



**Université Salah BOUBNIDER - Constantine 3 -**  
**Faculté de Médecine**  
**Département de Médecine**

**THÈSE**

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales

**Évaluation du schéma « dose-dense » en néoadjuvant dans les  
cancers du sein non métastatiques**

Présentée par

Dr SEBIA Rym  
Maitre assistante en oncologie médicale

**Devant le jury composé de :**

Professeur SADOUKI Mohamed	Faculté de médecine Alger 1	Président
Professeur BENSALEM Assia	Faculté de médecine Constantine 3	Directrice
Professeur BENBRAHIM Wassila	Faculté de médecine Batna 2	Examinateuse
Professeur AMMARI Abdelaziz	Faculté de médecine Constantine 3	Examinateur
Professeur BRAIKIA Rifka Sihem	Faculté de médecine Alger 1	Examinateuse
Professeur BOUZITOUNA Rédha	Faculté de médecine Constantine 3	Examinateur

Année universitaire

**2024-2025**

## **DÉDICACES**

*À mes très chers parents ;*

*Il n'y a pas de mots assez forts pour vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude.*

*C'est pour vous et surtout grâce à vous que cette thèse a vu le jour.*

*Votre soutien, votre confiance en moi et vos sacrifices ont été ma force pour continuer et ne jamais baisser les bras.*

*Vous m'avez appris la persévérance, l'humilité, le respect, le sens du devoir et surtout la valeur d'un travail bien fait.*

*Vous avez toujours su me motiver quand l'élan manquait et surtout me rappeler ce que j'étais capable d'accomplir.*

*Chaque page de ce manuscrit est empreinte de vos encouragements.*

*Sans vous, je ne serais là où je suis,*

*je vous dédie entièrement ce travail qui est le fruit de tout ce que vous m'avez transmis.*

*Merci pour tout.*

*À mes chers frères, Seif Eddine et Adam ;*

*Je tiens à vous remercier du fond de mon cœur d'avoir toujours été présents à mes côtés, sans aucune retenue et à chaque fois que j'avais besoin de vous,*

*Vous étiez toujours prêts à m'apporter votre soutien et votre aide inconditionnelle et ce dans toutes circonstances,*

*Votre présence à mes côtés est ma fierté.*

*Je vous suis éternellement reconnaissante et vous dédie ce travail.*

*À mon cher mari, Riadh ;*

*Cette thèse tu l'as vécu à mes côtés, dans les moments de doute et de faiblesse, tu as su être patient et compréhensif ;*

*Tu as supporté mes longues heures de travail sans jamais me juger ni me le reprocher ;*

*Tu as su m'épauler et m'encourager.*

*Je te remercie pour tout et te dédie ce travail.*

## REMERCIEMENTS

À notre maître, Professeur **BENSALEM Assia**, Professeur en oncologie médicale à la faculté de médecine - Constantine 3 :

De m'avoir fait honneur en acceptant d'être ma directrice de thèse, je tiens à lui témoigner ma profonde gratitude pour sa disponibilité constante, ses conseils avisés, sa patience, ses encouragements et son accompagnement rigoureux tout au long de ce travail.

Son exigence et ses compétences scientifiques ont grandement contribué à l'aboutissement et à la réalisation de ce projet, qu'elle croit en l'expression de mon profond respect et de mon extrême reconnaissance.

À notre maître, Monsieur le Professeur **SADOUKI Mohamed**, Professeur émérite en oncologie médicale à la faculté de médecine - Alger 1 ;

Pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de ma thèse, Sa présence, sa bienveillance, sa rigueur, et son expertise scientifique ont contribué à la valeur de ce travail ; je tiens à lui témoigner l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur **BENBRAHIM Wassila**, Professeur en oncologie médicale à la faculté de médecine - Batna 2,

Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour son soutien quotidien au service, sa générosité scientifique et humaine, ses observations constructives et ses remarques enrichissantes m'ont énormément aidé, je la remercie d'avoir accepté d'être membre du jury, qu'elle croit en l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Au Professeur **AMMARI Abdelaziz**, au Professeur **BOUZITOUNA Redha** et au Professeur **BRAIKIA Rifka Sihem**,

Je les remercie de m'avoir fait honneur en acceptant d'être membre du jury et d'avoir évalué mon travail ;

Je leurs suis reconnaissante pour leurs remarques et conseils, qu'ils croient en l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Au Docteur **BOUDRIOUA Dalal**, maître assistante en épidémiologie et médecine préventive à la faculté de médecine - Constantine 3,

Pour son accompagnement et son implication remarquable, son soutien a largement dépassé le cadre professionnel, elle a su être présente dans les moments les plus difficiles répondant à mes questions avec patience, pertinence et bienveillance, parfois même à des heures tardives de la nuit, sa générosité scientifique et humaine m'a profondément touchée, qu'elle trouve en ce travail toute ma reconnaissance et mon estime.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	XIV
LISTE DES TABLEAUX.....	XVI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XX
<b>CHAPITRE I :</b>	
1    INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE.....	1
1.1    Introduction : .....	1
1.2    Problématique :.....	3
1.3    Hypothèse de recherche :.....	3
1.4    Objectifs de l'étude :.....	3
1.4.1    Objectif principal : .....	3
1.4.2    Objectifs secondaires : .....	4
<b>CHAPITRE II :</b>	
2    DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE CANCER DU SEIN.....	5
2.1    Épidémiologie du cancer du sein :.....	5
2.1.1    Épidémiologie descriptive :.....	5
2.1.1.1    Incidence : .....	5
2.1.1.2    Mortalité :.....	8
2.1.1.1    Âge moyen : .....	8
2.1.2    Épidémiologie analytique :.....	10
2.1.2.1    Facteurs de risque.....	10
2.1.2.1.1    Facteurs génétiques : .....	10
2.1.2.1.2    Facteurs hormonaux : .....	11
2.1.2.1.3    Mode de vie.....	12
2.1.2.1.4    Facteurs de risque environnementaux et exposition professionnelle : .....	12
2.1.2.2    Dépistage du cancer du sein : .....	13
2.2    Anatomopathologie : .....	14
2.2.1    Macroscopie : .....	14
2.2.2    Microscopie :.....	15

2.2.3	Immunohistochimie :.....	18
2.3	Physiopathologie et carcinogenèse du cancer du sein :.....	21
2.3.1	L'initiation :.....	21
2.3.2	La promotion :.....	21
2.3.3	La progression :.....	21
2.4	Diagnostic positif :.....	22
2.4.1	Circonstances de découverte : .....	22
2.4.2	Examen clinique :.....	22
2.4.3	Examens para cliniques :.....	24
2.5	Bilans d'extension : .....	27
2.5.1	Bilan d'extension local et locorégional :.....	27
2.5.2	Bilans d'extension à distance : .....	27
2.6	Classification TNM 2018 : .....	28
2.7	Facteurs pronostics : .....	28
2.8	Traitements du cancer du sein non métastatique : .....	29
2.8.1	Traitements spécifiques :.....	29
2.8.1.1	Traitements locorégionaux :.....	30
2.8.1.1.1	Chirurgie :.....	30
2.8.1.1.2	La radiothérapie : .....	33
2.8.1.2	Traitements systémiques : .....	35
2.8.1.2.1	Chimiothérapie cytotoxique : .....	35
2.8.1.2.2	Hormonothérapie :.....	40
2.8.1.2.3	Thérapies ciblées du cancer du sein en situation non métastatique : .....	41
2.8.1.2.4	Immunothérapie : .....	44
2.8.2	Traitements non spécifiques :.....	44
2.9	Algorithmes de prise en charge des cancers du sein non métastatiques :.....	45
2.9.1	Particularités de la prise en charge des cancers du sein non métastatiques en Algérie : .....	46

**CHAPITRE III :**

3	ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE SCHÉMA DOSE DENSE DANS LES CANCERS DU SEIN NON METASTATIQUES, EN NEOADJUVANT .....	47
3.1	Rationnel et bases expérimentales du schéma dose-dense : .....	47
3.2	Études cliniques évaluant l'efficacité et le profil de tolérance du schéma « dose dense » dans les cancers du sein en néoadjuvant : .....	47
3.3	Toxicité et effets secondaires du protocole dose dense : .....	49
3.4	Place du schéma dose-dense dans les recommandations internationales et nationales : .....	50

**CHAPITRE IV :**

4	PATIENTS, MATÉRIELS ET MÉTHODES : .....	54
4.1	Type d'étude : .....	54
4.2	Lieu de l'étude : .....	54
4.3	Mode de recrutement : .....	54
4.4	Échantillonnage : .....	54
4.5	Durée de l'étude : .....	55
4.6	Population de l'étude : .....	55
4.6.1	Critères d'inclusion : .....	55
4.6.2	Critères de non-inclusion : Sexe masculin .....	55
4.7	Moyens : .....	56
4.7.1	Personnels : .....	56
4.7.1.1	Médecins : .....	56
4.7.1.2	Paramédicaux : .....	56
4.7.2	Matériels : .....	56
4.8	Déroulement de l'étude : .....	57
4.8.1	Consultation de pré inclusion : .....	57
4.8.2	Traitements : .....	58
4.8.3	Évaluation de la réponse thérapeutique : .....	59

4.8.4	Évaluation de la toxicité : .....	60
4.8.5	Stratégie de gestion des effets indésirables : .....	60
4.8.6	Suivi : .....	62
4.9	Critères de jugement de l'étude : .....	62
4.9.1	Critère de jugement principal : .....	62
4.9.2	Critères de jugement secondaires : .....	62
4.10	Gestion des données : .....	62
4.10.1	Logiciels utilisés : .....	62
4.10.2	Variables étudiées : .....	63
4.11	Analyse des données : .....	66
4.11.1	Étude descriptive : .....	66
4.11.2	Étude analytique : .....	67
4.12	Collaboration scientifique : .....	68
4.13	Considérations éthiques : .....	68

## **CHAPITRE V :**

5	RÉSULTATS : .....	68
5.1	Population globale : .....	68
5.2	Données épidémiologiques : .....	70
5.2.1	L'âge au diagnostic : .....	70
5.2.2	Statut matrimonial : .....	70
5.2.3	Activité professionnelle : .....	71
5.2.4	Wilaya d'origine : .....	71
5.2.5	Activité génitale : .....	71
5.2.6	Âge de la ménarche : .....	72
5.2.7	Parité : .....	73
5.2.8	Âge de la première grossesse : .....	73
5.2.9	Allaitement : .....	73

5.2.10	Contraception orale : .....	74
5.2.11	Prise de traitements hormonaux type inducteurs d'ovulation et/ou traitement hormonal substitutif :.....	74
5.2.12	Antécédents personnels de mastopathies bénignes : .....	75
5.2.13	Antécédents familiaux de néoplasie :.....	75
5.2.14	Surpoids et obésité : .....	75
5.3	Données cliniques :.....	76
5.3.1	Mode de découverte : .....	76
5.3.2	Symptomatologie d'appel : .....	76
5.3.3	Délai moyen au diagnostic : .....	77
5.3.4	Latéralité : .....	77
5.3.5	Siège :.....	77
5.3.6	Taille tumorale clinique : .....	78
5.3.7	Atteinte ganglionnaire clinique : .....	79
5.3.8	Stade clinique selon la classification de l' AJCC 2018 :.....	79
5.4	Données anatomopathologiques de la micro-biopsie : .....	80
5.4.1	Type histologique :.....	80
5.4.2	Répartition selon le grade SBR : .....	81
5.4.3	Immunohistochimie :.....	82
5.4.4	Classification moléculaire : .....	82
5.5	Corrélation entre sous type moléculaire et caractéristiques anamnèses cliniques des patientes :.....	83
5.6	Délai de prise en charge : .....	85
5.7	Données du protocole dose- dense : .....	85
5.7.1	Nombre total de cure : .....	85
5.7.2	Réponse thérapeutique : .....	85
5.7.2.1	Réponse clinique : .....	86
5.7.2.2	Réponse radiologique : .....	88

5.7.2.3	Évaluation clinique de la réponse tumorale : .....	90
5.7.2.4	Évaluation radiologique de la réponse tumorale : .....	91
5.7.2.5	Étude de la concordance entre réponse clinique et réponse radiologique : ..	92
5.8	Données du traitement chirurgical :.....	93
5.8.1	Délai de chirurgie : .....	93
5.8.2	Type de chirurgie : .....	93
5.8.3	Type de chirurgie en fonction de la taille clinique initiale :.....	94
5.8.4	Type de chirurgie en fonction du stade clinique initial :.....	94
5.9	Données de la pièce opératoire :.....	94
5.9.1	Taille histologique du reliquat mammaire post chimiothérapie :.....	95
5.9.2	Type histologique du reliquat :.....	95
5.9.3	Profil IHC du reliquat :.....	96
5.9.4	Réponse histologique : .....	96
5.9.4.1	Réponse histologique dans la population globale : .....	96
5.9.4.1.1	Réponse histologique globale sur pièce opératoire : .....	96
5.9.4.1.2	Réponse histologique sur la tumeur primitive : T .....	96
5.9.4.1.3	Réponse histologique sur les ganglions : N .....	97
5.9.4.1.4	Classification de Sataloff : .....	97
5.9.4.1.5	Classification de Sataloff modifiée : .....	98
5.9.5	Concordance entre réponse histologique et réponse clinique : .....	99
5.9.6	Concordance entre réponse histologique et réponse radiologique : .....	100
5.10	Corrélation entre réponse histologique et type de chirurgie :.....	100
5.11	Étude des facteurs pouvant influencer la réponse histologique dans la population globale : .....	101
5.11.1	Sous type moléculaire : .....	101
5.11.2	Âge des patientes :.....	101
5.11.3	BMI des patientes :.....	102
5.11.4	Type histologique : .....	102

5.11.5	Grade SBR : .....	103
5.11.6	Index de prolifération KI 67 .....	103
5.11.7	Stade clinique initial :.....	103
5.11.8	Analyse des facteurs pouvant influencer la réponse histologique du sous-groupe HER2 positif :.....	105
5.11.8.1	Taux de récepteurs hormonaux : .....	106
5.11.8.2	Âge jeune moins de 40 ans :.....	106
5.12	Tolérance du protocole dose dense :.....	106
5.12.1	Nombre de cure reportées : .....	106
5.12.2	Nombre de jours reportés : .....	106
5.12.3	Cause du report : .....	107
5.12.4	Taux de réduction des doses et / ou d' arrêt définitif pour événement indésirable : .....	107
5.12.5	Effets secondaires attribuables au protocole dose dense :.....	107
5.12.5.1	Toxicité hématologique : .....	107
5.12.5.2	Toxicité non hématologique : .....	108
5.12.5.3	Évaluation de la toxicité cardiaque : .....	109
5.12.6	Évènements indésirables rares survenus au cours du protocole :.....	110
5.13	Observance du protocole : .....	110
5.14	Survie :.....	111
5.14.1	Survie sans progression dans la population globale :.....	111
5.14.2	Survie sans progression en fonction de certains facteurs pronostics : .....	112
5.14.2.1	Survie sans progression en fonction de la réponse histologique : .....	112
5.14.2.2	Survie sans progression en fonction de l'âge des patientes : .....	113
5.14.2.3	Survie sans progression en fonction du stade clinique :.....	113
5.14.2.4	Survie sans progression en fonction de l'atteinte ganglionnaire : .....	114
5.14.2.5	Survie sans progression en fonction de la classification clinique c T :.....	115
5.14.2.6	Survie sans progression en fonction de l'index de prolifération KI 67 :....	116

5.14.2.7	Survie sans progression en fonction du grade SBR : .....	117
5.14.2.8	Survie sans progression en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux : .....	118
5.14.2.9	Survie sans progression en fonction de l'expression de l'HER2 : .....	119
5.14.2.10	Survie sans progression en fonction de la classification moléculaire : .....	119
5.14.3	Survie globale :.....	120
5.15	Données pharmaco- économiques :.....	121
5.15.1	Estimation des coûts directs médicaux : .....	121
5.15.1.1	Estimation du coût de la prémédication pour la séquence AC :.....	121
5.15.1.2	Estimation du coût de la séquence AC :.....	122
5.15.1.3	Estimation du coût des facteurs de croissance granulocytaire : .....	122
5.15.1.4	Estimation du coût de la prémédication du Paclitaxel : .....	123
5.15.1.5	Estimation du coût du Paclitaxel :.....	123
5.15.1.6	Estimation du coût des bilans biologiques :.....	124
5.15.1.7	Estimation du coût des bilans radiologiques :.....	125
5.15.1.8	Estimation du coût de l'hospitalisation : .....	125
5.15.1.9	Estimation du coût des produits pharmaceutiques consommables : .....	126
5.15.1.10	Estimation du coût du personnel médical et paramédical : .....	127
5.15.2	Estimation des coûts directs non médicaux : .....	127
5.15.3	Estimation des coûts directs du protocole dose dense versus conventionnel ...	128
5.15.4	Analyse du rapport coût / efficacité : .....	129
<b>CHAPITRE VI :</b>		
6	DISCUSSION :.....	130
6.1	Données épidémiologiques de la population d'étude :.....	130
6.1.1	L'âge au diagnostic : .....	131
6.1.2	Les facteurs de risque :.....	132
6.1.3	Activité génitale : .....	135
6.2	Données cliniques :.....	135

6.2.1	Stade clinique au diagnostic .....	136
6.2.1.1	Taille tumorale :.....	136
6.2.1.2	Classification TNM : .....	137
6.3	Données anatomo-pathologiques de la micro-biopsie :.....	139
6.3.1	Type histologique :.....	139
6.3.2	Classification moléculaire : .....	140
6.4	Données du protocole dose dense :.....	141
6.4.1	Nombre total de cures : .....	141
6.4.2	Évaluation clinique et radiologique de la réponse thérapeutique :.....	141
6.4.3	Évaluation de la réponse histologique (pathologique) : Taux de PCR .....	146
6.4.4	Réponse histologique par sous type moléculaire : .....	149
6.4.4.1	Le sous type triple négatif :.....	149
6.4.4.2	Le sous type HER2+ : .....	150
6.4.4.3	Le sous type luminal non HER : .....	153
6.4.5	Analyse des facteurs pouvant influencer la réponse histologique : .....	155
6.4.5.1	Le stade clinique initial : .....	155
6.4.5.2	Facteurs anatopathologiques : .....	156
6.4.5.3	Indice de masse corporelle (IMC) :.....	157
6.4.5.4	L'âge des patientes : .....	157
6.5	Tolérance du protocole dose dense :.....	158
6.6	Survie des patientes : .....	164
6.7	Impact pharmaco-économique : .....	167
6.8	Point forts et limites de l'étude :.....	168
6.8.1	Points forts de l'étude :.....	168
6.8.2	Limites de l'étude :.....	169
<b>CHAPITRE VII :</b>		
7	CONCLUSION ET PERSPECTIVES : .....	171

7.1	Conclusion : .....	171
7.2	Recommandations et perspectives à l'échelle locale :.....	172
<b>CHAPITRE VIII :</b>		
8	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :.....	175
9	<b>ANNEXES :</b> .....	195
9.1	Annexe 1 : Who classification anatomopathologique 5 eme édition .....	195
9.2	Annexe 2 : Classification anatomopathologique OMS 2012 .....	196
9.3	Annexe 3 : Classification c TNM 2018 .....	196
9.4	Annexe 4 : Classification p TNM 8 eme édition .....	198
9.5	Annexe 5 : Classification par stade, 8 eme édition.....	200
9.6	Annexe 6 : Classification de l'OMS de l'état général : .....	200
9.7	Annexe 7 : Score G8.....	201
9.8	Annexe 8 : Consentement.....	202
9.9	Annexe 9 : Classification du score HER2 ASCO 2018(137).....	202
9.10	Annexe 10 Critères RECIST 1.1 .....	203
9.11	Annexe 11 : Grade des effets secondaires selon la classification de l'OMS .....	204
9.12	Annexe 12 : Questionnaire : .....	205
9.13	Annexe 13 : Classification SATALOFF : .....	211
9.14	Annexe 14 : Classification de SATALOFF modifiée : .....	211
10	RÉSUMÉ : .....	212
11	ABSTRACT : .....	213
12	ملخص .....	214

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principaux cancers féminins selon le réseau Est, Sud-Est 2020-2021 des registres des cancers (21) .....	7
Figure 2 : Répartition des nouveaux cas de cancer du sein par tranche d'âge (réseau Est, Sud-Est, 2020-2021)(21) .....	9
Figure 3 : Aspect microscopique d'un CINS (59) .....	17
Figure 4 : Aspect histologique d'un CLI (59).....	17
Figure 5 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2(64) .....	20
Figure 6 : Processus de cancérisation (d'après Hanahan et Weinberg, 2011) (69) .....	22
Figure 7 : Symptômes du cancer du sein(70).....	24
Figure 8 : Bilans de diagnostic et d'extension du cancer du sein ESMO 2024(75).....	28
Figure 9 : Classification des anti HER2(112) .....	42
Figure 10 : Algorithme de prise en charge du cancer du sein localisé(75) .....	45
Figure 11 : Schéma conventionnel Versus schéma dose dense (124) .....	47
Figure 12 : Recommandations NCCN HER2 négatifs.....	51
Figure 13 : Recommandations NCCN HER2 positifs.....	52
Figure 14 : Flux des patientes au cours du protocole .....	68
Figure 15 : Répartition selon l'établissement hospitalier de la prise en charge .....	69
Figure 16 : Tranche d'âge de la population globale (N=120) .....	70
Figure 17 : Répartition selon le statut matrimonial des patientes (N=120) .....	70
Figure 18 : Répartition selon la wilaya d'origine de la population globale (N =120) .....	71
Figure 19 : Répartition selon le statut génital de la population globale (N=120) .....	71
Figure 20 : Répartition selon l'âge de la ménopause .....	72
Figure 21 : Répartition selon la prise de contraception hormonale dans la population globale .....	74
Figure 22 : Répartition en fonction du BMI des patientes dans la population globale (N=120) .....	76
Figure 23 : Répartition de la symptomatologie d'appel.....	76
Figure 24 : Répartition selon le coté atteint .....	77
Figure 25 : Répartition selon la taille tumorale chez la population globale (N=120) .....	78
Figure 26 : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire initial .....	79
Figure 27 : Répartition en fonction du score SBR .....	81
Figure 28 : Répartition selon la classification moléculaire .....	83

Figure 29 : Délai de prise en charge.....	85
Figure 30 : Évolution du rang moyen de la taille clinique entre les différentes cures du protocole « initiale à C4 et à S12 » par le test de Friedman.....	87
Figure 31 : Évolution de l'atteinte ganglionnaire clinique entre les différentes cures « initiale, CT4 et S12 » par le test de Friedman .....	88
Figure 32 : Évolution de la taille tumorale radiologique entre les différentes cures « initiale -C4 et S12 » par le test de Friedman. ....	89
Figure 33 : Test Q de Cochran sur l'atteinte ganglionnaire radiologique entre les différents temps du protocole « initial, C4 et S12 ».....	90
Figure 34 : Répartition selon le type de chirurgie .....	93
Figure 35 : Réponse histologique par sous type moléculaire.....	101
Figure 36 : Évolution de la fraction d'éjection ventriculaire entre les différentes cures : initiale, CT4 et S12.....	109
Figure 37 : Courbe de survie sans progression dans la population globale .....	111
Figure 38 : Survie en fonction du taux de la réponse histologique complète .....	112
Figure 39 : Courbe de survie sans progression en fonction de l 'âge des patientes .....	113
Figure 40 : Courbe de SSP en fonction du stade clinique .....	114
Figure 41 : Courbe de SSP en fonction de l'atteinte ganglionnaire.....	115
Figure 42 : Courbe de SSP en fonction de la classification c T .....	116
Figure 43 : Courbe de SSP en fonction du KI 67 .....	117
Figure 44 : Courbe de SSP en fonction du grade SBR.....	118
Figure 45 : Courbe de SSP en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux .....	119
Figure 46 : Courbe de SSP en fonction de la classification moléculaire.....	120
Figure 47 : Taux de PCR dans les différentes études avec analyse en sous-groupe pour les patientes avec un faible taux d'expression des récepteurs hormonaux(183) .....	147
Figure 48 : Réponse pathologique complète par sous-groupe d'après Wang et al (5).....	152
Figure 49 : Les variations des effets secondaires à court terme entre les deux régimes. (195) .....	160

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données d'incidence moyenne du cancer du sein selon la wilaya (2014-2018)(20) .....	7
Tableau 2 : Grade histo pronostique SBR modifié par EE(61) .....	18
Tableau 3 : Classification ACR des microcalcifications (73).....	25
Tableau 4 : Protocoles de chimiothérapie des cancers du sein d'après le guide thérapeutique algérien 2022(66) .....	53
Tableau 5 : Patientes exclues des différentes analyses .....	69
Tableau 6 : Répartition en fonction de l'âge de la ménarche .....	72
Tableau 7 : Répartition selon le nombre de grossesse dans la population globale (N=120)....	73
Tableau 8 : Répartition selon l'âge à la première grossesse chez la population ayant eu au moins une grossesse (N=88) .....	73
Tableau 9 : Répartition selon la prise de traitement hormonal autre que contraceptif dans la population globale (N=120) .....	74
Tableau 10 : Répartition selon les antécédents personnels de mastopathies bénignes dans la population globale .....	75
Tableau 11 : Antécédents familiaux néoplasiques .....	75
Tableau 12 : Répartition selon le siège de la tumeur chez la population globale (N=120).....	78
Tableau 13 : Répartition par stade selon la classification de l'AJCC 2018 .....	80
Tableau 14 : Répartition en fonction du type histologique du prélèvement biopsique .....	81
Tableau 15 : Répartition selon les données de l'immuno- histochimie.....	82
Tableau 16 : Corrélation entre sous type moléculaire et caractéristiques anatomo-cliniques des patientes.....	84
Tableau 17 : Répartition selon le nombre de cure reçues.....	85
Tableau 18 : caractéristiques des patientes ayant présenté une progression au cours du protocole thérapeutique. .....	86
Tableau 19: Résultats de l'analyse post-hoc de l'évolution de la taille clinique en inter cure..	87
Tableau 20 : Analyse post hoc de l'atteinte ganglionnaire clinique lors des différentes cures « initiale, à C4 et à S12 ». .....	88
Tableau 21 : Résultats de l'analyse post hoc sur l'évolution radiologique de la taille tumorale .....	89
Tableau 22 : Évolution de l'atteinte ganglionnaire radiologique selon l'analyse pot hoc à différents temps du protocole .....	90

Tableau 23 : Résultats de l'évaluation clinique de la réponse thérapeutique à la fin de la première séquence « AC ».....	91
Tableau 24 : Résultats de l'évaluation clinique de la réponse thérapeutique à la fin de la deuxième séquence "Paclitaxel".....	91
Tableau 25 : Résultats de l'évaluation radiologique de la réponse thérapeutique à la fin de la première séquence « AC ».....	91
Tableau 26 : Résultats de l'évaluation radiologique de la réponse thérapeutique à la fin de la deuxième séquence "Paclitaxel".....	92
Tableau 27 : Évaluation de la concordance entre la réponse clinique et radiologique « séquence AC » .....	92
Tableau 28 : Évaluation de la concordance entre réponse clinique et radiologique « séquence Paclitaxel » .....	92
Tableau 29 : Délai de chirurgie par semaine .....	93
Tableau 30 : Type de la chirurgie en fonction de la taille clinique initiale dans la population globale .....	94
Tableau 31 : Type de la chirurgie en fonction du stade initial dans la population globale .....	94
Tableau 32 : Répartition en fonction de la taille du reliquat mammaire T post chimiothérapie .....	95
Tableau 33 : Répartition en fonction du type histologique sur la pièce opératoire .....	95
Tableau 34 : Répartition selon la réponse histologique complète .....	96
Tableau 35 : Répartition selon la réponse histologique sur la tumeur primitive T .....	96
Tableau 36 : Répartition selon la réponse histologique sur les ganglions.....	97
Tableau 37 : Répartition selon la réponse histologique sur T dans la population globale selon Sataloff .....	97
Tableau 38 : Répartition selon la réponse histologique sur les ganglions dans la population globale selon Sataloff .....	97
Tableau 39 : Réponse histologique selon Sataloff sur pièce opératoire .....	98
Tableau 40 : Répartition de la réponse histologique selon Sataloff modifiée (annexe 14) .....	99
Tableau 41 : Concordance entre réponse clinique et histologique .....	99
Tableau 42 : Concordance entre réponse radiologique et histologique.....	100
Tableau 43 : Type de la chirurgie en fonction de la réponse histologique .....	100
Tableau 44 : Contre-indications d'une chirurgie conservatrice pour les patientes en PCR ...	101
Tableau 45 : Corrélation entre réponse histologique et l'âge des patientes .....	102
Tableau 46 : Corrélation entre réponse histologique et le poids des patientes.....	102

Tableau 47 : Corrélation entre réponse pathologique et le type histologique .....	102
Tableau 48 : Corrélation entre grade SBR et réponse histologique .....	103
Tableau 49 : Corrélation entre le taux du KI 67 et la réponse histologique .....	103
Tableau 50 : Réponse histologique globale en fonction de la classification « c T ».....	104
Tableau 51 : Réponse histologique sur la tumeur primitive T en fonction de la classification initiale.....	104
Tableau 52 : Réponse histologique sur le ganglion en fonction du statut ganglionnaire initial .....	105
Tableau 53 : Réponse histologique globale par stade selon « TNM 2018 » .....	105
Tableau 54 : Réponse histologique sur pièce opératoire en fonction du stade clinique dans la population triple négative.....	105
Tableau 55 : Réponse histologique dans la population HER2 + en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux .....	106
Tableau 56 : Réponse histologique dans la population HER2+ selon l'âge des patientes ....	106
Tableau 57 : Causes du report des cures dans notre étude .....	107
Tableau 58 : Toxicité hématologique par grade dans la population globale .....	108
Tableau 59 : Répartition de la toxicité hématologique selon les séquences thérapeutiques ..	108
Tableau 60 : Toxicité non hématologique par grade dans la population globale .....	109
Tableau 61 : Évolution de la fraction d'éjection ventriculaire entre les différentes cures : initiale, CT4 et S12.....	110
Tableau 62 : Répartition des événements indésirables rares dans la population globale .....	110
Tableau 63 : Nombre de cures et/ou d'arrêt du protocole à la demande des patientes .....	111
Tableau 64 : Taux de survie sans progression dans la population globale .....	111
Tableau 65 : Répartition selon la réponse histologique et la survenue de progression dans la population globale .....	113
Tableau 66 : Taux de SSP en fonction de l'âge des patientes.....	113
Tableau 67 : Taux de SSP en fonction du stade clinique.....	114
Tableau 68 : Taux de SSP en fonction de l'atteinte ganglionnaire.....	115
Tableau 69 : Taux de SSP en fonction de la classification c T .....	116
Tableau 70 : Taux de SSP en fonction du KI 67 .....	117
Tableau 71 : Taux de SSP en fonction du grade SBR .....	118
Tableau 72 : Taux de SSP en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux.....	118
Tableau 73 : Taux de SSP en fonction de l'expression des récepteurs HER2 .....	119
Tableau 74 : Taux de SSP en fonction de la classification moléculaire .....	120

Tableau 75 : Coût de la prémédication de la séquence AC .....	122
Tableau 76 : Coûts médicaux des cytotoxiques de la séquence AC .....	122
Tableau 77 : Coût des facteurs de croissance granulocytaire .....	123
Tableau 78 : Coût de la prémédication du Paclitaxel .....	123
Tableau 79 : Coût du Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> .....	124
Tableau 80 : Coût du Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> .....	124
Tableau 81 : Coût des bilans biologiques en milieu hospitalier .....	125
Tableau 82 : Coût des bilans radiologiques .....	125
Tableau 83 : Coût du séjour d'hospitalisation par protocole .....	126
Tableau 84 : Coût du consommable pour la séquence AC .....	126
Tableau 85 : Coût du consommable pour la séquence du Paclitaxel.....	127
Tableau 86: Coût du personnel « médical et paramédical" .....	127
Tableau 87: Coût du transport .....	128
Tableau 88 : Coût par protocole .....	128
Tableau 89 : Comparaison du statut ganglionnaire de notre population d'étude avec quelques études du protocole dose dense .....	138
Tableau 90 : Comparaison de nos résultats avec la littérature selon le profil moléculaire ....	140
Tableau 91 : Comparaison de la réponse clinique à la fin du protocole dose dense entre les différentes séries.....	144
Tableau 92 : Comparaison de notre taux de PCR avec ceux de la littérature.....	149
Tableau 93 : Comparaison du taux de PCR dans la sous population des triples négatifs avec les données de la littérature.....	150
Tableau 94 : Comparaison du taux de PCR de la sous population HER avec la littérature ...	153
Tableau 95: Comparaison du taux de PCR dans la population lumineuse avec la littérature...	154
Tableau 96 : Effets secondaires à court terme du schéma 4AC/4Den séquentiel chaque 21jours chez des patientes marocaines ayant un cancer du sein non métastatique (195) .....	160
Tableau 97 : Comparaison des cas de pancréatite aigüe sous Paclitaxel publiés dans la littérature .....	163

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ABC** : Advencd Breast Cancer

**AC** : Adriamycine-Cyclophosphamide

**ACR** : Americain College of Radiology

**ADC** : Antibody -Drug Conjugate

**ADN** : Acide Désoryribonucléique

**ADP** : Adénopathie

**AJCC** : Americain Joint Commitee on Cancer

**ALN** : Axillary Lymph Node

**ASCO** : Americain Society of Clinical Oncology

**ASR** : Age- Standardised Rate

**AUC** : Area Under the Curve

**BMI** : Body Mass Index

**BRCA** : BReast Cancer gene

**CAC** : Centre Anti Cancer

**CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ

**CDK** : Cyclin-Dependent Kinase

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CINS** : Carcinome Infiltrant Non Spécifique

**CLIS** : Carcinome Lobulaire In Situ

**CMF** : Cycloosphamide – Méthotrexate- Fluorouracile

**CPS** : Combined Positive Score

**CSF** : Colony-Stimulating Factor

**DCIS** : Ductal Carcinoma In Situ

**DDFS** : Distant Diseas-Free Survival

**DFS** : Diseas Free Survival

**EBC** : Early Breast Cancer

**EC** : Epirubicine-Cyclophosphamide

**EFS** : Event-Free Survival

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**ESMO** : European Society for Medical Oncology

**ESTRO** : European Society for Radiotherapy and Oncology

**FAC** : Fluorouracile- Adriamycine - Cyclophosphamide

**FDA** : Food and Drug Administration

**FDG** : Fluorodeoxyglucose  
**FEVG** : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche  
**FISH** : Fluorescence In Situ Hybridization  
**FU** : Flourouracile  
**GCSF** : Granulocyte Colony-Stimulating Factor  
**GS** : Ganglion Sentinel  
**HER** Human Epidermal Growth Factor Receptor  
**HR** : Hazard Ratio  
**IA** : Inhibiteur de l'aromatase  
**IC** : Intervalle de Confiance  
**IHC** : Immuno- Histo Chimie  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**IRM** : Imagerie par Résonnance Magnétique  
**ITK** : Inhibiteur de la Tyrosine Kinase  
**IV** : Intra veineux  
**JQE** : Jonction des Quadrants Externes  
**JQS** : Jonction des Quadrants Supérieurs  
**LAR** : Ligand-Androgen Receptor  
**LCIS** : Lobular Carcinoma In Situ  
**MBC** : Metastatic Breast Cancer  
**MENA** : middle East and North Africa  
**NACT** : NeoAdjuvant Chemotherapy  
**NCCN** : National Comprehensive Cancer Network  
**NFS** : Numération Formule Sanguine  
**NSABP** : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
**ODM** : Ostéonécrose De la Mâchoire  
**OFS** : Ovarian Function Suppression  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PARP** : Poly ADP-ribose Polymerase  
**PCR** : Pathological Complete Response  
**PD** : Progression Disease  
**PET** : Tomographie par Emission de Positons  
**PMRT** : Post Mastectomy Radiotherapy  
**QIE** : Quadran Inféro- Externe

**QII** : Quadran Inféro- Interne  
**QSE** : Quadran Supéro- Externe  
**QSI** : Quadran Supéro- Interne  
**RANKL** : Receptor Activator Nuclear Factor Kappa-B Ligand  
**RC** : Réponse complète  
**RCB** : Residual Cancer Burden  
**RCP** : Réunion de Concertation Pluri disciplinaire  
**RE** : Récepteurs à l'œstrogène  
**RECIST** : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors  
**RH** : Récepteurs Hormonaux  
**RP** : Réponse Complète  
**RT** : Radiothérapie  
**SBR** : Scraff-Bloom-Richardson  
**SG** : Survie Globale  
**SLN** : Sentinel Lymph Node  
**SOFT** : Suppression of Ovarian Function Trial  
**SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences  
**SSP** : Survie Sans Progression  
**ST** : Stabilité  
**THS** : Traitement Hormonal Substitutif  
**TIL** : Infiltrats Lymphocytaire T  
**TNBC** : Triple Negatif Breast Cancer  
**TNM** : Tumor Node Metastasis  
**UICC** : Union Internationale Contre le Cancer

## **CHAPITRE I : INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE**

## 1 INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE

### 1.1 Introduction :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, avec une incidence en constante augmentation depuis plus de vingt ans . Il a désormais dépassé le cancer du poumon, avec environ 2, 3 millions de nouveaux cas par an, représentant 11, 7 % de l'ensemble des cancers. (1) Malgré des avancées considérables dans sa prise en charge, il demeure la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

A l'échelle nationale, selon les données du réseau national des registres des cancers de l'année 2020, l 'Algérie a enregistré 42 745 nouveaux cas de cancers, toutes localisations confondues, dont 24. 118 cas chez les femmes et 18. 629 chez les hommes sur une population couverte de 43. 626 862 soit 88 %, le cancer du sein représente 48. 7% de tous les cas de cancers enregistrés dans notre pays, avec plus de 10 000 nouveaux cas par an. (2)

Selon les dernières données du réseau national des cancers en Algérie 2022 le nombre de nouveaux cas par cancer du sein est de 13.161 nouveaux cas avec un taux brut de 58.8 %. (3)

C'est un enjeu majeur de santé publique en raison de sa fréquence, de sa prévalence élevée chez les jeunes femmes, et de la fréquence des formes évoluées, en faisant la première cause de décès par cancer chez la femme dans notre pays.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein non métastatique est multidisciplinaire incluant la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques.

Ces traitements ont fait l'objet de nombreuses recherches et progrès, notamment avec l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie, en complément de la chimiothérapie classique.

Les progrès ont également porté sur la séquence thérapeutique de ces traitements systémiques, notamment en ce qui concerne leur positionnement par rapport à la chirurgie.

La majorité des études cliniques visent un objectif commun : améliorer le pronostic dès les stades précoce s de la maladie.

## INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

La chimiothérapie cytotoxique a été le premier traitement systémique qui a démontré son efficacité contre le cancer du sein non métastatique. Initialement utilisée en situation adjuvante, elle a permis une amélioration significative du pronostic des patientes, avant d'être intégrée en situation néoadjuvante, contribuant ainsi à une meilleure prise en charge, notamment des stades localement avancés. Son objectif principal est d'optimiser le taux et la qualité de la chirurgie, tout en ciblant la maladie microscopique systémique.

Ces dernières années, un rôle pronostic a été attribué à la chimiothérapie néoadjuvante, notamment lorsqu'elle permet d'obtenir une réponse histologique complète. (4, 5)

En effet, les études récentes ont démontré que l'obtention d'une réponse histologique complète après un traitement néoadjuvant est associée à une meilleure survie, et constitue actuellement un facteur prédictif reconnu. (4, 5)

De même, un faible résidu tumoral après chimiothérapie néoadjuvante est associé à une meilleure survie qu'un résidu tumoral macroscopique important. (6, 7, 8)

La Food and Drug Administration (FDA) reconnaît désormais la réponse histologique comme un marqueur d'efficacité dans le processus d'approbation de nouveaux traitements et standards thérapeutiques. (9)

Plusieurs études ont cherché à déterminer le schéma et la modalité d'administration optimaux des molécules de chimiothérapie néoadjuvante pour maximiser l'obtention d'une réponse histologique complète (PCR).

L'une de ces modalités étant une administration « dose-dense » des cytotoxiques. (10) Cette dernière consiste à administrer les molécules de chimiothérapie en raccourcissant l'intervalle d'administration à 14 jours ou à 8 jours au lieu de l'intervalle classique de 21 jours.

Après avoir fait l'objet d'essais cliniques randomisés et contrôlés à l'échelle internationale, le schéma dose-dense, en néoadjuvant, a montré une supériorité en terme de réponse histologique par rapport au schéma conventionnel pour certains sous types de cancers du sein, et a été recommandé par les sociétés savantes internationales comme standard thérapeutique dans les cancers du sein non métastatiques pour le sous type « triple négatif », et comme option thérapeutique pour les autres sous types immunohistochimiques, il en est de même pour le guide national algérien d'oncologie médicale dans sa version de l'année 2022.

## **1.2 Problématique :**

Le schéma dose-dense est considéré comme étant une stratégie prometteuse pour augmenter les taux de PCR, notamment dans certains sous types de cancers du sein. Toutefois, la majorité des données disponibles proviennent d'études menées dans des contextes géographiques, socio-économiques et épidémiologiques différents des nôtres.

Dès lors, il apparaît pertinent et curieux de s'interroger sur l'impact réel de ce schéma dans notre contexte à l'échelle locale.

En effet, les caractéristiques démographiques, épidémiologiques et organisationnelles propres à notre pays peuvent influencer tant la tolérance que l'efficacité de ce protocole.

C'est dans cette optique que se pose la question centrale de notre recherche :

« Quel impact aurait le schéma dose dense en néoadjuvant, en termes d'efficacité et de tolérance chez les patientes avec un cancer du sein non métastatique, traitées dans notre région, et dans quelles mesures ces résultats pourraient contribuer à une meilleure adaptation des stratégies thérapeutiques locales ? ».

## **1.3 Hypothèse de recherche :**

Chez les patientes atteintes de cancer du sein non métastatique, l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante selon un schéma dose-dense, permettrait d'obtenir un taux de réponse histologique complète (PCR) supérieur à celui rapporté dans la littérature pour les schémas conventionnels, en prenant comme référence le taux de 26 % selon le plus grand essai NSABP 27.(11)

Cette hypothèse sera évaluée dans la population globale ainsi que par sous-groupe moléculaire, et comparée par rapport aux taux de PCR retrouvés dans les études de la littérature ayant évalué le schéma dose-dense.

Notre hypothèse nulle est qu'il n'y aurait pas de différence entre l'efficacité du protocole dose dense et l'efficacité théorique du schéma conventionnel de 21 jours de l'essai NSAPB 27.

L'hypothèse alternative est que le protocole dose-dense offre une efficacité en termes de PCR dans la population globale supérieure ou égale à 40 %.

## **1.4 Objectifs de l'étude :**

### **1.4.1 Objectif principal :**

- ❖ Évaluer le taux de réponse histologique complète dans la population globale et par sous type moléculaire.

**1.4.2 Objectifs secondaires :**

- ❖ Évaluer la tolérance du protocole dose dense ; les critères d'évaluation sont :
  - Le taux de toxicité de tous grade, et le taux des grades 3 et 4
  - Le taux de report des cures pour cause de toxicité et sa durée.
  - Le taux d'arrêt définitif des cures pour toxicité.
  - Le taux de décès pour toxicité.
- ❖ Déterminer les facteurs pouvant influencer la réponse histologique du protocole dose dense.

**CHAPITRE II : DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE**

**CANCER DU SEIN**

## **2 DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE CANCER DU SEIN**

### **2.1 Épidémiologie du cancer du sein :**

#### **2.1.1 Épidémiologie descriptive :**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, avec des variations importantes des taux d'incidence et de mortalité selon les régions.

##### **2.1.1.1 Incidence :**

L'incidence du cancer du sein a augmenté de 57, 8 % au cours des 30 dernières années, avec une hausse annuelle constante de 0, 5 %. Elle devrait encore progresser, les estimations prévoyant 2, 64 millions de cas et 1, 7 millions de décès d'ici 2030 (12).

**Dans le monde**, en 2020, environ 2, 3 millions de nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués, entraînant près de 685 000 décès liés à la maladie (12,13).

Le taux d'incidence standardisé selon l'âge varie considérablement : les pays développés enregistrent des taux de 66, 4 pour 100 000 femmes, contre 27, 3 pour 100 000 dans les pays en développement (1).

Aux États-Unis, les taux d'incidence sont passés de 106 pour 100 000 en 1975 à 137 pour 100 000 en 2019, avec des tendances similaires observées dans d'autres pays occidentaux(12) .

L'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Europe occidentale enregistrent les taux d'incidence les plus élevés, tandis que l'Asie centrale, l'Asie du Sud et certaines régions d'Afrique présentent les taux les plus faibles (12).

**En Afrique**, l'incidence du cancer du sein est en augmentation, bien que les données soient souvent incomplètes en raison de la sous-déclaration. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le cancer du sein représente environ 22% de tous les cancers diagnostiqués chez les femmes africaines (14). Les taux d'incidence du cancer du sein en Afrique présentent une disparité marquée :

**En Afrique du Sud**, environ 1 femme sur 29 aura un cancer du sein au cours de sa vie. Le taux d'incidence est de 38, 9 pour 100 000 femmes, ce qui place l'Afrique du Sud parmi les pays ayant les taux les plus élevés du continent africain (15).

**En Afrique de l'Est**, le taux d'incidence est relativement élevé, variant entre 30, 4 et 38, 9 cas pour 100 000 femmes. Par exemple, au Kenya, il atteint 40, 3 pour 100 000, tandis qu'en Ouganda, il est de 34 pour 100 000 (15).

**En Afrique de l'Ouest**, le taux d'incidence est d'environ 38, 6 cas pour 100 000 femmes (15).

## DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE CANCER DU SEIN

**En Afrique du Nord**, des études récentes indiquent que le taux d'incidence standardisé selon l'âge (ASR) est d'environ 29, 3 pour 100 000 femmes (16). Ce chiffre est confirmé par une revue systématique, qui montre que l'incidence en Afrique du Nord est plus élevée que celle de l'Afrique subsaharienne, avec une incidence brute cumulée de 29, 3 pour 100 000 (16, 17). L'incidence du cancer du sein varie considérablement d'un pays à l'autre en Afrique du Nord : **Au Maroc** : le taux d'incidence est estimé à environ 29, 3 pour 100 000 femmes (16).

**En Tunisie** : le taux d'incidence standardisé selon l'âge (ASR) est estimé à 39, 12 pour 100 000 habitants, avec des projections atteignant 108, 77 d'ici 2030 (18).

**En Égypte** : bien que les données spécifiques soient peu détaillées dans la littérature, la tendance générale indique une incidence en augmentation (19).

**En Libye** : les données spécifiques sont également limitées, mais les tendances régionales suggèrent une augmentation similaire des cas de cancer du sein (19).

**En Algérie** : l'incidence du cancer du sein représente un défi majeur de santé publique. Selon les données du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de 2020, l'Algérie enregistre environ 14 000 nouveaux cas de cancer du sein chaque année. Ce chiffre correspond à environ 35 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués chez les femmes dans le pays.

L'incidence du cancer du sein en Algérie est en hausse, phénomène attribuable à plusieurs facteurs : l'urbanisation, les changements de mode de vie et une amélioration du dépistage grâce aux programmes dédiés. Entre 2014 et 2018, une étude épidémiologique multicentrique a révélé un taux d'incidence brut de 53, 1 pour 100 000 habitants et un taux standardisé de 65, 1 pour 100 000 (20) (tableau 1).

La répartition géographique indique une incidence plus élevée dans les régions du Nord — notamment à Annaba, Sétif, Constantine et Souk-Ahras —, tandis que les régions du Sud, comme Ouargla, Biskra et El Oued, présentent des taux plus faibles (20).

Selon le réseau Est et Sud Est des registres des cancers 2020-2021 le taux standardisé est de 70 pour 100 000 habitants (21) (figure 1). La tendance à la hausse de l'incidence est préoccupante, avec une projection de 7 500 nouveaux cas d'ici 2025, soit une augmentation de 45 % (20).

***DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE CANCER DU SEIN***

	Nombre de Nouveaux cas	Taux Brut /100 000	%	ASR /100 000		Nombre de Nouveaux cas	Taux Brut /100 000	%	ASR /100 000
<b>2020</b>					<b>2021</b>				
<b>Sein</b>	<b>5 351</b>	<b>61,3</b>	<b>46,7</b>	<b>70,2</b>	<b>Sein</b>	<b>5 597</b>	<b>61,8</b>	<b>44,3</b>	<b>71,5</b>
Colon rectum	1 142	13,1	10,3	15,6	Colon rectum	1 366	15,1	11,3	17,6
Thyroïde	616	7,1	5,0	7,5	Thyroïde	840	9,3	7,0	9,9
Ovaires	396	4,5	3,5	5,3	Ovaires	461	5,1	3,9	6,1
Col de l'utérus	362	4,2	3,0	5,2	Pancréas	391	4,3	3,3	5,4
Estomac	348	4,0	3,0	4,7	Col de l'utérus	382	4,2	3,0	5,4
Corps de l'utérus	291	3,3	2,6	4,3	Vésicule biliaires	340	3,8	2,9	5,1
Poumon	284	3,3	2,5	4,1	Estomac	367	4,1	3,1	4,9
Pancréas	259	3,0	2,4	3,9	Corps de l'utérus	321	3,6	2,6	4,8
Vésicule biliaires	255	2,9	2,3	3,8	Poumon	304	3,4	2,5	4,4

*Figure 1 : Principaux cancers féminins selon le réseau Est, Sud-Est 2020-2021 des registres des cancers (21)*

*Tableau 1 : Données d'incidence moyenne du cancer du sein selon la wilaya (2014-2018)(20)*

Wilayas	Nouveaux cas moyens	Taux brut moyens /100000	ASR moyen /100000	IC.95%, ASR
Sétif	654	74,7	89,9	76,4- 104,4
Constantine	376	66,6	73,8	62,4- 85,2
Annaba	303	84,6	86,9	73,3- 100,4
Batna	224	33,4	49,8	44,7- 54,9
Skikda	218	40,7	50,3	45,4- 55,2
Bejaia	215	41,3	49,4	44,4- 52,4
Bordj Bou Arreridj	184	50,1	63,1	53,1- 73,1
Jijel	181	48,4	61,0	53,5- 68,5
Oum El Bouaghi	181	48,3	54,1	46,1- 62,1
Tébessa	166	42,5	55,8	40,8- 70,8
Biskra	161	36,6	50,0	47,1- 52,9
Souk-Ahras	153	57,5	64,9	60,5- 69,3
El Oued	130	32,7	47,7	40,1- 56,5
El Taref	124	50,4	62,0	46,5- 77,5
Ouargla	101	29,5	45,0	40,4- 49,4
Région	4 412	53 ,1	65,1	57,6-72,6

ASR : Age-Standardised Rate ; IC. 95% : Intervalle de confiance de 95 %

### **2.1.1.2 Mortalité :**

Le taux mondial de mortalité par cancer du sein a augmenté de manière significative au cours des 25 dernières années, notamment dans les pays en développement (1). Les taux les plus élevés sont enregistrés en Mélanésie (37,5 pour 100 000) et aux Caraïbes (1) 8,9 pour 100 000), tandis que les taux les plus faibles sont observés en Asie de l'Est (9,8 pour 100 000)

Dans les pays à revenu élevé, les taux de mortalité ont généralement diminué grâce à l'amélioration de l'accès aux soins de santé et aux campagnes de dépistage (22). En Afrique, le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez les femmes. En 2018, environ 627 000 femmes sont décédées de ce cancer, représentant environ 15 % de tous les décès par cancer dans cette population (15). Les disparités ethniques sont marquées, avec des taux de mortalité chez les femmes noires de 9,49 pour 100 000 habitants, contre des taux plus faibles dans les autres groupes ethniques (23).

En Afrique du Sud, le taux de mortalité est passé de 9,82 à 13,27 pour 100 000 femmes entre 1999 et 2018, les femmes jeunes, âgées de 30 à 49 ans, enregistrant les taux les plus élevés (23). En Afrique du Nord, les taux de mortalité les plus élevés ont été enregistrés à Maurice, avec 19,6 pour 100 000 (24). En 2019, le taux de mortalité standardisé selon l'âge pour le cancer du sein féminin dans la région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord) était de 15,2 pour 100 000 habitants, marquant une augmentation significative depuis 1990 (24). Plus précisément, en Tunisie, le taux de mortalité était de 14,04 pour 100 000 en 2017, avec des projections suggérant une hausse à 46,1 pour 100 000 d'ici 2030 si aucune intervention n'est effectuée (25). En Algérie, le cancer du sein est la principale cause de mortalité par cancer, avec un taux de mortalité déclaré de 3,2 % dans les 12 mois suivant le diagnostic (26). Malgré ces statistiques inquiétantes, une tendance mondiale à la baisse des taux de mortalité par cancer du sein est observée, en particulier dans les pays à revenu élevé, ce qui suggère qu'une amélioration de l'accès aux soins de santé et du diagnostic précoce pourrait atténuer la situation en Algérie.

### **2.1.1.1 Âge moyen :**

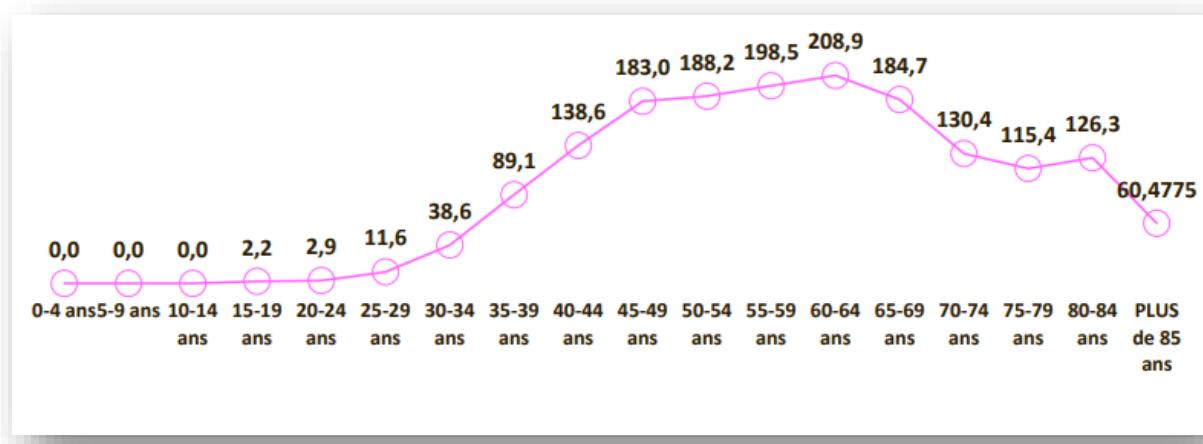
À l'échelle mondiale, l'âge moyen de diagnostic du cancer du sein est d'environ 62 à 64 ans. Environ 80 % des cas se développent chez des femmes de plus de 50 ans (1). En France, en 2023, l'âge moyen au diagnostic était de 64 ans.(27). Près de 80 % des cas concernent des femmes de plus de 50 ans, avec une incidence très faible avant 40 ans (1, 27) .

## DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE CANCER DU SEIN

Environ 5 % des cas de cancer du sein concernent des femmes de moins de 40 ans, ce qui représente près de 3 000 nouveaux cas chaque année dans ce pays. En Afrique subsaharienne, l'âge moyen au diagnostic du cancer du sein varie entre 42 et 53 ans (28).

En Afrique du Nord, notamment en Tunisie, l'âge moyen de diagnostic se situe entre 51 et 52,9 ans. Certaines études rapportent même des cas diagnostiqués chez des femmes aussi jeunes que 23 ans (29). De même, au Maroc, il a été observé que l'âge moyen du cancer du sein se situe également autour de 50 à 55 ans(30).

En Algérie, selon les résultats d'une étude publiée en 2018 dans l'Algerian Journal of Health Sciences, l'âge médian au moment du diagnostic du cancer du sein est de 47 ans (20). Une autre étude réalisée en 2020 confirme ce chiffre avec une moyenne d'âge de 48 ans.



*Figure 2 : Répartition des nouveaux cas de cancer du sein par tranche d'âge (réseau Est, Sud-Est, 2020-2021)(21)*

En 2022, une autre étude a été menée à l'ouest du pays et publiée la même année dans l'International Journal of Gynecological Cancer. Elle rapporte que les jeunes femmes de moins de 30 ans sont également touchées, avec une moyenne d'âge de 28 ans (31). Nous concluons que, dans les pays africains, notamment en Algérie, les patientes atteintes de cancer du sein sont généralement plus jeunes que les standards internationaux.

## 2.1.2 Épidémiologie analytique :

### 2.1.2.1 Facteurs de risque

Les facteurs de risque du cancer du sein sont multidimensionnels et comprennent des facteurs génétiques, hormonaux, reproducteurs et des facteurs liés au mode de vie. La compréhension de ces facteurs est cruciale pour les stratégies de détection précoce et de prévention. Plusieurs facteurs de risque du cancer du sein ont été identifiés :

#### 2.1.2.1.1 Facteurs génétiques :

Les facteurs de risque génétiques du cancer du sein comprennent des mutations germinales et de polymorphismes qui influent de manière significative au développement de la maladie :

- **Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 :**

Le gène 1 du cancer du sein BRCA1 et le gène 2 BRCA2 sont normalement présents dans le corps. Ils sont nommés « gènes suppresseurs de tumeurs » parce qu'ils semblent jouer un rôle dans le contrôle de la croissance des cellules cancéreuses. La présence de mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 peut les rendre incapables de contrôler le développement du cancer et sont responsables d'environ 5 % des cas de cancer du sein, avec une prévalence plus élevée dans les familles comptant plusieurs membres atteints 30 à 40 % (32).

- **Les antécédents familiaux de cancer du sein :**

Les antécédents familiaux jouent un rôle significatif dans l'évaluation du risque de ce cancer. Environ 20 à 30 % des cas de cancer du sein sont diagnostiqués chez des femmes ayant des antécédents familiaux des cancers du sein et de l'ovaire (19, 33) Le risque de développer un cancer du sein est fortement influencé par le degré de parenté avec les personnes atteintes :

**Parenté au premier degré** : si une mère, une sœur ou une fille a été diagnostiquée avec un cancer du sein, le risque d'une femme d'être atteinte est environ deux fois plus élevé, surtout si le diagnostic a été posé avant l'âge de 50 ans. (33) De même, les patientes dont les parents au premier degré sont atteints d'un cancer du sein ont tendance à être diagnostiquées à un plus jeune âge et à un stade plus avancé de la maladie (35).

**Parenté au second degré** : les antécédents familiaux chez les parentes au second degré (comme les grands-mères, tantes ou nièces) augmentent également le risque, mais dans une moindre mesure. Le rapport de probabilité de développer un cancer du sein avec des antécédents familiaux est d'environ 2, 4, ce qui indique une augmentation substantielle du risque (36). Une étude a révélé que les femmes atteintes d'un cancer du sein bilatéral présentaient une prévalence plus élevée d'antécédents familiaux que celles présentant des cas unilatéraux, ce qui suggère un lien familial étroit (37, 38).

#### **2.1.2.1.2 Facteurs hormonaux :**

##### **○ Facteurs hormonaux endogènes :**

**Menstruation précoce** : De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (39, 40). Ceci pourrait être due à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité ovarienne. Cette hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement.

**Ménopause tardive** : Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (40, 41). Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

##### **○ Facteurs hormonaux exogènes :**

Les facteurs hormonaux exogènes influent de manière significative sur le risque de cancer du sein, notamment par le biais de la contraception hormonale et du traitement hormonal substitutif. Les recherches indiquent qu'une exposition prolongée à des hormones exogènes, telles que les œstrogènes et les progestatifs, peut augmenter le risque de cancer du sein, en particulier chez certaines populations dites à risque.

**Contraception orale** : la relation entre la contraception orale et le risque de survenu d'un cancer du sein reste controversée, toutefois certaines études ont démontré que les contraceptifs hormonaux, y compris les méthodes orales et transdermiques, ont été associés à un risque accru de cancer du sein, en particulier chez les jeunes femmes (43).

**Le traitement hormonal substitutif** : utilisant des œstrogènes et des progestatifs peut également augmenter le risque de cancer du sein, en particulier chez les patientes aux antécédents personnels de cancers du sein où on peut assister à une reprise évolutive de la maladie (44).

##### **○ Facteurs liés à la reproduction :**

**Parité et âge de la première grossesse** : la multiparité et un jeune âge à la première grossesse sont associés à une réduction du risque de cancer du sein, tandis que l'âge tardif lors de la première grossesse peut augmenter le risque (45, 46).

**Allaitement au sein :** quand il est prolongé est systématiquement associé à une diminution des risques de cancer du sein, une forte association inverse étant notée (47)). Par exemple, l'allaitement pendant plus de 14 mois réduit significativement le risque (47, 48).

#### **2.1.2.1.3 Mode de vie**

**Consommation d'alcool :** la consommation d'alcool est un facteur de risque significatif même une faible consommation peut augmenter le risque, et ce dernier augmente proportionnellement avec la quantité d'alcool ingérée. (19)

**Activité physique :** la sédentarité est associée à un risque accru de cancer du sein. Des études montrent qu'une pratique régulière d'activité physique à raison de 150 minutes par semaines, peut réduire le risque jusqu'à 25 %. (40)

**Poids et obésité :** le surpoids, en particulier après la ménopause, augmente le risque de cancer du sein. Les tissus graisseux produisent des œstrogènes, dont des niveaux élevés sont liés à un risque accru. (40)

**Tabagisme :** le tabagisme actif ou passif est également lié à un risque élevé surtout chez les femmes jeunes ou pré ménopausées. (41)

#### **Habitudes alimentaires :**

Une alimentation riche en viandes rouges et en charcuteries est associée à un risque accru de cancer digestif particulièrement mais aussi du cancer du sein. À l'inverse, la consommation de fruits, légumes et de fibres peut avoir un effet protecteur. (39, 50)

Quant aux produits laitiers, les études montrent des résultats variés; certains suggèrent qu'une consommation élevée pourrait être liée à un risque accru, tandis que d'autres ne trouvent pas d'association significative. Une étude a révélé que les femmes atteintes de cancer du sein consommaient fréquemment du pain et des pommes de terre, ce qui pourrait indiquer des habitudes alimentaires spécifiques à surveiller. (50)

#### **2.1.2.1.4 Facteurs de risque environnementaux et exposition professionnelle :**

**Exposition chimique :** des études ont identifié des liens entre le cancer du sein et l'exposition à des produits chimiques spécifiques, notamment le styrène, les solvants organiques (comme le chlorure de méthylène et le formaldéhyde) et les métaux (51, 52)

**Rayonnements ionisants :** une étude finlandaise a fait état d'un ratio d'incidence standardisé (SIR) de 1, 3 pour le cancer du sein pré ménopausique et de 1, 4 pour le cancer du sein post ménopausique, lié à des niveaux moyens et élevés de rayonnements ionisants(53).

