Indications des traitements systémiques (103)

Type	Recommandations	Commentaires
Luminal A	Hormonothérapie	Chimiothérapie indiquée dans les formes à haut risque : ≥4 ganglions envahis, SBR grade III, Taille tumorale ≥ 5 cm.
Luminal B (HER 2 négatif)	Hormonothérapie + chimiothérapie dans la majorité des cas	
Luminal B (HER 2 positif)	Chimiothérapie + trastuzumab+ hormonothérapie	
HER2 positif	Chimiothérapie + trastuzumab	
TRIPLE négatif	Chimiothérapie	Sauf certains types histologiques de Bon pronostic (adénoïde kystique ,apocrine, sécrétoire juvénile)

### 2.2.9.3.2. Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante est une option reconnue dans la prise en charge des cancers du sein opérables, d'efficacité comparable a la chimiothérapie adjuvante en termes de survie et capable d'améliorer les taux de conservation mammaire (107).

Elle est indiquée dans les cancers inflammatoires et lorsque la taille de la tumeur mammaire ne permet pas un traitement conservateur d'emblée et que la clinique et la mammographie permettent d'envisager un geste conservateur après réduction tumorale par la chimiothérapie. Elle comportera au minimum 6 cycles et devra associer anthracyclines et

taxanes. Tous les cycles de chimiothérapie seront administrés avant la chirurgie. En cas de surexpression de HER2, le trastuzumab doit être débuté en néoadjuvant en même temps que les taxanes. La réponse histologique complète est associée à une augmentation de la survie (103).

### **2.2.9.3.3. Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante**

En l'absence de contre-indications, la chimiothérapie adjuvante des CS est réalisée avec des molécules appartenant à la classe des anthracyclines et des taxanes. Les schémas d'administration peuvent varier d'un protocole de traitement à l'autre. Ils comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21 jours. Le schéma séquentiel est préféré au schéma concomitant. Les protocoles de chimiothérapie en adjuvant sont ceux utilisés en néoadjuvant.

Pour les tumeurs HER2 négatif :

- 4 AC (Doxorubicine + Cyclophosphamide) /4 Docetaxel ;
- 3 FEC (Epirubicine + Cyclophosphamide) /3 DOCETAXEL ;
- 6 TAC (Doxorubicine + Cyclophosphamide + Docetaxel) ;
- 6 FAC (Doxorubicine + Cyclophosphamide + 5 fluorouracile) ;
- 6 FEC (Epirubicine + Cyclophosphamide + 5 fluorouracile) ;

Pour les tumeurs HER2 positif : Trastuzumab pendant 1 an

- 4 AC /4 Docetaxel + trastuzumab ;
- 4 AC/ Paclitaxel + trastuzumab ;
- 3FEC/3 Docetaxel + trastuzumab ;
- 6 TCH (Docetaxel + Carboplatine ) + trastuzumab. (103)

#### 2.2.9.4. Les thérapies ciblées

Découvertes ces 20 dernières années, les molécules de thérapie ciblée agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son micro-environnement.

##### 2.2.9.4.1. Les inhibiteurs de HER2

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre le récepteur HER2. Il se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de la protéine HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire inhibant la prolifération des cellules tumorales surexprimant HER2 (106).

Le trastuzumab ne sera prescrit qu'aux patientes présentant un statut HER2 3+ en IHC, pendant 1 an (18 injections, réalisées toutes les 3 semaines), à dose de 8mg/kg lors de la première injection puis 6mg/kg. Le Trastuzumab doit être administré en concomitant à la chimiothérapie dès l'introduction des taxanes. Il ne doit en aucun cas être administré de façon concomitante avec les anthracyclines (103).

#### 2.2.9.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie constitue une étape incontournable dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes, en assurant une privation oestrogénique la plus complète possible (108).

Le traitement par hormonothérapie permet de bloquer la synthèse et l'activité de ces récepteurs afin de diminuer le risque de récurrence locale dans le sein opéré ; d'atteinte de l'autre sein ; et d'une évolution généralisée sous la forme de métastase à distance.

Différentes classes de médicaments peuvent être proposées : les anti-estrogènes (le tamoxifène (Nolvadex®)...), les inhibiteurs de l'aromatase ((létrozole, Fémara® ; anastrozole, Arimidex® ...) et les analogues de la LH-RH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*) (la goséréline (Zoladex®)..) (106).

L'hormonothérapie est indiquée dans les CS avec récepteurs hormonaux positifs, quels que soient les autres facteurs histopronostiques. Elle est administrée après la radiothérapie. En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie ne sera pas administrée en même temps que la chimiothérapie (103).

Chez la femme non ménopausée, le tamoxifène reste le traitement de référence. La suppression de la fonction ovarienne, associée à l'exemestane ou au tamoxifène, peut être proposée chez les patientes jeunes à haut risque de récurrence non ménopausées à l'issue de la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. Chez les patientes ménopausées, le bénéfice en survie sans maladie et même en survie globale des anti-aromatases en première intention se

dessine, au prix d'une tolérance parfois difficile, pouvant justifier un relais par tamoxifène sans perte d'efficacité (108).

Indications (103,108) :

- Chez les femmes non ménopausées : Tamoxifène pendant 5 ans, ou 10 ans si N+ ou autre facteur de mauvais pronostic.
- Chez les femmes ménopausées : Inhibiteur de l'aromatase 5 ans ; Inhibiteur de l'aromatase 2-3 ans puis tamoxifène pour un total de 5 ans d'hormonothérapie ; Tamoxifène 2 à 3 ans puis 3 à 5 ans d'inhibiteur de l'aromatase ; Tamoxifène 5 ans (10 ans si N+ ou facteur de mauvais pronostic) si intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase.

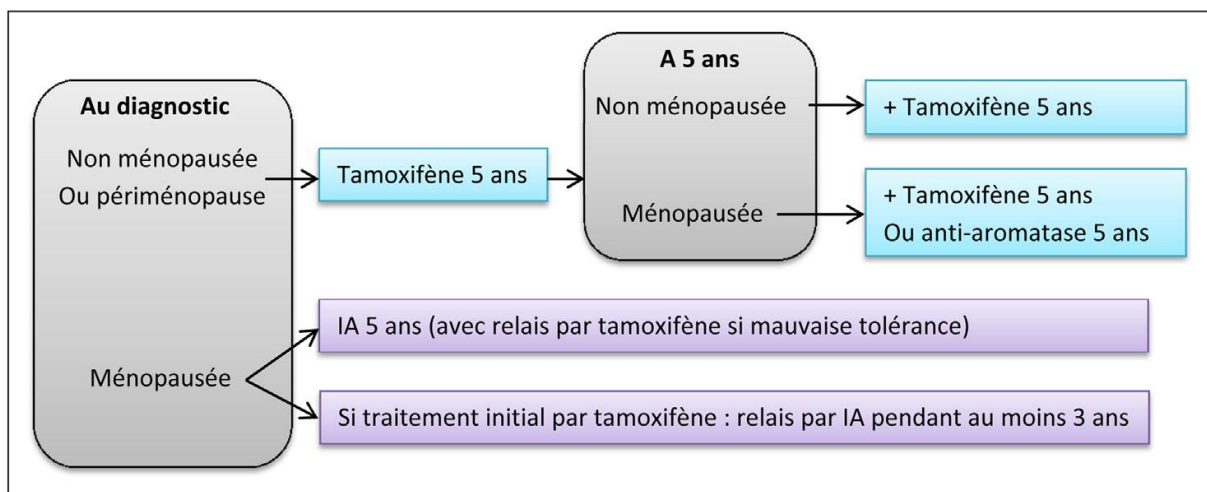


Figure 19: Recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie (108)

## **2.2.9.6. Traitements du CS métastatique**

### **2.2.9.6.1. Traitements systémiques**

Le traitement des stades métastatiques repose sur un traitement médical : Hormonothérapie (en présence de récepteurs hormonaux) et/ou chimiothérapie (associées ou non à une thérapie ciblée). Il peut permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années.

Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.

Dans l'ostéolyse maligne, les diphosphonates (voie veineuse ou orale) peuvent être administrés.

### **2.2.9.6.2. Traitements locorégionaux**

#### *2.2.9.6.2.1. De la tumeur*

Chez des patientes en état de rémission de leur maladie métastatique, un traitement locorégional du sein doit être envisagé par chirurgie et/ou radiothérapie.

#### *2.2.9.6.2.2. De métastases*

En cas de métastases cérébrales, une radiothérapie cérébrale spécifique peut être proposée. En présence de métastases osseuses douloureuses, une irradiation à visée antalgique osseuse est indiquée. Une chirurgie palliative (métastase osseuse) ou curative (hépatique, pulmonaire, cérébrale) est une option dans certaines situations discutées en RCP (103).

## **3. Population et méthodes :**

---

### **3.1. Contexte**

---

La wilaya de Ouargla, large territoire de 163 230 km<sup>2</sup>, se positionne au centre de la région Sud-est Algérien. Elle est limitée au Nord par les wilayas de Djelfa, Biskra et El-Oued ; au Sud par Illizi et Tamanrasset ; à l'Est par la Tunisie et à l'Ouest par Ghardaïa. La population totale de la wilaya est estimée à plus de 650.000 habitants à la fin 2015, soit une densité de 3.9 habitants par Km<sup>2</sup>. La wilaya de Ouargla compte actuellement 21 communes regroupées en 10 Daïras. Elle est caractérisée par un climat saharien, avec une pluviométrie très réduite, des températures élevées, une forte évaporation et par une faiblesse de la vie biologique de l'écosystème. Cette wilaya regroupe, depuis la fin des années 1970, toutes les origines et représente la totalité des communautés de l'Algérie. Le secteur de la santé comprend 03 hôpitaux (EPH), 24 polycliniques et 74 salles de soins. Un centre anti cancer (CAC) régional (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) intégré à l'EPH chef lieu de wilaya où se fait la prise en charge de la majorité de femmes atteintes du CS de cette wilaya.

### **3.2. Schéma d'étude :**

---

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive de survie rétrospective basée sur les nouveaux cas de CS enregistrés chez les femmes, par le registre du cancer de la wilaya de Ouargla durant la période allant du 01/01/2014 jusqu'à 31/12/2019.

### **3.3. Population étudiée :**

---

La population d'étude est représentée par toutes les femmes nouvellement diagnostiquées histologiquement pour un CS au cours de la période 2014-2019, et résidant dans la wilaya de Ouargla.

#### **3.3.1. Définition de la maladie étudiée :**

Le CS est une prolifération maligne des cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire dont le diagnostic est confirmé exclusivement par l'histologie. La date d'incidence retenue est celle du diagnostic posé par l'examen anatomopathologique. Le diagnostic devait être identifié selon la classification internationale des maladies version 10 (CIM 10) sous les codes : de C50.0 à C50.9

#### **3.3.2. Les critères d'inclusion:**

- Toutes les femmes résidentes de la wilaya de Ouargla depuis au moins six mois.
- De tous les âges
- Atteintes du CS nouvellement diagnostiqué (cas incidents) durant la période de l'étude.

#### **3.3.3. Les critères de non inclusion:**

- Les cas de CS de sexe masculin
- Femmes non résidentes à la wilaya de Ouargla



- Bases diagnostiques autres que l'histologie (pour l'analyse de survie)
- Les cancers in-situ.

#### **3.3.4. Critère de jugement définitif**

C'est la survenue du décès avant la date de point fixée à 31/12/2019

#### **3.3.5. Recrutement :**

Les cas incidents étaient identifiés de toutes les femmes avec un diagnostic histologique confirmé de CS invasif à partir du registre du cancer de la wilaya de Ouargla, au cours de la période d'étude. Tous les cas qui étaient déjà enregistrés et codés dans le registre, ont été revus, contrôlés et inclus pour cette étude.

#### **3.3.6. Le registre du cancer de la wilaya de Ouargla :**

C'est un registre de population qui a été créé en octobre 2014 au niveau de l'EPH Mohamed Boudiaf rattaché au SEMEP en application de l'arrêté ministériel n° 22 du 18 février 2014 portant création, fonctionnement et organisation du registre de cancer de population ([Annexe A](#)).

Les sources d'information sont principalement (laboratoires d'anatomopathologie publics et privés, Services du centre anti cancer de l'EPH de Ouargla, EPH de Touggourt, en plus des certificats de décès...).

Le recueil des nouveaux cas (cas incidents) est actif. Les données sont recueillies sur une fiche d'enquête descriptive qui comporte des renseignements concernant le patient (nom et prénom, sexe, date de naissance, lieu de résidence), et des données concernant le cancer (date de diagnostic, localisation, morphologie, et base diagnostique), en plus des données de suivi ([Annexe B](#)).

On considère la date de confirmation (histologique dans la majorité des cas) du cancer comme date d'incidence (règle de codage des registres de tumeurs)(109). Toutefois, il arrive que l'on n'ait pas de confirmation microscopique (décès). Dans ce cas, on choisit la date de décès (si aucune autre information n'est disponible).

Le codage de la localisation et de la morphologie se fait selon la classification internationale des maladies pour l'oncologie ICD-O.3 : International Classification of Disease for Oncology, third Edition, WHO (Classification internationale des maladies pour l'oncologie, 3ème édition, OMS)(110).

Concernant le système d'information, le registre de Ouargla utilise la dernière version du CanReg 5 élaborée par le CIRC (Centre International de recherche sur le Cancer)(111).

### 3.4. Recueil de l'information :

---

*Pour l'étude des caractéristiques épidémiologiques, thérapeutiques et les facteurs pronostiques :* la majorité de ces informations ne sont pas collectées en routine dans le registre des cancers de population. Chaque information de ce type était recherchée au niveau individuel dans le dossier médical de chaque patiente, de plus un contact par téléphone ou entrevue face à face est réalisée au niveau des structures de prise en charge (CAC).

*Pour l'étude de la survie :* Le statut vital des patientes était recherché activement à partir des dossiers médicaux au niveau du CAC, des registres de décès des établissements hospitaliers, des certificats de décès de la wilaya collectés au niveau de l'EPH de Touggourt et des registres d'état civil des mairies. L'objectif était d'obtenir le pourcentage de perdus de vue le plus faible possible afin de minimiser le biais potentiellement introduit par leur présence dans l'analyse.

#### 3.4.1. Définition des variables de l'étude :

- Date de diagnostic et âge au moment du diagnostic
- Date et lieu de naissance.
- Lieu de résidence : lieu où réside la femme depuis au moins six mois. zone urbaine ou rurale de résidence.
- Couleur de la peau : est évalué si peau noire ou non.
- Mariage consanguin des parents :
- Activité professionnelle : active, retraité ou femme au foyer Degré de scolarité : analphabète, primaire, moyen, secondaire ou universitaire.
- Le statut marital : Célibataire, Mariée, Divorcée, Séparée ou Veuve.
- Ménarche : défini comme l'âge auquel les premières règles se sont produites. Régularité du cycle : toujours régulier, parfois régulier ou jamais régulier.
- Parité : (Nombre d'enfants) Nullipare, Paucipare (1 à 2 enfants), Multipare (3 à 4 enfants), et grande multipare ( $\geq 5$  enfants)
- Age de la première grossesse à terme :  $\geq 30$  ans ou  $< 30$  ans.
- Ménopause : est définie par l'absence des règles pendant plus de 12 mois. Elle est évaluée si oui ou non, ainsi que l'âge de la ménopause.
- L'indice de masse corporelle est calculé de la façon suivante : poids / taille<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). Il est regroupé en 4 classes :  $< 18.5$  (maigreur), 18.5-25 (valeurs normales), 25-30 (surcharge pondérale),  $\geq 30$  (obésité).
- L'hypertension artérielle : définie comme une tension systolique  $\geq 140$  mm hg et / ou une tension diastolique  $\geq 90$ . (OMS). Est évaluée si hypertendue ou non ainsi que l'ancienneté (années).
- Diabète : défini par une glycémie à jeun  $\geq (1,26$  g/l) ou par une glycémie postprandiale  $\geq (2$  g/l) à deux reprises quel que soit le type de diabète (OMS). Est évaluée si diabétique ou non ainsi que l'ancienneté (années).

- Consommation de tabac: la femme est fumeuse actuelle (au moins une cigarette par jour), ancienne fumeuse, fumeuse passive ou non fumeuse.
- Groupe sanguin : Le système ABO est défini par la présence d'antigènes érythrocytaires (A et B) et d'anticorps naturels réguliers, anti-A et anti-B correspondant aux antigènes absents du globule rouge. On aura 4 types : A, B, AB et O.
- Taux d'Hémoglobine (Hb) <12 g/dL est la valeur seuil d'anémie : légère (11-11.9), moyenne (10-10.9) et grave < 10 (10).
- Histologie ou morphologie de la tumeur primaire (selon CIM-O 3ème édition) : classification des cancers selon leurs caractéristiques cellulaires. Ex: 8000 (pas d'histologie), 8010 (carcinome), 8500 (carcinome canalaire), 8520 (carcinome lobulaire), 8522 (carcinome mixte canalaire et lobulaire) et 8530 carcinome inflammatoire.
- Le CS : Sur la base de l'histologie le type histologique et le grade étaient déterminés. Les tumeurs étaient classées dans les groupes suivants: carcinome canalaire invasif, lobulaire, et autres.
- Les tumeurs étaient classées en fonction de la modification des critères Nottingham Scarff-Bloom-Richardson en grade 1, 2 et 3.
- Localisation ou topographie : Emplacement primaire de la tumeur (selon l'ICDO.3): (Annexe E)
- Métastase : Foyer cancéreux secondaire, dans un autre organe que l'organe d'origine, résultant de la dissémination de cellules cancéreuses par voie sanguine ou lymphatique à partir du premier foyer.
- Le stade de découverte, à partir de la classification TNM des CS 7e édition, est divisé en quatre classes (I, II, III et IV). Pour les patients qui n'ont pas subi de chimiothérapie néoadjuvante, le stade tumoral pathologique pTNM a été utilisé ; dans le cas de tumeurs ayant reçu un traitement néoadjuvant, le pTNM ne correspond plus à la situation au moment du diagnostic. L'extension clinique cTNM reflète alors mieux la situation préthérapeutique et c'est donc le cTNM qui est alors utilisé.
- Niveau d'expression des récepteurs hormonaux (RE : récepteurs aux œstrogènes et RP : récepteurs à la progestérone), - niveau d'expression des récepteurs HER2.
- Protocole thérapeutique :
- La date et le type de chirurgie : une mastectomie ou une chirurgie mammaire conservatrice
- Le type de prélèvement axillaire effectué (ganglion sentinelle ou curage axillaire)
- La réalisation d'une radiothérapie adjuvante ou non
- La réception de chimiothérapie néoadjuvante ou chimiothérapie adjuvante,
- La réception de l'hormonothérapie,
- La réception de la radiothérapie post - opératoire,

### **3.4.2. Modalités de recueil et contrôle qualité :**

Les données étaient recueillies activement par l'équipe du registre (Epidémiologiste et technicien paramédical), suite à des entretiens face à face avec les patientes et à partir

des dossiers médicaux, des comptes rendus anatomo-pathologiques, des certificats de décès et des registres des mairies. La vérification de la qualité des données était assurée par l'épidémiologiste chargé de l'étude.

### 3.4.3. Gestion des données :

Après la création d'un masque de saisie sur un support informatique développé sur le logiciel SPSS version 25.0 à partir de la fiche d'enquête, les données recueillies étaient saisies au fur et à mesure par un épidémiologiste.

Des réunions intermédiaires de l'équipe de l'étude ont été faites périodiquement pour contrôler les fiches, les données manquantes et les doublons.

## 3.5. Analyse des données :

---

### 3.5.1. Description de la population d'étude :

Une description des caractéristiques épidémiologiques de tous les nouveaux cas de CS invasifs diagnostiqués durant la période d'étude a été réalisée.

Les résultats étaient exprimés en valeurs brutes (effectifs et pourcentages) des nouveaux cas et des décès par année, en taux d'incidences et mortalité, taux spécifiques par âge ainsi que des taux standardisés sur la population mondiale.

- *Incidence* : fréquence des nouveaux cas de la maladie dans une population définie durant une période donnée. L'incidence des cancers est souvent exprimée sous forme de taux annuels par rapport à 100.000 habitants.
- *Mortalité* : Fréquence des décès dans une population définie durant une période donnée (ou pour des causes spécifiques). La mortalité par cancer est souvent exprimée sous forme de taux annuels par rapport à 100.000 habitants.
- *Taux standardisé* : Le taux standardisé est un taux pondéré calculé en admettant que la population étudiée présente la structure par âge d'une population type. Il permet ainsi de comparer l'incidence ou la mortalité entre des populations de structures d'âge différentes.

Les données estimatives sur la population pour la wilaya de Ouargla proviennent du dernier recensement réalisé en 2008, et sont fondées sur des hypothèses de croissance annuelle de 2.1%. La population féminine de la wilaya de Ouargla est estimée à 315.379 femmes.

Les taux spécifiques par âge ont été calculés pour chaque classe d'âge quinquennale (la dernière classe regroupe les 85 ans et plus). La formule utilisée est la suivante :

$$TSp_i = \frac{O_i}{PA_i}$$

- Où :

- $O_i$  représente le nombre de cas ou de décès observés dans la classe d'âge  $i$  dans la population et pour la période étudiée,
- $PA_i$  le nombre de personnes années dans la classe d'âge  $i$  dans la population et pour la période étudiée.

La méthode de standardisation directe était utilisée selon la formule suivante

$$TS = \sum_{i=1}^I w_i TSp_i$$

Où :

- $w_i$  représente le poids de la classe d'âge  $i$  dans la population de référence
- $TSp_i$  le taux spécifique pour la classe d'âge  $i$

Une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, pathologiques et thérapeutiques des nouveaux cas de CS invasifs diagnostiqués histologiquement durant la période d'étude et pris en charge au niveau du CAC a été réalisée.

La totalité des variables de l'étude étaient analysées. Les données manquantes étaient signalées.

Les résultats ont été exprimés en valeurs brutes (effectifs et pourcentages) pour les variables qualitatives (état marital, niveau scolaire, profession, couleur de la peau, activité génitale, antécédents personnels et familiaux...) et en moyenne  $\pm$  l'écart type pour les variables quantitatives (âge, âge de la ménarche, âge de la première grossesse à terme, âge de la ménopause).

Le test du chi carré a été utilisé pour comparer les variables catégorielles (couleur de la peau, IMC, type et grade histologiques, TNM et activité génitale en fonction de l'âge qui stratifié en deux catégories <40, et  $\geq$ 40 ans). Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

### 3.5.2. Analyse de survie :

#### 3.5.2.1. Concepts de « survie brute » et de « survie nette »

Le taux de survie est la proportion de personnes atteintes par la maladie qui survivent une durée donnée à partir de la date de diagnostic.

**La survie brute** (ou survie globale ou observée) :

Elle représente la survie en prenant en compte toutes les causes de décès (18). La survie globale à 5 ou à 10 ans correspond à la proportion de patients survivants 5 ou 10 ans après la date de diagnostic, quelle que soit la cause possible du décès (cancer ou autre cause). Elle est simple à interpréter ; cependant, elle ne reflète pas la mortalité associée à la maladie car tous les décès sont comptabilisés, qu'ils soient ou non liés à la maladie (113).

**La survie nette :**

Elle est définie comme la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié (18). Cette survie, à supposer qu'on sache l'estimer, n'est pas influencée par les décès non liés au cancer ; elle reflète donc bien la seule mortalité associée au cancer. La survie nette est un indicateur défini dans un monde hypothétique mais, en s'affranchissant des éventuelles différences de mortalité dues à d'autres causes que le cancer, il est le seul indicateur de survie utilisable à des fins de comparaison (113).

La survie nette peut être estimée par deux méthodes :

- La méthode de la survie spécifique : elle nécessite de savoir si la cause du décès est directement imputable à la pathologie étudiée (les décès pour d'autres causes sont traités comme des données censurées) ;
- La méthode de la survie relative, ou survie corrigée, ne nécessite pas de savoir si la cause du décès est directement imputable à la pathologie étudiée puisque la survie observée du collectif étudié est « corrigée » par sa survie attendue issue des tables de mortalité de la population générale (18,114). La survie nette est en effet estimée à partir de la « mortalité en excès », qui est obtenue par la différence entre :
  - La mortalité observée dans la population des personnes atteintes de cancer de l'étude, toutes causes de décès confondues, et
  - La mortalité due à d'autres causes que le cancer dans cette même population. Cette dernière mortalité est supposée être correctement reflétée par la mortalité « toutes causes » de la population générale. Notons que la mortalité « toutes causes » inclut les décès liés au cancer étudié, mais que ces décès représentent une part négligeable de la mortalité « toutes causes » et sont donc sans conséquence sur les estimations (113).

La nouvelle méthode d'estimation de la survie nette proposée par Pohar-Perme en 2012, fournit de meilleures (non biaisées) estimations de la survie nette que les méthodes de

survie relative classiques. C'est une méthode qui corrige le biais en appliquant le principe de pondération par l'inverse de la probabilité de survie attendue. Cette dernière méthode présente des avantages certains en matière de mise en œuvre (il n'est pas nécessaire de spécifier un modèle multivarié complexe) (113).

### 3.5.2.2. Analyse statistique :

- L'évènement de survie : décès ou survivant.
- Date d'origine (DO): 01/01/2014.
- Date de dernières nouvelles (DDN): varie pour chaque cas.
- Date de point (DP): 31/12/2019.
- Recul: 6 ans.
- Temps de participation (TP): varie pour chaque cas.
- Etaient définies comme perdues de vue (PV) les patientes en vie dont la date de dernières nouvelles est inférieure à la date de point.
- Les patientes survivantes au-delà de la date de point étaient censurées à cette date (31/12/2019).
- Les patientes dont les services de l'état civil ne les déclarent pas décédées étaient considérés comme vivants le 31 décembre 2019 (suivi passif, également appelé méthode «présumée vivante»).
- Les patientes dont le temps de survie était inconnu ont été exclues des analyses. Ce groupe comprenait des patientes enregistrées uniquement à partir d'un certificat de décès et des patientes enregistrées à partir des laboratoires d'anatomie pathologique, n'ayant pas des dates de naissances exactes et qui ne figuraient pas sur les registres d'état civil.

Nous avons utilisé l'approche complète (115) pour estimer la survie, car les données de suivi sur cinq ans n'étaient pas disponibles pour toutes les patientes à la date de clôture de l'étude. Le temps de suivi pour ces patientes variait entre 0 et 6 ans.

Les estimations de survie ont été présentées sous deux formes, la survie observée et la survie relative à 1, 3, et 5 ans.

L'analyse de la courbe de survie observée et relative a été faite selon la méthode de Kaplan Meier : le temps est donc découpé en intervalles inégaux débutant à l'instant d'un décès et s'arrêtant juste avant le décès suivant. Les intervalles de confiance (IC) à 95 % fournis avec chaque estimation ont été calculés en faisant l'hypothèse que le logarithme du taux cumulé suivait une loi normale.

La méthode non-paramétrique de Pohar- Perme a été utilisée pour obtenir une estimation ponctuelle de la survie relative avec son intervalle de confiance, mise en œuvre avec le package *RelSurv* dans le logiciel R (version 3.6.1)(116).

La méthode d'interpolation mathématique de Heligman et Pollard (117) intégrée dans le logiciel MORTPAK 4.3 (118) a été utilisée pour produire des tables complètes de mortalité à partir de tables abrégées de la mortalité de la population générale en Algérie publiées par l'office national de statistiques (ONS) pour la période de 2014 à 2019, où les taux de mortalité sont réparties par des tranches d'âge de cinq ans.

La survie nette aurait été standardisée pour l'âge, comme pour tout indicateur épidémiologique utilisé à des fins de comparaisons. Les poids associés à chaque tranche d'âge à utiliser pour la standardisation sont ceux du type 1 (15–44 : 7%, 45–54 : 12%, 55–64 : 23%, 65–74 : 29%, et 75–99 : 29% ans) selon un standard nommé "standard ICSS" (International Cancer Survival Standard) (119) ([annexe G](#)). La survie nette standardisée pour notre population n'était pas estimable : taux de survie relative spécifique des tranches d'âge 65-74 ans et > 75 ans étaient supérieures à 1, ce qui est expliquée par le nombre restreint des patientes de ces tranches d'âge soit 24 et 14 patientes respectivement, et le nombre réduit de décès chez ces patientes soit 8 décès pour chaque tranche, ainsi que le nombre important des cas censurés lié à la nature de l'approche complète du recrutement des patientes. On s'est satisfait du taux de la survie relative pour la comparaison nationale et internationale.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS v25.0 pour la description des caractéristiques épidémiologiques, sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques et pour l'analyse de la survie globale ; et du logiciel R v3.6.1 (relsurv package) pour la survie nette.

L'analyse de la courbe de survie en fonction des principaux facteurs pronostiques a été faite par une analyse univariée selon la méthode de Kaplan Meier avec comparaison des courbes de survie de différents sous-groupes par le test de Log-rank : On obtient une formule dont les résultats et l'interprétation sont identiques à ceux d'un  $\chi^2$  à un ddl = (k-1 : k est le nombre de sous-groupes de la variable). Le modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour l'estimation du risque relatif (RR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% dans l'analyse.

L'analyse univariée est complétée par une étude multivariée par régression selon le modèle de Cox, consacrée aux variables dont le taux de signification est inférieur à 5% ( $p < 0,05$ ) en étude univariée. Les facteurs pronostiques étudiés étaient : l'âge de diagnostic (<40, 40-64 et >65 ans), stade T, stade N, et stade M de la classification TNM. Le type et le grade histologiques qui n'étaient pas associés à la survie au CS en analyse univariée ainsi que les variables avec des données manquantes importantes (>15%) ont été exclues : récepteurs hormonaux et protocole thérapeutique.



### **3.6. Aspects médico-légaux :**

---

Un consentement oral et éclairé est obtenu de la part des personnes interviewées. L'enquêteur les a présenté l'étude et les a informé notamment de la nature et de la finalité de l'étude, des données collectées, des personnes physiques ou morales destinataires de ces données. Ces informations en plus de celles recueillies à partir du registre des cancers, des registres des mairies, des certificats de décès et des dossiers médicaux sont strictement confidentielles.

## **4. Résultats :**

---

## 4.1. Description de la population d'étude

### 4.1.1. Caractéristiques épidémiologiques :

#### 4.1.1.1. Incidence et mortalité :

Le nombre de cas de CS enregistrés chez les femmes de la wilaya de Ouargla entre 2014 et 2019 est de 505, ce qui représente 47% des cancers féminins diagnostiqués durant cette période.

L'analyse histologique a révélé que 1.98 % des tumeurs (soit 10 patientes) montrent un carcinome in situ (CIS) et 98.02 % (soit 495 patientes) présentent un carcinome mammaire invasif.

Le nombre total des décès enregistrés durant la période de 2015 à 2019 est de 140 ce qui correspond à 41.3% des décès par cancer chez la femme.