**Industrie pharmaceutique :** des preuves limitées suggèrent un risque accru chez les travailleurs du secteur pharmaceutique et ceux de la cosmétologie (54).

Bien que ces résultats mettent en évidence les risques professionnels potentiels, les limites méthodologiques de nombreuses études nécessitent des recherches supplémentaires pour clarifier ces associations et leurs implications pour la santé publique.

#### **2.1.2.2 Dépistage du cancer du sein :**

En Europe, le dépistage du cancer du sein est principalement recommandé pour les femmes âgées de 50 à 74 ans. La plupart des pays européens, environ 25, ont mis en place des programmes de dépistage organisés qui consistent en une mammographie tous les deux ans pour cette tranche d'âge. Ces programmes visent à détecter le cancer à un stade précoce, augmentant ainsi les chances de traitement efficace (55).

Les études montrent que ces programmes peuvent réduire la mortalité par cancer du sein de 15 à 21 % et qu'un dépistage précoce permet d'éviter environ 40 % des cas de cancer du sein détectés.

En Algérie, le plan cancer 2015 – 2019 s'est intéressé au dépistage en mettant en place des conditions et des critères de programme de dépistage national répondant aux normes internationales.

Une étude pilote réalisée à Biskra a montré que sur 3 842 femmes inscrites, 2 864 ont subi une mammographie, avec un taux de participation de 75%. Le taux de détection du cancer était de 13%, ce qui souligne l'importance d'un dépistage systématique pour identifier les cas à un stade précoce chez nous.

##### **✓ Moyens de dépistage :**

###### **○ Mammographie :**

La mammographie est la méthode de dépistage standard pour le cancer du sein. Il s'agit d'une radiographie à faible dose qui permet de visualiser les tissus mammaires. Elle est particulièrement efficace pour détecter des anomalies avant l'apparition de symptômes, permettant ainsi un diagnostic précoce. Les recommandations actuelles en Europe suggèrent un dépistage tous les deux ans pour les femmes âgées de 50 à 74 ans (55) , chez nous c'est à partir de 40 ans, vu son incidence à un âge plus précoce.

###### **○ Tomosynthèse :**

La tomosynthèse est une technique avancée de mammographie qui crée des images en trois dimensions du sein. Cette technique améliore la détection des tumeurs, surtout chez les femmes ayant un tissu mammaire dense. Cependant, elle peut aussi augmenter le risque de faux positifs, c'est-à-dire la détection de tumeurs qui ne sont pas liées au cancer du sein. (58) .

○ **Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :**

L'IRM est une méthode très sensible qui peut détecter des tumeurs plus petites que celles visibles par mammographie. Elle est généralement utilisée chez les femmes à risque élevé ou pour clarifier des résultats suspects d'une mammographie.

○ **Autopalpation**

L'autopalpation des seins est une méthode d'auto-examen que chaque femme peut pratiquer pour détecter d'éventuels changements de ses seins. Bien qu'elle ne remplace pas les examens cliniques ou la mammographie, elle peut sensibiliser les femmes à leur propre corps et encourager une consultation médicale en cas d'anomalies.

Une sensibilisation accrue à ces méthodes et une éducation sur l'importance du dépistage sont essentielles pour améliorer les résultats en matière de santé publique.

## 2.2 Anatomopathologie :

L'étude anatomopathologique se fait soit sur un prélèvement de micro-biopsie de la tumeur soit sur la pièce opératoire (tumorectomie, mastectomie). Elle joue un rôle important dans la prise en charge des cancers du sein en apportant des renseignements décisifs qui guideront la prise en charge ultérieure à savoir :

**Un diagnostic de certitude avec le type histologique :** l'examen histologique permet de confirmer la présence d'un cancer et d'établir son type histologique et sa classification qui complété par une étude d'immunohistochimie peut déterminer son sous type moléculaire.

**Une évaluation pronostique :** les informations sur le grade tumoral fournissent des indications sur l'agressivité du cancer et son potentiel métastatique.

La connaissance du type histologique et du profil immunohistochimique guide les décisions thérapeutiques, notamment l'utilisation d'hormonothérapie et/ ou de thérapies ciblées ainsi que la séquence thérapeutique.

### 2.2.1 Macroscopie :

L'aspect macroscopique de la tumeur mammaire peut se présenter sous forme stellaire, de nodule, de squirrhe ou de vermiotes.

### **2.2.2 Microscopie :**

La classification des cancers du sein par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a évolué de manière significative, en particulier dans sa cinquième édition, (annexe 1) qui intègre des caractéristiques histologiques et moléculaires. Cette classification complète englobe désormais plus de 35 types de tumeurs, reflétant les progrès réalisés dans la compréhension de la biologie du cancer du sein (59).

#### **✓ Principales caractéristiques de la classification de l'OMS des cancers du sein :**

**Base histologique :** la classification reste ancrée dans les caractéristiques histologiques, catégorisant les tumeurs en fonction de la morphologie cellulaire et des modèles de croissance (59).

**Pathologie moléculaire :** de nouvelles classifications moléculaires ont été introduites, améliorant les évaluations pronostiques et les décisions thérapeutiques, en particulier pour les carcinomes invasifs en fonction du statut des récepteurs des œstrogènes (ER) de la progestérone (RP) et du statut HER2

**Sous-types actualisés :** les changements dans la nouvelle classification, incluent des définitions affinées du carcinome lobulaire in situ (LCIS) et des tumeurs phyllodes, ainsi que l'introduction de nouvelles entités tumorales , Certaines tumeurs du sein rares, initialement définies comme des entités à part entière, sont considérées dans la nouvelle classification comme des variants de carcinome invasif non spécifique, citons les carcinomes oncocytaires, riches en lipides, sébacés, mélanocytaires, pléomorphiques, oncocytaires et choriocarcinomateux ou encore le carcinome à cellules géantes stromales et ostéoclaste-like (59).

#### **✓ Types histologiques :**

Nous distinguons deux types de cancer du sein : les carcinomes *in situ* et les carcinomes invasifs :

**Carcinomes *in situ* :** représentent des proliférations malignes confinées aux canaux ou lobules mammaires sans invasion du tissu conjonctif. Les principaux types incluent :

**Carcinome canalaire *in situ* (CCIS) :** ce type est caractérisé par une prolifération anormale des cellules dans les canaux galactophores. Histologiquement, il peut être classé en plusieurs sous-types, dont le type classique et le type polymorphe, ce dernier présentant des cellules plus atypiques.

**Carcinome Lobulaire *In Situ* (CLIS) :** bien que considéré comme non invasif, le CLIS augmente le risque de développer un carcinome invasif dans les deux seins.

**Carcinomes invasifs :** ils pénètrent dans le tissu conjonctif environnant et peuvent se propager et donner des métastases. Les principaux types sont :

❖ **Les carcinomes infiltrants non spécifiques (CINS)** (figure 3) :

Anciennement appelés Carcinomes Canalaires Infiltrants (CCI), représentent environ 70 à 80 % des cas de cancer du sein, ils se développent à partir des cellules épithéliales des canaux galactophores. Histologiquement, ils ont une architecture tubulaire avec un pléomorphisme nucléaire variable.

❖ **Les carcinomes infiltrants spécifiques (59) :**

**Carcinome lobulaire infiltrant du sein (CLI)** (figure 4) : constitue environ 10 à 15 % des cas, il se développe à partir des lobules mammaires et a une croissance souvent diffuse. Ce type de cancer peut être plus difficile à détecter par mammographie en raison de son architecture atypique.

**Carcinome tubuleux** : un sous type rare qui représente moins de 2% des cancers du sein, se caractérise par un pronostic favorable. Il est composé de structures tubulaires bien différenciées, tapissées par une seule couche de cellules épithéliales.

**Carcinome médullaire** : représente de 1 à 7 % des cancers du sein. C'est un carcinome bien circonscrit, composé de cellules peu différenciées disposées en nappes, sans aucune structure glandulaire, un stroma peu abondant et un important infiltrat lympho-plasmocytaire

**Carcinome colloïde** : représente 2 % de tous les cancers du sein. Il est aussi appelé carcinome mucineux ou gélatineux, est défini comme un carcinome contenant de larges quantités de mucus extracellulaire dans lesquelles sont disposées des amas de cellules.

**Carcinomes papillaires** : rares, 2% de tous les carcinomes, ils sont constitués de structures papillaires infiltrantes. S'accompagnent souvent d'écoulement mamelonnaire hémorragique.

**Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome** : a un aspect histologique identique à celui des cylindromes des glandes salivaires, avec une évolution lente et un pronostic plus favorable dans le sein que les autres localisations.

**Carcinome secrétant juvénile** : Constitué de cellules très claires PAS+, il s'observe surtout chez l'enfant et il a un pronostic favorable.

**Formes rares** : sont les formes apocrines, les carcinomes métaplastiques, les carcinomes riches en lipides et les carcinoïdes du sein.

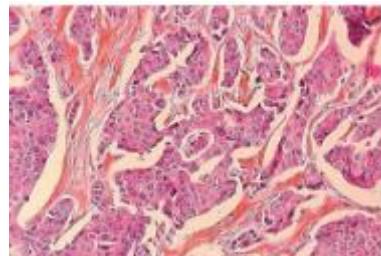


Figure 3 : Aspect microscopique d'un CINS (59)

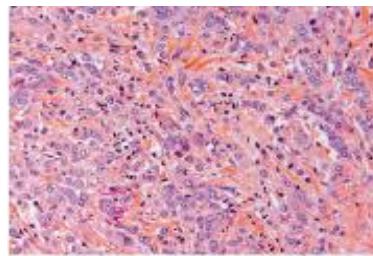


Figure 4 : Aspect histologique d'un CLI (59)

**Grade histo- pronostique :** joue un rôle essentiel dans l'évaluation du pronostic du cancer du sein, il existe deux types :

**Le grade de Scarff -Bloom-Richardson (SBR) :** également connu sous le nom de Nottingham, est essentiel pour déterminer l'agressivité de la tumeur et orienter les choix thérapeutiques. Une étude portant sur 1 262 patients a démontré que ce grade SBR est un puissant prédicteur de la survie sans récidive (60).

**Le grade d'Elston-Ellis :** a permis d'améliorer la stratification pronostique notamment en ce qui concerne la distinction entre les tumeurs de grade intermédiaire (61) la méthode E-E a été validée dans le cadre de diverses études et est largement acceptée dans la pratique clinique. Les deux systèmes de notation sont fortement associés à la survie des patients, les grades E-E indiquant une survie à 10 ans de 95, 6 %, 86, 4 % et 74, 7 % pour les grades 1, 2 et 3, respectivement (62).

**Critères de classification du grade histo-pronostique :** basés sur l'évaluation de trois caractéristiques morphologiques des cellules tumorales, chacune notée de 1 à 3 :

- **Différenciation (architecture)** : évalue la proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur.
- **Atypies cyto- nucléaires** examine la variation de taille et de forme des noyaux des cellules cancéreuses.
- **Nombre de mitoses** compte le nombre de mitose (cellules en division) dans un champ donné.

## DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE CANCER DU SEIN

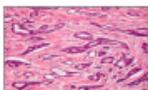
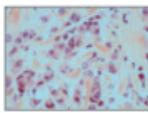
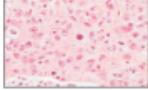
La définition des grades est la même pour le SBR et l'EE ; Ils comprennent trois grades I, II ou III, obtenus par l'addition des trois critères suscités : architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés de 1 à 3 :

**Grade I** : score total de 3, 4 ou 5

**Grade II** : score total de 6 ou 7

**Grade III** : score total de 8 ou plus

*Tableau 2 : Grade histo pronostique SBR modifié par EE(61)*

Différenciation architecturale	Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur
	Score 1      Bien différencié (> 75 % de la tumeur) Score 2      Moyennement différencié (10 à 75 %) Score 3      Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire	Atypies nucléaires
	Score 1      Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales Score 2      Critères intermédiaires Score 3      Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
Mitoses	Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)
	Score 1      0 à 9 mitoses Score 2      10 à 18 mitoses Score 3      > 18 mitoses
Grade histopronostique	Score total obtenu en additionnant les 3 items
I	3 à 5      Pronostic favorable
II	6-7      Pronostic intermédiaire
III	8-9      Pronostic défavorable

EE : Elston Ellis ; SBR : Scraff-bloom- Richardson

### 2.2.3 Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique sur les foyers infiltrants est indispensable pour rechercher l'expression des récepteurs hormonaux à l'œstrogène et/ou à la progestérone (RE/RP), de même pour l'expression de l'HER2 neu, ainsi que le Ki67 qui témoigne de la prolifération cellulaire. Ces résultats sont indispensables pour le choix thérapeutique mais aussi pour la classification pronostic.

**Récepteurs hormonaux RE et RP** : sont étudiés en routine par une méthode biochimique ou par une immunohistochimie ; leur évaluation a comme principal intérêt de pouvoir prédire la réponse à un traitement hormonal.

Le seuil de positivité diffère entre la société américaine d'oncologie médicale (ASCO) qui fixe le seuil à 1 % et la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) qui fixe ce dernier à 10 %.

Nous pouvons conclure qu'entre 1 % et 10% ce sont des patientes avec un faible taux d'expression dits « low RH » et peuvent recevoir une hormonothérapie, mais pas d'une manière exclusive comme le recommande l'ABC « Advanced Breast Cancer » dans sa cinquième version. (63)

**Le statut Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) :** est un récepteur transmembranaire qui appartient à la famille des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) ; Il est surexprimé dans 20 à 30 % des cancers du sein (64), est associé à un pronostic péjoratif. Le développement des thérapies ciblées, dirigées contre le récepteur HER2 a permis une amélioration du pronostic de ces tumeurs. Le statut HER2 est déterminé en première intention par immunohistochimie (IHC), cette technique semi-quantitative évalue l'expression du récepteur par marquage membranaire, coté de 0+ à 3+

**HER2 score 3+ :** défini comme un marquage membranaire complet et intense dans plus de 10 % des cellules tumorales invasives. Il est recommandé de donner aussi le pourcentage de cellules marquées et l'intensité dans le résultat.

**HER2 score 1+ :** défini comme un marquage membranaire incomplet, ce sont les tumeurs HER2 Low.

**HER2 score 0 :** défini comme une absence de marquage.

Les tumeurs avec un score 3+ sont dites HER2 positifs, celles avec un score 0 sont classées comme HER2 négatifs, tandis que le score 1 est récemment classé dans la catégorie des HER2 Low.

**Pour les HER2 score 2+ :** sont définis par un marquage membranaire complet d'intensité modérée dans plus de 10 % des cellules tumorales invasives, dans ce cas, l'IHC doit être complétée par une étude d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) qui est une méthode, quantitative, mettant en évidence l'amplification du gène grâce à l'hybridation de l'ADN tumoral avec une sonde fluorescente reconnaissant le gène HER2 (figure 5), si la FISH est positive, la patiente recevra un traitement anti HER2, si négative, elle sera de ce fait classée en « HER2Low ». (64)

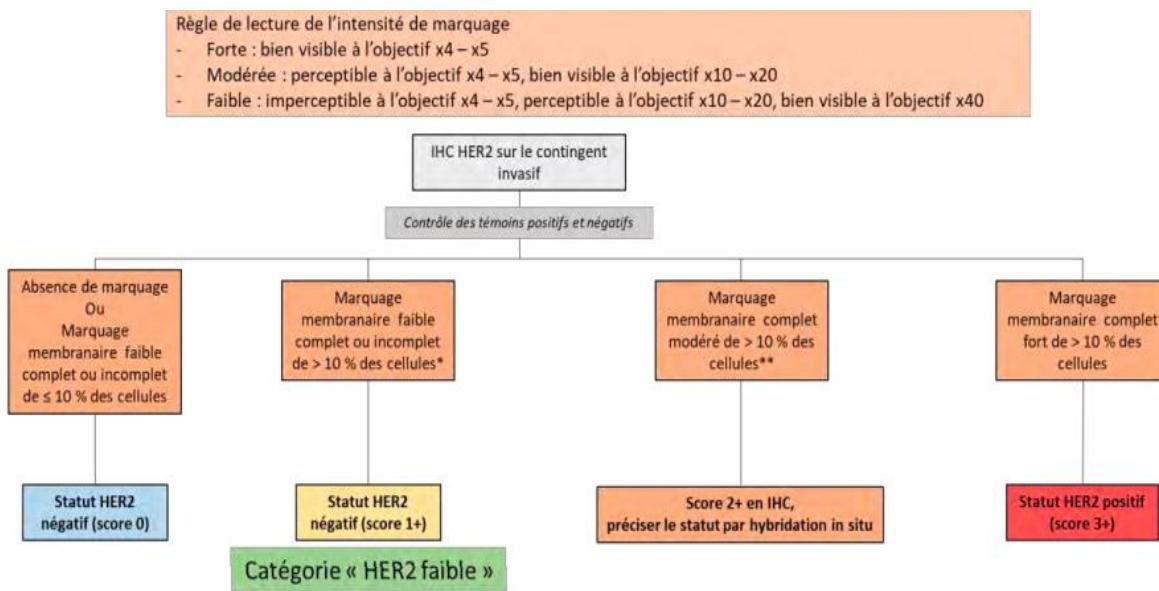


Figure 5 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2(64)

IHC, Immunohistochimie.

**Le KI 67 :** l'étude de la prolifération cellulaire dans les cancers du sein peut être effectuée à l'aide de plusieurs paramètres : Index mitotique, taux d'incorporation de la 5-bromo-désoxyuridine analysé par cytométrie de flux (phase S) et l'analyse de protéines associées au cycle cellulaire ; Parmi ces protéines l'antigène KI 67 est le plus utilisé. C'est une protéine nucléaire et nucléolaire non-histone codée par le gène MKI-67 qui se situe sur le chromosome 10q26. 2 et qui compte 16 exons au total. Cette protéine est associée à la prolifération cellulaire. Il a été démontré que l'antigène nucléaire Ki67 pouvait être exprimé dans certaines phases du cycle cellulaire, notamment les phases S, G1, G2 et M, mais qu'il était inexistant dans la phase G0 des cellules quiescentes ou au repos, ce qui suggère son rôle de marqueur de la prolifération cellulaire dans de nombreux cancers. Son expression est classiquement détectée par immunohistochimie (IHC) un indice Ki-67 élevé indique généralement un mauvais pronostic dans les conditions cliniques (65).

#### Classification moléculaire des cancers du sein :(66)

Sur la base des données de l'IHC, les sous types moléculaires du cancer du sein sont :

**Luminal A** : RH positifs, HER2 négatif et un KI67  $\leq 20\%$

**Luminal B** : RH positifs, HER2 négatif et un KI67  $>20\%$

**Luminal B HER** : RH positifs, HER2 positif, KI 67  $> 20\%$

**HER2 enrichie** : RH négatifs, HER2 positif, KI67  $>20\%$

**Triple négatif** : RH négatifs, HER2 négatif, KI 67 $>20 \%$

## **2.3 Physiopathologie et carcinogenèse du cancer du sein :**

Le cancer du sein se développe majoritairement à partir des cellules épithéliales du sein ou des cellules souches mammaires. Comme tout autre cancer, il suit un processus à plusieurs étapes et résulte d'une accumulation de mutations génétiques au sein d'une cellule. Les trois grandes étapes de la carcinogenèse sont : l'initiation, la promotion et la progression (68).

### **2.3.1 L'initiation :**

« L'initiation » des cellules est provoquée par une mutation au niveau de l'ADN induite elle-même par des virus, des rayons ionisants, des agents chimiques (le benzopyrène du tabac), des rayons ultraviolets. Cette étape peut démarrer également en cas de mutations chromosomiques, géniques...et est une étape irréversible. (68, 69)

### **2.3.2 La promotion :**

Sous l'action des agents promoteurs (alcool, infection, hormones notamment pour le cancer du sein hormono-dépendant) auxquels les cellules initiées sont exposées de façon répétée, les lésions initiées sont entretenues et stabilisées. On a donc en quelque sorte une stimulation des cellules initiées : on parle d'une sélection positive.

### **2.3.3 La progression :**

Est l'étape où la cellule cancéreuse acquiert des capacités de prolifération non contrôlée. Il y a également une invasion locale représentée par une perte de cohésion et donc l'envahissement des tissus voisins par les cellules cancéreuses, nous pourrons ainsi distinguer les cancers *in situ* et les cancers invasifs caractérisés par un franchissement de la membrane basale. De plus, l'angiogenèse leur procure une certaine indépendance puisque qu'en créant de nouveaux vaisseaux, les cellules cancéreuses assurent leurs développements. (Elles se nourrissent par ces vaisseaux sanguins). Les cellules cancéreuses peuvent également acquérir des propriétés métastatiques(68).

La cellule cancéreuse acquiert des propriétés bien spécifiques qui lui permettent d'assurer chacune des étapes précédentes (figure 6) (68, 69 ) :

\*Une autosuffisance en facteurs de croissance permettant aux cellules de proliférer de manière illimitée.

\*Une insensibilité aux signaux extérieurs avec perte de l'inhibition de contact ;

\*Une invasion des tissus et formation des métastases.

\* Un potentiel de réPLICATION illimité.

\*Une induction de l'angiogenèse ou néo-angiogenèse : formation anormale de vaisseaux nécessaires à l'alimentation cellulaire

\*Un échappement à la mort cellulaire programmée ou apoptose.

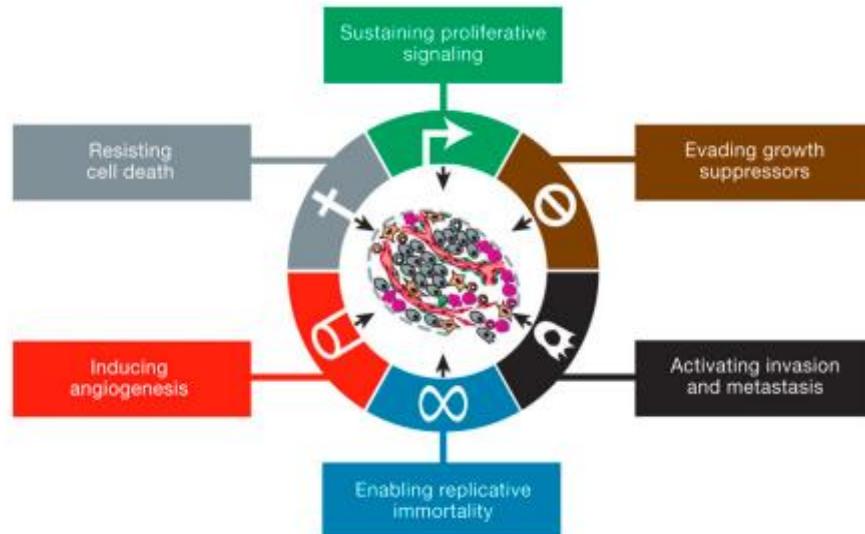


Figure 6 : Processus de cancérisation (d'après Hanahan et Weinberg, 2011) (69)

## 2.4 Diagnostic positif :

Le diagnostic du cancer du sein repose sur un trépied : clinique, radiologique et histologique,

### 2.4.1 Circonstances de découverte :

- Perception par la patiente d'une masse ou d'un nodule mammaire
- Anomalie radiologique lors d'une mammographie de dépistage

Découverte d'une adénopathie axillaire et/ou sus claviculaire

- Écoulement mamelonnaire (spontané ou provoqué)
- Placard inflammatoire plus ou moins localisé au niveau du sein
- Mastodynies ; lésion eczématoïde du mamelon ou rétraction récente
- Exploration d'une métastase osseuse ou viscérale.

### 2.4.2 Examen clinique :

**Interrogatoire :** doit,

- Rechercher les antécédents personnels notamment de pathologies mammaires
- Rechercher les antécédents familiaux de cancer du sein du côté maternel et paternel, déterminer le degré de parenté, l'âge de survenu.

- Rechercher les antécédents familiaux d'autres localisations de cancers en particulier le spectre BRCA 1 et 2 (ovaire, pancréas, prostate à un âge jeune), ou autres cancers.
- Rechercher les facteurs de risque de la patiente : l'âge de la patiente, l'âge de la première grossesse, nombre de parités, allaitement, prise de traitement hormonal substitutif (THS), activité génitale, âge de la ménarche et de la ménopause.
- Noter la date du début de la symptomatologie d'appel ainsi que la chronologie des signes fonctionnels.
- Les éventuels signes associés

**Examen physique :** doit se faire de façon bilatérale et comparative, patiente torse nue, assise, bras ballants puis levés, l'examen est ensuite pratiqué sur la patiente debout puis couchée. Il doit être daté et schématisé.

**Inspection :** précisera :

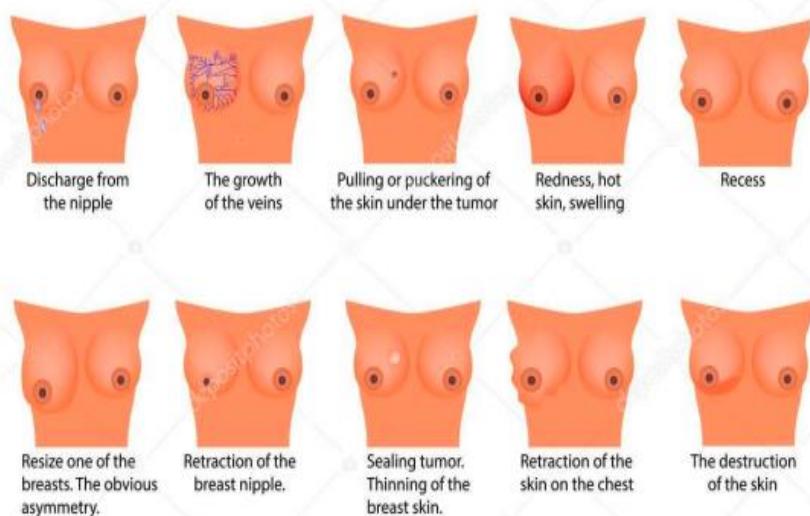
- L'aspect de la peau, mamelon, volume mammaire (Bonnet)
- L'existence d'une ride, dépression cutanée, signe du capiton (rétraction cutanée, fossette)
- Une rétraction du mamelon
- L'existence de signes inflammatoires, une éventuelle asymétrie, œdème et aspect peau d'orange, ulcération, nodules de perméation ...

**La palpation :** se fait doigts à plat, quadrant par quadrant y compris la région mamelonnaire, la région para-mamelonnaire, le prolongement axillaire, le creux axillaire, le sillon sous mammaire et les régions sus claviculaires, Elle devra rechercher :

- Une tuméfaction dont on appréciera les caractéristiques : siège, taille, mobilité par rapport au plan superficiel et au plan profond (par la manœuvre d'adduction contrariée de Thillaux),
- Limites et consistance.
- Des signes inflammatoires : œdème, rougeur et/ou chaleur cutanée.
- Un épaisissement cutané.
- Un écoulement mamelonnaire spontané ou provoqué
- Des adénopathies axillaires ou sus /sous -claviculaires dont appréciera le nombre, le siège et la mobilité.

L'examen mammaire et axillaire controlatéral doit compléter l'examen clinique qui se terminera par un examen somatique complet.

Les signes en faveur de la malignité d'un nodule mammaire sont : l'absence de limites nettes, la dureté., l'adhérence au plan superficiel (réalisant une fossette : signe du capiton, rétraction du mamelon, infiltration cutanée), l'adhérence au plan profond à l'adduction contrariée du bras, dite manœuvre de Thillaux (grand pectoral, paroi thoracique...) ainsi que la présence d'adénopathies suspectes (dures, fixées...) Toutefois, l'absence de ces signes n'exclut pas la malignité.



*Figure 7 : Symptômes du cancer du sein(70)*

#### **2.4.3 Examens para cliniques :**

**Imagerie** : le bilan radiologique du cancer du sein fait appel à diverses techniques et méthodologies d'imagerie avancées pour améliorer la précision de la détection des lésions malignes. Les principales méthodes comprennent la mammographie, qui demeure la pierre angulaire du diagnostic radiologique, complétée parfois, par d'autres bilans tels que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et plus récemment par les systèmes d'intelligence artificielle (IA) intégrés, utilisant notamment des algorithmes d'apprentissage profond tels que les réseaux neuronaux convolutifs, améliorant le diagnostic radiologique du cancer du sein en analysant les mammographies afin de détecter de subtiles irrégularités, améliorant ainsi la précision et l'efficacité du diagnostic des cancers du sein. (71)

**La mammographie** : se base sur l'identification des micro calcifications (72), c'est l'examen de référence, car elle permet de rechercher d'autres foyers suspect homolatéraux ou controlatéraux infracliniques.

**Technique** : doit être bilatérale et comparative.

**Incidences** : face + oblique externe (qui explore la région axillaire). Au besoin : crânio- caudale dite profil strict, voire des clichés agrandis.

**Résultats :** peut montrer des images évocatrices de cancer telles que : une opacité dense, irrégulière, à limites floues, spiculée, plus petite que la tumeur palpée (à cause de l'œdème péri-tumoral), des microcalcifications (groupées, punctiformes, vermiculaires...), une modification de l'architecture du sein ou un épaississement cutané, comme elle peut montrer des images moins typiques tel qu'un nodule homogène, bien limité, un petit foyer de micro-calcifications isolé ou parfois un kyste à paroi épaisse.

Les images sont classées en 07 groupes selon la classification ACR (American College of Radiology), ce qui permet ainsi de suivre des recommandations internationales pour la pratique clinique (tableau 3)(73) :

*Tableau 3 : Classification ACR des microcalcifications (73)*

	<b>Signification et conduite à tenir</b>
ACR 0	<ul style="list-style-type: none"><li>• Image nécessitant un complément d'imagerie</li></ul>
ACR 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mammographie normale.</li></ul>
ACR 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire =&gt; Suivi normal (2 ans)</li></ul>
ACR 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée (VPP &lt;2%). =&gt; Surveillance rapprochée tous les 4/ 6 mois pendant 2 ans, si stabilité sur 2 ans et critères bénins = ACR 2.</li></ul>
ACR 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Anomalie indéterminée ou suspecte posant l'indication d'une vérification histologique.</b> =&gt; Prélèvements à visée diagnostique (VPP 2-95%)</li></ul>
ACR 5	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anomalie évocatrice d'un cancer. =&gt; Diagnostic histologique (VPP&gt;95%)</li></ul>
ACR 6	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anomalie correspondant à un cancer prouvé à l'histologie.</li></ul>

ACR ; American College Of Radiology, VPP : valeur prédictive positive

**L'échographie mammaire :** est une technique utilisant des ultrasons et permet de générer des images précises de la partie interne des seins et des ganglions. Elle est souvent réalisée en complément de la mammographie, soit pour caractériser la nature des lésions, soit pour faciliter une interprétation douteuse, soit lorsque la mammographie n'a pas été informative du fait de la densité des seins chez certaines jeunes patientes (74). Elle précise le caractère liquidien, solide ou mixte de la tumeur. Habituellement, elle retrouve en cas de cancer, une lésion hypo échogène hétérogène à contours irréguliers avec atténuation postérieure et un grand axe vertical.

**L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :** n'est jamais demandée en première intention, ses indications sont :

La caractérisation d'une image écho-mammographique difficile à interpréter.

La recherche d'une lésion mammaire en présence d'une adénopathie axillaire sans anomalie écho mammographique.

En cas de carcinome lobulaire invasif (qui peut être, multifocal, multicentrique et/ou bilatéral),

En présence d'un risque génétique élevé (mutation BRCA),

Pour l'évaluation de la réponse après chimiothérapie néoadjuvante, en vue d'un traitement conservateur.

Chez les jeunes femmes de moins de 40 ans.

Pour la surveillance des patientes porteuse d'une prothèse mammaire.

En cas de discordance mammo-clinique.

**Prélèvements percutanés et diagnostique histologique :** la preuve anatomopathologique d'une lésion suspecte à l'imagerie est indispensable pour assurer le diagnostic de certitude, cette dernière peut être obtenue soit par micro-biopsie pour les lésions palpables ou repérables à l'imagerie, soit par macro-biopsie au mammotome pour les lésions infracliniques.

- ✓ ***Les micro-biopsies percutanées :*** il s'agit de prélèvements effectués avec des aiguilles de calibre intermédiaire de 20 G de type « true cut ».
- ✓ ***Les macro-biopsies au mammotome :*** se font à l'aide des aiguilles de plus grand calibre, 11 G ou de 8 G, couplées à un système d'aspiration ; ce type d'aiguille est adapté aux petits foyers de microcalcifications qui présentent une hétérogénéité histologique nécessitant un échantillonnage plus large.

Dans tous les cas de figure le compte rendu anatomopathologique de ces prélèvements doit préciser :

- Le type histologique de la tumeur.
- Le grade histologique SBR.
- Le pourcentage de carcinome canalaire in situ, si composante associée.
- La présence d'emboles vasculaires et/ ou d'engainement péri nerveux
- Le sous-type moléculaire en fonction du pourcentage des récepteurs hormonaux, du statut HER2 et du KI67.

S'il s'agit d'une pièce opératoire, dans ce cas le compte rendu doit préciser en plus des éléments sus cités :

- Le nombre, le siège ainsi que la taille tumorale en mm.
- La marge de résection en mm et les limites d'exérèse chirurgicale (de la composante infiltrante et /ou in situ)
- L'infiltration cutanée et/ou musculaire
- Le nombre de ganglions prélevés et le rapport des ganglions prélevés et infiltrés ainsi que l'état de la capsule ganglionnaire (rompues ou intacte).

## 2.5 Bilans d'extension :

### 2.5.1 Bilan d'extension local et locorégional :

Il comporte (63) :

**Un examen clinique** loco- régional

**Une mammographie bilatérale** (2 incidences : face, profil strict du côté atteint) et si besoin agrandissements (lésions calcifiées), et incidences complémentaires (tel que cliché localisé...)

**Une IRM mammaire bilatérale** sera proposée si (75) :

Age < 40 ans

Mutation BRCA avérée ou au premier degré.

Suspicion de cancers multiples en imagerie standard, et si une chirurgie conservatrice est envisagée

Discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre clinique et mammographie impactant l'acte chirurgical

Cancer lobulaire infiltrant

Au cas par cas dans autres contextes cliniques, comme des seins extrêmement denses (type d)

### 2.5.2 Bilans d'extension à distance :

Suivant les dernières recommandations de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) 2024 (75), ce bilan comporte :

\* **Un bilan biologique** : un hémogramme, un bilan hépatique (phosphatasées alcalines, gamma GT, 5' nucléotidases), un ionogramme sanguin (en particulier la calcémie)

\***Un scanner thoracique, une imagerie abdominale** (échographie, scanner ou IRM) et une **scintigraphie osseuse** peuvent être envisagés pour les patients avec :

- Ganglions axillaires cliniquement positifs
- Tumeurs volumineuses (par exemple, 5 cm)
- Biologie agressive
- Signes cliniques / biologiques suggérant la présence de métastases (niveau de preuve IIIA).

**La tomographie par émission de positons au [18F]2-fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG-PET Scan)** peut être utilisée à la place du scanner et de la scintigraphie osseuse pour les patients à haut risque lorsque les imageries standards ne peuvent pas être concluantes sur la présence ou pas de métastases (figure 8).

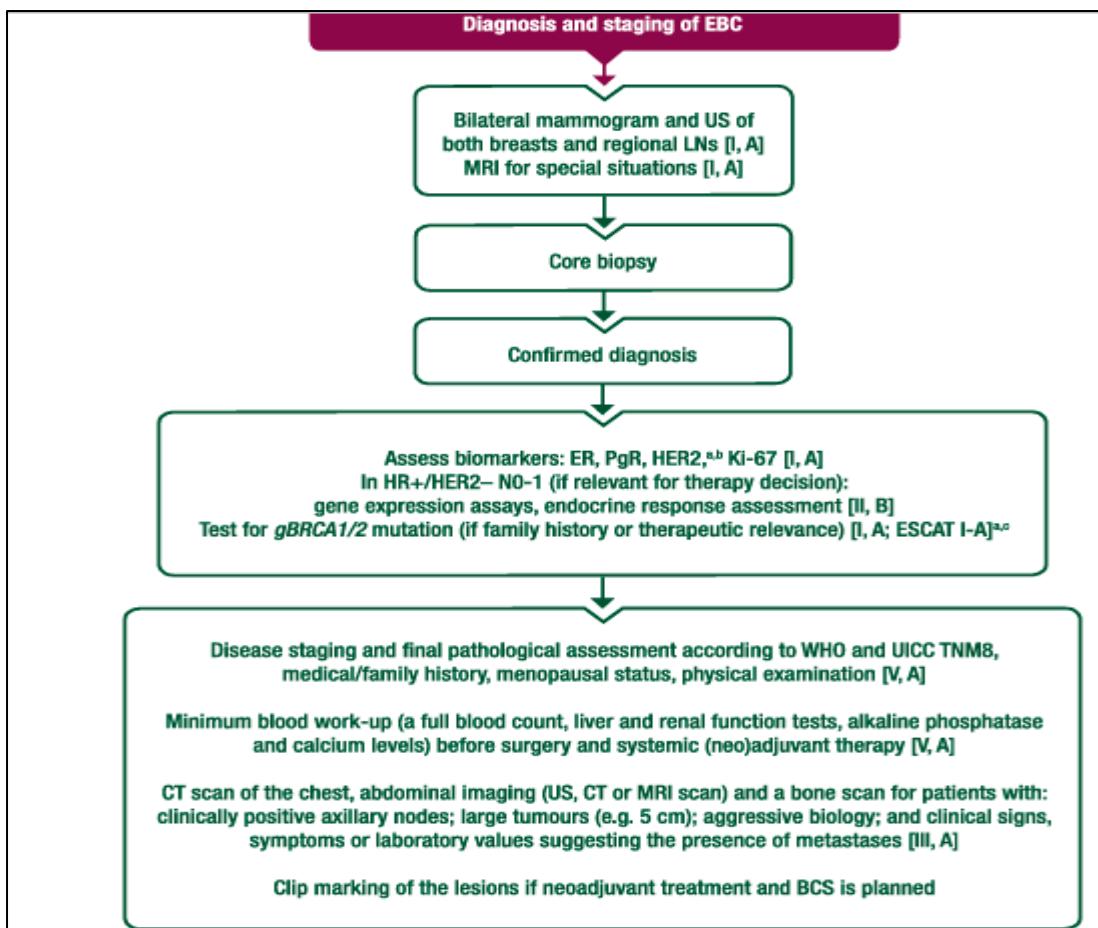


Figure 8 : Bilans de diagnostic et d'extension du cancer du sein ESMO 2024(75)

## 2.6 Classification TNM 2018 :

Au terme du bilan d'extension, le cancer du sein doit être classé pour permettre de constituer des groupes de pronostic homogène ; ainsi une classification est établie en fonction de la taille tumorale (T pour tumor en anglais), de l'atteinte ganglionnaire (N pour node en anglais) et de la présence de métastases (M pour metastasis en anglais), le système TNM est le système le plus utilisé et comprend deux types de classifications ; une classification clinique précédée par le préfixe « c » cTNM (annexe 3) et une classification histologique postopératoire appelée pTNM(Annexe 2). La huitième édition de la classification TNM étant la dernière, est celle de 2017 (voir annexe 3 et 4) et permet aussi un regroupement par stade (annexe 5) ainsi nous distinguons les cancers du sein non métastatiques (stades localisés et localement avancés) et les cancers du sein métastatiques.

## 2.7 Facteurs pronostics :

Le pronostic du cancer du sein dépend de plusieurs facteurs, tels que : le stade au moment du diagnostic, le type histologique, le sous-type moléculaire, et l'âge des patientes.

Les cancers du sein localisés ont un pronostic bien plus favorable que les cancers métastatiques. Ce dernier est également influencé par l'âge de la patiente, les jeunes patientes, en particulier celles de moins de 40 ans, présentent un pronostic moins favorable en raison de la plus grande agressivité des tumeurs.

Les formes HER2 positives, bien qu'agressives, peuvent bénéficier d'un pronostic amélioré grâce aux traitements ciblés et les tumeurs hormonodépendantes ont généralement un pronostic plus favorable, particulièrement lorsqu'ils sont détectés à un stade précoce, en revanche, les cancers du sein triple négatifs présentent un pronostic moins favorable en raison de leur nature aggressive et de la difficulté à les traiter efficacement.

Plus récemment d'autres facteurs pronostiques ont été découverts notamment l'obtention d'une réponse histologique complète qui est étroitement corrélée à une meilleure survie des patientes, en particulier pour les cancers du sein HER positives, les triples négatives, et les patientes luminal B avec un Ki élevé.

## **2.8 Traitement du cancer du sein non métastatique :**

Le traitement du cancer du sein implique généralement une combinaison entre traitements spécifiques comme la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et récemment l'immunothérapie, et des traitements non spécifiques pour lutter contre les éventuels effets secondaires des thérapeutiques ainsi que les signes évolutifs de la maladie comme la douleur, dépression ... Cette prise en charge sera adaptée aux caractéristiques spécifiques de chaque sous type moléculaires ainsi de l'état des patientes. La proposition thérapeutique sera établie par des médecins d'au moins trois spécialités différentes (chirurgien, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, pathologiste... ) dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en s'appuyant sur des recommandations de bonne pratique nationales et internationales.

### **2.8.1 Traitements spécifiques :**

Regroupent les traitements locorégionaux qui assurent un contrôle local de la maladie et les traitements systémiques qui assurent un contrôle général. Ces traitements ont pour objectif d'améliorer la survie globale ainsi que la survie sans maladie des patientes.

### **2.8.1.1 Traitements locorégionaux :**

#### **2.8.1.1.1 Chirurgie :**

##### **➤ Chirurgie mammaire :**

La chirurgie reste le traitement de référence du cancer du sein non métastatique, le but est d'obtenir une résection complète de la tumeur avec des marges saines afin de réduire les risques de rechute. En fonction de la taille tumorale, de la multi-focalité de la tumeur, une contre-indication quelconque ou encore du choix de la patiente, deux types de chirurgie peuvent être proposés :

- **La chirurgie conservatrice**, ou encore appelée tumorectomie, consiste à réséquer uniquement la tumeur. Elle est réalisée de manière préférentielle lorsqu'il s'agit d'une lésion uni focale ou plusieurs lésions multi focales et uni centriques , de petites tailles ( $\leq 3\text{cm}$ ) et permet notamment une conservation du sein qui reste un critère esthétique important pour la patiente. (75)

Les principales contre-indications au traitement conservateur sont :

- Les tumeurs multicentriques.
- L'impossibilité de recevoir une radiothérapie adjuvante.
- Les cancers du sein inflammatoire.
- Les cancers qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie néoadjuvante effectuée à visée de conservation mammaire.

**La chirurgie non conservatrice**, également appelée **mastectomie**, consiste à pratiquer une ablation complète du sein atteint. Elle est réalisée dans le cas des tumeurs multicentriques et/ou de grande taille. Ses principales indications sont les contre-indications au traitement conservateur :

- Les tumeurs  $T2 > 3\text{ cm}$ ,  $T3$ , tumeurs multicentriques, c  $T4$ .
- En cas de contre-indication de la radiothérapie.
- Le cancer du sein inflammatoire
- En cas de récidive après traitement conservateur.

Que la chirurgie soit radicale ou conservatrice ; il est recommandé d'avoir une marge de 2 mm et plus. (75)

**Chirurgie de reconstruction mammaire** : une reconstruction mammaire immédiate ou différée doit être proposée à la plupart des patientes ayant eu une mastectomie. Les raisons ontologiques de déconseiller une reconstruction immédiate incluent le cancer inflammatoire du sein ou des situations où le risque de récidive locorégionale est élevé afin d'éviter des retards de la mise en route de la radiothérapie postopératoire (75).

La technique de reconstruction optimale doit être discutée au cas par cas, en tenant compte des facteurs anatomiques, des traitements et des préférences des patientes. De nombreuses techniques chirurgicales existent notamment celles utilisant les implants en gel de silicone sont généralement considérés comme sûrs, mais les patientes doivent être informées du faible risque de lymphome anaplasique à grandes cellules associé à certains implants (76).

➤ **Chirurgie des aires ganglionnaires :**

La connaissance du statut ganglionnaire est indispensable pour établir le stade de la maladie, évaluer son pronostic et proposer un éventuel traitement adjuvant. Actuellement, il existe principalement deux techniques chirurgicales :

**Le ganglion sentinelle (GS)** : est le premier relais lymphatique susceptible d'être envahi par une métastase à partir d'une tumeur mammaire. La biopsie du ganglion sentinelle est l'approche standard de stadification pour les ganglions axillaires cliniquement négatifs au moment du diagnostic ou, plus récemment, après une chimiothérapie néoadjuvante (75). Cette technique est associée à moins de complications telles que : la raideur de l'épaule, la douleur et la morbidité liée au lymphœdème du bras que la dissection complète des ganglions lymphatiques axillaires peut entraîner.

Les micro-métastases (0, 2-2, 0 mm) (N1mic) ou les cellules tumorales isolées (N0itc+) dans les ganglions axillaires non traités préalablement par un traitement systémique sont équivalentes sur le plan pronostique à la maladie N0, les options de traitement local et systémique étant sélectionnées en fonction d'autres paramètres liés à la tumeur et à la patiente(63, 64).

Selon l'essai IBCSG 23-01, aucun geste supplémentaire n'est requis si un ganglion sentinelle (SLN) présente des micro-métastases, sauf si une thérapie néoadjuvante a été administrée, dans cette situation cela indique une réponse pathologique incomplète (pas de pCR), qui est associée à un pronostic moins favorable que les micro-métastases dans les ganglions lymphatiques non traités. (63, 75).

Pour les cas avec présence de macro-métastases ganglionnaires lors du GS, l'essai ACOSOG Z0011 a rapporté des résultats similaires sans curage axillaire pour les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif classé cliniquement T1-T2 cN0 ayant 1-2 ganglions au GS contenant des métastases mais sans extension extra capsulaire (traitées par chirurgie mammaire, radiothérapie postopératoire tangente incluant une partie de l'aisselle et thérapie systémique adjuvante). Pour les patientes qui ne répondent pas à ces critères et pour ceux ayant plus de deux ganglions positifs, le curage axillaire reste le standard thérapeutique.

Une autre option pour les patientes avec une maladie cN0 et des métastases lors du GS est la radiothérapie axillaire, comme le montrent les études AMAROS et OTOASOR. (63, 75)

Le bénéfice du curage axillaire chez les patientes avec des ganglions sentinelles micro métastatiques et macro métastatiques après une chimiothérapie néoadjuvante est actuellement en cours d'évaluation. Ainsi, jusqu'à ce que les résultats soient rapportés par des essais randomisés, le curage axillaire est recommandé pour ypN1mi ainsi que toute maladie macro métastatique (ypN+) indépendamment des autres caractéristiques(63, 75).

**Curage axillaire :** la lymphadénectomie axillaire reste le standard pour les tumeurs de plus de 20 mm, elle respecte le sommet de l'aisselle et l'atmosphère péri-veineuse axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé. Elle est indiquée après un ganglion sentinelle positif sur plus de 3ganglions envahis, ou s'il existe une atteinte clinique (N1) des ganglions axillaires après une chimiothérapie néoadjuvante, et dans les stades localement avancés notamment les cancers inflammatoires. Le curage ganglionnaire concerne les ganglions axillaires de niveau I et II de Berg avec un minimum de sept ganglions enlevés. Le curage du niveau III de Berg, est quant à lui indiqué en cas d'atteinte extensive des ganglions axillaires.

➤ **Complications de la chirurgie :**

**Le lymphocèle :** c'est la complication la plus fréquente après une chirurgie du cancer du sein, en particulier après une mastectomie radicale. Elle survient chez environ 34, 8 % des patients et implique une accumulation de liquide sur le site opératoire, ce qui peut retarder la guérison et augmenter le risque d'infection (83, 84) .

**Infections du site opératoire :** constituent une source de préoccupation majeure, survenant dans environ 9, 3 % des cas. Les facteurs de risque incluent un indice de masse corporelle plus élevé, une durée opératoire prolongée et une réintervention dans les 24 heures (85).

**Hématome et hémorragie :** des hématomes surviennent dans 5, 2 % à 22, 92 % des cas, selon le type de drainage utilisé. Les hémorragies sont moins fréquentes mais présentent tout de même un risque notable (85)

**Paresthésie et lésions nerveuses :** les lésions du nerf inter-costo-brachial peuvent entraîner une paresthésie, touchant 8, 9 % des patients. Cette complication peut entraîner des déficits sensoriels à long terme (83).

**Syndrome de douleur post-mastectomie :** touche un nombre important de patientes et est influencé par des lésions nerveuses survenues lors de la chirurgie.

**Le lymphœdème du membre supérieur :** est une complication fréquente et difficile à la suite d'une chirurgie du cancer du sein, qui affecte la qualité de vie et le fonctionnement quotidien des patientes. Cette affection est due à la perturbation des voies lymphatiques au cours des traitements chirurgicaux qui peut être aggravé en cas de radiothérapie, entraînant une accumulation de liquide et un œdème du membre atteint.

#### **2.8.1.1.2 La radiothérapie :**

Joue un rôle crucial dans la réduction des récidives locales et l'amélioration des taux de survie. Elle est généralement utilisée après la chirurgie, que ce soit conservatrice ou radicale. Les radiations appliquées sont ionisantes et vont créer des coupures sur les brins d'ADN, entraînant une apoptose des cellules tumorales. Les récents progrès de la radiothérapie ont mis l'accent sur la personnalisation du traitement afin d'en améliorer l'efficacité tout en minimisant les effets secondaires. Cela implique d'optimiser la sélection des patients, d'utiliser des techniques avancées pour réduire l'exposition aux rayonnements des tissus sains et de recourir à l'hypofractionnement, ce dernier consiste à administrer des doses de rayonnement plus élevées en moins de séances, révélé efficace et à l'avantage de réduire la durée du traitement (86).

De même, les technologies avancées d'imagerie et de planification des traitements, notamment la thérapie par arc volumétrique modulé et la protonthérapie, peuvent être envisagées pour cibler avec précision les tumeurs tout en préservant les tissus sains (87).

##### **➤ Volumes et cibles :**

L'utilisation d'une radiothérapie locorégionale complète englobant la paroi thoracique et tous les ganglions lymphatiques régionaux améliore les résultats, en particulier pour les patients présentant une atteinte des ganglions lymphatiques axillaires. La radiothérapie locorégionale moderne, basée sur des cibles locorégionales planifiées par tomodensitométrie, entraînera une réduction des récidives, l'effet principal étant sur les récidives distantes. Il a été démontré que la radiothérapie réduit significativement la mortalité par cancer du sein [ratio de taux 0, 87, intervalle de confiance (IC) à 95 % 0, 80-0, 94, P = 0, 0010], sans effet significatif sur la mortalité non liée au cancer du sein (0, 97, 0, 84-1, 11, P = 0, 63), entraînant une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues (0, 90, 0, 84-0, 96, P = 0, 0022) .

Après un curage axillaire, la partie réséquée de l'aisselle ne doit pas être irradiée, sauf en cas de maladie résiduelle après la chimiothérapie ou après un ganglion sentinelle positif sans curage subséquent, ou si le nombre des ganglions envahies dépasse la moitié de la totalité des ganglions réséqués, une radiothérapie régionale sera alors recommandée. (75)

➤ Techniques de radiothérapie :

Il existe deux techniques de radiothérapie différentes, à savoir la radiothérapie externe et la curiethérapie.

**La radiothérapie externe** est la plus utilisée, elle consiste en l'application de rayons à travers la peau afin de détruire la tumeur.

**La curiethérapie** utilise un implant radioactif qui sera placé directement au sein de la tumeur ; cette technique est peu utilisée dans le cancer du sein

**Doses de RT et fractionnement** : en radiothérapie, la dose délivrée s'exprime en grays (Gy) ; historiquement, les doses utilisées pour l'irradiation adjuvante locale et/ou régionale étaient de 45-50 Gy en 25-28 fractions de 1, 8-2, 0 Gy, avec une dose de renforcement typique de 10-16 Gy en doses uniques de 2 Gy. La modération de l'hypo fractionnement (par exemple, 15-16 fractions de 2, 50-2, 67 Gy par dose unique) a montré une efficacité équivalente et des effets secondaires comparables. L'essai FAST-Forward a démontré qu'après un suivi médian de 6 ans, l'ultra-hypo fractionnement de 26 Gy en cinq fractions sur une semaine donne les mêmes résultats oncologiques pour l'irradiation du sein et de la paroi thoracique. (75) En ce qui concerne les résultats après ultra-hypo fractionnement pour la RT locorégionale, des données d'une sous-étude prospective sont attendues. Le comité consultatif ESTRO en pratique d'oncologie radiologique recommande des régimes plus courts chaque fois que cela est indiqué (63, 75). Un autre régime d'ultra-hypo fractionnement utilisant des tailles de fraction de 5, 7-6, 0 Gy, administré une fois par semaine pendant 5 semaines, peut être utilisé pour les patients fragiles ayant des difficultés de transport quotidien (75).

➤ Place de la radiothérapie et indications :

**Radiothérapie externe (RT) après chirurgie conservatrice** : Les résultats d'une grande méta analyse incluant 17 essais cliniques et 10801 patientes traitées par radiothérapie après conservation mammaire montrent qu'une radiothérapie du sein après une chirurgie conservatrice entraîne une réduction absolue du risque de première récidive sur 10 ans (locorégionale ou à distance) de 15, 7 % et une réduction de 3, 8 % du risque de mortalité liée au cancer du sein sur 15 ans(76).

La radiothérapie avec boost réduit les taux de récidive locale par rapport à l'absence de boost (réduction relative de 41 % et 35 % à 10 et 20 ans, respectivement) et est indiquée pour les patients présentant des facteurs de risque de récidives (93).

Des résultats excellents équivalents à ceux de l'irradiation totale de la glande mammaire sont rapportés après une irradiation partielle accélérée du sein pour des patients bien sélectionnés avec une maladie à faible risque, selon les recommandations de consensus de la société européenne de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO)(86, 87,90). Les caractéristiques à faible risque adaptées à l'irradiation partielle sont : sous-types luminal-like, petite tumeur ( $\leq 3$  cm), absence d'invasion lympho-vasculaire, carcinome invasif non lobulaire, grade faible à intermédiaire, âge au diagnostic  $\leq 50$  ans, lésion uni centrique ou uni focale, marges chirurgicales claires ( $>2$  mm), ganglions négatifs (y compris les cellules tumorales isolées) et aucune utilisation de thérapie néoadjuvante (75).

**RT post mastectomie (PMRT)** : pour les patientes atteintes d'une maladie avec ganglions positifs, une étude a démontré après un recul de 20 ans que la PMRT entraîne une réduction absolue de la première récidive de 10, 6 % à 10 ans et une réduction absolue de la mortalité liée au cancer du sein de 8, 1 % à 20 ans. (80, 90, 95) La PMRT est recommandée pour les maladies à haut risque (y compris les marges de résection infiltrées,  $\geq 4$  ganglions lymphatiques axillaires envahis et tumeurs T3-T4), indépendamment du statut nodal. Elle doit également être envisagée chez les patientes présentant des caractéristiques de risque intermédiaire (par exemple : invasion lymphovasculaire, âge), y compris ceux ayant 1-3 ganglions lymphatiques axillaires positifs. (80, 95).

**RT après reconstruction mammaire** : récemment, lors de la publication des dernières recommandations 2023/2024 de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) la reconstruction mammaire immédiate pourrait être proposée à certaines patientes ayant subi une mastectomie totale pour un carcinome mammaire infiltrant à condition qu'il ne soit pas dans sa forme inflammatoire ni classé à haut risque (75), de ce fait, et par conséquent, la radiothérapie post-mastectomie (PMRT) peut, elle aussi, être administrée après une reconstruction mammaire immédiate selon la même société. De meilleurs résultats sont généralement obtenus avec la reconstruction par tissu autologue (75).

### **2.8.1.2 Traitements systémiques :**

#### **2.8.1.2.1 Chimiothérapie cytotoxique :**

La chimiothérapie consiste en l'administration de molécules cytotoxiques permettant d'agir sur les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier ou en les faisant entrer dans un processus de mort cellulaire, toutefois elle entraîne aussi la destruction des cellules saines ce qui explique la fréquence de ses effets secondaires.

Elle peut être utilisée seule ou être associée à d'autres thérapeutiques, tel que les thérapies ciblées ou l'immunothérapie. Elle est administrée le plus souvent par perfusion, ou parfois, par voie orale sous forme de comprimés, et nous avons souvent recours à associer deux voire trois molécules de chimiothérapie pour augmenter l'effet synergique sous forme de protocole de polychimiothérapie.

#### **2.8.1.2.1.1 Les drogues actives :**

Les molécules cytotoxiques pouvant être utilisées dans le cancer du sein, notamment en situation non métastatique, sont :

##### **-Les anthracyclines :**

\***La Doxorubicine** : son mode d'action est médié par différentes actions : la molécule peut s'intégrer dans l'ADN des cellules tumorales, inhiber la formation de l'ADN, de l'ARN et des protéines via l'inhibition de l'enzyme : topo-isomérase de type II, produire des radicaux libres créant ainsi des lésions, et avoir une action pro-apoptotique en activant le gène p 53. (97) Les principaux effets indésirables de cette molécule sont : la cardiotoxicité, la toxicité hématologique, cutanée et gastro-intestinale (97)

\***Epirubicine** : sa configuration est différente de celle de la Doxorubicine au niveau du carbone numéro 40. Elle agit en s'intercalant dans l'ADN en inhibant l'action de la topoisomérase de type II, et entraîne la production de radicaux libres. Par rapport à la Doxorubicine, l'Epirubicine entraîne une myélosuppression et une cardiotoxicité moindres (99).

- **Le Cyclophosphamide** : appartient à la famille des alkylants, il s'agit d'une molécule de synthèse faisant partie du groupe des moutardes azotées, découverte il y a plus de 60 ans. C'est une prodrogue inactive qui sera activée par une enzyme mais également de manière chimique. Une fois activée, un composé proche de la moutarde azoté va se fixer entre les brins de l'ADN, empêchant le bon fonctionnement de la cellule cancéreuse (100).

Ses effets secondaires sont essentiellement médullaires, pouvant entraîner une leucocytose au huitième jour et de courte durée, il peut, également, favoriser l'apparition de mutations d'ADN, génératrice de cancers chimio-induits.

-**Les taxanes** : Les taxanes regroupent deux molécules, le Paclitaxel et le Docetaxel, qui font partie des poisons du fuseau, ces substances agissent pendant la mitose et génèrent une désorganisation des chromosomes au moment de la mitose. (98, 101)

\***Le Paclitaxel** : C'est une molécule qui agit sur les microtubules du fuseau mitotique. Il est issu de l'écorce de Taxus brevifolia, qui est actuellement formulé avec un système de solvant et d'éthanol déshydraté (101).

\***Le Docetaxel** : agit en ciblant les microtubules permettant ainsi de désorganiser le fuseau mitotique de la cellule et empêchant sa reproduction. Cette molécule est fortement métabolisée par le cytochrome P450 3A4, et peut avoir beaucoup d'interaction médicamenteuse (97, 98).

Les effets indésirables des taxanes sont la neutropénie, les réactions d'hypersensibilité, la neurotoxicité (notamment des neuropathies périphériques), des atteintes cutanées et l'alopecie. (98) Ils peuvent être utilisé chez les patientes qui ont un cancer du sein opérable même sans atteinte ganglionnaire. De plus, ils peuvent être associés soit à des thérapies ciblées anti HER2 dans le cadre de cancer du sein HER2+en adjuvant, néoadjuvant et métastatique, ou à l'immunothérapie dans le cadre de cancer du sein triple négatif en situation néoadjuvante.

- **La Capécitabine** : Il s'agit d'une prodrogue de la 5-Fluoro Uracile (5 FU) qui agit en inhibant la thymidylate synthase et en incorporant les molécules d'ARN et d'ADN (81, 87) Elle est utilisée en situation adjuvante en cas de non réponse histologique (non pCR) après un traitement néoadjuvant pour les sous-groupes triple négatif (75) ou en situation métastatiques. Les effets indésirables sont d'ordre digestifs notamment des diarrhées et une fréquence plus importante du syndrome main-pied (103).

-**La Carboplatine** : appartient à la famille des sels de platine, agit en formant des ponts qui provoquent une inhibition de la synthèse de l'ADN et donc des protéines, sa principale toxicité est rénale mais aussi hématologique, peut être associé aux Paclitaxel notamment pour les cancers du sein triple négatifs

#### **2.8.1.2.1.2 Polychimiothérapie en situation non métastatique :**

La plupart du temps, notamment en situation non métastatique, c'est des associations de molécules qui sont utilisées car l'efficacité obtenue par l'administration des combinaisons d'anticancéreux est supérieure à l'administration d'une seule molécule anticancéreuse et ceci est due à une synergie d'action, ces associations sont appelées « protocoles de chimiothérapie » et peuvent être administrées en concomitant, c'est-à-dire administrées en même jours ou bien en schéma dit « séquentiel » en deux séquences : première séquence contenant un protocole à base d'anthracyclines et la deuxième séquence contenant un protocole à base des taxanes +/- Carboplatine, ce dernier a été validé en situation non métastatique que ce soit en adjuvant ou en néoadjuvant et ceci suite aux résultats de l'étude NSABP27 (104)

**Le protocole** : 4AC/ 4Docetaxel : 4cycles de Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup>+Cyclophosphamide 600mg /m<sup>2</sup> suivis de 4 cycles de Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> un cycle /21 jours ou 3AC /3Docetaxel.

**Le protocole** : 4AC/ 12 PACLITAXEL : 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg /m<sup>2</sup> tous les 21 jours suivis de 12 cycles de Paclitaxel 80mg /m<sup>2</sup>.

**Le protocole : Dose-dense** : 4 cycles de Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup>+cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> ou EC (épirubicine) 90mg/m<sup>2</sup> tous les 14 jours suivis de 12 Paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause

**Les protocoles en cas de surexpression de l'HER2 :**

\*3-4 EC100/AC60 suivis de 3-4 cycles de taxanes + Trastuzumab +/- Pertuzumab, poursuite du Trastuzumab pour un total de 18 cures

\***6 TCH +/- P**: Docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>) + Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> +Trastuzumab +/- Pertuzumab Tous les 21 jours suivis du Trastuzumab +/- Pertuzumab pour un total de 18 cures

**Protocole dose dense** : 4AC (60 /600) chaque 14 jours / 12 Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire) +Trastuzumab (6mg dose de charge puis 4mg/kg dose d'entretien tous les 21 jours) poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total

**Paclitaxel+ Trastuzumab** (pour les petites tumeurs 10mm) 12 cycles de Paclitaxel 80mg /m<sup>2</sup>+ Trastuzumab 2mg/ kg toutes les semaines ou 6 mg/kg toutes les 3 semaines (18 cures au total).

**Pour les triples négatifs : association avec l'immunothérapie** : 4AC /4 Paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> Carboplatine (AUC5) + Pembrolizumab 200mg tous les 21 jours uniquement en situation néoadjuvante.

#### **2.8.1.2.1.3 Modalités de prescription de la chimiothérapie :**

En fonction des objectifs thérapeutiques, la chimiothérapie peut être prescrite dans des situations distinctes :

**En situation adjuvante** : après une chirurgie carcinologique, son objectif est l'éradication de la maladie micro-métastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'améliorer la survie globale, elle est indiquée en présence de facteurs de haut risque de récidive (nombre de ganglions atteints, grade de la tumeur, taille de la tumeur, expression de récepteurs hormonaux, présence d'emboles vasculaires, expression de l'HER2, âge jeune de la patiente). Les résultats d'une grande méta-analyse ayant inclus plusieurs essais contrôlés randomisés a démontré que la chimiothérapie adjuvante pourrait diminuer le risque de 30 à 40% de décès causés par le cancer du sein par rapport à ceux sans chimiothérapie (105)

**En situation néoadjuvante** : ou préopératoire, consiste à administrer les cytotoxiques avant la prise en charge locorégionale de la tumeur, sa place a beaucoup évolué à partir des années 1980, où elle était proposée uniquement pour les tumeurs inflammatoires ou localement avancées, non opérables d'emblée, récemment, elle a été étendue à d'autres tumeurs opérables d'emblée (106).

Plusieurs études randomisées ont comparé la chimiothérapie néoadjuvante avec la même chimiothérapie en adjuvant (106, 107, 108).

Elles ont toutes prouvé que la chimiothérapie néoadjuvante augmente le taux de traitement conservateur (60 % à 70 % de conservation), et que la survie était très liée à la réponse tumorale (106).

L'une des études pivotales de chimiothérapie néoadjuvante est l'étude NSABP B18. Cette étude a inclus 1532 patientes ayant un cancer du sein non métastatique opérable de stade II et III (T1-T3, N0-1, M0). Les patientes étaient randomisées entre chirurgie première suivie de chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie. Les deux bras avaient reçu 4 cures de chimiothérapie associant la Doxorubicine au cyclophosphamide (4AC) avec un schéma conventionnel de 21 jours. La réponse histologique évaluée sur les 685 cas retrouvait 9% de réponse complète (pCR) et 27% de réponse partielle. Une analyse actualisée de la survie à 16 ans ne retrouvait aucune différence entre les deux bras de traitement que ça soit sur la survie sans événements (EFS), sur la survie sans maladie (DFS) ou sur la survie globale (SG)(107).

Par la suite, plusieurs études ont évalué le bénéfice de rajouter un taxane à une chimiothérapie à base d'anthracyclines en situation néoadjuvante. La NSABP B27, (11) est l'une des grandes études ayant confirmé le bénéfice apporté par un taxane en néoadjuvant. Cette étude a inclus 2 411 patientes dans 3 bras : Le premier bras, Doxorubicine et Cyclophosphamide (AC) tous les 21 jours suivis de chirurgie, le deuxième bras, la même stratégie (AC tous les 21 jours puis chirurgie) suivie de Docétaxel (D) chaque 21 jours et le troisième bras AC, puis D tous les 21 jours précédent la chirurgie. L'ajonction du Docetaxel avant la chirurgie améliorait de façon significative le taux de réponse clinique (63, 6 % vs 40, 1 ; p < 0, 001) et de réponse histologique complète (pCR) (26, 1 % vs 13, 7 % ; p < 0, 001) par rapport à l'AC sans le Docétaxel.

La proportion de patientes chez lesquelles on ne retrouve plus d'atteinte ganglionnaire était plus importante quand du D est associé au schéma AC en néoadjuvant (58, 2 % vs 50, 8 % ; p < 0, 001). Cependant, la survie globale comme la survie sans récidive sont équivalentes avec ou sans Docetaxel (11). Il est actuellement admis que toutes les cures de chimiothérapie doivent être administrées avant l'acte chirurgical. (75).

Les résultats des dernières études, ont aussi confirmé que l'obtention de la pCR est associée à une amélioration de la survie globale (OS) et de la survie sans maladie (DFS).

Cela est particulièrement vrai pour les sous-types agressifs tels que les cancers du sein HER2 positifs et les triples négatif, ainsi que les luminaux à haut risque de récidives (75) notamment les cancers du sein avec une atteinte ganglionnaire, ou un âge jeune, les patientes toujours en activité génitale, ainsi qu'une taille tumorale importante.

l' ESMO recommande en 2024, que même pour les sous types luminaux, lorsqu'une chimiothérapie est indiquée vaudrait mieux la faire en situation néoadjuvante (75).

**En situation métastatique :** En cas de métastase, dans le but d'augmenter la survie sans progression SSP et la survie globale SG mais aussi d'améliorer la qualité de vie des malades, peut être administré seule ou en association avec d'autres thérapies, notamment des thérapies ciblées anti HER2 (pour les sous types HER).

#### **2.8.1.2.2 Hormonothérapie :**

La prédiction de la réponse à l'hormonothérapie est définie par la présence de récepteurs hormonaux œstrogènes et/ou progestérone sur la tumeur primitive. Il s'agit d'un traitement systémique qui a pour but de bloquer l'action des œstrogènes, facteur de croissance tumorale. Les principales thérapeutiques sont :

##### **Les anti-œstrogènes :**

Sont regroupés en deux grandes familles en fonction de leurs modes d'action

###### **➤ Les SERM (de l'anglais « Selective Estrogen Receptor Modulators »)**

Entrent en compétition avec les œstrogènes, les empêchant ainsi d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses. Les SERM utilisés pour le cancer du sein sont le tamoxifène et le toremifène. Ces médicaments se prennent sous forme de comprimés :

**Le Tamoxifène : (Tamoxifène®, Tamofène®, Nolvadex®)** possède une activité à la fois agoniste et antagoniste œstrogénique en fonction du tissu cible ; une surveillance gynécologique régulière est préconisée sous tamoxifène notamment une échographie endovaginale périodique pour évaluer l'état de l'épaisseur endométriale, Sa place dans le cancer du sein est réservée essentiellement aux patientes jeunes qui sont toujours en activité génitale que ce soit en situation métastatique ou adjuvante pour les patientes classées bas risque de récidives, les méta-analyses de l'EBCTCG ont pu mettre en évidence que, pour 5 ans de traitement, le tamoxifène réduisait la mortalité de 10, 9 % à 10 ans pour les patientes dont la tumeur s'accompagnait d'un envahissement ganglionnaire et de 5, 6 % en l'absence d'envahissement. (111)

###### **➤ Les SERD (de l'anglais « Selective Estrogen Receptor Degradation »)**

Agissent sur les récepteurs hormonaux en dégradant les deux fractions du récepteur empêchant ainsi les œstrogènes d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses d'une manière irréversible. Il existe des SERD oraux de découverte récente, comme l'Elacestrant, et les SERD qui sont donnés par voie injectable comme le Fulvestrant, ce dernier étant le seul SERD commercialisé en Algérie, à l'heure actuelle.

**Les anti aromatases (IA) :**

Il existe deux classes d'anti aromatase, les inhibiteurs stéroïdiens (type I) [exémestane (Aromasine®)] et non stéroïdiens (type II) [anastrozole (Arimidex®) et létrazole (Fémara®)], leur mode d'action commun est l'inhibition de la conversion des androgènes en estrogènes, chez la femme ménopausée, les androgènes sont essentiellement produits par les surrénales, et convertis en œstrogènes dans les tissus musculaires, adipeux. Il est actuellement recommandé d'effectuer une ostéodensitométrie (ODM) de référence à l'initiation du traitement et de la renouveler 18 à 24 mois après afin d'apprécier d'éventuelles modifications et de commencer des traitements adaptés généralement à base de biphosphonates. A noter que leurs indications étaient limitées uniquement aux femmes ménopausées, mais sur la vue des résultats des différentes études notamment celle de SOFT et TEXT ils trouvent actuellement leurs places chez les femmes non ménopausées à haut risque de récidive à condition d'y associer une suppression ovarienne

**Suppression ovarienne :** peut être chirurgicale (ovariectomie sous coelioscopie), radique (10 à 20 Gy en 4 à 6 fractions), ou médicale avec injection d'analogues du LH-RH (Goséreligne [Zoladex®]), triptoréline [Décapeptyl®]), ces derniers, se lient aux récepteurs hypothalamiques du LH-RH, avec une affinité supérieure aux molécules endogènes. , leur administration continue va entraîner une absence de down régulation des récepteurs LH-RH entraînant une suppression des sécrétions gonadotropes et l'arrêt de la production des stéroïdes ovariens. La castration est indiquée chez une femme jeune à haut risque de récidive (exemple : atteinte ganglionnaire, âge très jeune inférieur à 35 ans, taille tumorale importante)(75)

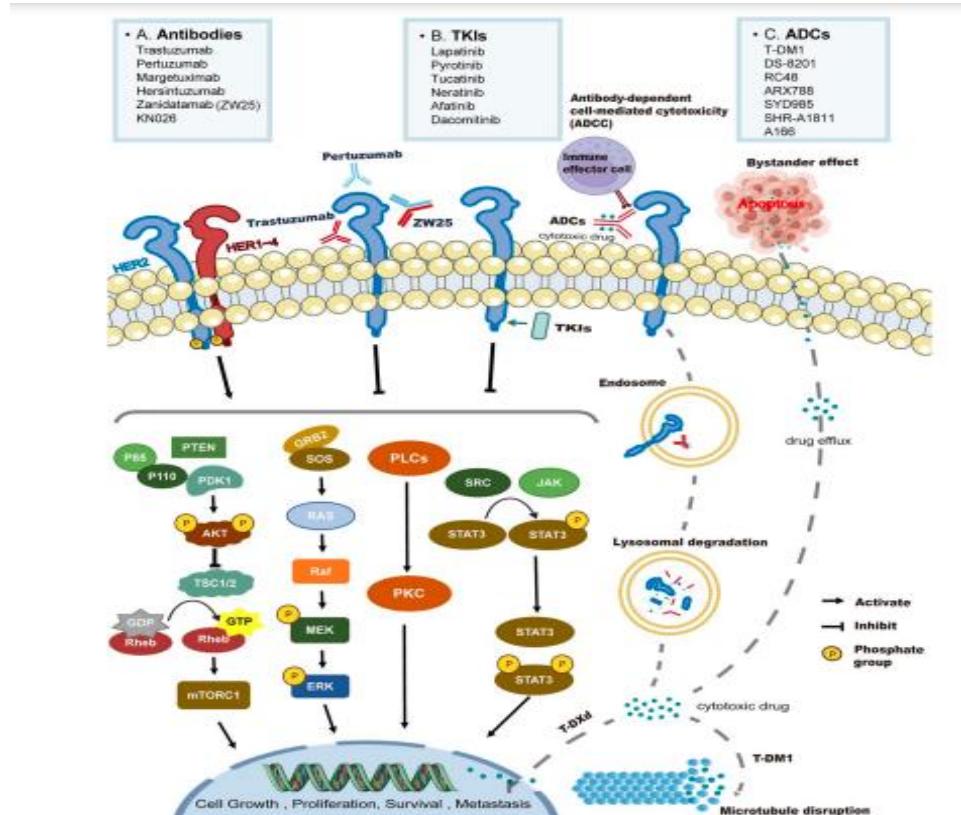
**2.8.1.2.3 Thérapies ciblées du cancer du sein en situation non métastatique :**

Avec les progrès de la science on reconnaît désormais plusieurs familles des thérapies ciblées utilisées dans le traitement des cancers du sein, leur place est en fonction des profils immunohistochimiques de chaque tumeur, chaque famille a un mécanisme d'action différent et une cible bien déterminée, elles ont été développées, d'abord en situation métastatique, certaines trouvent désormais leur place en situation non métastatique.

**Les thérapies ciblées anti HER2 :**

Les thérapies anti-HER ciblées ont révolutionné la thérapeutique du cancer du sein HER2-positif, un sous-type caractérisé par une agressivité tumorale et un mauvais pronostic. En fonction du mécanisme d'action ont reconnait plusieurs classes thérapeutique anti HER2 (figure 9 )(112).

Ces thérapies comprennent principalement des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) et des anticorps conjugués à la chimiothérapie (ADC), chacun offrant des mécanismes uniques pour inhiber la signalisation HER2 et les données des études ont démontré qu'ils ont nettement amélioré le pronostic de ce sous type tumoral.



*Figure 9 : Classification des anti HER2(112)*

PTEN : phosphatase and tensin homolog; PDK1 : phosphoinositide-dependent protein kinase 1; AKT : protein kinase B; TSC1/2 : tuberous sclerosis complex 1/2; GTP : guanosine triphosphate; GDP : guanosine diphosphate; mTORC : mammalian target of rapamycin; GRB2 : growth factor receptor-bound protein 2; SOS : guanosine release protein; MEK : mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; ERK : extracellular signal-regulated kinase; PLC : phospholipase C; PKC : protein kinase C; STAT : signal transducer and activator of transcription

#### ➤ Les anti corps monoclonaux anti HER :

**Le Trastuzumab :** est le premier anticorps développé ciblant l'HER2, agit en inhibant le récepteur HER2 par reconnaissance de son fragment Fab (Fragment antigen binding) au niveau extracellulaire. Ainsi, il peut partiellement limiter la dimérisation de HER2. Les voies de signalisation liées aux récepteurs sont inactives. De plus, cette molécule stabilise p27 (inhibiteur des CDK (Cyclin-Dependent Kinases), inhibant ainsi le cycle cellulaire et la croissance des cellules cancéreuses. (97).

**En néoadjuvant :** trois études de phase 3 (NOAH, GeparQuattro, TECHNO) ont comparé la chimiothérapie seule ou associée au trastuzumab, en termes de réponse pathologique et de survie, dans ces 3 essais, le taux de réponse histologique est plus important dans le groupe traité par trastuzumab, la survie sans progression, était meilleure lors de l'utilisation du trastuzumab (113).

**En adjuvant :** plusieurs études ont démontré l'intérêt du trastuzumab en adjuvant toutefois elles différaient par rapport à la durée du traitement, ce n'est que lors du congrès de l'ESMO 2012 où il a été retenu la durée d'une année de traitement par trastuzumab à la suite des résultats complémentaires des études PHARE et HERA qui ont été présentés confirmant ainsi la durée d'utilisation d'un an du trastuzumab en adjuvant.

**Le Pertuzumab :** est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, agit en se liant au domaine de dimérisation extracellulaire II de HER2. Il empêche la formation de l'hétérodimère de HER2 (avec d'autres récepteurs de la famille des HER). Il est l'hétérodimère le plus important dans l'activation des voies de mitose et de survie des cellules. L'action du pertuzumab est complémentaire avec celle du trastuzumab. Il est indiqué dans la prise en charge des cancers du sein HER2+ en situation néoadjuvante, adjuvante et métastatique. L'ajout de pertuzumab dans les protocoles de prise en charge a permis une augmentation du taux de survie sans maladie invasive à 3 ans. (75, 115) Cependant, les patientes présentent des épisodes diarrhéiques plus fréquent et plus important. Ses principaux effets indésirables sont la neutropénie et la diarrhée.

#### **Les Anticorps Drogues conjugués (ADC) utilisés en situation non métastatique :**

**\*Trastuzumab Emtansine (T-DM1):** cet ADC combine la capacité de ciblage du trastuzumab à de puissants agents cytotoxiques, il est particulièrement efficace dans les cas où une résistance à d'autres traitements ciblant l'HER2 (116) Le TDM1, est indiqué en situation métastatique au-delà de la troisième ligne mais aussi en adjuvant pour les patientes ayant reçu le trastuzumab en néoadjuvant et n'ont pas atteint la Pcr.

#### **Les inhibiteurs PARP :**

Constituent une avancée dans le traitement du cancer du sein, en particulier pour les patientes présentant des mutations du gène BRCA1/2 (117) Il existe deux molécules approuvées dans le cancer du sein : Olaparib et le Talazoparib, ils agissent en bloquant les enzymes PARP, qui sont essentielles pour réparer les cassures de l'ADN simple brin.

Dans les cellules mutées par BRCA1/2, les mécanismes de réparation de l'ADN sont déjà compromis, cela entraîne une accumulation de dommages à l'ADN et la mort cellulaire.

ils ont démontré des avantages significatifs en améliorant la survie sans progression principalement chez le sous type qui ne surexprime pas l'HER2 comme l'ont démontré des essais cliniques tels que Olympiad et EMBRACA (118) sont indiqués en situation métastatique et pour l'olaparib en situation adjuvante pour les patientes à haut risque de rechutes avec mutation BRCA(75, 117).

#### **Les anti CDK 4/6 :**

L'utilisation d'inhibiteurs de CDK4/6 dans le traitement du cancer du sein a fait progresser de manière significative la prise en charge du cancer du sein HER2 négatif à récepteurs hormonaux positifs. Ces inhibiteurs, dont le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib, ciblent le mécanisme dérégulé du cycle cellulaire qui contribue à la tumorigenèse en inhibant les kinases 4 et 6 dépendantes de la cycline. (119) Cette approche thérapeutique s'est révélée efficace à la fois dans les cas de cancer du sein métastatique (pour les trois molécules suscitées) en association avec une hormonothérapie, et à un stade précoce c'est l'abemaciclib qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne et celle de la Food and Drug Administration (FDA) après les résultats positifs de l'étude MonarchE notamment pour les cancer du sein précoce à haut risque de rechute (75, 105).

#### **2.8.1.2.4 Immunothérapie :**

**Le Pembrolizumab**, un inhibiteur du point de contrôle immunitaire ciblant le PD-1, s'est révélé prometteur dans le traitement du cancer du sein, en particulier pour le sous-type de cancer du sein triple négatif (TNBC). L'essai KEYNOTE-522 a démontré des améliorations significatives de la survie sans événement (EFS) et de la survie globale (OS) lorsque le pembrolizumab était ajouté à une chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du TNBC à un stade précoce et à haut risque, le résultat de la survie globale estimée à 60 mois, était de 86, 6 % dans le groupe pembrolizumab-chimiothérapie, contre 81, 7 % dans le groupe placebo-chimiothérapie ( $P=0.002$ ). (121). De plus, une étude de vraie vie a révélé un taux de réponse pathologique complète (PCR) de 64, 8 % avec le pembrolizumab et la chimiothérapie néoadjuvante, un taux comparable aux résultats des essais cliniques (122).

#### **2.8.2 Traitements non spécifiques :**

Les traitements non spécifiques du cancer du sein incluent des approches qui ne ciblent pas directement les cellules cancéreuses, mais qui visent à améliorer la qualité de vie des patients. Des recommandations dans le domaine des soins de support sont définies par les sociétés internationales.

chez les patients souffrant d'anémie induite par la chimiothérapie, l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse peut être envisagée, mais uniquement en situation métastatique ; cela peut potentiellement améliorer la qualité de vie de ces patients et réduire la fréquence des transfusions sanguines. Une neutropénie fébrile nécessite une hospitalisation en urgence, pour la réalisation de prélèvement infectieux (hémoculture, ECBU) et la mise en route d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre mais aussi l'administration de G-CSF par voie sous cutanée. Les vomissements aigus peuvent également bien contrôlés grâce à l'administration d'anti-HT3 (Sétron), apprécitants et des corticoïdes.

## 2.9 Algorithmes de prise en charge des cancers du sein non métastatiques :

La prise en charge des cancers du sein non métastatiques selon les recommandations européennes se base essentiellement sur la classification moléculaire, mais aussi sur les facteurs de risque de récidive. La figure 10 représente les algorithmes de prise en charge de la société européenne d'oncologie médicale 2023-2024 stade localisé (75)(figure 10).

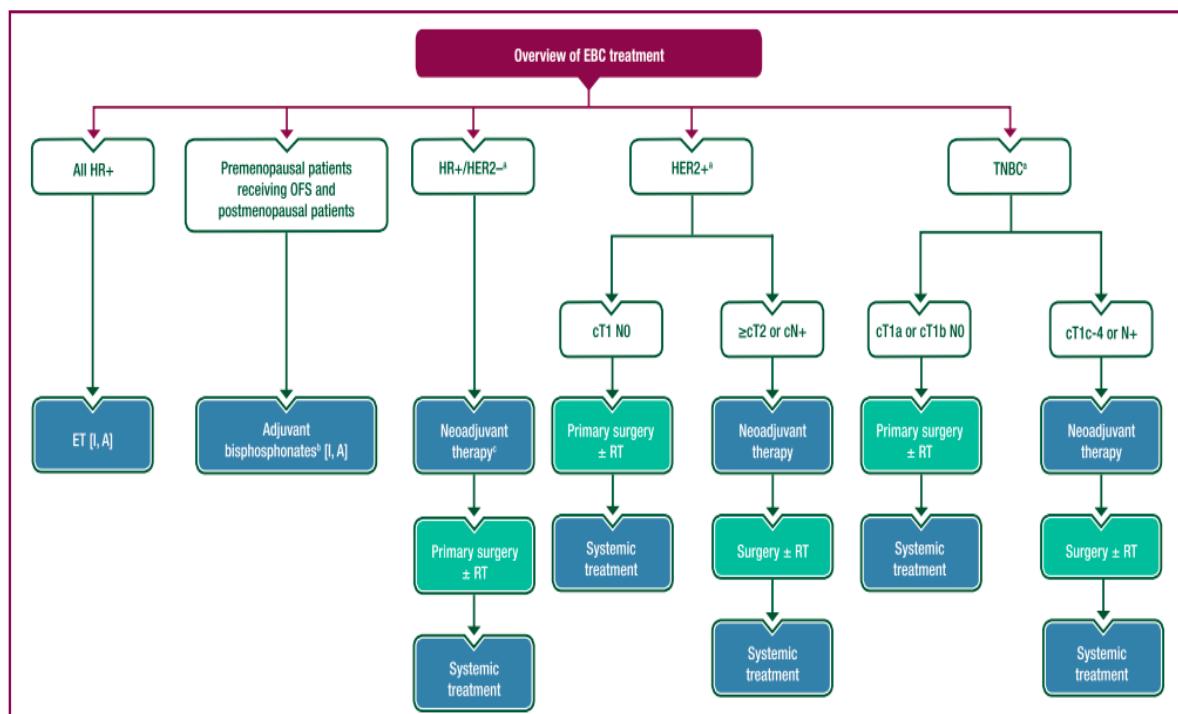


Figure 10 : Algorithme de prise en charge du cancer du sein localisé(75)

ALN : axillary lymph node; c : clinical; ChT : chemotherapy; CPG : Clinical Practice Guideline; DCIS : ductal carcinoma in situ; EBC : early breast cancer; ET : endocrine therapy; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2; HR : hormone receptor;

### **2.9.1 Particularités de la prise en charge des cancers du sein non métastatiques en Algérie :**

Depuis l'année 2022, (l'année de notre étude) et dans l'optique de bien codifier la prise en charge des cancers dans notre pays, un guide thérapeutique national a été publié, sur lequel figure les indications thérapeutiques par localisation, ces dernières ont été, et continue à être, actualisées au fil des années avec plus d'indications en fonction des avancées thérapeutiques.

Il existe aussi une liste, publiée dans ce guide, sur laquelle figure toutes les molécules ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), cette liste est appelée à être mise à jour en fonction des enregistrements et les indications qui peuvent changer en fonction des connaissances.

Les indications thérapeutiques en Algérie, pour les cancers du sein non métastatiques, ont été établies selon les recommandations internationales et sur la base des traitements enregistrés en Algérie. Ces indications dépendent de plusieurs facteurs à savoir :

**Des facteurs liés à la patiente** : âge, activité génitale, état générale, comorbidités et éventuelles contre-indications, du désir de la patiente.

**Des facteurs liés à la tumeur** : le stade, le statut mutationnel, et essentiellement le profil immunohistochimique.

**Des facteurs liés à la prescription thérapeutique** : notamment le respect des autorisations de mise sur le marché de chaque molécule dans notre pays.

**CHAPITRE III : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR**  
**LE SCHÉMA DOSE DENSE**

### 3 ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE SCHÉMA DOSE DENSE DANS LES CANCERS DU SEIN NON METASTATIQUES, EN NEOADJUVANT.

#### 3.1 Rationnel et bases expérimentales du schéma dose-dense :

Dans la plupart des modèles tumoraux humains la croissance cellulaire suit une courbe de Gompertz. (123) Ce modèle suppose que le taux de croissance tumorale n'est pas constant, mais plutôt que la croissance est inversement proportionnelle à la population cellulaire totale. Le taux de croissance va diminuer alors que la taille tumorale augmente éventuellement jusqu'à arriver à un plateau. Si le traitement a été donné lorsque les tumeurs ont atteint ce plateau ou lorsqu'elles sont proches de ce plateau de croissance, la croissance exponentielle peut se déclencher, avec une rechute rapide pour le patient. **Norton et Simon** ont supposé que l'efficacité de la chimiothérapie pourrait augmenter grâce à une diminution de l'intervalle des inter cures, connue sous le terme « Dose-Dense », permettraient au traitement cytotoxique d'arrêter cette phase de croissance cellulaire rapide et de limiter ainsi la croissance tumorale. Ainsi, dans le cancer du sein, au lieu de donner les cytotoxiques chaque 21 jours, on raccourcit cet intervalle à 14 jours (figure 11) (124).

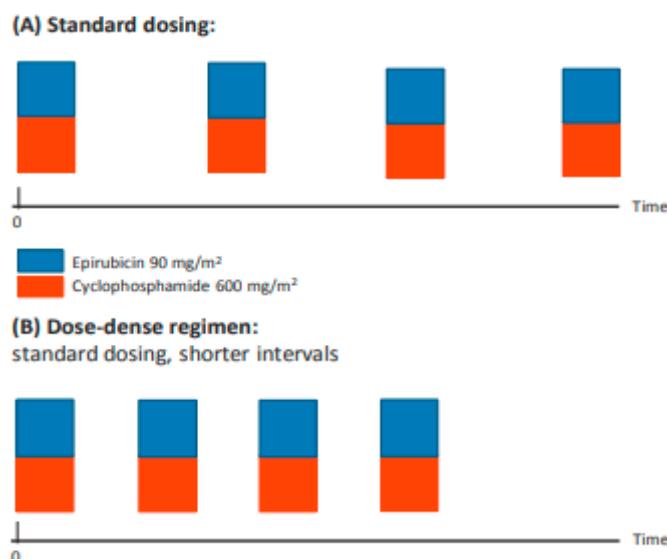


Figure 11 : Schéma conventionnel Versus schéma dose dense (124)

#### 3.2 Études cliniques évaluant l'efficacité et le profil de tolérance du schéma « dose dense » dans les cancers du sein en néoadjuvant :

Plusieurs essais ont tenté d'appliquer le concept « Dose-Dense » à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein avec toutefois des combinaisons différentes.

## ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE SCHÉMA DOSE DENSE

**L'étude de Untch et al.** (114) a démontré la supériorité de la chimiothérapie néoadjuvante Dose-Dense en séquentielle avec l'Epirubicine (E) et Paclitaxel (P) administrées toutes les deux semaines en association avec des facteurs de croissance granulocytaire le Filgrastim par rapport à l'EP conventionnel administré toutes les trois semaines, en termes de réponse pathologique complète (pCR) (18 % contre 10 %), de survie sans maladie (DFS) ( $HR = 0, 71$  ;  $p = 0, 011$ ) et de survie globale (OS) ( $HR = 0, 83$  ;  $p = 0, 041$ ). Dans cette étude il ressort que contrairement aux patientes atteintes de cancer du sein inflammatoire (IBC), les patientes sans IBC ont bénéficié d'avantage significatif en matière de survie grâce au schéma dose-dense (HR pour DFS : 0, 65 ;  $p = 0, 005$  ; et HR pour OS : 0, 77 ;  $p = 0, 013$ ). Ce schéma était associé à des toxicités hématologiques significativement plus élevées, telles que l'anémie et la thrombocytopénie, mais les taux de neutropénie et d'infection étaient similaires (125).

**Green et al.** (127), ont publié une étude avec 258 patientes atteintes de cancer du sein opérable qui ont été randomisées pour recevoir des traitements en néoadjuvant en dose-dense versus conventionnel tous les 21 jours soit : du Paclitaxel pendant 12 semaines de façon hebdomadaire à la dose de 80mg/m<sup>2</sup> ou 150mg/m<sup>2</sup> versus toutes les trois semaines à la dose de 225mg/m<sup>2</sup> pour 4 cures, suivis de 04 cures de Fluorouracile, Doxorubicine et Cyclophosphamide (protocole FAC : 500/50/500 mg/m<sup>2</sup>). Les résultats montrent une différence significative pour le taux de PCR avec 28, 2% contre 15, 7 % ;  $p = 0, 02$  quel que soit la dose du Paclitaxel (80 ou 150mg/m<sup>2</sup>), toutefois la réponse clinique au traitement était similaire entre les groupes ( $p = 0, 25$ ). Une analyse non planifiée initialement a été effectuée dans les différents sous-groupes selon le statut des récepteurs hormonaux dont les résultats ont montré que les tumeurs RH négatives étaient plus sensibles aux traitements dose-dense que les tumeurs RH positives avec un taux de réponse histologique complète à 48% versus 22%. Il est important de noter qu'en comparant les essais, le Paclitaxel hebdomadaire atteint une réduction du taux de risque plus élevée que le Paclitaxel administré toutes les deux semaines lorsque les deux schémas accélérés sont comparés à celui administré toutes les trois semaines 3 (127).

Une autre étude menée par **Wing Wang et al**, publiée en Juin 2023 dans le Clinical breast cancer (129), a inclue uniquement les cancers du sein triple négatifs ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (NAC) comprenant de l'Epirubicine et du Cyclophosphamide, suivi de Paclitaxel hebdomadaire.

Un total de 494 patientes a été divisé en deux groupes : un groupe à intervalle 14 jours (ddEC-weeklyP) et un autre groupe à intervalle conventionnel de 21 jours (EC-weeklyP).

## ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE SCHÉMA DOSE DENSE

Le taux de réponse pathologique complète mammaire (bpCR, ypT0/is) était de 45, 3 % (n = 101) dans le groupe dose-dense et de 34, 3 % (n = 93) dans le groupe conventionnel, ce qui représente une différence significative ( $P = .013$ ).

Dans les 251 cas pN+, le taux de réponse pathologique complète des ganglions lymphatiques (LNpCR, ypN0) était de 57, 9 % (n = 62) dans le groupe à intervalle dose-dense et de 43, 7 % (n = 63) dans le groupe conventionnel, avec également une différence significative ( $P = 0, 026$ ) dans l'analyse univariée. Dans l'analyse de régression logistique multivariée, trois variables prédictives de pCR sur le sein ont été identifiées : le type pathologique, les méthodes chirurgicales et le type de chimiothérapie, avec des valeurs P respectives de .012, 001 et .021. Deux variables étaient prédictives de pCR sur les ganglions : le type de chimiothérapie et l'expression de Her-2, avec des valeurs P respectives de .039 et .020 (129).

De toutes ces études il ressort un bénéfice en termes de PCR, de survie globale et de survie sans progression en faveur des cancers du sein triples négatifs d'où c'est devenu, depuis quelques années un nouveau standard thérapeutique pour les cancers du sein.

**Etudes et essais cliniques du schéma Dose-Dense dans les sous-groupes particuliers « HER2 positif »** Ces patientes peuvent atteindre un taux de pCR des ganglions lymphatiques plus élevé avec une NAC en dose dense qu'avec une NAC à intervalle standard et une meilleure survie peut également être obtenue avec une chimiothérapie à dose dense associée au trastuzumab par rapport à un chimiothérapie à intervalles standards associée au trastuzumab chez les jeunes patientes âgées de moins de 40 ans. Concernant le profil de tolérance, la cardiotoxicité a été analysée, les valeurs moyennes de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) étaient de 68, 1 % et 67, 1 % pour le groupe à dose dense, et de 68, 6 % et 66, 8 % pour le groupe à intervalle standard de 21 jours, respectivement au départ ( $P = 0, 301$ ) et après la chimiothérapie néoadjuvante (NAC) ( $P = 0, 624$ ). Il n'y avait pas de différences significatives concernant la baisse de la FEVG entre les groupes ( $P = 0, 337$ ) (5).

### **3.3 Toxicité et effets secondaires du protocole dose dense :**

Les protocoles de chimiothérapie pour le cancer du sein, bien qu'ils soient efficaces pour améliorer les taux de survie, sont associés à certains effets secondaires qui peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patientes.

Les effets secondaires observés avec le schéma dose dense sont similaires à ceux observés avec le schéma conventionnel. Ces effets varient en fonction du cytotoxique utilisé et des facteurs propres au patient. Toutefois l'incidence plus élevée de la toxicité hématologique a été retrouvée dans plusieurs études, notamment le taux des anémies qui était plus élevé.

## ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE SCHÉMA DOSE DENSE

Pour éviter les reports des cures et limiter ainsi le taux des neutropénies, toutes les sociétés savantes recommandent l'utilisation systématique de facteurs de croissance granulocyttaire. Parmi ces effets, nous citons :

**Toxicité gastro-intestinale** : les nausées et les vomissements sont fréquents, les autres effets gastro-intestinaux incluent la diarrhée, la constipation, la mucite et la perte d'appétit.

**Toxicité dermatologique** : alopecie, des réactions cutanées comme la sécheresse cutanée, le syndromes main pied ainsi qu'une toxicité unguéale sont fréquemment retrouvés.

**Toxicité neurologique** : essentiellement une neuropathie périphérique, caractérisée par un engourdissement, fourmillements et des picotements des extrémités, est un effet secondaire fréquent, en particulier avec la séquence du Paclitaxel, la fréquence hebdomadaire avec le schéma dose dense a été associée à un taux plus élevé de neuropathie périphérique (130).

**Cardiotoxicité** : comprend, l'hypertension, les arythmies et les dysfonctionnements cardiaques avec baisse de la fraction d'éjection ventriculaires (131).

**Toxicité hématologique** :

**La neutropénie** est une toxicité hématologique fréquente observée chez les patients recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane. (132) L'utilisation de facteurs stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) comme prophylaxie peut réduire l'incidence de la neutropénie fébrile, comme l'a démontré une étude dans laquelle le Pegfilgrastim a été utilisé, ce qui a entraîné des taux relativement bas de neutropénie fébrile (133).

**Anémie et thrombocytopénie** : une anémie a été signalée chez 44, 1 % des patients, tandis qu'une thrombocytopénie est survenue chez 16, 4 % des patients dans le cadre d'une étude ayant évaluée la toxicité hématologique du protocole 4AC/4Docetaxel (132). Notons que la séquence d'administration des anthracyclines et des taxanes peut influencer les profils de toxicité. Effectivement, des études ont montré que l'administration initiale de taxanes peut entraîner une baisse des taux de neutropénie de grade 3/4 par rapport à l'administration initiale d'anthracyclines, bien que les résultats en termes de survie globale et de survie sans maladie restent similaires(134).

### **3.4 Place du schéma dose-dense dans les recommandations internationales et nationales :**

Sur la vue des résultats des essais thérapeutiques sur le schéma dose-dense, et ce, que ce soit en adjuvant ou en néoadjuvant, les différentes sociétés savantes s'étaient accordées à l'adopter comme standard thérapeutique pour les cancers du sein triples négatifs.

## ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE SCHÉMA DOSE DENSE

En 2022, l'année où avait débuté notre étude, et avant la validation de l'immunothérapie, c'était le seul standard thérapeutique en néoadjuvant pour les cancers du sein triple négatif à partir de T1c et /ou avec une atteinte ganglionnaire. Le NCCN dans sa version V6. 2024 recommande le schéma dose-dense comme standard thérapeutique pour les patientes avec un HER2 négatifs (figure 12) et comme « option thérapeutique » pour les patientes HER2+, notamment celle avec une atteinte ganglionnaire et/ou avec un âge inférieur à 40 ans (figure13) (5) :

Invasive Breast Cancer	
DOSING: PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS	
<p><b>HER2-Negative Preferred Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dose-dense AC followed by paclitaxel<sup>2</sup></b><ul style="list-style-type: none"><li>‣ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li><li>‣ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Cycled every 14 days for 4 cycles</li><li>◦ Followed by:</li><li>‣ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> by 3 h IV infusion day 1<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Cycled every 14 days for 4 cycles</li></ul></li></ul></li></ul></li><li>• <b>Dose-dense AC followed by weekly paclitaxel<sup>2</sup></b><ul style="list-style-type: none"><li>‣ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li><li>‣ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Cycled every 14 days for 4 cycles</li><li>◦ Followed by:</li><li>‣ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks</li></ul></li></ul></li><li>• <b>TC<sup>3</sup></b><ul style="list-style-type: none"><li>‣ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li><li>‣ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Cycled every 21 days for 4–6 cycles</li></ul></li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Preoperative pembrolizumab + chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab<sup>4</sup></b><ul style="list-style-type: none"><li>‣ Preoperative:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Pembrolizumab 200 mg IV Day 1</li><li>◦ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV Days 1, 8, 15</li><li>◦ Carboplatin AUC 5 IV Day 1</li><li>Or</li><li>◦ Carboplatin AUC 1.5 IV Days 1, 8, 15<ul style="list-style-type: none"><li>– Cycled every 21 days x 4 cycles (cycles 1–4)</li></ul></li></ul></li><li>Followed by:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Pembrolizumab 200 mg IV Day 1</li><li>◦ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV Day 1 or Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> IV Day 1</li><li>◦ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV Day 1<ul style="list-style-type: none"><li>– Cycled every 21 days x 4 cycles (cycles 5–8)</li></ul></li></ul></li><li>Followed by:<ul style="list-style-type: none"><li>‣ Adjuvant pembrolizumab 200 mg IV Day 1</li><li>◦ Cycled every 21 days x 9 cycles</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Capecitabine<sup>5</sup></b><ul style="list-style-type: none"><li>‣ 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> PO twice daily on days 1–14<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Cycled every 21 days for 6–8 cycles</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Olaparib<sup>6</sup></b><ul style="list-style-type: none"><li>‣ 300 mg PO twice daily</li><li>‣ Cycled every 28 days for 1 y</li></ul></li></ul>

Figure 12 : Recommandations NCCN HER2 négatifs

DOSING: PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS

**HER2-Positive<sup>k,l,m</sup>**  
Useful in Certain Circumstances

AC followed by T + trastuzumab<sup>23</sup>

- ▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1
- ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1
  - ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.
  - ◊ Followed by:
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> by 1 h IV weekly for 12 wks
  - ◊ With:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV with first dose of paclitaxel
  - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly to complete 1 y of treatment. As an alternative, trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days may be used following the completion of paclitaxel, and given to complete 1 y of trastuzumab treatment.<sup>n</sup>

Dose-dense AC followed by paclitaxel + trastuzumab<sup>24</sup>

- ▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1
- ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1
  - ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles
  - ◊ Followed by:
- ▶ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> by 3 h IV infusion day 1
  - ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles
  - ◊ With:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV with first dose of paclitaxel
  - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly to complete 1 y of treatment. As an alternative, trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days may be used following the completion of paclitaxel, and given to complete 1 y of trastuzumab treatment.<sup>n</sup>

AC or Dose-Dense AC followed by T + trastuzumab + pertuzumab<sup>25</sup>

- ▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1
- ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1
  - ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles or
  - ◊ Followed by:
- For dose-dense: Cycle every 14 days for 4 cycles
- ▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV days 1, 8, and 15
  - ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles
  - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV day 1
- ▶ Pertuzumab 420 mg IV day 1
  - ◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy of trastuzumab therapy<sup>n</sup>

Docetaxel/cyclophosphamide + trastuzumab<sup>26</sup>

- ▶ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1
- ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1
  - ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles
  - ◊ With:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV wk 1
  - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly for 11 wks
  - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
  - ◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy of trastuzumab therapy<sup>n</sup>
- OR
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV wk 1
  - ◊ Followed by:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days to complete 1 y of trastuzumab therapy<sup>n</sup>

Figure 13 : Recommandations NCCN HER2 positifs

Concernant les recommandations nationales de l'année de notre étude (2022), le guide Algérien recommandait le dose dense comme standard thérapeutique pour les triples négatifs (tableau 4). Toutefois, ces recommandations ont été actualisées au fil des années avec plus d'indications et de précision.

**ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE SCHÉMA DOSE DENSE**

*Tableau 4 : Protocoles de chimiothérapie des cancers du sein d'après le guide thérapeutique algérien 2022(66)*

Tumeurs	Standard	Options
<b>Triple négative</b>	<b>Dose-dense 4 cycles de AC60/EC90 q14 jours + facteurs de croissance (GCSF) suivis de 12 Paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause ou 3-4 cycles de Docetaxel 75-100</b>	C100 / AC60 q21j x 4 suivi de Paclitaxel 12 semaines ou 3-4 cycles de Docetaxel 75- 100. Carboplatine AUC 5 (q21j) ou AUC 1, 5-2 (hebdomadaire) aux taxanes (formes agressives, patientes jeunes) +/- facteurs de croissance (GCSF). 6CMF, 6FAC, 4-6 TC.
<b>HER2+ (RH +/-)</b>	3-4 EC100/AC60 suivis de 3- 4 cycles de taxanes + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg +/- Pertuzumab 840 mg puis 420 mg, poursuite Trastuzumab +/- pertuzumab adjuvant pour 1 an au total si pCR, sinon 14 cycles de TDM1 3, 6mg/kg /21	6 Docetaxel 75 Carboplatine AUC 5/6 +Trastuzumab +/- Pertuzumab puis poursuite trastuzumab +/- pertuzumab pour un total de 1an (+/- facteurs de croissance (GCSF)) 4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab +/- Pertuzumab puis poursuite trastuzumab +/- pertuzumab pour un total de 1an.
<b>RH + et HER -</b>	3-4 EC 100 ou 3-4 AC suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 75-100 ou 12 Paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause	4-6 Docetaxel 75 cyclophosphamide 600 si contre-indications aux anthracyclines <b>Schéma dose dense</b> EC100 x 6 (CI aux taxanes)

## **CHAPITRE IV : PATIENTS, MATÉRIELS ET MÉTHODES**

## 4 PATIENTS, MATÉRIELS ET MÉTHODES :

### 4.1 Type d'étude :

Nous avons conduit une étude prospective descriptive et analytique, multicentrique.

### 4.2 Lieu de l'étude :

Notre étude s'est déroulée dans deux services d'oncologie médicale situés à l'Est du pays : le service d'oncologie médicale du centre anti cancer de Batna et le service d'oncologie médicale de l'établissement hospitalier « DIDOUCHÉ Mourad » de Constantine.

### 4.3 Mode de recrutement :

Le recrutement a concerné toutes les patientes éligibles aux critères d'inclusion qui se sont présentées à la consultation d'oncologie médicale des deux services concernés, ainsi que les patientes qui nous ont été orientées sur décision des réunions de concertation pluridisciplinaire.

### 4.4 Échantillonnage :

En se basant sur les données de la littérature, le taux de PCR avec le schéma conventionnel de 21 jours 4AC/AT de l'essai NSABP B-27 est de 26 %, notre hypothèse nulle est d'avoir un taux de PCR égale à 26 % et notre hypothèse alternative serait d'atteindre un taux de 40 %, dans la population globale.

En fixant un risque Alpha de 5% (unilatéral) et une puissance statistique à 90 %, la taille de l'échantillon nécessaire pour notre étude est calculée par la formule suivante, pour un test de proposition unilatérale (test de supériorité) :

$$n = \left( \frac{Z_{1-\alpha}\sqrt{P_0(1-P_0)} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1)}}{P_1 - P_0} \right)^2$$

Où :  $P_0 = 0.26$  (proposition seuil sous  $H_0$ ),  $P_1 = 0.40$  (proposition attendue sous  $H_1$ )

$Z_{1-\alpha} = 1.645$  pour alpha = 5 % unilatéral ,  $Z_{1-\beta} = 1.282$  pour puissance = 90 %

**Calcul :**

- $\sqrt{0.26 \times (1 - 0.26)} = \sqrt{0.1924} \approx 0.4387$
- $\sqrt{0.40 \times (1 - 0.40)} = \sqrt{0.24} \approx 0.4899$

$$n = \left( \frac{1.645 \times 0.4387 + 1.282 \times 0.4899}{0.40 - 0.26} \right)^2 \approx \left( \frac{0.721 + 0.628}{0.14} \right)^2 \approx \left( \frac{1.349}{0.14} \right)^2 \approx (9.635)^2 \approx 92.8$$

**Résultats :** La taille de l'échantillon nécessaire minimale est de 93 patientes.

La taille finale a été calculée comme suit : taille de l'échantillon obtenue par la formule + 10 % de la taille calculée (qui correspond aux éventuels perdus de vue)

Taille finale = 93 + 9. 3 = 113 patientes.

#### **4.5 Durée de l'étude :**

Le recrutement des patientes s'est étalé sur une période de 20 mois allant du mois de septembre 2022 au mois d'avril 2024, la rédaction sur 6 mois et la recherche bibliographique sur 6 mois.

#### **4.6 Population de l'étude :**

##### **4.6.1 Critères d'inclusion :**

- ✓ Sexe féminin.
- ✓ Age supérieur à 18 ans.
- ✓ Bon état général avec un indice de performance entre 0 et 1 (annexe 6)
- ✓ Score G8 supérieur à 14 pour les patientes âgées de plus de 70 ans (135) (annexe 7).
- ✓ Patientes ayant un cancer du sein non métastatique, en situation néo adjuvante prouvé histologiquement.
- ✓ Stades cliniques : II et III pour les HER+ et les luminaux en plus des stades I avec une taille tumorale cliniquement supérieure ou égale 2cm pour les triples négatifs.
- ✓ Sans contre-indication à la chimiothérapie systémique, à la thérapie ciblée anti HER2, à la chirurgie et à la radiothérapie externe.
- ✓ Signature d'un consentement éclairé (annexe 8).

##### **4.6.2 Critères de non-inclusion : Sexe masculin.**

- ✓ Patientes âgées de moins de 18 ans.
- ✓ Cancer du sein sur grossesse évolutive.
- ✓ Maladie métastatique.
- ✓ Cancer du sein opéré d'emblée.
- ✓ Cancer du sein diagnostiqué sur pièce de biopsie exérèse.

- ✓ Patientes aux antécédents personnels de cancer du sein et/ou autre type de cancer.
- ✓ Patientes présentant une contre-indication aux traitements utilisés.
- ✓ Refus du protocole proposé.

#### **4.7 Moyens :**

##### **4.7.1 Personnels :**

###### **4.7.1.1 Médecins :**

- ✓ L'ensemble des oncologues médicaux des deux services concernés par l'étude.
- ✓ Les médecins généralistes des deux services concernés par l'étude.
- ✓ L'ensemble des chirurgiens, radiologues et anatomopathologistes ayant pris en charge nos patientes.

###### **4.7.1.2 Paramédicaux :**

- ✓ L'ensemble des infirmiers et aides-soignants des deux services d'oncologie médicale.
- ✓ L'ensemble des préparatrices et préparateurs en pharmacie des deux services concernés.

##### **4.7.2 Matériels :**

- ✓ Tous les médicaments nécessaires pour la prémédication d'une chimiothérapie.
- ✓ Tous les médicaments nécessaires pour le traitement symptomatique des effets secondaires de la chimiothérapie.
- ✓ Les cytotoxiques : Doxorubicine, Cyclophosphamide, Paclitaxel.
- ✓ Les anti HER2 : Trastuzumab.
- ✓ Les facteurs de croissance granulocytaire : Filgrastim
- ✓ Salle de préparation pour les cytotoxiques.
- ✓ Hôpital de jour.
- ✓ Pèse-personne et un stadiomètre.
- ✓ Thermomètre.
- ✓ Outils d'évaluation radiologique : échographie mammaire +/- IRM si indiquée.
- ✓ Laboratoire d'analyses biochimiques et hématologiques.
- ✓ Équipements nécessaires pour la chirurgie mammaire.
- ✓ Équipements et réactifs pour l'analyse de la pièce opératoire.

## 4.8 Déroulement de l'étude :

### 4.8.1 Consultation de pré inclusion :

Les patientes recrutées dans le cadre de cette étude ont bénéficié initialement d'une consultation de pré inclusion comprenant :

**Un interrogatoire complet** : précisant les antécédents personnels et / ou familiaux de cancer ainsi que l'histoire de la maladie.

**Évaluation de l'état général** selon l'indice de performance de l'échelle de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (annexe 6).

**Un examen clinique** : général et sénologique fait par l'oncologue traitant.

**Écho mammographie bilatérale avec classification BI-RADS** (Breast imaging reporting and data system) et **ACR** (American college of radiology).

**Imagerie par résonnance magnétique (IRM) mammaire bilatérale** : était systématique pour le type lobulaire, ou pour les patientes candidates à un traitement conservateur avec mise en place de clips de repérage.

**Bilan d'extension à distance** : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse ou tout autre bilan radiologique jugé nécessaire.

**Classification clinico- radiologique de la maladie** selon la huitième édition de « l'American joint commission on cancer » (AJCC) 2017 (annexe 3).

**Etude anatomo-pathologique de la micro-biopsie complétée par une immunohistochimie** le type histologique devait être précisé, la classification utilisée par nos anatomopathologistes était celle de WHO 2012 (annexe 2).

**Pour la classification moléculaire** : le seuil de positivité des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone retenu était de 1% et plus, suivants les recommandations internationales et nationales.

Pour les récepteurs aux facteurs de croissances épidermiques humains (Humain epidermal growth factor receptor-2 HER2) : sont considérées comme positives, les tumeurs avec un marquage membranaire intense et continue de plus de 10 %, et pour les scores 2 une étude Fish positive, selon les recommandations de l'ASCO 2018. (136,137) (annexe 9).

L'index de prolifération tumoral KI67 : le seuil retenu est de 20 % pour classer la tumeur en luminal A ou B selon les recommandations nationales et internationales.

**Bilan pré thérapeutique :** test de grossesse, numération de la formule sanguine (NFS), bilan de la fonction hépatique et rénale, glycémie à jeun, écho cardiographie avec une estimation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEV) Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion.

#### **4.8.2 Traitements :**

##### **✓ Chimiothérapie néoadjuvante en dose dense :**

04 cures de chimiothérapie associant Doxorubicine et cyclophosphamide comme suit :

**Jour 1 :** Prémédication une demi-heure avant le protocole (anti émétique + corticoïde) suivie de : Doxorubicine : 60mg/m<sup>2</sup>/ en intra veineux (IV) + Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> en IV, **toutes les deux semaines**, suivant les recommandations internationales et nationales du schéma dose-dense.

Les cures étaient supplémentées systématiquement par des facteurs de croissance granulocytaire de J2 à J10 pendant les 4 premières cures de l'AC, puis leur prescription était ajustée en fonction de la tolérance et du grade de la toxicité hématologique du protocole en suivant les recommandations de la prescription des facteurs de croissance granulocytaires.

**Dans le cas de progression et/ou intolérance :** les patientes recevaient une deuxième ligne de chimiothérapie et/ ou chirurgie selon l'indication.

**Dans le cas d'une réponse et/ou stabilité :** les quatre cures de l'AC sont suivies de 12 cures de Paclitaxel hebdomadaire à la dose de 80mg/m<sup>2</sup>/semaine +/- Trastuzumab (si HER2 positif) : 8 mg/kg dose de charge puis 6 mg/kg dose d'entretien chaque 21 jours, chaque cure sera précédée d'une prémédication spécifique du Paclitaxel : anti émétique, corticothérapie, anti histaminique.

##### **✓ Chirurgie :**

Le type de chirurgie sur le sein était décidé en RCP en fonction du stade de la maladie et du désir de la patiente (tumorectomie ou mastectomie).

Cependant le curage axillaire était indiqué chez toutes nos patientes qu'elles aient eu une atteinte ganglionnaire clinique et/ou radiologique avant la chimiothérapie ou non .

L'absence des deux techniques de détection du ganglion sentinelle (GS) (coloration au bleu ou de l'isotope) ne permettait pas de proposer un GS après une chimiothérapie aux patientes ayant une maladie sans atteinte ganglionnaire clinique et radiologique au moment du diagnostic.

##### **✓ Radiothérapie externe :**

L'indication d'une radiothérapie était posée en RCP, le volume cible et le nombre de séances étaient décidés en fonction du stade initial de la maladie et du type de chirurgie.

✓ **Traitements systémiques adjuvants :**

Les résultats de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire à la recherche de maladie résiduelle sur le sein et / ou les ganglions avec une étude immuno- histochimique du reliquat (si indiquée), ont orienté le type du traitement adjuvant :

○ **En cas de maladie résiduelle :**

- Pour les triples négatifs, les patientes ont reçu 8 cycles de la Capécitabine (chaque 21 jours).
- Pour les HER2 +, les patientes ont reçu du TDM1 3. 6 mg/kg toutes les trois semaines pour un total de 14 cycles +/- hormonothérapie pour les RH+.

○ **En absence de maladie résiduelle :**

- Les patientes HER2+ ont reçu du Trastuzumab +/- Pertuzumab en fonction du stade initial de la maladie, +/- hormonothérapie si RH+
- Les patientes luminales A et B non HER, ont reçu une hormonothérapie adjuvante.
- Les patientes triples négatifs n'ont reçu aucun traitement systémique adjuvant.

#### **4.8.3 Évaluation de la réponse thérapeutique :**

✓ **Évaluation clinique :**

- Rythme toutes les deux cures.
- Moyens : examen clinique (inspection et palpation).
- L'évaluation retenue de la réponse sur le plan clinique était comme suit :

**Réponse complète** : disparition complète de toutes lésions palpables initialement (mammaire et/ou ganglionnaire)

**Réponse partielle** : réduction partielle de la taille tumorale mammaire cliniquement de moins de 30 % et/ou réduction de la taille ganglionnaire et/ou obtention d'un « down staging » sur T et/ou sur N.

**Progression** : augmentation de plus 20% de la taille tumorale mammaire et/ou ganglionnaire, et/ou apparition de nouvelle lésion et/ou observation d'un « up staging » sur la tumeur T et/ou sur le ganglion N.

**Stabilité** : examen clinique identique à l'examen initial ou réduction de moins de 30 % ou augmentation de moins de 20%.

✓ **Évaluation radiologique :**

- Rythme : après la dernière cure de la séquence AC (C4) et après la dernière cure de la séquence du Paclitaxel (S12).

- Pouvait être faite précocement « avant la 4 -ème cure de l'AC ou avant la dernière cure du Paclitaxel) si une progression clinique était suspectée au cours du protocole et/ou lors de la survenue d'une toxicité conduisant à l'arrêt prématuré du protocole pour avoir le statut évolutif de notre maladie.
- Moyens : échographie mammaire et axillaire +/- IRM mammaire (si faite initialement)
- Système d'évaluation : Critères RECIST 1. 1 (annexe 10).

✓ **Évaluation de la réponse anatomopathologique sur la pièce opératoire :**

L'évaluation histologique a été faite selon la classification de Sataloff, Sataloff modifiée (annexes 13 et 14) et de l'AJCC y pT0/is et y pN0, la définition de la PCR retenue dans notre étude était l'absence de reliquat carcinomateux infiltrant, correspondant à y p T0/is et yp N0. A concerné les patientes qui ont reçu exclusivement le schéma dose dense, celles qui avaient progressé et étaient mises sous une 2 -ème ligne ont été exclues de cette évaluation.

#### **4.8.4 Évaluation de la toxicité :**

A comporté :

- Une évaluation des toxicités « hématologique et non hématologique » gradées selon les critères de l'OMS pour l'évaluation des effets secondaires des cytotoxiques (annexe 11).
- Le nombre de cures reportées.
- Le nombre d'arrêt définitif pour cause de toxicité.
- Les décès dus à la toxicité.

#### **Moyens d'évaluation :**

- Examen clinique : des phanères, des extrémités, neurologique, digestif et somatique
- Bilan hématologique avant chaque cycle.
- Bilan biologique avant chaque cure : comportant un bilan rénal, hépatique, glycémie à jeun.
- Echo cardiographie + fraction d'éjection ventriculaire gauche ; à la fin des anthracyclines + à la fin du protocole et à 6 mois après l'arrêt du protocole, et chaque 3 mois pour les patientes sous anti HER2.

#### **4.8.5 Stratégie de gestion des effets indésirables :**

En fonction du grade de l'effet secondaire, selon les critères de l'OMS, notre conduite était comme suit :

• **Pour la toxicité non hématologique :**

**Si grade 3 – 4 :** report de la cure de 7 jours avec traitement symptomatique, la reprise du protocole était faite si grade supérieur ou égal à 2, avec réduction de 25% de la dose du protocole lors des prochains cycles.

**Si grade 1 -2 :** traitement symptomatique sans report de la cure.

• **Pour la toxicité hématologique :**

- **La neutropénie :** un taux inférieur ou égal à 1000 /mm<sup>3</sup> imposait un report de la cure de 7 jours avec prescription de facteur de croissance granulocytaire (filgrastim : 48 MUI/J)
  - ✓ Si le taux de PNN inférieur à 1000 /mm<sup>3</sup> était survenu malgré la prophylaxie primaire par les facteurs de croissance granulocytaire, une réduction de 25 % de la dose du protocole était faite lors des prochains cycles.
  - ✓ En cas de neutropénie fébrile (avec une température centrale supérieure à 38°C), une hospitalisation en urgence de la patiente était faite, avec des hémocultures en cas de pic fébrile et une antibiothérapie, la cure était reportée jusqu'à rétablissement de la patiente avec un retour à un grade inférieur ou égal à 2, et une réduction de 25 % des doses du protocoles lors des prochains cycles avec une prophylaxie secondaire systématique par les facteurs de croissance granulocytaires.
- **L'anémie :** un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/l et supérieur à 7g/l imposait le report de la cure de 5 à 7 jours avec traitement symptomatique. Une transfusion sanguine avec report de la cure était indiquée si le taux de l'hémoglobine était inférieur à 7 g/l.
- **La thrombopénie :** un taux inférieur à 100 000 éléments /mm<sup>3</sup> imposait le report de la cure de 5 à 7 jours. Une transfusion plaquettaire était indiquée en plus du report de la cure si le taux de thrombopénie était inférieur à 25 000 éléments /mm<sup>3</sup> ou si inférieur à 50 000 /mm<sup>3</sup> chez les patientes symptomatiques (syndrome hémorragique).

• **Conditions d'arrêt définitif du protocole lié à la toxicité :**

Survenue d'un évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic de la patiente.

Survenue d'un grade 4, à deux reprises successives, malgré les conditions de prophylaxie primaire et traitement symptomatique.

Report de plus de 7 jours, deux fois successives à deux reprises, compromettant ainsi le schéma du protocole dose dense.

#### **4.8.6 Suivi :**

Après la fin du protocole, les patientes étaient suivies périodiquement tous les trois mois pendant les deux premières années, puis seront suivies tous les six moyens pendant cinq ans puis une fois par an.

### **4.9 Critères de jugement de l'étude :**

#### **4.9.1 Critère de jugement principal :**

Le critère de jugement principal est le taux de PCR dans la population globale et par sous type moléculaire.

La définition de la PCR retenue est l'absence à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de tout processus infiltrant aussi bien sur le sein que sur les ganglions axillaires réséqués (yp T0/ou is N0).

#### **4.9.2 Critères de jugement secondaires :**

- ❖ Pour la tolérance du protocole dose dense, les critères de jugement sont:
  - Le taux d'incidence de la toxicité hématologique par grade selon le grading OMS des effets secondaires (annexe 11).
  - Le taux d'incidence de la toxicité non hématologique par grade selon le grading OMS des effets secondaires (annexe 11).
  - Le taux du report des cures, secondaire aux effets indésirables.
  - Le taux de réduction des doses secondaires aux effets secondaires.
  - Le taux d'arrêt définitif lié à la toxicité du protocole.
  - Le taux de décès lié à la toxicité du protocole.
- ❖ Pour l'analyse des facteurs prédictifs de la réponse histologique du protocole dose dense ; les critères de jugements sont les données de l'analyse univariée et multivariée des caractéristiques cliniques, histologiques et biomoléculaires incluant : l'âge des patientes, la taille tumorale, l'infiltration ganglionnaire initiale, le stade clinique initial, l'index de prolifération tumoral, le sous type moléculaire, l'indice de masse corporelle.

### **4.10 Gestion des données :**

#### **4.10.1 Logiciels utilisés :**

- La collecte des données a été faite par un questionnaire (annexe 12) .
- La saisie des données du questionnaire a été effectuée sur Excel version 2502 (build 18526. 20168 Office) puis recodées sur le logiciel IBM-SPSS version 26.

- L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel IBM-SPSS version 26.
- L'Excel a été utilisé pour quelques graphiques.