Tableau 8 : Evolution annuelle de l'incidence et la mortalité du CS. Ouargla (2014-2019)

Indicateur	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014 - 2019
Effectif des cas incidents	71	77	79	78	91	99	495
Incidence brute (p.10 <sup>5</sup> )	22.55	24.11	24.40	23.76	27.33	29.31	25.31
<b>Incidence standardisée (p.10<sup>5</sup>)</b>	<b>33.06</b>	<b>38.62</b>	<b>38.20</b>	<b>37.56</b>	<b>46.20</b>	<b>47.54</b>	<b>40.35</b>
Effectifs des décès	-	19	28	25	30	38	142
Mortalité brute (p.10 <sup>5</sup> )	-	5.95	8.65	7.62	9.01	11.25	8.59
<b>Mortalité standardisée (p.10<sup>5</sup>)</b>	-	<b>11.00</b>	<b>13.31</b>	<b>13.09</b>	<b>14.88</b>	<b>18.16</b>	<b>14.23</b>

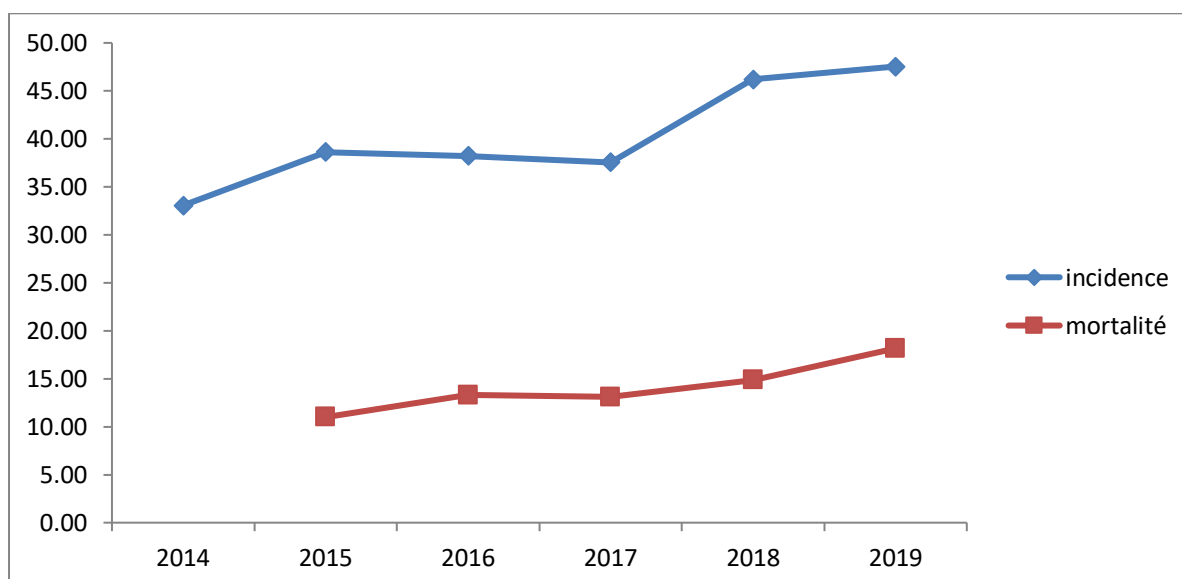


Figure 20: Evolution annuelle de l'Incidence et la mortalité du CS. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.1.2. Age de diagnostic:

L'incidence du CS en fonction de l'âge était faible chez les femmes de moins de 30 ans, mais a ensuite augmenté atteignant un pic à 55–59 ans, puis a diminué rapidement jusqu'à l'âge de 74 ans pour augmenter légèrement vers l'âge de plus de 75.

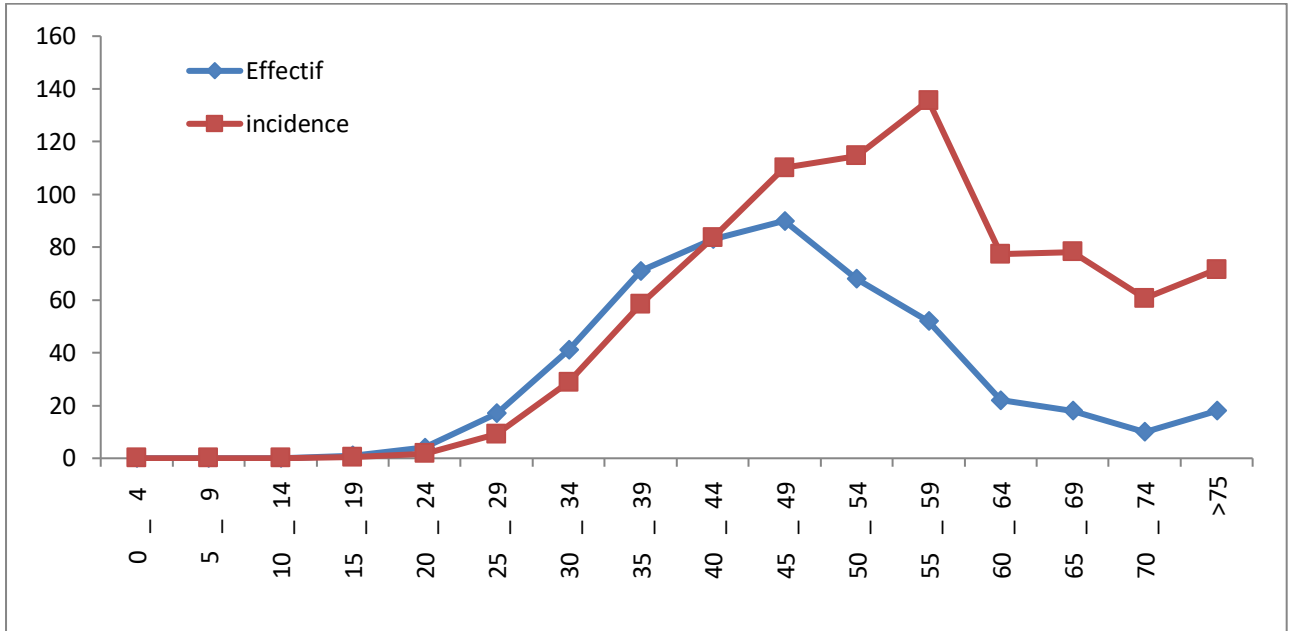


Figure 21: Répartition du CS selon l'âge de diagnostic. Ouargla (2014-2019)

Cette population est caractérisée par un âge jeune, avec un âge médian de 46 ans, et des extrêmes allant de 19 à 95 ans. L'âge moyen est de 47.51 +/- 12.42 ans. En outre, 25 % ont moins de 39 ans et 75 % moins de 54 ans.

Parmi ces cas, 134 (27.1 % des cas) étaient diagnostiqués chez des femmes jeunes (de moins de 40 ans), dont 22 (4.44 % des cas) étaient moins de 30 ans.

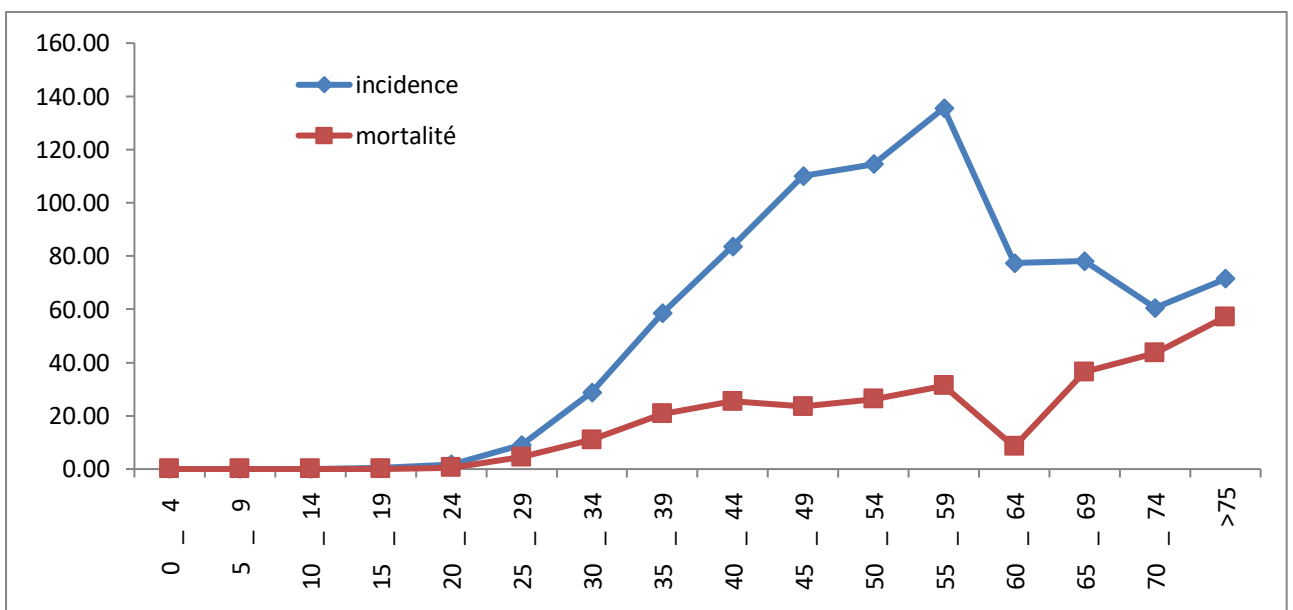


Figure 22 : Incidence et la mortalité du CS par âge. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.2. Caractéristiques sociodémographiques :

##### 4.1.2.1. Commune de résidence :

Les communes les plus touchées sont : Touggourt et Ouargla avec des taux d'incidence bruts supérieurs au taux wilaya (81.56 et 43.97 cas pour 100.000 femmes, respectivement). Les autres communes ont des taux inférieurs au taux wilaya.

Tableau 9 : Répartition des cas du CS par commune de résidence. Ouargla (2014-2019)

Commune	Fréquence	Pourcentage	Incidence
TOUGGOURT	114	23,95	81,56
OUARGLA	197	41,39	43,97
TEMACINE	15	3,15	21,22
MEGGARINE	10	2,10	20,76
AIN BEIDA	12	2,52	17,48
BLIDET AMOR	8	1,68	16,08
NEZZLA	27	5,67	14,74
ZAOUIA EL ABIDIA	10	2,10	13,95
N'GOUSSA	8	1,68	13,86
SIDI KHOULED	5	1,05	12,55
HASSI BEN ABDELLAH	2	0,42	11,07
BENNACEUR	4	0,84	10,67
HADJIRA	5	1,05	9,75
ROUISSAT	20	4,20	9,43
TAIBET	7	1,47	8,97
TEBESBEST	5	1,05	4,25
SIDI SLIMANE	1	0,21	3,66
AL ALIA	1	0,21	3,63
Total	476	100,0	

##### 4.1.2.2. Type de résidence :

Le CS touche les communes urbaines plus de deux fois plus que les communes rurales.

Tableau 10: Répartition des cas du CS par type de résidence. Ouargla (2014-2019)

Type	Fréquence	Pourcentage	Incidence
Urbain	419	88,0	27,82
Rural	57	12,0	12,65
Total	476	100,0	

#### 4.1.2.3. Couleur de la peau :

La couleur de la peau a été déterminée chez 454 patientes, dont 177 (39%) ayant une peau noire.

Tableau 11: Répartition des cas du CS en fonction de la couleur de peau. Ouargla (2014-2019)

Peau noire	Fréquence	Pourcentage
Oui	177	39,0
Non	277	61,0
Total	454	100,0

#### 4.1.2.4. Mariage consanguin

La consanguinité des parentes des patientes a été déterminée chez 241 patientes, dont 46 (19.1%) sont issues de mariages consanguins.

Tableau 12: Répartition des cas du CS en fonction de la consanguinité de mariage des parents. Ouargla (2014-2019)

Mariage consanguin	Fréquence	Pourcentage
Oui	46	19,1
Non	195	80,9
Total	241	100,0

#### 4.1.2.5. Niveau scolaire

Le niveau scolaire a été déterminé chez 238 patientes. 42 patientes (17.6%) étaient des analphabètes et 46 patientes (19.3%) avaient un niveau primaire.

Tableau 13: Répartition des cas du CS en fonction du niveau scolaire. Ouargla (2014-2019)

Niveau scolaire	Fréquence	Pourcentage
Analphabète	42	17.6
primaire	46	19.3
moyen	56	23.5
secondaire	61	25.6
universitaire	33	13.9
Total	238	100.0

#### 4.1.2.6. Statut marital

L'état marital a été déterminé chez 293 patientes. 230 patientes (78.5%) étaient mariées alors que 42 (14.3%) patientes étaient célibataires.

Tableau 14: Répartition des cas du CS en fonction du statut marital. Ouargla (2014-2019)

Statut marital	Fréquence	Pourcentage
Célibataire	42	14.3
Mariée	230	78.5
Divorcée	10	3.4
Veuve	11	3.8
Total	293	100.0

#### 4.1.2.7. Activité professionnelle :

L'activité professionnelle a été déterminée chez 305 patientes. 230 patientes (75.4%) étaient sans profession. Parmi 75 patientes, 8 patientes (10.7%) travaillaient la nuit.

Tableau 15: Répartition des cas du CS en fonction de l'activité professionnelle. Ouargla (2014-2019)

Activité professionnelle	Fréquence	Pourcentage
Active	66	21.6
retraîtée	9	3.0
femme au foyer	230	75.4
Total	305	100.0

Tableau 16: Répartition des cas du CS en activité par travail de nuit. Ouargla (2014-2019)

Travail de nuit	Fréquence	Pourcentage
Oui	8	10.7
Non	67	89.3
Total	75	100.0

### 4.1.3. Antécédents médicaux et chirurgicaux :

#### 4.1.3.1. Antécédents personnels

Un antécédent personnel de CS a été retrouvé chez 15 patientes, soit 05% des cas dont 12 ont présenté une tumeur bénigne et seulement 03 ont un antécédent de CS.

Tableau 17: Répartition des cas du CS en fonction des Antécédents personnels. Ouargla (2014-2019)

Antécédents personnels		Effectif	Pourcentage
Opérée du sein	Oui	15	5.0
	Non	284	95.0
	Total	299	100
Opérée du sein : motif	tumeur bénigne	12	80.0
	tumeur maligne	3	20.0
	Total	15	100.0
Intervention sur ovaire	Oui	4	1.3
	Non	293	98.7
	Total	297	100
Intervention sur autres organes génitaux	Oui	5	1.7
	Non	293	98.3

#### 4.1.3.2. Antécédents familiaux

Un antécédent familial de CS a été précisé chez 37 patientes, soit 12.6% des cas dont 18 (6.1%) chez un parent de 1er degré et 19 (6.5%) chez un parent de 2ème.

Tableau 18: Répartition des cas du CS en fonction des Antécédents familiaux. Ouargla (2014-2019)

Famille	Fréquence	Pourcentage
Cousine	12	32,4
Grand mère	1	2,7
Mère	6	16,2
Nièce	1	2,7
Sœur	11	29,7
Tante	6	16,2
Total	37	100,0



#### 4.1.3.3. Comorbidités :

09.2% des patientes atteintes du CS présentent au moins une comorbidité (Diabète ou HTA) soit 111 patientes dont 33 patientes présentent les deux comorbidités

Tableau 19: Répartition des cas du CS en fonction des comorbidités. Ouargla (2014-2019)

Comorbidités		Effectif	Pourcentage
Diabète	Oui	65	18.1%
	Non	294	81.9%
	Total	359	100.0%
HTA	Oui	78	21.7%
	Non	277	78.3%
	Total	355	100.0%

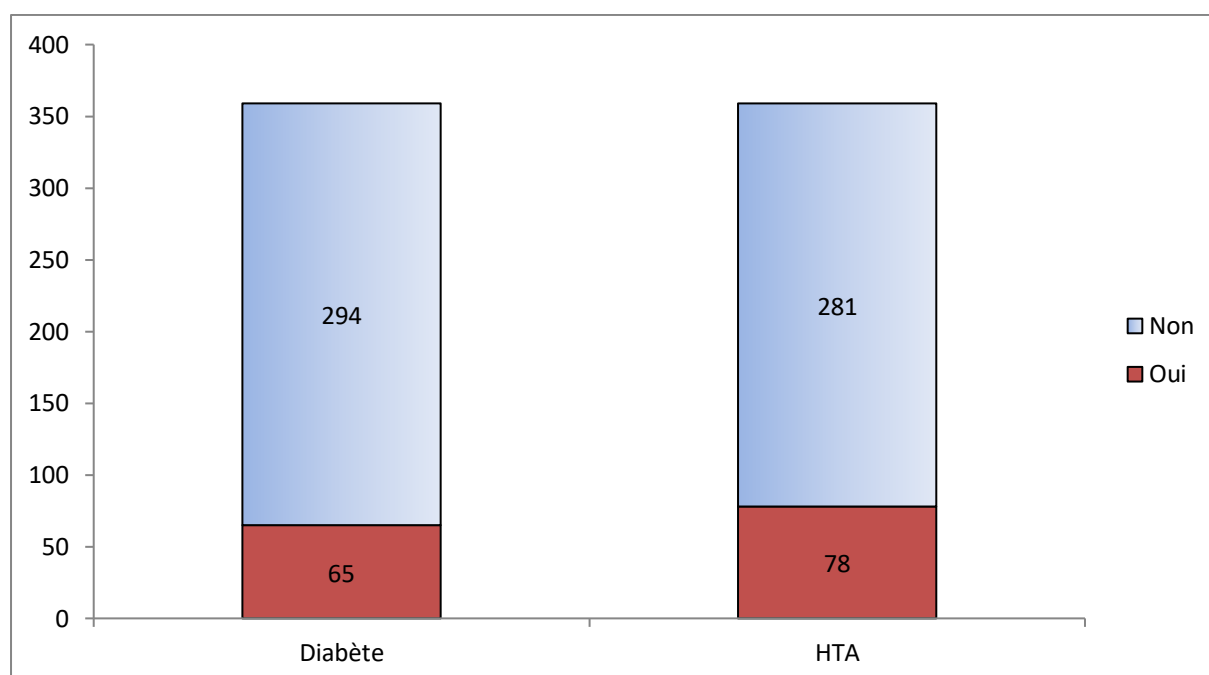


Figure 23 : Répartition des cas du CS en fonction des comorbidités. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.4. Histoire de la fertilité

##### 4.1.4.1. Ménarche :

L'âge de la ménarche a été précisé chez 268 patientes, il était d'une moyenne de 13.53 +/- 1.58, avec des extrêmes de 9 et 18 ans. 200 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge  $\geq 12$  ans soit 73.8% du nombre total des cas, alors que 71 patientes seulement ont eu leur ménarche à un âge  $< 12$  ans soit 26.2% des cas. A noter que 33 patientes avaient des cycles irréguliers soit 12.31%.

Tableau 20: Répartition des cas du CS en fonction de l'âge de la ménarche. Ouargla (2014-2019)

Ménarche	Fréquence	Pourcentage
<12	71	26.2
12-14	138	50.9
>14	62	22.9
Total	271	100,0

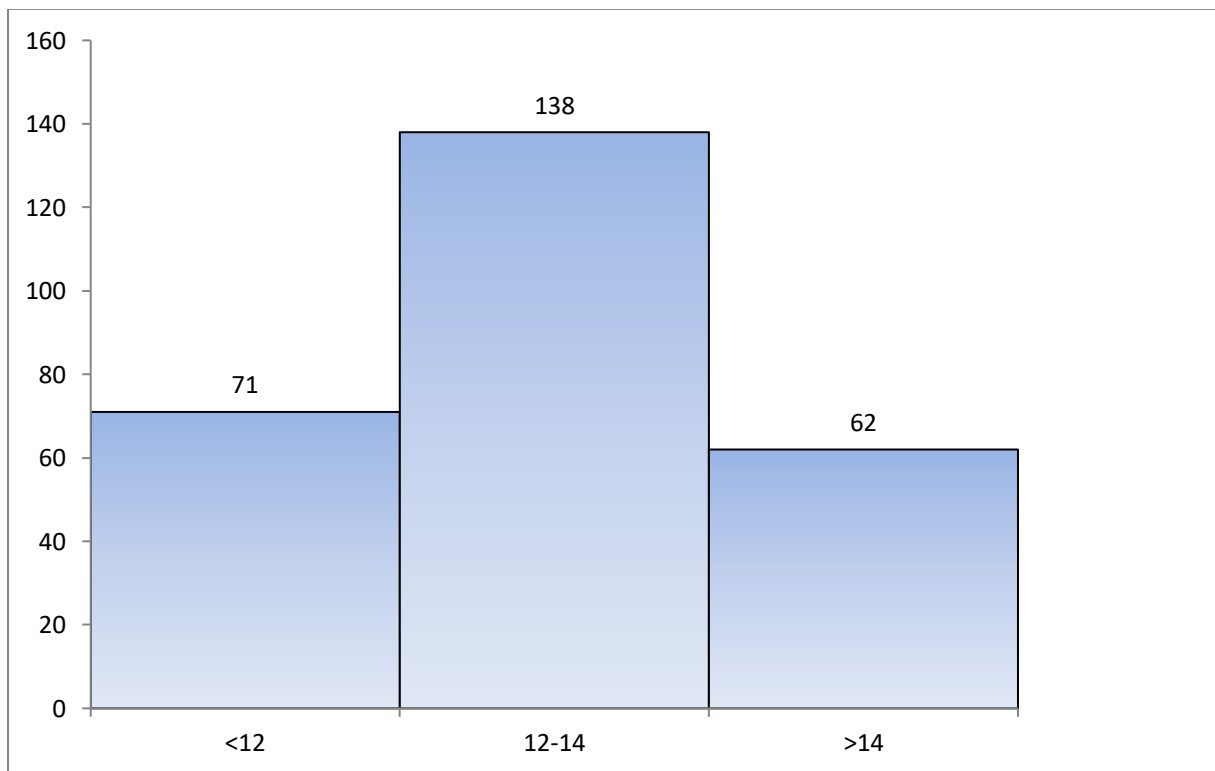


Figure 24: Répartition des cas du CS en fonction de l'âge de la ménarche. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.4.2. Activité génitale :

Le statut hormonal a été précisé chez 437 patientes. 39.8% d'entre elles étaient ménopausées au moment du diagnostic, alors que le reste des patientes étaient encore en activité génitale. Chez les patientes ménopausées la moyenne d'âge d'arrêt du cycle était de 47.5 +/- 5.18 ans, avec un âge minimal de 32 ans et un âge maximal de 57 ans.

Tableau 21: Répartition des cas du CS en fonction de l'activité génitale. Ouargla (2014-2019)

Ménopause	Fréquence	Pourcentage
Oui	174	39,8
Non	263	60,2
Total	437	100,0

#### 4.1.4.3. Parité

La parité a été précisée chez 274 patientes. Une prédominance de la multiparité a été notée avec plus de 60% des cas. La nulliparité a été retrouvée chez plus de 20% des cas.

Tableau 22: Répartition des cas du CS en fonction de la parité. Ouargla (2014-2019)

Parité	Fréquence	Pourcentage
Nullipare	55	20.1
Paucipare	53	19.3
Multipare	69	25.2
Grande multipare	97	35.4
Total	274	100.0

#### 4.1.4.4. Age de la 1ère grossesse à terme (APGT)

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé chez 206 femmes. La moyenne était de 24.97 +/- 5.99 ans avec des extrêmes de 14 et 46 ans.

Tableau 23: Répartition des cas du CS en fonction de l'APGT. Ouargla (2014-2019)

APGT	Fréquence	Pourcentage
<30	166	80,6
>30	40	19,4
Total	206	100,0

#### 4.1.4.5. Contraception orale (CO)

La prise de CO a été précisée chez 262 patientes. Ainsi, 138 d'entre elles ont confirmé la prise de CO, soit 52,7% des cas et ce pour une durée moyenne de 5.4 ans avec des extrêmes de 3 mois et 20 ans. Alors que 124 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à une CO soit 47,3% des cas.

Tableau 24: Répartition des cas du CS en fonction de la CO. Ouargla (2014-2019)

CO	Fréquence	Pourcentage
Oui	138	52,7
Non	124	47,3
Total	262	100,0

#### 4.1.5. Exposition à certains produits

##### 4.1.5.1. Tabac :

L'exposition au tabac a été notée chez 217 patientes. 181 patientes étaient non fumeuses soit 93.4% des cas. L'exposition passive a été retrouvée chez 35 patientes soit 16.1% des cas.

Tableau 25: Répartition des cas du CS en fonction du tabagisme. Ouargla (2014-2019)

Tabagisme	Effectifs	Pourcentage
fumeuse active	1	0.5
fumeuse passive	35	16.1
non fumeuse	181	83.4
Total	217	100.0

Tableau 26: Répartition des cas du CS en fonction du tabagisme (grossesse). Ouargla (2014-2019)

Tabagisme passif (grossesse)	Effectifs	Pourcentage
Oui	57	26.3
Non	160	73.7
Total	217	100.0

##### 4.1.5.2. Alcool

Aucune personne n'a déclaré avoir consommé de l'alcool chez la population interrogée.

##### 4.1.5.3. Café et thé :

La consommation du café et du thé a été notée chez 204 patientes. 137 patientes ont consommé du café soit 67.2% des cas et 147 patientes ont consommé du thé soit 72.1% des cas ; dont 99 patientes ont consommé les deux.

Tableau 27: Répartition des cas du CS en fonction de l'exposition au café et thé. Ouargla (2014-2019)

Exposition	Effectif	Pourcentage	
Café	Oui	137	67.2
	Non	67	32.8
	Total	204	100
Thé	Oui	147	72.1
	Non	57	27.9
	Total	204	100

#### 4.1.6. Paramètres clinique et biologiques :

##### 4.1.6.1. L'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC a pu être recueilli chez 354 patientes. Ainsi, une prédominance du surpoids et de l'obésité a été observée chez 65.6% des femmes, suivie de 28.8% des patientes avec une corpulence normale, alors que la maigreur a été notée chez 5.6% des cas.

Tableau 28: Répartition des cas du CS en fonction de l'IMC. Ouargla (2014-2019)

IMC	Fréquence	Pourcentage
<18.5	20	5,6
18.5 - 25	102	28,8
25 - 30	116	32,8
>30	116	32,8
Total	354	100,0

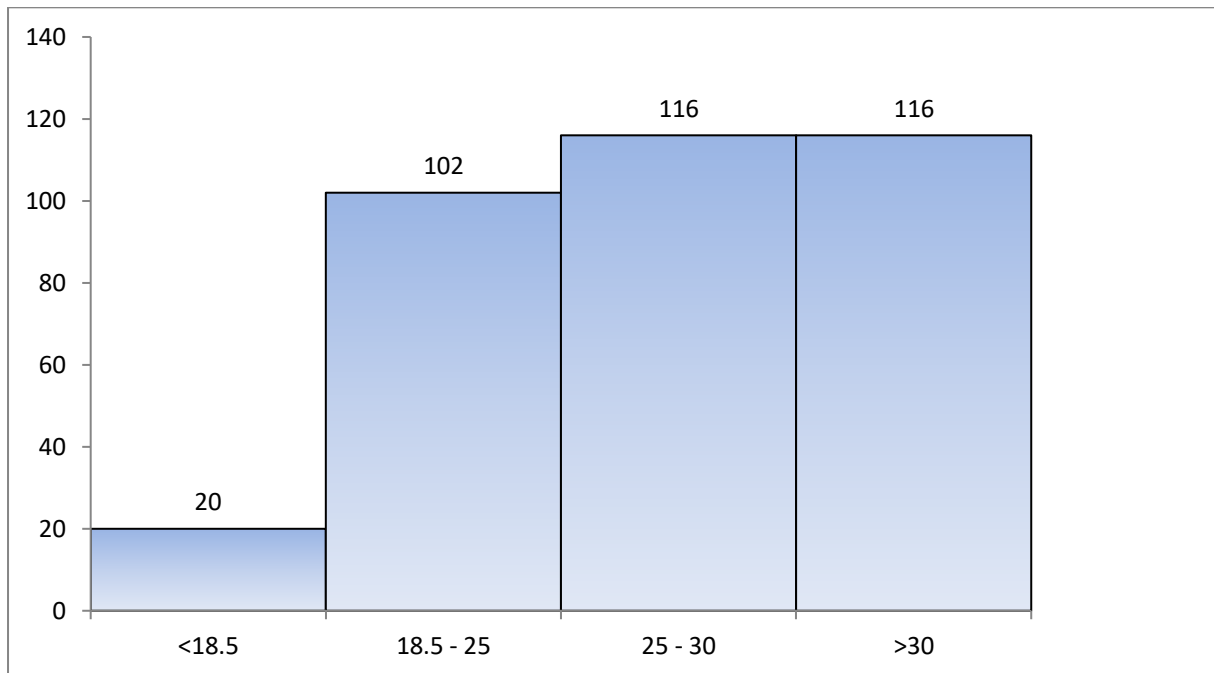


Figure 25: Répartition des cas du CS en fonction de l'IMC. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.6.2. Glycémie

La glycémie a été précisée chez 271 patientes. 50 patientes (18.5%) avaient une hyperglycémie au moment du diagnostic.

Tableau 29: Répartition des cas du CS en fonction du taux de glycémie. Ouargla (2014-2019)

Glycémie	Effectifs	Pourcentage
Hyperglycémie	50	18.5
Glycémie normale	221	81.5
Total	271	100.0

#### 4.1.6.3. Hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été précisé chez 289 patientes. 143 patientes (49.5%) avaient une anémie au moment du diagnostic.

Tableau 30: Répartition des cas du CS en fonction du taux d'hémoglobine. Ouargla (2014-2019)

Anémie	Effectifs	Pourcentage
légère	76	26.3
moyenne	66	22.8
grave	1	0.3
Non	146	50.5
Total	289	100.0

#### 4.1.6.4. Groupage sanguin

Le groupe sanguin été déterminé chez 254 patientes. 126 patientes (49.6%) sont de groupe O, dont 117 sont de rhésus positif.

**Tableau 31: Répartition des cas du CS en fonction du groupe sanguin. Ouargla (2014-2019)**

Groupage	Fréquence	Pourcentage
A	66	26,0
B	53	20,9
O	126	49,6
AB	9	3,5
Total	254	100,0



#### 4.1.7. Caractéristiques de la tumeur

##### 4.1.7.1. Répartition du CS selon le mode de présentation

Le mode de présentation a été déterminé chez 391 patientes, dont 389 (98.5%) se sont présentées elles même pour un symptôme clinique. Chez ces patientes l'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent soit 79.5% des cas.

Tableau 32: Répartition des cas du CS en fonction du mode de présentation. Ouargla (2014-2019)

Mode de présentation	Fréquence	Pourcentage
Clinique	384	98,5
Dépistage individuel	4	1.0
diagnostic sur métastase	2	0,5
Total	390	100

Tableau 33: Répartition des cas du CS en fonction du motif de consultation. Ouargla (2014-2019)

motif de consultation	Effectifs	Pourcentage
Nodule ou masse	304	79.5
Signes d'inflammation	64	16.4
Gonflement d'une partie	3	0.8
douleur ou rétraction du mamelon	8	2.1
Autres	5	1.3
Total	384	100.0

##### 4.1.7.2. Répartition du CS selon la localisation

On note une légère prédominance du côté droit ainsi qu'une prédominance de la localisation du quadrant supéro-externe.