#### **4.10.2 Variables étudiées :**

- **Données d'identification :**
  - Numéro du dossier médical
  - Nom et prénom
  - Statut civil
  - Age
  - Wilaya, ville
  - Profession
  - Cordonnées
  - Etablissement de prise en charge
  - Date de la première consultation
- **Données des facteurs de risques**
  - Poids, taille
  - Index de masse corporelle
  - Surface corporelle
  - Score G8 pour les plus de 70 ans
  - Age de ménarche
  - Age de la ménopause
  - Activité génitale
  - Nombre de grossesse
  - Age de la première grossesse
  - Nombre d'enfants
  - Allaitement et durée
  - Contraception orale : Type et durée
  - Traitement hormonal substitutif ou une stimulation ovarienne
  - Antécédents personnels de mastopathies bénignes
  - Antécédents personnels médicaux
  - Antécédents personnels chirurgicaux
  - Antécédents familiaux néoplasiques et type de la néoplasie
  - Lien de parenté si cancer du sein et/ou ovaire et/ou pancréas et/ou prostate
- **Données cliniques pré thérapeutique**

- Indice de performance
- Score G8 pour les plus de 70ans
- Signes d'appel
- Délai d'évolution de la symptomatologie d'appel
- Date de l'examen clinique sénologique
- Volume mammaire
- Aspect de la glande mammaire
- Aspect du mamelon
- Taille tumorale clinique
- Nombre de lésions
- Latéralité : droit ou gauche ou bilatérale
- Siège : quadrants
- Uni centrique ou multi centrique
- Aspect de la peau en regard
- Statut ganglionnaire clinique initial
- Classification cTNM 2017 initiale

➤ **Données radiologiques pré thérapeutiques :**

- Date des bilans radiologiques
- Classification Bi-Rads de l'ACR
- Taille tumorale radiologique à l'écho-mammographie initiale
- Taille tumorale à l'IRM mammaire initiale, si faite.

➤ **Données anatomopathologiques de la micro-biopsie :**

- Date de la microbiopsie
- Type histologique
- Récepteurs à l'estrogène (RE) en pourcentage
- Récepteurs à la progestérone (RP) en pourcentage
- Récepteurs à l'HER2
- Si récepteurs HER2 « score 2 » : faire une étude d' hybridation fluorescente in situ (FISH) ou d'hybridation chromogénique in situ (CISH)
- Index de prolifération tumoral «Ki67 »
- Grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR)
- Infiltrat lymphocytaire (Tils)

➤ **Données inter cures :**

- **Cliniques :**

- Date de la première cure de la chimiothérapie et des cures suivantes
- Indice de performance avant chaque cure
- Poids avant chaque cure
- Estimation de la perte du poids en pourcentage
- Évaluation clinique tumorale chaque deux cycles (stabilité, réponse partielle, réponse totale, progression) avec classification y c TNM 2017
- Évaluation clinique des effets secondaires et grading de chaque effet secondaire clinique selon le grading de l'OMS : Etat général, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, mucite, alopecie ; neuropathie périphérique, syndrome main pieds.
- **Biologiques :**
  - NFS, bilan hépatique, bilan rénale, glycémie à jeun avant chaque cure, et grading de la toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie) et biologique avant chaque cure.
- **Radiologiques :**
  - Résultats de l'échographie mammaire à la 4 -ème cure et à S12 : taille tumorale et statut ganglionnaire.
  - Résultats de l'IRM mammaire à S12 : taille tumorale et statut ganglionnaire
  - Résultats de la fraction d'éjection ventriculaire à la 4eme cure, à S12 et 6 mois après
- **Données opératoires**
  - Date de la chirurgie
  - Type de chirurgie
- **Données post opératoires :**
  - Date de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire
  - Type histologique si reliquat tumoral
  - Taille macroscopique du reliquat tumoral
  - Taille microscopique du reliquat tumoral
  - Marge de résection si reliquat tumoral
  - Classification y p TNM 2017
  - Classification Sataloff.
  - Infiltrat lymphocytaire tumoral (Tils) si reliquat tumoral
  - Immunohistochimie avec récepteurs hormonaux, et récepteurs Her 2 du reliquat, si indiqué
- **Données de suivi post thérapeutique :**
  - Examen clinique chaque 3mois

- Echocardiographie avec FEV 6 mois après la fin de la chimiothérapie ou après la fin du Trastuzumab.
- Bilan de control du cancer du sein : échographie abdomino-pelvienne, radiographie standard du thorax et marqueurs tumoraux ou tout autre bilan jugé nécessaire
- Date de la dernière consultation
- Statut lors de la dernière consultation
- Type de progression et date de la progression

➤ **Données pharmaco-économiques :**

- Estimation des coûts directs médicaux.
- Estimation des coûts directs non médicaux.

#### **4.11 Analyse des données :**

Le traitement des données a été effectué en utilisant trois types d'étude des données :

- Étude descriptive.
- Étude analytique.
- Étude de concordance (fiabilité d'un examen).

##### **4.11.1 Étude descriptive :**

A travers principalement des commandes d'analyse uni variée dont les résultats sont présentés sous forme tabulaire ou graphique :

**Les variables qualitatives** sont représentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

**Les variables quantitatives** sont représentées par des paramètres de position et de dispersion : moyenne, l'écart type, quartiles et extrêmes.

**Les graphiques** : secteurs, histogrammes, histogrammes empilés à 100% et courbes de survie.

**La courbe de survie sans progression** : la méthode Kaplan-Meier a été adoptée, la courbe est représentée par un graphique en marche d'escalier de hauteurs inégales, où la survenue d'une progression représente la verticale d'une marche (la hauteur de la marche proportionnelle au nombre d'événements survenus).

Elle consiste à mesurer les probabilités de survie qui s'exprime par des taux de survie calculés selon le délai de survenue de la progression, le taux de survie sans progression exprime le pourcentage des personnes qui ne présente pas une progression au bout d'un délai de temps.

#### **4.11.2 Étude analytique :**

Basée sur l'application de tests statistiques lors de la comparaison entre deux ou plusieurs variables.

Le seuil de signification retenu alpha ( $\alpha = 5\%$ ), est le risque de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas, Ce seuil est fixé à priori. Ce choix de 5% est universellement admis par tous les statisticiens.

L'intervalle de confiance est fixé à 95%.

Le degré de signification p est fixé à postériori pour préciser la limite du risque pris entre significatif inférieur ou égale à 0.05, très significatif inférieur à 0.01 , hautement significatif si inférieur à 0.001 , et extrêmement significatif si inférieur à 0.00001.

##### **Comparaison entre deux variables qualitatives (pourcentages) :**

Le test Chi-2 de Pearson.

Le test de Fisher quand les conditions d'application ne sont pas réunies (effectifs théoriques inférieurs à 05)

##### **Comparaison de groupes appariés :**

L'évolution clinique et radiologique de la phase initiale, à la 4<sup>ème</sup> cure et à la fin du protocole est réalisée par le test non paramétrique de Friedman (variables à plusieurs catégories) ou le Q de Cochran (variable binaire).

L'évolution de la fraction d'éjection ventriculaire en pré thérapeutique, à la 4eme cure et à la fin du protocole est réalisée par le test non paramétrique de Friedman.

Dans le cas d'un test significatif, l'identification des différences entre chaque deux temps est effectuée par le test post-hoc de Wilcoxon appariés avec une lecture de la signification en considérant la correction de Bonferroni (en divisant le seuil de 0. 05 sur les 03 niveaux de mesures).

##### **Comparaison entre deux courbes de survie : test Log Rank.**

**Etude de concordance :** l'étude de concordance entre classe clinique, radiologique et réponse histologique est mesurée par le coefficient de concordance Kappa.

Le kappa varie de **-1 à 1** :

**k = 1** traduit un accord parfait.

**k = 0** traduit un accord dû au hasard.

**k < 0** traduit un désaccord.

**4.12 Collaboration scientifique :**

Ce travail a été réalisé grâce à la collaboration des oncologues des centres de recrutements, chirurgiens et anatomopathologistes et ainsi à la collaboration du service d'épidémiologie et de médecine préventive du CHU de Constantine.

**4.13 Considérations éthiques :**

Lors des différentes étapes de réalisation de notre étude, nous avons respecté l'anonymat et la confidentialité des données concernant nos patientes.

Les patientes ont reçu une explication détaillée et claire sur les différentes étapes du traitement et du suivi et ont signé un consentement éclairé (annexe 8).

## **CHAPITRE V : RÉSULTATS**

## 5 RÉSULTATS :

### 5.1 Population globale :

Notre étude a inclus 120 patientes, toutes ont été concernées par l'analyse des données épidémiologiques, cliniques et de tolérance thérapeutique (n =120).

Une patiente a refusé la chirurgie à la suite d'une bonne réponse clinico- radiologique constatée à la dernière cure de la chimiothérapie, cinq patientes ont présenté une progression au cours du traitement (quatre progressions locales et une à distance), et ont reçu une deuxième ligne thérapeutique, toutes ces patientes ont été exclues de l'analyse des données de la réponse histologique sur la pièce opératoire (N=114).

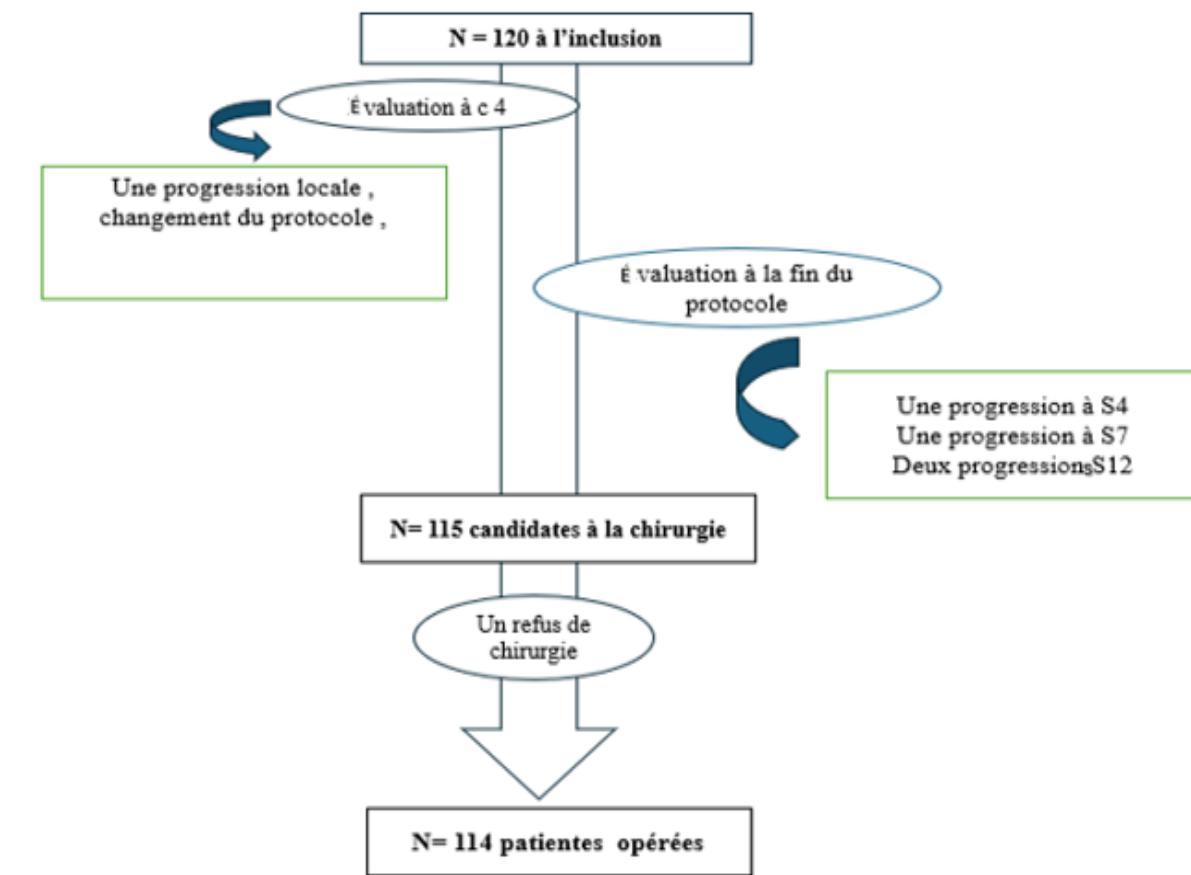


Figure 14 : Flux des patientes au cours du protocole

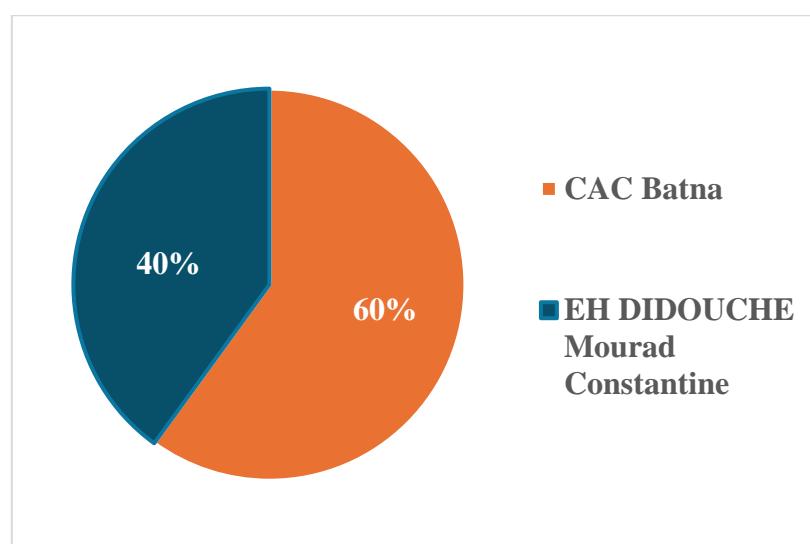
Ci-dessous le tableau 5 qui résume les caractérisées des patientes exclues de certaines analyses de notre étude :

*Tableau 5 : Patientes exclues des différentes analyses*

Effectifs (N=6)	Sous type Moléculaire	Réponse clinico- radiologique inter cures	Cause de l'exclusion	Analyse exclue
<b>1</b>	Luminal	Partielle	Refus de chirurgie, pas de données de la pièce opératoire	Données sur la réponse histologique et la survie.
<b>5</b>	Triple négatif / Luminal B	Progression, changement de protocole	Pas de données de la pièce opératoire (n=3) / ont été modifiées par un autre protocole (n=2)	Données sur la réponse histologique

➤ Répartition selon l'établissement de la prise en charge :

72 de nos patientes étaient traitées au centre anti cancer de BATNA et 48 patientes étaient traitées à l'établissement hospitalier de DIDOUCHÉ Mourad de CONSTANTINE.



*Figure 15 : Répartition selon l'établissement hospitalier de la prise en charge*

## 5.2 Données épidémiologiques :

### 5.2.1 L'âge au diagnostic :

Nos patientes étaient âgées entre 27 et 69 ans. La moyenne d'âge était de 45. 86 +/- 10.08 avec une médiane de 44. 50.

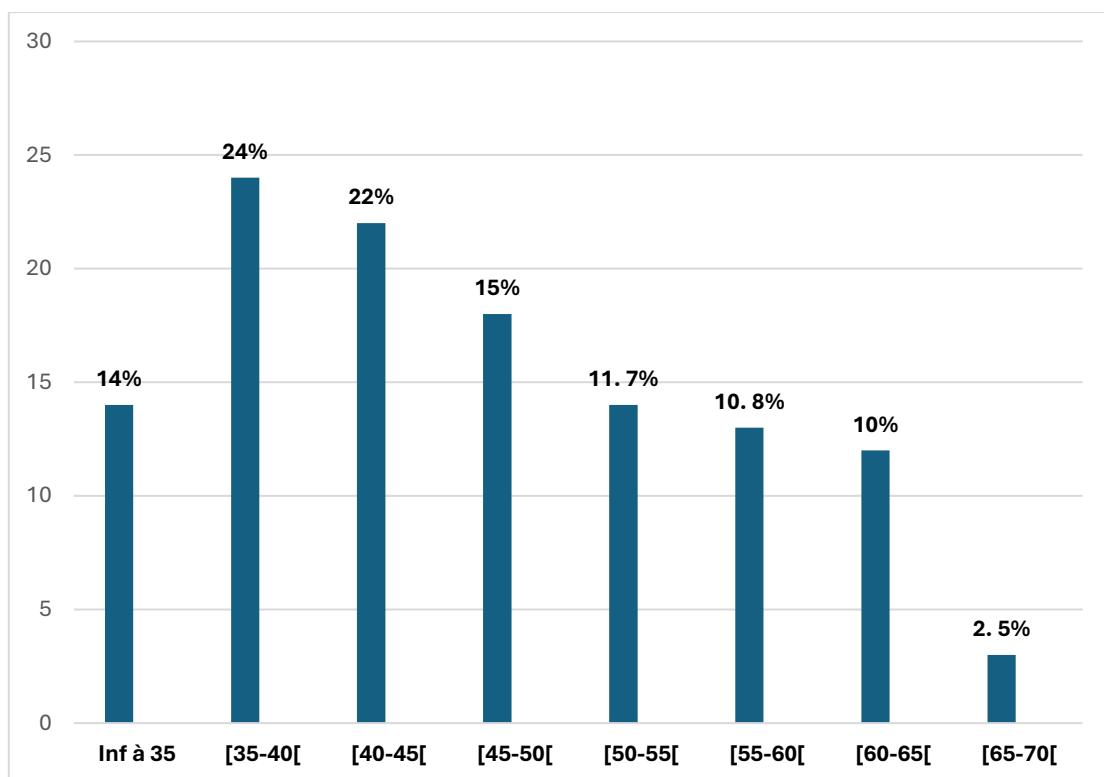


Figure 16 : Tranche d'âge de la population globale (N=120)

### 5.2.2 Statut matrimonial :

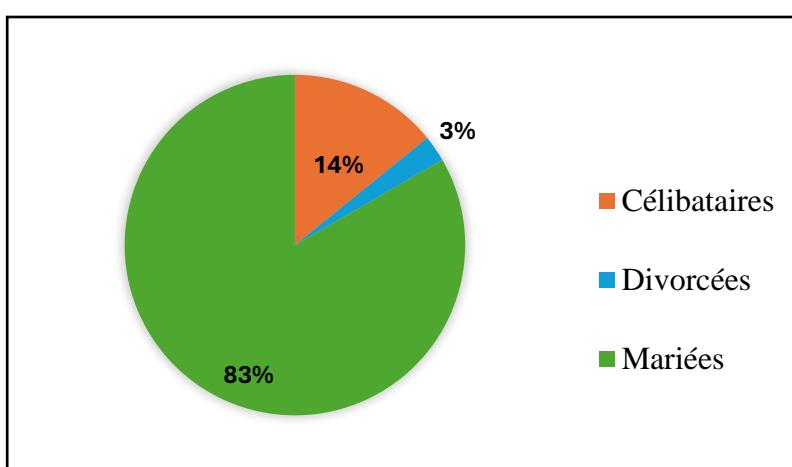


Figure 17 : Répartition selon le statut matrimonial des patientes (N=120)

### 5.2.3 Activité professionnelle :

La majorité de nos patientes soit 76. 7 % (n= 92) étaient des femmes au foyer, contre 23. 3% (n= 28) qui étaient toujours en activité professionnelle.

### 5.2.4 Wilaya d'origine :

La répartition de nos patientes selon la wilaya d'origine est représentée sur le graphe ci-dessous (figure 18) :

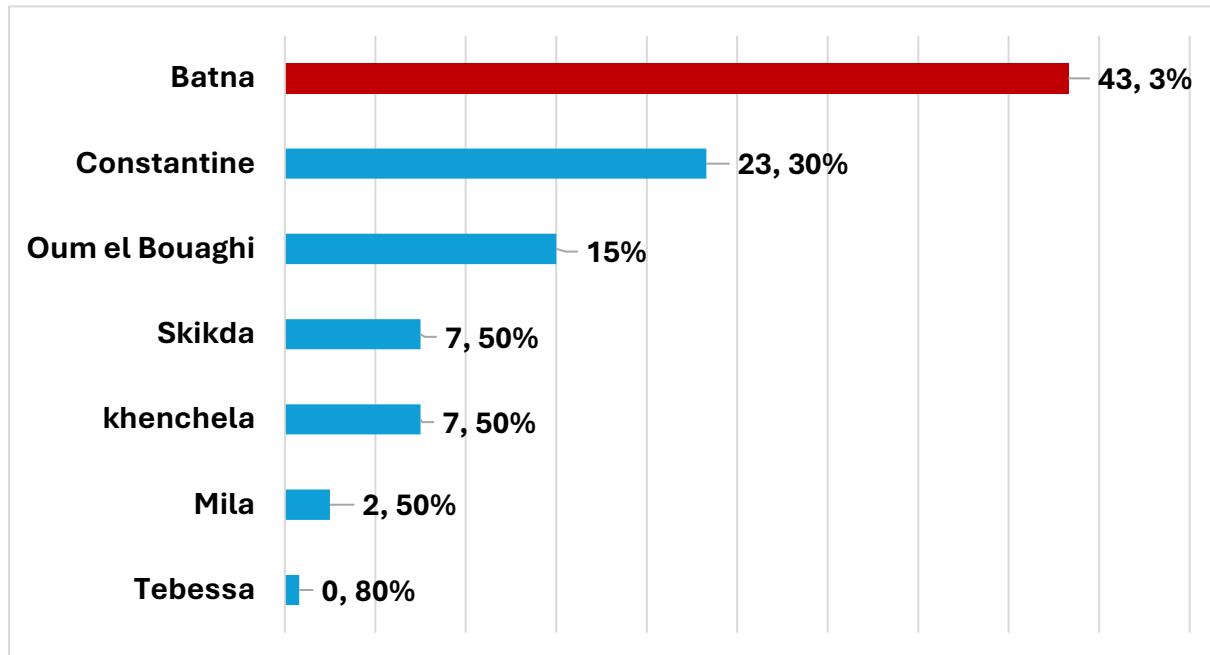


Figure 18 : Répartition selon la wilaya d'origine de la population globale (N =120)

### 5.2.5 Activité génitale :

Nos résultats montrent que 61. 70 % de nos patientes avaient toujours leur activité génitale.

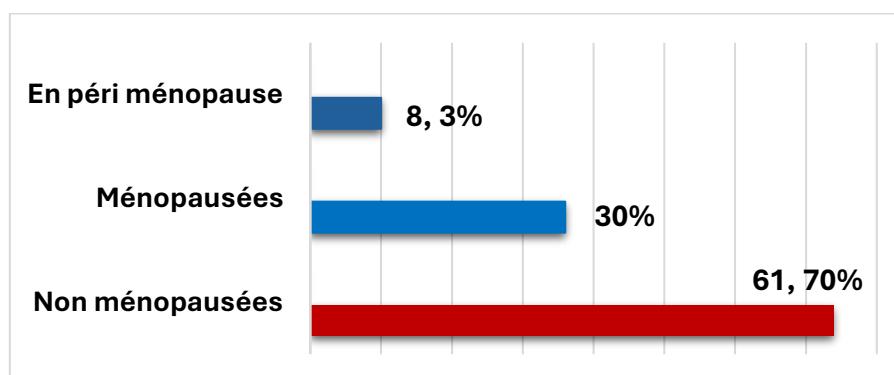


Figure 19 : Répartition selon le statut génital de la population globale (N=120)

Chez les 36 patientes ménopausées, la moyenne d'âge de la ménopause était de 48.28 +/- 5.35 avec une médiane de 50 ans, et des extrêmes allant de 32 à 56 ans, deux de nos patientes avaient une ménopause avant l'âge de 40 ans., la figure suivante (figure 20) représente la distribution de nos patientes selon l'âge de la ménopause.

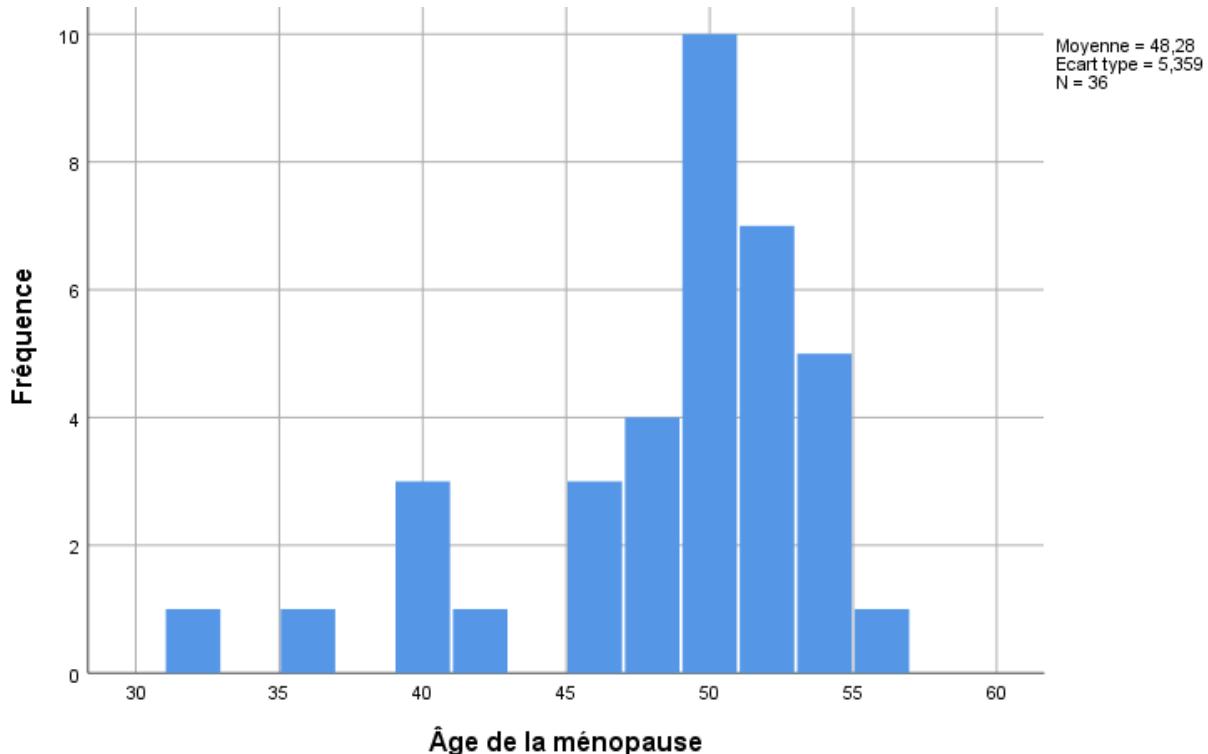


Figure 20 : Répartition selon l'âge de la ménopause

### 5.2.6 Âge de la ménarche :

La moyenne d'âge de survenue des premières menstruations était de 12.79 +/- 1.4, la médiane était de 13 ans avec des extrêmes allant de 9 à 17 ans.

Tableau 6 : Répartition en fonction de l'âge de la ménarche

Âge de la ménarche	N	%
< 12 ans	21	17.5
≥ 12ans	97	80.8
Non précisé	2	1.7
<b>Total</b>	120	100

### 5.2.7 Parité :

Le nombre de grossesse dans notre population variait entre 0 et 9 grossesses. Le tableau 7 représente la répartition de nos patientes selon le nombre de grossesse qui ont été menées à terme.

*Tableau 7 : Répartition selon le nombre de grossesse dans la population globale (N=120)*

Parité	N	%
<b>Nullipare</b>	32	26. 7
<b>Pauci pare [1-3]</b>	<b>56</b>	<b>46. 7</b>
<b>Multipare ≥4</b>	32	26. 7

### 5.2.8 Âge de la première grossesse :

Cette analyse a exclu les 32 patientes nullipares, la moyenne d'âge de la première grossesse était de 24. 47 +/- 4.72 la médiane de 24 ans avec des extrêmes allant de 18 à 36 ans (tableau 8).

*Tableau 8 : Répartition selon l'âge à la première grossesse chez la population ayant eu au moins une grossesse (N=88)*

Age à la première grossesse	N	%
< 20 ans	12	13. 8
[20-30[	<b>62</b>	<b>71. 3</b>
≥30 ans	13	14. 9
<b>Total</b>	88	100. 0

### 5.2.9 Allaitement :

Chez les 88 patientes ayant eu une grossesse, la majorité 93. 2% nous ont déclaré avoir allaité leurs enfants. La durée moyenne de l'allaitement était de 14 mois avec une médiane de 12 mois, et des extrêmes allant de 4 mois à 18 mois.

### 5.2.10 Contraception orale :

Le graphe suivant, illustre la répartition de notre population en fonction de la prise de contraceptifs oraux : chez les 41. 6% des patientes ayant pris une contraception orale, la durée de cette dernière dépassait les 6 mois chez 92% d'entre elles, seulement 8% avaient été sous une contraception orale d'une durée allant de 1 et 5 mois. Nous précisons que 3% de notre population étaient sous implants hormonaux sous cutanés, toutefois elles avaient pris une contraception orale à un moment donné de leur vie et ont été incluses avec celles ayant été sous contraception orale. Les 58. 3% n'ont jamais pris de contraceptifs hormonaux.

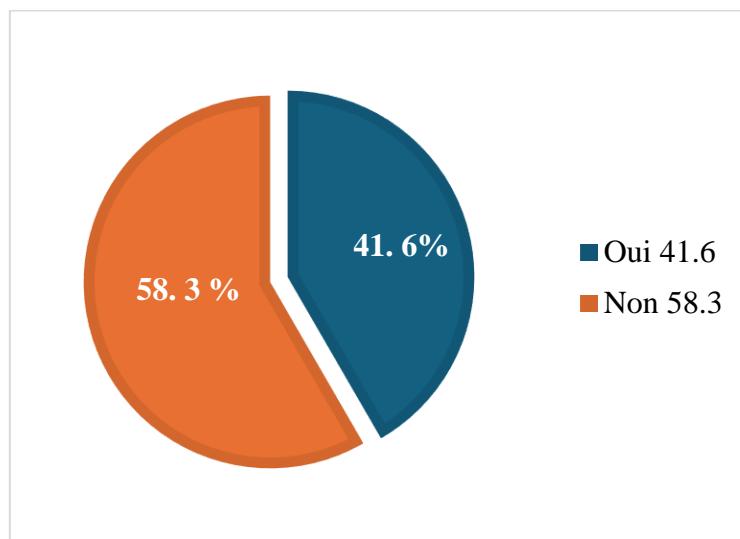


Figure 21 : Répartition selon la prise de contraception hormonale dans la population globale

### 5.2.11 Prise de traitements hormonaux type inducteurs d'ovulation et/ou traitement hormonal substitutif :

La répartition selon le type du traitement hormonal pris est représentée sur le tableau ci-dessous (tableau 9) : les deux patientes qui étaient sous traitement hormonal substitutif avaient eu une ménopause précoce avant l'âge de 40 ans, les 13 patientes ayant eu une induction d'ovulation était pour désir de grossesse.

Tableau 9 : Répartition selon la prise de traitement hormonal autre que contraceptif dans la population globale (N=120)

Traitement hormonal	N	%
<b>Inducteurs d'ovulation</b>	13	10. 8
THS	2	1. 7
<b>Aucun des deux</b>	<b>105</b>	<b>87. 5</b>
<b>Total</b>	120	100. 0

THS ; Traitement hormonal substitutif.

### **5.2.12 Antécédents personnels de mastopathies bénignes :**

Les antécédents de mastopathies bénignes ont été recherchés lors de l'interrogatoire, seuls les antécédents documentés ont été pris en considération, les résultats sont représentés sur le tableau suivant (tableau 10).

*Tableau 10 : Répartition selon les antécédents personnels de mastopathies bénignes dans la population globale*

<b>Mastopathies bénignes</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Adénofibrome mammaire</b>	<b>2</b>	<b>1. 7</b>
<b>Dystrophie fibrokystique</b>	<b>3</b>	<b>2. 5</b>
<b>Aucune</b>	<b>115</b>	<b>95. 8</b>
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100. 0</b>

### **5.2.13 Antécédents familiaux de néoplasie :**

Nous nous sommes intéressés à rechercher les antécédents familiaux de cancers qui ont un lien avec une éventuelle prédisposition génétique par rapport à la mutation des gènes BRCA1 /2, notamment les cancers du sein, ovaire, pancréas et prostate, ainsi que le lien de parenté. 39 de nos patientes avaient eu, au moins, un antécédent familial d'un de ces cancers, (tableau 11) :

*Tableau 11 : Antécédents familiaux néoplasiques*

Cancers	Sein (n=36)	Ovaire (n=1)	Pancréas (n=5)	Prostate (n=1)
Lien				
<b>1<sup>er</sup> degrés</b>	<b>7</b>	0	2	1
<b>2 -ème degrés</b>	<b>11</b>	1	2	0
<b>3 -ème degrés</b>	<b>8</b>	0	0	0
<b>4 -ème degrés</b>	<b>10</b>	0	1	0

### **5.2.14 Surpoids et obésité :**

Le graphe suivant, représente la répartition de nos patientes en fonction de l' indice de masse corporelle (BMI) qui a été calculé à partir de leur poids initial selon la formule : BMI= Poids / taille au carré.

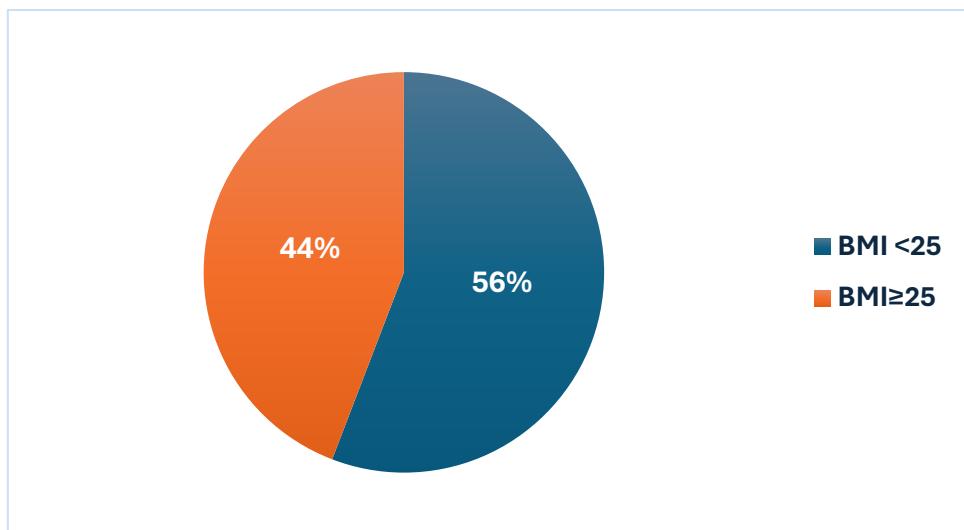


Figure 22 : Répartition en fonction du BMI des patientes dans la population globale (N=120)

### 5.3 Données cliniques :

#### 5.3.1 Mode de découverte :

Chez la totalité de nos patientes, le mode de découverte était une autopalpation.

#### 5.3.2 Symptomatologie d'appel :

Le nodule mammaire était le signe d'appel retrouvé chez la majorité de nos patientes (96. 3 %) il était soit isolé (59. 8) ou associé à une autre symptomatologie.

Les 3. 7 % de nos patientes qui avaient eu une adénopathie axillaire, elle était isolée, sans nodule palpable par la patiente.

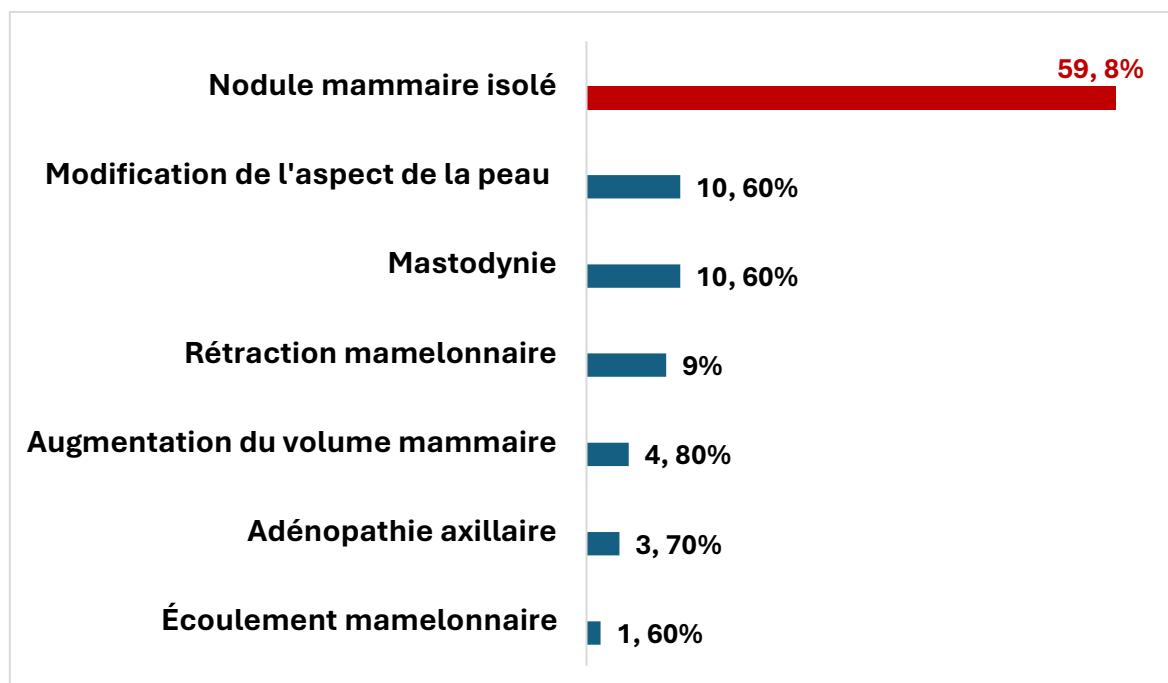


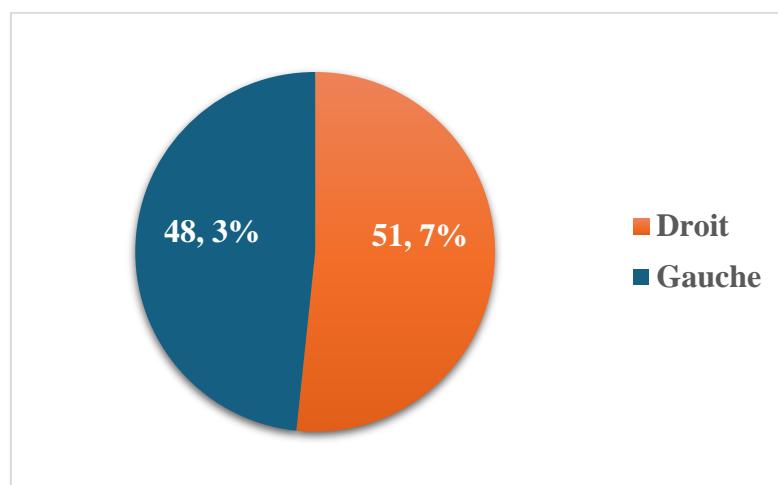
Figure 23 : Répartition de la symptomatologie d'appel

### **5.3.3 Délai moyen au diagnostic :**

Le délai moyen au diagnostic, calculé à partir de la date de l'étude anatomopathologique de micro-biopsie et celle de la symptomatologie d'appel, était de 95 jours, la médiane était de 60 jours avec des extrêmes allant de 7 jours à 360 jours.

### **5.3.4 Latéralité :**

La répartition selon le côté atteint est représentée sur le graphe ci-dessous, aucune patiente n'avait une atteinte bilatérale.



*Figure 24 : Répartition selon le coté atteint*

### **5.3.5 Siège :**

Nos résultats ont montré que 80% des patientes avaient une tumeur uni centrique, et 20% multicentrique touchant au moins deux quadrants différents. Le tableau 12 représente la répartition selon le siège de la tumeur, précisons que pour les patientes ayant une tumeur multicentrique, seul le siège du nodule le plus volumineux a été pris en considération.

Tableau 12 : Répartition selon le siège de la tumeur chez la population globale (N=120)

Siege	N	%
JQE	1	0.8
JQInf	1	0.8
JQInt	3	2.5
JQS	14	11.7
QIE	8	6.7
QII	10	8.3
QSE	68	56.7
QSI	11	9.2
<b>Rétro mamelonnaire</b>	<b>4</b>	<b>3.3</b>
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

JQE; Jonction des quadrants externes, JQInf ; Jonction des quadrants inférieurs, JQInt ;  
 Jonction des quadrants internes, JQS; Jonction des quadrants supérieur, QIE ; Quadrant inféro- externe, QII ; Quadrant inféro- interne, QSE; Quadrant supéro- externe, QSI Quadrant supéro- interne

### 5.3.6 Taille tumorale clinique :

La moyenne de la taille tumorale mammaire clinique était de 57.08 mm avec des extrêmes de 10 mm et 150 mm.

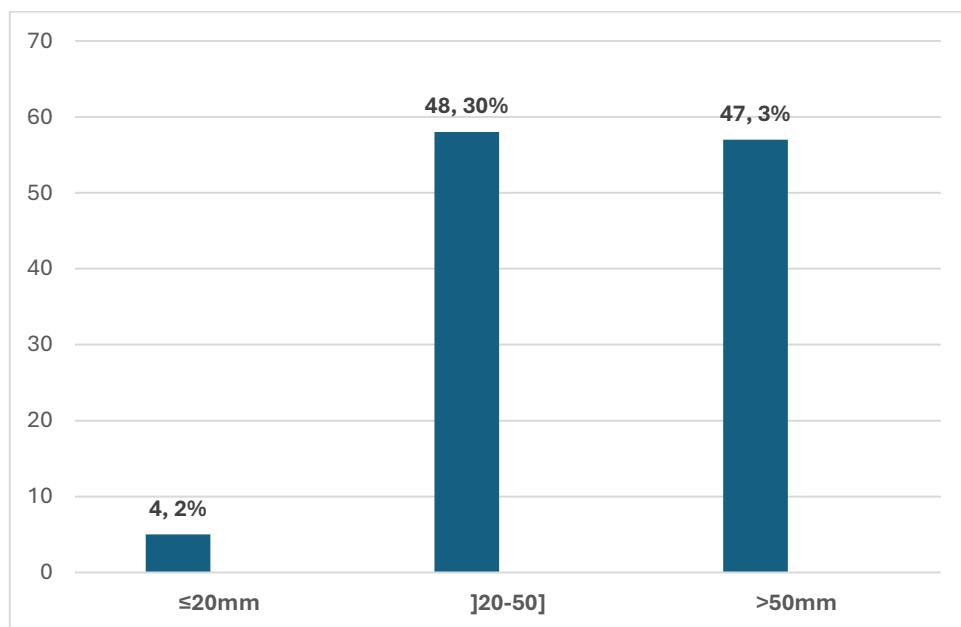
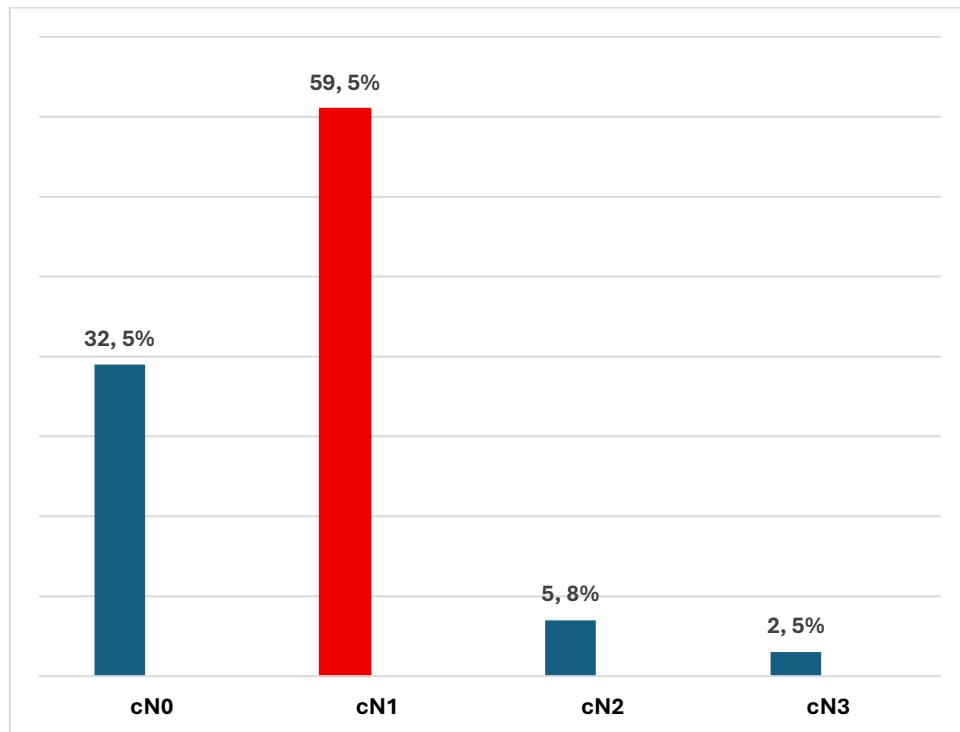


Figure 25 : Répartition selon la taille tumorale chez la population globale (N=120)

### 5.3.7 Atteinte ganglionnaire clinique :

L'atteinte ganglionnaire a été cliniquement retrouvée chez 67. 5% de nos patientes. Le graphe ci-dessous représente la répartition selon la classification ganglionnaire :



*Figure 26 : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire initial*

### 5.3.8 Stade clinique selon la classification de l'AJCC 2018 :

La répartition des patientes par stade, selon la classification de l'AJCC 2018, est représentée sur le tableau 13, une seule patiente était classée stade IA avec une tumeur de 2cm, N0 de profil immunohistochimique triple négatif, 53. 4% étaient en stade III et 45. 8% en stade II.

Tableau 13 : Répartition par stade selon la classification de l'AJCC 2018

	N	%
<b>Tumeur</b>		
c T1	4	3. 3
c T2	48	40
c T3	36	30
c T4a	9	7. 5
c T4b	10	8. 3
c T4c	1	0. 8
c T4d	12	10
<b>Atteinte ganglionnaire</b>		
c N0	39	32. 5
c N1	71	59. 5
c N2	7	5. 8
c N3	3	2. 5
<b>Stade</b>		
IA	1	0. 8
IB	0	0
IIA	18	15
IIB	37	30. 8
IIIA	29	24. 2
IIIB	32	26. 7
IIIC	3	2. 5

#### 5.4 Données anatomopathologiques de la micro-biopsie :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une micro- biopsie de diagnostic.

##### 5.4.1 Type histologique :

Sur les 120 patientes, la répartition par type histologique est représentée sur le tableau 14, trois de nos patientes avaient un type histologique rare. La classification histologique utilisée étant celle de l'OMS 2012 (annexe 2).

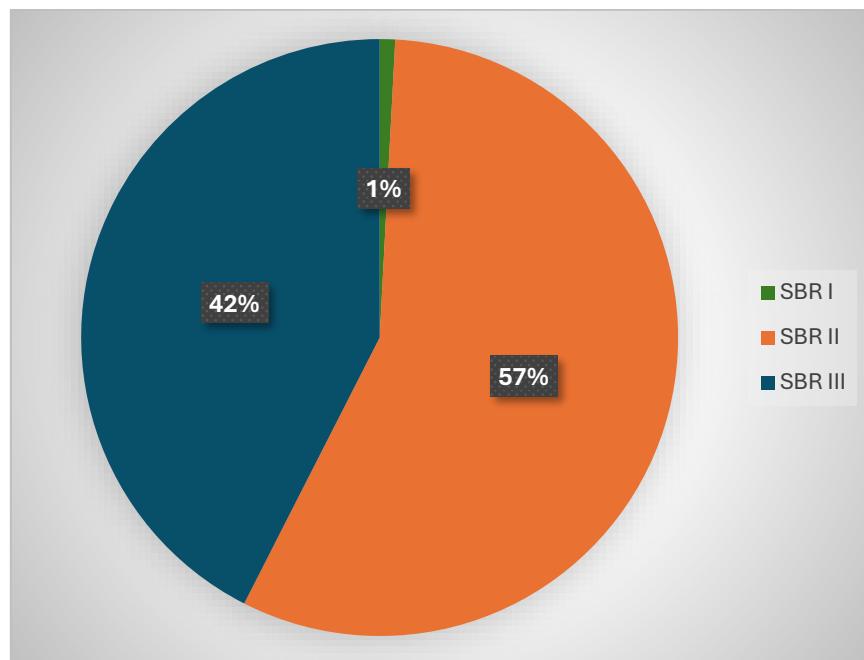
*Tableau 14 : Répartition en fonction du type histologique du prélèvement biopsique*

Type histologique	N	%
Carcinome colloïde	1	0, 8
Carcinome médullaire	1	0, 8
Carcinome micro papillaire	1	0, 8
<b>CINS</b>	<b>109</b>	<b>90, 8</b>
Carcinome lobulaire Infiltrant	6	5, 0
Carcinome mixte	2	1, 7
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

CINS ; Carcinome infiltrant non spécifique

#### 5.4.2 Répartition selon le grade SBR :

Ci-dessous une représentation graphique de la distribution des patientes selon le score SBR.



*Figure 27 : Répartition en fonction du score SBR*

### 5.4.3 Immunohistochimie :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une IHC sur la micro-biopsie, les patientes avec un taux de récepteurs hormonaux positif (prenant en considération la positivité des récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone) est de l'ordre de 58,3 % (n=70) : parmi ces 70 patientes, 13 avaient un taux de récepteurs à la progestérone négatif avec une positivité du taux de récepteurs à l'œstrogènes, et aucune n'avait une positivité isolée du taux de récepteurs à la progestérone. Les résultats des données de l'IHC sont représentés sur tableau 15 et contiennent le détail de positivité des récepteurs hormonaux chacun pris à part, quant aux trois patientes avec un score 2 de l'HER2 ont toutes bénéficié d'une étude FISH qui est revenue négative.

*Tableau 15 : Répartition selon les données de l'immuno-histochimie*

IHC	N	%
<b>Récepteurs à l'œstrogène</b>		
<b>Négatifs</b>	50	41.7
<b>Positifs</b>	70	58.3
<b>Récepteurs à la progestérone</b>		
<b>Négatifs</b>	63	52.5
<b>Positifs</b>	57	47.5
<b>KI67</b>		
<b>≤ 20%</b>	28	23.3
<b>&gt; 20%</b>	92	76.7
<b>Récepteurs à l'HER2</b>		
<b>Score 0</b>	73	60.8
<b>Score 1</b>	10	8.3
<b>Score 2</b>	3	2.5
<b>Score 3</b>	34	28.3

### 5.4.4 Classification moléculaire :

La répartition de notre population selon le sous type moléculaire est représentée sur la figure 28, la population « HER » contiennent les patientes qui ont un taux d'HER2 positif quel que soit le statut des récepteurs hormonaux (HER2 enrichie avec RH- et les HER2 luminaux avec RH+).

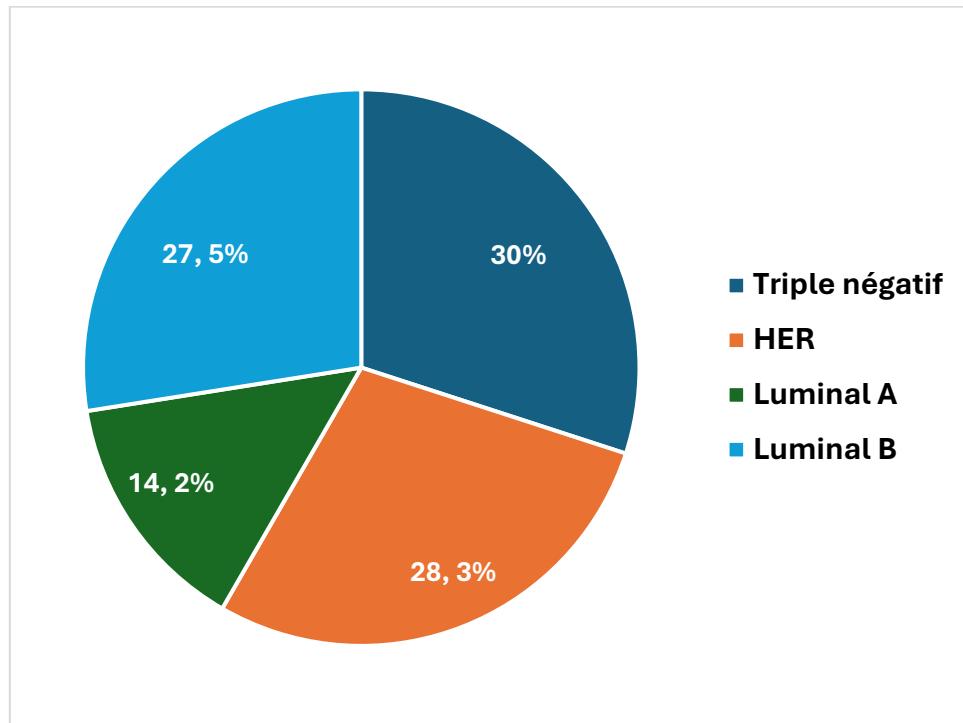


Figure 28 : Répartition selon la classification moléculaire

## 5.5 Corrélation entre sous type moléculaire et caractéristiques anatomocliniques des patientes :

La corrélation entre le sous type moléculaire et les caractéristiques de nos patientes est représentée sur le tableau suivant (tableau 16).

Tableau 16 : Corrélation entre sous type moléculaire et caractéristiques anatomo-cliniques des patientes

	Luminal (A et B) N (%)	Triple négatif N (%)	HER2+ N (%)	P Value
<b>Âge</b>				
Âge ≤40 ans	16(37. 2)	14(32. 6)	13(30. 2)	P = 0. 7
Âge >40 ans	34(44. 2)	22(28. 6)	21(27. 3)	
<b>Activité génitale</b>				
Ménopausées	17(47. 2)	9(25)	10(27. 8)	P=0. 6
Non ménopausées	33(39. 3)	27(31. 1)	24(28)	
<b>Grade SBR</b>				
I	1(100)	0(0)	0(0)	
II	35(51. 5)	14(20. 6)	19(27. 9)	<b>P=0. 003</b>
III	14(27. 5)	22(43. 1)	15(29. 4)	
<b>Ki 67</b>				
≤20%	19(67. 9)	2(7. 1)	7(25)	<b>P=0. 002</b>
>20%	31(31. 1)	33(36. 3)	27(29. 7)	
<b>Taille clinique</b>				
≤5 cm	26(41. 3)	16(25. 4)	21(33. 3)	P=0. 3
>5 cm	24(41. 3)	20(35. 1)	13(22. 8)	
<b>Statut ganglionnaire</b>				
C N0	17(43. 6)	12(30. 8)	10(25. 6)	P=0. 9
CN+	33(40. 7)	24(29. 6)	24(29. 6)	
<b>Stade TNM</b>				
I	0(0)	1(100)	0(0)	
II	22(40)	13(25. 5)	19(34. 5)	P=0. 2
III	28(43. 8)	22(34. 4)	15(21. 8)	

## 5.6 Délai de prise en charge :



Figure 29 : Délai de prise en charge

## 5.7 Données du protocole dose- dense :

### 5.7.1 Nombre total de cure :

La moyenne des cures reçues par patiente était de 15. 71 cures avec des extrêmes allant de 4 à 16 cures (tableau17).

Tableau 17 : Répartition selon le nombre de cure reçues

Nombre de cures reçues	N	%
4*	1	0. 8
8*	1	0. 8
10*	1	0. 8
14**	1	0. 8
<b>16</b>	<b>116</b>	<b>96. 7</b>
<b>Total</b>	120	100

\* : Progression \*\* : Pancréatite aigue

### 5.7.2 Réponse thérapeutique :

Sur les 120 patientes, une patiente a progressé à la dernière cure de la première séquence du protocole « AC » (progression locale) et de ce fait n'a pas reçu la séquence du Paclitaxel, et était sujette à une deuxième ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, nous nous sommes retrouvés avec 119 patientes candidates à la deuxième séquence du protocole « 12 Paclitaxel » ;

Quatre patientes avaient présenté une progression au cours de la deuxième séquence du protocole (une à S4, une à S7 et deux patientes à la dernière cure) et ont toutes reçu une deuxième ligne de chimiothérapie.

Le type de progression était locale pour 3 patientes et une progression à distance pour une patiente avec apparition de métastases hépatiques. Les caractéristiques des patientes ayant progressé sont représentées sur le tableau 18.

*Tableau 18 : caractéristiques des patientes ayant présenté une progression au cours du protocole thérapeutique.*

	Patiene A	Patiene B	Patiene C	Patiene D	Patiene E
<b>Age (ans)</b>	54	36	43	43	36
<b>Type histologique</b>	CINS	CINS	CINS	CINS	CINS
<b>Grade SBR</b>	III	III	III	III	III
<b>Ki 67</b>	70	80	90	35	70
<b>Sous type moléculaire</b>	Triple négatif	Luminal B	Triple négatif	Triple négatif	Triple négatif
<b>Stade initiale</b>	IIIB	IIIC	IIIB	IIIA	IIIA
<b>Type de progression</b>	Locale	À distance	Locale	Locale	Locale
<b>Séquence de la progression</b>	C4 AC	S12	S7	S4	S12

CINS ; Carcinome non spécifique, C4 ; 4eme cure, S ; Semaine

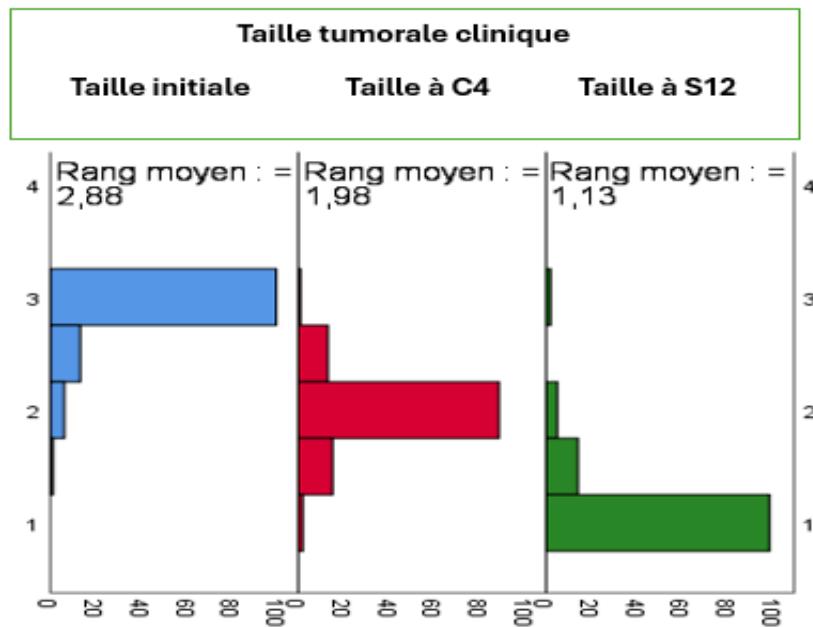
#### **5.7.2.1 Réponse clinique :**

Une évaluation de la taille clinique de la masse mammaire et de l'atteinte ganglionnaire clinique a été faite à la 4-ème cure de l'AC (C4) et à la dernière cure du Paclitaxel (S12).

Pour analyser l'évolution de la taille clinique de l'état initial jusqu'à la dernière cure de la chimiothérapie, nous avons utilisé le test de Friedman, qui est un test non paramétrique utilisé pour comparer plusieurs mesures liées ou appariées ; la même mesure provenant du même sujet comparée à différents temps de l'évolution (ici les trois temps de l'évolution sont : de l'état initial à la C4, de C4 à S12 et de l'état initial à la dernière cure), ce test est employé quand la distribution de la variable (taille) ne suit pas la loi normale (sachant que la distribution de nos variables a été vérifiée par les deux tests Shapiro-wilk et Kologorov-Smirnov).

Ce test compare les rangs moyens des tailles tumorales (une alternative à la mesure de la moyenne dans le cas des tests non paramétriques).

Les résultats des rangs moyens illustrés sur la figure 30 : 2, 88, 1, 98 et 1, 13 pour taille initiale, taille à C4 et taille à la dernière cure respectivement, montrent une diminution progressive de la taille tumorale.



*Figure 30 : Évolution du rang moyen de la taille clinique entre les différentes cures du protocole « initiale à C4 et à S12 » par le test de Friedman.*

Par la suite l'analyse post-hoc dont les résultats sont représentés sur le tableau 19, compare les différences entre chaque temps du protocole, elle a permis d'identifier des différences significatives entre chaque temps du protocole.

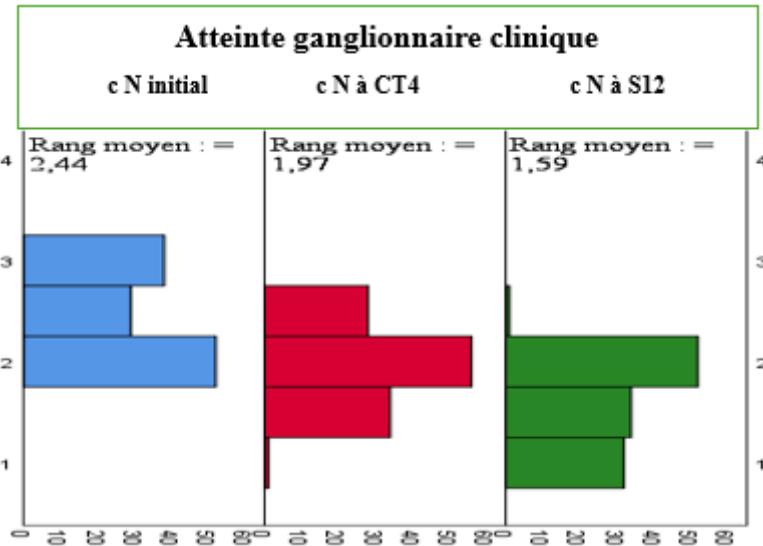
La taille tumorale diminue significativement dès la C4 par rapport à la mesure initiale et elle continue de diminuer significativement jusqu'à la dernière cure. La valeur du p après correction de Bonferroni ( $0.05 / 3$ ) est représentée sur la colonne « P ajustée »

*Tableau 19: Résultats de l'analyse post-hoc de l'évolution de la taille clinique en inter cure*

Évolution de la taille clinique à différents temps du protocole	P Value	P Value ajustée
Taille clinique C4 -Taille initiale	$< 0.00001^{E-11}$	$< 0.00001^{E-11}$
Taille clinique S12– Taille à C4	$< 0.00003^{E-10}$	$< 0.00001^{E-10}$
Taille clinique S12 -Taille clinique initiale	$< 0.00001^{E-12}$	$< 0.00001^{E-12}$

Concernant l'évolution clinique du statut ganglionnaire entre les différents temps du protocole a été aussi analysée par le test de Friedman qui est justement adapté pour ces deux cas : variables quantitatives (taille ne suivant pas une distribution normale) ou pour les variables de nature ordinaire comme c'est le cas de l'atteinte ganglionnaire clinique où la variable c N est une variable ordinaire (c N0, cN1, cN2, cN3).