Tableau 34: Répartition des cas du CS en fonction de la latéralité. Ouargla (2014-2019)

Coté	Fréquence	Pourcentage
Droit	217	52.8
Gauche	186	45.3
Bilatéral	8	1.9
Total	411	100.0

Tableau 35: Répartition des cas du CS en fonction de la sous localisation. Ouargla (2014-2019)

Sous localisation	Effectifs	Pourcentage
Q supéro-externe	178	36.0
Q inféro-externe	41	8.3
Q supéro-interne	36	7.3
région rétromamelonnaire	34	6.9
Q inféro-interne	30	6.1
Lésion à localisations contiguës	8	1.6
mamelon/aréole	3	0.6
région profonde du sein	3	0.6
prolongement axillaire	2	0.4
sein SAI	160	32.3
<b>Total</b>	<b>495</b>	<b>100.0</b>

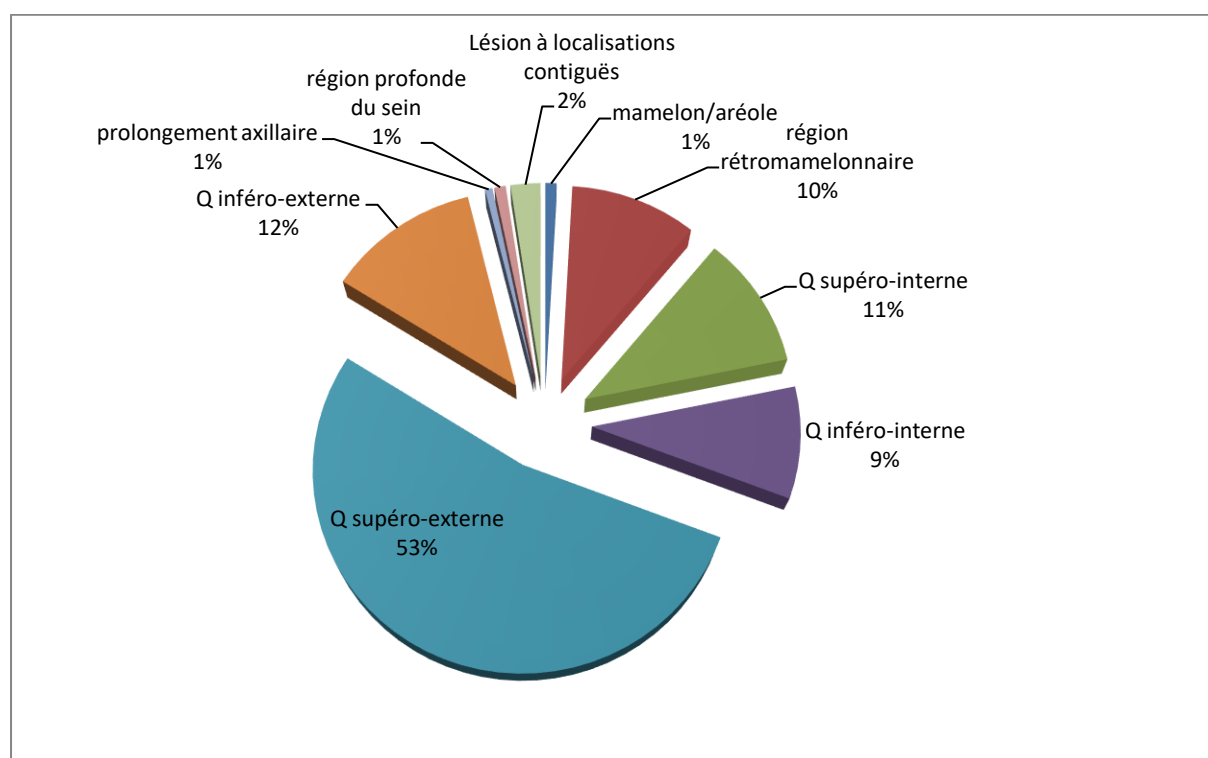


Figure 26: Répartition des cas du CS en fonction de la sous localisation. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.7.3. Type histologique

29 patientes ont été enregistrées sur la base des certificats de décès. Sur 466 patientes l'étude histologique a montré que le type histologique prédominant des tumeurs était le carcinome canalaire infiltrant (CCI) dans 80.8 % des cas, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI 5.7 %). Une association des deux types s'est identifiée chez 9 patientes (1.8 %). Les autres types histologiques étaient plus rares (carcinome papillaire, carcinome métaplasique, carcinome indifférencié, carcinome colloïde, maladie de Paget et tumeur phyllode maligne).

Tableau 36: Répartition des cas du CS en fonction du type histologique. Ouargla (2014-2019)

Type histologique	Effectifs	Pourcentage
CCI	400	80,8
CLI	28	5,7
CCI+CLI	9	1,8
Autres	58	11,7
Total	495	100,0

#### 4.1.7.4. Grades histologiques SBR

Le grade histologique a été déterminé chez 420 patientes, La proportion des grades 2 et 3 est élevée : elle est de 41.7 % et 51.9 % respectivement, alors que la proportion du grade histologique 1 est faible, estimée à 6.4 %.

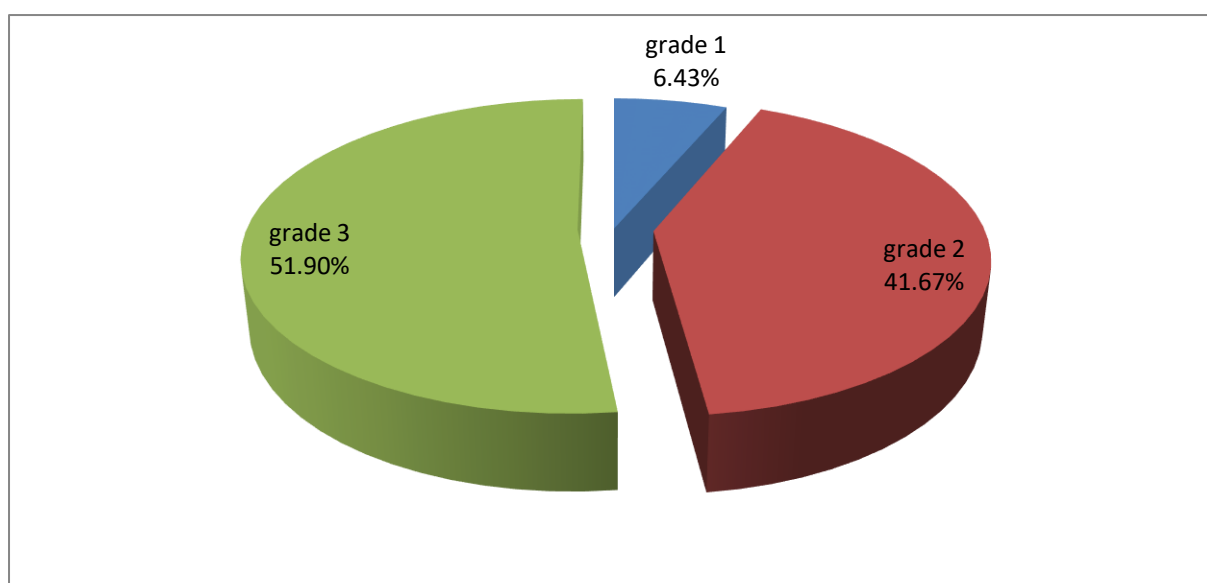


Figure 27: Répartition des cas du CS en fonction du grade histologique. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.7.5. Etude immunohistochimique IHC

L'IHC a été déterminée chez 323 patientes. Elle a révélé que 72 % des tumeurs sont positives aux récepteurs hormonaux avec 69,9 % positives à l'œstrogène (RE), 61.5 % positives à la progestérone (RP), ces récepteurs étaient tous les deux positifs dans 59.44 % ; 26.9 % des tumeurs surexpriment la protéine HER2 (score 3),

Tableau 37 : Répartition des cas du CS en fonction de l'étude immunohistochimique. Ouargla (2014-2019)

Sous-type moléculaire	Fréquence	Pourcentage
Luminal A	69	21.4
Luminal B	162	50.2
HER	38	11.8
Triple Négatif	54	16.7
Total	323	100.0

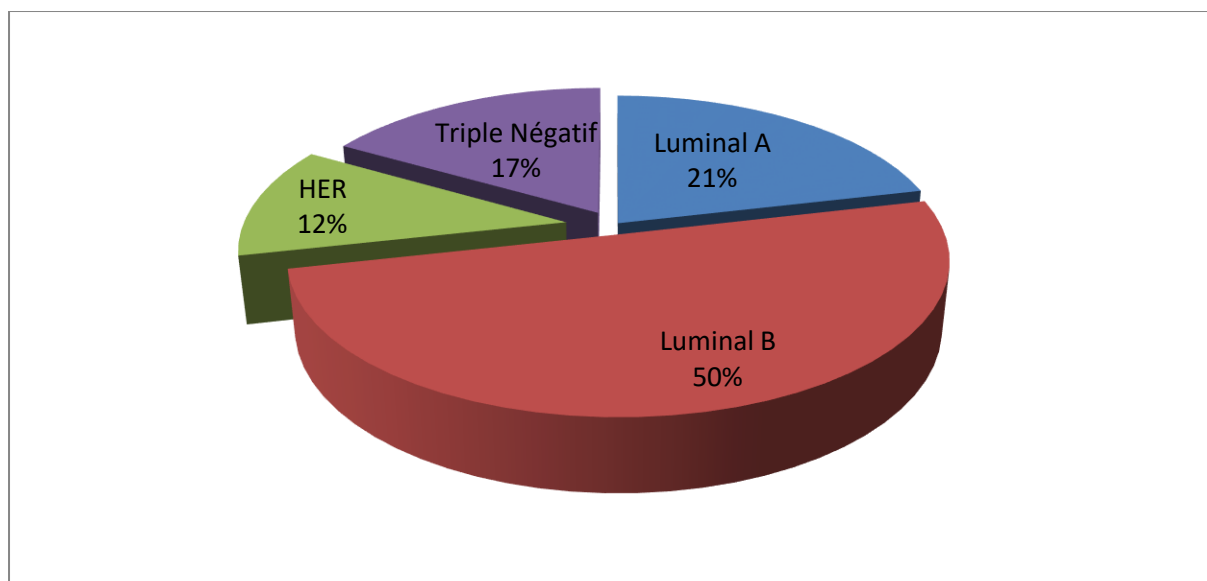


Figure 28 : Répartition des cas du CS en fonction de l'étude immunohistochimique.

Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.7.6. La taille tumorale :

La taille tumorale a été déterminée chez 399 patientes. La moyenne était de 4,45 +/- 2,7 cm, la médiane était de 3.6 cm, avec une taille minimale de 0.8 cm et une taille maximale de 17 cm. 44.4 % des tumeurs ayant une taille très importante ( $\geq 5$  cm)

Tableau 38: Répartition des cas du CS en fonction de la taille tumorale. Ouargla (2014-2019)

Taille tumorale	Fréquence	Pourcentage
$\leq 2$ cm	48	12,0
2 cm < tumeur < 5 cm	172	43,1
$\geq 5$ cm	87	21,8
avec une extension directe	92	23,1
Total	399	100.0

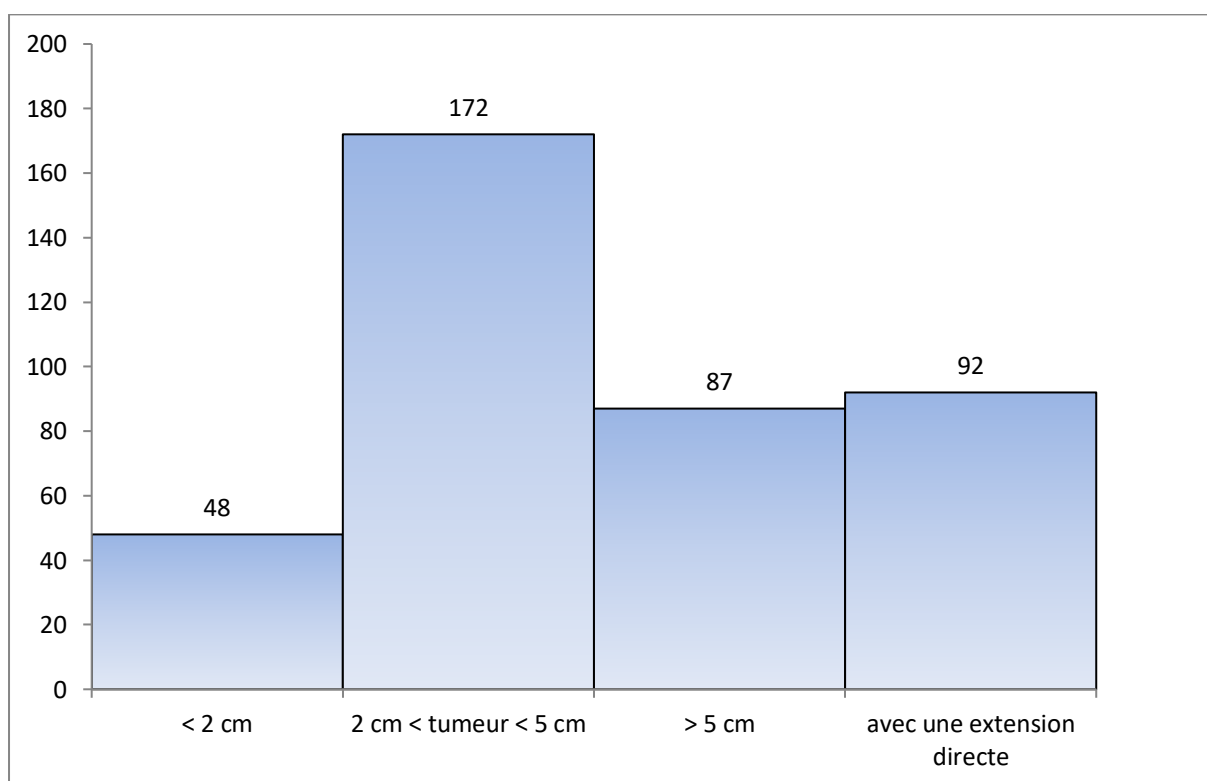


Figure 29: Répartition des cas du CS en fonction de la taille tumorale. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.7.7. Envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire été déterminé chez 398 patientes. La moyenne était de 3.3 ganglions, la médiane était de 1.52 ganglions, avec un nombre minimal de 0 et un nombre maximal de 25 ganglions. L'étude de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N1 étaient les plus fréquentes avec un taux de 39.5 % suivies des formes N2 avec un taux de 26%.

Tableau 39: Répartition des cas du CS en fonction de l'atteinte ganglionnaire. Ouargla (2014-2019)

Atteinte ganglionnaire	Fréquence	Pourcentage
absence d'envahissement	102	25.6
envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires	156	39.2
envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires	104	26.1
envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires	36	9.0
Total	398	100.0

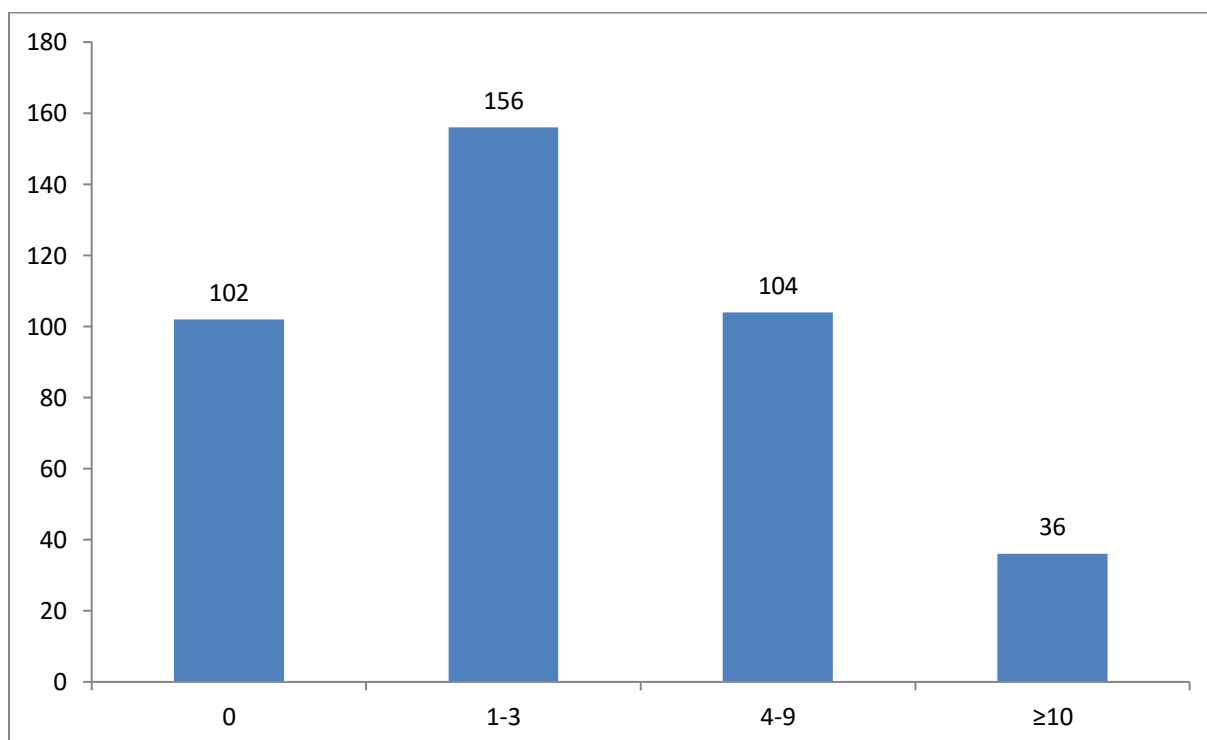


Figure 30: Répartition des cas du CS en fonction de l'atteinte ganglionnaire. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.7.8. Métastases à distance

La situation des métastases à distance été déterminée chez 410 patientes. La présence de métastases à été observée chez 19.8 % des cas soit 81 patientes. Chez ces patientes on a pu déterminer les organes touchés dans 58 cas : os (55.2% soit 32 patientes), foie (48.3% soit 28 patientes), poumon (29.3% soit 17 patientes), ganglions médiastinaux (12% soit 7 patientes) et cerveau (5.2% soit 3 patientes).

Tableau 40: Répartition des cas du CS en fonction des métastases. Ouargla (2014-2019)

Métastase	Fréquence	Pourcentage
Absence	320	80,5
Présence	80	19,5
Total	410	100.0

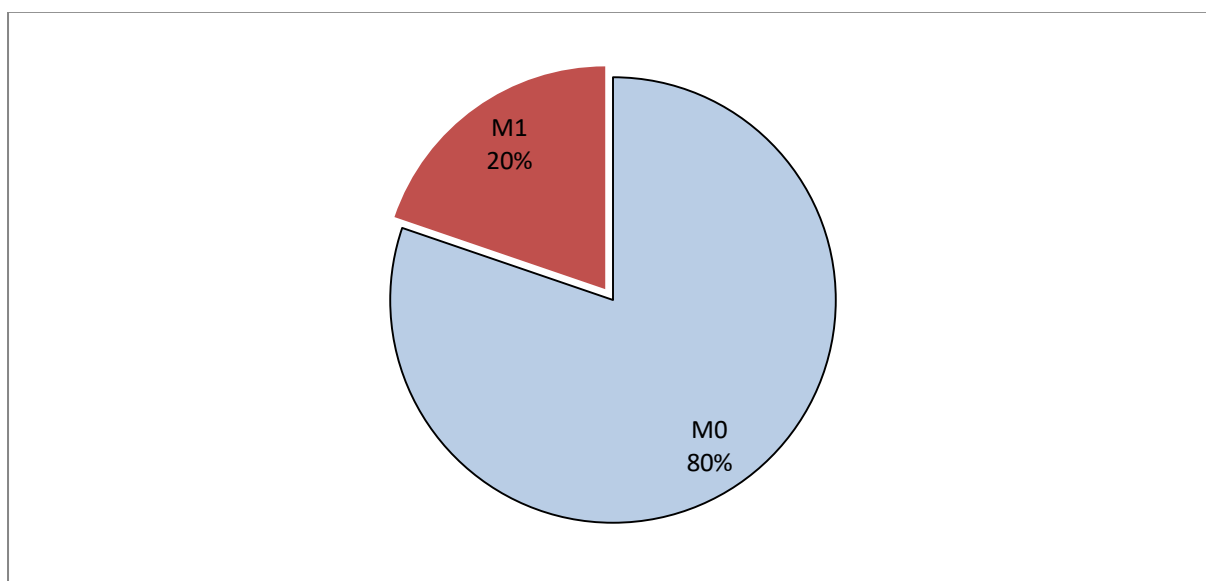


Figure 31: Répartition des cas du CS en fonction des métastases. Ouargla (2014-2019)

#### 4.1.7.9. Stade de diagnostic (TNM):

Le stade a été déterminé chez 410 patientes. 80 patientes (19.5 %) étaient diagnostiquées au stade IV, seules 24 patientes (5.85%) étaient diagnostiquées au stade I. le reste des patientes étaient diagnostiquées aux stades II et III, avec 157 (38.3%) et 161 (39.3%) respectivement.

Tableau 41: Répartition des cas du CS en fonction de la classification TNM. Ouargla (2014-2019)

Classification TNM		Effectifs	Pourcentage
I		24	5,8
II	(IIA)	73	19,8
	(IIB)	72	18,5
III	(IIIA)	80	19,5
	(IIIB)	50	12,2
	(IIIC)	31	7,6
IV		80	19,5
Total		410	100.0

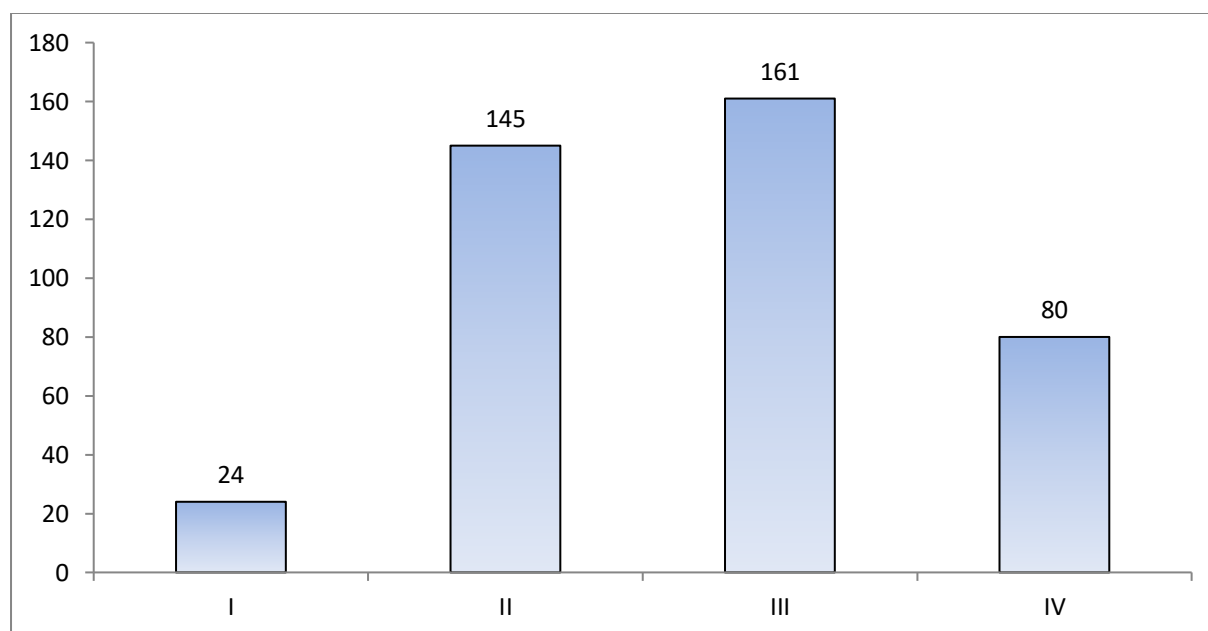


Figure 32: Répartition des cas du CS en fonction de la classification TNM. Ouargla (2014-2019)



#### 4.1.8. Prise en charge thérapeutique (PEC):

##### 4.1.8.1. Chirurgie

Dans notre population, sur 403 patientes, 316 (78.4%) ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Il s'agissait d'une chirurgie première chez 204 patientes, et d'une chirurgie post chimiothérapie néo-adjuvante chez 89. Parmi ces personnes traitées chirurgicalement, seulement 59 patientes (18.7%) ont eu un traitement conservateur (tumorectomie) et 257 patientes (81.3%) une mastectomie radicale.

##### 4.1.8.2. Chirurgie axillaire

Elle a consisté en un curage ganglionnaire chez les 316 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire. La technique du ganglion sentinelle n'a été pratiquée chez aucune des patientes.

Tableau 42: Répartition des cas du CS en fonction de la PEC thérapeutique. Ouargla (2014-2019)

Prise en charge		Nombre	Pourcentage
Chirurgie	Oui	316	78,4%
	Non	87	21,6%
	Total	403	100,0%
Type de chirurgie	Tumorectomie	59	18,7%
	Mastectomie radicale	257	81,3%
	Total	316	100,0%
Type de chimiothérapie	Néo-adjuvante	113	28,5%
	Adjuvante	198	49,9%
	Palliative	76	19,1%
	contre indication	2	0,5%
	non indiqué	8	2,0%
	Total	397	100,0%
Radiothérapie	Oui	245	72,1%
	Non	95	27,9%
	Total	340	100,0%
Hormonothérapie	Oui	127	45,7%
	Non	151	54,3%
	Total	278	100,0%

#### **4.1.8.3. Chimiothérapie**

Parmi 397 patientes, 387 ont bénéficié d'une chimiothérapie, cette chimiothérapie a été indiquée en adjuvant chez 198 patientes, soit 49.9 % des cas, alors que 28.5 % l'ont reçue en néo-adjuvant.

#### **4.1.8.4. Radiothérapie**

Parmi les 254 patientes non métastatiques ayant subi une chirurgie carcinologique, 225 ont bénéficié d'une radiothérapie externe soit 88.6% des cas, alors que 16 patientes métastatiques ont bénéficié d'une radiothérapie palliative.

#### **4.1.8.5. Hormonothérapie**

Une hormonothérapie a été prescrite chez 127 patientes soit 45.7% des cas avec une expression des récepteurs hormonaux. Elle a été utilisée dans un but curatif chez 117 patientes et palliatif chez les 10 restantes.

#### **4.1.8.6. Délai entre la date d'incidence et le premier traitement**

Parmi les 233 patientes prises en charge, le délai médian entre le diagnostic et le traitement a été de 36 jours ce qui veut dire que la moitié des patientes a été traitée dans les 36 jours suivants le diagnostic. La moyenne était de 52 jours, avec un délai minimal de 1 jour et délai maximal de 1066 jours.

Parmi 198 patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, les délais entre la prise en charge chirurgicale et la chimiothérapie chez 127 patientes variaient entre 8 et 239 jours avec une moyenne de 51.6 jours et une médiane de 46 jours. A noter que ce délai était supérieur à 6 semaines chez 76 patientes soit (59.8%).

## 4.2. Caractéristiques chez la femme jeune (<40 ans)

Parmi notre population, 134 (27.1%) patientes avaient moins de 40 ans. 53% des femmes jeunes (71 patientes) avaient entre 35 et 39 ans.

**Tableau 43: répartition du CS chez la femme jeune en fonction de l'âge. Ouargla (2014-2019)**

Age	Fréquence	Pourcentage
15-19	1	0,7
20-24	4	3,0
25-29	17	12,7
30-34	41	30,6
35-39	71	53,0
Total	134	100,0

Les caractéristiques de ces patientes sont résumées dans les tableaux ci-dessus. Dans le groupe de patientes avec un âge < 40 ans, il y avait par rapport au reste de la population plus de:

- CCI ( $p < 0.001$ )
- Grade 3 de SBR ( $p = 0.012$ )
- Célibataire ( $p < 0.002$ )
- Nullipare (0.001)

Le CCI a été diagnostiqué chez les femmes jeunes (de moins de 40 ans) dans 90.3% des cas contre 77.3% chez les femmes âgées. Alors que le CLI a été diagnostiqué chez les femmes jeunes seulement dans 1.5% des cas, contre 7.2% et 15.2% chez les femmes âgées.

Le grade histologique 3 a été déterminé chez les femmes jeunes dans 63.1% des cas contre 47.3% chez les femmes âgées.

Les femmes jeunes étaient célibataires dans 23.9% alors que les femmes âgées étaient célibataires dans seulement 10.2%.

Les femmes jeunes étaient nullipares dans 29.9% alors que les femmes âgées étaient nullipare dans seulement 16.2%.

**Tableau 44: comparaison des cas du CS en fonction de l'âge. Ouargla (2014-2019)**

Caractéristique		<40 ans (N=134)		≥40 ans (N=361)		p
		N	%	N	%	
Statut marital	Célibataire	21	23,9	21	10,2	0,002
	Mariée	66	75,0	164	80,0	
	Divorcée	1	1,1	9	4,4	
	Veuve	0	0,0	11	5,4	
	Total	88	100,0	205	100,0	
PARITE	Nullipare	23	29,9	32	16,2	<0.001
	Paucipare	20	26,0	33	16,8	
	Multipare	26	33,8	43	21,8	
	Grande multipare	8	10,4	89	45,2	
	Total	77	100,0	197	100,0	
IMC	<18.5	7	6,8	13	5,2	0,077
	18.5 - 25	38	36,9	64	25,5	
	25 - 30	33	32,0	83	33,1	
	>30	25	24,3	91	36,3	
	Total	103	100,0	251	100,0	
Type histologique	CCI	121	90,3	279	77,3	0,001
	CLI	2	1,5	26	7,2	
	CCI+CLI	4	3,0	5	1,4	
	Autres	7	5,2	51	14,1	
	Total	134	100	361	100	
Grade SBR	1	7	5,7	20	6,7	0,012
	2	38	31,1	137	46,0	
	3	77	63,1	141	47,3	
	Total	122	100,0	298	100,0	
Taille tumorale	T1	5	4,3	27	9,5	0,062
	T2	57	49,1	133	47,0	
	T3	34	29,3	57	20,1	
	T4	20	17,2	66	23,3	
	Total	116	100,0	283	100,0	
Envahissement ganglionnaire	N0	29	25,0	73	25,9	0,693
	N1	47	40,5	109	38,7	
	N2	27	23,3	77	27,3	
	N4	13	11,2	23	8,2	
	Total	116	100,0	282	100,0	
Métastases à distance	M0	95	78,5	234	81,0	0,325
	M1	26	21,5	55	19,0	
	Total	121	100,0	289	100,0	
stade	I	3	2,5	9	3,1	0,928
	II	47	38,8	112	38,8	
	III	45	37,2	113	39,1	
	IV	26	21,5	54	19,0	
	Total	121	100,0	289	100,0	
Classification moléculaire	Luminal A	22	22,0	47	21,1	0,886
	Luminal B	47	47,0	115	51,6	
	HER	13	13,0	25	11,2	
	Triple Négatif	18	18,0	36	16,1	
	Total	100	100,0	223	100,0	

### 4.3. Analyse de Survie :

#### 4.3.1. Processus d'inclusion des femmes :

Parmi les 495 patientes atteintes de CS qui ont été enregistrées durant la période 2014-2019, 43 patientes (8.68%) ont été exclues de l'analyse de survie, dont 29 patientes (5.86 %) ont été diagnostiquées sur la base d'un certificat de décès (CDS), et 14 patientes (2.82%) ont été recueillies à partir des laboratoires d'anatomie pathologiques n'ayant pas des dates de naissances (DDN) exactes et qui ne figuraient pas sur les registres d'état civil.