Les résultats du test de Friedman pour l'évolution de l'atteinte ganglionnaire clinique sont représentés sur la figure 31 et ceux de l'analyse post hoc de l'atteinte ganglionnaire sur le tableau 20. L'évolution clinique de l'atteinte ganglionnaire est significative entre les différents temps du protocole en faveur d'une régression progressive du stade ganglionnaire.



*Figure 31 : Évolution de l'atteinte ganglionnaire clinique entre les différentes cures « initiale, CT4 et S12 » par le test de Friedman*

*Tableau 20 : Analyse post hoc de l'atteinte ganglionnaire clinique lors des différentes cures « initiale, à C4 et à S12 ».*

Évolution de la réponse ganglionnaire « clinique » à différents temps du protocole	P Value	P value ajustée
<b>Statut ganglionnaire clinique entre S12 – C4</b>	0. 000012	0. 0000001 <sup>e</sup> -10
<b>Statut ganglionnaire clinique entre S12 et initialement</b>	0, 000001	0. 00000001 <sup>e</sup> -13
<b>Statut ganglionnaire clinique entre C4 et initialement</b>	0, 000001	0. 0000001 <sup>e</sup> -10

### 5.7.2.2 Réponse radiologique :

L'évaluation radiologique par échographie mammaire et axillaire de la taille tumorale et de l'atteinte ganglionnaire a été notée à la 4eme cure et à S12.

Pour l'analyse de la taille radiologique mammaire, le test Friedman et l'analyse post hoc ont été utilisés dont les résultats sont représentés sur la figure 32 et le tableau 21.

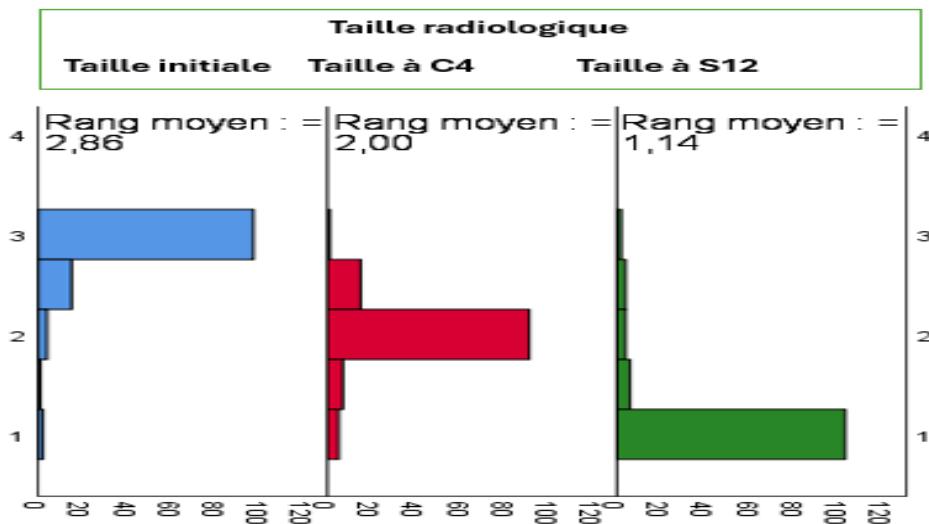


Figure 32 : Évolution de la taille tumorale radiologique entre les différentes cures « initiale - C4 et S12 » par le test de Friedman.

Tableau 21 : Résultats de l'analyse post hoc sur l'évolution radiologique de la taille tumorale

Évolution de la taille tumorale radiologique à différents temps du protocole	P Value	P Value ajustée
Taille à C4 -Taille initiale	< 0. 00001 <sup>E-10</sup>	<0. 00001 <sup>E-11</sup>
Taille à S12– Taille à C 4	<0. 00002 <sup>E-10</sup>	<0. 00001 <sup>E-10</sup>
Taille à S12 -Taille initiale	<0. 00001 <sup>E-11</sup>	<0. 00001 <sup>E-14</sup>

Concernant l'analyse de l'évolution de l'atteinte radiologique ganglionnaire entre les différents temps du protocole a été faite par le test de Cochran, car nous voulions analyser l'évolution de l'atteinte ganglionnaire radiologique entre les deux statuts : statut ganglionnaire radiologiquement infiltré (N+ radiologique) et le statut ganglionnaire radiologiquement négatif (N- radiologique), ceci rend la variable de nature binaire avec deux catégories (N+ et N-) le test le mieux adapté pour cette analyse étant celui de Cochran, les résultats sont illustrés sur la figure 33, l'analyse post hoc montre une bonne évolution radiologique du statut ganglionnaire d'une façon significative entre les différents temps du protocole (tableau 22).

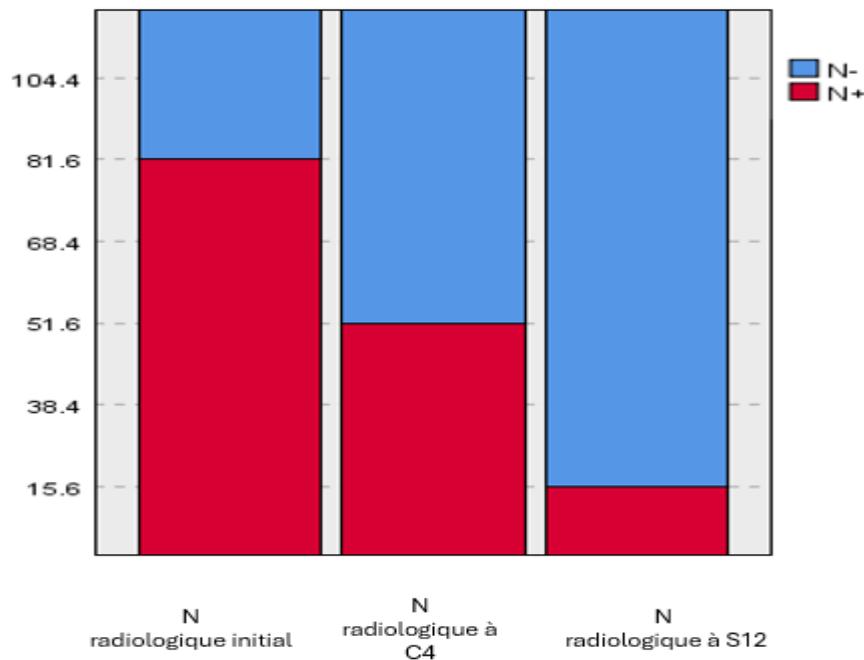


Figure 33 : Test Q de Cochran sur l'atteinte ganglionnaire radiologique entre les différents temps du protocole « initial, C4 et S12 ».

Tableau 22 : Évolution de l'atteinte ganglionnaire radiologique selon l'analyse pot hoc à différents temps du protocole

Évaluation de la l'atteinte ganglionnaire radiologique à différents temps	P Value	P Value ajustée
Statut ganglionnaire radiologique entre C4 et initialement	< 0. 00008 <sup>E-8</sup>	<0. 00002 <sup>E-7</sup>
Statut ganglionnaire radiologique entre S12 et C 4	<0. 00001	<0. 0000122
Statut ganglionnaire radiologique S12 et initialement	<0. 000008	<0. 000025

### 5.7.2.3 Évaluation clinique de la réponse tumorale :

Une évaluation clinique de la réponse tumorale basée sur l'examen clinique a été faite chaque deux cures, nous avons noté l'évaluation à la fin de la première séquence du protocole « C4 de l'AC », sur le tableau 23 ayant concerné les 120 patientes et à la dernière cure de la deuxième séquence « S12 du Paclitaxel », sur le tableau 24, ayant concerné 119 patientes du fait de l'exclusion de la patiente qui a progressé lors de la séquence de l'AC étant donné qu'elle n'a pas reçu la séquence du Paclitaxel.

*Tableau 23 : Résultats de l'évaluation clinique de la réponse thérapeutique à la fin de la première séquence « AC »*

<b>Évaluation clinique</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PD</b>	1	0. 83
<b>RC</b>	6	5.00
<b>RP</b>	91	75. 84
<b>ST</b>	22	18. 33
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

*Tableau 24 : Résultats de l'évaluation clinique de la réponse thérapeutique à la fin de la deuxième séquence "Paclitaxel"*

<b>Évaluation clinique</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PD</b>	3	2. 53
<b>RC</b>	47	39. 49
<b>RP</b>	65	54. 62
<b>ST</b>	4	3. 36
<b>Total</b>	<b>119</b>	<b>100</b>

#### **5.7.2.4 Évaluation radiologique de la réponse tumorale :**

Les données de l'évaluation radiologique faite par l'échographie mammaire et axillaire ont été notées et représentées sur les tableaux 25 et 26 qui correspondent aux résultats lors de la fin de la première séquence de l'AC et la fin de la deuxième séquence du Paclitaxel.

*Tableau 25 : Résultats de l'évaluation radiologique de la réponse thérapeutique à la fin de la première séquence « AC »*

<b>Évaluation radiologique</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PD</b>	1	0. 83
<b>RC</b>	1	0. 83
<b>RP</b>	77	64.16
<b>ST</b>	41	34. 18
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

*Tableau 26 : Résultats de l'évaluation radiologique de la réponse thérapeutique à la fin de la deuxième séquence "Paclitaxel"*

<b>Évaluation radiologique</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PD</b>	4	3.33
<b>RC</b>	37	31.09
<b>RP</b>	67	56.32
<b>ST</b>	11	9.26
<b>Total</b>	119	100

#### **5.7.2.5 Étude de la concordance entre réponse clinique et réponse radiologique :**

Nous avons étudié la concordance entre l'évaluation clinique et radiologique à la fin de la première séquence « AC », et la deuxième séquence « Paclitaxel » : le test de concordance qui a été utilisé est le coefficient de concordance Kappa.

*Tableau 27 : Évaluation de la concordance entre la réponse clinique et radiologique « séquence AC »*

<b>Radiologique</b>	<b>PD</b>	<b>RC</b>	<b>RP</b>	<b>ST</b>	<b>P</b>	<b>Coefficient</b>
<b>Clinique</b>					<b>Value</b>	<b>Kappa</b>
<b>PD</b>	1	0	0	0		
<b>RC</b>	0	1	4	1		
<b>RP</b>	0	0	69	22	<b>P&lt;0.0000001</b>	<b>0.42</b>
<b>ST</b>	0	0	4	18		
<b>Total</b>	1	1	77	41	<b>120</b>	<b>120</b>

*Tableau 28 : Évaluation de la concordance entre réponse clinique et radiologique « séquence Paclitaxel »*

<b>Radiologique</b>	<b>PD</b>	<b>RC</b>	<b>RP</b>	<b>ST</b>	<b>P value</b>	<b>Coefficient</b>
<b>Clinique</b>						<b>Kappa</b>
<b>PD</b>	3	0	0	0		
<b>RC</b>	0	34	12	1		
<b>RP</b>	0	3	55	7	<b>P&lt;0.0000001</b>	<b>0.62</b>
<b>ST</b>	1	0	0	3		
<b>Total</b>	4	37	67	11	<b>119</b>	<b>119</b>

## 5.8 Données du traitement chirurgical :

Sur les 120 patientes, 113 patientes qui ont reçu uniquement le protocole dose dense ont été opérées après avoir terminé la totalité du protocole et une patiente a été opérée après avoir reçu seulement 10 séances du Paclitaxel au lieu des 12 prévues et ceci était dû à l'installation d'une pancréatite aigüe imposant l'arrêt de la chimiothérapie, toutefois son évaluation clinico-radiologique était en faveur d'une réponse complète. Six patientes ont été exclues de l'analyse des données de la chirurgie et de la réponse histologique, car cinq d'entre elles ont reçu une deuxième ligne de traitement à la suite d'une progression, et une a refusé l'acte chirurgical. (N opérées sous dose dense = 114).

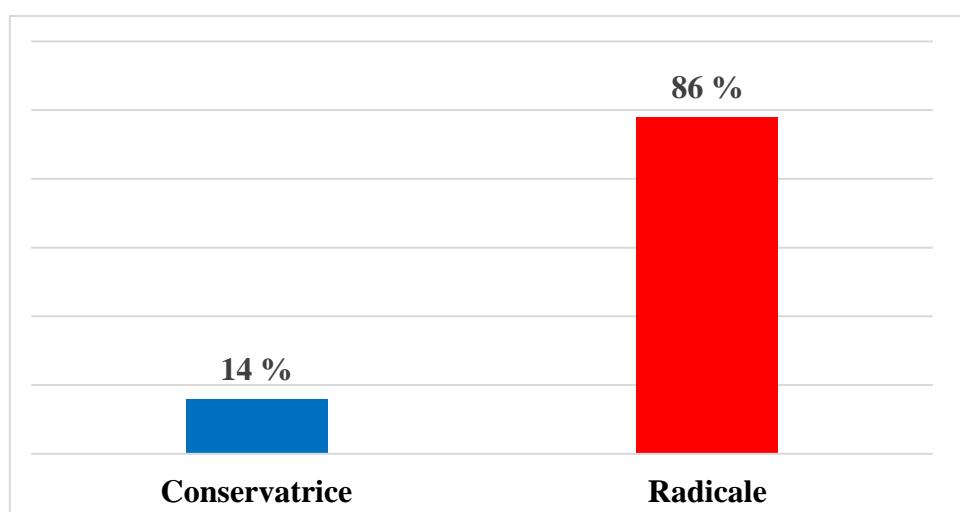
### 5.8.1 Délai de chirurgie :

Le délai moyen de chirurgie a été calculé à partir de la date de chirurgie et celle de la dernière cure de chimiothérapie. Il était de 4,6 semaines +/- 2,71, avec des extrêmes allant de 1 et 14 semaines.

*Tableau 29 : Délai de chirurgie par semaine*

Délai par semaine	N	%
≤ 6 semaines	85	74. 6
>6 semaines	29	25. 4
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

### 5.8.2 Type de chirurgie :



*Figure 34 : Répartition selon le type de chirurgie*

### 5.8.3 Type de chirurgie en fonction de la taille clinique initiale :

Le type de la chirurgie entre conservatrice et radicale en fonction de la taille clinique initiale est représenté sur le tableau 30. Précisons que toutes nos patientes ont eu un curage axillaire associé.

*Tableau 30 : Type de la chirurgie en fonction de la taille clinique initiale dans la population globale*

Taille clinique Initiale	Conservatrice	Radicale	P
	n (%)	n (%)	Value
Taille ≤ 3cm	7 (35)	13 (65)	
Taille >3cm	9 (9. 6)	85 (90. 4)	P=0. 008
Total	16 (14)	98 (86)	

### 5.8.4 Type de chirurgie en fonction du stade clinique initial :

Le type de chirurgie en fonction du stade clinique initial est représenté sur le tableau 31.

*Tableau 31 : Type de la chirurgie en fonction du stade initial dans la population globale*

	Conservatrice	Radicale	P Value
	N (%)	N (%)	
Stade I	1 (100)	0 (0)	
Stade II	14 (25. 5)	41 (74. 5)	P=0. 00003
Stade III	1 (1. 7)*	57 (98. 3)	
Total	16 (14)	98 (86)	

\* : Patiente ayant refusé formellement la chirurgie radicale malgré un stade clinique initial localement avancé, toutefois nous avons obtenu un down staging lui permettant une chirurgie conservatrice.

### 5.9 Données de la pièce opératoire :

Nous nous sommes intéressés à l'étude de la taille du reliquat mammaire, le type histologique, et la réponse histologique en fonction de la classification de Sataloff et celle de Sataloff modifiée (annexe 13 et 14) et de l'AJCC (annexe 4) avec une définition de la PCR de ypT0/isN0. (Totale PCR).

### 5.9.1 Taille histologique du reliquat mammaire post chimiothérapie :

La taille du reliquat mammaire a été analysée, parmi les 56 patientes avec un reliquat mammaire, 30 avaient un reliquat macroscopique, les 58 patientes avec un reliquat in situ ou sans reliquat correspondaient à une réponse histologique complète et totale sur T (PCR T = 50.9 %), les résultats sont représentés sur le tableau 32.

*Tableau 32 : Répartition en fonction de la taille du reliquat mammaire T post chimiothérapie*

Reliquat sur T	N	%
<b>Pas de reliquat</b>	<b>50</b>	<b>43, 9</b>
<b>CIS</b>	<b>8</b>	<b>7, 0</b>
<b>Microscopique (R1)</b>	<b>26</b>	<b>22, 8</b>
<b>Macroscopique (R2)</b>	<b>30</b>	<b>26, 3</b>
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

### 5.9.2 Type histologique du reliquat :

Le type histologique du reliquat mammaire a été précisé pour les 56 patientes n'ayant pas eu de PCR sur T, les 8 patientes avec un carcinome in situ leur type histologique n'a pas été précisé. (Tableau 33)

*Tableau 33 : Répartition en fonction du type histologique sur la pièce opératoire*

Type histologique du reliquat	N	%
<b>Carcinome micro- papillaire</b>	<b>1</b>	<b>1. 56</b>
<b>Carcinome mixte (lobulaire et canalaire)</b>	<b>2</b>	<b>3. 12</b>
<b>Carcinome infiltrant non spécifique</b>	<b>47</b>	<b>73. 43</b>
<b>Carcinome lobulaire infiltrant</b>	<b>3</b>	<b>4. 68</b>
<b>Carcinome infiltrant mixte avec composante malpighienne</b>	<b>1</b>	<b>1. 56</b>
<b>Carcinome infiltrant mixte avec composante neuroendocrine</b>	<b>2</b>	<b>3. 12</b>
<b>Carcinome in situ (type histologique non précisé)</b>	<b>8</b>	<b>12. 5</b>
<b>Total</b>	<b>64*</b>	<b>100, 0</b>

\* :56 patientes avec une non-PCR sur T +8 des CIS= 64.

### **5.9.3 Profil IHC du reliquat :**

Sur les 56 patientes avec reliquat tumoral infiltrant, une IHC a été refaite chez 47 patientes soit 83. 92 % et non refaite car non indiquée chez 9 patientes soit 16. 07 %. Une discordance entre le profil IHC sur le prélèvement micro-biopsique et le reliquat post opératoire a été retrouvée chez 5 patientes soit 8. 92 %

### **5.9.4 Réponse histologique :**

L'analyse de la réponse histologique a été faite chez les patientes opérées, ayant reçues uniquement du dose dense ; sur les 120 patientes, 1 a refusé la chirurgie, cinq ont présenté une progression au cours du protocole et ont été exclues de cette analyse car elles avaient reçu une autre ligne de chimiothérapie.

#### **5.9.4.1 Réponse histologique dans la population globale :**

L'analyse a inclus les 114 patientes sous dose dense opérées.

##### **5.9.4.1.1 Réponse histologique globale sur pièce opératoire :**

La répartition de la population selon la réponse histologique globale (tenant en compte la réponse complète sur la tumeur mammaire T et sur les ganglions N) correspondant à ypT0/is ypN0 est représentée sur le tableau 34.

*Tableau 34 : Répartition selon la réponse histologique complète*

<b>Réponse histologique globale</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PCR</b>	<b>50</b>	<b>43. 9</b>
<b>Non PCR</b>	64	56. 1

##### **5.9.4.1.2 Réponse histologique sur la tumeur primitive : T**

La répartition de la population selon la réponse histologique complète sur la tumeur mammaire T correspondant à ypT0/is est représentée sur le tableau 35.

*Tableau 35 : Répartition selon la réponse histologique sur la tumeur primitive T*

<b>Réponse histologique sur T</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PCR T</b>	<b>58</b>	<b>50. 9</b>
<b>Non PCR T</b>	56	49. 1

#### 5.9.4.1.3 Réponse histologique sur les ganglions : N

La répartition de la population selon la réponse histologique sur les ganglions prélevés correspondant à la classification ypN0 est représentée sur le tableau 36.

*Tableau 36 : Répartition selon la réponse histologique sur les ganglions*

Réponse histologique sur N	N	%
<b>PCR N</b>	<b>81</b>	<b>71, 1</b>
<b>Non PCR N</b>	33	28, 9

#### 5.9.4.1.4 Classification de Sataloff :

La classification Sataloff de la réponse histologique (annexe 13) a été utilisée dans notre étude, la répartition de la population suivant la réponse sur la tumeur mammaire « T » et sur les ganglions « N » est représentée sur les tableaux 37 et 38. Précisons, que toutes nos patientes qui étaient classées en TA avaient eu un effet thérapeutique total.

*Tableau 37 : Répartition selon la réponse histologique sur T dans la population globale selon Sataloff*

	N	%
<b>TA*</b>	<b>58</b>	<b>50, 9</b>
<b>TB</b>	25	21, 9
<b>TC</b>	26	22, 8
<b>TD</b>	5	4, 4
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

\*Aucune patiente n'avait un effet thérapeutique subtotal.

*Tableau 38 : Répartition selon la réponse histologique sur les ganglions dans la population globale selon Sataloff*

	N	%
<b>NA</b>	<b>50</b>	<b>43, 9</b>
<b>NB</b>	<b>31</b>	<b>27, 2</b>
<b>NC</b>	22	19, 3
<b>ND</b>	11	9, 6
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100, 0</b>

La réponse histologique globale de notre population prenant en compte les résultats de la réponse sur « T » et sur « N » selon Sataloff est représentée sur le tableau 39, deux groupes de patientes sont identifiés, celles avec une réponse histologique complète définie selon Sataloff : TA et NA/NB. Parmi ces patientes aucune n'avait eu un effet thérapeutique subtotal (toutes les patientes classées TA étaient en effet thérapeutique total), de ce fait le groupe avec une PCR correspond à une total PCR, le deuxième groupe était en absence de réponse histologique complète globale (non-PCR) même si une réponse complète a été observée sur T ou sur N isolément.

*Tableau 39 : Réponse histologique selon Sataloff sur pièce opératoire*

Sataloff	Sataloff	N	%
<b>PCR</b>	TA*NA	<b>35</b>	<b>30, 7</b>
	TA*N <sub>B</sub>	<b>15</b>	<b>13, 2</b>
	TANC	5	4, 4
	TAND	3	2, 6
	TBN <sub>A</sub>	10	8, 8
	TBN <sub>B</sub>	6	5, 3
<b>Non PCR</b>	TBN <sub>C</sub>	5	4, 4
	TBN <sub>D</sub>	4	3, 5
	TCNA	3	2, 6
	TCNB	10	8, 8
	TCNC	11	9, 6
	TCND	2	1, 8
	TDNA	2	1, 8
	TDNC	1	0, 9
	TDND	2	1, 8
	<b>Total</b>	-	114
			100, 0

\*Toutes nos patientes avec PCR avaient eu un effet thérapeutique total sur T.

#### **5.9.4.1.5 Classification de Sataloff modifiée :**

La différence entre la classification Sataloff, et la Sataloff modifiée, (annexe 14) est que cette dernière donne plus de détails sur les non-PCR en prenant en considération les réponses partielles en les catégorisant en réponse pathologique modérée (pMR), et réponse pathologique partielle (pPR), les résultats de notre population selon cette classification sont représentés sur le tableau 40.

Tableau 40 : Répartition de la réponse histologique selon Sataloff modifiée (annexe 14)

Sataloff modifiée	N	%
<b>NOR</b>	14	12, 3
<b>PCR</b>	<b>50</b>	<b>43, 9</b>
<b>pMR</b>	16	14, 0
<b>pPR</b>	<b>34</b>	<b>29, 8</b>
<b>Total</b>	114	100, 0

NOR ; absence de réponse pathologique, PCR ; réponse pathologique complète, pMR ; réponse pathologique modérée, pPR ; réponse pathologique partielle.

#### 5.9.5 Concordance entre réponse histologique et réponse clinique :

Nous avons analysé la relation entre la réponse clinique et la réponse histologique en prenant en compte deux variables à catégorie binaire qui sont la réponse complète versus la non-réponse cette dernière englobe toutes les autres situations cliniques où nous n'avons pas de réponse complète (stabilité, réponse partielle), la relation a été analysée par le test chi 2, mais la force de la concordance a été étudiée par le coefficient de concordance Kappa (tableau 41).

Tableau 41 : Concordance entre réponse clinique et histologique

Clinique	Histologique	PCR	Non PCR	P Value	Coefficient
		n (%)	n (%)		Kappa
<b>C4</b>	RC	5 (83. 3)	1 (11. 7)		
	Pas de RC	45 (41. 7)	63 (58. 3)	P= 0. 08	<b>0.09</b>
	Total	50 (43. 9)	64 (56. 1)		
<b>S12</b>	RC	38 (80. 9)	9 (19. 1)		
	Pas de RC	12 (17. 9)	55 (82. 1)	<b>P=0. 0000</b>	<b>0.62</b>
	Total	50 (43. 9)	64 (56. 1)	<b>1. 450E-11</b>	

### 5.9.6 Concordance entre réponse histologique et réponse radiologique :

La relation entre réponse histologique et réponse radiologique a également été analysée, pour la réponse radiologique nous avons englobé « les non-réponses complètes » ensemble (stabilité, réponse partielle) pour les faire correspondre aux non PCR et analyser ainsi la relation entre ces deux variables, en cas de significativité par le test chi2, la force de la concordance a été analysée par le coefficient Kappa. (Tableau 42)

*Tableau 42 : Concordance entre réponse radiologique et histologique*

Histologique		PCR	Non PCR	P Value	Coefficient
Radiologique		n (%)	n (%)		
C4	RC	1 (100)	0 (0)	P = 0. 4	0.2
	Pas de RC	49 (43. 4)	64 (56. 6)		
	Total	50 (43. 9)	64 (56. 1)		
S12	RC	36 (97. 3)	1 (2. 7)	P=0. 00000 1. 473E-17	0.72
	Pas de RC	14 (18. 2)	63 (81. 8)		
	Total	50 (43. 9)	64 (56. 1)		

### 5.10 Corrélation entre réponse histologique et type de chirurgie :

Nous avons étudié le type de la chirurgie faite en fonction de la réponse histologique, elle était conservatrice chez 22 % des patientes avec une PCR. Ci-dessous le tableau des résultats (tableau 43).

*Tableau 43 : Type de la chirurgie en fonction de la réponse histologique*

Type de chirurgie	PCR	Non PCR	P Value
	n(%)	n(%)	
Conservatrice	11 (22)	5 (7. 8%)	
Radicale	39 (78)	59 (92. 2)	P = 0. 03
Total	50 (43. 9)	64 (56. 1)	

Chez les 50 patientes avec une réponse histologique complète, 39 ont eu une chirurgie radicale, le tableau 44 représente la distribution des patientes en fonction de l'indication de la faisabilité d'une chirurgie conservatrice chez ces patientes.

Tableau 44 : Contre-indications d'une chirurgie conservatrice pour les patientes en PCR

Contre-indications	N	%
NON	18	46
OUI *	21	54
Total	39	100

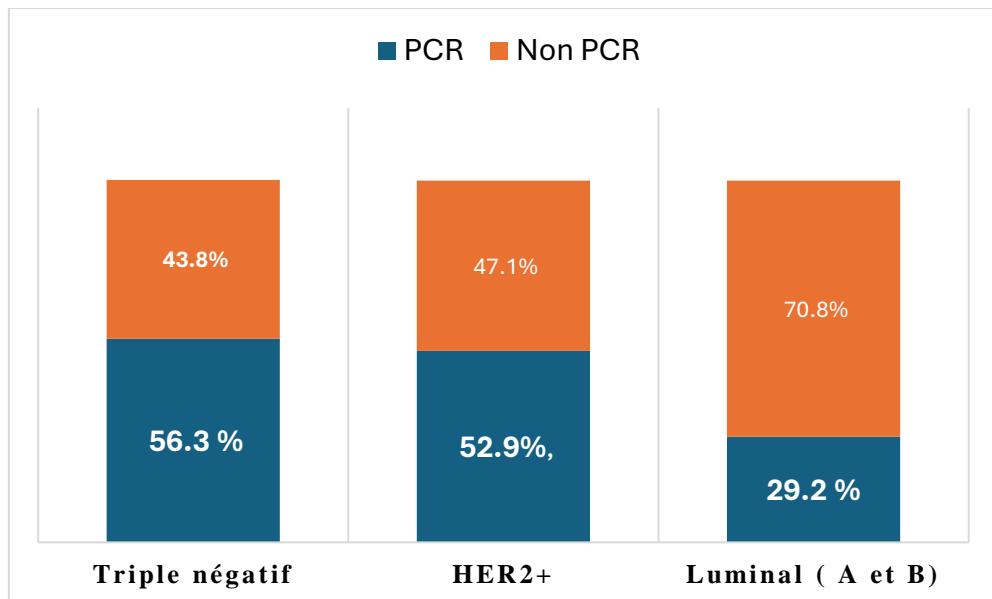
\* : Stade localement avancé, tumeur multicentrique, conditions esthétiques non respectées

### 5.11 Étude des facteurs pouvant influencer la réponse histologique dans la population globale :

Nous avons étudié la relation entre la réponse histologique et certains facteurs clinico-anatomopathologiques et biomoléculaires, l'analyse de la relation a été faite par le test chi 2.

#### 5.11.1 Sous type moléculaire :

Le taux de la réponse histologique diffère selon le sous type moléculaire, le P étant significatif = 0.02 (figure 35).



P=0.02

Figure 35 : Réponse histologique par sous type moléculaire

#### 5.11.2 Âge des patientes :

La relation entre l'âge des patientes et le type de la réponse histologique est représentée sur le tableau 45.

Tableau 45 : Corrélation entre réponse histologique et l'âge des patientes

Âge des patientes	PCR	Non PCR	P
	n (%)	n (%)	Value
≤ 50 ans	<b>39 (50. 6)</b>	38 (49. 4)	
>50 ans	11 (29. 7)	<b>26 (70. 3)</b>	<b>0. 03</b>
Total	50 (43. 9)	64(56. 1)	

### 5.11.3 BMI des patientes :

La relation entre l'indice de masse corporelle de nos patientes et la réponse histologique est représentée sur le tableau 46. Par définition les patientes maigres ou avec un poids normal ayant un indice de masse corporelle inférieur à 25 étaient classées ensemble, et les patientes classées en « surpoids-obèses » sont celles avec un indice de masse corporelle supérieur ou égale à 25.

Tableau 46 : Corrélation entre réponse histologique et le poids des patientes

Poids	PCR	Non PCR	P Value
	n (%)	n (%)	
Maigre-Normal	<b>35 (53)</b>	31 (47)	
Surpoids- Obésité	15 (31. 3)	<b>33 (68. 8)</b>	<b>0. 02</b>
Total	<b>50 (43. 9)</b>	<b>64 (56. 1)</b>	

### 5.11.4 Type histologique :

Les résultats de la réponse pathologique en fonction du type histologique sont représentés sur le tableau 47.

Tableau 47 : Corrélation entre réponse pathologique et le type histologique

Type histologique	PCR	Non PCR	P value
	n(%)	n(%)	
CINS	44 (42. 7)	59(57. 3)	
Autre	6 (54. 5)	4 (45. 5)	P = 0. 5
Total	<b>50 (43. 9)</b>	<b>64 (56. 1)</b>	

### 5.11.5 Grade SBR :

Le grade SBR et sa relation avec le type de la réponse histologique dans notre population n'est pas significatif (tableau 48).

*Tableau 48 : Corrélation entre grade SBR et réponse histologique*

SBR	PCR	Non PCR	P value
	N (%)	N (%)	
I	0 (0)	1(100)	
II	32 (47. 8)	35 (52. 2)	P = 0. 4
III	18 (39. 1)	28 (60. 9)	
<b>Total</b>	<b>50 (43. 9)</b>	<b>64 (56. 1)</b>	

### 5.11.6 Index de prolifération KI 67

Parmi les 50 patientes ayant obtenu une PCR, 43 avait un index de prolifération élevé supérieur à 20, le P étant significatif 0.05. (Tableau 49)

*Tableau 49 : Corrélation entre le taux du KI 67 et la réponse histologique*

KI67	PCR	Non PCR	P value
	N (%)	N (%)	
≤ 20%	7 (28%)	18 (72%)	
>20%	43 (49. 4%)	44 (50. 6%)	P= 0. 05
<b>Total</b>	<b>50 (43. 9)</b>	<b>64 (56. 1)</b>	

### 5.11.7 Stade clinique initial :

Nous avons analysé la réponse histologique en fonction de la classification TNM, cette section expose les résultats en détail de la réponse histologique globale en fonction de la classification c T initiale (tableau 50), de la réponse histologique uniquement sur T en fonction de la classification c T initiale (tableau 51), et de la réponse histologique obtenue sur le ganglion en fonction de l'atteinte ganglionnaire initiale (tableau 52); la relation entre PCR et stade clinique a également été analysée, nous rapportons les résultats de la population globale par stade sur le tableau 53 et les résultats de cette analyse par stade chez les 32 patientes triples négatives où le P était significatif (tableau 54).

Tableau 50 : Réponse histologique globale en fonction de la classification « c T »

c T	PCR	Non PCR	P value
	n (%)	n (%)	
<b>T1b</b>	0 (0)	1 (100)	
<b>T1c</b>	0 (0)	3 (100)	
<b>T2</b>	<b>27 (57. 4)</b>	20 (42. 6)	
<b>T3</b>	13 (38. 2)	<b>21 (61. 8)</b>	P= 0. 042
<b>T4a</b>	1 (12. 5)	<b>7 (87. 5)</b>	
<b>T4b</b>	6 (60)	7 (87. 5)	
<b>T4d</b>	3 (27. 3)	8 (72. 7)	
<b>Total</b>	50 (43. 9)	64 (56. 1)	

Tableau 51 : Réponse histologique sur la tumeur primitive T en fonction de la classification initiale

c T	PCR sur T	Non PCR sur T	P value
	n (%)	n (%)	
<b>T1b</b>	0 (0)	1 (100)	
<b>T1c</b>	0 (0)	3 (100)	
<b>T2</b>	30 (63. 8)	17 (36. 2)	P= 0. 016
<b>T3</b>	16 (47. 1)	18 (52. 9)	
<b>T4a</b>	1 (12. 5)	7 (87. 5)	
<b>T4b</b>	7 (70)	3 (30)	
<b>T4d</b>	4 (36. 4)	7 (63. 6)	
<b>Total</b>	<b>58 (50. 9)</b>	<b>56 (49. 1))</b>	

Pour l'atteinte ganglionnaire , notons que 13.5% des patientes étaient cliniquement c N0 et sur pièce opératoire il n'y avait pas de PCR ce qui suggère une atteinte infraclinique.

Tableau 52 : Réponse histologique sur le ganglion en fonction du statut ganglionnaire initial

	PCR sur Le ganglion n (%)	Non PCR sur le ganglion n (%)	P Value
c N0	32 (86. 5)	5 (13. 5)*	
c N1-N2-N3	<b>49 (63. 6)</b>	<b>28 (36. 4)</b>	<b>P=0. 012</b>
<b>Total</b>	<b>81 (71. 1)</b>	<b>33 (28. 9)</b>	

\*cN0 initial, et non PCR sur N suggère une atteinte initiale infraclinique.

Tableau 53 : Réponse histologique globale par stade selon « TNM 2018 »

	PCR globale n (%)	Non PCR n (%)	P Value
Stade I-II	29 (51. 8)	27 (48. 2)	
Stade III	21 (36. 2)	37 (63. 8)	P= 0. 09
<b>Total</b>	<b>50 (43. 9)</b>	<b>64 (56. 1)</b>	

La réponse histologique par stade était significative dans la population triple négative (P=0.02)

Tableau 54 : Réponse histologique sur pièce opératoire en fonction du stade clinique dans la population triple négative

Stade clinique	PCR n (%)	Non PCR n (%)	P Value
I-II	<b>11 (78. 6)</b>	3 (21. 4)	
III	7 (38. 9)	<b>11 (61. 1)</b>	<b>P= 0. 02</b>
<b>Total</b>	<b>18 (56. 3)</b>	<b>14 (43. 8)</b>	

### 5.11.8 Analyse des facteurs pouvant influencer la réponse histologique du sous-groupe HER2 positif :

Nous avons analysé la réponse histologique en fonction du taux des récepteurs hormonaux et le jeune âge des patientes pour la population HER2 positive (N= 34)

### **5.11.8.1 Taux de récepteurs hormonaux :**

La surexpression des récepteurs hormonaux dans cette sous population était retrouvée chez 11 patientes soit (32. 35 %) tandis que la majorité était RH - dites HER2 enrichies (67. 64 %), le tableau 55 expose les résultats de la réponse histologique en fonction de la classification des HER2 entre HER2 luminal (RH+) et HER2 enrichie (RH-) :

*Tableau 55 : Réponse histologique dans la population HER2 + en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux*

	PCR	Non PCR	P value
	N (%)	N (%)	
<b>RH Positifs</b>	7 (63. 6)	4 (36. 4)	
<b>RH Négatifs</b>	11 (47. 8)	12 (52. 2)	P = 0. 38
<b>Total</b>	18 (52. 9)	16 (47. 1)	

### **5.11.8.2 Âge jeune moins de 40 ans :**

Notre analyse a retrouvé que l'âge jeune inférieur à 40 ans chez la population HER2 + influençait d'une manière significative la réponse histologique (n = 34)

*Tableau 56 : Réponse histologique dans la population HER2+ selon l'âge des patientes*

	PCR	Non PCR	P Value
	N (%)	N (%)	
<b>Inférieur à 40 ans</b>	<b>9 (75)</b>	3 (25)	
<b>Supérieur ou égale</b>	9 (40. 9)	<b>13 (59. 1)</b>	<b>P=0. 05</b>
<b>à 40 ans</b>			
<b>Total</b>	<b>18 (52. 9)</b>	<b>16 (47. 1)</b>	

## **5.12 Tolérance du protocole dose dense :**

### **5.12.1 Nombre de cure reportées :**

Le nombre de fois où les cures ont été reportées est de 17.

### **5.12.2 Nombre de jours reportés :**

La moyenne des jours reportés par cure était de 6 jours, avec des extrêmes de 5 et 7 jours.

### **5.12.3 Cause du report :**

Les causes du report des cures étaient dominées par la toxicité hématologique : 4 patientes pour une thrombopénie inférieure à 100 000 éléments /m<sup>2</sup>, 4 pour une neutropénie de grade 3 et 4, et 11 patientes pour une anémie (1 de grade 3 et 10 pour une hémoglobine inférieure à 9 g/l)

*Tableau 57 : Causes du report des cures dans notre étude*

Type de toxicité	N	%
<b>Toxicité hématologique</b>	15	88. 23
<b>Toxicité non hématologique*</b>	2	11. 76
<b>Total</b>	17	100

\*: Neuropathie périphérique pour une patiente et une thrombose veineuse profonde pour une autre patiente.

### **5.12.4 Taux de réduction des doses et / ou d'arrêt définitif pour événement indésirable :**

Une réduction des doses du protocole de chimiothérapie a été faite à cinq reprises chez 5 patientes différentes : une pour une neuropathie périphérique de grade 3 et quatre pour une neutropénie de grade 3 (n=3) et 4 (n=1) ; le maximum de la réduction était de 25% des doses du protocole.

Un arrêt définitif de la chimiothérapie a concerné une patiente à la suite d'une pancréatite aigüe survenue à la dixième semaine du Paclitaxel.

### **5.12.5 Effets secondaires attribuables au protocole dose dense :**

#### **5.12.5.1 Toxicité hématologique :**

La toxicité hématologique était la toxicité la plus fréquente avec 83. 33%, elle était représentée essentiellement par une anémie chez 67. 5% suivie d'une neutropénie chez 45 % et d'une thrombopénie chez 3. 4 %. Un seul cas de neutropénie fébrile a été retrouvé dans notre série.

Nous avons noté le grade le plus élevé par patiente dans la population globale, le tableau 58 renseigne sur la toxicité hématologique dans notre série, par grade.

Tableau 58 : Toxicité hématologique par grade dans la population globale

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Total</b>
	N (%)					
<b>Anémie</b>	39 (32. 5)	70 (58. 4)	10 (8. 3)	1* (0. 8)	0 (0)	120
<b>Neutropénie</b>	66 (55. 1)	41 (34. 1)	9 (7. 5)	3 (2. 5)	1 (0. 8)	120
<b>Thrombopénie</b>	116 (96. 6)	4 (3. 4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	120

\*Une transfusion sanguine a été indiquée chez une seule de nos patiente 0. 8%, ayant eu une anémie à 6. 5 g/l.

Nous avons étudié la distribution de la toxicité hématologique en fonction de la séquence thérapeutique, ce qui ressort est que la majorité de cette toxicité était observée lors de la première séquence de l'AC .(Tableau 59)

Tableau 59 : Répartition de la toxicité hématologique selon les séquences thérapeutiques

	<b>Séquence «AC »</b>	<b>Séquence « Paclitaxel »</b>	<b>Les deux</b>	<b>Total</b>
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Anémie</b>	<b>57 (70. 3)</b>	15 (18. 6)	9 (11. 1)	81 (100)
<b>Neutropénie</b>	<b>40 (73. 3)</b>	11 (20)	3 (6. 7)	54 (100)
<b>Thrombopénie</b>	2 (50)	2 (50)	0 (0)	4 (100)

### 5.12.5.2 Toxicité non hématologique :

Les résultats de la toxicité non hématologique sont représentés sur le tableau 60, c'est le grade le plus élevé par patiente et par type de l'effet secondaire qui a été pris en considération.

Tableau 60 : Toxicité non hématologique par grade dans la population globale

	<b>Grade 0</b> N (%)	<b>Grade 1</b> N (%)	<b>Grade 2</b> N (%)	<b>Grade 3</b> N (%)	<b>Grade 4</b> N (%)	<b>Total</b>
<b>Constipation</b>	103 (85. 8)	15 (25)	2 (1. 7)	0 (0)	0 (0)	120
<b>Diarrhée</b>	65 (54. 1)	45 (37. 5)	10 (8. 3)	0 (0)	0 (0)	120
<b>Mucite</b>	81 (67. 5)	30 (25)	9 (7. 5)	0 (0)	0 (0)	120
<b>Nausées/</b>	14 (11. 7)	83 (69. 2)	23 (19. 2)	0 (0)	0 (0)	120
<b>Vomissements</b>						
<b>Toxicité hépatique</b>	96(80)	24 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	120
<b>Toxicité rénale</b>	120 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	120
<b>Déséquilibre glycémique</b>	110 (91. 7)	9 (7. 5)	1 (0. 8)	0 (0)	0 (0)	120
<b>Neuropathie périphérique</b>	58 (48. 3)	39 (32. 5)	22 (18. 3)	1 (0. 8)	0 (0)	120
<b>Sd mains-pieds</b>	118 (98. 3)	2 (1. 7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	120
<b>Hyper-sensibilité</b>	113(94.16)	7 (5.83)	0(0)	0(0)	0(0)	120

Sd ; syndrome

#### 5.12.5.3 Évaluation de la toxicité cardiaque :

Nous avons analysé l'évolution de la fraction d'éjection cardiaque entre la première cure, à la 4eme cure et à la dernière cure du protocole par le test de Friedman.

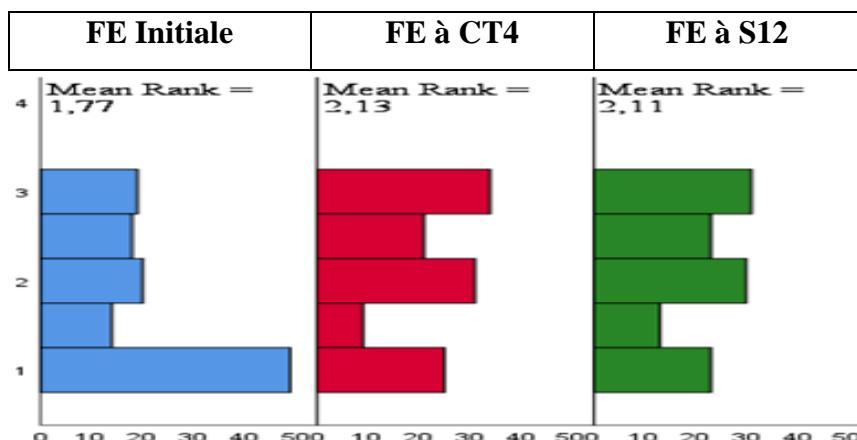


Figure 36 : Évolution de la fraction d'éjection ventriculaire entre les différentes cures : initiale, CT4 et S12

*Tableau 61 : Évolution de la fraction d'éjection ventriculaire entre les différentes cures : initiale, CT4 et S12.*

Séquence thérapeutique	P Value	P ajustée
<b>FE initiale-FE à S12</b>	0, 008	<b>0.002</b>
<b>FE initiale -FE à CT4</b>	0, 006	<b>0.001</b>
<b>FE à S12 -FE à CT4</b>	0, 08	<b>0.016</b>

Les patientes ayant achevé les six mois de contrôle, ont été sujettes à une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire, aucune n'avait présenté une baisse de sa fraction d'éjection comparée à la fraction d'éjection initiale.

#### **5.12.6 Évènements indésirables rares survenus au cours du protocole :**

Nous avons noté la survenue de cinq événements indésirables rares : trois cas d'accidents thrombo-emboliques dont deux étaient des thromboses veineuses superficielles des membres supérieurs et l'autre cas était une thrombose veineuse profonde du membre inférieur, un cas de toxicité oculaire a été observé (uvéite grade 1) survenu lors de la séquence du Paclitaxel ayant nécessité un traitement local (collyres anti inflammatoires) sans report de cure ni réduction des doses, et un cas de pancréatite aigüe survenu à la dixième semaine du Paclitaxel ayant imposé l'arrêt définitif de la chimiothérapie.

*Tableau 62 : Répartition des évènements indésirables rares dans la population globale*

	N	%
<b>Toxicité oculaire</b>	1	0. 8
<b>Accidents thrombo-emboliques</b>	3	2. 5
<b>Pancréatite aigue</b>	1	0. 8

#### **5.13 Observance du protocole :**

Nous avons analysé le taux du report et/ou d'arrêt du protocole dose dense à la demande des patientes notamment pour la séquence hebdomadaire (tableau 63).

*Tableau 63 : Nombre de cures et/ou d'arrêt du protocole à la demande des patientes*

	N	%
<b>Nombre de cure reportées à la demande de la patiente</b>	0	0
<b>Nombre d'arrêt du protocole à la demande de la patiente</b>	0	0

### 5.14 Survie :

Le suivi moyen était de 14. 37 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 29 mois.

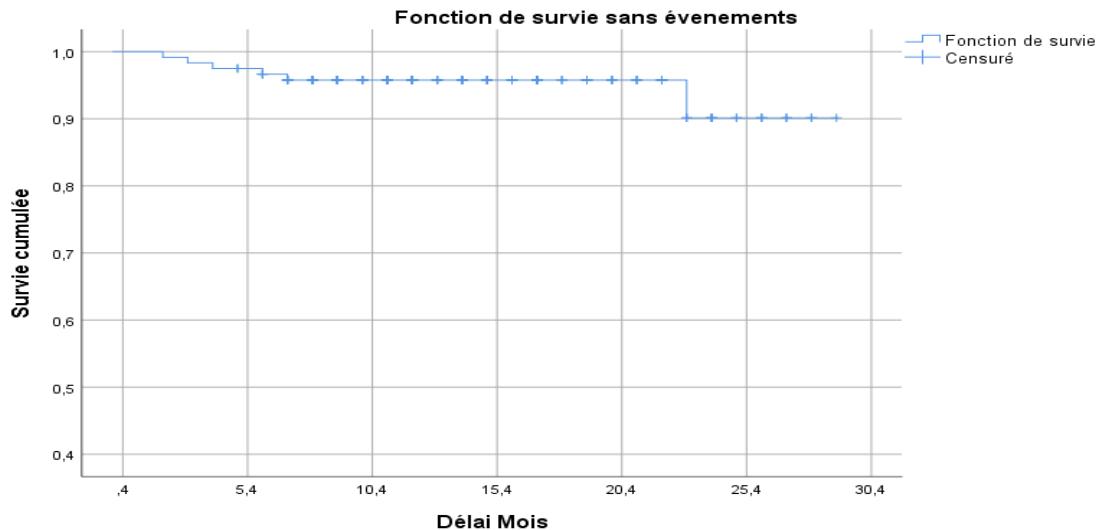
La patiente qui a refusé la chirurgie a été exclue de l'analyse de survie.

#### 5.14.1 Survie sans progression dans la population globale :

Le taux de survie sans progression dans la population globale a été calculé par la méthode Kaplan Meier (tableau 64, figure 37).

*Tableau 64 : Taux de survie sans progression dans la population globale*

Délai du suivi	Taux de survie sans progression
≤6 mois	96. 7 % +/- 1. 6
]6-12mois]	95. 8 % +/- 1. 9
]12- 24 mois]	90. 1% +/- 5. 7
>24 mois	<b>90. 1 % +/- 5. 7</b>



*Figure 37 : Courbe de survie sans progression dans la population globale*

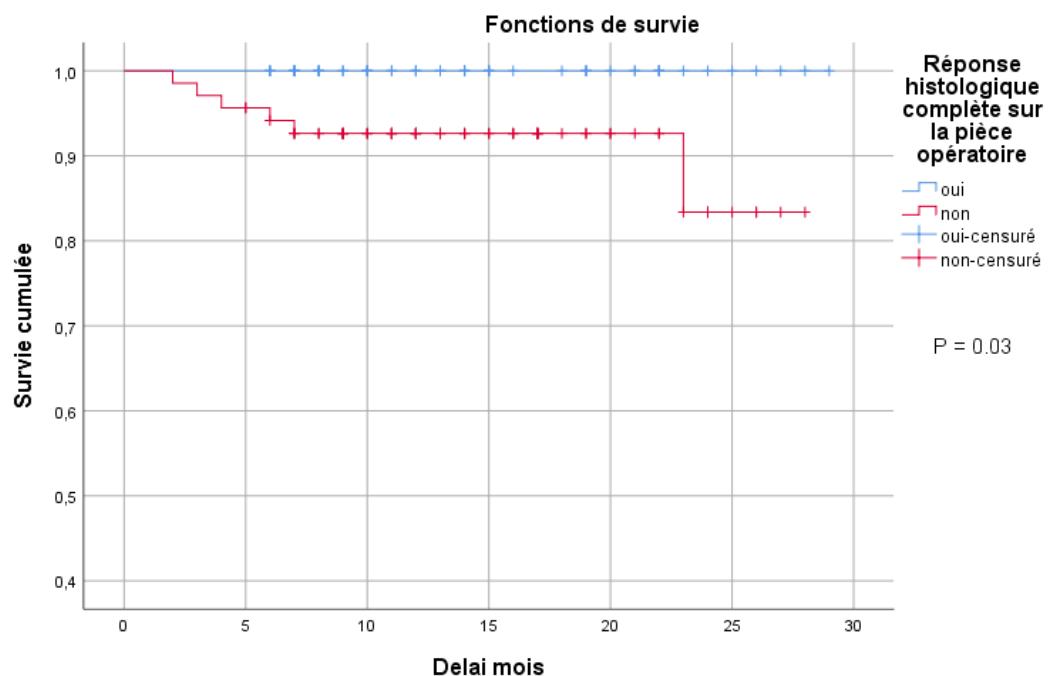
### **5.14.2 Survie sans progression en fonction de certains facteurs pronostics :**

Nous avons analysé la courbe de survie sans progression en fonction des facteurs pronostiques la comparaison des deux courbes a été faite par le test de Log Rank.

#### **5.14.2.1 Survie sans progression en fonction de la réponse histologique :**

Le taux de survie sans progression dans la population avec une réponse histologique complète est de 100 % après un suivi de 24 mois et plus.

La différence de survie entre les deux groupes PCR et non PCR est statistiquement significative avec un P à 0.03 en faveur du groupe ayant obtenu une PCR.( Figure 38)



*Figure 38 : Survie en fonction du taux de la réponse histologique complète*

Toutes les patientes avec une réponse histologique complète, soit 50 patientes, n'ont présenté aucun évènement de type progression, les patientes qui avaient présenté une progression locale et / ou à distance au cours du protocole étaient classées, sur le tableau 64 avec celles qui n'ont pas obtenu de PCR, Le nombre total de non- PCR était de 69, la patiente ayant refusé la chirurgie sa PCR était non évaluabile.

*Tableau 65 : Répartition selon la réponse histologique et la survenue de progression dans la population globale*

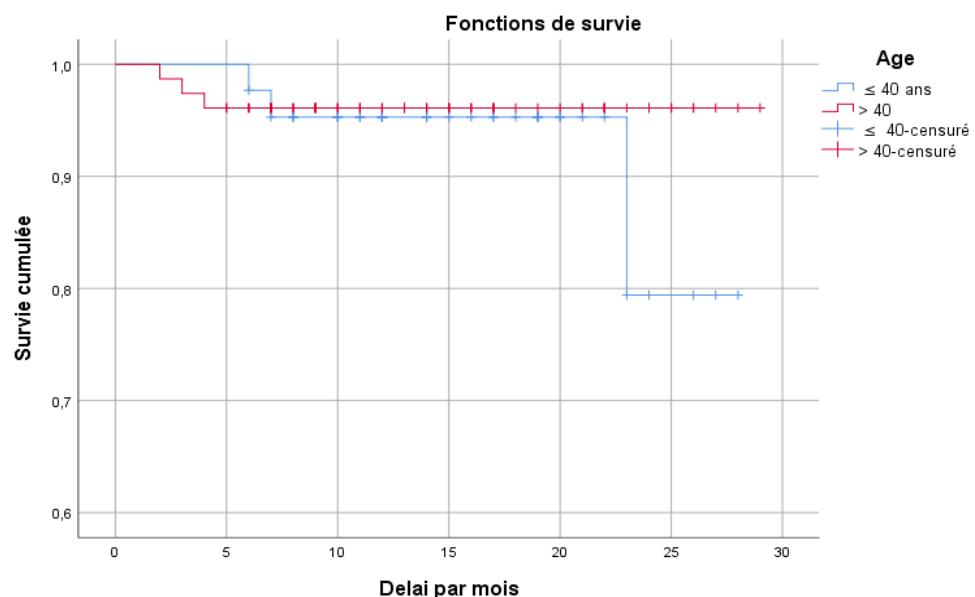
PCR	N	Nombre d'événements
Oui	50	0
Non	69	6
Non évaluable	1	0
Total	120	6

#### 5.14.2.2 Survie sans progression en fonction de l'âge des patientes :

Sur la figure 39, la courbe de survie sans progression (SSP) des patientes de plus de 40 était meilleure que celle des patientes âgées de moins de 40 ans, toutefois le P n'était pas significatif.

*Tableau 66 : Taux de SSP en fonction de l'âge des patientes*

Délai	Age ≤ 40 ans	Age > 40 ans	P Value
≤6 mois	95 % +/- 0.3	96 % +/- 0.2	
]6-12mois]	95 % +/- 0.3	96 % +/- 0.2	0.2
]12- 24 mois]	95 % +/- 0.3	96 % +/- 0.2	
>24 mois	79 % +/- 0.7	96 % +/- 0.2	



*Figure 39 : Courbe de survie sans progression en fonction de l'âge des patientes*

#### 5.14.2.3 Survie sans progression en fonction du stade clinique :

Le taux de SSP varie en fonction du stade clinique initial, il était plus important pour le stade I et II (100%) par rapport au stade III avec un p significatif (tableau 67 figure 40).

Tableau 67 : Taux de SSP en fonction du stade clinique

Délai	Stade I	Stade II	Stade III	P Value
≤6 mois	100 %	100 %	95 % +/- 0.2	
]6-12 mois]	100 %	100 %	93 % +/- 0.3	<b>0.05</b>
]12- 24 mois]	100 %	100 %	92 % +/- 0.3	
>24 mois	100 %	100 %	80 %	

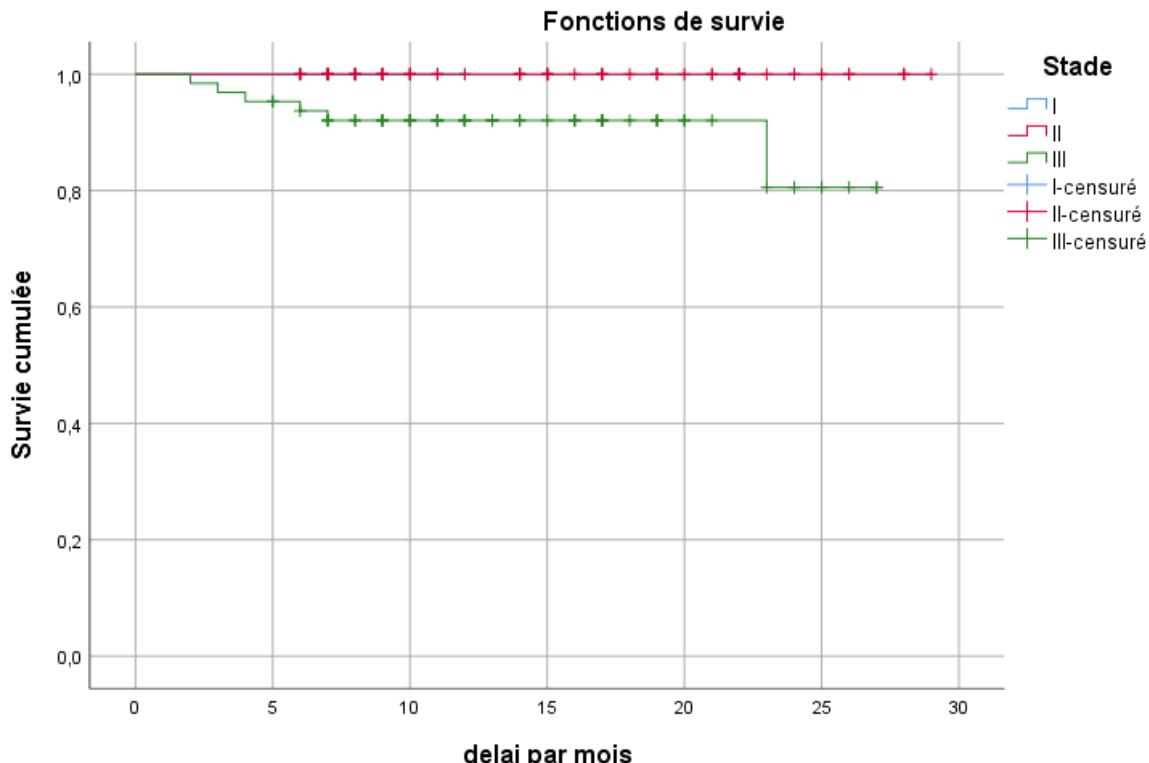


Figure 40 : Courbe de SSP en fonction du stade clinique

#### 5.14.2.4 Survie sans progression en fonction de l'atteinte ganglionnaire :

La SSP des patientes en fonction de l'atteinte ganglionnaire initiale est représentée sur le tableau 68, la figure 41 représente les courbes de SSP en fonction de la classification c N initiale.

Tableau 68 : Taux de SSP en fonction de l'atteinte ganglionnaire

Délai	N0	N1	N2	N3	P Value
<b>6mois</b>	97 %	97 %	85 %	66 %	
<b>6-12 mois</b>	97 %	97 %	42 %	66 %	
<b>12- 24 mois</b>	97 %	97 %	42 %	66 %	0.04
<b>24 mois</b>	97 %	97 %	42 %	66 %	

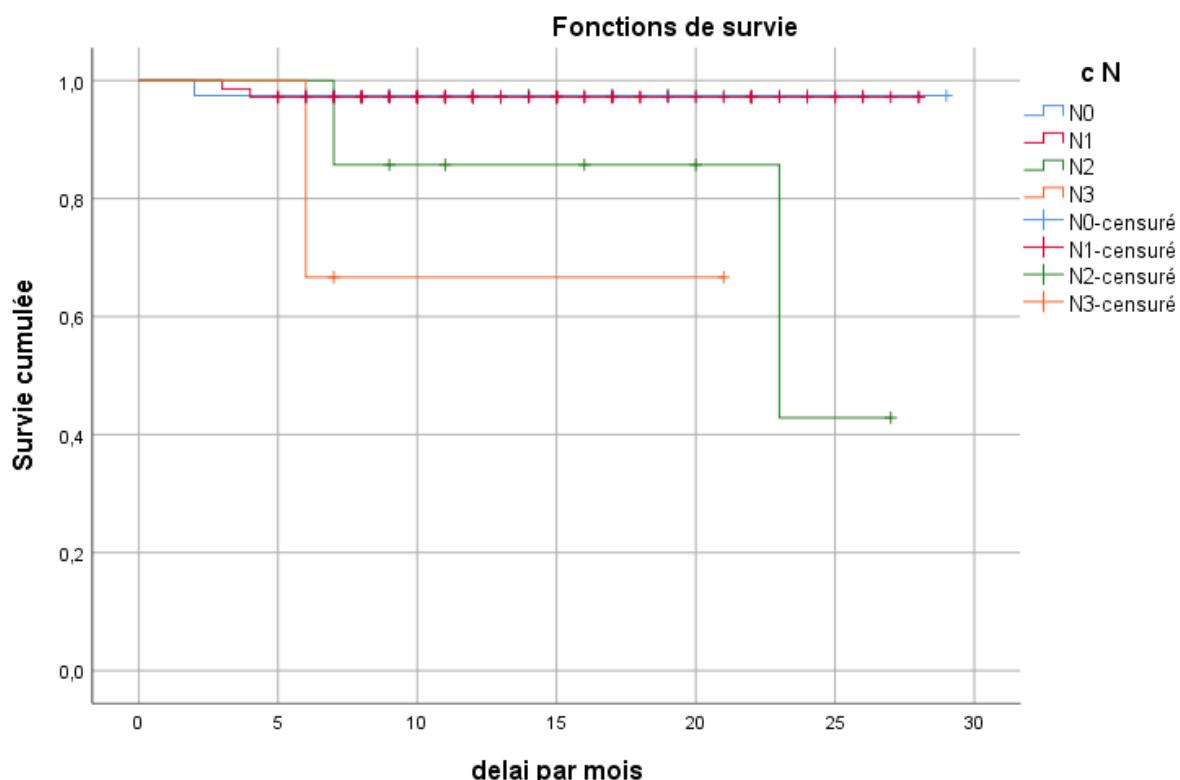


Figure 41 : Courbe de SSP en fonction de l'atteinte ganglionnaire

#### 5.14.2.5 Survie sans progression en fonction de la classification clinique c T :

Les résultats des taux de SSP en fonction de la classification de la tumeur mammaire « cT » varient de c T1 à c T4 de façon non significative dans notre étude (tableau 69).

Tableau 69 : Taux de SSP en fonction de la classification c T

Délai	T1	T2	T3	T4	P Value
<b>≤6 mois</b>	100 %	95 % +/- 0.2	97 % +/- 0.	93 % +/- 0.4	
			2		
<b> 6-12 mois </b>	100 %	95 % +/- 0.2	97 % +/- 0.	93 % +/- 0.4	0.9
			2		
<b> 12- 24 mois </b>	100 %	95 % +/- 0.2	97 % +/- 0.	93 % +/- 0.4	
			2		
<b>&gt;24 mois</b>	100 %	95 % +/- 0.2	64 % +/- 0.	93 % +/- 0.4	
			2		

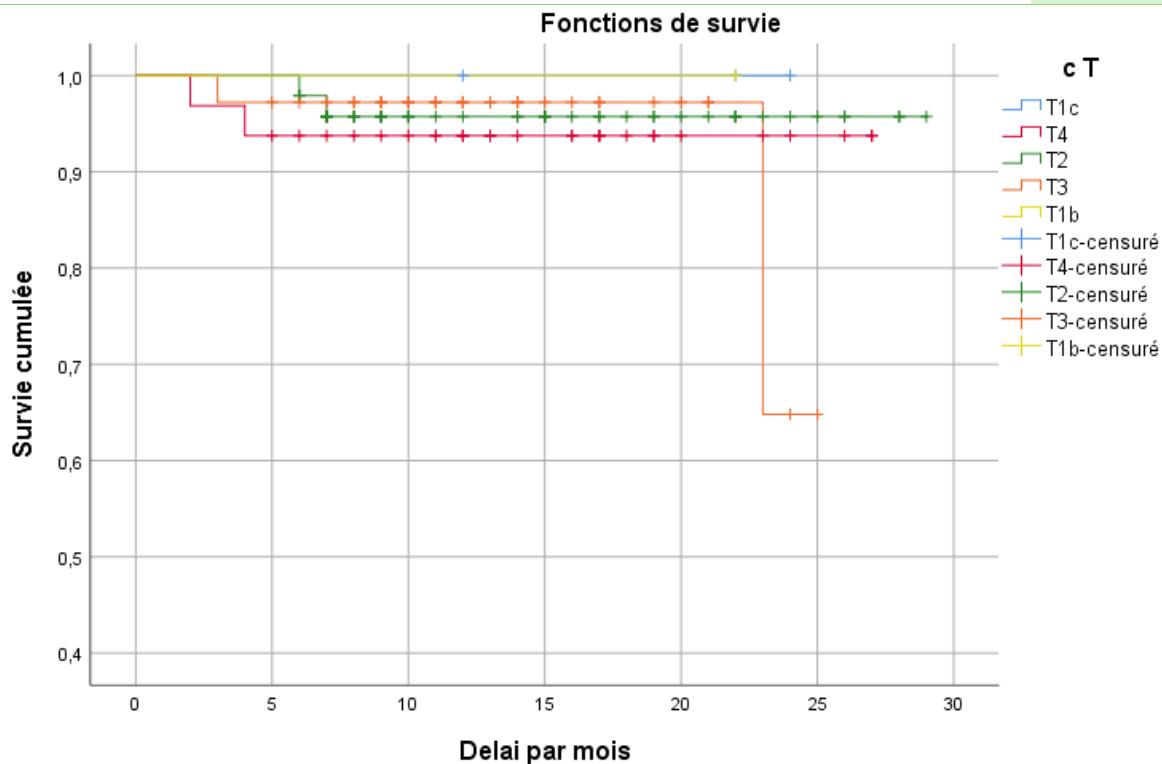


Figure 42 : Courbe de SSP en fonction de la classification c T

#### 5.14.2.6 Survie sans progression en fonction de l'index de prolifération KI 67 :

Le taux de SSP était calculé chez deux groupes de nos patientes en fonction de l'index de prolifération supérieur à 20 % ou inférieur ou égale à 20 %. (Tableau 70)

Tableau 70 : Taux de SSP en fonction du KI 67

Délai	KI 67 ≤20	KI 67 > 20	P Value
≤6 mois	96 % +/- 0.3	96 % +/- 0.9	
]6-12 mois]	96 % +/- 0.3	95 % +/- 0.2	0.2
]12- 24 mois]	96 % +/- 0.3	95 % +/- 0.2	
>24 mois	96 % +/- 0.3	88 % +/- 0.7	

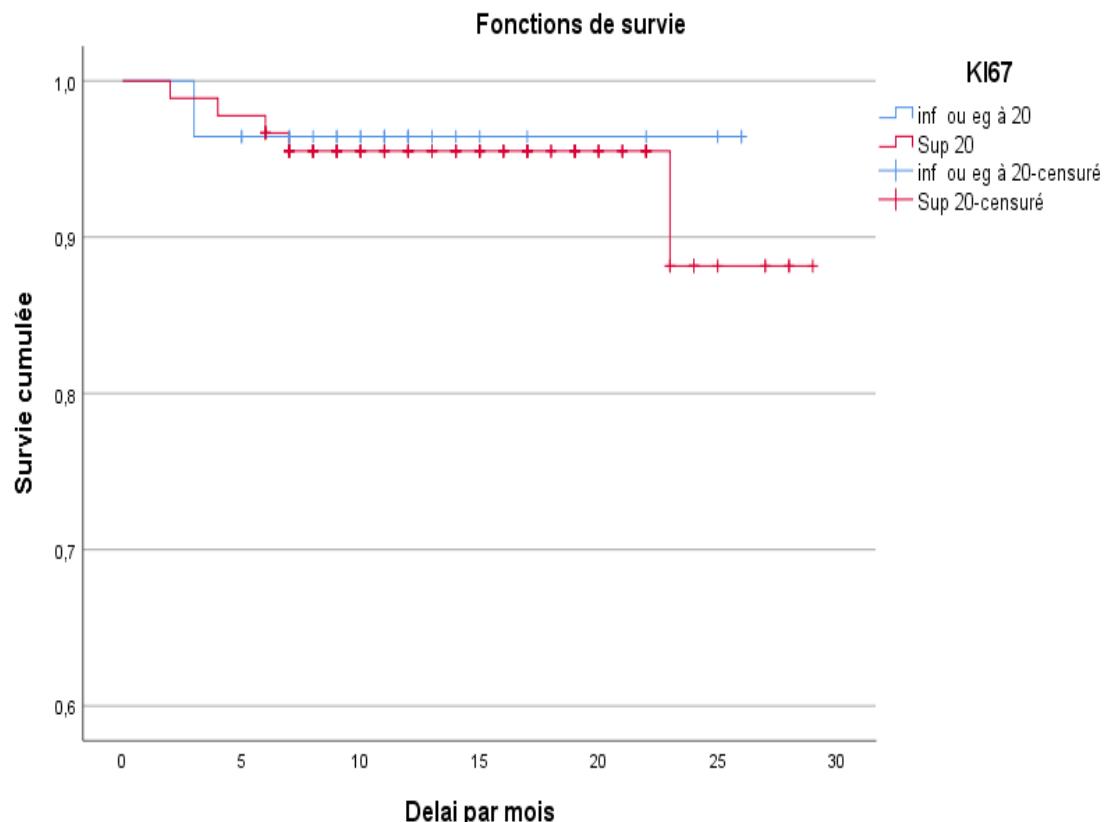


Figure 43 : Courbe de SSP en fonction du KI 67

#### 5.14.2.7 Survie sans progression en fonction du grade SBR :

La survie sans progression selon le grade SBR initial est statistiquement non significative ( $p = 0.2$ ) (tableau 71, figure 44).

Tableau 71 : Taux de SSP en fonction du grade SBR

Délai	SBR I	SBR II	SBR III	P Value
<b>≤6 mois</b>	100 %	100 %	92 % +/- 0. 3	
<b>]6-12mois]</b>	100 %	100 %	90 % +/- 0. 3	
<b>]12- 24 mois]</b>	100 %	90 %	90 % +/- 0. 3	0.2
<b>&gt;24 mois</b>	100 %	90 %	90 % +/- 0. 3	

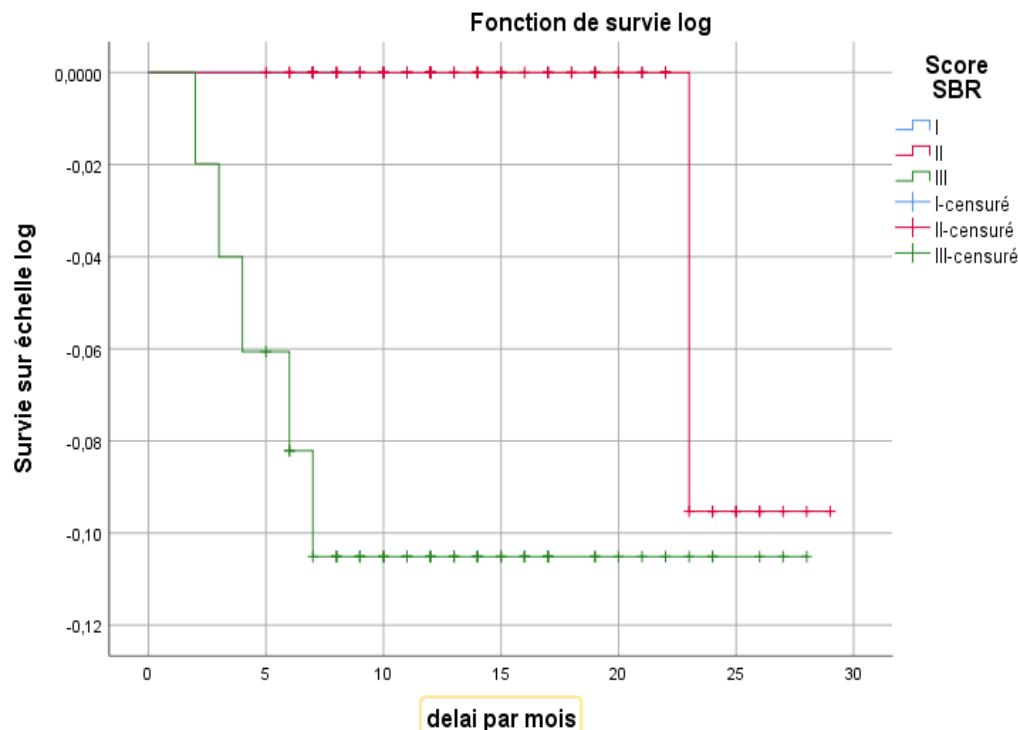


Figure 44 : Courbe de SSP en fonction du grade SBR

#### 5.14.2.8 Survie sans progression en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux:

Nous avons calculé le taux de SSP en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux dans la population globale (Tableau 72) et comparé les deux courbes de SSP RH+ et RH- (figure 45).

Tableau 72 : Taux de SSP en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux

Délai	RH +	RH -	P Value
<b>≤6 mois</b>	98% +/- 0. 01	94 % +/- 0. 09	
<b>]6-12mois]</b>	97 % +/- 0. 02	94 % +/- 0. 09	
<b>]12- 24 mois]</b>	97 % +/- 0. 02	84 % +/- 0. 09	0.2
<b>&gt;24 mois</b>	97 % +/- 0. 02	84 % +/- 0. 09	

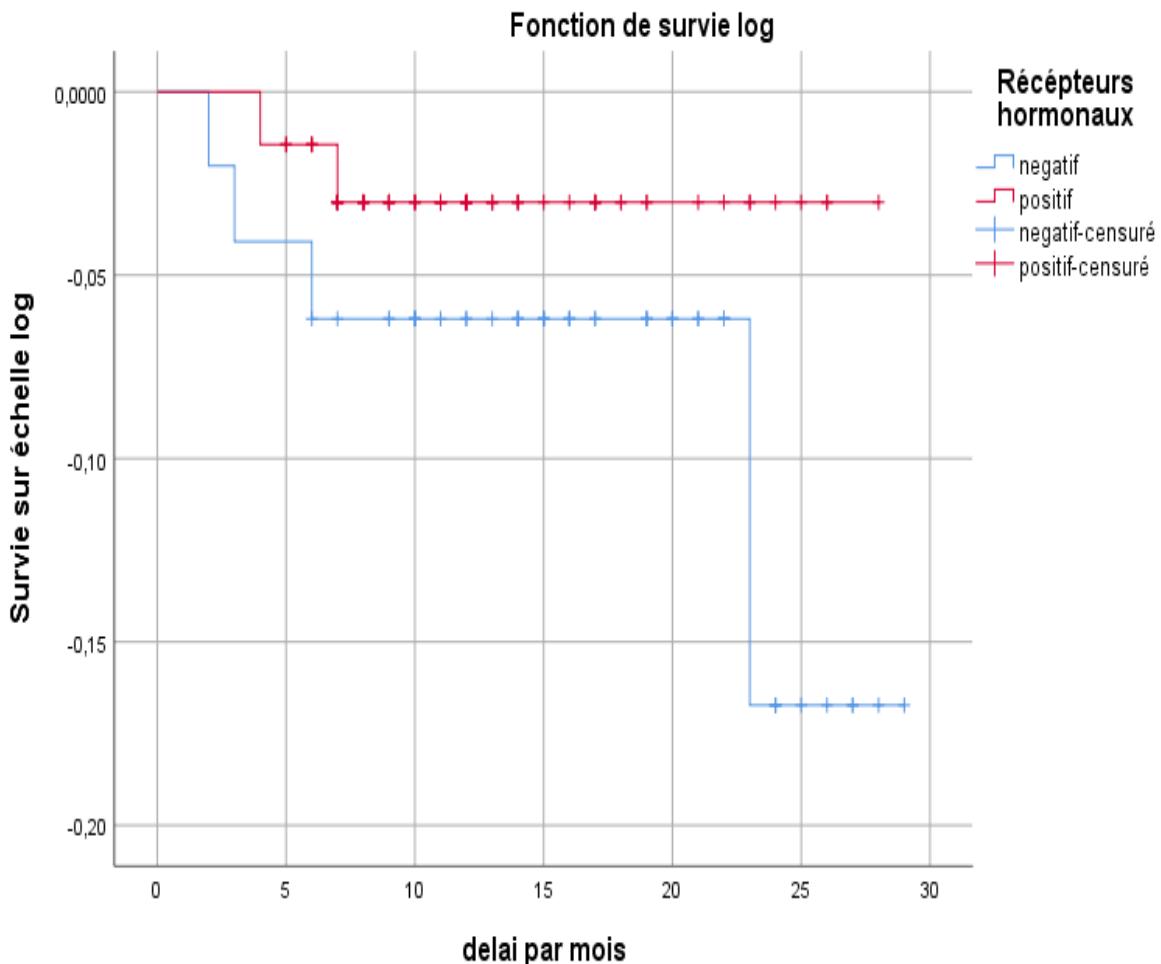


Figure 45 : Courbe de SSP en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux

#### 5.14.2.9 Survie sans progression en fonction de l'expression de l'HER2 :

Le taux de survie sans progression en fonction de l'expression des récepteurs HER2 est représenté sur le tableau 73.

Tableau 73 : Taux de SSP en fonction de l'expression des récepteurs HER2

Délai	HER 2 +	HER 2 -	P Value
≤6 mois	100 %	95 % +/- 0. 02	
6-12 mois	100 %	94 % +/- 0. 02	0. 1
12- 24 mois	100 %	94 % +/- 0. 02	
>24 mois	100 %	88 % +/- 0. 06	

#### 5.14.2.10 Survie sans progression en fonction de la classification moléculaire :

Le sous type moléculaire n'est pas ressorti comme facteur influençant la SSP dans notre étude (tableau 74 et figure 46).

Tableau 74 : Taux de SSP en fonction de la classification moléculaire

Délai	HER +	Luminal A	Luminal B	Triple négatif	P Value
<b>≤6 mois</b>	100 %	100 %	93 % +/- 0.04	91 % +/- 0.4	
<b>]6-12 mois]</b>	100 %	100 %	93 % +/- 0.04	91 % +/- 0.4	
<b>]12- 24 mois]</b>	100 %	100 %	88 % +/- 0.5	91 % +/- 0.4	P = 0.2
<b>&gt;24 mois</b>	100 %	100 %	88 % +/- 0.5	91 % +/- 0.4	

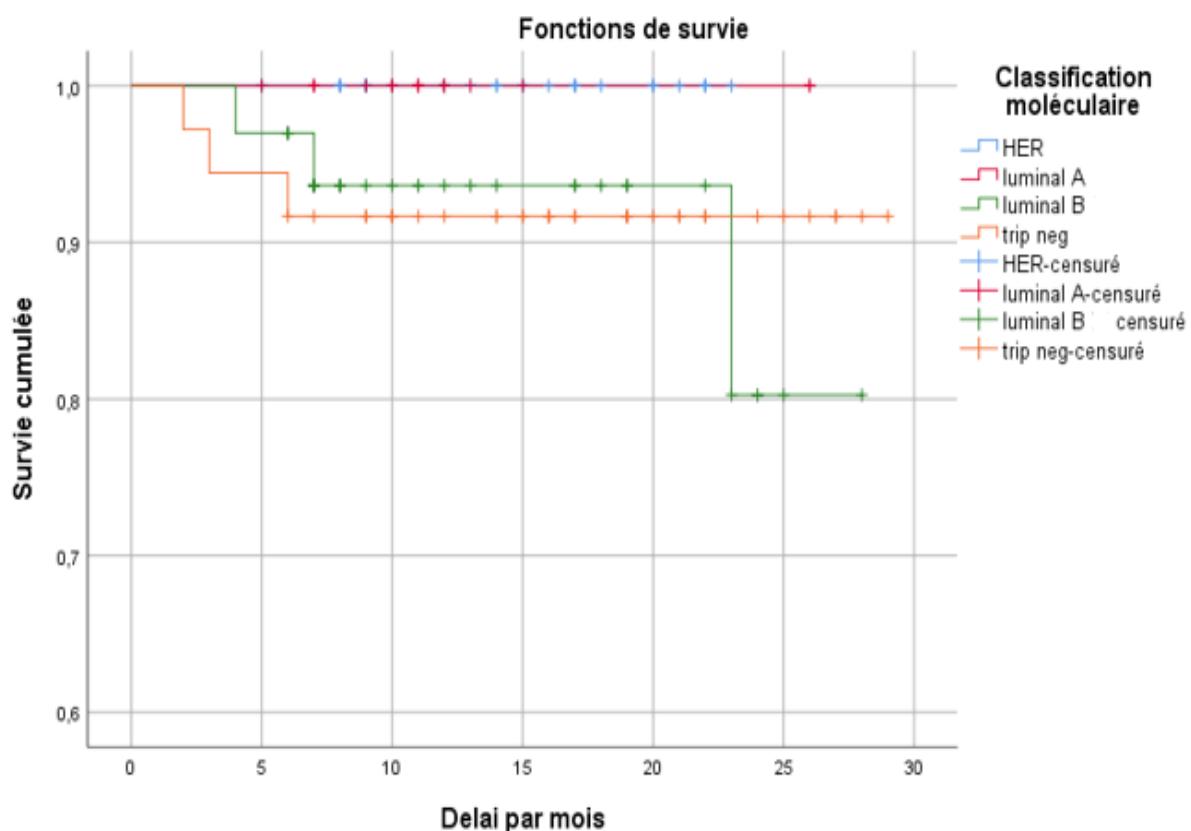


Figure 46 : Courbe de SSP en fonction de la classification moléculaire

### 5.14.3 Survie globale :

Après un suivi maximum de 29 mois, nous déplorons le décès d'une seule patiente survenu 26 mois après son inclusion, à la suite de sa maladie.

## **5.15 Données pharmaco- économiques :**

Nous avons étudié certains aspects pharmaco- économiques du protocole dose dense, incluant une estimation des coûts directs médicaux et non médicaux pour une patiente, les coûts indirects (arrêts de travail et la perte de productivité) et les coûts intangibles (coûts des conséquences sociales et psychologiques) n'ont pas été évalués.

Les résultats de cette section comprennent une estimation des coûts pour un schéma conventionnel de 21 jours 4 AC /4 Paclitaxel et pour un schéma dose dense 4AC/12 Paclitaxel dépensés pour une patiente. L'unité monétaire utilisée était le dinar algérien en monnaie courante de l'année de l'étude.

### **5.15.1 Estimation des coûts directs médicaux :**

Les composantes du coût direct médical comprennent : les coûts liés aux bilans biologiques, radiologiques, aux produits pharmaceutiques consommables, aux produits thérapeutiques spécifiques (cytotoxiques) et non spécifiques (prémédication, préparation et facteurs de croissance), au prix du séjour d'hospitalisation en hôpital de jour ainsi aux dépenses du personnel médical et paramédical.

Pour le coût des cytotoxiques, nous avons calculé les doses des molécules utilisées pour une surface corporelle moyenne de 1. 6 m<sup>2</sup>.

#### **5.15.1.1 Estimation du coût de la prémédication pour la séquence AC :**

Pour la prémédication nous avons utilisé un flacon de 500 ml de chlorure de sodium contenant les antiémétisants, la corticothérapie et l'inhibiteur de la pompe à protons, l'aprénaline utilisé était la forme orale de 3 comprimés. L'estimation du coût des 4 cures de l'AC est représentée sur le tableau 75.

*Tableau 75 : Coût de la prémédication de la séquence AC*

Produits	Quantité	Prix unitaire (DA)	Total (DA)
<b>Chlorure de sodium sol inj 0. 9 % (FL. 500ml)</b>	1	106. 47	106. 47
<b>Aprépitant cp</b>	1	3 222. 27	3 222. 27
<b>Ondansétron 8mg/4ml</b>	1	50. 6	50. 6
<b>Solu-médrol inj 40 mg</b>	1	135. 96	135. 96
<b>Oméprazole inj 40 mg</b>	1	162. 76	162. 76
		<b>Total 1 cure</b>	<b>3 678. 06</b>
		<b>Total 4 cures</b>	<b>14 712. 24</b>

#### **5.15.1.2 Estimation du coût de la séquence AC :**

Les produits spécifiques pour cette séquence sont l'adriamycine et le cyclophosphamide, pour son administration nous avons utilisé deux flacons de chlorure de sodium un pour la dilution et l'autre pour le rinçage post chimiothérapie. (Tableau 76)

*Tableau 76 : Coûts médicaux des cytotoxiques de la séquence AC*

Produits	Quantité	Prix unitaire (DA)	Total (DA)
<b>Chlorure de sodium sol inj 0. 9% (FL. 500 ml)</b>	2 *	106. 47	212. 94
<b>Doxorubicine inj IV 50 mg/2 ml</b>	2	1 683. 45	3 366. 9
<b>Cyclophosphamide Inj 500 mg</b>	2	467. 55	935. 1
		<b>Total 1 cure</b>	<b>4514. 94</b>
		<b>Total 4 cures</b>	<b>18 059. 76</b>

2\*: un pour l'administration et un autre pour le rinçage

#### **5.15.1.3 Estimation du coût des facteurs de croissance granulocytaire :**

Nous avons utilisé de manière systématique au minimum ,20 injections de facteurs de croissance granulocytaire de type « Filgrastim 48UI » par protocole. (5 injections par cure) (tableau 77)

*Tableau 77 : Coût des facteurs de croissance granulocytaire*

Produit	Quantité	Prix unitaire (DA)	Total (DA)
<b>Filgrastim 48 UI</b>	5	3 532. 03	18. 660. 15
<b>Pour une cure</b>			
<b>Filgrastim 48 UI</b>	20	3 532. 03	<b>74. 640, 6</b>
<b>pour 4 Cures</b>			

#### **5.15.1.4 Estimation du coût de la prémédication du Paclitaxel :**

Pour la prémédication du Paclitaxel nous avons utilisé un flacon de chlorure de sodium de 500 ml contenant les antiémétiques, la corticothérapie et les antihistaminiques. (Tableau 78).

*Tableau 78 : Coût de la prémédication du Paclitaxel*

Produits	Quantité	Prix unitaire (DA)	Total (DA)
<b>Chlorure de sodium sol inj 0. 9 % (FL 500 ml)</b>	1	106. 47	106. 4
<b>Ondansétron 8 mg</b>	1	50. 6	50. 6
<b>Solu-médrol 40 mg</b>	2	135. 96	271. 92
<b>Prométhazine</b>	1	72. 66	72. 66
<b>Oméprazole inj</b>	1	162. 76	162. 76
		Total 1 cure	807. 1
		Total 4 cures	3 228. 4
		Total 12 cures	9 685. 2

#### **5.15.1.5 Estimation du coût du Paclitaxel :**

Le coût spécifique du Paclitaxel varie en fonction de la dose utilisée, pour le schéma hebdomadaire nous avons utilisé une moyenne d'un flacon de 100mg/17ml par cure et par patiente, pour les schémas conventionnels de 21 jours, la dose requise étant de 175mg/m<sup>2</sup>/cure au lieu de 80mg/m<sup>2</sup>/cure pour le protocole dose dense ; les tableaux 79 et 80 montrent l'estimation de la séquence du Paclitaxel pour le dose dense et le schéma conventionnel respectivement.

*Tableau 79 : Coût du Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>*

Produits	Quantité	Prix unitaire (DA)	Total (DA)
<b>Paclitaxel inj 100 mg/17ml + nécessaire perfusion</b>	1	5 703. 82	5 703. 82
<b>Chlorure de sodium sol. inj. 0. 9% (FL. 500 ml)</b>	2*	106. 47	212. 94
<b>Total 1 cure</b>			<b>5916. 76</b>
<b>Total 12 cures</b>			<b>71001. 12</b>

\*: 2 Flacons de chlorure de sodium : un pour l'administration et un autre pour le rinçage

*Tableau 80 : Coût du Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>*

Produits	Quantité	Prix unitaire	Total
<b>Paclitaxel inj 300 mg/50 ml + nécessaire perfusion</b>	1	9 555. 5	9 555. 5
<b>Sodium chlorure sol. inj. 0. 9% (FL. 500 ml)</b>	2*	106. 47	212. 94
<b>Total 1 cure</b>			<b>9 768. 44</b>
<b>Total 4 cures</b>			<b>39 073. 76</b>

\* : 2 Flacons de chlorure de sodium : un pour l'administration et un autre pour le rinçage

#### **5.15.1.6 Estimation du coût des bilans biologiques :**

Pour calculer l'impact de dépenses étatiques liés aux bilans biologiques, nous avons fait une estimation du coût en milieu étatique. Pour le schéma dose dense la fréquence des bilans biologiques pré chimiothérapie est plus élevée, car est directement dépendante de la fréquence des cures : 16 cures pour dose dense et 8 cures pour le schéma conventionnel. (Tableau 81)

Tableau 81 : Coût des bilans biologiques en milieu hospitalier

	Prix unitaire (DA)	Quantité protocole dose dense	Quantité pour conventionnel dose dense	Prix total dose dense	Prix total conventionnel
<b>NFS</b>	16	16	16 *	256	256
<b>Groupage</b>	10	1	1	10	10
<b>Glycémie</b>	04	16	8	64	32
<b>Urée</b>	04	16	8	64	32
<b>Créatinémie</b>	04	16	8	64	32
<b>Bilan hépatique</b>	44	16	8	704	352
			<b>Prix total</b>	<b>1162</b>	<b>714</b>

\* :J10-J21 de chaque cycle

#### 5.15.1.7 Estimation du coût des bilans radiologiques :

Le calcul des frais des bilans radiologiques a été effectué sur une estimation faite à partir des données collectées auprès du secteur privé. (Tableau 82)

Tableau 82 : Coût des bilans radiologiques

	Prix unitaire	Quantité dose dense	Quantité conventionnel	Prix conventionnel	Prix dose dense
<b>Échographie mammaire</b>	2500	2	2	5 000	5 000
<b>Échocardiographie + FEV</b>	3500	3	2	7 000	10 500
			<b>Prix total</b>	<b>12 000</b>	<b>15 500</b>

FEV ;fraction d'éjection ventriculaire.

#### 5.15.1.8 Estimation du coût de l'hospitalisation :

Pour les deux schémas, l'hospitalisation se fait en hôpital de jour.

*Tableau 83 : Coût du séjour d'hospitalisation par protocole*

	Prix unitaire	Nombre de séjours dose dense	Prix total dose dense	Nombre séjours conventionnel	Prix conventionnel
<b>Hospitalisation</b>	58. 91	16	<b>942. 56</b>	8	<b>471. 28</b>

#### **5.15.1.9 Estimation du coût des produits pharmaceutiques consommables :**

Nous avons calculé une estimation des coûts des produits consommables utilisés pour les deux séquences « AC et Paclitaxel » en conventionnel et en dose dense. (Tableau 84 et 85).

*Tableau 84 : Coût du consommable pour la séquence AC*

	Consommables pour AC	Quantité pour une cure	Prix unitaire	Prix total
				Pour 4 cures
<b>Préparation</b>	Seringue 20 cc	1	35. 67	142. 68
	Seringue 50 cc	1	46	184
	Aiguille G19	2	25	200
<b>Administration</b>	Intra nul G22	1	20. 46	40. 92
	Perfuseur	2	39. 49	315. 92
	Seringue 10 cc	1	18. 57	74. 28
	Seringue 5 cc	1	10. 92	43. 68
	Sparadrap 18 cm*5m	1	720	720
			<b>Prix total</b>	<b>1721. 48</b>

*Tableau 85 : Coût du consommable pour la séquence du Paclitaxel*

	Consommables pour Paclitaxel	Quantité une cure	Prix unitaire	Prix total 4 cures	Prix 12 cures
<b>Préparation</b>	Seringue 20 cc	1	35. 67	142. 68	428. 04
	Aiguille G19	2	25	200	600
<b>Administration</b>	Intra nul G22	1	20. 46	40. 92	245. 52
	Perfuseur*	-	-	-	-
	Seringue 20 cc	2**	35. 67	285. 36	856. 08
	Seringue 10 cc	1	18. 57	74. 28	222. 84
	Seringue 5 cc	1	10. 92	43. 68	131. 04
			<b>Prix total</b>	<b>786. 92</b>	<b>2483.</b>
					<b>52</b>

\* : Le prix du perfuseur du Paclitaxel est inclus dans le prix du Paclitaxel, \*\* : Une pour Oméprazole et la deuxième pour le Solumédrol.

#### **5.15.1.10 Estimation du coût du personnel médical et paramédical :**

En se basant sur le salaire de base dépensé par l'état pour l'équipe médicale et paramédicale, notre estimation du coût par consultation est représentée sur le tableau 86.

*Tableau 86: Coût du personnel « médical et paramédical »*

Personnel	Prix consultation par patient	Total du coût dose dense	Total du coût du schéma conventionnel
<b>Médical</b>	300	4800	3200
<b>Paramédical</b>	200	2400	1600

#### **5.15.2 Estimation des coûts directs non médicaux :**

Le coût direct non médical calculé est celui du transport allée – retour du domicile de la patiente à l'établissement de soin, le moyen utilisé était le transport en commun par véhicule.

*Tableau 87: Coût du transport*

Moyens de transport	Prix Allée – retour	Prix total Dose dense	Prix total Conventionnel
<b>En commun par véhicule</b>	400	6400	3200

### **5.15.3 Estimation des coûts directs du protocole dose dense versus conventionnel :**

Le tableau 88 est un tableau comparateur entre le coût direct médical et non médical par protocole pour une patiente.

*Tableau 88 : Coût par protocole*

Prix par schéma	Dose dense	Conventionnel
<b>Prémédication AC</b>	1 471. 24	1 471. 24
AC	18 059. 76	18 059. 76
<b>Prémédication Paclitaxel</b>	9 685. 2	3 228. 4
Paclitaxel	71 001. 12	39 073. 76
<b>Facteurs de croissance granulocytaires</b>	74 640. 6	-
<b>Prix du consommable de l'AC</b>	1721. 48	1721. 48
<b>Prix du consommable du Paclitaxel</b>	2483. 52	786. 92
<b>Prix des bilans biologiques</b>	1162	714
<b>Prix des bilans radiologiques</b>	15500	12000
<b>Prix d'hospitalisation</b>	942. 56	471. 28
<b>Coût consultation médicale spécialisée</b>	4800	3200
<b>Coût du personnel paramédical</b>	2400	1600
<b>Prix du transport</b>	6400	3200
<b>Total (DA)</b>	<b>210 267. 24</b>	<b>84 739. 92</b>

**5.15.4 Analyse du rapport coût / efficacité :**

Le paramètre d'efficacité clinique utilisé était le taux de PCR dans la population globale.

Le taux de PCR de notre protocole était de 43. 9%

**L' ICER** est le ratio incrémental coût/efficacité, est un ratio qui calcule le rapport entre coûts directs médicaux et non médicaux et efficacité clinique.

La formule de l'ICER=  $\Delta C(C2-C1) / \Delta E(E2 - E1)$

$\Delta C = C2$  :Coût dose dense –  $C1$  :coût conventionnel

$\Delta E$  : Efficacité du dose dense – efficacité du conventionnel

Ce ratio ne peut être calculé car nous n'avons pas un taux de PCR pour schéma conventionnel propre à notre population d'étude , pas de bras comparateur.

Nous pouvons cependant calculer le rapport coût directs /efficacité clinique pour notre protocole en utilisant notre PCR = 43.9%,

De ce fait : **Rapport= Coût /efficacité clinique** pour protocole dose dense = 210 267. 24 / 43.9  
**= 4786.68 DA/PCR.**

## **CHAPITRE VI : DISCUSSION**

## **6 DISCUSSION :**

Le cancer du sein représente un véritable problème de santé publique en Algérie et dans le monde, il représente la principale cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde et dans notre pays, (1) son pronostic peut être nettement amélioré par une prise en charge précoce et personnalisée.

Plusieurs études ont concerné les protocoles de chimiothérapie notamment en situation néoadjuvante avec comme objectif principal l'obtention d'une réponse histologique complète, cette dernière contribue à l'amélioration du pronostic des patientes, en augmentant la survie sans progression et la survie globale.

Parmi les protocoles étudiés, le protocole dose dense est l'un des plus prometteurs en termes de réponse histologique, en particulier chez la population triple négative, réputée pour son mauvais pronostic.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le taux de réponse histologique dans la population globale ainsi que par sous-type moléculaire et d'apporter des résultats propres à notre région. Et comme objectifs secondaires, d'évaluer la tolérance du protocole, de rechercher d'éventuels facteurs pouvant avoir un effet prédictif sur la réponse histologique tel que l'âge jeune, le stade initial de la maladie, le type histologique, le grade SBR, l'index de prolifération tumorale, et l'indice de masse corporel des patientes.

Après avoir compilé les résultats de notre étude, nous allons, dans cette partie, les discuter et les comparer avec des études publiées dans la littérature.

### **6.1 Données épidémiologiques de la population d'étude :**

Nous avons réalisé une étude prospective descriptive et analytique, qui a porté sur les patientes ayant un cancer du sein non métastatique de stade II et III, (en plus des stades I avec une tumeur de 20 mm pour le sous type triple négatif), ces patientes ont été recrutées dans deux services d'oncologie médicale situés à l'Est du pays : le service d'oncologie médicale du CAC Batna, et le service d'oncologie médicale de l'établissement hospitalier « DIDOUCHÉ Mourad » de Constantine, sur une période allant du mois de septembre 2022 au mois d'avril 2024.

Un total de 120 patientes éligibles et répondantes aux critères d'inclusion étaient recrutées : 60 % au CAC Batna et 40 % à l'établissement DIDOUCHÉ Mourad de Constantine.

Il est à noter que la taille de l'échantillon minimale calculée initialement à 113 patientes était atteinte et même dépassée. Toutefois, le chiffre total aurait pu être plus élevé.

En effet, certaines patientes éligibles à un traitement néoadjuvant, nous ont été adressées après avoir été opérées d'emblée et sans avoir été préalablement discutées en réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), ce qui a conduit à limiter le potentiel réel de l'inclusion.

#### **6.1.1 L'âge au diagnostic :**

La moyenne d'âge au diagnostic de notre population est de 46 ans avec une médiane de 44,5 ans. 25% de nos patientes ont moins de 35 ans, 35 % ont plus de 50 ans et la majorité a entre 35 et 50 ans.

En comparant nos résultats avec les données de la littérature, nous constatons que notre moyenne d'âge concorde avec les valeurs rapportées par les différentes études algériennes, notamment celle de « **Brecareal study** » publiée en 2020, il s'agit d'une étude de cohorte prospective non interventionnelle ayant inclus spécifiquement les patientes adultes avec un cancer du sein, traitées dans les différents centres d'oncologie médicale du pays, la moyenne d'âge de cette étude était de 47 ans.(26)

Une autre étude algérienne celle de **FERMAS et al** publiée en 2022 dans « l' Algerian journal of health sciences », une étude transversale et descriptive ayant porté sur les données du réseau national des registres des cancers Est et Sud Est du pays, a rapporté une moyenne d'âge de 47 ans (20).

De même, nous constatons que notre moyenne d'âge se rapproche de celle des pays voisins, notamment au Maroc avec la série de **Bouaalloucha et al**, publiée en 2012, a concerné 209 patientes marocaines avec un cancer du sein, leur moyenne d'âge était de 48 ans (138).

Dans la série tunisienne de **Mahjoub et al**, publiée en 2021 et menée dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie, ayant inclus 223 patientes avec un cancer du sein non métastatique, la moyenne d'âge était légèrement plus élevée que la nôtre (51 ans) avec des extrêmes allant de 27 à 74 ans (30).

Contrairement aux pays développés, notamment en France, selon les données de l'institut national des cancers (**INCA**) de 2023, l'âge moyen des patientes au moment du diagnostic était de 64 ans avec près de 80 % des patientes âgées de plus de 50 ans. (27) ce qui dépasse notre moyenne de 10 ans.

En comparant nos résultats avec les patientes incluses dans les études ayant porté sur le protocole « dose dense », et notamment avec la série vietnamienne de **Phuong et al**, une série qui a porté sur des patientes avec un cancer du sein non métastatique, la moyenne d'âge était de 51, 89 ans, soit plus élevée que la nôtre de 4 ans, avec des extrêmes allant de 29 à 73 ans (139).

De même dans la série de **Von Minkwitz et al**, avec près de 455 patientes dans le bras dose dense, la moyenne d'âge était de 52 ans avec des extrêmes allant de 24 à 77 ans.(140)

Cette différence pourrait s'expliquer en partie par une répartition particulière de la pyramide des âges dans les pays en voie de développement en faveur d'une population plus jeune en comparaison avec les pays développés. (142), mais aussi par l'implication des facteurs socio-économiques et environnementaux qui sont nettement différents entre les pays développés et les pays en voie de développement comme le cas de notre pays.

#### **6.1.2 Les facteurs de risque :**

Les facteurs de risque hormonaux jouent un rôle important dans la survenue des cancers du sein, l'âge précoce à la ménarche est considéré comme un des facteurs de risque de ce cancer, une étude récente publiée en 2021, menée par **Fuhrman. J et al**, a révélé que chaque année supplémentaire à l'âge des premières règles était associée à une réduction du risque de cancer du sein (HR = 0, 98 ; IC à 95 %, 0, 93 à 0, 99) (143).

Dans notre série, l'âge moyen de la survenue des premières menstruations était de 12, 7 ans, et 17.5 % de nos patientes avaient eu leurs premières règles avant l'âge de 12 ans, ce qui est considéré dans la littérature comme un âge précoce et constitue un facteur de risque des cancers du sein.

De même, il a été démontré que la ménopause tardive est associée à un risque accru de cancer du sein, principalement en raison d'une exposition prolongée aux œstrogènes (144), dans notre série, 36 patientes étaient ménopausées, et la moyenne d'âge de la ménopause était de 48 ans avec une médiane de 50 ans, ce qui correspond à un âge normal de la ménopause et, ce qui concorde avec les données de l'étude algérienne **Brecareal study**, où la moyenne d'âge de la ménopause était de 49 ans (26). Dans notre série, deux de nos patientes ont eu leur ménopause à un âge très jeune : une à 32 ans et une autre à 35 ans.

La relation entre la parité et le risque de cancer du sein a fait l'objet de plusieurs études révélant une tendance constante selon laquelle une multiparité (au-delà de 4 grossesses) est associée à une réduction du risque de développer un cancer du sein. (145). Cet effet protecteur semble être influencé par divers facteurs, notamment l'âge au moment de la première grossesse à terme.

Dans une vaste étude norvégienne de cohorte prospective avec plus de 172 000 femmes incluses, les taux d'incidence cumulés du cancer du sein étaient significativement plus faibles chez les femmes présentant une parité plus élevée, les femmes nullipares ont présenté l'incidence la plus élevée (146) .

**Lund Eiliv et al**, dans son étude publiée récemment dans « l’International Journal Of Cancer » en 2024, a révélé que pour chaque enfant supplémentaire y avait une réduction du risque de cancer du sein de 10, 5 % (IC à 95 % ; 9, 6 à 11, 4). (147)

Ce facteur de risque a été observé dans notre série, nos résultats ont montré que, sur les 120 patientes, la majorité soit 73 % avait entre 0 et 3 grossesses menées à terme dont 26. 7% étaient nullipares et 46. 7 % étaient pauci pares, contre seulement 26, 7 % qui étaient multipares, ce qui rejoint les données nationales avec celles de l’étude **Brecareal** où 80 % des patientes étaient pauci pares (26), une autre étude algérienne menée à l’Est du pays à Constantine en 2015 par **Henouda et al**, retrouve quasiment la même proportion des patientes nullipares qui était de l’ordre de 24, 4 %. (148).

En comparant ces résultats avec d’autres séries africaines, nous constatons que dans la série de **Kakudji et al** (2020) menée en Afrique du sud sur les cancers du sein, 10 % de leurs patientes étaient nullipares (149), ce qui est inférieur à nos résultats, de même dans la série de **Zingue et al** (2021) menée au Cameroun, 14 % des patientes étaient nullipares (150).

En Inde, nous constatons que ce taux est encore plus bas de l’ordre de 4 % dans la série de **Srivastava et al** (2023) (151).

Cette variation au sein des cohortes étudiées peut être en rapport avec les différences socioculturelles, économiques et démographiques des différents pays.

En ce qui concerne l’âge tardif de la première grossesse, qui est aussi un facteur de risque du cancer du sein, il n’était pas majoritaire dans notre série, puisque seulement 15 % avaient eu leurs premières grossesses au-delà de 30 ans, la moyenne d’âge de la première grossesse était de 24, 47 ans, ce qui n’est pas considéré comme un âge très avancé et qui concorde avec les données nationales où la moyenne d’âge de la première grossesse dans la **Brecareal study** était de 24 +/- 7 ans. (26) .

Un autre facteur qui a fait couler beaucoup d’encre et dont le rôle est encore controversé est la prise de contraception orale, une méta-analyse sur des données individuelles de 54 études épidémiologiques, portant sur 53 297 patientes avec un cancer du sein et 100 239 femmes témoins a été réalisée par le « Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer » (CGHFB) (152), les résultats de cette étude ont montré que les femmes sous contraception orale augmentent discrètement leur risque de développer un cancer du sein à 1, 24. Cette augmentation décroît progressivement après l’arrêt d’utilisation des contraceptifs et disparaît complètement 10 ans après.

Dans notre population d’étude, plus de la moitié (58, 3 %) n’avait pas eu de prise de contraception orale, et pourtant elles ont bien eu un cancer du sein.

Cependant, selon les données de la littérature la prise d'autres traitements hormonaux notamment le traitement hormonal substitutif (THS) en particulier l'association d'œstrogène et de progestérone, a été associée à un risque accru de cancer du sein.

Selon une étude finlandaise publiée en 2023 par **Kalliosaari et al**, a montré que l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (THS) pendant 5 à 10 ans était associée à un risque de cancer du sein 1, 5 fois plus élevé (HR 1, 5 ; IC à 95 % 1, 2-1, 8). L'utilisation d'un THS sur 10 ans montre également un risque accru (HR 1, 4 ; IC à 95 % 1, 0-1, 9). (153) ; dans notre série, 1. 7% ont eu recours à un THS pour une ménopause précoce ; et 10. 8 % ont été candidates à un traitement inducteur de l'ovulation, quant à ce dernier, **une revue systématique** a indiqué qu' il n'y avait aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence du cancer du sein chez les femmes sous des traitements de fertilité y compris les inducteurs d'ovulation par rapport aux témoins (OR, 0, 86 ; IC à 95 %, 0, 73-1, 01)(154).

Des études à long terme, incluant une cohorte de femmes traitées par fécondation in vitro n'ont révélé aucune différence significative en termes de risque de cancer du sein par rapport à la population générale (SIR, 1, 01) (155).

Comme facteurs de risque, nous avons aussi recherché la présence ou non d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire mais aussi les cancers de la prostate et du pancréas ; ces derniers ont récemment été aussi considérés comme des cancers pouvant avoir un lien avec la mutation des gènes BRCA, en effet et selon les données de la littérature, en présence d'une mutation d'un gène BRCA, le risque d'avoir un cancer du sein sur l'ensemble de la vie est de 55 à 80 % (156), toutefois seulement 5 à 10% des cancers du sein sont en rapport avec une cause génétique de cancer (157).

Dans notre série, 32, 5% des patientes avaient au moins un antécédent familial de cancer dont la majorité était des cancers du sein, ce qui est concordant avec les résultats d'autres séries maghrébines, notamment avec la série marocaine de **Fouhi et al**, 2020, (158) était retrouvée chez 31. 7% dont 14% avaient une histoire familiale de cancers du sein.

Dans la série tunisienne de **Mahjoub et al**, cette notion a été retrouvée chez seulement 7% des patientes dont 62. 5% étaient des cancers du sein (30).

Quant aux données de la littérature, par rapport aux taux de prédisposition génétique qui est de l'ordre de 5 à 10 %, ceci ne peut être comparé avec les résultats de notre série, où les 32. 5% de patientes avec une histoire familiale étaient recueillies à l'aide d'un interrogatoire en raison de l'absence d'une consultation d'oncogénétique, nous n'avons pas calculé le pourcentage en rapport avec une prédisposition génétique, notre taux englobe les cancers en rapport probablement avec une mutation des gènes BRCA mais aussi les autres cas de cancers familiaux dits « sporadiques » où aucune mutation de ces gènes n'est retrouvée.

#### **6.1.3 Activité génitale :**

L'activité génitale des patientes ayant un cancer du sein non métastatique a été reconnue comme un facteur pronostic important classant la patiente en « haut risque de rechute » par les différentes sociétés savantes internationales (ESMO2024 et NCCN 2024)(75, 180).

Dans notre série, 61. 70% de nos patientes sont en activité génitale et 30% sont ménopausées, la péri ménopause a été retrouvée chez seulement 8. 3 %. En comparant nos données avec la série algérienne, **Breacareal et al**, on retrouve quasiment les mêmes chiffres avec 37. 1% des patientes qui étaient ménopausées et 55% étaient toujours en activité génitale (26).

Dans les séries des pays voisins, notamment celle de **Mahdjoub et al**, en Tunisie, sur les 114 patientes ayant un cancer du sein localisé, 54. 4% étaient ménopausées.

Nous avons aussi comparé nos résultats avec les données des séries du protocole dose dense notamment avec la série de **Von Minckwitz et al**, 41. 7% de leurs patientes étaient toujours en activité génitale et 58 % des patientes était en ménopause ou en péri ménopause (140).

Ces chiffres sont plus élevés que notre série, et des séries algériennes, ceci pourrait être expliqué par le fait que la moyenne d'âge des cancers du sein dans ces pays est plus élevée que chez nous (leurs patientes sont plus âgées que les nôtres) .

Dans la série Vietnamienne de **Nguyen et al**, sur les 108 patientes, 78. 7% étaient toujours en activité génitale contre seulement 24. 08 % qui étaient en ménopause, (159) ceci rejoint nos chiffres et nous pouvons l'expliquer par le fait que la moyenne d'âge dans les séries Vietnamiennes est proche de la nôtre avec des patientes plus jeunes (moyenne d'âge 45 ans).

#### **6.2 Données cliniques :**

Le délai au diagnostic, défini par la période comprise entre le premier symptôme et la date de l'étude anatomopathologique de la micro-biopsie.

Dans notre série, ce délai est de 3 mois avec des extrêmes allant d'une semaine à une année, le retard d'une année a été observé chez une seule de nos patientes dont la symptomatologie d'appel était faite d'un nodule mammaire négligé par la patiente jusqu'à apparition d'une modification de l'aspect cutané de son sein, la motivant à consulter.

Quant au délai moyen de la prise en charge défini par la période entre la date de la micro-biopsie et la date de la première consultation est de 18 jours avec des extrêmes de 1 à 284 jours et le délai moyen écoulé entre la première consultation et la première cure de la chimiothérapie est de 24 jours avec des extrêmes allant de 0 jours jusqu'à 3 mois. Notre délai de prise en charge est quasi identique à celui rapporté dans l'étude **BrecaReal** algérienne qui était de 25 jours. (26) Les retards observés de 3 mois et d'une année, concernaient seulement deux patientes et étaient dû à la pratique de la phytothérapie pour une d'entre elle et pour l'autre à une réticence à la chimiothérapie.

Concernant la symptomatologie d'appel, la majorité de nos patientes se sont autopalpées un nodule mammaire isolé ou associé à une modification de l'aspect de la peau et/ou du mamelon ce qui concorde avec la symptomatologie d'appel retrouvée dans la plupart des revues et séries de la littérature.

### **6.2.1 Stade clinique au diagnostic**

#### **6.2.1.1 Taille tumorale :**

La taille tumorale moyenne dans notre série est de 57, 08 mm avec des extrêmes allant de 10 mm à 150 mm, 4. 2% des patientes ont une taille inférieure à 20 mm (notons que toutes ces patientes ont une atteinte ganglionnaire raison pour laquelle elles ont été incluses dans notre étude), 48, 30% ont une taille clinique comprise entre 20 et 50 mm et 47. 3% ont une taille de plus de 50 mm ce qui est un chiffre assez important et bien supérieur à celui retrouvé dans les séries occidentales où la proportion des patientes avec une taille supérieure à 50 mm était de seulement 15 % pour la série de **Von Minckwitz et al** (140), de même, la proportion des patientes avec une taille clinique entre 20 et 50 mm était majoritaire dans la série Vietnamienne de **Phuong et al** (61. 4%), cette différence pourrait être expliquée par le retard du diagnostic dans notre population d'étude.

En comparant nos résultats avec ceux retrouvés dans les études des pays voisins notamment au Maroc avec la série de **Bouaaloucha et al** (138) et en Tunisie avec la série de **Ben gobrane et al** (160) , la proportion des tumeurs de plus de 50 mm se rapprochait de la nôtre avec respectivement, 44. 2 % et 36. 7 %. Quant à la série de **Mahjoub et al**, la moyenne de la taille était bien plus basse de la nôtre de 29.3 mm avec des extrêmes allant de 8 à 80mm. Ceci est probablement dû à un biais de sélection étant donné que nous n'avons pas de stade I sauf pour les patientes avec un profil triple négatif, tandis que dans la série de Mahjoub elle a inclus tous les cancers non métastatiques y compris les stades I.(30)

#### **6.2.1.2 Classification TNM :**

Suivant la répartition de nos patientes selon la classification de la tumeur primitive « T », suivant la dernière version de l’AJCC 2018, nous constatons que la majorité de nos patientes (70%) sont classées entre c T2 (40%) et c T3 (30%), 26. 6% sont classées en c T4 et 3. 3% en c T1, en précisant que le pourcentage des c T1(3. 3%) est inférieur au pourcentage des patientes avec une taille tumorale inférieure ou égale à 20 mm (4. 2 %) car dans notre série nous avons eu une patiente dont la taille était moins de 20 mm toutefois était classée en T4a du fait de la fixité de sa tumeur au plan profond.

Dans la série de **Henouda et al** (148), menée à Constantine, sur les 135 patientes, les T2 étaient de 28. 9 % et les T3 de 23. 7%, tandis que les T4 étaient de 28. 9 %, cependant il y avait plus de c T1 qui étaient de 10. 4% Versus 3. 3 % dans notre série et ceci serait expliqué par nos critères d’inclusion.

En comparant la classification de la tumeur primitive « c T » avec les études du schéma dose dense, les patientes dans la série de **Von Minkewitz et al** (140), étaient majoritairement classées en T2(84%) et T3 (15. 2%)% (141) at aucune n’était classée en c T4, ceci pourrait être expliqué par le fait que le diagnostic des cancers du sein se fait à des stades plus précoces que chez eux. Dans la série de **Uncht et al** (2009), ayant inclus 333 patientes dans le bras dose dense, les c T2 étaient représentées à 55 %, et les c T3 étaient à 27 % (161) ce qui se rapprochent de nos résultats.

Quant à la série vietnamienne de **Nguyen et al** (159), il y a avait beaucoup plus de c T4 avec 53. 70 %, les T2 étaient de 25 % et les T3 de 18. 52 %, ces résultats reflètent les données épidémiologiques de ce pays où les cancers du sein sont diagnostiqués tardivement et sont discordants avec notre série car ils ont inclus uniquement les stades III.

Concernant l'atteinte ganglionnaire, la majorité de nos patientes sont classées c N+ (67. 8%) dont 59. 5 % sont des c N1, et 32. 5 % c N0 ce qui concorde avec la majorité des série algériennes notamment celle de **Henouida et al** puisque 34. 8% des patientes étaient c N0 contre 58. 5% étaient c N+. (148)

La faible proportion des N0 chez nous pourrait être expliquée d'une part par le retard du diagnostic, mais aussi d'une autre part par nos critères de non-inclusions où nous avons exclu les tumeurs de moins de 20 mm sans infiltration ganglionnaire.

À l'inverse des pays occidentaux, notamment avec la série italienne de **Manfrin et al** (162) où 73. 7% des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein étaient classées cN0, ce qui rejoint aussi les données de la série française de **Dehmani et al** (163) avec un taux des c N0 à 90% ceci est probablement dû à un diagnostic précoce de la maladie dans ces pays.

Dans les séries du protocole dose dense, nous constatons que la majorité des patientes étaient c N+, et ceci est dû aux critères d'inclusion dans les différentes études qui répondent aussi à l'indication d'une chimiothérapie néo adjuvante et qui sont similaires à nos critères d'inclusion. Le tableau 89 compare le statut ganglionnaire de quelques études du protocole dose dense avec notre série :

*Tableau 89 : Comparaison du statut ganglionnaire de notre population d'étude avec quelques études du protocole dose dense*

Auteurs	Pays	Année	Nombre de cas	c N0	c N+
<b>Untch et al (161)</b>	Allemagne	2009	333	34%	54%
<b>Von Minckwitz et al(140)</b>	Allemagne	2005	451	57.6%	42. 4%
<b>Kovalenko et al(164)</b>	Russie	2022	154	41. 5%	58. 5%
<b>Nguyen et al (159)</b>	Vietnam	2024	108	0%	100%
<b>Notre série</b>	<b>Algérie</b>	<b>2025</b>	<b>120</b>	<b>32. 5%</b>	<b>67. 8 %</b>

c N : Atteinte ganglionnaire clinique

Quant au stade de la maladie, nous rapportons un seul cas classé stade IA (0. 8%) et qui correspond à une patiente qui avait une tumeur de 20 mm sans infiltration ganglionnaire de sous type moléculaire triple négatif, le reste des patientes sont classées entre stade II (45. 8%) et stade III (53. 4%) rejoignant ainsi les données de la plupart des études du protocole dose dense ayant inclus majoritairement des stades II et III ou uniquement des stades III.

En comparant le staging de notre population à des séries algériennes notamment à celle de **Brecareal study** ; où il y avait 39. 6% de stade II et seulement 28. 8% de stade III, cette fréquence plus basses des stades III par rapport à notre série pourrait être expliquée par le fait que cette proportion était calculée sur une population globale comprenant des patientes de stade IV, (14%) ce qui rend ces chiffres non comparables avec notre série où il y avait 0% de stade IV car ces derniers ne font pas partie de nos critères d'inclusion de notre étude.

### **6.3 Données anatomo-pathologiques de la micro-biopsie :**

#### **6.3.1 Type histologique :**

Le carcinome infiltrant non spécifique est le type histologique prédominant dans notre série (90. 8%), le carcinome lobulaire infiltrant ne représente que 5 % de la population, ce qui rejoint les données de la littérature, plusieurs séries européennes avaient plus de 90% de CINS, il en est de même pour les séries maghrébines, notamment avec la série marocaine de **Hammas et al** (165) où il y avait 83% de CINS versus 5% de carcinome lobulaire infiltrant. Dans la série tunisienne de **Mahjoub et al**, le CINS représentait 95.6 % de sa population. Quant aux séries ayant porté sur le schéma dose dense le type le plus représenté était le CINS avec des taux à 90.74% pour **Nguyen et al** , et 72% pour **Von Minvckwit et al.**(140,159)

Nous tenons à préciser que dans notre série, trois types histologiques rares ont été retrouvés, la patiente avec un carcinome colloïde, réputé pour son bon pronostic, a été incluse car désireuse d'un traitement conservateur et était classée initialement cT3N0, celle avec un carcinome micro-papillaire avait un statut ganglionnaire cN2 et ce qui rejoint les données de la littérature quant à ce type de carcinome mammaire réputé pour leur pronostic péjoratif en raison d'un envahissement ganglionnaire massif et de la présence de nombreux emboles vasculaires. ce type rare est retrouvé chez 3% de la population selon les données de la littérature (166), la dernière patiente avait un carcinome médullaire de type triple négatif, la prise en charge de ce type de carcinome mammaire, bien qu'il soit de bon pronostic, est calquée aux autres carcinomes mammaires infiltrants. (167), cette entité a été incluse récemment dans la nouvelle classification WHO des cancers du sein 2019 avec les carcinomes infiltrants non spécifiques (annexe 1 et 2).

### 6.3.2 Classification moléculaire :

Une étude immunohistochimique a été faite chez toutes nos patientes, le seuil de positivité des récepteurs hormonaux retenus était supérieur à 1 %, comme le recommande les différentes sociétés savantes internationales ainsi que notre guide thérapeutique national Version 2022, de même le seuil de positivité du KI67 supérieur ou égal à 20% a été retenu pour classer les tumeurs entre « luminal A et luminal B », suivant les recommandations nationales du guide thérapeutique en oncologie médicale Version 2022 (66) ainsi que les recommandations du St Gallen sur la classification moléculaire des cancers du sein et la plupart des guidelines français (168).

Dans notre étude, nous constatons une prédominance des groupes luminaux avec 41. 7% suivi du groupe des triples négatifs (30%) et en dernier celui des « HER2 positifs », cette distribution concorde avec les données de la littérature où les luminaux sont les plus fréquents, toutefois, la prévalence faible des luminaux A dans notre étude qui est de 14. 2%, par rapport aux autres études pourrait être expliquée par un biais de sélection, où nous avons inclus uniquement les luminaux A qui étaient candidates à une chimiothérapie néoadjuvante, de stade II et III, nous constatons aussi que dans l'étude Vietnamienne de **Nguyen et al**, (159) que la prévalence des luminaux A est aussi basse que la nôtre de l'ordre de 9. 29%.

De même, la proportion des HER2 dans notre population est de 28. 3% ce qui se rapproche du taux de positivité de 20 à 30% mentionné dans la littérature (169) et se rapproche des études algériennes notamment avec l'étude **Henouda de Constantine** et la **Brecareal study** où le taux des HER2+ était respectivement de 30. 4% et de 33. 39%. (26, 148).

*Tableau 90 : Comparaison de nos résultats avec la littérature selon le profil moléculaire*

Auteurs	Pays	Luminal A	Luminal B	HER+	Triple négatif
<b>Mahjoub et al (30)</b>	Tunisie	25. 4%	32. 4%	15. 3%	26. 3%
<b>Dehmani et al(163)</b>	France	34. 6%	37%	13. 2 %	13. 5 %
<b>Henouda et al(148)</b>	Algérie		44. 4%	30. 4%	25. 2%
<b>Brecareal study (26)</b>	Algérie		NP	33. 39 %	NP
<b>Nguyen et al (159)</b>	Vietnam	9. 26 %	29. 63 %	42. 59 %	18. 52%
<b>Notre série</b>	<b>Algérie</b>	<b>14. 2%</b>	<b>27. 5%</b>	<b>28. 3%</b>	<b>30%</b>

NP ; Non Précisé

L'analyse des caractéristiques cliniques des sous-groupes moléculaires montre que dans le groupe des triples négatifs les patientes étaient majoritairement plus jeunes et toujours en activité génitale par rapport aux groupes des patientes luminaux où la majorité était ménopausée, toutefois la différence n'est pas statistiquement significative dans notre série, Concernant le stade de la maladie, il n'y avait pas une différence statistiquement significative entre les trois sous-groupes par rapport à l'atteinte ganglionnaire ainsi que la taille clinique. Par ailleurs, le grade III SBR ainsi qu'un index mitotique KI 67 supérieur à 20%, tous deux, étaient majoritaires dans le sous-groupe des triples négatifs, par rapport aux autres sous-groupes et cette différence était statistiquement significative avec un p de 0. 003 et 0. 002 respectivement, ceci rejoint les données de la littérature où il est rapporté que ces deux paramètres (grade élevé de SBR et un KI 67 élevé) sont considérés comme facteurs de mauvais pronostic et sont plus fréquents dans le sous-groupe triple négatif.(170, 171).

#### **6.4 Données du protocole dose dense :**

##### **6.4.1 Nombre total de cures :**

Sur les 16 cures prévues par patiente (4 cures AC et 12 cures Paclitaxel), la majorité des patientes ont terminé la totalité de leur cure soit 96. 7%, 3. 2% n'ont pas terminé la totalité des 16 cures à cause de leur exclusion du protocole à la suite d'une progression constatée lors de l'évaluation inter cure et pour une patiente à cause d'une pancréatite aigüe survenue à S10.

##### **6.4.2 Évaluation clinique et radiologique de la réponse thérapeutique :**

Certaines études ont montré que les mesures par palpation sont suffisamment précises pour évaluer la tumeur résiduelle d'autres études ont montré des résultats contraires.

En effet l'examen physique permet la mesure clinique de la tumeur par palpation cela comprend la tumeur mais également la peau et le tissu sous cutané des 2 côtés de la tumeur, en revanche la palpation d'un tissu de fibrose et de nécrose après un traitement chimiothérapie néo adjuvant peut conduire à surestimer la taille tumorale résiduelle, c'est pour ces raisons que cette technique donne toujours des résultats surestimés pour les petites tumeurs dans le sein dense et pour les tumeurs irrégulières, l'évaluation clinique seule, par palpation semble donc être une méthode insuffisante et nécessite d'être couplée à une évaluation radiologique. Dans notre série l'évaluation radiologique a été faite par une échographie mammaire chez les 120 patientes associée ou non à une IRM si indiquée.