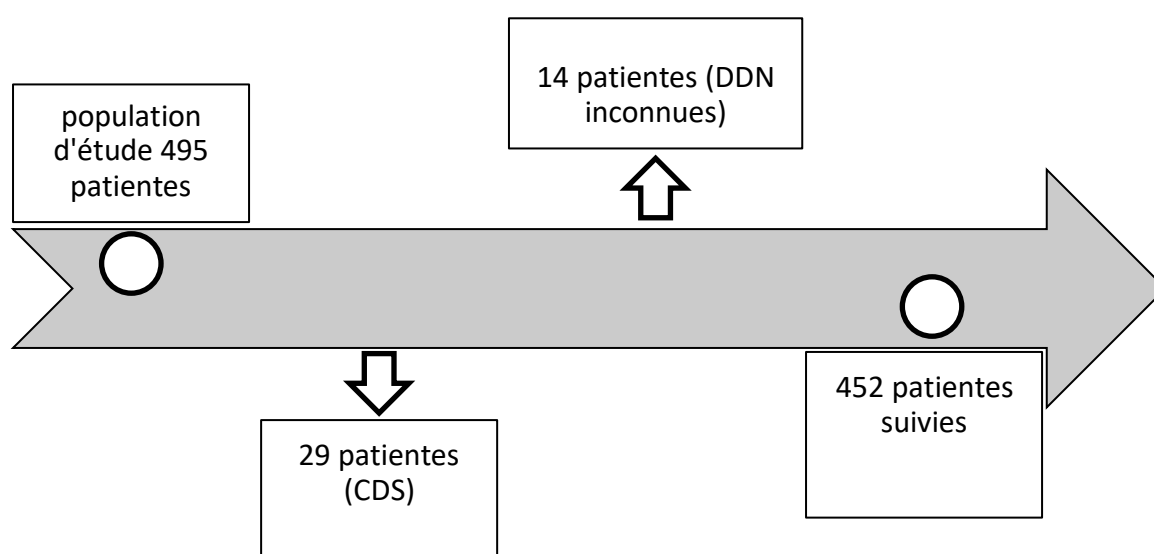


Figure 33: Flow-chart du recrutement des patientes

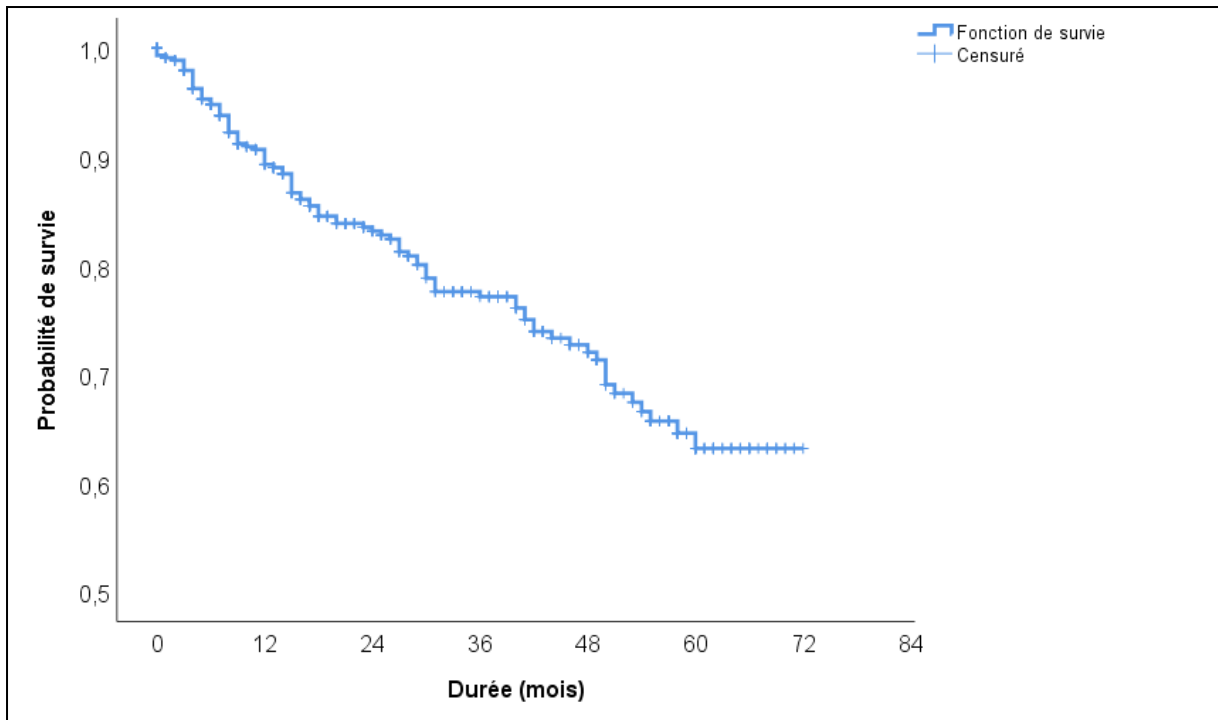
#### 4.3.2. Survie observée et survie nette

Le recul moyen de notre étude était de 26,08 mois (0–72 mois)

La survie observée et la survie nette 5 ans après le diagnostic étaient respectivement de 63.3% et 63.9 %. Une moyenne de la durée de survie était de 55.9 +/- 1.4 mois

Tableau 45: taux de survie du CS à 1, 3 et 5 ans. Ouargla (2014-2019)

Survie	1 an	3 ans	5 ans
survie observée	90.7%	77.2%	63.3%
survie nette	91.4%	80.1%	63.9%



**Figure 34: Courbe de survie observée selon Kaplan-Meier. Ouargla (2014-2019)**

Tableau 46: table des survies observée et relative. Ouargla (2014-2019)

durée de survie (ans)	Nombre d'entrants	Nombre de sortants	Nombre d'exposés	Nombre de décès	Proportion de décès (%)	Proportion de survivants (%)	Survie observée (%)	Erreur standard (%)	Survie relative (%)	Erreur standard (%)	IC à 95%	
1	452	85	408,5	38	09.30	90.70	<b>90.70</b>	01.44	<b>91.4</b>	01.47	88.5	94.3
2	328	73	291,5	24	08.23	91.77	<b>83.23</b>	01.97	<b>85.0</b>	01.98	81.2	89.0
3	231	51	205,5	15	07.30	92.70	<b>77.16</b>	02.37	<b>80.1</b>	02.47	75.4	85.1
4	165	49	140,5	9	06.41	93.59	<b>72.21</b>	02.73	<b>77.6</b>	02.91	72.1	83.6
5	107	51	81,5	10	12.27	87.73	<b>63.35</b>	03.55	<b>63.9</b>	06.97	51.6	79.2

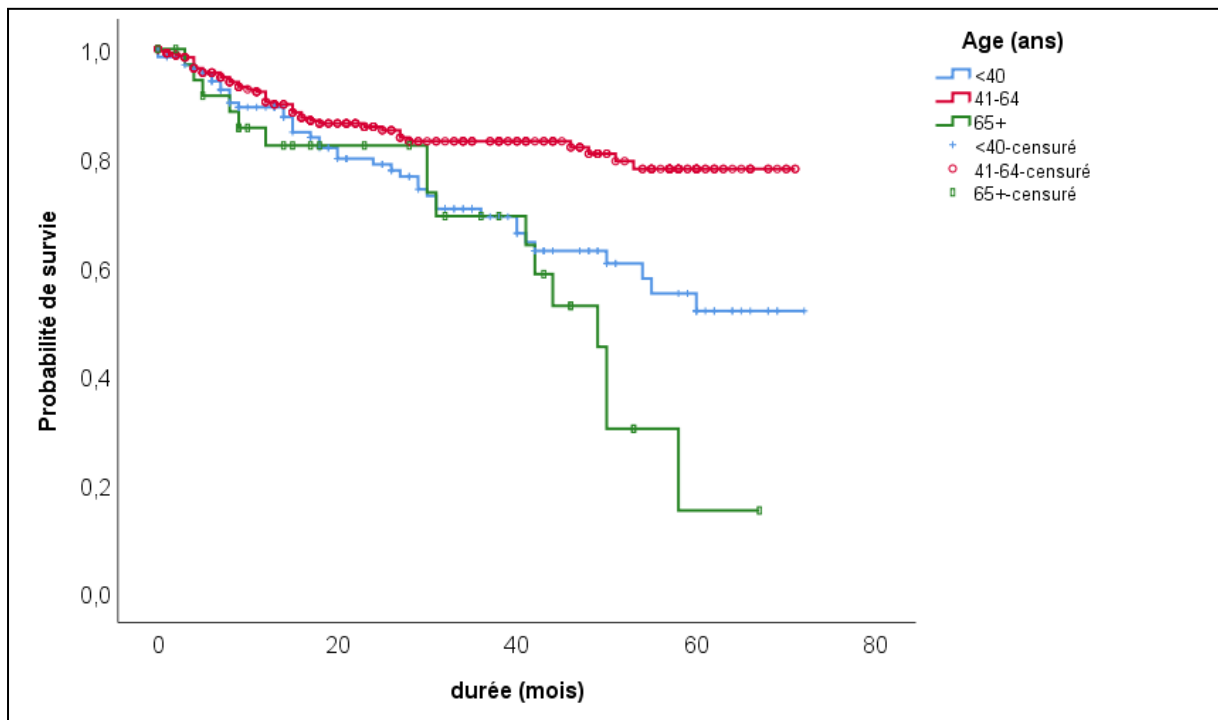
### 4.3.3. Facteurs pronostiques :

#### 4.3.3.1. Age :

L'étude de survie observée en fonction des tranches d'âge montre un meilleur pronostic pour les patientes âgées de 40 à 65 ans avec une différence hautement significative ( $p < 0,0001$ ).

**Tableau 47: données de survie observée à cinq ans en fonction des tranches d'âge. Ouargla (2014-2019)**

Age	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
<40	140	51,26	2,55	54.5	6.13	0.002	1.99	1.29	3.08
40-64	274	60,02	1,57	76.6	3.84	réf			
>= 65	38	42,24	3,81	17.4	10.7	$10^{-4}$	3.04	1.70	5.44
Total	452	55,93	1,38	63.3	3.55				



**Figure 35: Courbes de survie observée en fonction des tranches d'âge. Ouargla (2014-2019)**



#### 4.3.3.2. Couleur de la peau :

L'étude de survie observée en fonction de la couleur de la peau a été analysée chez 425 patientes (94%). elle n'a objectivé aucune différence entre les femmes de peau noires et le reste de la population.

Tableau 48: données de survie observée en fonction de couleur de la peau. Ouargla (2014-2019)

Peau noire	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR
Oui	167	56.8	2.25	68.3	5.14	0.5		
Non	258	54.2	1.81	58.4	5.03			
Total	425	55.5	1.43	63.3	3.55			

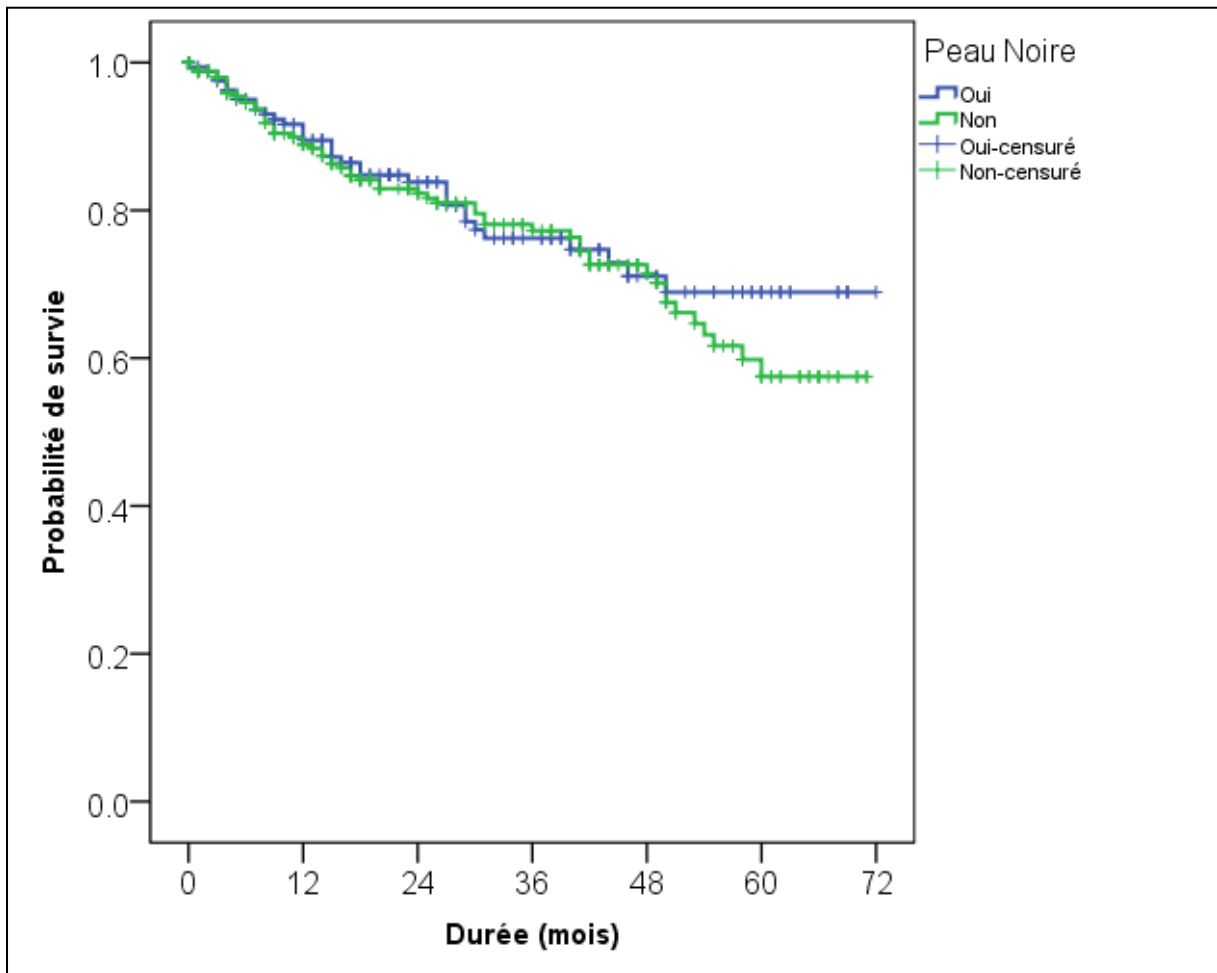


Figure 36: Courbes de survie observée en fonction de couleur de la peau. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.3. Indice de masse corporelle (IMC):

L'étude de survie observée en fonction de l'IMC a été analysée chez 354 patientes (78.3%). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de survie observée liée à l'obésité.

Tableau 49: données de survie observée en fonction de l'IMC. Ouargla (2014-2019)

IMC	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR
<25	122	53.64	2.62	57.9	7.02	0.11		
≥25	232	58.96	1.78	70.9	4.47			
Total	354	57.31	1.49					

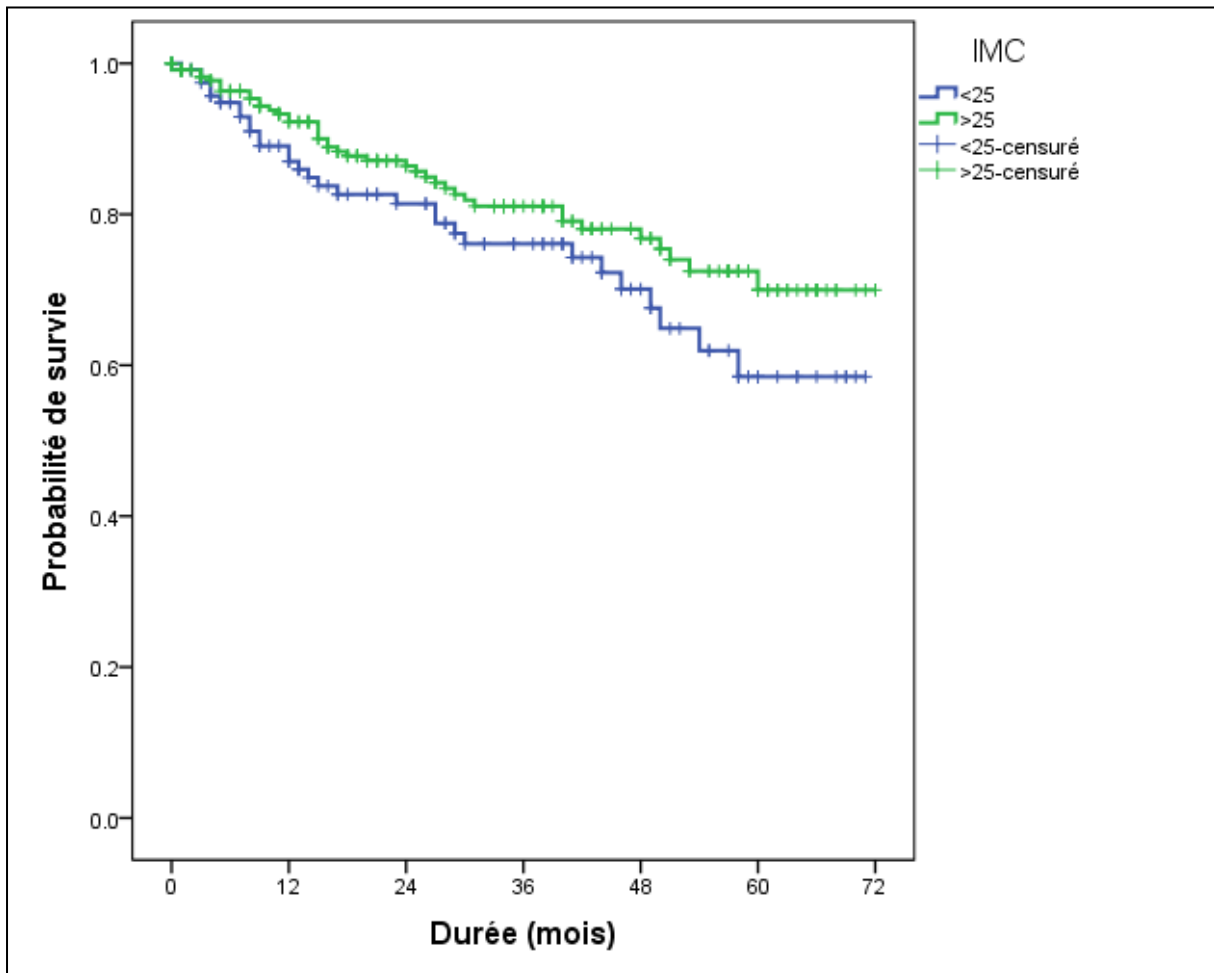


Figure 37 : courbes de survie observée en fonction de l'IMC. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.4. Type histologique :

L'étude de survie observée en fonction du type histologique n'a pas retrouvé de différence significative.

Tableau 50 : données de survie observée en fonction du type histologique. Ouargla (2014-2019)

Type histologique	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR
CCI	400	55.61	1.43	63.8	3.78	0.43		
CLI	26	40.82	4.77	50.7	16.10			
CCI+CLI	9	56.57	5.02	81.8	16.45			
Autres	27	54.71	5.96	63.7	13.23			
Total	452	55.93	1.38	63.3	3.55			

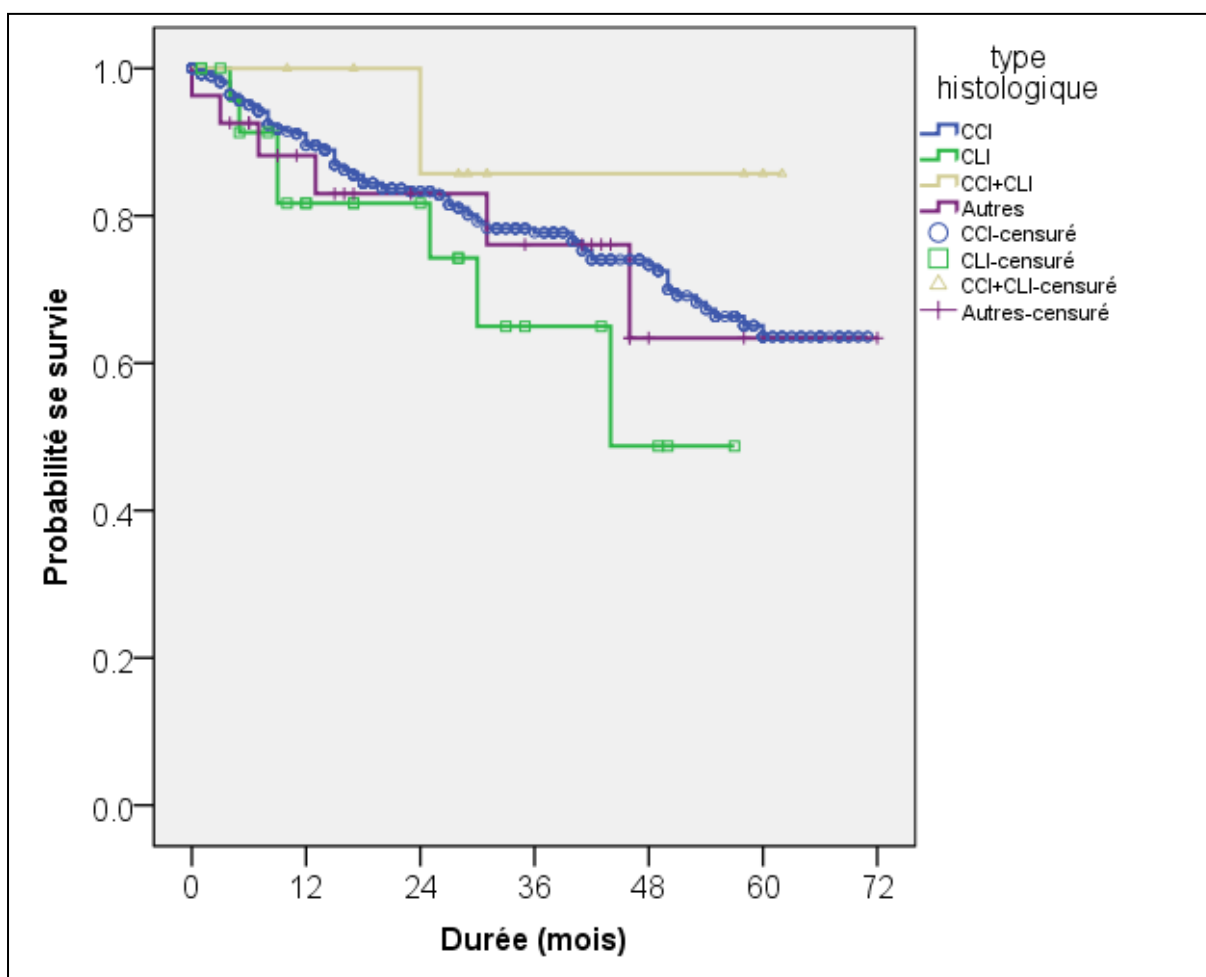


Figure 38 : courbes de survie observée en fonction du type histologique. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.5. Grade histologique :

L'étude de survie observée en fonction du grade histologique a été analysée chez 410 patientes (90.7%). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de survie observée liée au grade histologique.

Tableau 51 : données de survie observée en grade histologique. Ouargla (2014-2019)

Grade histologique	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR
1	27	54.17	4.48	81.8	08.3	0.82		
2	170	56.64	2.14	63.5	06.2			
3	213	54.99	1.92	63.2	04.9			
Total	410	55.78	1.39					

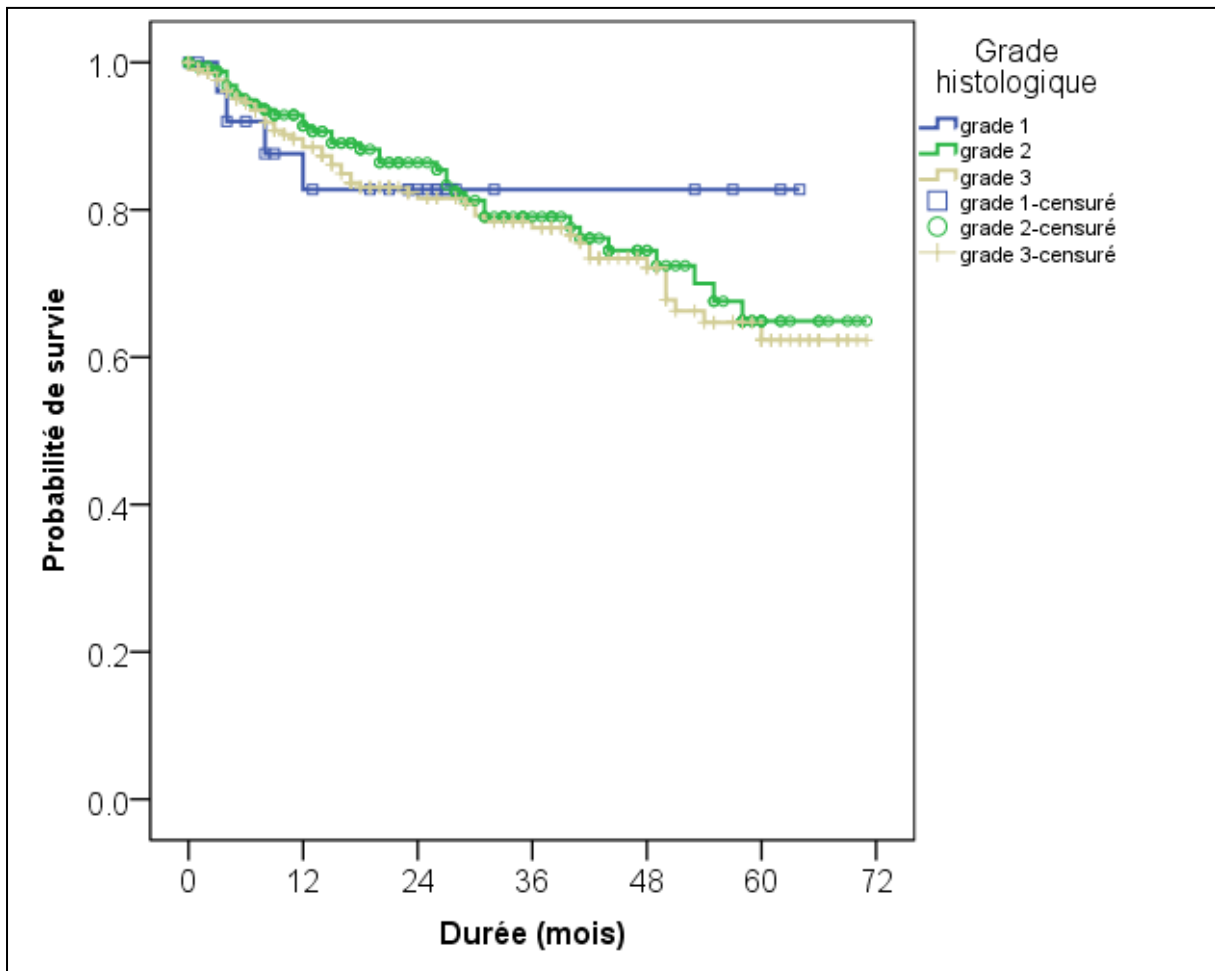


Figure 39 : courbes de survie observée en fonction grade histologique. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.6. Taille tumorale (T):

L'étude de survie observée en fonction du stade T a été analysée chez 410 patientes (90.7%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée à la taille de la tumeur (RR = 4.03 et 6.67 pour la taille T3 et T4 respectivement par rapport à la taille T2).

Tableau 52 : données de survie observée en fonction du stade T. Ouargla (2014-2019)

Taille (T)	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
T1	48	67.57	1.37	90.7	6.29	0.13	.217	.029 1.63	
T2	169	64.36	1.52	81.4	4.8	Réf			
T3	86	47.81	3.08	46.9	8.6	$10^{-6}$	4.03	2.18	7.46
T4	92	40.23	3.57	37.4	7.8	$10^{-6}$	6.67	3.71	12.00
Total	395	56.64	1.43						

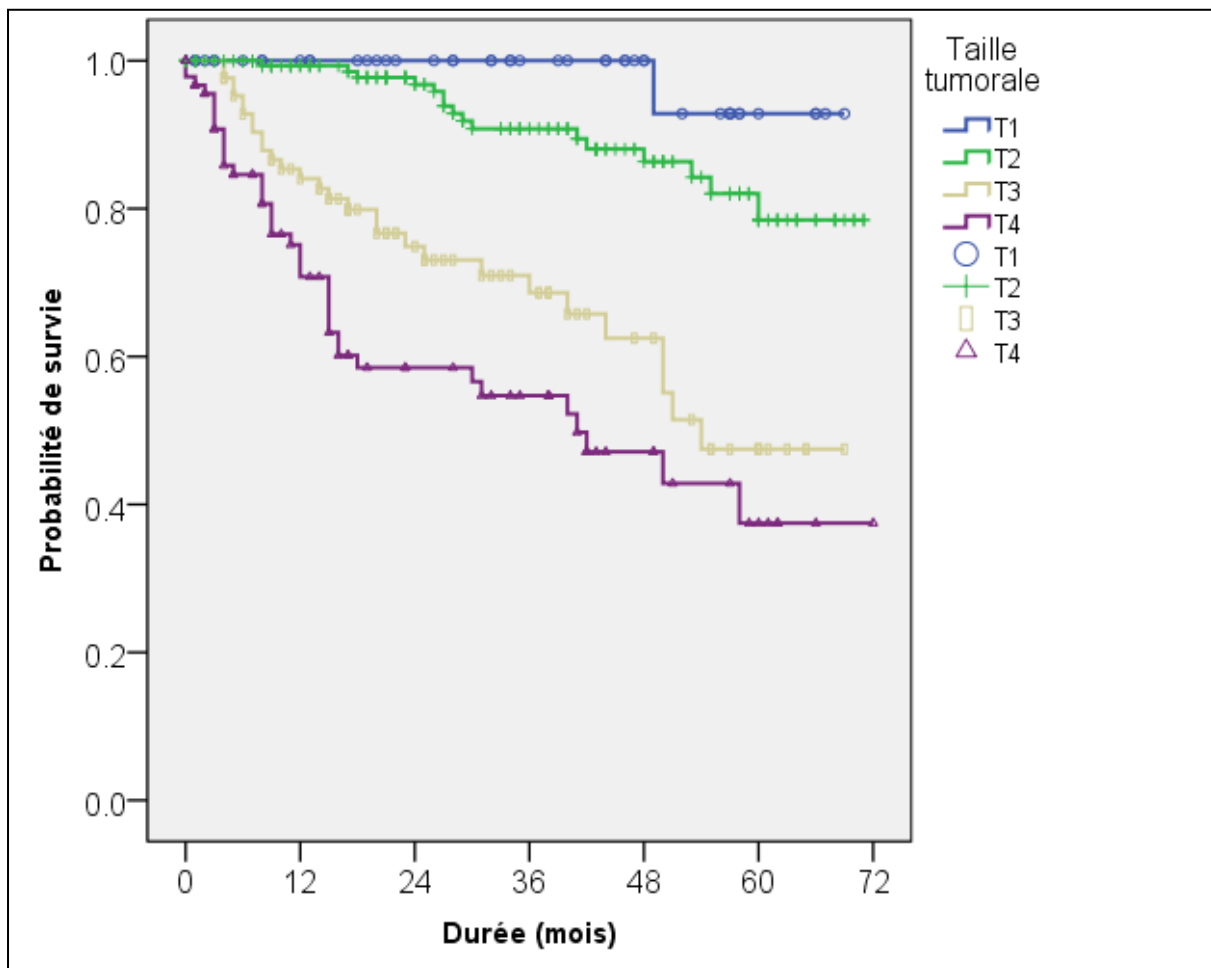


Figure 40 : courbes de survie observée en fonction du stade T. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.7. Envahissement ganglionnaire (N):

L'étude de survie observée en fonction du stade N a été analysée chez 394 patientes (87.2%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée à l'envahissement ganglionnaire N (RR = 8.63, 9.21 et 4.64 pour N4, N3 et N2 respectivement par rapport à N1).