Les données de l'évaluation radiologique présentées dans nos résultats concernent les données de l'échographie mammaire. Nous avons utilisé les critères d'évaluation RECIST 1. 1.

Sur les 120 patientes, 4. 16 % (5 patientes) ont présenté une progression clinique et radiologique au cours du protocole, le type de progression est pour quatre d'entre elles une progression locale et pour la cinquième une progression à distance avec apparition de métastases hépatiques survenue à la dernière cure de chimiothérapie. Ces cinq patientes sont de sous types : triple négatif (pour quatre patientes) et luminal B Ki (pour une patiente) et étaient initialement classées stade III.

Le taux de progression en inter cure dans notre série était de l'ordre de 4. 1%, proche du taux rapporté par **Nguyen et al** dans sa série (3 % : 3 patientes sur 108 patientes incluses), les sous types moléculaires de ces patientes étaient identiques aux nôtres : soit deux de ses patientes étaient triples négatives et une était luminal B.

Ces progressions sous chimiothérapie observées chez certaines patientes de notre cohorte, et dans les autres séries de la littérature, bien que rares, soulèvent des interrogations sur les mécanismes de la résistance tumorale primaire à la chimiothérapie, en effet, outre les facteurs liés à l'agressivité tumorale et qui ont été tous retrouvés chez nos patientes non répondeuses, tel que le sous type triple négatif, le Ki élevé ainsi que le grade SBR III, il existerait d'autres mécanismes sous -jacents qui limiteraient l'efficacité du traitement.

Il est désormais admis que certaines sous populations de cellules tumorales présentent une faible sensibilité aux agents cytotoxiques en raison de plusieurs facteurs intrinsèques, nous citons par exemple l'altération des voies de signalisation impliquées dans l'apoptose, notamment l'inactivation de la P 53, un gène suppresseur tumoral clé. (172)

De plus, les études récentes ont démontré que l'expression du gène MDR-1 contribue à la résistance à la chimiothérapie en codant la glycoprotéine P, ce qui peut contribuer à la diminution de l'accumulation intra cellulaire des agents cytotoxiques, réduisant ainsi leur efficacité (173). Par ailleurs, le micro-environnement tumoral joue également un rôle clé : une densité stromale élevé, une hypoxie ainsi que la présence de cellules souches cancéreuses favorisent la résistance primaire à la chimiothérapie. (174)

Ces différents mécanismes seuls ou combinés peuvent expliquer en partie pourquoi certaines des patientes progressent malgré l'administration d'une chimiothérapie adéquate.

**L'évolution de la réponse clinique**, a été réalisée en analysant l'évolution de la taille tumorale « c T » cliniquement ainsi que la modification statut ganglionnaire clinique «c N » à trois temps clés : initialement avant le début du protocole, à la 4-eme cure AC qui correspond à la fin de la première séquence des anthracyclines et à S12 qui correspond à la fin du protocole, l'étude de cette évolution a été réalisée par le test non paramétrique de Friedman.

Concernant la taille clinique, nous avons observé, une réduction significative et progressive de la taille tumorale au cours du protocole. Le test non paramétrique de Friedman et l'analyse post de Wilcoxon appariés ont été effectué avec une lecture de la signification en considérant la correction de Bonferroni, a montré une diminution progressive et significative du rang moyen de la taille clinique passant de 2. 88 en pré-thérapeutique à 1. 98 après la 4eme cure de l' AC puis à 1. 13 à la fin du protocole, cette évolution est statistiquement significative entre ces différentes mesures, témoignant d'une réduction réelle et progressive de la taille tumorale et donc d'une réponse clinique sur la tumeur primitive « T » chez la majorité des patientes, le P après correction de Bonferonni qui est inférieur à 0. 0167(valeur du P après correction de Bonferonni) confirme que la diminution observée n'est pas due au hasard mais bien à l'effet du protocole.

Ceci rejoint les données de la littérature ainsi que les résultats des études du dose dense notamment dans la série de **Nguyen et al**, où il a été noté après les 4 cures de l' AC une réduction de la moyenne de la taille clinique de 28. 23 mm puis de 38. 21mm à la fin du protocole avec un p significatif <0. 00001. (159).

La réduction de la taille clinique était plus importante à la deuxième séquence thérapeutique que ce soit dans notre série ou de celle de **Nguyen** et pourrait être expliquée par l'ajout du Paclitaxel en séquentiel.

Nos résultats ont également montré un taux de réponse clinique complète constatée à la fin du protocole, de 39. 49%, en comparant nos données avec la série de **Nguyen**, son taux de réponse clinique complète était de 19. 44% ce qui est relativement inférieur par rapport à notre taux, ceci pourrait être expliqué par le fait que dans notre série nous avons inclus également les stades II avec une proportion considérable de l'ordre de 45. 8%, qui sont de meilleurs répondeurs par rapport au stade III et que **Nguyen** a inclus dans sa série exclusivement les stades III réputés pour être de moins bons répondeurs.

Toutefois en comparant nos résultats avec la deuxième série vietnamienne de **Phuong al**, nous constatons des résultats similaires aux nôtres avec un taux de réponse clinique complète de 36.4% (Tableau 91).

Tableau 91 : Comparaison de la réponse clinique à la fin du protocole dose dense entre les différentes séries

Auteurs	Pays	Année	Cas	Schéma	RC	ST	PD	RP
Nguyen et al(159)	Vietnam	2024	108	Dose dense	19. 44%	0. 93%	1. 85%	77.78%
Phuong et al(139)	Vietnam	2022	44	Dose dense	36. 4%	2. 2%	0%	61. 4 %
Notre série	Algérie	2025	120	Dose dense	39. 49%	3. 36%	2. 53%	54. 62 %

RC ; Réponse complète , ST ;Stabilité , PD ;progression disease , RP ;Réponse partielle

Nous nous sommes aussi intéressés à l'évaluation radiologique de la réponse tumorale par une échographie mammaire chez toutes les patientes, plusieurs études ont comparé les résultats de l'évaluation par une échographie avec ceux obtenus par des autres techniques, afin de prédire la taille résiduelle après la thérapie néoadjuvante, les résultats de ces différentes études sont controversés. Keune et al(175) , ont montré (104 tumeurs évaluables stade II et III) que respectivement 91. 3% et 51. 9% des tumeurs étaient évaluables par l'échographie et par la mammographie  $p < 0.001$ . L'échographie semble être une meilleure méthode pour estimer la taille résiduelle comparée à la mammographie 59. 6% versus 31. 7%  $p$  inférieur à 0.0001(176). Dans notre série nous avons constaté une réduction significative de la taille tumorale radiologique à l'échographie entre la première cure et la 4 -ème cure de l'AC ainsi qu'à la dernière cure avec un  $P$  très significatif ( $p < 0. 0000001$ ).

Il en est de même pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire où nous avons noté un changement du statut ganglionnaire de N+ à N0 confirmé par une échographie axillaire, entre les différentes évaluations : initiale (pré thérapeutique), à la 4 eme cure de l'AC et à la fin du protocole (S12).

Ce changement de N+ vers N0 est statistiquement significatif pour les différents temps de l'évaluation : initiale, a CT4 et à la dernière évaluation.

Concernant la réponse globale radiologique selon les critères RECIST 1. 1 nous avons noté un taux de réponse complète radiologique à la 4 cure de l'AC de 0. 8%, ce dernier a atteint 30. 8% à la dernière cure du protocole soit à S12, alors que le taux de réponse clinique complète à la 4 -ème cure était de 5% et a grimpé à 39. 2% lors de la dernière évaluation faite à S12.

Nous avons évalué la concordance entre la réponse clinique et la réponse radiologique ; l'analyse statistique réalisée à l'aide du test chi 2 et le coefficient de concordance Kappa a montré une association significative entre ces deux modes d'évaluation (clinique et radiologique), parmi nos patientes, 34 avaient une réponse complète concordante entre l'évaluation clinique et l'imagerie tandis que 55 avaient une réponse partielle également concordante avec un p très significatif à 0. 0000001, par ailleurs la force de cette concordance était modérée (Kappa à 0.42) pour l'évaluation à C4 et forte pour l'évaluation à S12 (Kappa à 0.62).

Toutefois nous avons également noté que 12 de nos patientes avaient une réponse complète clinique et qui correspondaient à une réponse partielle à l'imagerie. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs, en effet l'examen clinique repose sur des critères subjectifs qui pourraient sous-estimer la présence d'une maladie résiduelle infra clinique, à l'inverse, l'imagerie (représentée par l'échographie dans notre série) bien qu'objective, peut également surestimer la maladie résiduelle en raison de la persistance de modifications tissulaires non tumorales tel que la fibrose poste thérapeutique.

Ces résultats sont en accord avec plusieurs publications qui rapportent des taux variables de concordance entre réponse clinique et radiologique, des études soulignent que l'échographie mammaire peut parfois surestimer la réponse partielle en raison de la fibrose post thérapeutique tandis que d'autres ont prouvé que l'IRM mammaire avait une meilleure sensibilité pour prédire la réponse pathologique par rapport à l'évaluation clinique (176). Les avancées futures, notamment avec l'intégration de l'intelligence artificielle à imagerie pourrait peut-être mieux prédire une réponse thérapeutique.

Nous avons aussi évalué la concordance entre le taux de réponse complète histologique et le taux de réponse clinique et radiologique, en utilisant le test de chi 2 et le coefficient de concordance Kappa, nos résultats ont montré une concordance significative entre le taux de réponse histologique complète et le taux de réponse complète clinique et radiologique lors de l'évaluation faite à S12, où 97. 3% des patientes en réponse complète radiologique, et 80. 9% en réponse complète clinique étaient aussi en réponse complète histologique avec un P très significatif  $P = 1. 473^{E-17}$  et un Kappa proche de 1 à 0.62 pour la concordance clinique et 0.72 pour la concordance radiologique. Toutefois il n'y avait pas une concordance significative avec la réponse histologique lors de l'évaluation faite précocement à C4 que ce soit pour la réponse clinique ou radiologique.

#### 6.4.3 Évaluation de la réponse histologique (pathologique) : Taux de PCR

Il existe aujourd’hui de multiples systèmes de classification de la réponse tumorale post chimiothérapie néoadjuvante : Chevallier, Sinn (177), Sataloff, NSABP B-18, Miller-Payne (178), Smith, résiduel cancer burden (RCB) (179), TNM selon l’AJCC et l’UICC(180), etc. Certains systèmes incluent même l’étude de biomarqueurs (le« residual proliferative cancer burden (RPCB); le Preoperative endocrine prognostic index (PEPI) ainsi que des données cliniques (clinical-pathologic stage estrogen grade (CPS + EG) staging system).(181) Certaines classifications ont prouvé leur corrélation à la survie, mais produisent différentes estimations du risque futur. (182)

Les classifications les plus utilisées sont celle de Sataloff et le Residual Cancer Burden (RCB) du MD Anderson, car celles –ci analysent l’effet de la chimiothérapie aussi bien sur le sein que sur les ganglions alors que certaines classifications se limitent à l’étude du sein sans analyse des ganglions. (178)

Dans notre étude, l’analyse de la réponse histologique sur la pièce opératoire a concerné 114 patientes, du fait que cinq patientes ont progressé et ont reçu un autre protocole thérapeutique et la sixième patiente a refusé de se faire opérer.

Les classifications que nous avons utilisé pour cette analyse sont celles de Sataloff (annexe 13), et Sataloff modifiée (annexe 14),et de l’AJCC correspondant ypT, ypN (annexe4) et ont concerné la réponse sur la tumeur mammaire et sur les ganglions prélevés.

La définition de la réponse histologique complète (PCR) utilisée dans notre étude, est celle ayant inclu l’absence de tumeur résiduelle invasive aussi bien au niveau mammaire qu’au niveau ganglionnaire, tout en prenant en compte la présence d’un carcinome in situ (ypT0 /yp Tis ypN0). Cette définition est en accord avec celle adoptée dans plusieurs études de référence, ce qui nous a permis de comparer nos résultats de manière rigoureuse.

Le taux de réponse histologique globale (PCR) dans notre population générale est **de 43. 9%**, concernant la PCR sur la tumeur primitive le taux est de 50. 9%, et taux de PCR ganglionnaire est de 71. 1 %.

**Untch et al.**, (161) sont les premiers auteurs allemands à avoir évalué le protocole dose dense en situation néoadjuvante avec une étude de phase III randomisée (AGO-1 trial) ayant inclu 668 patientes randomisées en deux bras : un bras avec schéma dose dense (anthracyclines / Paclitaxel) toutes les deux semaines et le deuxième bras avec le schéma conventionnel de trois semaines, le taux de PCR obtenu était de 18% dans le bras dose dense Versus 10% dans le bras conventionnel ( $P=0.008$ ), le même taux de 18 % a été obtenu avec l'étude PREPARE de phase III, du même auteur, ayant inclu 736 patientes. (126)

**Green et al** (127), dans sa série de 480 patientes avec un cancer du sein opérable, a évalué le schéma hebdomadaire du Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> Versus le schéma de trois semaines, le taux de PCR dans le bras du Paclitaxel hebdomadaire était de 28. 8% (versus 15. 7%) quel que soit le sous type moléculaire et l'atteinte ganglionnaire avec un  $p = 0.02$ .

Nous rapportons également les données d'une méta analyse de **Ding Y et al**, publiée en 2020, ayant intéressé neuf essais contrôlés randomisés incluant 3 724 patientes (183), l'analyse par sous-groupe du taux de PCR a montré que chez les patientes présentant une faible expression des récepteurs hormonaux la PCR obtenue par schéma dose-dense était significativement plus élevée que celle obtenue par schéma conventionnel de 21 jours( $P = 0.007$ ). Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans maladie (DFS) et la survie globale (OS) entre le schéma dose dense et le schéma standard (DFS : HR = 0, 90, IC à 95 % : 0, 79–1, 02,  $P = 0.095$  ; OS : HR = 0, 91, IC à 95 % : 0, 81–1, 04,  $P = 0.160$ ), et ce, indépendamment des niveaux d'expression des récepteurs hormonaux. (figure 47)(183)

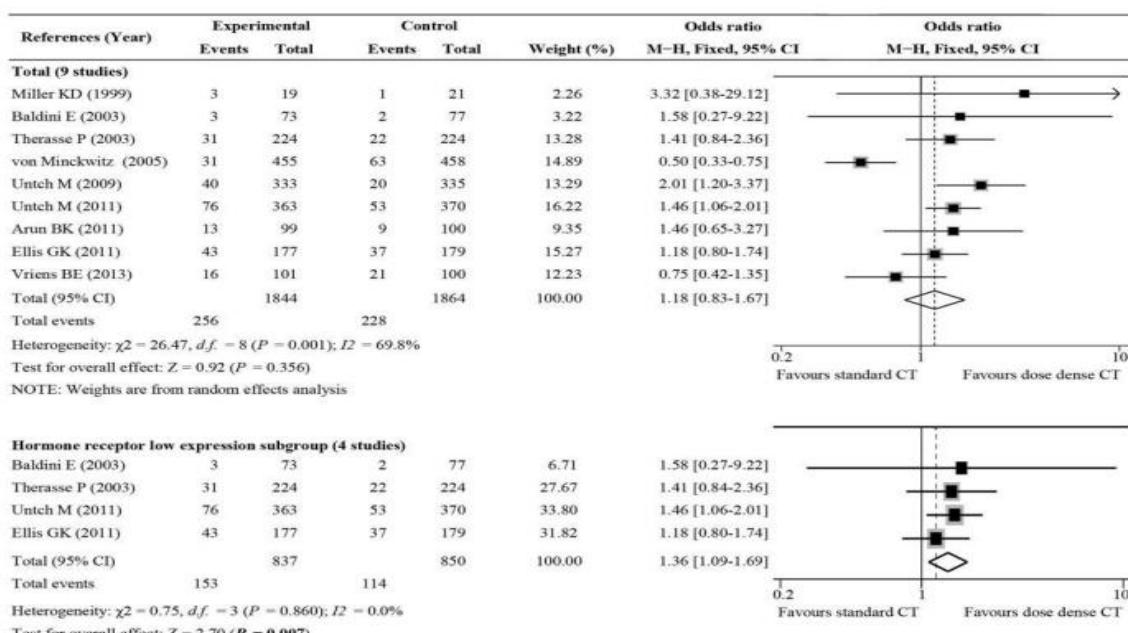


Figure 47 : Taux de PCR dans les différentes études avec analyse en sous-groupe pour les patientes avec un faible taux d'expression des récepteurs hormonaux(183)

Dans la série prospective de **Nguyen et al**, (159) le taux de PCR était de 29. 63%, ce dernier n’ayant inclus que les stade III, quant à **Phuong et al**, dans sa série le taux de PCR était de 31. 8% (139).

Une autre série, menée au Pakistan par **Jamshed Ali et al**, avec 313 patientes ayant un cancer du sein non métastatique en néoadjuvant, le taux de PCR dans le bras du protocole dose dense était de 43. 1% dans la population globale (184).

Nos résultats sont supérieurs à certaines études rapportées, et proche de ceux de la série de **Iamshed et al**, ceci peut être expliqué en partie par des différences dans les critères d’inclusion des patientes, par exemple dans la série de **Untch et al de 2009** avec l’étude AGO-1, ils avaient inclu les patientes dont la taille tumorale était supérieure à 3 cm et il y a avait beaucoup plus de sein inflammatoire (101 patientes avec un IBC) qui sont souvent associés à un plus faible taux de PCR en raison de leurs agressivité biologique et leur extension loco-régionale.

De même dans l’étude de **Nguyen** où il a inclu exclusivement les stades III représentant des volumes tumoraux plus importants ce qui pourrait aussi limiter la réponse thérapeutique, et ce qui ne concorde pas avec nos critères d’inclusion où dans notre série nous avons inclus également les tumeurs ayant plus de 20 mm et /ou une infiltration ganglionnaire.

Par ailleurs, certaines de ces études sont anciennes et ont évalué le protocole dose dense sans l’association avec une thérapie anti HER2 qui n’était pas encore disponible à l’époque et ceci pourrait avoir réduit leurs taux de PCR dans la population globale par rapport aux résultats des études plus récentes ou le taux de PCR est supérieure à 20% et par rapport à nos résultats.

Il est important aussi de noter qu’il y avait des différences dans les protocoles thérapeutiques de ces différentes études, bien qu’elles étaient toutes en schéma « dose dense », mais les molécules utilisées n’étaient pas identiques dans toutes les études, certaines ont utilisé du CMF en séquentiel, d’autre du FAC. En revanche celles les plus récentes, notamment de **Nguyen, Phuong, et Jamshed et al** ont utilisé un schéma séquentiel AC / Paclitaxel 2semaines ou 12 Paclitaxel hebdomadaire identique au schéma utilisé dans notre étude.

Ces différences méthodologiques et thérapeutiques doivent être prises en considération pour interpréter les écarts de résultats entre notre étude et celles publiées dans la littérature.

Par conséquent et sur la vue de ces résultats, nous retenons notre hypothèse alternative qui est un taux de PCR dans la population globale supérieure à 40% ; de ce fait notre objectif principal est atteint.

Tableau 92 : Comparaison de notre taux de PCR avec ceux de la littérature

Séries	Pays	Année	Cas	Âge	Taille	N+	Schémas	PCR globale
<b>AGO 1 Trial(161)</b>	Allemagne	2009	668	49	NP	54%	DD EP-CMF /2S	18%
<b>Green et al(127)</b>	Texas	2005	480	NP	NP	42. 63%	DD 12 Paclitaxel - 4 FAC	28. 2%
<b>Nguyen et al(159)</b>	Vietnam	2024	108	45	NP	100%	Séquentiel DDAC/Paclitaxel	29. 63%
<b>Phuong et al(139)</b>	Vietnam	2022	44	52	43. 5	NP	Séquentiel DD AC/Paclitaxel	31. 8%
<b>Jamshed et al (184)</b>	Pakistan	2022	313	NP	NP	NP	Séquentiel DD AC/Paclitaxel	43. 1%
<b>Notre série</b>	<b>Algérie</b>	<b>2025</b>	<b>120</b>	<b>46</b>	<b>57. 08</b>	<b>67. 8%</b>	<b>Séquentiel DD AC/Paclitaxel</b>	<b>43. 9%</b>

PCR ; Réponse histologique complète, DD ; Dose dense, EP ; Epirubicine-Paclitaxel, CMF ; Cyclophosphamide -méthotrexate- 5fluorouracil, FAC ; 5Fluorouracile -cyclophosphamide- Adriamycine, AC ; Adriamycine-cyclophosphamide ; NP, Non Précisé

#### 6.4.4 Réponse histologique par sous type moléculaire :

L'analyse statistique de nos résultats met en évidence une différence significative des taux de PCR entre les sous types moléculaires avec un P = 0. 02 ce qui implique que le sous type moléculaire serait , dans notre étude, un facteur prédictif statistiquement significatif de la réponse histologique.

##### 6.4.4.1 Le sous type triple négatif :

Dans notre série ce sous types affiche le taux de PCR le plus élevé (56. 3 %) suivi par les HER2 enrichies (52. 9%), tandis que les luminaux présentent les taux les plus bas à 29. 2%.

Cette tendance est conforme aux données de la littérature, qui indiquent que les triples négatifs sont particulièrement sensibles à la chimiothérapie en raison de leur forte prolifération et de leur instabilité génomique.

En comparant notre taux de PCR des triples négatifs (56. 3%) avec d'autres études, nous constatons que notre taux est proche de la série russe de **Kovalenko et al**, où le taux de PCR était à 53. 3%, (164) et est supérieur aux études Vietnamiennes de **Phuong et Nguyen** Thien et al, où le taux de PCR pour les triples négatifs était respectivement de 40% et de 18.52%, (139, , 159) quant à la série de **Jamshed et al**, le taux de PCR chez les triples négatifs était à 65. 5% (184).

*Tableau 93 : Comparaison du taux de PCR dans la sous population des triples négatifs avec les données de la littérature*

Auteurs	Année	Pays	Cas triple négatif	Schéma	PCR
<b>Kovalenko et al(164)</b>	2023	Russie	154/154	DD 4AC/12Paclitaxel	53. 3%
<b>Phuong(139)</b>	2022	Vietnam	11/44	DD 4AC/Paclitaxel	40%
<b>Nguyen(159)</b>	2024	Vietnam	20/108	DD AC/Paclitaxel	18.52 %
<b>Jamshed et al(184)</b>	2022	Pakistan	NP	DD 4AC/12Paclitaxel	65%
<b>Notre série</b>	<b>2024</b>	<b>Algérie</b>	<b>32/114</b>	<b>DD 4AC/12Paclitaxel</b>	<b>56. 3 %</b>

PCR ; Réponse histologique complète, DD ; Dose dense, AC ; Adriamycine – cyclophosphamide

#### 6.4.4.2 Le sous type HER2+ :

En ce qui concerne la population HER2 positive, dans notre cohorte le taux de PCR était à 52. 9%, ce qui est légèrement inférieur au taux retrouvé dans la série de **Jamshed et al** qui était de 61. 7%, mais supérieur à la série de Nguyen où leur taux était à 42. 59 %.

**Wang L et al,** (5) ont récemment publié une étude évaluant l'impact du schéma dose dense sur la PCR des patientes avec un cancer du sein précoce HER2 positif, l'étude a inclu 403 patientes avec un cancer du sein HER2 positif recevant une chimiothérapie néoadjuvante Epirubicine + cyclophosphamide suivis de Paclitaxel avec trastuzumab. Les patientes ont été réparties en deux groupes : 200 patientes (49, 6 %) ont reçu un traitement néoadjuvant « dose dense » 4 cures EC : Epirubicine -cyclophosphamide (100/600mg/m<sup>2</sup>) tous les 14 jours suivis de 12 semaines de Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m<sup>2</sup>) + Trastuzumab, et 203 patientes (50, 4 %) ont reçu un traitement néoadjuvant à intervalle standard de 21 jours : 4 EC tous les 21 jours suivies de 4 Paclitaxel +trastuzumab tous les 21 jours. Ils ont par la suite comparé la réponse pathologique complète (pCR), la survie sans maladie à distance (DDFS), la survie sans événement (EFS) et la survie spécifique au cancer du sein (BCSS) entre les deux groupes.

Le taux de pCR était de 38, 4 % dans le groupe à dose dense et de 29, 2 % dans le groupe conventionnel de 21 jours ( $P = 0, 05$ ). Chez les patientes avec une infiltration ganglionnaire, le taux de pCR sur les ganglions était de 70, 9 % dans le groupe à dose dense et de 56, 5 % dans le groupe de 21 jours ( $P = 0, 03$ ). Le taux de la PCR dans la population globale était de 49, 2 %, (5) proche de nos résultats.

Après un suivi médian de 54, 6 mois, la chimiothérapie à dose dense dans cette étude a montré une amélioration de la DDFS (rapport de risque [HR] = 0, 49, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0, 19–1, 28), de l'EFS (HR = 0, 54, IC à 95 % : 0, 24–1, 21) et de la BCSS (HR = 0, 41, IC à 95 % : 0, 11–1, 51), mais la différence n'était pas significative.

Comparée à la chimiothérapie conventionnelle, la chimiothérapie à dose dense a donné lieu à une DDFS supérieure sur cinq ans (100 % contre 75, 3 %,  $P = 0, 017$ ) et une EFS sur cinq ans supérieure (96, 9 % contre 78, 3 %,  $P = 0, 022$ ) chez les patientes de moins de 40 ans (5).

Concernant l'expression des récepteurs hormonaux dans la population des patientes HER2+, les données de la littérature retrouvent souvent un taux de PCR moins important lorsque les récepteurs hormonaux sont positifs, effectivement dans la série de Wang et al le taux de PCR chez les HER2 + et RH+ était de 38, 8 % tandis qu'en cas de non expression des récepteurs hormonaux la PCR était à 62, 9% avec un P significatif à 0, 001.

Nos résultats n'ont pas montré de différence significative entre les taux de PCR en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux dans la sous population des patientes HER2+, ceci pourrait être expliqué par le fait que dans notre cohorte la proportion des patientes RH+/HER2+ est bien inférieure à celle de l'étude de Wang et al, puisque dans notre série seulement 32. 35% des HER2 + avait une expression des récepteurs, tandis que dans la série de Wang et al la proportion des RH+/HER2+ était à 60 % bien supérieure à la notre, de même que le seuil de positivité retenue dans notre étude était à 1 % tandis que dans celle de Wang était de 10%, ce qui créer une confusion dans la comparaison de nos résultats avec cette étude, dans cette sous population RH+/HER2+.

Dans la série vietnamienne de **Nguyen et al**, le taux de PCR dans les HER2+RH+ était de 31. 2% inférieur au taux de PCR dans le groupe HER2+RH- qui était de l'ordre de 28. 1%.

Pathologic remission	Subgroup by chemotherapy			Subgroup by HR status			Subgroup by LN status		
	Dose-dense N (%)	Standard-interval N (%)	P-value*	HR-positive N (%)	HR-negative N (%)	P-value*	LN-positive N (%)	LN-negative N (%)	P-value*
ypT0									
Yes	76 (38.4)	59 (29.2)	0.052	62 (25.6)	73 (46.2)	<0.001	71 (30.7)	64 (38.3)	0.115
No	122 (61.6)	143 (70.8)		180 (74.4)	85 (53.8)		160 (69.3)	103 (61.7)	
ypT0/is									
Yes	102 (51.5)	101 (50.0)	0.762	99 (40.9)	104 (65.8)	<0.001	103 (44.6)	98 (58.7)	0.006
No	96 (48.5)	101 (50.0)		143 (59.1)	54 (34.2)		128 (55.4)	69 (41.3)	
ypN0									
Yes	73 (70.9)	52 (56.5)	0.037	73 (57.0)	62 (77.5)	0.003	–	–	–
No	30 (29.1)	40 (43.5)		55 (43.0)	18 (22.5)		–	–	
Total pCR									
Yes	89 (49.2)	84 (47.2)	0.707	85 (38.8)	88 (62.9)	<0.001	75 (39.1)	98 (58.7)	<0.001
No	92 (50.8)	94 (52.8)		134 (61.2)	52 (37.1)		117 (60.9)	69 (41.3)	

ypT0: no residual invasive or noninvasive tumor cells in the breast, ypT0/is: no residual invasive tumor cells in the breast, ypN0: no residual tumor cell in lymph nodes, total pCR: ypT0/is and ypN0.  
HR hormone receptor, LN lymph node.  
\*P-value < 0.05 is statistically significant.

Figure 48 : Réponse pathologique complète par sous-groupe d'après Wang et al (5)

En comparant notre taux de PCR avec le schéma conventionnel, notamment avec l'étude du trastuzumab en néoadjuvant de **Gianni et al**, (113), qui ont mené l'étude NOAH, de phase 3 randomisée ayant inclus 330 patientes, le bras des patientes sous trastuzumab + chimiothérapie à base d'anthracycline et Paclitaxel puis CMF était de 115 patientes, le taux de PCR globale était de 40 %, bien inférieur à notre taux.

Tableau 94 : Comparaison du taux de PCR de la sous population HER avec la littérature

Auteurs	Année	Pays	Cas HER2	Schéma	PCR
<b>Wang(5)</b>	2021	Chine	200	DD4AC/12Paclitaxel + Trastuzumab	53. 3%
<b>Phuong(139)</b>	2022	Vietnam	19/44	DD4AC/4Paclitaxel+ Trastuzumab	40%
<b>Nguyen (159)</b>	2024	Vietnam	32/108	DDAC/Paclitaxel +/Trastuzumab	42.59%
<b>Jamshed et al(184)</b>	2022	Pakistan	NP/313	DD4AC/12Paclitaxel +/ Trastuzumab	65%
<b>Gianni et al (113)</b>	2010	Suisse*	117/330	Conventionnel AT--- TH---CMF	40%
<b>Notre série</b>	<b>2024</b>	<b>Algérie</b>	<b>34/114</b>	<b>DD 4AC/12Paclitaxel+t rastuzumab</b>	<b>56. 3 %</b>

\*essai Noah international plusieurs pays étaient inclus mais a été coordonné par le groupe de recherche suisse.

#### 6.4.4.3 Le sous type luminal non HER :

L'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante pour ce sous type moléculaire, notamment en cas de cancer du sein opérable, n'est pas très bien codifiée, car les taux de PCR sur la tumeur demeurent faibles et n'ont pas prouvé de corrélation entre taux de PCR sur la tumeur et la survie globale, notamment pour les luminaux A, par ailleurs, il en ressort que le pronostic est différent pour la réponse pathologique sur la tumeur mammaire et les ganglions ceci a été rapporté dans l'analyse de la plus grande base de données nationale américaine sur le cancer, qui a inclu 20 000 femmes atteintes de tumeurs T1–3 N0–1 traitées avec une chimiothérapie néoadjuvante entre 2010 et 2014 (186) chez les 8 244 tumeurs RH+/HER2-, le taux de pCR était de 8, 1 %, avec une pCR sur le sein de 1, 1 % et une pCR ganglionnaire de 7, 1 % chez les patients cN+. La pCR globale et la pCR uniquement ganglionnaire étaient associées à une amélioration significative de la SG à 5 ans (186).

Le taux de PCR de notre série chez le groupe de patientes de sous type luminal non HER est de 29. 2%.

Plusieurs essais cliniques ont inclus les RH positif notamment pour le protocole du dose dense, l'essai **Gepar-Octo**(187), étant le plus récent, a randomisé 945 patientes en deux groupes différents de chimiothérapie dose dense dont l'efficacité avait été établie dans des essais précédents : Epirubicine séquentielle dose dense intense, Paclitaxel et cyclophosphamide (iddEPC) versus traitement hebdomadaire avec Paclitaxel plus Doxorubicine liposomale non pégylée (PM). Au total, 160 patientes avaient des tumeurs luminales B définies par Ki67 > 20 %, 60 % étaient des tumeurs peu différenciées, la taille médiane des tumeurs était de 27 mm et seulement 13 % étaient sans envahissement ganglionnaire à l'échographie. La pCR a été observée chez 14, 1 % et 14, 4 % des patients traités respectivement par iddEPC et PM, notre taux de PCR est bien supérieur au taux de cet essai. (187)

De même dans la série de **Nguyen** et al le taux de PCR chez les patientes avec une tumeur luminal B non HER était de 15 %, **Phuong et al** ont , quant à eux, obtenu un taux de PCR de 21.7% pour cette population RH+, cette différence pourrait être expliquée par le fait que le seuil de positivité des récepteurs hormonaux dans la majorité des études de la littérature était de 10 % conformément aux recommandations de St Gallen 2017, tandis que dans notre étude le seuil de positivité retenue était de 1% ce qui pourrait expliquer que notre taux de PCR est supérieur aux leurs car y avait une proportion des « RH Low » ayant entre 1 et 10% pouvant ainsi améliorer notre taux de PCR.

*Tableau 95: Comparaison du taux de PCR dans la population luminaire avec la littérature*

Études	Pays	Année	Luminal*	Schéma	Taux de PCR
Gepar-Octo <b>(187)</b>	Allemagne	2016	160/945	DDEP	14.4 %
Nguyen(159)	Vietnam	2024	42/108	DD AC-P	15%
Phuong(139)	Vietnam	2022	NP/44	DD AC-P	21.7%
<b>Notre série</b>	<b>Algérie</b>	<b>2025</b>	<b>48/114</b>	<b>DD AC-P</b>	<b>29.1%</b>

\*Nbre de cas des luminaux A et B non HER

#### **6.4.5 Analyse des facteurs pouvant influencer la réponse histologique :**

Nous retrouvons souvent dans une même série de cas un groupe de patientes qui sont d'excellentes répondeuses à une chimiothérapie néoadjuvante, d'autres répondent moins bien, ou ne répondent pas du tout, cela implique l'existence de facteurs pouvant influencer cette réponse thérapeutique, à l'heure actuelle aucun de ces facteurs n'est considéré comme facteur théranostique, et sont encore à l'étude, les données dans la littérature sont encore controversés, le fait de pouvoir les identifier serait d'un apport majeur, car va nous permettre de bien sélectionner les patientes qui vont bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante, afin de ne pas proposer cette approche thérapeutique aux patientes potentiellement non répondeuses, dans notre étude nous avons analysé différents paramètres à la recherche d'éventuels facteurs prédictifs d'une réponse histologique complète :

##### **6.4.5.1 Le stade clinique initial :**

Dans les paramètres cliniques, nous trouvons la taille tumorale initiale. Dans la série conduite par **Bonadonna et al** (188) la chimiothérapie néoadjuvante avec un schéma conventionnel, réduit la taille tumorale à moins de 3 cm, dans 98% des cas si la taille initiale est de 4, 1 à 5 cm, dans 79% des cas pour les tumeurs de 5 à 6 cm et seulement dans 27% des cas pour les tumeurs supérieures à 6 cm. Ceci est particulièrement important car le taux de réponse clinique est lui-même corrélé à la survie sans rechute : les bonnes répondeuses ont un taux de survie sans rechute à 8 ans de 58% contre 37% pour les non répondeurs mais sans amélioration de la survie globale.

De même, concernant les études du schéma dose dense, nous rapportons la série de **Phuong et al** (139), qui a démontré qu'une taille tumorale plus importante et un stade avancé sont généralement associés à des taux de PCR plus faibles. Cependant, les patientes qui obtiennent une réponse clinique complète (RC) ont souvent des taux de PCR plus élevé.

D'autres études ont aussi confirmé que les patients présentant une maladie à un stade précoce stades I et II sont plus susceptibles d'obtenir une PCR que les patientes avec un stade III (189). Dans notre analyse, les tumeurs T2 ont présenté un taux de PCR plus élevé (57. 4%) que celles des T3 et T4 avec une différence significative  $P = 0. 042$ , Cette observation est cohérente avec les données de la littérature où il est fréquemment rapporté que les tumeurs de plus grande taille ont une réponse moins favorable au traitement néoadjuvant, probablement en raison d'une charge tumorale plus importante et d'une hétérogénéité biologique accrue qui peut inclure une sous population de cellules résistantes.

Par ailleurs l'infiltration ganglionnaire s'est révélée être un facteur significatif influençant la PCR ganglionnaire, dans notre étude, ce qui souligne l'impact du statut ganglionnaire initial sur la réponse thérapeutique.

En revanche lorsque nous avons analysé les stades I -II et III de la maladie selon TNM 2018, nous avons constaté qu'il y avait un impact statistiquement significatif sur la PCR pour la population des patientes triples négatives, ce sous type, bien qu'agressif, est souvent associé à un meilleur taux de PCR en réponse au protocole dose dense et ceci est retrouvé dans toutes les études de la littérature.

**Phuong et al**, dans sa série a analysé l'impact du staging sur la PCR et il a retrouvé une différence significative entre les stades II ou la PCR était à 70% et les stade III à 20% avec un P très significatif 0. 006 (139)

#### **6.4.5.2 Facteurs anatomopathologiques :**

Les paramètres histopathologiques sont souvent aussi significatifs mais ils restent cependant controversés par certaines équipes. Une étude a démontré qu'y avait une différence de réponse entre les carcinomes lobulaires et les carcinomes canalaires, mais de manière non significative (45 versus 52% de réponse objective). Tandis que d'autres auteurs retrouvent une différence significative (40% pour les carcinomes lobulaires versus 65% pour les carcinomes canalaires). (190)

Dans notre étude le type histologique ainsi que le grade SBR ne sont pas ressorties comme facteurs prédictifs d'une réponse histologique complète, tandis que le KI 67 supérieur à 20% est associé à un taux de PCR plus élevé de l'ordre de 49. 4% par rapport aux patientes avec un KI 67 de moins de 20 % ceci rejoint les données de la littérature par rapport à la chimio-sensibilité des tumeurs proliférantes, ainsi dans la série de **Phuong et al**, le type histologique n'était pas non plus significatif cependant le grade SBR l'était où les patientes qui avaient un grade SBR élevé avaient plus de chance d'avoir une PCR que les grade I et II (50% versus 16. 7% P= 0. 0025) (139). Le KI 67 n'a pas été analysé dans les séries vietnamiennes, mais dans la série russe de **Kovalenko1** nous retrouvons un taux de PCR plus élevé de l'ordre de 71. 43 % pour les patientes avec un KI élevé de plus de 60% toutefois la valeur de P n'était pas significative (0. 60) (164).

Quant à l'expression des récepteurs hormonaux, pour la plupart des auteurs, l'absence de récepteurs hormonaux serait prédictive d'une chimio sensibilité, de même que la forte expression des récepteurs hormonaux serait témoin d'une chimiorésistance, dans la série de Green et al, évaluant le schéma dose dense, les patientes avec des récepteurs hormonaux négatifs avaient une meilleure PCR (48% Vs 22%) et toutes les autres études ont révélé la supériorité de la PCR en cas de non expression des récepteurs hormonaux et ceci essentiellement pour la réponse histologique sur la tumeur mammaire.

#### **6.4.5.3 Indice de masse corporelle (IMC) :**

Diverses études ont exploré la relation entre l'IMC et le taux de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, dont les résultats sont controversés, certains n'ont prouvé aucun lien de causalité, d'autres ont indiqué que les patientes en surpoids et obèses présentaient des taux de PCR inférieurs à celles dont l'IMC était normal ou insuffisant. Par exemple, une étude du sud de l'Inde (191) ayant inclue 205 patientes a révélé que les patientes de poids normal présentaient un taux de PCR plus élevé (30, 2 %) que les patients en surpoids (12, 5 %) et obèses (7, 8 %) (191)

Le German Breast Group (GBG) et l' Arbeitsgemeinschaft Gyna"kologische Onkologie-Breast Group (AGO-B) ont mené une large méta analyse ayant porté sur 8 essais cliniques randomisés et prospectifs sur les cancers du sein en néoadjuvant ayant inclu 8872 patientes toutes traitées par des protocoles comportant Doxorubicine, cyclophosphamide et Taxanes, dont trois essais étaient en schéma dose dense (Geparduo, Gepartrio, Prepare), le taux de PCR de cette méta analyse était significativement plus élevé dans le groupe des patientes avec un IMC inférieur à 25 ( $P=0.003$ ) et ceci avait aussi un impact sur la survie sans maladie et la survie globale. (192) Nous avons aussi obtenu un résultat similaire dans notre étude où l'obésité et /ou le surpoids ont influencé de manière significative la réponse histologique, des taux de réponse pathologique complète inférieurs ayant été observés chez les patientes obèses et/ ou en surpoids (31. 3 %) par rapport aux patientes non obèses (53%) avec un p significatif à 0. 02.

#### **6.4.5.4 L'âge des patientes :**

Dans notre étude, l'âge s'est révélé un facteur prédictif significatif de la réponse pathologique complète (PCR), avec un taux de PCR plus élevé de 50. 6% chez les patientes de moins de 50 ans ( $p 0.03$ ). Il en est de même dans la série de **Kovalenko et al**, (164) où la PCR avait atteint 72. 92% chez les patientes de moins de 50 ans avec un p aussi significatif de 0. 05. Ce qui indique que les patientes plus jeunes ont de meilleures chances d'obtenir une PCR.

Cette tendance est particulièrement intéressante dans le sous-groupe des tumeurs HER2 positives, où les patientes avec un âge jeune de moins de 40 ans présentent une PCR à 75% significativement plus élevé que les patientes âgées de 40 ans et plus, avec un  $P = 0.05$  ; Ces résultats sont en accord avec l'étude de **Wang et al** dont la PCR était aussi supérieure et statistiquement significative dans la population de moins de 40 ans, ce qui souligne l'intérêt du schéma de chimiothérapie en dose dense pour les patientes jeune de moins de 40 ans particulièrement pour les patientes HER2 +. (5)

### **6.5 Tolérance du protocole dose dense :**

L'analyse des effets secondaires dans notre étude a révélé que la majorité des effets recensés sont essentiellement de grade 1 à 2 selon la classification de l'OMS.

La toxicité la plus retrouvée est d'ordre hématologique avec 67.4% d'anémie suivie de 45 % de neutropénie dont 3.3 % de neutropénie de grade 3 et 4, un seul cas de neutropénie fébrile est retrouvé dans notre étude, notons aussi que cette toxicité est retrouvée dans la majorité des cas lors de la première séquence de l'AC ce qui souligne le caractère myelotoxique de cette association retrouvée dans la littérature.

Dans les séries portant sur le protocole conventionnel, le taux des neutropénies de grades 3 et 4 est largement supérieur aux séries du dose dense.

**Tesfaye et al** (132) ont mené une étude intéressante qui a porté sur 422 patientes traitées par un schéma conventionnel de 21 jours 4AC/4T et se sont intéressés à l'analyse de la toxicité hématologique, les résultats ont montré un taux de neutropénie chimio induite de l'ordre de 61.8% dont 15.1% de neutropénie fébrile ce qui est supérieure au taux retrouvé dans notre série avec le schéma dose dense, toutefois, le taux d'anémie chimio induite était dans cette étude à 44.1 % tandis que dans notre série il était plus élevé (67.4 %).

L'essai **CALBG C9741**, qui compare le schéma AC-Paclitaxel à dose dense à des traitements séquentiels et conventionnels a révélé que les neutropénies de grade 3, 4 et 5 étaient plus fréquentes dans le bras conventionnel, avec une incidence de 12 %.

De même, **Zhou et al**, ont publié une large méta analyse portant sur cinq essais de phase III ayant inclus 9851 patientes évaluant le schéma dose dense versus schéma conventionnel, l'analyse de la toxicité a montré qu'il y avait une augmentation significative de l'incidence des anémies dans le bras dose dense avec un  $p = 0.002$ , et une réduction du taux des neutropénies (193).

Cette différence constatée entre les deux schémas peut être expliquée par l'administration en prophylaxie primaire de facteurs de croissance granulocytaire dans le bras du schéma dose dense réduisant ainsi le taux de neutropénie ainsi que les grades 3 et 4 par rapport au schéma conventionnel ou la prophylaxie primaire n'est pas indiquée.

Quant à l'anémie qui est plus fréquente dans le bras dose dense pourrait aussi être expliquée par le fait que suivant les recommandations internationales sur l'usage les facteurs de croissance érythropoïétique qui sont contre indiqués en néoadjuvant de ce fait nous nous attendons à avoir un taux des anémies chimio induites plus important dans le bras du dose dense.

Nous avons constaté lors de notre étude que la majorité de nos patientes ayant une anémie suivaient un régime sans viandes et c'était le cas de la patiente qui a nécessité une transfusion avec une hémoglobine à 6. 5 g/l, l'interrogatoire a révélé qu'elle suivait son régime en parallèle à sa chimiothérapie.

Dans la série de **Untch et al**, dans son étude **PREPARE** (126), le taux des neutropénies était à 64. 26 % avec 19% de grade 3 et 35% de grade 4 ce qui est supérieur à notre taux, et au taux retrouvé par **Nguyen et al** dans sa série (38. 89%) ceci peut être expliqué par le fait que le schéma utilisé dans la série de **Untch et al** était plus intensifié puisque la dose du Paclitaxel utilisé était à 250mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines ce qui est supérieur aux doses habituelles du schéma dose dense (80mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire ou 175mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines).

Quant à la toxicité non hématologique, la même méta analyse de Zhou et al, a conclu qu'il n'y avait pas de différence significative entre la toxicité digestive, stomatite, douleur osseuse et autres toxicités attribuables au protocole de chimiothérapie classique des cancers du sein, en revanche la neuropathie périphérique était significativement plus élevée dans le bras du schéma dose dense. (193)

Cette dernière est attribuable essentiellement à la molécule du Paclitaxel qui agit en stabilisant les microtubules ce qui perturbe le transport axonal et entraîne une dégénérescence des nerfs sensoriels, rendant la neuropathie dose dépendante et cumulative. (194)

Les résultats d'une étude marocaine ayant inclus 122 patientes avec un cancer du sein non métastatique traitées par un schéma séquentiel 4AC suivi de 4 taxanes montrent les effets secondaires suivants et sont représentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 93) (195).

Tableau 96 : Effets secondaires à court terme du schéma 4AC/4Den séquentiel chaque 21jours chez des patientes marocaines ayant un cancer du sein non métastatique (195)

		Anthracyclines		Taxanes		$\chi^2$	p-value	RR (95% CI)
		(n) % Yes	(n) % No	(n) % Yes	(n) % No			
Systemic symptoms	Fever	(19) 15,6%	(103) 84,4%	(19) 15,6%	(103) 84,4%	,000 <sup>a</sup>	1,000	1,000(1,000-1,998)
	Asthenia	(97) 79,5%	(25) 20,5%	(65) 53,3%	(57) 46,7%	18,809 <sup>a</sup>	<0,001	3,402(1,933-5,989)
	Sleep disorder	(34) 27,9%	(88) 72,1%	(30) 24,6%	(92) 75,4%	,339 <sup>a</sup>	0,560	1,185(0,669-2,098)
Gastrointestinal toxicity	Vomiting	(107) 87,7%	(15) 12,3%	(22) 18,0%	(100) 82,0%	118,834 <sup>a</sup>	<0,001	32,424(15,931-65,994)
	Nausea	(101) 82,8%	(21) 17,2%	(42) 34,4%	(80) 65,5%	58,808 <sup>a</sup>	<0,001	9,161(5,026-16,699)
	Diarrhoea	(39) 32,0%	(83) 68,0%	(39) 32,0%	(83) 68,0%	,000 <sup>a</sup>	1,000	1,000(0,584-1,713)
	Constipation	(39) 32,0%	(83) 68,0%	(17) 13,9%	(105) 86,1%	11,217 <sup>a</sup>	<0,001	2,902(1,533-5,494)
	Mucositis	(70) 57,4%	(52) 42,6%	(43) 35,2%	(79) 64,8%	12,016 <sup>a</sup>	<0,001	2,473(1,476-4,145)
Dermatological toxicity	Loss of appetite	(99) 81,1%	(23) 18,9%	(33) 27,0%	(89) 73,0%	71,893 <sup>a</sup>	<0,001	11,609(6,343-21,247)
	Skin reaction of Hands/feet	(24) 19,7%	(98) 80,3%	(35) 28,7%	(87) 71,3%	2,705 <sup>a</sup>	0,100	0,609(0,336-1,103)
	Nail toxicity	(74) 60,7%	(48) 39,3%	(47) 38,5%	(75) 61,5%	11,952 <sup>a</sup>	0,001	2,460(1,470-4,116)
	Allergies	(19) 15,6%	(103) 84,4%	(53) 43,4%	(69) 56,6%	22,776 <sup>a</sup>	<0,001	0,240(0,131-0,440)
	Alopecia	(118) 96,7%	(4) 3,3%	(116) 95,1%	(6) 4,9%	,417 <sup>a</sup>	0,518	1,526(0,420-5,548)
Neurological toxicity	Peripheral edema	(5) 4,1%	(117) 95,9%	(19) 15,6%	(103) 84,4%	9,058 <sup>a</sup>	0,003	0,232(0,084-0,643)
	Peripheral neuropathy	(15) 12,3%	(107) 87,7%	(91) 74,6%	(31) 25,4%	96,346 <sup>a</sup>	<0,001	0,048(0,024-0,094)
Arthromyalgia	Arthromyalgia	(8) 6,6%	(114) 93,4%	(76) 62,3%	(46) 37,7%	83,948 <sup>a</sup>	<0,001	0,042(0,019-0,095)
Ocular toxicity	Eye toxicity	(18) 14,8%	(104) 85,2%	(44) 36,1%	(78) 63,9%	14,618 <sup>a</sup>	<0,001	0,307(0,165-0,572)

La même étude a démontré qu'il y avait une variabilité des effets secondaires en fonction de la séquence thérapeutique (figure 49). Lors de la séquence d'anthracyclines, les patients ont signalé plus d'asthénie (n=97), de vomissements (n=107), de nausées (n=101), de constipation (n=39), de mucite (n=70), de perte d'appétit (n=99) et de changements de couleur des ongles (n=74). Par contre il y avait une augmentation des allergies (n=53), des œdèmes (n=19), de la neuropathie périphérique (n=91), de l'arthro-myalgie (n=76) et de la toxicité oculaire (n=44) a été observée avec l'utilisation des taxanes (195).

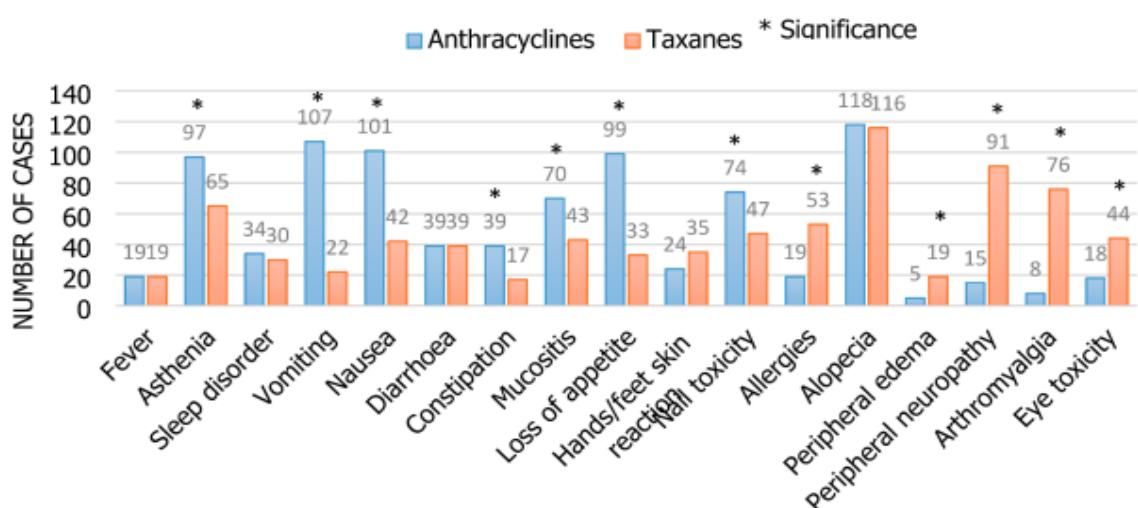


Figure 49 : Les variations des effets secondaires à court terme entre les deux régimes. (195)

Dans notre série, nous retrouvons la neuropathie périphérique chez 51. 6 % des patientes essentiellement de grade 1 et exclusivement retrouvé lors de la deuxième séquence du protocole, nos résultats rejoignent les données de la série prospective de **Green et al**, où le Paclitaxel a été donné en hebdomadaire versus trois semaines en séquentiel avec les anthracyclines, le taux de la neuropathie périphérique était significativement plus élevé dans le bras des patientes recevant du Paclitaxel en hebdomadaire par contre il y avait moins de toxicité hématologique et était plus toléré par les patientes dans le bras de trois semaines (127).

Cette meilleure tolérance du schéma hebdomadaire des taxanes a également été démontrée par **Walker et al**, dans cette étude, 96 patientes ont été incluses entre 2000 et 2002 et ont été randomisés pour recevoir soit un schéma hebdomadaire des taxanes soit un schéma toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Les 2 schémas ont montré une toxicité globale comparable entre les deux groupes de traitement, à l'exception d'une augmentation significative du taux de la neuropathie dans le groupe 3 semaines ( $p = 0,008$ ) (196).

Ces résultats sont aussi concordant avec les séries de **Untch et Kovalenko et al** où tous deux le taux de neuropathie périphérique était significativement plus élevé de 43% de grade 1 et 48% de grade 1 et 2 respectivement (126, 164). Ces chiffres sont proches de nos résultats puisque nous avons enregistré un taux de neuropathie périphérique de 50. 8% entre grade 1 et 2.

Une évaluation de la toxicité cardiaque a été faite dans notre cohorte et nous n'avons recensé aucun cas de toxicité cardiaque, l'analyse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche en inter cure et en post cure était restée la même chez toutes nos patientes et ceci même pour les patientes ayant reçu le schéma dose dense avec du trastuzumab, Wang et al dans sa série ayant portée exclusivement sur les patientes HER2 positifs la moyenne de la fraction d'éjection était à 68. 1% dans le bras du dose dense et 67. 1% dans le bras du schéma conventionnel au début du traitement et après la chimiothérapie était à 68. 6 % et 66. 8% respectivement, et il n'y avait pas de différence entre l'évaluation en Baseline et après la chimiothérapie.

Dans les autres séries notamment de **Nguyen et al**, et **Untch et al** le taux de la toxicité cardiaque notée était respectivement de 1. 85% et de 3% (126, 159)ceci pourrait être expliqué par l'existence d'autres facteurs individuels en plus du risque de la cardiotoxicité liée exclusivement et ce pourcentage est identique à celui retrouvé pour les schémas conventionnels.

**Concernant les événements rares**, un cas particulier de notre série mérite d'être souligné : une patiente avait présenté une pancréatite aigüe à la dixième semaine du Paclitaxel, diagnostiquée suite à des douleurs abdominales aiguës, vomissements et confirmée par un taux élevée de lipasémie supérieure à la normale, de même qu'un aspect évocateur à la tomodensitométrie faite à visée diagnostic pour notre patiente, mettant en évidence un œdème pancréatique diffus avec infiltration de graisse péri pancréatique sans signe de nécrose, le bilan étiologique n'a retrouvé aucune cause évidente, étiquetant ainsi la pancréatite aigüe d'origine iatrogène, après un délai de deux semaines la patiente avait bien récupéré de sa pancréatite , un retour à la normale des chiffres biologiques étaient observé dans les semaines qui ont suivi et fut opérée sur le sein par la suite.

A ce jour, aucune étude du protocole dose dense ou du protocole conventionnel incluant du Paclitaxel pour un cancer du sein localisé en néoadjuvant n'a rapporté la pancréatite aigüe comme effets indésirables.

Toutefois, quelques rares cas isolés ont été rapportés dans la littérature, notamment celui publié par le journal de pharmacie clinique, en 2000, qui a décrit le cas d'une patiente ayant développé une pancréatite aigüe après administration concomitante de Doxorubicine et de Navelbine pour un cancer du sein métastatique.

Pour les cas de pancréatite aigüe survenues sous Paclitaxel, nous avons retrouvé sept cas dans la littérature dont un publié dans « le journal of Gastrointestinal Oncology » qui rapporte le cas d'une patiente de 54 ans ayant développé une pancréatite aigüe après le premier cycle d'une chimiothérapie associant Paclitaxel et Carboplatine pour un cancer de l'ovaire, quatre autres cas similaires traités par Paclitaxel à la dose de 175mg/m<sup>2</sup> pour un cancer du sein ont aussi été rapporté, ci-dessous le tableau comparant les différents cas de pancréatite aigüe sous Paclitaxel Le tableau 97 résume les cas retrouvés dans la littérature de pancréatite aigüe survenue au cours d'une chimiothérapie.

Tableau 97 : Comparaison des cas de pancréatite aigüe sous Paclitaxel publiés dans la littérature

Auteurs	Age	Sexe	Localisatio n	Protocole	Schéma	Date dg	Rechallenge Paclitaxel
<b>Kumar et al (197, 198)</b>	36	F	Ovaire	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> +Carboplatine AUC 6	3 semaines	J 10 après le premier cycle	Non
<b>Hudis et al (199)</b>	NP	F	Sein	Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>	3 Semaine	Après le premier cycle	Oui, sans récidive de la PA
<b>Paulo et al (200)</b>	74	F	Sein	Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>	3 semaines	3 heures après le 1 <sup>er</sup> cycle	Oui, avec récidive de la PA
<b>Mills et al (201)</b>	44	F	Sein	Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>	3 semaines	1 mois après le premier cycle	Non
<b>Adam et al( 202)</b>	57	F	Ovaire	Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m <sup>2</sup> +Carboplatine AUC 5	Hebdomadaire	J13 avant la S3 du Paclitaxe	Oui, avec récidive de la PA
<b>Shintani et al (203)</b>	46	F	Ovaire	Paclitaxel +Carboplatine	3 semaines	J 14 du cinquième cycle	Non
<b>McMahon et al (204)</b>	42	F	Sein	Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>	3 semaines	J3 du troisième cycle	Non
<b>Notre cas</b>	45	F	Sein	Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup>	Hebdomadaire	30 min de la perfusion à S10	Non

Il est cependant important de préciser que pour notre patiente elle était poly médiquée, (pour son diabète, sa tension artérielle et sa fonction thyroïdienne) contrairement aux cas rapportés dans la littérature où la chimiothérapie et sa prémedication (ondansétrons et corticoïdes) étaient leurs seules médications.

Plusieurs médicaments sont connus pour leurs implication dans des cas de pancréatite aigüe médicamenteuse et un effet synergique avec le Paclitaxel ne peut être exclu dans notre cas. Ceci souligne l'importance d'une surveillance étroite des patientes recevant une chimiothérapie en particulier lorsqu'elles présentent des comorbidités ou prennent des médicaments concomitants susceptibles d'affecter la tolérance et la poursuite du protocole notamment à base de Paclitaxel.

**Concernant le taux de décès** attribué à la toxicité de notre protocole, aucun cas n'a été observé dans notre série et ceci rejoint les données de la littérature où aucun cas de décès n'a été retrouvé dans toutes les études ayant évalué le schéma dose dense.

#### **6.6 Survie des patientes :**

Concernant l'analyse de la survie sans progression, a été faite sur 119 patientes, la patiente ayant refusé la chirurgie en a été exclue.

Il est important de noter que la comparaison directe de nos résultats de la survie sans progression avec les données de la littérature est limitée par la durée du suivi, relativement courte, de notre étude. (Suivi moyen 14 mois allant de 2 à 29 mois).

La plupart des études rapportant des taux de survie sans progression disposent d'un recul plus important, néanmoins, nos résultats montrent déjà une tendance favorable avec un taux de 96.7% à 6 mois et de 90.1% à 24 mois et plus, en particulier, chez les patientes ayant obtenue une PCR ; nos résultats étaient statistiquement significatifs pour ce groupe de patiente avec un P=0.03. Une large **méta analyse** de 7 études ayant inclus 5340 patientes avec un cancer du sein, la SSP était significativement améliorée dans le bras du protocole dose dense par rapport au bras conventionnel (HR 0.83, 95% CI 0.75-0.91 p = 0.0001) (193).

Quant à la corrélation entre réponse histologique et la survie, la réponse pathologique complète (PCR) a été validée comme étant un facteur pronostique significatif dans le cancer du sein, et ce après une chimiothérapie néoadjuvante.

Plusieurs études ont démontré que l'obtention de la PCR est liée à une meilleure SG et à une meilleure DFS en particulier dans les cas de cancer du sein triple négatif (TNBC) et de sous-types HER2 positifs. Par exemple, dans le cas du TNBC une **large étude brésilienne** ayant inclue 532 patientes, les patients ayant obtenu une PCR avaient une survie globale sur 10 ans de 78 %, contre 49 % chez ceux sans PCR (205).

De même, dans les cas HER2 positifs, la PCR était un puissant prédicteur de la survie sans événement (EFS) et de la SG dans 11 essais cliniques incluant 3710 patientes (206), la Société Européenne d'Oncologie Médicale (**ESMO**) recommande d'administrer tous les traitements néoadjuvants prévus sans interruption afin d'augmenter la probabilité d'atteindre la pCR(207). Plusieurs méta analyse ont étudié cet impact dont une de **Huang et al**, publiée en 2020, (208) ayant inclus 25 études portant sur plus de 4000 patientes, une synthèse des résultats a conclu à une amélioration significative de la SSP et de la survie globale chez les patientes ayant obtenu une PCR par rapport aux patientes n'ayant pas obtenue une réponse complète histologique [HR : 0. 24 (0. 20-0. 29) OS 0. 19(0. 15-0. 24)] et les résultats de cette méta analyse étaient meilleurs essentiellement dans la population des patientes ayant un cancer du sein triple négatifs. (208)

#### **Survie sans progression en fonction de certains facteurs pronostic :**

Nous avons analysé la survie sans progression (SSP) en fonction de certains facteurs pronostics retrouvés dans la littérature, effectivement, désormais il est admis que le pronostic du cancer du sein peut être influencé par plusieurs facteurs clinique, histologiques et moléculaire :

- **SSP en fonction de l'atteinte ganglionnaire :**

Nos résultats montrent une dissociation des courbes de la SSP en fonction de l'atteinte ganglionnaire où les c N0et c N1 ont une meilleure survie par rapport aux c N2, quant aux c N3 ils ont la SSP la plus défavorable, avec un P 0. 04, il existe une étroite corrélation entre le nombre de ganglions axillaires atteints et le risque de métastases à distance.