Tableau 53 : données de survie observée en fonction du stade N. Ouargla (2014-2019)

Ganglions (N)	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR
N0	102	66.75	1.39	90.8	4.07	réf		
N1	154	57.58	2.33	63.8	6.65	0.002	4.64	1.79 12.02
N2	102	46.80	3.13	47.3	7.69	10 <sup>-5</sup>	9.21	3.60 23.53
N3	36	47.73	4.50	46.0	12.3	10 <sup>-5</sup>	8.62	3.07 24.21
Total	394	56.95	1.42					

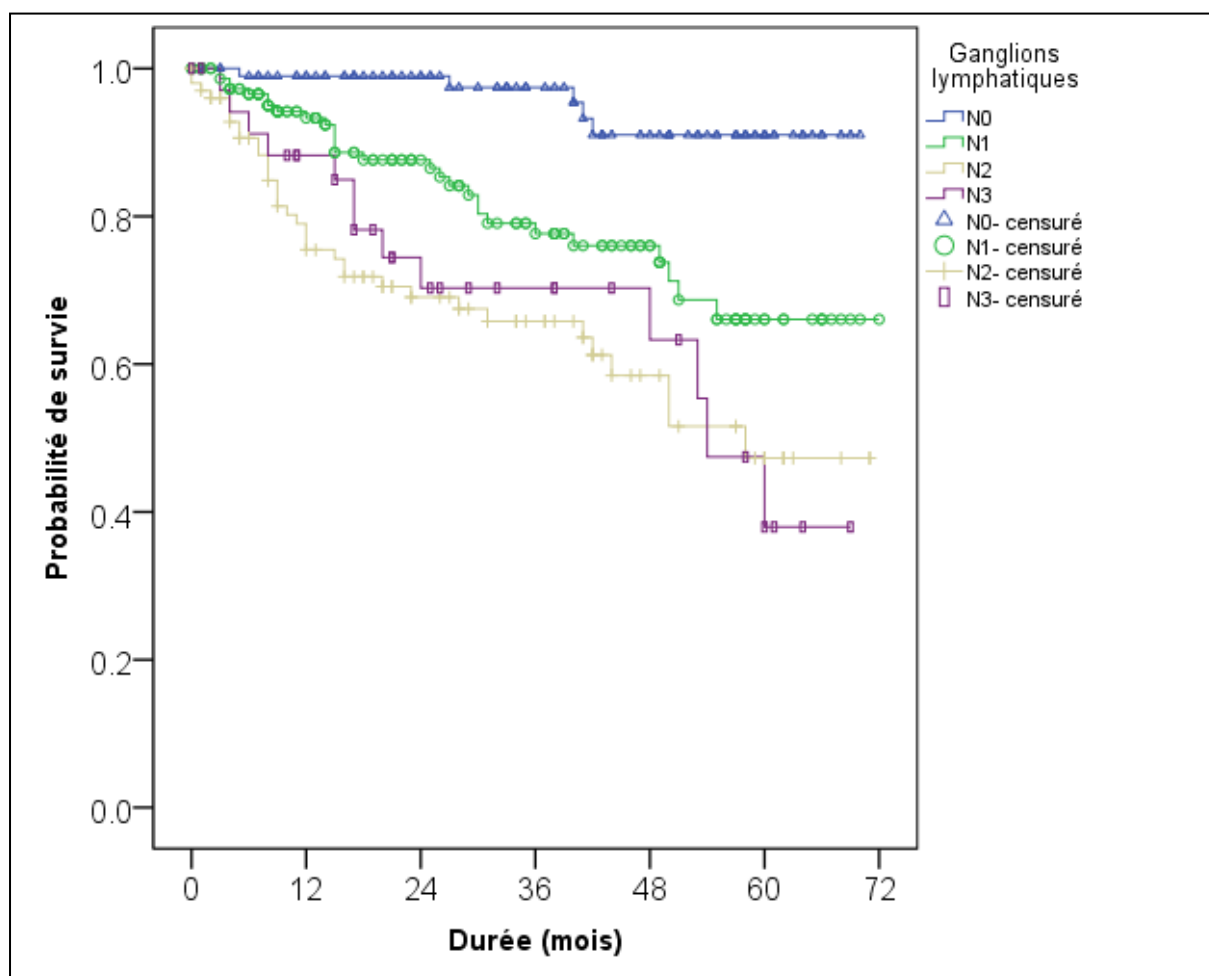


Figure 41 : courbes de survie observée en fonction du stade N. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.8. Présence de métastases :

L'étude de survie observée en fonction du stade M a été analysée chez 406 patientes (89.8%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée à la présence de métastases (RR= 6.61)

Tableau 54 données de survie observée en fonction du stade M. Ouargla (2014-2019)

Métastase (M)	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
M0	327	61.73	1.35	73.7	3.8	$10^{-6}$	6.61	4.33	10.11
M1	79	29.16	2.73	12.0	8.3				
Total	406	55.68	1.44						

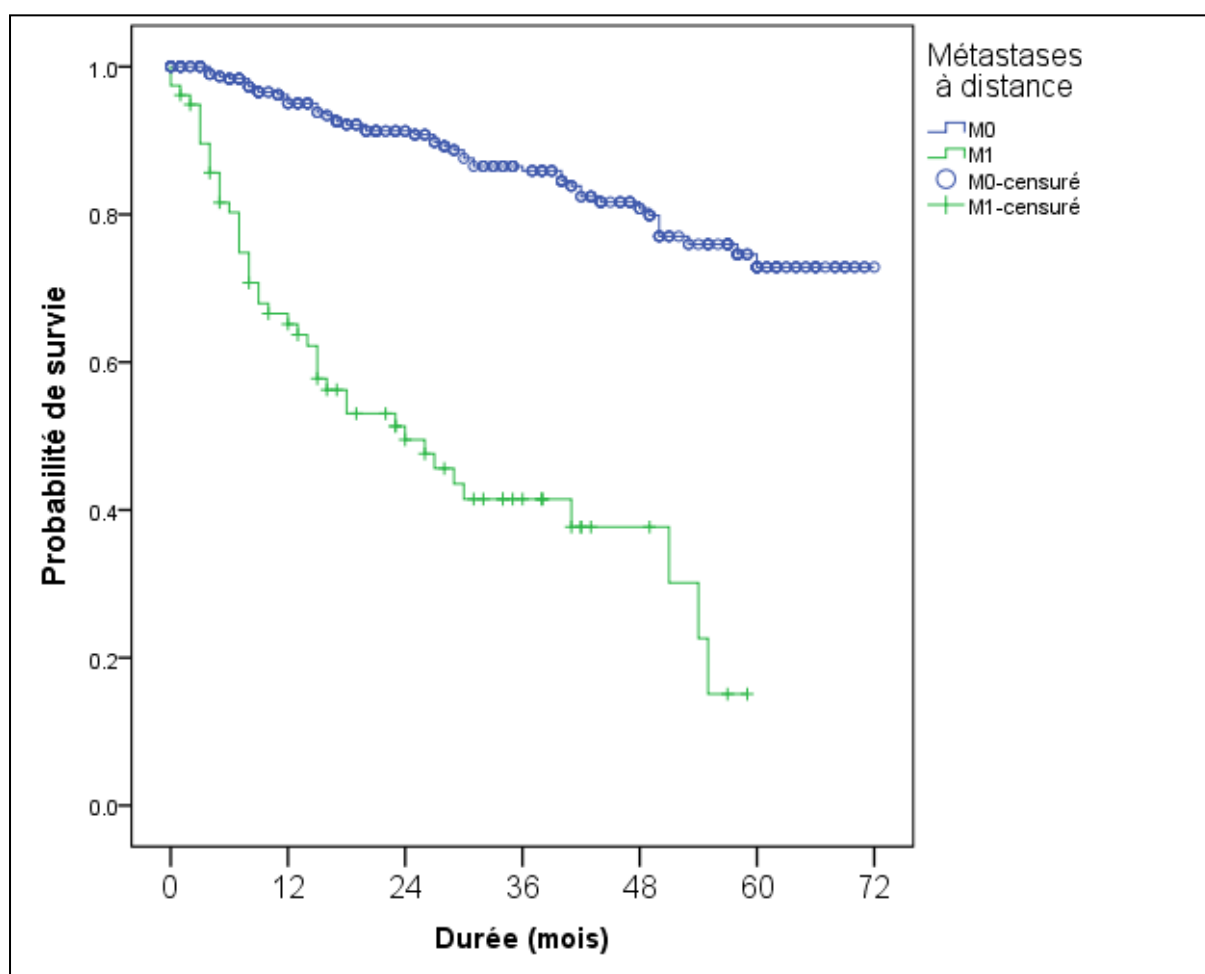


Figure 42 : courbes de survie observée en fonction du stade M. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.9. Classification TNM

L'étude de survie observée en fonction du stade TNM a été analysée chez 406 patientes (89.8%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée au stade TNM (RR = 7.72 et 26.23 pour stade III et IV respectivement par rapport au stade II).

Tableau 55 : données de survie observée en fonction du stade TNM. Ouargla (2014-2019)

TNM	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
I	24	-	-	100	0	.965	.000	.000	∞
II	142	-	-	90.9	3.77	réf			
III	161	-	-	61.0	1.1	10 <sup>-6</sup>	7.72	3.27	18.22
IV	79	-	-	12.0	8.3	10 <sup>-6</sup>	26.23	11.11	61.92
Total	406	-	-						

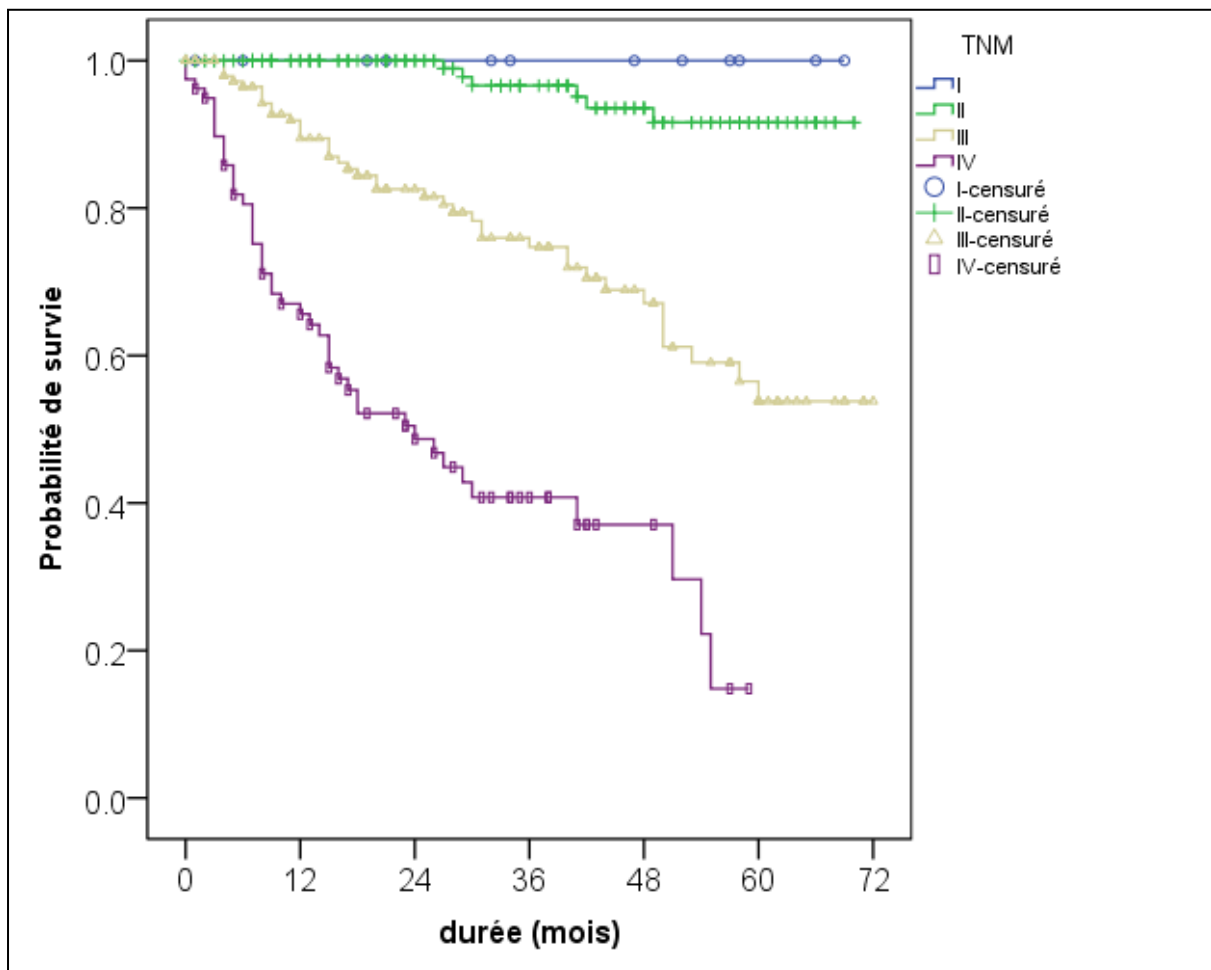


Figure 43 : courbes de survie observée en fonction du stade TNM. Ouargla (2014-2019)



#### 4.3.3.10. Récepteurs hormonaux (RH)

L'étude de survie observée en fonction des RH a été analysée chez 321 patientes (71%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée à la présence de récepteurs hormonaux (RR= 1.87)

Tableau 56 : données de survie observée en fonction de RH. Ouargla (2014-2019)

RH	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
<b>RH</b>									
Positif	231	63.85	1.48	76.2	4.8	0.03	1.87	1.05	3.35
Négatif	90	52.75	2.74	62.4	7.8				
Total	321	61.27	1.40						
<b>Œstrogène</b>									
Positif	225	64.34	1.46	76.6	4.9	0.001	2.57	1.44	4.58
Négatif	96	52.03	2.74	61.9	7.5				
<b>Progestérone</b>									
Positif	198	63.66	1.58	75.1	5.1	0.03	1.87	1.05	3.35
Négatif	123	56.68	2.54	67.4	6.7				

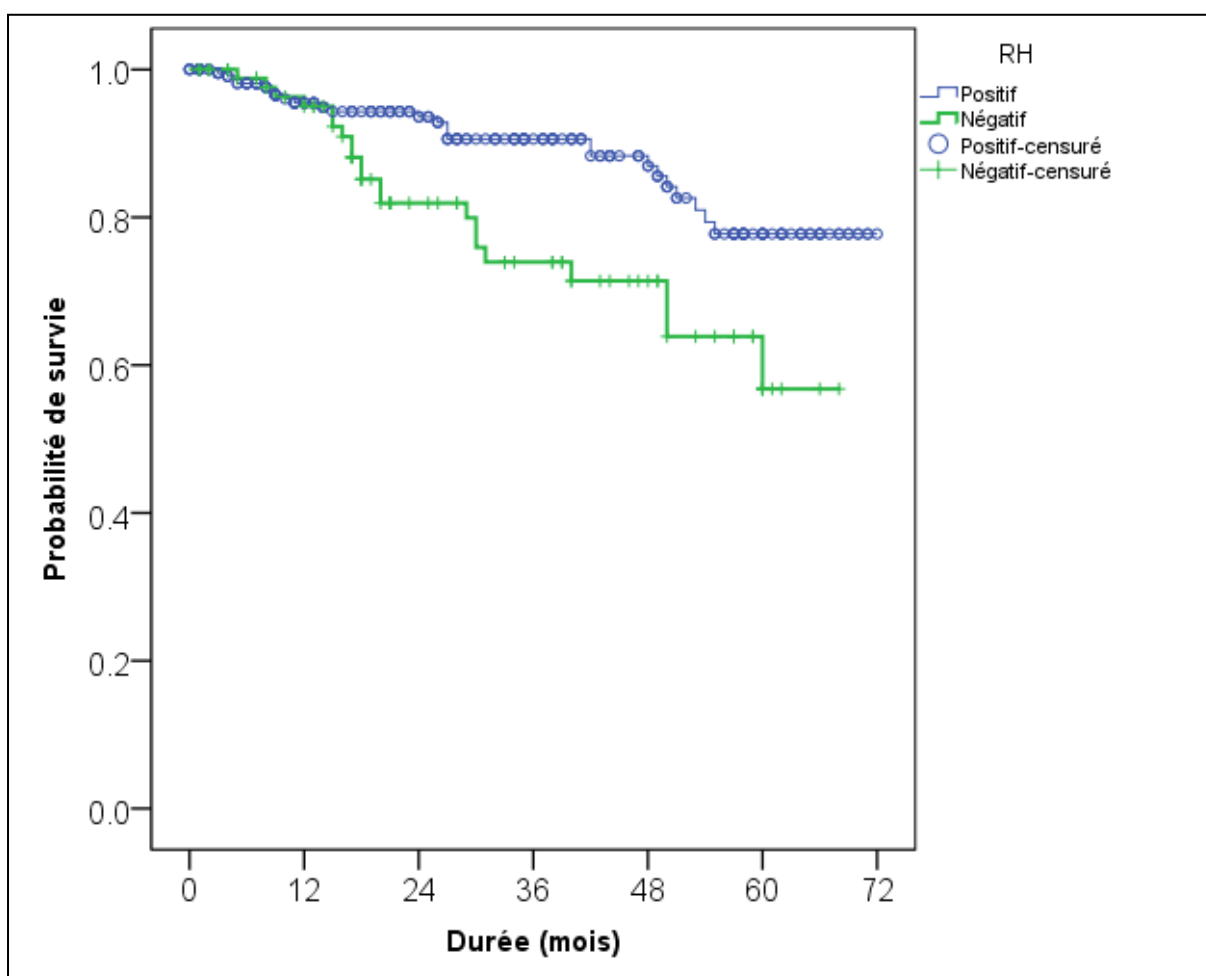


Figure 44 : courbes de survie observée en fonction de RH. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.11. HER2 :

L'étude de survie observée en fonction du HER2 a été analysée chez 308 patientes (68.1%). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de survie observée liée au récepteur HER2

Tableau 57 : données de survie observée en fonction de HER2. Ouargla (2014-2019)

HER	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
Négatif	225	62.22	1.53	75.5	4.8	.045	1.862	1.014	3.418
Positif	83	56.05	3.17	60.6	8.7				
Total	308	61.17	1.44						

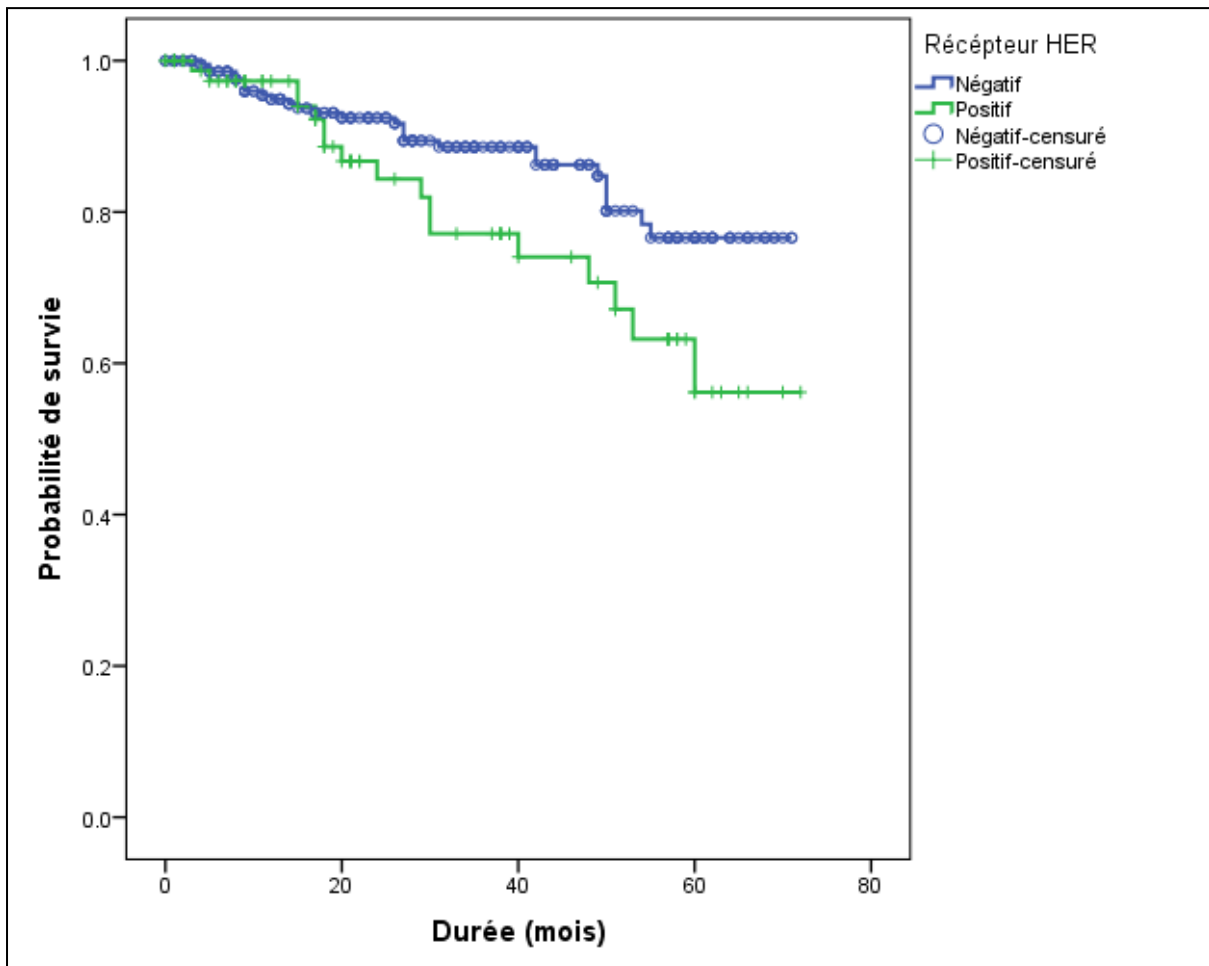


Figure 45 : courbes de survie observée en fonction de HER2. Ouargla (2014-2019)

### 4.3.3.12. Chirurgicale tumorale

L'étude de survie observée en fonction de la réalisation de la chirurgie tumorale a été analysée chez 398 patientes (88.1%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée à la chirurgie tumorale (RR=6.5), par contre on n'a pas retrouvé de différence significative liée au type de chirurgie (conservatrice ou radicale)

Tableau 58 : données de survie observée en fonction de la chirurgie tumorale. Ouargla (2014-2019)

	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
<b>Chirurgie</b>									
Oui	313	61.974	1.345	72.4	4.1	0.0001	6.544	4.24	10.07
Non	85	30.436	3.016	27.2	8.7				
Total	398	56.048	1.447						
<b>Type</b>									
conservatrice	58	62.369	2.196	85.8	6.4	0.203	1.750	0.73	4.14
Radicale	255	61.104	1.554	68.8	8.4				
Total	313	61.974	1.345						

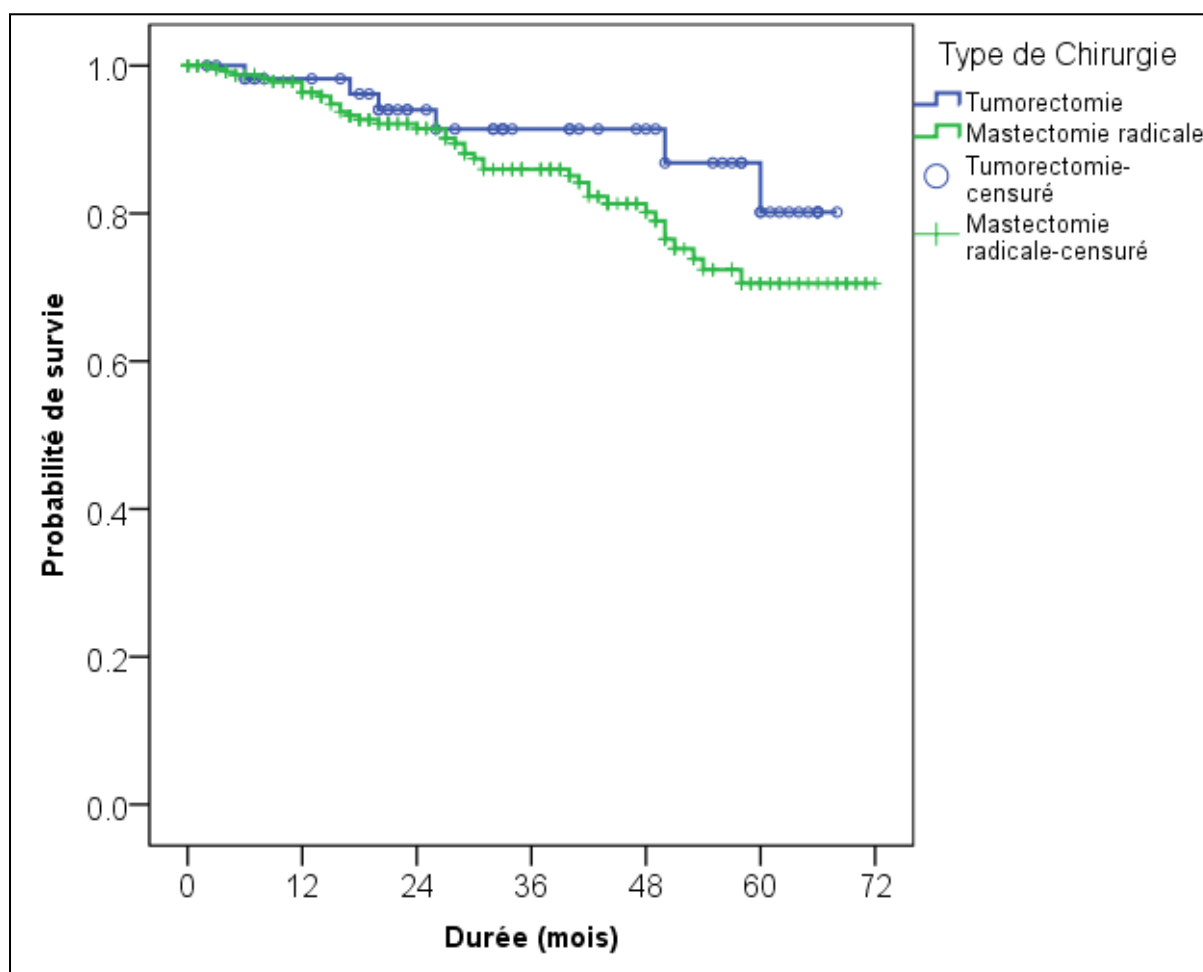


Figure 46 : courbes de survie observée en fonction de la chirurgie tumorale. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.13. Chimiothérapie

L'étude de survie observée en fonction de la chimiothérapie a été analysée chez 384 patientes (84.9%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée à la chimiothérapie (RR=12.75 et 5.12 pour la chimiothérapie palliative et néoadjuvante respectivement par rapport à la chimiothérapie adjuvante).

Tableau 59 : données de survie observée en fonction de la chimiothérapie. Ouargla (2014-2019)

Chimiothérapie	N	Moyenne	Taux de		p	RR	IC à 95% du		
			ET (moyenne)	Survie			ET (survie)	RR	
Néoadjuvante	113	50.39	3.30	50.5	9.3	0.0001	5.13	2.70	9.76
adjuvante	197	66.28	1.15	86.1	3.8	Réf			
Palliative	74	31.78	2.84	15.8	8.3	0.0001	12.75	6.96	23.36
Total	384	56.62	1.45						

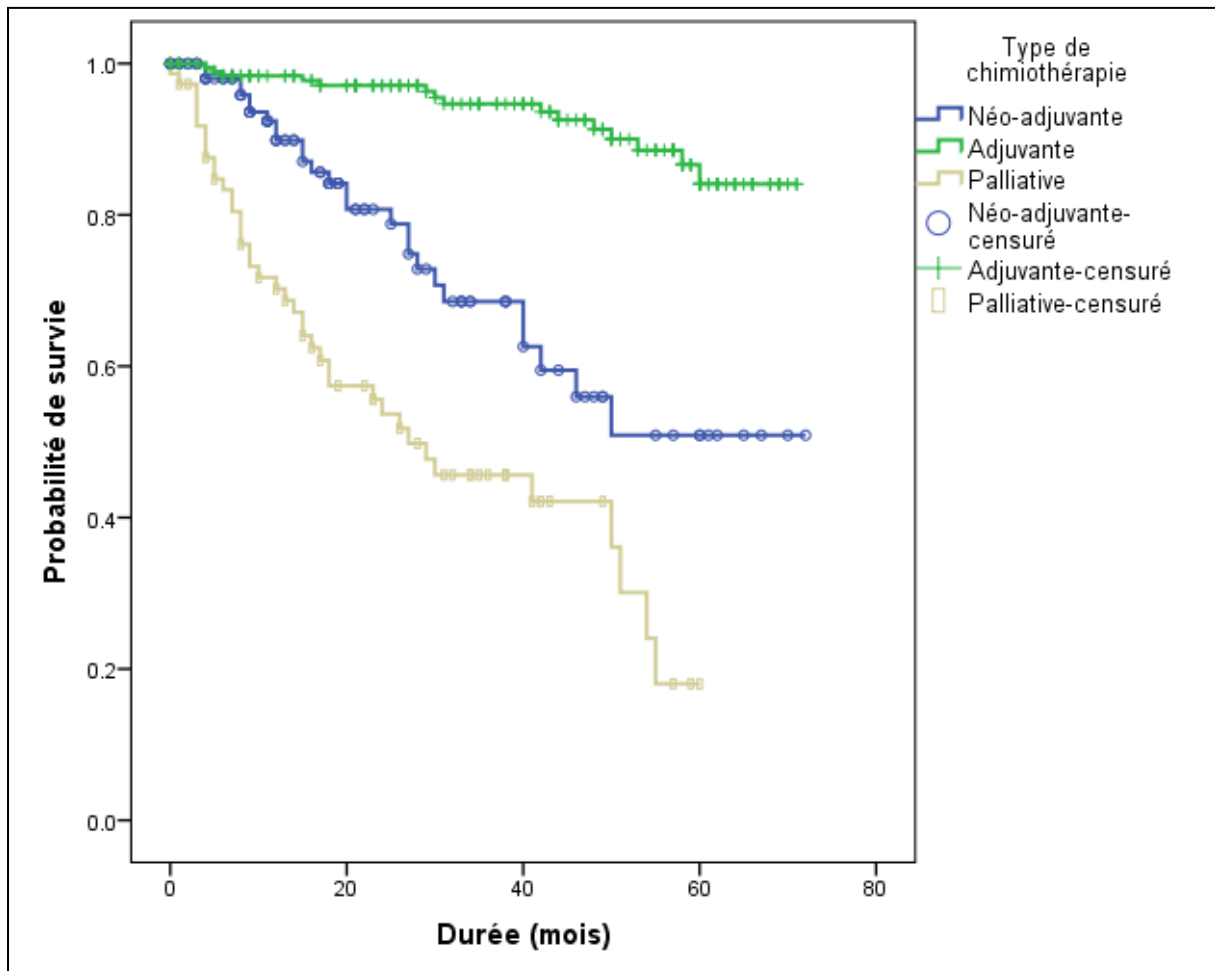


Figure 47 : courbes de survie observée en fonction de la chimiothérapie. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.14. Radiothérapie

L'étude de survie observée en fonction de la radiothérapie a été analysé chez 350 patientes (77.4%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée à la radiothérapie (RR=7.26).

Tableau 60 : données de survie observée en fonction de de la radiothérapie. Ouargla (2014-2019)

Radiothérapie	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
Oui	243	64.14	1.35	78.9	4.0	0.0001	7.26	4.54	11.59
Non	107	32.69	2.62	25.1	7.7				
Total	350	55.67	1.53						

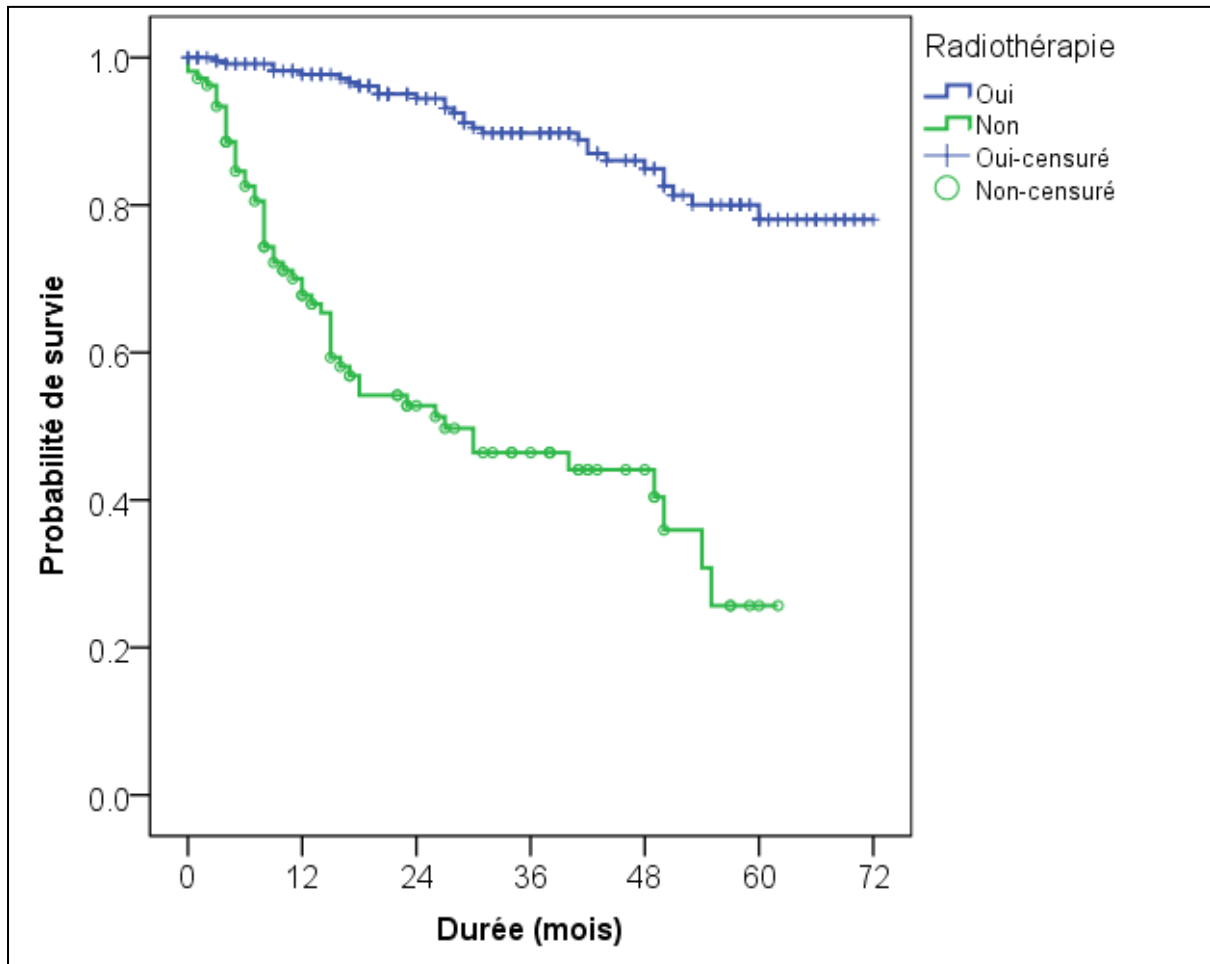


Figure 48 courbes de survie observée en fonction de la radiothérapie. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.3.15. Hormonothérapie

L'étude de survie observée en fonction de l'hormonothérapie a été analysée chez 267 patientes (59%). On a mis en évidence une différence significative de la survie observée liée à l'hormonothérapie (RR=6.59).

Tableau 61 : données de survie observée en fonction de l'hormonothérapie. Ouargla (2014-2019)

Hormono- thérapie	N	Moyenne	ET (moyenne)	Taux de Survie	ET (survie)	p	RR	IC à 95% du RR	
Oui	127	66,80	1,47	82.7	5.2				
Non	140	42,63	2,63	48.3	6.3	0,0001	6,59	3,42	12,69
Total	267	55,68	1,75						

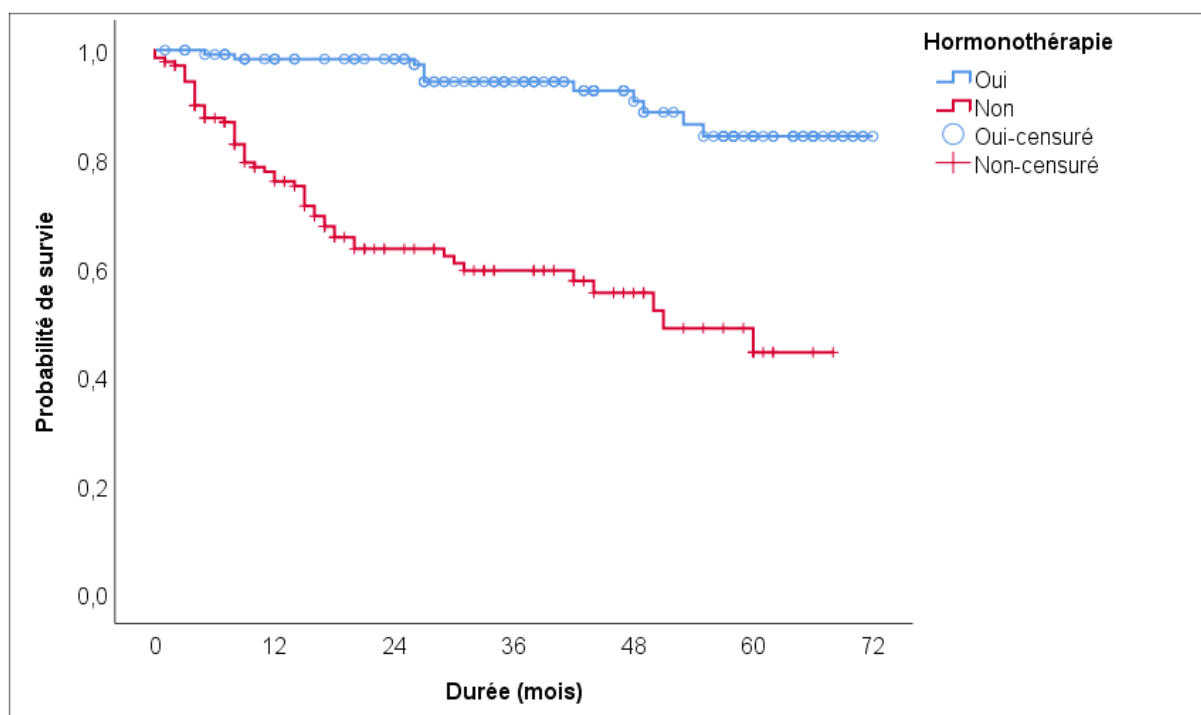


Figure 49 : courbes de survie observée en fonction de l'hormonothérapie. Ouargla (2014-2019)

#### 4.3.4. Analyse multivariée :

En analyse multivariée, le risque de décès augmentait avec l'âge (RR = 3.84 et 1.63 pour les tranches d'âge > 65 ans et < 40 ans respectivement, par rapport à la tranche d'âge 40-64 ans), avec la taille de la tumeur (RR = 3.91 et 3.47 pour la taille T4 et T3 respectivement par rapport à la taille T2), avec le stade d'adénopathies (RR = 4.65, 3.68 et 2.68 pour les N3, N2 et N1 respectivement par rapport à N0), et avec la présence de métastases (RR = 3.4).

Concernant les protocoles thérapeutiques dont on a trouvé une différence hautement significative en analyse univariée, ils ont été exclus de l'analyse multivariée à cause de l'importance des données manquantes (17% à 41%) ce qui sera responsable de biais de sélection.

**Tableau 62 : Analyse multivariée de la survie observée en fonction des facteurs pronostiques.**

Variable	N	p	RR	IC à 95% pour RR	
Age					
=<40	125	0,049	1,63	1,01	2,65
40-64	240	réf			
65+	28	10 <sup>-4</sup>	3,84	2,02	7,32
Stade T					
T1	48	0,28	0,33	0,04	2,53
T2	168	réf			
T3	86	10 <sup>-4</sup>	3,47	1,84	6,545
T4	91	10 <sup>-4</sup>	3,91	2,05	7,463
Stade N					
N0	102	réf			
N1	154	0,047	2,68	1,01	7,11
N2	101	0,010	3,68	1,36	9,90
N3	36	0,004	4,65	1,61	13,43
Stade M					
M1	66	10 <sup>-4</sup>	3,40	2,09	5,53
M0	327	réf			
Total	393				

## **5. Discussion :**

---



## 5.1. Caractéristiques épidémiologiques :

---

Dans cette étude, nous présentons une analyse de la l'épidémiologie du CS à la wilaya de Ouargla entre 2014 et 2019. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à analyser les taux d'incidence, de mortalité et de survie au niveau de cette wilaya.

Durant la période 2014-2019 on a enregistré 495 nouveaux cas de CS invasifs chez les femmes résident de la wilaya de Ouargla, avec une incidence standardisée allant de 33.06 pour 100.000 femmes en 2014 à 47.54 pour 100.000 femmes en 2019, ce qui correspond à une incidence standardisée moyenne de 40.35 cas pour 100.000 femmes.

L'augmentation des taux d'incidence standardisée de 2014 à 2019 semble due essentiellement à une amélioration du recueil et la diversification des sources de données comme c'est le cas pour tout nouveau registre ; avec ouverture durant l'année 2018 d'un laboratoire privé d'anatomopathologie dans la ville de Ouargla et d'un CAC à la wilaya d'El-Oued accueillant les patientes de la région de Touggourt. Par contre on a enregistré une légère baisse durant la période 2016-2017 qui peut être expliquée essentiellement par l'absence d'activité du laboratoire d'anatomie pathologique au niveau de l'EPH de Touggourt et la réduction de l'activité du laboratoire d'anatomie pathologique au niveau de l'EPH de Ouargla (sources importantes pour le registre de Ouargla). A noter que ce registre a adopté les certificats de décès comme source d'information seulement à partir de l'année 2016 où la confirmation pathologique du diagnostic de la période 2016-2019 était de plus de 91%.

Une estimation fiable du nombre de nouveaux cas nécessite leur enregistrement au sein de la population. Il est donc indispensable de disposer de données précises par l'amélioration des registres. L'OMS a récemment appelé au développement des registres des cancers basés sur la population, afin que des politiques efficaces de lutte contre le cancer puissent être fondées sur des données précises (120). Les données des registres fournissent des indications fiables sur le profil du cancer, en indiquant les taux d'incidence, de tendance et de la survie. L'épidémiologie descriptive fournit ainsi non seulement des informations sur les distributions de la maladie cancéreuse, mais aussi des bases pour la prévention, la planification des services de santé et l'affectation des ressources. La disponibilité des données sur le cancer est un élément-clé pour la mise en place d'un programme de lutte contre cette maladie (121).

Le taux d'incidence standardisée du CS de l'année 2018 était de 46.2 cas pour 100.000 femmes , ce taux est inférieur au taux national estimé à 55.6 cas pour 100.000 femmes pour la même année (3), largement inférieur aux taux des différentes wilayas du nord, Alger (80.2 cas pour 100.000 femmes durant l'année 2017)(122) Constantine et Sétif, même pour les années précédentes (123,124). A noter que notre taux est identique à celui de la région Sud Afrique (OMS) et proche de celui de la région Nord Afrique (OMS) (48.9 cas pour 100.000 femmes). Ce taux est évidemment très bas par rapport aux taux des pays développés (3)

(figure 51). Cette baisse peut être liée à plusieurs facteurs, parmi eux la fertilité importante, l'âge bas de la conception et la l'allaitement maternel (125,126).

Le taux de standardisé de mortalité par CS durant 2018 était 14.6 cas pour 100.000 femmes, légèrement inférieur au taux national estimé à 16.2 cas pour 100.000 femmes, et du taux de la région Nord Afrique estimé à 18.4 cas pour 100.000 femmes (3).

Les taux d'incidence du CS les plus élevés continuent d'être observés dans les pays à revenu élevé, y compris les pays d'Amérique du Nord, d'Australie et d'Europe du Nord et de l'Ouest, avec des taux intermédiaires en Europe centrale et orientale, en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, et les taux l'incidence les plus faibles en Afrique de l'Est, en Asie centrale et orientale et en Amérique centrale (3,127).

L'augmentation annuelle des taux d'incidence standardisée se voit aussi bien dans les pays développés (Europe et aux Etats-Unis) que dans les pays en développement. Cette tendance reflète en grande partie l'adoption d'un mode de vie occidental, y compris des changements dans l'alimentation, l'activité physique et les modes de reproduction. On prévoit que la croissance démographique et le vieillissement de la population entraîneront encore une augmentation du fardeau mondial du CS, en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire (128–132).

Cette augmentation d'incidence perdure aussi bien pour les femmes jeunes avant 40 ans, non concernées par le dépistage du CS, que pour les femmes des autres classes d'âge, dont celles âgées de 80 ans (128,133) du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux (42).

Dans une étude, son auteur a montré des tendances croissantes de l'incidence du CS jusqu'à 2010, dans 22 des 39 pays analysés, la variation annuelle moyenne à 5 ans allant de 0,8% aux Pays-Bas à 4,8% ou plus en Thaïlande et en Ouganda. Dans cinq autres pays européens, les taux d'incidence du CS ont diminué de 0,8% à 1,6% par an. Contrairement aux tendances d'incidence, les taux de mortalité ont significativement diminué au cours de la période la plus récente dans 34 des 57 pays analysés, avec une variation annuelle moyenne au cours des 5 dernières années allant de 0,5% au Costa Rica et en Lituanie à 3,6% en Islande. Ces réductions ont été attribuées à une détection précoce par mammographie et à une amélioration du traitement. Dans d'autres pays (Brésil, Égypte, Japon, Koweït, ..), les taux de mortalité par CS ont augmenté (0,2% à 3,5% par an) au cours des cinq dernières années (127).

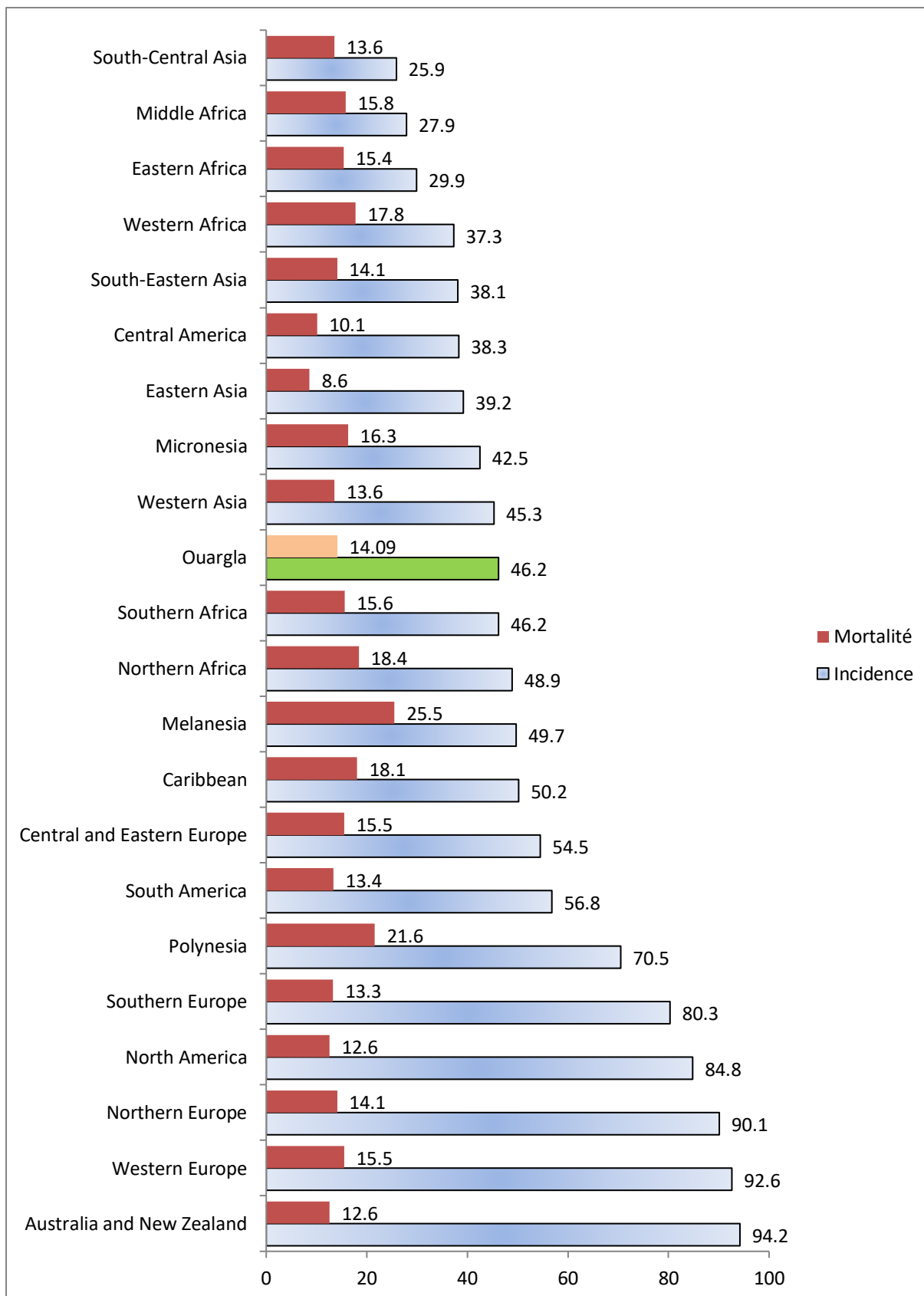


Figure 50: taux standardisés d'incidence et mortalité par CS estimés dans le monde en 2018 (femme).(3)

Notre population d'étude est caractérisée par un âge jeune, avec un âge médian de 46 ans, et un âge moyen de 47.51 ans. Cette moyenne est similaire à celle des pays du Maghreb et pays en transition épidémiologique, où la majorité des CS surviennent chez les femmes préménopausées et l'âge moyen des patientes est d'environ 50 ans, mais largement inférieur à celui des pays développés qui est supérieur à 60 ans (44,128,132,134). L'évolution avec l'âge est parallèle à celle des pays industrialisés jusqu'à 40-45 ans, mais il existe ensuite un déficit en cancers post ménopausiques entraînant ainsi une moyenne d'âge globale plus jeune, interprétée à tort comme une apparition plus précoce de ces cancers dans ces pays. Le taux d'incidence du CS préménopausique (< 50 ans) dans les pays en développement (PED) est en effet invariablement inférieur à celui des pays développés (PD) (figure 52). Cependant, la proportion de CS préménopausiques est nettement plus élevée (47%) dans les PED que dans les PD (18.5%) (46,47).

Ainsi parmi notre population, 134 patientes (27.1 % des cas) étaient diagnostiquées chez des femmes jeunes (de moins de 40 ans), dont 22 patientes (4.44 % des cas) avaient moins de 30 ans. Ces proportions sont presque quatre fois supérieures à celles des pays développés (estimée à moins de 07%) (43,128,132,135,136). Mais en matière d'incidence standardisée chez la femme de moins de 40 ans, notre taux pour l'année 2018 était de 11.3 cas pour 100.000 femmes, ce taux est similaire à celui d'Amérique du nord et largement inférieur à celui estimé au niveau de l'Europe de l'Ouest (15.3 cas pour 100.000 femmes). Concernant la mortalité, notre taux standardisée pour la même année était de 5.5 décès pour 100.000 femmes, ce dernier est supérieur aux taux national et celui de la région Afrique du Nord (2.9 décès par 100.000 femmes), et évidemment largement supérieur aux autres pays développés (3) (figure 52), ce qui peut être expliqué par le stade avancé de diagnostic chez cette tranche d'âge (plus de 20% des femmes âgées de moins de 40 ans sont diagnostiquées à un stade métastatique).

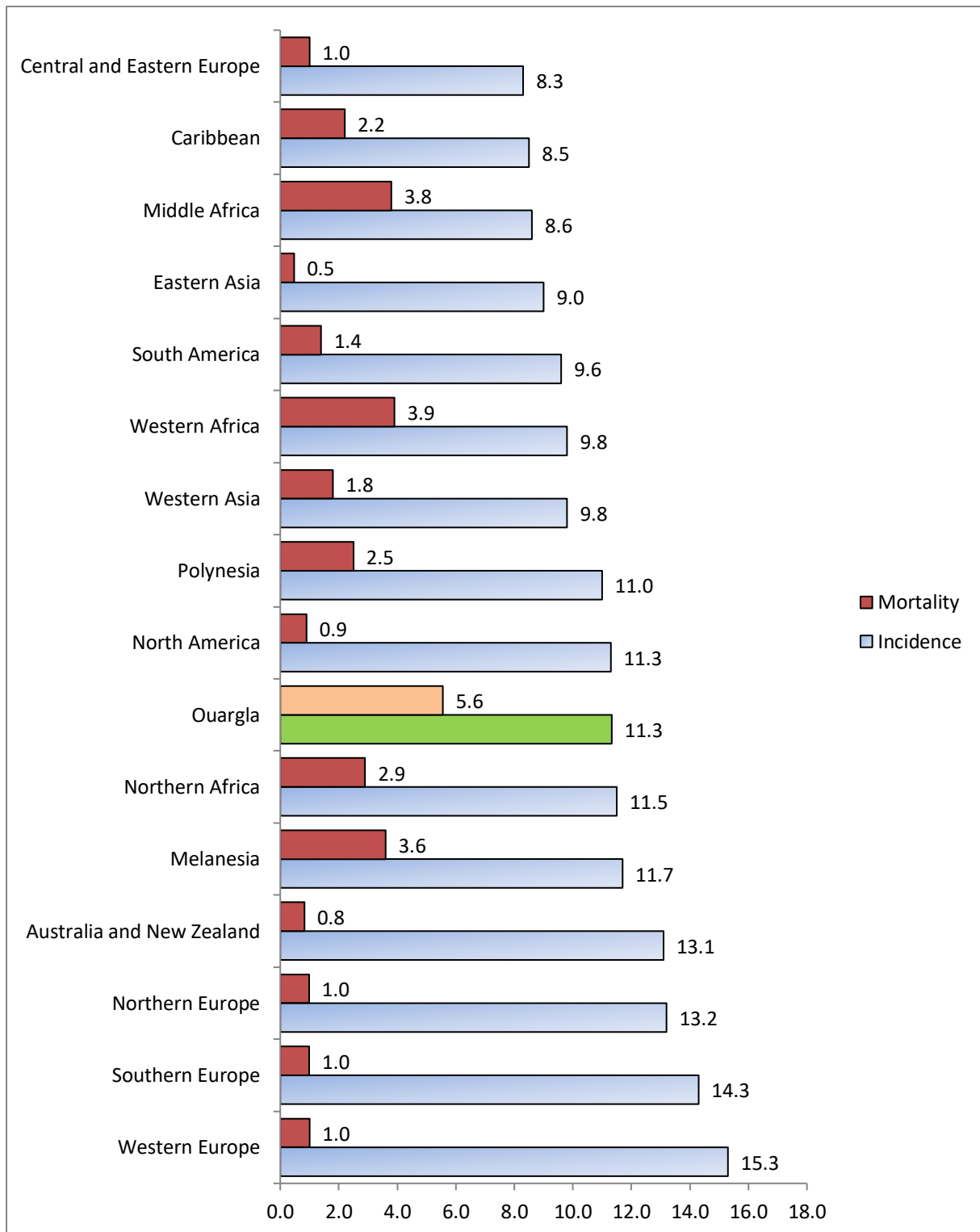


Figure 51 : taux standardisés d'incidence et mortalité par CS estimés dans le monde en 2018 (femme <40ans). (3)

Le CS chez nos patientes jeunes ne semble pas différent de celui des femmes plus âgées, aussi bien dans sa présentation clinique que dans son évolution. Les différentes études sont divergentes mais plaident plutôt en faveur de formes plus agressives et de pronostic plus défavorable que chez les femmes plus âgées.

En ce qui concerne les facteurs de risque, nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux groupes de femmes ( $\leq 40$  ans et  $> 40$  ans) sauf pour le statut marital (22.1% des femmes  $\leq 40$  ans sont des célibataires contre 11.2% chez celles de  $> 40$  ans) et la parité (27.7% des femmes  $\leq 40$  ans sont des nullipares, contre 16.7% chez celles de  $> 40$  ans), ce qui peut être expliqué par l'âge relativement avancé du mariage chez les femmes jeunes. Plusieurs études incriminent plus les facteurs génétiques liés essentiellement à la mutation du gène BRCA1 avec plus d'antécédents familiaux de CS et les événements de la vie génitale que chez les femmes plus âgées.

Dans notre population, les formes T2 étaient prédominantes, sans différence significative avec le second groupe. Les caractéristiques de nos patientes jeunes étaient similaires à celles des femmes plus âgées en ce qui concerne le statut ganglionnaire et les formes métastatiques qui se voient dans 20% pour les deux groupes.

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien pour les femmes jeunes que celles plus âgées (91% et 77% respectivement), mais avec une différence statistique significative. Par contre le carcinome lobulaire se voit chez les femmes âgées plus que les femmes jeunes (7.1% et 1.5%) respectivement. Le grade histologique grade 3 est plus retrouvé chez les femmes jeunes que les femmes âgées avec 63.1% et 47.3% respectivement. Selon une large étude américaine prospective observationnelle évaluant les caractéristiques anatomopathologiques des femmes âgées de moins de 40 ans, il a été observé des tumeurs de grade III dans 58,9% des cas (137).

L'analyse des facteurs de risque du CS chez notre population a montré que le profil de ces patientes ne semble pas différent de la population générale, en se basant sur les données issues de l'enquête nationale STEPwise 2016-2017, sauf pour le diabète sucré où on observe une fréquence plus élevée (18.1%) que celle enregistrée dans la population générale :

**Tableau 63: comparaison entre la population d'étude et la population STEPwise 2016-2017 (138) en fonction des fréquences des facteurs de risque.**

Caractéristique	Population d'étude (%)	Population STEPwise (%)
Diabète sucré	18.1	14.4
Niveau scolaire	36.9	36.8
Primaire	13.9	5.7
universitaire		
Inactivité	78.4	84.2
IMC $\geq$ 25 Kg/m <sup>2</sup>	65.6	63.3
HTA	21.7	24.1

A noter que nos données ne sont pas exhaustives (données manquantes) ce qui influence sur la représentativité des résultats trouvés.

Comme le dépistage du CS ne se fait pas dans notre pays, le mode de présentation était dans la quasi-totalité des cas, suite à l'apparition des signes cliniques dont les plus rencontrés sont la palpation d'un nodule ou la modification de l'aspect du sein, contrairement aux pays qui adoptent le dépistage comme une stratégie de prise en charge où plus de 55% des femmes sont diagnostiquées suite à dépistage individuel ou organisé (102).

Dans notre population, le CS était diagnostiqué au stade I seulement chez 24 patientes (5.9%), au stade II chez 145 patientes (35.4%) et au stade III chez 161 patientes (39.3%). 80 patientes (19.5%) étaient diagnostiquées au stade IV et le stade n'a pas été déterminé chez 85 patientes (17.2%). Pour les cancers in situ, les données du registre montrent qu'ils représentaient près de 1.87 % des CS alors que dans la littérature ils représenteraient entre 5 à 15 % des CS (139).

En suisse, durant la période 2008-2010, la répartition par stade était 38% de stade I, 36% de stade II, 10% de stade III et 4% de stade IV (102). En France, sur la période 2009-2012, 59 % des patientes atteintes d'un cancer du sein étaient diagnostiquées à un stade localisé, 29 % à un stade avec extension régionale et 12 % à un stade avancé. Seulement 0,5 % d'entre elles étaient diagnostiquées au stade local étendu. Cette distribution est restée stable sur l'ensemble de la période (140). Aux Etats Unis, environ 64% des patientes atteintes d'un CS sont diagnostiquées à un stade local, 27% à un stade régional et 6% à un stade métastatique (134) (141).

Dans les régions en développement comme les pays de la région méditerranéenne orientale, les patientes atteintes d'un CS sont généralement diagnostiquées à un stade avancé en raison de la couverture limitée en centre de soins, du manque de sensibilisation, des contraintes sociales et des croyances culturelles qui peuvent entraîner une survie réduite (142).

Le stade est donc un indicateur essentiel en épidémiologie et en santé publique pour évaluer les politiques mises en œuvre (évolution des prises en charge, évolution de la survie et de l'incidence, impact des dépistages...) (140).

Par ailleurs, il a été prouvé que l'incidence du CS localement avancé a diminué dans les populations dépistées par mammographie (la proportion des patientes avec un CS localement avancé était inférieure à 5 % chez les patientes qui ont bénéficié d'une mammographie de dépistage aux États-Unis) alors qu'elle est plus élevée chez les jeunes femmes et les groupes médicalement mal desservis. Une étude récente a estimé une réduction de 20% de la mortalité par CS au Royaume-Uni grâce au dépistage (143). En France, au cours des 20 dernières années, le développement des pratiques de dépistage, individuelles ou organisées, ainsi qu'une meilleure sensibilisation du corps médical et du grand public à cette maladie, ont permis le diagnostic à un stade plus précoce des CS, principalement chez les femmes de 45 à 74 ans, qui présentent le meilleur taux de survie (17,144).



La plupart des études menées dans les pays développés montrent une association entre un stade clinique avancé du CS et des retards de plus de trois mois entre la découverte des symptômes et le début du traitement. Les données montrent que la médiane de cet intervalle est de 30 à 48 jours dans les pays à revenu élevé, mais de 3 à 8 mois dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Les délais les plus longs surviennent entre la première consultation médicale et le début du traitement (145).

Les recommandations de la Société européenne d'Oncologie médicale (ESMO) préconisent un délai de trois à six semaines entre le diagnostic et le premier traitement adjuvant (146). Dans notre étude le délai médian entre le diagnostic et le traitement a été de 36 jours, la moyenne était de 52 jours, avec un délai minimal de 1 jour et délai maximal de 1066 jours. Ce délai, en plus des retards diagnostiques expliqués par les stades avancés au moment du diagnostic, sont dus à la fois à de facteurs liés aux patientes et au système de santé (accès aux soins). D'où l'intérêt de promouvoir des campagnes de sensibilisation sur le CS, chez la population marocaine et suite aux différentes campagnes de sensibilisation, le délai de consultation a diminué de manière significative, ce qui a permis de diminuer le taux de cancers diagnostiqués à un stade avancé et donc d'augmenter le taux de traitements conservateurs réalisés chez ces patientes. Ces résultats pourraient se traduire dans le futur par une augmentation de la survie et une baisse de la mortalité (147).

## 5.2. Analyse de Survie

---

À notre connaissance, il s'agit de la première étude de survie basée sur la population. Notre étude a inclus tous les cas de CS invasif diagnostiqués de 2014 à 2019 dans la population de la wilaya de Ouargla, en utilisant un registre du cancer de population.

Nos estimations de survie relative à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 91.4%, 80.1%, et 63.9%. Ce dernier est inférieur au taux national de survie relative standardisée à cinq ans estimé à 77% pour la période 2010-2014 (4).

Ce taux relativement faible s'expliquerait en grande partie par le retard diagnostique ; en effet, la découverte de la tumeur était symptomatique dans presque la totalité des patientes de notre étude, dont 20% des patientes ont été diagnostiquées à un stade métastatique. Ce retard de diagnostic peut être lié à un problème d'orientation et / ou à un accès difficile à des soins adéquats. Ces patientes auront besoin d'un diagnostic rapide et un traitement optimal pour améliorer leur survie.

La survie après un CS dépend d'une part des facteurs pronostiques liés au cancer, notamment du stade au diagnostic, et d'autre part de la qualité de la prise en charge thérapeutique.

Le taux de survie relative à 5 ans dans notre étude était aussi plus bas que les taux retrouvés dans certaines études de pays en développement et des pays développés.

Selon les résultats de l'étude CONCORD-3, chez les femmes diagnostiquées entre 2010 et 2014, les différences internationales de survie demeurent très importantes. Ainsi la survie nette à cinq ans standardisée selon l'âge était de 85% ou plus dans 25 pays: Le Canada et les États-Unis; au Japon et en Corée ; dans 16 pays européens ; et en Australie et en Nouvelle-Zélande. Elle était entre 80 et 84% dans 13 pays: 4 pays d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud (Argentine, Brésil...); 5 pays asiatiques et 4 pays européens. Elle était entre 70 et 79% dans 12 pays: à Cuba et en Equateur; au Koweït et en Mongolie ; et 8 pays d'Europe (surtout l'Est: Bulgarie, Pologne, Roumanie, Russie, Slovaquie). Elle était moins de 40% en Afrique du Sud (Figure 16) (4).

Au Maroc, la survie globale était de 80,6% pour la période 2005-2008 (56). Lors d'une méta-analyse qui a intéressé les études réalisées dans la Région de la Méditerranée orientale y compris le Maroc et la Tunisie, le taux de survie combiné à 1, 3, et 5 ans des femmes atteintes d'un CS était de 95%, 80%, et 71%, respectivement. Les taux de survie les plus élevés pourraient être expliqués par la présence de programme de dépistage et d'infrastructure de diagnostic et de traitement plus développées. Le taux de survie dans les pays qui ont de meilleurs systèmes de santé s'est amélioré au cours de la dernière décennie (142).

L'étude EUROCORE 5 a utilisé l'approche de cohorte pour estimer la survie relative à 5 ans des femmes européennes adultes diagnostiquées entre 2000 et 2007, elle était en Europe de 82%, allant de 74% (Europe de l'Est) à 85% (Europe du Nord). Ces différences observées entre les pays européens ont été expliquées par le retard au diagnostic, elle était élevée dans les pays où un dépistage de masse était proposé (20,141,148).

Aux États-Unis, la survie relative standardisée a été estimée à 89% pour les cas incidents recrutés entre 2010-2014 (4). Sur la base des données les plus récentes, le taux de survie relative à 5 ans des femmes atteintes de CS aux États-Unis est de 91% (134).

Cependant, toutes ces comparaisons entre la survie à cinq ans pour le CS obtenue dans cette étude et les estimations de survie fournies par les études considérées doivent tenir compte du type de la population étudiée, des différences méthodologiques (critères d'éligibilité et analyse des données) et la période de recrutement des cas pour expliquer une partie des différences de survie observées entre les régions évaluées. Les comparaisons de la survie au cancer dans la population nécessitent l'adhésion à un protocole bien conçu, des procédures de contrôle de qualité standardisées, des tables de mortalité de la population appropriées et une analyse avec les dernières méthodes statistiques (115).

Les différences entre les taux de survie des patients cancéreux ne reflètent pas toujours les inégalités réelles de prise en charge et d'accès aux soins, mais peut également apparaître en raison de variations dans la méthodologie appliquée dans le calcul de la survie (149). La nouvelle méthode d'estimation de la survie nette proposée par Pohar-Perme en 2012, fournit de meilleures (non biaisées) estimations de la survie nette que les méthodes de survie relative classiques (113).

Les taux de survie pour les différents cancers sont calculés à partir de données représentant le pronostic moyen dans la population et fournissent, théoriquement, un index objectif de l'efficacité de la prise en charge des patients cancéreux dans les régions concernées. À l'opposé, les registres hospitaliers s'intéressent aux résultats des patients traités dans une seule institution, et peuvent être appelés à évaluer l'efficacité des différentes thérapies (109).

Les taux de survie établis dans un contexte épidémiologique ne peuvent être utilisés que pour estimer l'efficacité globale du système de santé, qui dépend non seulement de la qualité des soins mais aussi de l'accessibilité du système et de la probabilité conséquente de diagnostic précoce. Pour cette raison, ces taux ne se prêtent pas à une évaluation rétrospective du traitement même si les informations nécessaires sont disponibles pour tout ou partie des cas incidents (18). Les faibles taux de survie dans un pays ou une région ne doivent pas être interprétés comme un indicateur de la compétence des professionnels de la santé. La survie basée sur la population reflète l'efficacité globale du service de santé, qui dépend de problèmes beaucoup plus vastes que la compétence d'un médecin ou d'une équipe.

En analyse univariée, la survie au CS était statistiquement associée à l'âge, à la taille de la tumeur, à l'envahissement ganglionnaire, à la présence de métastases, aux récepteurs hormonaux, et aux différents protocoles thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) qui ont été exclus de l'analyse multivariée à cause de l'importance des données manquantes (17% à 41%) ce qui sera responsable de biais de sélection. Le type et le grade histologiques n'étaient pas associés à la survie au CS.

Seul l'âge et les composantes TNM ont été retenus pour l'analyse multivariée, qui a montré que le risque de décès augmentait avec l'âge, la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N), et la présence de métastases (M).

Dans notre étude, l'analyse multivariée a montré que les femmes âgées de 40 à 64 ans au moment du diagnostic avaient le meilleur pronostic de tous les groupes d'âge, avec un taux de survie à 5 ans de 85%. Les taux de survie à cinq ans pour les sous-groupes d'âge <40, >= 65 ans étaient de 81% et 74%, respectivement. Ces résultats concordent avec les résultats de plusieurs études qui sont en faveur d'un effet indépendant de l'âge sur la survie du CS (56,59,136,142,150). Chez la femme jeune, malgré des thérapies souvent intensives, cette moins bonne survie est attribuée principalement à la survenue plus fréquente de cancers agressifs, diagnostiqués à un stade plus tardif dans cette classe d'âge. Pour les personnes âgées de 65 ans et plus, les taux de survie sont inférieurs à ceux des autres classes d'âge, chez ces femmes le diagnostic est souvent posé à un stade plus avancé et des thérapies non optimales en raison de la présence des comorbidités constituant des contre indications à certains protocoles thérapeutiques.

Dans les pays de la Région de la Méditerranée orientale, les taux de survie à 5 ans des femmes âgées de <39, 40-64 ans et 65 ans et plus étaient de 74%, 76% et 58% respectivement (142). En Iran, ces taux étaient de 83%, 88% et 75% respectivement pour la période 2002-2012(151).

Dans l'ensemble et pour chaque région européenne, la survie relative à 5 ans était la plus élevée dans les classes d'âge de 45 à 54 ans et de 55 à 64 ans et a diminué chez les patientes âgées (148). En France, pour la période 1989-2013, la survie nette à 5 ans était maximale (92-93 %) chez les femmes âgées de 45 à 74 ans. Elle était légèrement inférieure (90 %) chez les femmes plus jeunes (entre 15 et 44 ans) et beaucoup plus faible (76 %) chez les femmes plus âgées (75 ans et plus) (17).

Une étude réalisée à partir des données de registres américains du programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), porte sur une très large population (243.000 patientes), a confirmé que les jeunes femmes âgées de moins de 40 ans avaient un CS plus agressif que les autres groupes d'âge après ajustement sur les autres facteurs : les femmes de moins de 40 ans avaient davantage de risque de décéder de leur CS que les femmes plus âgées (59). Un pronostic plus péjoratif chez les femmes jeunes de moins de 40 ans malgré

des thérapies souvent intensives, est attribué principalement à la survenue plus fréquente de cancers agressifs, diagnostiqués à un stade plus tardif dans cette classe d'âge.

L'observation de la mortalité en excès subie par les patients au fur et à mesure que l'on s'éloigne du diagnostic montre que le risque de décéder du cancer est généralement plus élevé pendant la première année, puis a tendance à décroître. Chez les patients âgés, c'est immédiatement après le diagnostic que le risque est le plus élevé. C'est souvent cette mortalité initiale élevée qui explique le plus mauvais pronostic des patients âgés. Pour les sujets les plus jeunes, l'excès de mortalité le plus important ne se présente généralement pas au cours de la phase initiale mais plus de six mois après le diagnostic, et parfois plus tard. Il existe probablement des explications multiples et complémentaires aux différences de profil de surmortalité entre patients âgés et patients jeunes. Ce phénomène peut être en partie dû à des stades au diagnostic plus évolués chez les sujets âgés, mais aussi à une moindre tolérance aux traitements intensifs chez ces patients plus fragiles, ou encore (plus probablement) à la prise en compte a priori de cette moindre tolérance qui conduit à proposer des traitements moins intensifs, donc mieux tolérés, mais parfois moins efficaces (18).

Les trois composantes de la classification TNM ont été considérées indépendamment comme facteurs de pronostic dans notre étude. Le CS était diagnostiqué au stade I seulement chez 5.9% des cas, au stade II chez 35.4%, au stade III chez 39.3% et au stade IV chez 19.5%. En analyse multivariée, le risque de décès augmentait avec l'âge (RR = 4.15 et 1.84 pour les tranches d'âge > 65 ans et < 40 ans respectivement, par rapport à la tranche d'âge 40-64 ans), avec le stade T (RR = 3.32 et 3.62 pour la taille T4 et T3 respectivement par rapport à la taille T2), avec le stade N (RR = 6.32 et 3.69 pour les N3 et N2 respectivement par rapport à N0), et avec le stade M (RR = 3.53).

La survie observée à 5 ans était meilleure avec le stade I (100%), suivie du stade II (90.9%), du stade III (61.0%) et du stade IV (12.0%). Ces taux sont comparables à ceux des pays d'Asie du Sud-Est pour la période 2006-2015 (152), et ceux des pays d'Afrique subsaharienne pour la période 2008-2015 (153), sauf pour le stade métastatique avec 28.3% et 35.8% respectivement. Lors d'une méta-analyse qui a intéressé un total de 130 études de 52 pays de toutes les régions de l'Organisation mondiale de la Santé, avec 776 431 femmes atteintes de CS de différentes populations, la survie observée à 5 ans était de 86%, 69%, 51% et 32% pour les stades I, II, III et IV respectivement (154).

Les différences de stade au moment du diagnostic expliquent certaines des variations internationales de la survie, mais par d'autres facteurs, tels que le traitement, les comorbidités et les procédures de stadification (155). Des études antérieures ont identifié des différences entre les pays européens dans la proportion de femmes qui reçoivent des «soins standard» pour CS (156).

Dans notre étude, la couleur de la peau n'a pas été montrée, comme étant statistiquement associée au risque de décès. Des études ont montré l'existence d'une association entre les facteurs ethniques / raciaux et la survie par CS, avec la race noire, en général, considérée comme un facteur de mauvais pronostic, qui peut être en partie liée au niveau socio-économique. En Angleterre, le risque de décès des femmes noires africaines est resté élevé après ajustement sur le niveau socio-économique et le stade (RR= 1,42 et  $P < 0,001$ ), et bien qu'il est atténué, il était encore élevé après un ajustement supplémentaire pour le traitement (RR= 1,24 et  $P < 0,025$ ) (157).

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence de survie liée à l'obésité. En revanche, le CS chez les patientes obèses était plus souvent diagnostiqué avec des caractéristiques de plus mauvais pronostic que les patientes de poids normal. Plusieurs études ont clairement établi un lien entre obésité et diminution de la survie globale comme de la survie sans récurrence. Dans une méta-analyse de 2010, on a retrouvé une survie moindre chez les patientes obèses atteintes de CS, qui varie peu en fonction de l'indice utilisé pour définir l'obésité (158). Dans une autre méta-analyse en 2014, on a retrouvé chez les patientes obèses avant le diagnostic une augmentation de 41 % du risque de mortalité, ainsi que de 35 % du risque de mortalité spécifique par CS, par rapport aux patientes de poids normal (62).

### 5.3. Forces et limites de l'étude

---

Une des forces de notre étude résidait dans son caractère original. Il s'agit de la première étude de survie basée sur la population réalisée au niveau du sud Algérien (wilaya de Ouargla), en utilisant un registre du cancer.

Notre étude a permis d'exclure plus de 40 patientes durant la période d'étude à cause des fausses adresses, ce qui représente plus de 08% de notre population d'étude. A cet effet les taux d'incidences communiquées auparavant par l'équipe du registre sont revus à la baisse pour les années avant 2017. Ces patientes exclues qui viennent spécialement pour être traités, constituent un groupe atypique avec une survie différente de la moyenne (109).

L'utilisation des données du registre des tumeurs qui obéissent à des règles strictes et standardisées en matière de récolte, de saisie d'informations et de contrôles de qualité ; l'exhaustivité du collectif étudié qui a permis d'éviter un biais de sélection ; le peu de données manquantes grâce au follow-up actif qui a permis des analyses de survie fiables. Ces données permettent une évaluation de la survie en population générale, c'est-à-dire sans biais de recrutement ou d'accès aux soins.

A l'inverse des essais cliniques où les patients sont très sélectionnés, les études populationnelles sur base de registre reposent sur des groupes hétérogènes et exhaustifs de patients et peuvent être utilisées pour déterminer les facteurs pronostiques des cancers et l'effet des différents traitements sur la survie sans biais de sélection.

Le suivi de l'état vital était presque complet avec un faible taux de perte de vue (3.5%), en plus que leurs caractéristiques ne diffèrent pas de celles des personnes ayant eu un suivi complet. Avec ce large panel, les résultats de notre étude pourraient être considérés comme représentatifs de la survie des patientes atteintes de CS dans la wilaya de Ouargla pendant cette période.

Les données relatives à l'état de survie des patientes ont été recherchées auprès des médecins traitants à partir des dossiers médicaux, par contact téléphonique des patientes ou leurs parents, et à partir des certificats de décès et données des registres de mortalité des communes de la wilaya de Ouargla, qui enregistrent de manière continue et exhaustive tous les décès survenant à cette wilaya. Seuls les sujets décédés dans une autre ville pourraient ne pas figurer dans ce registre, ce qui représente une proportion minime. Il y a donc peu de chance que ces patientes perdues de vue soient décédées.

Concernant l'évaluation des facteurs pronostiques, nos résultats pourraient être atténués par le niveau de valeurs manquantes liées aux variables cliniques. Sur les 452 patients, seuls 393 (86.9%) patients avec des données complètes ont été retenus dans les analyses de survie multivariées. Ce niveau de données manquantes pourrait avoir influencé indépendamment des valeurs significatives des facteurs pronostiques retenus pour nos analyses multivariées. Néanmoins, nos résultats étaient en accord avec ceux d'autres études.

Malgré la nature continue et exhaustive des registres de population, des limites doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de cette étude :

Notre étude était rétrospective, ce qui ne peut exclure les limites inhérentes à ce type d'étude, des biais d'information (données manquantes) liés à la qualité des certificats de décès et des dossiers médicaux, et des biais de mémoire pour certaines variables ont été rencontrés dans notre étude.

Comme pour toute étude issue de données de population, les informations cliniques sont limitées. Par ailleurs, nous avons trop de données manquantes concernant certaines variables qui n'ont pas été mentionnées sur tous les dossiers médicaux, ce qui ne nous a pas permis d'utiliser ces variables dans nos analyses multivariées.

Le peu de recul ne nous a pas permis de faire une estimation de la survie à 5 ans pour toutes les patientes sauf pour celles diagnostiquées en 2014.

Les différentes formes de traitement ont été enregistrées comme ayant été administrées si une patiente recevait même une dose de chimiothérapie ou une première prescription d'hormonothérapie dans l'année suivant le diagnostic; à ce titre, nos données ne reflètent pas l'achèvement du traitement systémique ni le nombre de doses administrées. De ce fait le taux de non-observance de l'hormonothérapie adjuvante doit être déterminé.

La date de début des symptômes de la maladie est rarement connue. Ainsi, le délai entre le diagnostic et le premier traitement a pu être calculé mais pas le délai entre les premiers symptômes et le premier traitement.

Toutes les méthodes utilisées pour estimer la survie nette à partir des données de registres supposent que la mortalité « autres causes » des patients atteints de cancer peut être approchée par la mortalité « toutes causes » de la population générale. Ceci suppose que la part de la mortalité due au cancer étudié représente une faible part de la mortalité « toutes causes » dans la population générale.

La survie nette standardisée pour notre population n'était pas estimable : taux de survie relative spécifique des tranches d'âge 65-74 ans et > 75 ans étaient supérieures à 1, ce qui est expliquée par le nombre restreint des patientes de ces tranches d'âge soit 24 et 14 patientes respectivement, et le nombre réduit de décès chez ces patientes soit 8 décès pour chaque tranche, ainsi que le nombre important des cas censurés lié à la nature de l'approche complète du recrutement des patientes. On s'est satisfait du taux de la survie relative pour la comparaison nationale et internationale.

Malgré les problèmes rencontrés, nous estimons que ces résultats représentent le meilleur résultat possible avec la couverture disponible et la qualité des systèmes d'enregistrement du cancer et des systèmes de statistiques de l'état civil.



## **6. Conclusion et perspectives**

---

## 6.1. Conclusion

---

Le CS continue à constituer à un problème majeur de santé publique, tant à l'échelle mondiale que nationale. Dans notre population, Il est le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez les femmes de Ouargla. Entre 2014 et 2019, 505 cas de CS ont été diagnostiqués dont 98% des cas sont invasifs. L'âge moyen au diagnostic est de 47 ans. Près de 2% des CS sont de stade 0 (carcinome in situ), 38% de stade I, 36% de stade II, 10% de stade III et 4% de stade IV. La survie relative du CS est de 63.9% à 5 ans. Elle est plus basse chez les femmes de 65 ans et plus (17%) que celles de moins de 40 ans (54.5%) et celle des femmes âgées de 40-64 ans (76.6%). Elle dépend par ailleurs du stade de la maladie, la survie étant la plus faible pour les stades IV (12%).

La survie des patients cancéreux constitue avec l'incidence, la prévalence et la mortalité, l'un des indicateurs de base du fardeau du cancer. C'est un indicateur extrêmement important mais complexe. La survie de la population des patients cancéreux reflète les caractéristiques des patients ainsi que l'organisation, l'accessibilité, la qualité et l'efficacité du système de santé. Elle permet aussi d'évaluer les inégalités régionales ou mondiales dans les pratiques de diagnostic et de prise en charge des patients cancéreux.

La surveillance de la santé publique utilisant les données des registres du cancer basés sur la population est un élément clé de la lutte contre le cancer. Les données récoltées en routine dans le registre servent en général à fournir des statistiques générales et sont peu ou pas utilisées par les cliniciens pour évaluer des pratiques locales. L'utilité de la base de données et sa valeur pour les utilisateurs, les sources de rapports et le public dépendent de l'exhaustivité des données soumises.

Il est essentiel de reconnaître les registres de cancer basés sur la population comme des outils essentiels pouvant être utilisés pour évaluer à la fois l'impact des stratégies de prévention du cancer et l'efficacité des systèmes de santé pour tous les patients atteints d'un cancer. Il contribue à des bases de données factuelles de la politique nationale et mondiale de lutte contre le cancer.

Cette étude a permis de faire un état des lieux de la situation épidémiologique et de la prise en charge des patientes atteintes de CS dans la wilaya de Ouargla. Elle a fourni des informations de base aux décideurs politiques afin de mettre en œuvre des stratégies scientifiques de prévention et de contrôle du CS, et aux scientifiques pour servir comme une référence pour d'autres études ultérieures.

Contrairement à ce qui trouvé dans les pays développés, certains pays en développement et quelques wilayas participant à l'enquête internationale de survie (Concord.3), la faible survie du CS chez les patientes de Ouargla, suggère la nécessité d'un effort majeur de recherche pour améliorer le pronostic de ce cancer dans cette région.

Les résultats trouvés soulignent l'importance du diagnostic et du traitement des cas à des stades précoces, augmentant les chances de trouver des tumeurs de petites tailles et empêchant la maladie d'atteindre les ganglions lymphatiques axillaires. C'est grâce au dépistage et à la détection précoce associés à un traitement adapté que la survie a progressé dans les pays développés.

Peu de facteurs de risque du CS sont accessibles à la prévention primaire. Les leviers d'action essentiels résident donc dans un diagnostic précoce, avec une identification des femmes à risque nécessitant une surveillance particulière ou relevant du dépistage organisé, ainsi que dans la poursuite du développement de stratégies thérapeutiques adaptées, notamment pour les formes avancées de CS.

## 6.2. Perspectives

Pour améliorer la surveillance du CS et de la maladie cancéreuse en général, et afin garantir une prise en charge optimale pour les malades atteints par cette pathologie lourde, nous proposons de :

- Récolter des informations complémentaires de la tumeur dans le cadre du fonctionnement du registre du cancer de population pour avoir des informations plus fiables et de qualité reflétant la réalité du cancer dans cette wilaya.
- Poursuivre le suivi de les patientes de cette étude et d'en évaluer la survie à 5 ans et 10 ans.
- Adopter une approche cohorte pour une période de suivi qui comprenait au moins cinq ans après la date de diagnostic de la dernière patiente incluse dans l'étude, permettant aussi de déterminer la survie relative conditionnelle.
- Développer l'étude pour étudier l'effet d'autres facteurs pronostiques afin de guider la mise en place d'approches thérapeutiques plus efficaces pour le CS dans cette région.
- Encourager des études de recherche sur la population basée sur les registres de cancer (descriptive et analytiques).
- Informatiser le système d'information des différentes sources de données du registre du cancer de population (CAC, laboratoires d'anatomie pathologique), à savoir la création d'un registre hospitalier.
- Proposer un modèle type du dossier du patient ou intégrer une fiche de renseignements sociodémographiques, reproductives, clinique, thérapeutique et de suivi afin d'assurer la standardisation et la complétude des informations nécessaires à l'évaluation de la qualité des soins.
- Adopter des indicateurs de qualité de prise en charge des patientes atteintes du CS au niveau des hôpitaux à l'échelle nationale et particulièrement au niveau du CAC de Ouargla, avec une évaluation périodique dont l'objectif est de proposer un feed-back sur la qualité des soins qu'ils dispensent et de les encourager, le cas échéant, à optimiser davantage la qualité de ces soins.

- Réactiver le travail en multidisciplinarité : réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au niveau du CAC de Ouargla.
- Relancer la formation continue en oncologie au profit des médecins généralistes publics et privés, en insistant sur les cancers les plus fréquents à savoir le CS chez la femme
- Lancer sans délai le dépistage national organisé en ciblant les femmes à partir de 40 ans.
- Sensibiliser les femmes pour le diagnostic précoce et le dépistage individuel dans l'attente du lancement du dépistage organisé à travers des campagnes d'information-éducation-communication (IEC) en utilisant tous les moyens communications disponibles.

## **7. Références bibliographiques:**

---

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(4):651-72.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
4. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). *Lancet Lond Engl.* 17 mars 2018;391(10125):1023-75.
5. Pace LE, Keating NL. A Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening Decisions. *JAMA.* 2 avr 2014;311(13):1327-35.
6. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 10 août 2014;5(3):283-98.
7. World Health Organization. Guide to early cancer diagnosis. [Internet]. 2017 [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254500/1/9789241511940-eng.pdf>
8. Zujewski JA, Dvaladze AL, Ilbawi A, Anderson BO, Luciani S, Stevens L, et al. Knowledge Summaries for Comprehensive Breast Cancer Control. *J Glob Oncol* [Internet]. 16 nov 2017 [cité 31 déc 2019];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6180786/>
9. Grafféo N. Méthodes d'analyse de la survie nette : utilisation des tables de mortalité, test de comparaison et détection d'agrégats spatiaux. In 2014.
10. Pohar Perme M, Estève J, Rachet B. Analysing population-based cancer survival – settling the controversies. *BMC Cancer* [Internet]. 3 déc 2016 [cité 5 janv 2020];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5135814/>
11. Swaminathan R and Brenner H . Méthodes statistiques pour l'analyse de la survie au cancer - *SurvCan* [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://survcan.iarc.fr/survivalchap2.php>
12. Danieli C. Contributions méthodologiques à l'estimation de la survie nette : comparaison des estimateurs et tests des hypothèses du modèle du taux en excès [Internet] [phdthesis]. Université Claude Bernard - Lyon I; 2014 [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01199181>
13. Charnigo R. Statistical Methods for Population-Based Cancer Survival in Registry Data. *J Biom Biostat* [Internet]. 2014 [cité 30 déc 2019];05(03). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/statistical-methods-for-population-based-cancer-survival-in-registry-data-2155-6180.1000e129.php?aid=26888>

14. Roche L, Danieli C, Belot A, Grosclaude P, Bouvier A-M, Velten M, et al. Cancer net survival on registry data: Use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2359-69.
15. Dickman PW, Lambert PC, Coviello E, Rutherford MJ. Estimating net survival in population-based cancer studies. *Int J Cancer*. 2013;133(2):519-21.
16. Lambert PC, Dickman PW, Rutherford MJ. Comparison of different approaches to estimating age standardized net survival. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 15 août 2015 [cité 18 sept 2020];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537569/>
17. Anne Cowppli-Bony. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013* [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2013.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim.-partie-1>
18. J E, E B, L R. *Statistical Methods in Cancer Research Volume IV: Descriptive Epidemiology* [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Statistical-Methods-In-Cancer-Research-Volume-IV-Descriptive-Epidemiology-1994>
19. Grosclaude P, Bossard N, Remontet L, Belot A, Arveux P, Bouvier AM, et al. *Survie des patients atteints de cancer en France: Étude des registres du réseau FRANCIM*. Springer Science & Business Media; 2007. 391 p.
20. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. janv 2014;15(1):23-34.
21. B. COUTURAUD, A. FITOUSSI. Anatomie. In: *Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction*. 2011. p. 2.
22. Eburdery H, El Maghrabi H, André A. Chapitre 2 - Anatomie du sein. In: Chavoïn J-P, éditeur. *Chirurgie Plastique et Reconstructive du Sein* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 22 janv 2020]. p. 9- 14. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294713743000027>
23. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.6.3.html>
24. Bouchikhi C. Classification histologique et pathologie moléculaire. [cité 22 sept 2020]; Disponible sur: [https://www.academia.edu/37747089/Classification\\_histologique\\_et\\_pathologie\\_mol%C3%A9culaire](https://www.academia.edu/37747089/Classification_histologique_et_pathologie_mol%C3%A9culaire)
25. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 1 nov 2017;13(11):1387-97.

26. Apantaku LM. Breast Cancer Diagnosis and Screening. *Am Fam Physician*. 1 août 2000;62(3):596-602.
27. ANAES. Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique – correspondance avec le système Birads de l'American College of Radiology. Service des recommandations et références professionnelles. 2002 [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ACR.pdf>
28. Cristina DA, Marc DB, Ahmed DB, Anca DB, Cécile DBF, Françoise DC-L, et al. REFERENTIEL CANCER DU SEIN INVASIF [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2018/02/REFERENTIEL-NORMAND-SEIN-version02-02-18-4.pdf>
29. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*. mai 2013;8(2):149-54.
30. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol*. juin 2010;4(3):192-208.
31. Geffroy D, Doutriaux-Dumoulins I, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Houdebine S, Sagan C, et al. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels. *J Radiol*. oct 2011;92(10):889-98.
32. Makki J. Diversité du carcinome du sein: sous-types histologiques et pertinence clinique. *Clin Med Insights Pathol*. 1 janv 2015;8:CPath.S31563.
33. Jardel P, Alami Z, Vignot S, Creisson A, Danhier S, Geffrelot J, et al. Radiothérapie des cancers du sein inflammatoires. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2018;105(4):415-25.
34. SAGLIER J. Cancer du sein Questions et réponses au quotidien [Internet]. 3e édition. Elsevier; 2009 [cité 22 janv 2020]. (ABREGES). Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294702587X50008>
35. Januškevičienė I, Petrikaitė V. Heterogeneity of breast cancer: The importance of interaction between different tumor cell populations. *Life Sci*. 15 déc 2019;239:117009.
36. Anne Vincent-Salomon. HER2 et cancers du sein. *Corresp En Onco-Théranostic* [Internet]. juin 2012 [cité 25 janv 2020];Vol. I-(n° 2). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18782.pdf>
37. 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 (Paris)*. juin 2015;102(6):S34-46.
38. Freres P, Collignon J, Gennigens C, Scagnol I, Rorive A, Barbeaux A, et al. le cancer du sein «triple négatif». *Rev Med Liège*. :7.
39. Espié M. Prise en charge du cancer du sein. *J Radiol Diagn Interv*. juill 2014;95(7-8):740-4.
40. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. mai 2010;23(2):S60-4.



41. Scoazec J-Y, Sabourin J-C. Septième édition de la classification TNM. *Ann Pathol.* févr 2010;30(1):2-6.
42. OMS | Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie [Internet]. WHO. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/>
43. Sancho-Garnier. *Épidémiologie des cancers du sein.* Presse Médicale. 1 oct 2019;48(10):1076-84.
44. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: an unmet grand challenge in global health. *Lancet Lond Engl.* 25 févr 2017;389(10071):847-60.
45. Ganiy Opeyemi Abdulrahman J. Epidemiology of Breast Cancer in Europe and Africa. *J Cancer Epidemiol* [Internet]. 2012 [cité 21 sept 2020];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368191/>
46. H. Sancho-Garnier, Quels objectifs pour quelles maladies? Les cancers du sein dans le monde, 30es journées de la SFSPM, La Baule, novembre 2008 [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/34700/SFSPM\\_2008\\_22.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/34700/SFSPM_2008_22.pdf?sequence=1)
47. Ghiasvand R, Adami H-O, Harirchi I, Akrami R, Zendehdel K. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? *BMC Cancer.* 19 mai 2014;14:343.
48. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer.* 1 mars 2015;136(5):E359-86.
49. Imen Bannour. Cancer du sein – Épidémiologie – Afrique du Nord. *Article medicale Tunisie.* 2018;Vol 96(010):658-64.
50. Canadian-Cancer-Statistics-2015-FR.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/~media/cancer.Ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-FR.Pdf>
51. Sankaranarayanan R. Un aperçu de la survie au cancer en Afrique, en Asie, dans les Caraïbes et en Amérique centrale: l'intérêt d'investir dans les services de santé contre le cancer. 2011 [cité 30 déc 2019];2. Disponible sur: <https://survcan.iarc.fr/survivalchap32.php>
52. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet Lond Engl.* 8 janv 2011;377(9760):127-38.
53. Hamdan NA, Ravichandran K, Dyab AR. Breast cancer survival in Riyadh, Saudi Arabia, 1994-1996. *IARC Sci Publ.* 2011;(162):179-81.

54. Galant C, Berlière M, Leconte I, Marbaix E. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. /data/revues/17769817/v20i1/S1776981710000076/ [Internet]. 29 mars 2010 [cité 30 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/247619/references/bib7>
55. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
56. Mechita NB, Tazi MA, Er-Raki A, Mrabet M, Saadi A, Benjaafar N, et al. Survie au cancer du sein à Rabat (Maroc) 2005-2008. *Pan Afr Med J* [Internet]. 11 nov 2016 [cité 5 janv 2020];25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5326062/>
57. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology*. 1995;27(3):219-26.
58. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res BCR*. 2007;9(1):R6.
59. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg*. mars 2009;208(3):341-7.
60. C. Cluze. Influence de l'âge au diagnostic sur le pronostic de cancer du sein : bilan de la littérature et considérations méthodologiques. 32es Journées de la SFSPM [Internet]. 2010 [cité 22 sept 2020]; Disponible sur: [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/38706/SFSPM\\_2010\\_69.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/38706/SFSPM_2010_69.pdf?sequence=1)
61. Newman LA, Mason J, Cote D, Vin Y, Carolin K, Bouwman D, et al. African-American ethnicity, socioeconomic status, and breast cancer survival. *Cancer*. 2002;94(11):2844-54.
62. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. oct 2014;25(10):1901-14.
63. McTiernan A. Weight, physical activity and breast cancer survival. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):403-11.
64. Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, Nilbert M, Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*. oct 2016;26(5):804-13.
65. Martínez ME, Unkart JT, Tao L, Kroenke CH, Schwab R, Komenaka I, et al. Prognostic significance of marital status in breast cancer survival: A population-based study. *PLoS ONE* [Internet]. 5 mai 2017 [cité 6 janv 2020];12(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5419505/>

66. Osborne C, Ostir GV, Du X, Peek MK, Goodwin JS. The Influence of Marital Status on the Stage at Diagnosis, Treatment, and Survival of Older Women with Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1 sept 2005;93(1):41-7.
67. Jochems SHJ, Van Osch FHM, Bryan RT, Wesselius A, van Schooten FJ, Cheng KK, et al. Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: a systematic review of current epidemiological literature. *BMJ Open.* 19 2018;8(2):e014530.
68. Weir, R, Day, P, Ali W. Risk factors for breast cancer in women. *NZHTA Report 2007; 10(2).*
69. Advani P, Moreno-Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther.* 2 mai 2014;6:59-71.
70. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
71. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, et al. Risk Factors of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asia Pac J Public Health.* 1 sept 2013;25(5):368-87.
72. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* avr 2017;7(1):44877.
73. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 21 juill 2005;353(3):229-37.
74. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2018;25(3):259-67.
75. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2012;133(3):1097.
76. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 27 oct 2001;358(9291):1389-99.
77. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* mars 1998;62(3):676-89.
78. V Beral, D Bull, K Pirie, G Reeves. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* nov 2012;13(11):1141-51.
79. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer.* 15 nov 1990;46(5):796-800.
80. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive Risk Factors in a Prospective Study of Breast Cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 15 avr 1994;139(8):819-35.

81. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: Lancet Lond Engl. 20 juill 2002;360(9328):187-95.
82. Gompel A. Hormones et cancers du sein. Presse Médicale. 1 oct 2019;48(10):1085-91.
83. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet Lond Engl. 28 2019;394(10204):1159-68.
84. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer . Br J Cancer. 18 nov 2002;87(11):1234-45.
85. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. Int J Cancer. 2005;117(4):619-28.
86. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Res Treat. 1 févr 2013;137(3):869-82.
87. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw K-T, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). Int J Cancer. 20 sept 2004;111(5):762-71.
88. Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, Tjønneland A, et al. Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. Am J Clin Nutr. 1 févr 2013;97(2):344-53.
89. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Am J Clin Nutr. 1 juill 2014;100(suppl\_1):394S-398S.
90. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, Rabstein S, Harth V, Pesch B, et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. Eur J Epidemiol. 1 avr 2018;33(4):369-79.
91. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. Nutrients [Internet]. 3 juill 2019 [cité 7 janv 2020];11(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682953/>
92. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. Am J Epidemiol. 15 déc 2016;184(12):884-93.
93. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 03 2019;322(9):857-67.

94. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 nov 2018;16(11):1362-89.
95. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mars 2004;22(6):1055-62.
96. de Hercé I, Bour C, Faure S. Regards croisés sur le dépistage du cancer du sein. *Actual Pharm*. 1 sept 2016;55(558):35-7.
97. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 28 juill 2011;343:d4411.
98. Pc G, Kj J. Screening for breast cancer with mammography [Internet]. Vol. 2013, The Cochrane database of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737396/>
99. Martine Bomb, Samantha Harrison, Sara Hiom, Nick Ormiston-Smith. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet*. nov 2012;380(9855):1778-86.
100. Pace LE, Keating NL. A Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening Decisions. *JAMA*. 2 avr 2014;311(13):1327-35.
101. Bitencourt AG, Rossi Saccarelli C, Kuhl C, Morris EA. Breast cancer screening in average-risk women: towards personalized screening. *Br J Radiol*. nov 2019;92(1103):20190660.
102. Epidémiologie et prise en charge du cancer du sein en Valais 2008-2010, Konzelmann I, Chiolero A, Observatoire valaisan de la santé (OVS), Sion, 2014.
103. Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière, éditeur. Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein. 2016.
104. Fuller MS, Lee CI, Elmore JG. Breast Cancer Screening: An Evidence-Based Update. *Med Clin North Am*. mai 2015;99(3):451-68.
105. Roulot A, Héquet D, Guinebretière J-M, Vincent-Salomon A, Lerebours F, Dubot C, et al. Hétérogénéité tumorale des cancers du sein. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 nov 2016;74(6):653-60.
106. Clere N. Les traitements du cancer du sein. *Actual Pharm*. 1 sept 2016;55(558):20-5.
107. Gonçalves A. Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs et triple-négatifs. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2016;103(6):S76-89.
108. Saltel-Fulero A, Donnadiou A, Leman-Detours S, Cottu P. Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2016;103(1):104-12.

109. IARC Publications Website - Enregistrement des Cancers : Principes et Méthodes [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Enregistrement-Des-Cancers-Principes-Et-M%C3%A9thodes-1996>
110. Fritz AG. International classification of diseases for oncology: ICD-O [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1681147>
111. Download CanReg5 by International Association of Cancer Registries [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://canreg5.software.informer.com/download/>
112. OMS. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité [Internet]. 2011 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_fr.pdf](https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf)
113. Bossard N, Remontet L, Jooste V, Monnereau A, Belot A, Roche L, et al. - Survie nette concept, estimation et illustration .pdf [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2013/43-44-45/pdf/2013\\_43-44-45\\_2.pdf](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2013/43-44-45/pdf/2013_43-44-45_2.pdf)
114. Giorgi R, Armanet A, Gouvernet J, Bonnier P, Fieschi M. Revue comparative des modèles régressifs de survie brute et de survie relative. Rev D'Épidémiologie Santé Publique. sept 2005;53(4):409-17.
115. Allemani C, Harewood R, Johnson CJ, Carreira H, Spika D, Bonaventure A, et al. Population-Based Cancer Survival in the United States: Data, Quality Control, and Statistical Methods. Cancer. 15 déc 2017;123(Suppl 24):4982-93.
116. relsurv.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://cran.r-project.org/web/packages/relsurv/relsurv.pdf>
117. Ibrahim RI. Expanding an Abridged Life Table Using the Heligman-Pollard Model. MATEMATIKA. 2008;24:11.
118. MortPak - Le progiciel des Nations Unies pour la mesure de la mortalité | Division de la population des Nations Unies | Département des affaires économiques et sociales [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/mortality/mortpak.asp>
119. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. Eur J Cancer. oct 2004;40(15):2307-16.
120. Organisation mondiale de la santé. Prévention et lutte contre le cancer dans le contexte d'une approche intégrée: rapport du Secrétariat. Genève: OMS; 2016. [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB140/B140\\_31-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_31-en.pdf)
121. atlas\_est\_final\_new.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2019]. Disponible sur: [http://www.ennoursetif.org/files/atlas\\_est\\_final\\_new.pdf](http://www.ennoursetif.org/files/atlas_est_final_new.pdf)
122. Hammouda PD. Registre des Tumeurs de la wilaya d'Alger. Année 2017. Inst Natl Santé Publique. 2019;33.

123. Abdelhak Lakehal. Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine; Algérie - Année 2014 [Internet]. ResearchGate. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/322234958\\_Rapport\\_Registre\\_du\\_cancer\\_de\\_population\\_de\\_la\\_wilaya\\_de\\_Constantine\\_Algerie\\_-\\_Annee\\_2014](https://www.researchgate.net/publication/322234958_Rapport_Registre_du_cancer_de_population_de_la_wilaya_de_Constantine_Algerie_-_Annee_2014)
124. Mokhtar HAMDY CHERIF. Premier Atlas Cancer 2014-2016. Réseau Est et Sud Est Des Registres du Cancer 2014 2016 [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: [http://www.ennoursetif.org/files/atlas\\_est\\_final\\_new.pdf](http://www.ennoursetif.org/files/atlas_est_final_new.pdf)
125. Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2014;50(10):1808-18.
126. Corbex M, Harford JB. Perspectives on breast cancer in Arab populations. *Lancet Oncol*. 1 déc 2013;14(13):e582.
127. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 oct 2015;24(10):1495-506.
128. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al., SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: </import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
129. Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, Rodríguez-Barranco M, Del Moral R, Arribas-Mir L, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* [Internet]. 2 août 2018 [cité 26 août 2019];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090958/>
130. Li T, Mello-Thoms C, Brennan PC. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2016;159(3):395-406.
131. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A-M, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 01 2018;124(13):2785-800.
132. 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.
133. Lanta Q, Arveux P, Asselain B. Épidémiologie et spécificités socioculturelles de la femme jeune atteinte de cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2019;106(12):S4-9.
134. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*. Inc. 2019

135. Fleurier C, Pilloy J, Chas M, Cirier J, Jourdan ML, Arbion F, et al. Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. févr 2018;46(2):105-11.
136. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. juin 2009;36(3):237-49.
137. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol*. 1 sept 2009;100(3):248-51.
138. ENQUETE STEPwise ALGERIE 2016-2017 : Meilleure connaissance du profil de sante des Algériens pour les facteurs de risque des maladies non transmissibles [Internet]. Regional Office for Africa. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/media-centre/events/enquete-stepwise-algerie-2016-2017-meilleure-connaissance-du-profil-de-sante>
139. Davidson A, Chia S, Olson R, Nichol A, Speers C, Coldman AJ, et al. Stage, treatment and outcomes for patients with breast cancer in British Columbia in 2002: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 7 nov 2013;1(4):E134-41.
140. Bouvier A-M, Delafosse P, Jéhannin-Ligier K, Molinié F. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum /Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim, France 2018.
141. Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1 mars 2013;132(5):1170-81.
142. Maajani K, Khodadost M, Fattahi A, Pirouzi A. Survival rates of patients with breast cancer in countries in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. 24 févr 2020;26(2):219-32.
143. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. juin 2013;108(11):2205-40.
144. Dimitri Lastier, Emmanuelle Salines, Agnès Rogel. Programme de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2010, évolutions depuis 2006 [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/programme-de-depistage-du-cancer-du-sein-en-france-resultats-2010-evolutions-depuis-2006](#)
145. Unger-Saldaña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 10 août 2014;5(3):465-77.
146. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 août 2019;30(8):1194-220.



147. Bouchbika Z, Serhier Z, Sahraoui S, Bennani-Othmani M, Benider A. Stade du cancer du sein lors du diagnostic : impact des campagnes de sensibilisation. *Prat Organ Soins*. 2012;Vol. 43(4):269-75.
148. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleczeck B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer*. 1 oct 2015;51(15):2191-205.
149. Zadnik V, Žagar T, Žakelj MP. Cancer Patients' Survival: Standard Calculation Methods And Some Considerations Regarding Their Interpretation. *Slov J Public Health*. 11 févr 2016;55(2):144-51.
150. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 15 2019;144(6):1251-61.
151. Nematollahi S, Ayatollahi SMT. A comparison of breast cancer survival among young, middle-aged, and elderly patients in southern Iran using Cox and empirical Bayesian additive hazard models. *Epidemiol Health [Internet]*. 16 oct 2017 [cité 28 mars 2020];39. Disponible sur: <http://www.e-epih.org/journal/view.php?number=935>
152. Chitapanarux I, Sripan P, Somwangprasert A, Charoentum C, Onchan W, Watcharachan K, et al. Stage-Specific Survival Rate of Breast Cancer Patients in Northern Thailand in Accordance with Two Different Staging Systems. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2019;20(9):2699-706.
153. Joko-Fru WY, Miranda-Filho A, Soerjomataram I, Egue M, Akele-Akpo M, N'da G, et al. Breast cancer survival in sub-Saharan Africa by age, stage at diagnosis and human development index: A population-based registry study. *Int J Cancer*. 1 mars 2020;146(5):1208-18.
154. Maajani K, Jalali A, Alipour S, Khodadost M, Tohidinik HR, Yazdani K. The Global and Regional Survival Rate of Women With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. juin 2019;19(3):165-77.
155. Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. *Br J Cancer*. 19 mars 2013;108(5):1195-208.
156. Allemani C, Storm H, Voogd AC, Holli K, Izarzugaza I, Torrella-Ramos A, et al. Variation in 'standard care' for breast cancer across Europe: A EUROCORE-3 high resolution study. *Eur J Cancer*. 1 juin 2010;46(9):1528-36.
157. Jack RH, Davies EA, Møller H. Breast cancer incidence, stage, treatment and survival in ethnic groups in South East England. *Br J Cancer*. 10 févr 2009;100(3):545-50.
158. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 1 oct 2010;123(3):627-35.

## **8. Annexes :**

---

## Annexe A : Arrêté de création du registre

Arrêté ministériel n° 22 du 18 février 2014 portant création, fonctionnement et organisation du registre de cancer de population :

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE LA SANTE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE**

**ARRETE N° 9< DU 17 FÉVRIER 2014 PORTANT CREATION, FONCTIONNEMENT ET ORGANISATION DU REGISTRE DU CANCER DE POPULATION**

**Le secrétaire général,**

- Vu la loi n° 85-05 du 26 djoumada El Aoula 1405 correspondant au 16 février 1985, modifiée et complétée, relative à la protection et à la promotion de la santé,
- Vu le décret exécutif n°93-153 du 08 Moharam 1414 correspondant au 28 juin 1993 portant création du Bulletin Officiel du Ministère de la Santé et de la Population,
- Vu la loi n° 12-07 du 28 Rabie El Aouel 1433 correspondant au 21 février 2012 relative à la wilaya ;
- Vu le décret présidentiel n°13-312 du 5 Dhou El Kaâda 1434 correspondant au 11 septembre 2013 portant nomination des membres du Gouvernement;
- Vu le décret exécutif n°11-379 du 25 dhou elhidja 1432 correspondant au 21 novembre 2011 fixant les attributions du Ministre de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière,
- Vu le décret exécutif n°11-380 du 25 dhou elhidja 1432 correspondant au 21 novembre 2011 portant organisation de l'administration centrale du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
- Vu l'arrêté n° 08 du 14 janvier 2013 portant création du collège national d'experts et des comités d'experts en santé.

### ARRETE

**ARTICLE 1.** Il est créé au niveau de chaque wilaya, un registre du cancer de population dénommé, ci-après, le « Registre ».

**ARTICLE 2.** Le Registre est chargé de procéder à la collecte, au stockage et à l'interprétation des données relatives aux malades atteints de cancer dans un territoire donné.

**ARTICLE 3 :** Le Registre est positionné au niveau du Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive des CHU et des EPH chef-lieu des wilayas non dotées de CHU à l'exception de la wilaya d'Alger où il est positionné au niveau de l'INSP.

**ARTICLE 4 :** Les missions du Registre sont de :

- assurer l'enregistrement exhaustif et prospectif de tous les cancers de la wilaya dans sa limite géographique,
- fournir des données fiables et standardisées des cancers de la wilaya,
- constituer une banque de données utiles pour les décideurs, les prestataires et les chercheurs,
- susciter et conduire des études épidémiologiques visant à vérifier certaines hypothèses étiologiques,
- étudier la tendance de l'incidence de la mortalité et de la survie,
- estimer les besoins et prévisions en soins et les coûts financiers

**ARTICLE 5 :** Le Registre est placé sous la responsabilité du chef de service d'épidémiologie et de médecine préventive des établissements où il est positionné.

**ARTICLE 6 :** Le Directeur de la Santé et de la Population de wilaya est tenu à ce que les établissements dont relève le Registre soient dotés en moyens humains et matériels pour son bon fonctionnement.

**ARTICLE 7 :** Le fonctionnement du registre nécessite les moyens humains et matériels suivants :

- au minimum de (2) deux médecins et (2) deux techniciens,
- un microordinateur,
- le logiciel standardisé spécifique recommandé par l'OMS,
- un véhicule chaque fois que de besoin pour le recueil actif des données,
- des moyens de communication et de reprographie.

**ARTICLE 8 :** Les responsables des services chargés de l'exploration, du diagnostic, du traitement et du suivi de la maladie cancéreuse du secteur public, parapublique et privé sont tenus de faciliter l'accès à l'information aux personnels chargés du Registre

**ARTICLE 9 :** Le fonctionnement du Registre demande une rigueur éthique, les données nominatives qui relèvent de la maladie sont répertoriés dans un fichier spécial et confidentiel.

**ARTICLE 10 :** Les Registres sont organisés en un réseau national dénommé « Réseau National des Registres du Cancer de Population ».

**ARTICLE 11 :** La coordination du Réseau National des Registres du Cancer de Population est placée auprès de la Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé chargée de consolider les données de la situation du cancer à l'échelle nationale.

**ARTICLE 12 :** Le responsable du Registre est tenu de transmettre à la Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé :

- un rapport trimestriel sur les données de la situation du registre du cancer de la wilaya
- un rapport annuel des données d'incidence du cancer

**ARTICLE 13 :** Le présent arrêté sera publié au Bulletin Officiel du Ministère de la Santé et de la Population.



**Etude de survie du cancer du sein dans la wilaya de Ouargla**  
**Fiche d'enquête**

**Identification**

Nom : .....	Numéro d'identification  _ _ _ _ _ _ _
Prénom : .....	N° dossier patient  _ _ _ _ _ _ _

**A. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES**

1. Date de naissance : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| | age |\_|\_|

2. Lieu de naissance : ville ..... wilaya .....

3. Nombre d'années passées dans ce lieu après la naissance: |\_|\_|.

4. Lieu de résidence: ville .....

5. Nombre d'années passées dans ce lieu: |\_|\_|

6. type :  Urbaine  rurale  inconnue

8. Peau noire :  Oui  Non  inconnue

9. Mariage consanguin des parents :  Oui  Non  inconnue

10. Si Oui , type de consanguinité : .....

11. niveau scolaire :  
 Analphabète  primaire  moyen  secondaire  universitaire

12. Statut marital :  
 Célibataire  Mariée  Divorcée  Veuve  inconnue

13. Activité professionnelle :  
 Active  retraitée  femme au foyer  inconnue

14. travail de nuit :  Oui  Non  inconnu  
Si Oui nombre d'années |\_|\_| Nombre de jours/ semaine : |\_|

**B. ANTECEDENTS MEDICAUX :**

1. Avez-vous déjà pris des médicaments au cours de votre vie sur une base régulière ?  
 Oui  non  inconnu  
Médicaments.....de..... (an) à..... (an)

2. Avez-vous déjà eu des problèmes médicaux qui ont nécessité une hospitalisation ?  
 Oui  non  inconnu  
Lequel ..... A..... (an)

3. êtes-vous diabétique ?  Oui  non  inconnu  
Si Oui depuis quand ? (nombre d'années) |\_|\_|

4. êtes-vous hypertendue ?  Oui  non  inconnu  
Si Oui depuis quand ? (nombre d'années) |\_|\_|

**C. Antécédents chirurgicaux :**

1. Avez-vous déjà été opéré du sein ?  Oui  non  inconnu  
 Si oui  cytoponction / biopsie  tumeur bénigne  suspicion cancer  
 Traumatisme  inconnu

2. Y'a-t-il un membre de votre famille au premier degré (la mère et/ou une sœur) qui a été opéré pour le sein ?  Oui  non  inconnu  
 Si oui, quel est le lien de parenté ? .....

4. Avez-vous déjà eu une chirurgie au niveau des ovaires ?  Oui  non  inconnu

5. Avez-vous eu une chirurgie aux autres organes reproducteurs : trompes, utérus, col de l'utérus ?  Oui  non  inconnu

**D. Histoire de fertilité**

1. A quel âge avez-vous eu vos premières menstruations ? |\_|\_|

2. Au cours de votre vie adulte, votre cycle était-il :  
 Toujours régulier  parfois régulier  jamais régulier

3. En moyenne, quelles était la durée de votre cycle (en jours) ? |\_|\_|

4. Vos menstruations ont elles cessé ?  Oui  non

5. Si oui, à quel âge? |\_|\_|

6. Vos menstruations ont elles cessé ?  
 Naturellement  Chirurgicalement  Par chimiothérapie  autres

7. Avez-vous déjà été enceinte ?  Oui  non

8. Si oui, à quel âge la première grossesse à terme |\_|\_|

9. combien vous avez d'enfants |\_|\_|

10. Avez-vous de la difficulté à allaiter par manque de lait ?  
 Non  Oui si Oui : Pour quel enfant (Encerclez chacun des enfants)

	1	2	3	4	5	6	7	8
--	---	---	---	---	---	---	---	---

11. Avez-vous reçu une médication pour arrêter la montée du lait ?  Non  Oui  
 Si oui, Nom du produit .....

**E. Prise d'hormones**

**E.1. Pour infertilité**

1. Avez-vous déjà consulté un médecin pour des problèmes de fertilité ou des difficultés à mener à terme une grossesse (ex : multiples fausses couches)  
 Oui  Non

2. Si oui décrire le problème.....

3. Avez-vous déjà pris des médicaments pour augmenter vos chances de devenir enceinte ?  
 Oui  non

4. Si oui, dites nous :

nom du médicament	Age de début	Durée mois

**E.2. Pour contraceptifs**

1. Avez-vous déjà pris des contraceptifs :  Oui  non

2. Si oui dites nous pendant combien vous l'avez pris. |\_|\_|ans  
 Mode de contraception :  Pilule  implant  injection

3. Prenez vous actuellement des contraceptifs ?  Oui  non

4. Si oui, nom du contraceptif et forme : .....Dose : .....

### E.3. Pour la ménopause

1. Avez-vous déjà pris des hormones de remplacement pour la ménopause?  Oui  non

2. Si oui, dites nous le nom de l'hormone.....

3. Prenez vous actuellement des hormones ?  Oui  non

### F. Habitudes alimentaires

1. Avez-vous des préférences alimentaires particulières ?  Oui  non

Si oui, lesquelles ?.....

2. Avez-vous une intolérance à un aliment ou plat particulier ?  Oui  non

Si oui, lequel ?.....

3. Prenez vous vos repas de façon régulière dans la journée ?  Oui  non

Si non, quel est votre repas de base dans la journée ?

Petit-déjeuner  déjeuner  diner  autre .....

### G. Exposition à certains produits

#### G.1. Tabac

1. êtes-vous :  fumeuse active  passive  ancienne  non fumeuse

2. Si active, combien de paquet de cigarettes fumiez-vous par semaine ? |\_|

3. Avez-vous fumé durant vos grossesses ?  Oui  non

4 Si oui ? Lesquelles : 1 2 3 4 5 6 7 8

5. Pendant vos grossesses, étiez-vous une fumeuse passive ?  Oui  non

#### G.2. Alcool

1. Buvez-vous des boissons alcoolisées ?  Oui  non

2. Si oui, actuellement en moyenne à quelle fréquence buvez-vous par semaine ? |\_|

#### G.3 Café

1. Avez-vous déjà bu du café régulièrement?  Oui  non

2. À quel âge avez-vous commencé à boire du café ? |\_|\_|

3. Buvez-vous toujours du café ?  Oui  non

4. À quel âge avez-vous cessé de boire du café |\_|\_|

5. En moyenne, combien de tasse de café par jour buvez-vous ou buviez-vous? |\_|

#### G.4 Thé

1 Avez-vous déjà bu du thé régulièrement?  Oui  non

2 À quel âge avez-vous commencé à boire du thé ? |\_|\_|

3 Buvez-vous toujours du thé ?  Oui  non

4 À quel âge avez-vous cessé de boire du thé |\_|\_|

5 En moyenne, combien de tasse de thé par jour buvez-vous ou buviez-vous? |\_|

### J. Examen clinique :

1. taille (cm) |\_|\_|\_| 2. Poids actuel (kg) |\_|\_|\_| 3. Tour de taille (cm) |\_|\_|\_|

4. Tour de hanche (cm) |\_|\_|\_| 5. tension artérielle |\_|\_| / |\_|\_|

### G. Examen biologique

Glycémie (g/l) |\_|\_|\_| Cholestérol (g/l) |\_|\_|\_| Triglycérides (g/l) |\_|\_|\_|

Groupe sanguin ..... Hémoglobine.....



## K. DIAGNOSTIC

Date du diagnostic : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Circonstances du diagnostic :

- Clinique     imagerie systématique     dépistage organisé     dépistage individuel  
 Chirurgie prophylactique     diagnostic sur métastase     inconnue

Imagerie :  désorganisation architecturale     nodule     micro-calcifications Isolées

Clinique : Motif de consultation ?

- Nodule ou masse  
 Modification de la peau de sein et/ou du mamelon  
 Une fatigue ou un amaigrissement sans raison apparente  
 Gonflement d'une partie du sein sans masse distincte  
 Irritation ou irrégularité de la peau  
 Une douleur ou rétraction du mamelon  
 Une rougeur, la peau du sein et du mamelon qui pèle  
 Autres : .....

Côté :  droit     gauche     bilatéral     inconnu.

Stade TNM T \_\_\_/ N \_\_\_/ M \_\_\_/

## SUIVI

Date dernières nouvelles : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Etat :     vivante     Décédée     inconnu

Source d'information :  mairie     certificat de décès     dossier médical     inconnue

Cause du décès :     CS     autre     inconnue

## L. Histologie

**Classification histologique** : .....

**CIM10** : \_C/\_5/\_0/\_ . \_/\_/ **CIM-O** : \_/\_/\_/\_/\_/\_ . \_/\_/\_/

**Siège de la lésion** :  mamelon/aréole  région rétromamelonnaire  Q supéro-interne  Q inféro-interne  Q supéro-externe  Q inféro-externe  prolongement axillaire  région profonde du sein  sein SAI

**Nombre de ganglions prélevés** : |\_|\_| | **Nombre de ganglions envahis** : |\_|\_| |

**Technique ganglion sentinelle**:  oui  non  non précisé

**Taille macroscopique de la tumeur (mm)**: |\_|\_|\_| |

**Grade histopronostique (SBR, EE ou grade de Nottingham)** :

grade 1  grade 2  grade 3  non applicable  inconnu

**Extension loco-régionale** :  oui  non  non précisé

**Extension type** :  mamelon/peau micro  peau/mamelon macro  muscle

extension micro péri T  intragalactophorique péri T  contingent intra canalaire massif/invasif  diffus/mastopathie uniquement micro-foyers  diffusion glande massive

**Type de métastase** :

inconnu  os  cerveau  plèvre  péritoine  poumons  peau  œil/orbite  foie  ganglions  moelle  multiples  autres

### AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES

Récepteurs hormonaux :

- RO :  Positive  Négative  inconnu % : \_\_\_/\_/ Intensité : \_/

- RP :  Positive  Négative  inconnu % : \_\_\_/\_/ Intensité : \_/

Expression de HER2 :  0  1+  2+  3+  non fait

Autres marqueurs hormonaux recherchés (Ki67, ...):  oui  non  non fait

si oui, le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_



### Classification TNM du CS, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

#### Tumeur Primaire T

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome *in situ*

Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*

Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*

Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

T1a :  $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$  dans sa plus grande dimension

T1b :  $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

T1c :  $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T2** :  $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur  $> 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

T4c : T4a + T4b

**T4d** : cancer inflammatoire

#### Ganglions lymphatiques régionaux pN

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2 \text{ mm}$  (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2 \text{ mm}$  et  $\leq 2 \text{ mm}$

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

#### **Métastases à distance (M)**

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

#### **Classification par stade UICC**

**0** Tis N0 M0

**I** T1 N0 M0

**IIA** T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

**IIB** T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

**IIIA** T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 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

## Annexe E : CIM 10 du Sein

---

### CIM 10 du Sein de C50.0 à C50.9

- C50.0
  - Mamelon
  - Aréole
- C50.1
  - Région centrale du sein
  - Région rétromamelonnaire
- C50.2 Quadrant supéro-interne du sein
- C50.3 Quadrant inféro-interne du sein
- C50.4 Quadrant supéro-externe du sein
- C50.5 Quadrant inféro-externe du sein
- C50.6 Prolongement axillaire du sein
- C50.8 Lésion à localisations contiguës du sein
  - Partie interne du sein
  - Partie inférieure du sein
  - Partie médiane du sein
  - Partie externe du sein
  - Partie supérieure du sein
- C50.9 Sein SAI (à l'exclusion de la peau du sein C44.5)
  - Glande mammaire

## Annexe F : Classification histologique des CS

Type	Classification
Carcinome invasif de type no spécifique (NST)	8500/3
Carcinome pléomorphe	8522/3
Carcinome à cellules géantes stromales ressemblant à des ostéoclastes	8035/3
Carcinome à caractéristiques choriocarcinomateuses	
Carcinome à caractéristiques mélaniques	
Carcinome lobulaire invasif	8520/3
Carcinome lobulaire classique	
Carcinome lobulaire solide	
Carcinome lobulaire alvéolaire	
Carcinome lobulaire pléomorphe	
Carcinome tubulolobulaire	
Carcinome lobulaire mixte	
Carcinome tubulaire	8211/3
Carcinome de Cribriform	8201/3
Carcinome mucineux	8480/3
Carcinome à caractéristiques médullaires	
Carcinome médullaire	8510/3
Carcinome médullaire atypique	8513/3
Carcinome invasif NST avec caractéristiques médullaires	8500/3
Carcinome avec différenciation apocrine	
Carcinome à différenciation chevalière-anneau	
Carcinome micropapillaire invasif	8507/3
Carcinome métaplasique sans type particulier	8575/3
Carcinome adénoquameux de bas grade	8570/3
Carcinome métaplasique ressemblant à une fibromatose	8572/3
Carcinome épidermoïde	8070/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome métaplasique avec mésenchymateux	
différenciation	
Différenciation chondroïde	8571/3
Différenciation osseuse	8571/3
Autres types de différenciation mésenchymateuse	8575/3
Cancer métaplasique mixte	8575/3
Carcinome myoépithélial	8982/3
Tumeurs épithéliales-myoépithéliales	
Adénomyépithéliome avec carcinome	8983/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Types rares	
Carcinome avec des caractéristiques neuroendocrines	
Tumeur neuroendocrine bien différenciée	8246/3
Carcinome neuroendocrinien peu différencié (carcinome à petites cellules)	8041/3
Carcinome avec différenciation neuroendocrine	8574/3
Carcinome sécrétoire	8502/3
Carcinome papillaire invasif	8503/3
Carcinome à cellules aciniques	8550/3
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome polymorphe	8525/3
Carcinome oncocytaire	8290/3

## Annexe G : Standard ICSS

### Types de poids utilisés selon le cancer (standard ICSS)

Cancers	Type de poids
Lèvre, langue, cavité orale, glandes salivaires, oropharynx, hypopharynx, tête et cou, oesophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, côlon-rectum, foie, voies biliaires, pancréas, fosses nasales, sinus annexes de la face, oreille moyenne et interne, larynx, poumon, mésothéliome de la plèvre, sarcomes des tissus mous, <b>sein</b> , vulve et vagin, corps utérin, ovaire, pénis, rein, vessie, voies urinaires hautes, mélanome de l'oeil, lymphomes malins non hodgkiniens LLC/L. lymphocytaire L. folliculaires, L. diffus à grandes cellules B, L. lympho-plasmocytaire / M. de Waldenström, myélome multiple & plasmocytome, autres LNH B à cellules matures, LNH T/NK à cellules matures, leucémies aiguës myéloïdes, syndromes myéloprolifératifs chroniques, leucémie myéloïde chronique (LMC), autres syndromes myéloprolifératifs chroniques, syndromes myélodysplasiques	1
Nasopharynx, sarcomes des tissus mous, mélanome de la peau, mélanome de la peau C80, col utérin, système nerveux central, thyroïde	2
Testicule, lymphome de Hodgkin, leucémies/lymphomes lymphoblastiques à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	3
Prostate	prostate

### Distribution des poids selon l'âge (standard ICSS)

Type de poids	Âge	Poids %
1	[15;45[	7
	[45;55[	12
	[55;65[	23
	[65;75[	29
	[75;++[	29
2	[15;45[	28
	[45;55[	17
	[55;65[	21
	[65;75[	20
	[75;++[	14
3	[15;45[	60
	[45;55[	10
	[55;65[	10
	[65;75[	10
	[75;++[	10
Prostate	[15;55[	19
	[55;65[	23
	[65;75[	29
	[75;85[	23
	[85;++[	6



Nom et Prénom : Hocine BOUAZIZ

Titre : **ETUDE DE SURVIE DU CANCER DU SEIN DANS LA WILAYA DE OUARGLA de 2014 à 2019**

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en  
Sciences Médicales en Epidémiologie

### Résumé

**Introduction** : Le cancer du sein (CS) constitue un problème majeur de santé publique. C'est le cancer le plus diagnostiqué chez la femme, il est ainsi la principale cause de décès par cancer, En Algérie le CS représente plus de 40% des cancers enregistrés chez les femmes en 2018, également il était le cancer le plus meurtrier chez les femmes avec plus de 25% des décès par cancer. A notre connaissance, aucune étude n'a abordé le sujet de la survie et les facteurs pronostiques du CS au niveau du sud Algérien. Notre objectif était d'estimer les probabilités de survie à 1, 3 et 5 ans après un diagnostic de CS chez les femmes dans la wilaya de Ouargla.

**Matériel et méthode** : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive de survie rétrospective basée sur les nouveaux cas de CS enregistrés chez les femmes, par le registre du cancer de la wilaya de Ouargla durant la période allant du 01/01/2014 jusqu'à 31/12/2019. L'analyse de la courbe de survie en fonction des principaux facteurs pronostiques est faite selon la méthode de Kaplan Meier avec comparaison par le test de Log-rank, complétée par une étude multivariée par régression selon le modèle de Cox.

**Résultats** : 452 patientes ont été suivies. Le recul moyen était de 26,08 mois (0–72 mois). La survie nette 5 à ans était de 63.9 %. En analyse multivariée, le risque de décès augmentait avec l'âge (RR = 3.84 et 1.63 pour les tranche d'âge > 65 ans et < 40 ans respectivement, par rapport à la tranche d'âge 40-64 ans), avec la taille de la tumeur (RR = 3.91 et 3.47 pour la taille T4 et T3 respectivement par rapport à la taille T2), avec le stade d'adénopathies (RR = 4.65, 3.68 et 2.68 pour les N3, N2 et N1 respectivement par rapport à N0), et avec la présence de métastases (RR = 3.4).

**Conclusion** : le taux de la survie nette à 5 ans était inférieur au taux national estimé à 77%. Ce taux relativement faible s'expliquerait en grande partie par le retard diagnostique où 20% des patientes ont été diagnostiquées à un stade métastatique. C'est grâce au dépistage et à la détection précoce associés à un traitement adapté que la survie a progressé dans les pays développés. Il est temps de lancer sans délai le dépistage organisé dans notre pays.

**Mots clés** : cancer du sein, survie relative, registre du cancer, facteur pronostique

**Directeur de thèse** : Pr. Nadir BOUSSOUF - Université Constantine 3

**Année Universitaire** : 2020-2021