**Une méta-analyse** de 88 essais incluant 63, 000 femmes ayant un cancer du sein, n'ayant pas eu de rechute dans les 5 premières années en cas d'absence d'infiltrat ganglionnaire, toutefois il existait une corrélation entre survie sans progression et survie globale avec le nombre de ganglions infiltrés (209,210)

- **SSP en fonction de la taille tumorale initiale**

La taille tumorale est l'un des facteurs pronostics le plus important, ainsi plusieurs études ont démontré une parfaite corrélation entre la taille et la survie des patientes (193, 211).

Dans notre étude le taux de SSP à 24 mois et plus est à 100 % pour les c T1 tandis qu'il est de 64 % pour les patientes classées c T3 avec un p de 0.09 qui n'est pas statistiquement significatif.

- **Le grade histologique SBR :**

Les résultats de SSP en fonction du grade SBR, dans notre série, sont statistiquement significatifs avec un **P à 0. 09** les courbes de SSP se dissocie au profit des grade I et II.

Le SBR un facteur pronostique majeur (212), selon les données de la littérature, une corrélation entre survie et grade était bien établie à la suite de plusieurs études dont une large méタanalyse (210), ainsi un grade I avait une survie supérieure à un grade II et III de même les patientes avec une tumeur de grade III SBR ont un risque relatif de rechute multiplié par 4, 4 par rapport aux tumeurs grade I, c'est aussi un facteur prédictif de réponse thérapeutique, en effet un grade III est prédictif de chimio sensibilité et d'hormono-résistance.

➤ **La SSP en fonction du statut des récepteurs hormonaux :**

Dans notre étude, nos résultats ne sont pas significatifs mais nous constatons une SSP meilleure pour les patientes surexprimant les récepteurs hormonaux, toutefois les études de survie en fonction du statut RH avaient un seuil de positivité 10% tandis que dans notre étude le seuil retenu était de 1%. Selon les données de la littérature, les récepteurs hormonaux, en particulier les récepteurs des œstrogènes (ER) et les récepteurs de la progestérone (PR), sont des facteurs pronostiques importants du cancer du sein. (213) .

➤ **SSP et surexpression HER2 :**

Nos résultats montrent que les patientes HER2 + ont une SSP à 24 mois de 100 %, ceci pourrait être expliqué par le fait que le blocage HER2 en néoadjuvant a un impact positif sur le pronostic de ces patientes. Les données de la littérature suggèrent que le statut HER2 positif est un facteur pronostique important qui, en absence de traitement, est lié à une progression plus rapide de la maladie et à une réduction de la survie sans maladie (DFS) et de la SG. Les traitements anti-HER2 ont significativement améliorés les survies et les bénéfices persistent à long terme(214). Quant à la nouvelle entité des HER Low, sont encore à l'étude, **une méta analyse** publiée récemment dans le **Journal Of Clinical Oncology**, en 2023 (215) a démontré que les HER2 low sont en corrélation avec une meilleure survie sans maladie (DFS) et une meilleure survie globale(SG) par rapport à l'HER 2 Zéro quel que soit le statut RH.

➤ **SSP des cancers du sein triple négatif (TNBC) :**

Les patientes de notre étude avec une tumeur triple négatif ont un taux de SSP de 91% à 24 mois et plus. Ces cancers sont dépourvus de récepteurs hormonaux et d'expression de HER2, ce qui entraîne des options thérapeutiques limitées et un pronostic généralement plus sombre. Cependant, certains sous-types histologiques du TNBC, tels que le carcinome adénoïde kystique et le carcinome adéno-squameux de bas grade, ont une évolution relativement indolente (216).

➤ **La SSP en fonction de l'âge de la patiente :**

Plus de 50 études s'intéressant à l'âge en tant que facteur pronostique indépendant ayant inclus 64 à 58 000 patientes (209) ce qui ressort est que le cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans a certaines particularités notamment avec plus de grade SBR 3, Plus d'emboles, moins de surexpression des récepteurs hormonaux, plus de surexpression de l'HER2 et un taux de rechute locale plus important, tout ça conduit à une baisse de la survie globale et la survie sans progression (217).

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature quant au jeune âge des patientes de moins de 40 ans ont le taux de SSP le plus faible.

➤ **La SSP en fonction du KI 67:**

Le Ki 67 est associé de façon significative à la DFS en analyse multivariée, dans plusieurs essais randomisés et 2 méta-analyses avec un hazard ratio d'environ 1, 7 (IC95% 1, 56 - 1, 98)(218, 219). Dans la méta-analyse **d'Azambuja et al**, le Ki-67 a une valeur pronostic en analyse univariée pour la SSM et la SG. (220) Selon la grille de Simon (évaluation de l'utilité clinique d'un biomarqueur) et la publication de **Luporsi et al**, l'utilisation du Ki-67 comme facteur pronostic chez les patients recevant un traitement adjuvant correspond à un niveau de preuve I-B (218).

➤ **La SSP en fonction du type histologique :**

Dans notre série nous avons eu 3 cas de carcinomes de types rares dont un cas de carcinome micro-papillaire réputé pour son mauvais pronostic, cette patiente n'ayant pas obtenue une PCR toutefois n'a pas présenté une récidive ni une reprise évolutive de sa maladie et ce, après un suivi de 10 mois. Les sous-types tels que les carcinomes mucineux, tubulaires et cribiformes ont généralement un pronostic favorable, tandis que le carcinome métaplasique est associé à une évolution plus défavorable (221).

**Quant à la survie globale**, nous n'avons pas analysé cette dernière car le suivi est très court pour pouvoir se prononcer sur la survie globale de notre population d'étude.

## **6.7 Impact pharmaco-économique :**

Le calcul de l'impact pharmaco économique passe par le calcul des coûts dépensés par l'état pour un protocole ou un médicament bien déterminé, plusieurs types de coûts entre en considérations en fonction du type d'analyse souhaitée (222).

Dans notre analyse nous avons estimé les coûts directs médicaux et non médicaux dépensés pour le protocole dose dense et nous les avons comparés par rapport aux coûts estimés pour le protocole conventionnel, nous n'avons pas calculé les coûts indirects qui sont représentés par le coût des arrêts de travail, et la perte de rémunération ainsi que les coûts intangibles (cout des conséquences psychologiques et sociale du protocole...etc.)

Bien que le protocole dose dense permet une amélioration significative de la PCR des patientes et par conséquent une amélioration de leur survie, notre estimation de son coût direct était plus chère que le protocole conventionnel, chose qui était attendue et justifiée du fait de la fréquence de l'administration des cures notamment la séquence hebdomadaire par rapport au schéma conventionnel ainsi de l'utilisation systématique de facteurs de croissance granulocytaire pour la première séquence de l' AC.

Par ailleurs, nous ne pouvons calculer le ratio incrémental coût – efficacité, (ICER) pour juger et avoir une idée sur l'impact pharmaco économique de notre protocole, par rapport au protocole conventionnel du fait de l'absence de données quant à la PCR avec le schéma conventionnel dans notre étude , de ce fait nous avons calculé le rapport coût direct/ efficacité clinique du protocole dose dense seulement , cette méthode étant la plus adaptée pour notre cas (par rapport à l'estimation du rapport coût/bénéfice) effectivement, du fait d'avoir eu recours à deux déterminants avec deux unités de mesures différentes qui sont le coût direct avec son unité de mesure monétaire et la pcr comme indicateur d'efficacité avec une unité de mesure qualitative, le ratio était de 4383. 96 DA par réponse histologique complète gagnée, ce qui correspond au coût pour une réponse histologique complète gagnée, et de ce fait pour l'amélioration de la survie de nos patientes ce surcoût est justifié.

## **6.8 Point forts et limites de l'étude :**

### **6.8.1 Points forts de l'étude :**

- ✓ **Caractère multicentrique** : notre étude a été menée dans deux services distincts ce qui renforce la robustesse méthodologique et permet de valider la faisabilité du schéma dose dense dans des contextes organisationnels et humains différents ; cette dimension renforce l'extrapolabilité des résultats à d'autres structures hospitalières du pays.

- ✓ **Apport des données de vie réelle :** l'un des points forts majeurs de cette étude est qu'elle a été menée dans un contexte clinique réel. Contrairement aux essais cliniques randomisés qui ont des protocoles stricts et souvent des critères d'inclusion rigides, cette étude reflète la diversité des patientes vues en pratique quotidienne, ce qui permet d'apporter des données cruciales sur l'efficacité et la tolérance du protocole dose dense dans les conditions proches de celle rencontrées en pratique courante et propres à notre région.
- ✓ **Caractère prospectif de l'étude :** l'étude est prospective, ce qui constitue un atout méthodologique important. En suivant les patientes de manière prospective, ça nous a permis de recenser des données actualisées et précises sur la toxicité, l'efficacité et l'observance au fur et à mesure de son administration.
- ✓ **Uniformité du protocole thérapeutique :** malgré le caractère multicentrique de l'étude, le même protocole de chimiothérapie a été appliqué à l'ensemble des patientes, ce qui renforce la cohérence des résultats et limite les biais liés à la variabilité des pratiques.

#### **6.8.2 Limites de l'étude :**

- ✓ **Taille de l'échantillon :** la taille restreinte de l'échantillon constitue une limite méthodologique, bien qu'elle soit représentative et n'entrave pas la validité des résultats obtenus dans ce cadre, appelle à la réalisation d'études complémentaires dans les autres régions du pays pour pouvoir comparer ainsi nos résultats. Le potentiel de l'inclusion des patientes présentant un cancer du sein non métastatique pouvait être bien supérieur au nombre de cas de notre série, toutefois nous continuons à recevoir des patientes opérées d'emblée et adressées à l'établissement de la prise en charge sans qu'elles n'étaient préalablement présentées aux réunions de concertations pluridisciplinaires de l'établissement, ce qui a limité considérablement notre échantillon.
- ✓ **Absence de bras comparateur :** constitue une limite méthodologique, le caractère mono bras de notre étude ne nous permet pas d'apporter des résultats directement comparables aux schémas conventionnelles propre à notre région, il faudrait de ce fait une étude locale randomisée pour pouvoir mieux comparer avec les schémas conventionnels.

- ✓ **Limites matérielles** : effectivement, le manque de moyens matériels tel que les clips de repérage notamment en milieu étatique et les RDV éloignés des IRM mammaires et de la radiothérapie externe a limité considérablement la proposition d'une chirurgie conservatrice pour nos patientes qui en étaient candidates. De même, l'absence de données anatomopathologiques, concernant le pourcentage des Tils sur les prélèvements de micro-biopsie, a aussi limité notre analyse par rapport aux facteurs prédictifs de la réponse histologique,
- ✓ **Absence des données à long terme** : le suivi est limité à la période de l'étude sans évaluation des résultats à long terme ce qui limite les données de survie globale de même de la toxicité au long court.

## **CHAPITRE VII : CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

## **7 CONCLUSION ET PERSPECTIVES :**

### **7.1 Conclusion :**

L'approche néoadjuvante dans le cancer du sein a considérablement évolué ces dernières années, et l'intensification des schémas de chimiothérapie avec le protocole dose dense s'est avérée une stratégie efficace notamment pour les sous types tumoraux agressifs.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire est le meilleur moyen d'évaluation de l'efficacité d'un protocole de chimiothérapie en néoadjuvant, sachant que l'obtention d'une réponse histologique complète (pCR), définie par l'absence de tout reliquat infiltrant sur le sein et les ganglions (pT0/is N0), a une grande valeur pronostique notamment dans les cancers du sein triples négatifs, avec une amélioration de la survie.

Notre étude représente la première série prospective algérienne ayant évalué le protocole dose dense en néoadjuvant dans le cancer du sein non métastatique, il en ressort que le taux de la réponse histologique complète, dans la population globale était de 43.9% , proche de celui retrouvé dans les études internationales du dose dense, il était encore plus élevé essentiellement pour les sous types tumoraux agressifs tels que les triples négatifs avec un taux à 56.3% et les HER 2 positifs avec un taux à 52.9% ce qui souligne l'intérêt de ce schéma chez ce groupe de patientes.

De plus, notre étude a mis en évidence certains facteurs pouvant être associés d'une manière statistiquement significative à une réponse histologique complète tels que :

L'âge des patientes de moins de 50 ans chez la population globale et de moins de 40 ans chez la population HER 2 +. Le surpoids et l'obésité ont été associés à une diminution du taux de PCR, suggérant une influence possible de l'état métabolique sur l'efficacité du protocole. Un index de prolifération KI 67 de plus de 20% semble être un facteur prédictif d'une bonne réponse thérapeutique et que le stade initial de la maladie est ressorti comme facteur prédictif essentiellement pour les triples négatifs et pour les patientes avec une infiltration ganglionnaire initiale pour le taux de PCR ganglionnaire.

Ces résultats renforcent la stratégie de l'indication du protocole dose dense pour les sous types triples négatifs et les patientes HER2 + à haut risque (âge jeune et infiltration ganglionnaire), et que l'identification de biomarqueurs prédictifs et la prise en compte des caractéristiques individuelles sont essentielles pour affiner sa place dans la prise en charge de nos patientes.

En ce qui concerne la tolérance du protocole dose dense, notre étude a démontré que ce schéma est globalement bien toléré, la principale toxicité observée était hématologique, toutefois, l'incidence des neutropénies, notamment fébriles, était bien plus basse que celle observée avec les schémas conventionnels et ceci grâce à une prophylaxie primaire par les facteurs de croissance granulocytaire.

Les autres effets secondaires non hématologiques tel que les nausées, vomissements et mucites demeurent comparables à ceux observés avec les schémas conventionnels, toutefois la neuropathie périphérique était plus fréquente et a été observée exclusivement lors de la séquence du Paclitaxel, mais n'ayant pas entravé la poursuite du protocole. La majorité des grades étaient entre 1 et 2.

Un autre aspect essentiel à considérer dans l'évaluation du schéma dose dense est l'observance thérapeutique. Malgré la fréquence accrue des séances de chimiothérapie, notamment la séquence hebdomadaire, nos patientes ont maintenu une excellente assiduité à leurs rendez-vous. Cette bonne observance témoigne d'une accessibilité du protocole en pratique clinique, probablement facilitée par une information claire sur les objectifs thérapeutiques attendus. Le respect des délais inter-cures a été possible dans la majorité des cas, sans retards majeurs. Ces données suggèrent que la contrainte organisationnelle induite par le schéma dose dense ne constitue pas un frein à la faisabilité de ce protocole.

## **7.2 Recommandations et perspectives à l'échelle locale :**

À l'issue de notre étude, nous pouvons proposer certaines recommandations :

### **➤ Pour la pratique clinique :**

- Encourager l'utilisation du protocole dose dense, notamment chez les patientes avec un cancer du sein triple négatif, et les patientes jeune de moins de 40 ans et/ou avec infiltration ganglionnaire pour les HER 2 positifs, en raison des taux élevés de réponse pathologique complète observés
- Intégrer une évaluation systématique des facteurs clinico- anatomopathologiques qui peuvent être associés à une bonne réponse histologique tels que l'âge jeune de moins de 50 ans (moins de 40 ans pour les HER2+), le stade clinique, afin de mieux sélectionner les patientes candidates à ce protocole.
- Surveiller et accompagner les patientes en surpoids ou obèses qui présentent un risque de non-réponse thérapeutique, avec un soutien nutritionnel dès le début de la prise en charge.

- Assurer un soutien hématologique optimal avec l'utilisation systématique des facteurs de croissance granulocytaire pour permettre l'administration complète du protocole sans retard ni réduction des doses.

➤ **Pour les équipes multidisciplinaires :**

- Renforcer les réunions de concertations pluridisciplinaires pour individualiser la stratégie thérapeutique en tenant compte des données bio moléculaires, cliniques et du contexte social.
- Favoriser la présence des équipes de nutrition, de psycho-oncologues et d'éducation thérapeutique dans les différents centres d'oncologie médicale pour une meilleure observance et efficacité du protocole dose dense.

➤ **Pour les responsables de la santé publique et de la formation continue :**

- Réintégrer le protocole dose dense comme option dans le guide thérapeutique national, notamment pour les triples négatifs, et les patientes de moins de 40 ans et/ou avec infiltration ganglionnaire pour les HER2 +
- Mettre en place des programmes d'information et de formation pour les personnels afin de diffuser les bonnes pratiques liées à l'utilisation du protocole dose dense en néoadjuvant.

➤ **Perspectives pour la recherche clinique :**

- ✓ **1<sup>er</sup> axe de recherche : l'optimisation du schéma dose dense avec l'immunothérapie pour les TNBC :**

Une des voies les plus prometteuses est l'association des protocoles de chimiothérapie à l'immunothérapie, notamment pour les triples négatifs, sachant qu'actuellement, en 2024/2025, le schéma Keynote 522 « 4AC -4Paclitaxel Carboplatine toutes les trois semaines + Pembrolizumab » est le schéma recommandé pour cette population, il serait alors intéressant d'étudier l'association de l'immunothérapie avec un schéma dose dense, l'hypothèse principale de la supériorité de cette association est que la chimiothérapie dose dense pourrait améliorer le taux de PCR obtenu avec le schéma conventionnel de 21 jours.

Par ailleurs d'autres axes de recherche méritent d'être approfondis :

- ✓ **2<sup>eme</sup> axe de recherche : Optimisation de la sélection des patientes :**

L'un des principaux défis du protocole dose dense en néoadjuvant est d'identifier les patientes qui bénéficieront le plus de cette intensification, nos résultats ont montré que certains facteurs cliniques et biomoléculaires influencent la PCR, notamment le KI67 élevé et le type moléculaire. D'autres biomarqueurs méritent d'être étudiés tels que :

**Le rôle de l'infiltrat lymphocytaire T « Tils » :** l'évaluation de la densité des lymphocytes infiltrants la tumeur dans le micro-environnement tumoral pourrait être intégrée et étudiée pour prédire la réponse aux traitements (8,223).

**L'impact des facteurs métaboliques sur la réponse thérapeutique :** nos résultats ont montré que le surpoids et l'obésité étaient associés à un faible taux de PCR, ce qui soulève la question de l'impact des facteurs métaboliques sur l'efficacité du protocole dose dense. En effet, plusieurs études récentes ont suggéré que l'insulinorésistance et l'inflammation chronique associées à l'obésité pourraient altérer la réponse à la chimiothérapie ; il serait pertinent d'explorer comment une prise en charge nutritionnelle et métabolique optimisée pourrait améliorer l'efficacité du protocole dose dense.

✓ **3eme axe de recherche : Suivi dynamique et adaptation précoce du traitement :**

L'un des défis actuels du traitement néoadjuvant est d'évaluer précocement la réponse tumorale afin d'adapter la stratégie thérapeutique en temps voulu, et pour cela plusieurs perspectives sont pertinentes notamment :

**L'utilisation de biopsie liquide :** l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ct ADN) s'est intégrée dans plusieurs localisations de cancer, et a fait l'objet de plusieurs recherches internationales (224). Cette analyse pourrait permettre un suivi dynamique de la réponse tumorale sous chimiothérapie dose dense dans les cancers du sein en néoadjuvant et d'ajuster ainsi le traitement en cas de réponse insuffisante ou de non-réponse.

**Technique d'imagerie couplée à l'intelligence artificielle :** plusieurs équipes internationales de recherche se sont intéressés à l'intelligence artificielle et son intégration dans la prise en charge des cancers du sein (225). L'intégration de cette dernière à l'imagerie notamment à l'échographie mammaire pourrait être une piste intéressante pour prédire la réponse histologique précoce et permettre ainsi une désescalade thérapeutique chez les bonnes répondeuses, ou au contraire en cas de persistance du reliquat tumoral à l'imagerie de renforcer le protocole.

## **CHAPITRE VIII : RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. mai 2024;74(3):229-63.
2. Réseau national des registres des cancers, INSP. Algérie . 2020.
3. Réseau national des registres des cancers ,INSP. Algérie. 2022
4. Cirier J, Body G, Jourdan ML, Bedouet L, Fleurier C, Pilloy J, et al. Impact de la réponse histologique complète à la chimiothérapie néo-adjuvante pour cancer du sein selon le sous-type moléculaire. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. oct 2017;45(10):535-44.
5. Wang L, Zhang Y, He Y, Li J, Wang T, Xie Y, et al. Impact of dose-dense neoadjuvant chemotherapy on pathologic response and survival for HER2-positive breast cancer patients who receive trastuzumab. Npj Breast Cancer. déc 2021;7(1):75.
6. Lopez QW. Évaluation de la réponse aux traitements et détermination de facteurs prédictifs et pronostiques dans le cancer du sein luminal (récepteurs hormonaux positifs/HER2) :222.
7. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2017;35(10):1049-60.
8. Ollier AS. Valeur prédictive et pronostique de l'infiltrat lymphocytaire chez les patientes ayant une chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein HER2 positif. :45.
9. Food and Drug Administration. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer. Silver Spring (MD): FDA; 2020.
10. Saintigny P, Assouad S, Gligorov J, Selle F, Roché H, Breau JL, et al. Dose density and dose intensity in the treatment of breast cancer. Bull Cancer (Paris). 1 janv 2005;91 Suppl 4:S244-53.
11. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol. 15 nov 2003;21(22):4165-74.
12. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. J Clin Oncol. 1 juin 2023;41(16\_suppl):10528-10528.
13. Shang C, Xu D. Epidemiology of Breast Cancer. Oncologie. 2022;24(4):649-63.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

14. Organisation mondiale de la Santé. Cancer du sein. Genève: OMS; 2024.
15. Igitaneza PC, Omondi LA, Nikuze B, Uwayezu MG, Fitch M, Niyonsenga G. Cancer du sein chez les Rwandaises en âge de procréer du district sud de Kayonza : facteurs influençant les pratiques de dépistage. *Can Oncol Nurs J*. 22 juill 2021;31(3):258-65.
16. Houmada A, Souadka A, Souadka A. Long term oncologic results of the largest North African database of women operated for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1 févr 2023;49(2):e78-9.
17. Adeloye D, Sowunmi OY, Jacobs W, David RA, Adeosun AA, Amuta AO, et al. Estimating the incidence of breast cancer in Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. juin 2018;8(1):010419.
18. Zemni I, Kacem M, Dhouib W, Bennasrallah C, Hadhri R, Abroug H, et al. Breast cancer incidence and predictions (Monastir, Tunisia: 2002–2030): A registry-based study. Sharma GA, éditeur. PLOS ONE. 26 mai 2022;17(5):e0268035.
19. Azadnajafabad S, Saeedi Moghaddam S, Mohammadi E, Rezaei N, Rashidi MM, Rezaei N, et al. Burden of breast cancer and attributable risk factors in the North Africa and Middle East region, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Oncol*. 2023
20. Ferma Nafaa1 MH. Incidence, trends and geographical variation of breast cancer in the eastern, southeast region of Algeria (2014-2018). *Algerian Journal Of health Science* . Vol 4Num 2 (2022) 168-180
21. Réseau des registres des cancers Est- Sud Est - INSP-Algérie. 2021.
22. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 1 juill 2019;20(7):2015-20.
23. Olorunfemi G, Libhaber E, Ezechi OC, Musenge E. Population-based temporal trends and ethnic disparity in breast cancer mortality in South Africa (1999-2018): Joinpoint and age-period-cohort regression analyses. *Front Oncol*. 3 févr 2023;13:1056609.
24. Pizzato M, Santucci C, Parazzini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality patterns in selected Northern and Southern African countries. *Eur J Cancer Prev*. mai 2024;33(3):192.
25. Cherif A, Dhaouadi S, Osman M, Hsairi M. Breast Cancer burden in Tunisia: situation in 2017 and projections by 2030. *Eur J Public Health*. 1 nov 2019;29(Suppl 4):ckz186.232.
26. Smaili F, Boudjella A, Dib A, Braikia S, Zidane H, reggad R, et al. Brecareal study , epidemiology of breast cancer in women based on diagnosis data from oncologists and senologists in Algeria. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;25:100220.
27. Institut National des cancers, France, 2023

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

28. Masson E. Le cancer du sein chez la femme de l'Afrique sub-saharienne : état actuel des connaissances. Bull Cancer. 2023.
29. Sahraoui G, Khanchel F, Chelbi E. Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. Pan Afr Med J. 5 janv 2017;26:11.
30. Mahjoub N, Salem KB, Mokrani A, Mansouri H, Achour L, Chraiet N, et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie Epidemiological and anatomopathological profil of breast cancer in the region of North-West of Tunisia. Tunis Med. 2021;99.
31. Mous A. Breast cancer in young women under 30 years old in western Algeria: experience of radiotherapy oncology department of cancer center Tlemcen. In: Pathology. London: BMJ Publishing Group; 2022. p. A366.3–A367.
32. A modern view of the role of genetic factors in the etiopathogenesis of breast cancer. Usp Mol Onkol. 28 juin 2024;11(2):50-62.
33. Edward. L'importance des antécédents familiaux en matière de cancer du sein. Boulogne-Billancourt: Predilife; 2021
34. Institut national du cancer. Panorama des cancers en France. Boulogne-Billancourt: INCa; 2023.
35. Liu L, Hao X, Song Z, Zhi X, Zhang S, Zhang J. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. Sci Rep. 18 mars 2021;11(1):6360.
36. Negri E, Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F. Family history of cancer and risk of breast cancer. Int J Cancer. 1997;72(5):735-8.
37. The influence of family history on the incidence of breast cancer. Kitakanto Med J. 1 sept 1987;37(5):465-7.
38. Family history and bilateral primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1 janv 1985;5(2):201-5.
39. Ogimoto I, Shibata A, Fukuda K. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research 1997 Recommendations: applicability to digestive tract cancer in Japan. Cancer Causes Control. 1 janv 2000;11(1):9-23.
40. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. médecine/sciences. 1 févr 2005;21(2):175-80.
41. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol. mars 2001;2(3):133-40.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

42. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet.* 11 oct 1997;350(9084):1047-59.
43. Satish S, Moore JF, Littlefield JM, Bishop IJ, Rojas KE. Re-Evaluating the Association Between Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *Breast Cancer Targets Ther.* mars 2023;Volume 15:227-35.
44. Pearlman MD. Exogenous Hormones and Breast Cancer Risk: Contraception, Menopausal Hormone Therapy, and Breast Cancer Survivors. *Clin Obstet Gynecol.* Vol. 65. 2022 p. 510-23.
45. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Anderson BO, Porter PL. The Relation of Reproductive Factors to Mortality From Breast Cancer: *Obstet Gynecol Surv.* sept 2002;57(9):565-6.
46. Ursin G, Bernstein L, Lord SJ, Karim R, Deapen D, Press MF, et al. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer.* août 2005;93(3):364-71.
47. Anderson WF. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast Cancer Res Treat.* 1 janv 2013;137(2):579-87.
48. Shantakumar S, Terry MB, Teitelbaum SL, Britton JA, Millikan RC, Moorman PG, et al. Reproductive factors and breast cancer risk among older women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102(3):365-74
49. Toronto.. Facteurs de risque du cancer du sein. *Société canadienne du cancer.* 2024.
50. Houda D, Ezzahra IF, Karima B, Abdelatif benider, Driss R. Habitudes toxiques et comportements alimentaires de 305 cas du cancer du sein colligés au centre Mohammed VI pour les traitements des cancers de Casablanca. *Pan Afr Med J.* 1 juin 2020;36:51.
51. Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Environ Med.* 1 mars 1995;37(3):336-48.
52. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med.* 1 mars 1996;53(3):145-56.
53. Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am J Ind Med.* 1 juill 1999;36(1):48-53.
54. Environmental risk factors of breast cancer. *Scand J Work Environ Health.* 1 févr 1998;24(1):3-7.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

55. Hofvind S, de Wolf CJM. Screening programmes for breast cancer in Europe. In: Hogg P, Kelly J, Mercer C, editors. Digital Mammography: A Holistic Approach. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 67–74.
56. Chappuis PO. Un dépistage du cancer du sein différent de celui de la population générale: pour quelles femmes et avec quelles mesures? Rev Med Suisse. 2006;2(66):1296–9. doi:10.53738/REVMED.2006.2.66.1296.
57. Chappuis PO. Risk assessment and management strategies in hereditary breast cancer. Ann Oncol. 2020;31(5):589–95.
58. Taourel P, Pages E, Thomassin-Naggara I, Verheyden C, Millet I. Tomosynthèse et dépistage du cancer du sein. Imag Femme. 1 mars 2018;28(1):19-28.
59. Kossaï M, Penault-Llorca F. Kossaï, M., & Penault-Llorca, F. (2023). Actualités en anatomie et cytologie pathologiques dans le cancer du sein. Revue Francophone des Laboratoires, 557, 44–50. Rev Francoph Lab. 1 déc 2023;2023(557):44-50.
60. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spryatos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer. 1989 Nov 1;64(9):1914-21.
61. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. Anticancer Res. 1 janv 1998;18:571-6.
62. Séverine Lahaye Guiu Lahaye. Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant. Cancer. Université de Franche-Comté, 2015. Français. ffNNT : 2015BESA3012ff. fftel-01444780f
63. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. déc 2020;31(12):1623-49.
64. Cottu P, Delaloge S, Gligorov J, coordonnateurs. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2021-2022. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN – SENORIF 2021-2023. [S.l.] : Institut Curie, Gustave Roussy, AP-HP ; 2021.
65. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. J Cell Physiol. juill 2018;233(7):5200-13.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

66. Guides thérapeutiques algériens en oncologie médicale, V9, 2022.
67. Farsi A. Profil épidémiologique, pathologique et évolutif du cancer du sein chez la femme. Ouargla: Université Kasdi Merbah; 2022.
68. Jahanmohan JP. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. Thèse de doctorat, Université de Blida 1 ; 2020.
69. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. mars 2011;144(5):646-74.
70. Valedella. Breast cancer symptoms [illustration]. 2016.
71. Loghitha S, Preethi S, Sivakumar J. Breast cancer detection using watershed and back propagation algorithm. In: Proceedings of the 2024 5th International Conference on Innovative Trends in Information Technology (ICITIIT); 2024 Mar 15–16; Kottayam, India. p. 740–748.
72. Menon SP, Naik P, Srikanteshwara R. Breast cancer diagnosis through microcalcification. In: Hemanth DJ, éditeur. *Computational Intelligence and Modelling Techniques for Disease Detection in Mammogram Images*. Amsterdam: Academic Press; 2023. p. 151-175.
73. Guennoun A, Krimou Y, Bouchikhi C, Mamouni N, Errarhay S, Banani A. Corrélation radio-histologique des lésions mammaires ACR4: à propos de 181 cas et revue de la littérature. Pan Afr Med J. 2 mars 2018;29:140.
74. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. Eur Radiol. 2010;20(3):734-42.
75. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. févr 2024;35(2):159-82.
76. Cardoso MJ, Wyld L, Rubio IT, Leidenius M, Curigliano G, Cutuli B, et al. Corrigendum to “EUSOMA position regarding breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) and the use of textured implants” [Breast 44 (April 2019) 90–93]. The Breast. déc 2019;48:102.
77. Gh L, Mr S, Ld B, Cl P, Dl W, Ae G. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2 oct 2017

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

78. Giuliano AE, Ballman KV, McCall LM, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Dec 12;318(10):918–26.
79. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargent M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay J-R, Zgajnar J, Galati H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 Investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):297–305.
80. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):1303-10.
81. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow-up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla—Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Apr;43(4):672-9.
82. Hessler LK, Molitoris JK, Rosenblatt PY, Bellavance EC, Nichols EM, Tkaczuk KHR, et al. Factors Influencing Management and Outcome in Patients with Occult Breast Cancer with Axillary Lymph Node Involvement: Analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 1 oct 2017;24(10):2907-14.
83. Jamil T, Tarar JM, Nasir F, Zahid MM, Ali A. The Risks of Early Complications from Level II Axillary Clearance in Modified Radical Mastectomy: Level II Axillary Clearance in Modified Radical Mastectomy. *Pak J Health Sci*. 31 juill 2024;120-4.
84. Procházka V. Incidence of postoperative complications in patients with breast cancer depending on the type of drain. *Perspectives in Surgery*. January 15, 2023;102(1):17-22.
85. Adwall L, Hultin H, Mani M, Norlén O. Prospective Evaluation of Complications and Associated Risk Factors in Breast Cancer Surgery. Franco P, éditeur. *J Oncol*. 17 sept 2022;2022:1-8.
86. Haque W, Butler EB, Teh BS. Personalized Radiation Therapy for Breast Cancer. *Curr Oncol*. mars 2024;31(3):1588-99.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

87. Maraldo MV, Offersen BV. Radiotherapy for breast cancer. Ugeskr Læg. 18 mars 2024;186:1-7.
88. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. Lancet Lond Engl. 25 nov 2023;402(10416):1991-2003.
89. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 23 mai 2020;395(10237):1613-26.
90. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. Lancet Oncol. janv 2022;23(1):e21-31.
91. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 1 oct 2020;38(28):3261-72.
92. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet. nov 2011;378(9804):1707-16.
93. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 1 janv 2015;16(1):47-56.
94. Strnad V, Yashar C. Breast brachytherapy. Brachytherapy. 1 sept 2021;20(5):976-83.
95. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet. sept 2017;390(10099):1048-60.
96. Poortmans P, Collette C, Correa C, Dearnaley D, Desmedt F, Earl HM, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35.
97. Anaïs Lasnier. Le cancer du sein : physiopathologie, prédispositions génétiques et stratégies thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2023. ffdumas-04425205f

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

98. Baker J, Ajani J, Scotté F, Winther D, Martin M, Aapro MS, von Minckwitz G. Docetaxel-related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs.* 2009;13(1):49–59. doi:10.1016/j.ejon.2008.10.003.
99. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *The Breast.* avr 2012;21(2):142-9.
100. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol.* nov 2009;6(11):638-47.
101. Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Paclitaxel chemotherapy: from empiricism to a mechanism-based formulation strategy. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(2):107-14.
102. Baker SD, Sparreboom A, Verweij J. Clinical Pharmacokinetics of Docetaxel. *Clin Pharmacokinet.* 1 mars 2006;45(3):235-52.
103. Schellens JHM. Capecitabine. *The Oncologist.* 1 févr 2007;12(2):152-5.
104. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: A unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. *Ann Oncol.* janv 1999;10(1):47-52.
105. Saint-Paul-de-Vence. « Cancers du sein » : recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. *Oncologie.* 2005 Aug;7(5):342-79.
106. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997 Jul;15(7):2483-93.
107. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 15 août 2002;95(4):681-95.
108. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7): 831-9.
109. Houvenaeghel G, De Nonneville A, Cohen M, Sabiani L, Buttarelli M, Charaffe E, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Pathologic response rates but not tumor size, has an independent prognostic impact on survival. *Cancer Med.* févr 2024;13(3):e6930.
110. Omar A, Kabildina N, Kruk E, Telmanov A, Kabildin Zh. Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Oncol Radiol Kazakhstana.* 2023 Jun 29;68(2):53-8.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

111. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2127–35. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8
112. Zhu K, Yang X, Tai H, Zhong X, Luo T, Zheng H. HER2-targeted therapies in cancer: a systematic review. *Biomark Res.* 2 févr 2024;12(1):16.
113. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet.* 30 janv 2010;375(9712):377-84.
114. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 20;28(12):2024–31. doi:10.1200/JCO.2009.23.8451.
115. Haute Autorité de Santé (HAS). *PERJETA (pertuzumab) – Extension d'indication en traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2-positif à haut risque de récidive. Avis n°3, CT-17416.* Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
116. Zimmerman BS, Esteva FJ. Next-Generation HER2-Targeted Antibody–Drug Conjugates in Breast Cancer. *Cancers.* janv 2024;16(4):800.
117. Morganti S, Marra A, De Angelis C, Toss A, Licata L, Giugliano Federica, et al. PARP Inhibitors for Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA Oncol.* 1 mai 2024;10(5):658-70.
118. Daly GR, AlRawashdeh MM, McGrath J, Dowling GP, Cox L, Naidoo S, et al. PARP inhibitors in breast cancer: a short communication. *Curr Oncol Rep.* 2024;26(1):23.
119. Wekking D, Leoni VP, Lambertini M, Dessì M, Pretta A, Cadoni A, et al. CDK4/6 inhibition in hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: Biological and clinical aspects. *Cytokine Growth Factor Rev.* févr 2024;75:57-64.
120. Royce M, Osgood C, Mulkey F, Bloomquist E, Pierce WF, Roy A, et al. FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 10 avr 2022;40(11):1155-62.
121. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(1):23–34.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

122. Krishnan J, Patel A, Roy AM, Alharbi M, Kapoor A, Held N, et al. Real-world efficacy and adverse events of neoadjuvant immunotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer: A multi-center experience. *J Clin Oncol.* 1 juin 2024;42(16\_suppl):e23293-e23293.
123. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Research.* 1988;48(24 Pt 1):7067-7071.
124. Reinisch M, Ataseven B, Kümmel S. Neoadjuvant Dose-Dense and Dose-Intensified Chemotherapy in Breast Cancer - Review of the Literature. *Breast Care.* 2016;11(1):13-20.
125. Bayraktar S, Arun B. Dose-Dense Chemotherapy for Breast Cancer: Dose-Dense Chemotherapy for Breast Cancer. *Breast J.* mai 2012;18(3):261-6.
126. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, von Koch F, Conrad U, Fett W, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel ± darbepoetin alfa in primary breast cancer--results at the time of surgery. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2011;22(9):1988-98.
127. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly Paclitaxel Improves Pathologic Complete Remission in Operable Breast Cancer When Compared With Paclitaxel Once Every 3 Weeks. *J Clin Oncol.* 2005.06.232
128. Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, Hortobagyi GN, Russell CA, Royce ME, et al. Phase III Comparison of Standard Doxorubicin and Cyclophosphamide Versus Weekly Doxorubicin and Daily Oral Cyclophosphamide Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor As Neoadjuvant Therapy for Inflammatory and Locally Advanced Breast Cancer: SWOG 0012. *J Clin Oncol.* 10 mars 2011;29(8):1014-21.
129. Wang X, Wang J, He Y, Li J, Wang T, Ouyang T, et al. Observation Effectiveness of Dose-Dense Neoadjuvant Anthracycline Sequential Weekly Paclitaxel for Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* juin 2023;23(4):423-30.
130. Brown T, Sykes D, Allen AR. Implications of Breast Cancer Chemotherapy-Induced Inflammation on the Gut, Liver, and Central Nervous System. *Biomedicines.* 13 févr 2021;9(2):189.
131. Lanza O, Ferrera A, Reale S, Solfanelli G, Petrungaro M, Tini Melato G, et al. New Insights on the Toxicity on Heart and Vessels of Breast Cancer Therapies. *Med Sci.* 25 mai 2022;10(2):27.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

132. Tesfaye TC, Mekonnen GB, Abebe RB, Teferi ET, Alemu BK, Bizuneh MM. Hematologic toxicities and its determinants among breast cancer patients treated with doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel regimen in cancer centers: retrospective cohort study. *In Review*. 2023.
133. Staudigl C, Seifert M, Tea MK, Pfeiler G, Fink-Retter A, Fritzer N, et al. Abstract P1-15-10: Chemotherapy-Induced Neutropenia in Breast Cancer Patients Receiving Sequential Anthracycline and Taxane Chemotherapy: An institutional experience. *Cancer Res*. 15 déc 2012;72(24\_Suppl) P1-15-10.
134. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 21;2017(11):CD012873.
135. Soubeyran P. Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *JCO* 2011;29:Abs9001.
136. Qumsiyeh E, Bakir-Gungor B, Yousef M. Classification of breast cancer molecular subtypes with grouping-scoring-modeling approach that incorporates disease-disease association information. In: 2024 32nd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU); 2024 May 15–17; Mersin, Turkey. p. 1–4.
137. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 10 juill 2018;36(20):2105-22.
138. Bouaalloucha S, Asmouki H, Soummani A. Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech. 2012;(70).
139. Phuong NTM, Phuc PD, Tien NNM, Tam PM. Treatment outcomes of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense AC-T regimen for patients with stage II, III breast cancer. *J Clin Med Pharm*. 2022 Dec;17(TA):1640.
140. Von Minckwitz G, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Merkle E, et al. Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPARDUO Study of the German Breast Group. Caputo A, éditeur. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2005;23:2676-85.
141. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-Dense Chemotherapy in Nonmetastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 15 déc 2010;102(24):1845-54.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

142. Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *Eur J Cancer.* juill 2014;50(10):1808-18.
143. Fuhrman BJ, Moore SC, Byrne C, Makhoul I, Kitahara CM, Berrington De González A, et al. Association of the Age at Menarche with Site-Specific Cancer Risks in Pooled Data from Nine Cohorts. *Cancer Res.* 15 avr 2021;81(8):2246-55.
144. Toss A, Grandi G, Cagnacci A, Marcheselli L, Pavesi S, De Matteis E, et al. The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. *Oncotarget.* 7 févr 2017;8(6):9144-54.
145. McDonald JA, Liao Y, Knight JA, John EM, Kurian AW, Daly M, et al. Pregnancy-Related Factors and Breast Cancer Risk for Women Across a Range of Familial Risk. *JAMA Netw Open.* 26 août 2024;7(8):e2427441.
146. Krum-Hansen S, Wiik AB, Olsen KS, Lukic M, Paulsen RH, Lund E. Parity and cumulative incidence rates of breast cancer in the Norwegian Woman and Cancer Study (NOWAC). *Epidemiology;* 2024.
147. Lund E, Busund LR, Holden L. Curvilinear incidence models for parity in the entire fertility range for cancers of the breast, ovary, and endometrium: A follow-up of the Norwegian 1960 Census. *Int J Cancer.* 3 janv 2025;ijc.35312.
148. Henouda S, Bensalem A, Rouabah L. Breast carcinoma in women 40years of age or younger: epidemiologic profile in series of 135cases from Algerian Eastern. *World J Pharm Res.* 2015;4:38-56.
149. Kakudji BK, Mwila PK, Burger JR, Du Plessis JM, Naidu K. Breast cancer molecular subtypes and receptor status among women at Potchefstroom Hospital: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2021;38:85.
150. Zingue S, Atenguena EO, Zingue LL, Tueche AB, Njamen D, Nkoum AB, et al. Epidemiological and clinical profile, and survival of patients followed for breast cancer between 2010 and 2015 at the Yaounde General Hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2021;39:182.
151. Srivastava NK, Singh S, Mohanty D, Hussain N. Clinicopathological profile of breast cancer from Chhattisgarh India: A single-center hospital-based study. *J Fam Med Prim Care.* sept 2023;12(9):1923.
152. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997 Oct 11;350(9084):1047-59.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

153. Kalliosaari M, Rikkonen T, Sund R, Tuppurainen M. Effect of self-rated work burden, family history and HRT on postmenopausal breast cancer risk – population based 25-year follow-up study. *SSRN*. 2023.
154. Barcroft JF, Galazis N, Jones BP, Getreu N, Bracewell-Milnes T, Grewal KJ, et al. Fertility Treatment and Cancers—The Eternal Conundrum: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. juin 2021;76(6):343.
155. Van Den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, Kortman M, Laven JSE, Van Santbrink EJP, et al. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 19 juill 2016;316(3):300.
156. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet*. mai 2003;72(5):1117-30.
157. Chakrabarti S. Familial Breast Cancer. In: Dev B, Joseph LD, editors. *Holistic Approach to Breast Disease*. Singapore: Springer Nature; 2023. p. 455–64.
158. Fouhi ME, Benider A, Gaëtan KZA, Mesfioui A. Profil épidémiologique et anatomo-pathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *Pan Afr Med J*. 9 sept 2020;37:41.
159. Nguyen NT, Quang LH, Nguyen NN. Results response of neoadjuvant chemotherapy for stage III breast carcinoma at Viet Nam National Cancer Hospital. *Biomed Res Ther*. 30 nov 2024;11(11):6923-31.
160. Ben Gobrane H, Fakhfakh R, Rahal K, Ben Ayed F, Maalej M, Ben Abdallah M, Achour N, Hsairi M. Pronostic du cancer du sein à l’Institut de Carcinologie Salah Azaïz de Tunis. *East Mediterr Health J*. 2007 Mar-Apr;13(2):309–18
161. Untch M, Möbus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I, et al. AGO-1 Trial. Intensive Dose-Dense Compared With Conventionally Scheduled Preoperative Chemotherapy for High-Risk Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 juin 2009;27(18):2938-45.
162. Manfrin E, Remo A, Pancione M, Cannizzaro C, Falsirollo F, Pollini GP, et al. Comparison Between Invasive Breast Cancer With Extensive Peritumoral Vascular Invasion and Inflammatory Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1 sept 2014;142(3):299-306.
163. Imane Dehmani. Épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans pris en charge au CHU Amiens Picardie : éléments de réponse quant à l’intérêt d’un dépistage du cancer du sein plus précoce. *Gynécologie et obstétrique*. 2022. ffdumas-04053743f

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

164. Kovalenko EI, Zhulikov YaA, Artamonova EV, Khoroshilov MV, Petrovskiy AV, Denchik DA, et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial. *Med Alph.* 29 juin 2023;(10):11-7.
165. Hammas MH. Evaluation of hormonal immunostaining and HercepTest in breast cancer [thesis]. Fes: Sidi Mohammed Ben Abdellah University, Faculty of Medicine and Pharmacy; 2009.
166. Limaïem F, Bouraoui S. Carcinome micropapillaire invasif: une tumeur mammaire rare et aggressive. *Pan Afr Med J.* 9 sept 2021;40:29.
167. Walczak M, Halon A, Rusinek D, Kmiecik K, Matkowski R, Nowak-Markwitz E. Medullary breast cancer is a predominantly triple-negative breast cancer: histopathological analysis and comparison with invasive ductal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Apr;192(2):405-415.
168. Kalilab S. Itinéraire global de prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein. Guide clinique. Centre Hospitalier Wallonie Picarde; 2022.
169. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, et al. Assessment of Methods for Tissue-Based Detection of the HER-2/neu Alteration in Human Breast Cancer: A Direct Comparison of Fluorescence In Situ Hybridization and Immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* nov 2000;18(21):3651-64.
170. Nyqvist-Streng J, Helou M, Helou K, Chamalidou C, Kovács A, Parris TZ. The prognostic value of changes in Ki67 following neoadjuvant chemotherapy in residual triple-negative breast cancer: a Swedish nationwide registry-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2025 Jan 12.
171. Sato K, Yamaguchi M, Ishida T. Triple Negative and Younger Cases in Breast Cancer Showed Higher Ki-67 Proliferation Index, Nuclear Grade and Histological Grade. *Nihon Gekakei Rengo Gakkaishi J Jpn Coll Surg.* 2013;38(4):721-5.
172. Chica-Parrado MR, Godoy-Ortiz A, Jiménez B, Ribelles N, Barragan I, Alba E. Resistance to Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer: Clinicopathological and Molecular Predictors. *Cancers.* 22 juill 2020;12(8):2012.
173. Daniel N, et al. Multi-drug resistance-1 (MDR-1) gene expression in MCF-7 cells after treated with doxorubicin-deoxyelephantopin combination and prediction of inhibitory activity against Pgp receptors with in silico. *Jurnal Natural.* 2024;24(3):140-5.
174. Garcia GG, Schmidt CJ, Hajal C. The tumor microenvironment in therapy resistance. *Front Lab Chip Technol.* 10 sept 2024;3:1420233.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

175. Keune JD, Jeffe DB, Shootman M, Hoffman A, Gillanders WE, Aft RL. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* avr 2010;199(4):477-84.
176. Conz L, Jales RM, Dória MT, Melloni I, Cres Lyrio CA, Menossi C, et al. Predictive value of ultrasound doppler parameters in neoadjuvant chemotherapy response of breast cancer: Prospective comparison with magnetic resonance and mammography. Tari DU, éditeur. PLOS ONE. 4 juin 2024;19(6):e0302527.
177. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, et al. [Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* oct 1994;54(10):552-8.
178. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast.* oct 2003;12(5):320-7.
179. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1 oct 2007;25(28):4414-22.
180. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Version 2024. Disponible sur: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
181. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 18 juin 2020;14:2423-33.
182. Choi M, Park YH, Ahn JS, Im YH, Nam SJ, Cho SY, et al. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems. *Breast Cancer Res Treat.* 1 déc 2016;160(3):475-89.
183. Ding Y, Ding K, Yang H, He X, Mo W, Ding X. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer?: A meta-analysis of 3,724 patients. Roviello G, éditeur. PLOS ONE. 29 mai 2020;15(5):e0234058.
184. Jamshed Ali J, Malik I, Fahad MS, Sajjad M, Rahat A, Ikram S, et al. Comparison of three standard neoadjuvant chemotherapy regimens based on pathological tumor response in breast cancer patients. *Pak J Pharm Sci.* janv 2022;35(1):129-33.
185. Hayashi N, Takahashi Y, Matsuda N, Tsunoda H, Yoshida A, Suzuki K, et al. The Prognostic Effect of Changes in Tumor Stage and Nodal Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Each Primary Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer.* avr 2018;18(2):e219-29.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

186. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg.* oct 2018;268(4):591-601.
187. Qiu AF, Miao ZL, Ge GK, Wang CB, Bian J, Ma HY, et al. [Response and prognosis of neoadjuvant dose-dense or standard schedule chemotherapy with anthracyclines and taxanes for Luminal B breast cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 28 nov 2017;97(44):3466-70.
188. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1998;16(1):93-100.
189. Roy AM, Attwood K, Gandhi S. Factors predicting pathological complete response in patients with localized breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1 oct 2022;40(28\_suppl):165-165.
190. Pang W, Francis A, Rea D. O-28 Factors associated with a complete pathological response following neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ejc Suppl - EJC SUPPL.* 1 sept 2010;8:10-1.
191. Lokesh KN, Hegde AR, Babu MCS, Rudresha AH, Rajeev LK, Saldanha SC, et al. Impact of Body Mass Index on Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer – A South Indian Single-institute Experience. *Oncol J India.* déc 2023;7(3):45.
192. Fontanella C, Lederer B, Gade S . Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Feb;150(1):127-39. doi: 10.1007/s10549-015-3287-5.
193. Zhou W, Chen S, Xu F, Zeng X. Survival benefit of pure dose-dense chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol.* déc 2018;16(1):144.
194. Stéphan JM. Neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie : mécanismes d'action de l'acupuncture dans la sensibilisation périphérique et centrale. *Acupuncture & Moxibustion.* 2013;12(4):305–14.
195. Choulli F, Tafenzi HA, Hattimy FE, Choulli MK, Belbaraka R. Chemotherapy-related adverse effects with anthracycline and taxane-containing regimens in patients with localized Breast cancer: a descriptive study: Mohammed VI University Hospital, Medical Oncology Department, Marrakech, Morocco. *BMC Cancer.* 2 janv 2024;24(1):17.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

196. Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anti-cancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomised study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer. *BMC Cancer.* déc 2011;11(1):179.
197. Kumar DM, Sundar S, Vasanthan S. A Case of Paclitaxel-induced Pancreatitis. *Clin Oncol.* 1 févr 2003;15(1):35.
198. Raiss H, El Amarti L, Tigaud JD, Layachi M, Bruyas A, Boutayeb S, et al. Probable paclitaxel-induced pancreatitis: uncommon case report and literature review. *J Gastrointest Oncol.* déc 2017;8(6):E80-3.
199. Hudis C, Riccio L, Holmes F, Seidman A, Baselga J, Currie V, et al. Phase II study of semisynthetic paclitaxel in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 1 nov 1997;33(13):2198-202.
200. Hoff PM, Valero V, Holmes FA, Whealin H, Hortobagyi GN, Hudis C. Paclitaxel-Induced Pancreatitis: A Case Report. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 janv 1997;89(1):91-3.
201. Mills KM, Johnson DM, Middlebrooks M, Burton GV. Possible Drug-Associated Pancreatitis after Paclitaxel-Cremophor Administration. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2000;20(1):95-7.
202. Adam JP, Gauthier P, Letarte N. Safe administration of docetaxel after weekly paclitaxel-induced acute pancreatitis. *J Oncol Pharm Pract.* 1 oct 2017;23(7):540-4.
203. Shintani D, Yoshida H, Imai Y, Fujiwara K. Acute pancreatitis induced by paclitaxel and carboplatin therapy in an ovarian cancer patient. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(2):286-7.
204. McMahon MA, Kearns G, McCaffrey J, Grogan L. Association between paclitaxel and necrotic pancreatitis. *Ir Med J.* oct 2006;99(9):281.
205. Assunção Ribeiro Da Costa RE, Rocha De Oliveira FT, Nascimento Araújo AL, Vieira SC. Impact of pathologic complete response on the prognosis of triple-negative breast cancer patients: a cohort study. *Cureus.* 2023 Apr 10;15(4):e148406.
206. van Mackelenbergh MT, Loibl S, Untch M, Buyse M, Geyer CE Jr, Gianni L, et al. Pathologic complete response and individual patient prognosis after neoadjuvant chemotherapy plus anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Jun 1;41(16):2933–2944.
207. Ivanovic N, Bjelica D, Loboda B, Bogdanovski M, Colakovic N, Petricevic S, Gojic M, Zecic O, Zecic K, Zdravkovic D. Changing the role of pCR in breast cancer treatment - an unjustifiable interpretation of a good prognostic factor as a "factor for a good prognosis". *Front Oncol.* 2023 Jun 23;13:1207948. doi: 10.3389/fonc.2023.1207948.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

208. Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortés J, Ramsey SD, et al. Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res.* 15 déc 2020;80(24):5427-34.
209. Giacchetti S. Facteurs pronostiques dans le cancer du sein chez les femmes âgées. Présentation au Centre des maladies du sein, Hôpital Saint-Louis, Paris. 2012.
210. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 9 nov 2017;377(19):1836-46.
211. Valluru S. A study on prognostic factors in management of breast carcinoma in a tertiary care hospital. *J Pharm Res.* 2023 Oct 9;17(10):831-4.
212. Zhang Q. Prognostic Model and Influencing Factors for Breast Cancer Patients.
213. Eskandari S, Baradaran A, Ghorbani S, Masoumzade P. The correlation of estrogen and progesterone receptor expression with prognostic parameters in women with breast cancer. *Immunopathol Persa.* 29 juill 2023;1.
214. Kang YJ, Oh SJ, Bae SY, Kim EK, Lee YJ, Park EH, et al. Predictive biological factors for late survival in patients with HER2-positive breast cancer. *Sci Rep.* 7 juill 2023;13(1):11008.
215. Jacobs F, Agostonetto E, Marta GN, Ceppi M, Bruzzone M, Blondeaux E, et al. Prognostic value of HER2-low status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2023 Jun 1;41(16\_suppl):1104.
216. Cserni G, Quinn CM, Foschini MP, Bianchi S, Callagy G, Chmielik E, Decker T, Fend F, Kovács A, van Diest PJ, et al. Triple-negative breast cancer histological subtypes with a favourable prognosis. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 14;13(22):5694
217. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol.* 10 juill 2008;26(20):3324-30.
218. Luporsi E, André F, Spyros F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2012;132(3):895-915.
219. Séverine Lahaye Guiu Lahaye. Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant. *Cancer.* Université de Franche-Comté, 2015. Français

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

220. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer.* mai 2007;96(10):1504-13.
221. Kim J, Kim JY, Lee HB, Lee YJ, Seong MK, Paik N, et al. Characteristics and prognosis of 17 special histologic subtypes of invasive breast cancers according to World Health Organization classification: comparative analysis to invasive carcinoma of no special type. *Breast Cancer Res Treat.* 1 nov 2020;184(2):527-42.
222. Anne Crochard. Introduction à la pharmacoéconomie. Presse de l'université de Montréal. Juillet 2018.
223. Ciarka A, Piątek M, Pęksa R, Kunc M, Senkus E. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Significance across Molecular Subtypes. *Biomedicines.* 29 mars 2024;12(4):763.
224. Ouriel.C .Digital PCR compartmentalization II. Contribution for the quantitative detection of circulating tumor DNA. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 180–186.
225. Jean-Baptiste Lamy, Boomadevi Sekar, Gilles Guezennec, Jacques Bouaud, Brigitte Séroussi. Intelligence artificielle explicable pour le cancer du sein : Une approche visuelle de raisonnement à partir de cas. Extraction et Gestion des Connaissances (EGC), 2020, Bruxelles, Belgique. fhal-03479312f.

## **LISTE DES ANNEXES**

## 9 ANNEXES :

### 9.1 Annexe 1 : Who classification anatomopathologique 5 eme édition

In situ carcinomas	Favorable Histologic Types
Ductal carcinoma in situ (DCIS) (low nuclear grade, intermediate nuclear grade, and high nuclear grade)	Tubular carcinoma
In situ papillary neoplasms (papillary DCIS, encapsulated papillary carcinoma, solid papillary carcinoma in situ)	Cribiform carcinoma
<b>Invasive Carcinomas</b>	Mucinous carcinoma
Invasive breast carcinoma of no special type (ductal and other special patterns)	Adenoid cystic
Microinvasive carcinoma	Low-grade adenosquamous carcinoma metaplastic carcinoma
Invasive lobular carcinoma	Low-grade fibromatosis-like metaplastic carcinoma
Tubular carcinoma	
Cribiform carcinoma	
Mucinous carcinoma	
Mucinous cystadenocarcinoma	
Invasive micropapillary carcinoma	
Invasive papillary carcinoma	
Invasive solid papillary carcinoma	
Carcinoma with apocrine differentiation	
Metaplastic carcinoma (spindle cell, squamous, with heterologous differentiation, low-grade adenosquamous carcinoma, low-grade fibromatosis-like and mixed metaplastic)	
Neuroendocrine tumor (NET)	
Neuroendocrine carcinoma (NEC)	
Salivary gland-type (acinic cell, adenoid cystic, secretory, mucoepidermoid, polymorphous adenocarcinoma)	
Tall cell carcinoma with reversed polarity	

## 9.2 Annexe 2 : Classification anatomopathologique OMS 2012

Classification OMS 2012	Carcinome apocrine	Carcinome à différenciation neuroendocrine :
Carcinome infiltrant de type non spécifique (NST/NOS)	<b>Carcinome métaplasique de type non spécifique (NST) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome adéno-squameux de bas grade</li> <li>• Carcinome métaplasique pseudo-fibromatosique</li> <li>• Carcinome épidermoïde</li> <li>• Carcinome à cellules fusiformes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur neuroendocrine bien différenciée</li> <li>• Tumeur neuroendocrine peu différenciée</li> <li>• Carcinome à différenciation neuroendocrine</li> </ul>
<b>Carcinome lobulaire infiltrant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classique</li> <li>• Pléomorphe</li> </ul>		
<b>Carcinome tubuleux</b>		
<b>Carcinome cribiforme</b>		
<b>Carcinome mucineux</b>		
<b>Carcinome avec « aspects médullaires » :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome médullaire</li> <li>• Carcinome infiltrant NST « avec aspects médullaires »</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse</li> <li>• Carcinome myoépithelial</li> <li>• Carcinome métaplasique mixte</li> </ul>	
<b>Carcinome micropapillaire infiltrant</b>	<b>Carcinome papillaire infiltrant</b>	<b>Carcinome sécrétant</b> <b>Carcinome muco-épidermoïde</b> <b>Carcinome oncocyttaire</b> <b>Carcinome adénoïde kystique</b> <b>Carcinome à cellules claires riche en glycogène</b> <b>Carcinome de type glande salivaire/glande annexielle cutanée</b>

## 9.3 Annexe 3 : Classification c TNM 2018

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM" ou « ypTNM » en cas de traitement néoadjuvant.

La classification ci-dessous est la classification clinique.

### 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 (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans lésion de carcinome in situ ou infiltrante 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

T1mi : micro-invasion  $\leq$  1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur  $\leq$  5 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 (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
  - T4b : ulcération ou /peu d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale
  - T4c : T4a + T4b
  - T4d : cancer inflammatoire (œdème/érythème  $\geq 1/3$  du sien)

### **Ganglions lymphatiques régionaux N**

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

N1 : métastases(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) mobile(s) étage 1 et 2 de Berg

N2 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixée(s) ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N2a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixé(s)

N2b : métastases(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) mammaire(s) interne(s) détectée(s) cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N3 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg) avec ou sans atteinte des étages 1 et 2 de Berg ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) avec atteinte axillaire des étages 1 et 2 de Berg ou métastases ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) avec ou sans atteinte axillaire ou mammaire interne

- N3a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg)
- N3b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne et axillaire(s)
- 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

#### **9.4 Annexe 4 : Classification p TNM 8 eme édition**

**Remarque : dans la classification TNM, le préfixe y indique que le classement a été établi après traitement néo-adjuvant.**

##### **Tumeur primitive (pT)**

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

**Pour la classification pT,** la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il y a un important contingent d'*in situ* et une petite composante invasive (de 0, 5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

**Adénopathies régionales (pN)** Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et la découverte des micrométastases. La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I) (jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques.

Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pN0. La présence de cellules carcinomateuses isolées après chimiothérapie néo-adjuvante (ypN0i+) n'est pas considérée comme pCR.

**Pathologic (pN)**

<b>pNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cells clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
<b>pN1</b>	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined.
<b>pN2</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
<b>pN3</b>	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes

## 9.5 Annexe 5 : Classification par stade, 8 eme édition

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1(y compris T1mi)	N0	M0
<b>IB</b>	T0,T1	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>III A</b>	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0,N1,N2	M0
<b>IIIC</b>	Tous T	N3	M0
<b>IV</b>	Tous T	Tous N	M1

## 9.6 Annexe 6 : Classification de l'OMS de l'état général :

<b>Index de performance (PS) de l'OMS</b>	
0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

## 9.7 Annexe 7 : Score G8

<b>Questionnaire G8</b>		
<b>Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer</b>		
<b>Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)</b>	<b>Réponses</b>	<b>Cotations</b>
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) <sup>2</sup>	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>Score total</b>		/17
<b>Interprétation</b>	<b>&gt; 14 – Prise en charge standard</b> <b>≤ 14 – Evaluation gériatrique spécialisée</b>	

D'après Soubeyran P. *Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project.* JCO 2011;29:Abs9001.

## 9.8 Annexe 8 : Consentement

### CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ :

Titre du projet de thèse : **Évaluation du schéma dose dense en néoadjuvant dans les cancers du sein non métastatiques**

Mené par le docteur : **SEBIA Rym**

**Je soussignée : Nom : .....Prénom : .....**

Déclare avoir obtenu des explications sur le protocole et avoir reçu des réponses à mes questions. J'ai été informée, oralement du déroulement de l'étude et de ses objectifs.

J'ai également été informée de la façon dont le Dr SEBIA Rym assurera la confidentialité des données me concernant ainsi que des noms des personnes qui en sont responsables.

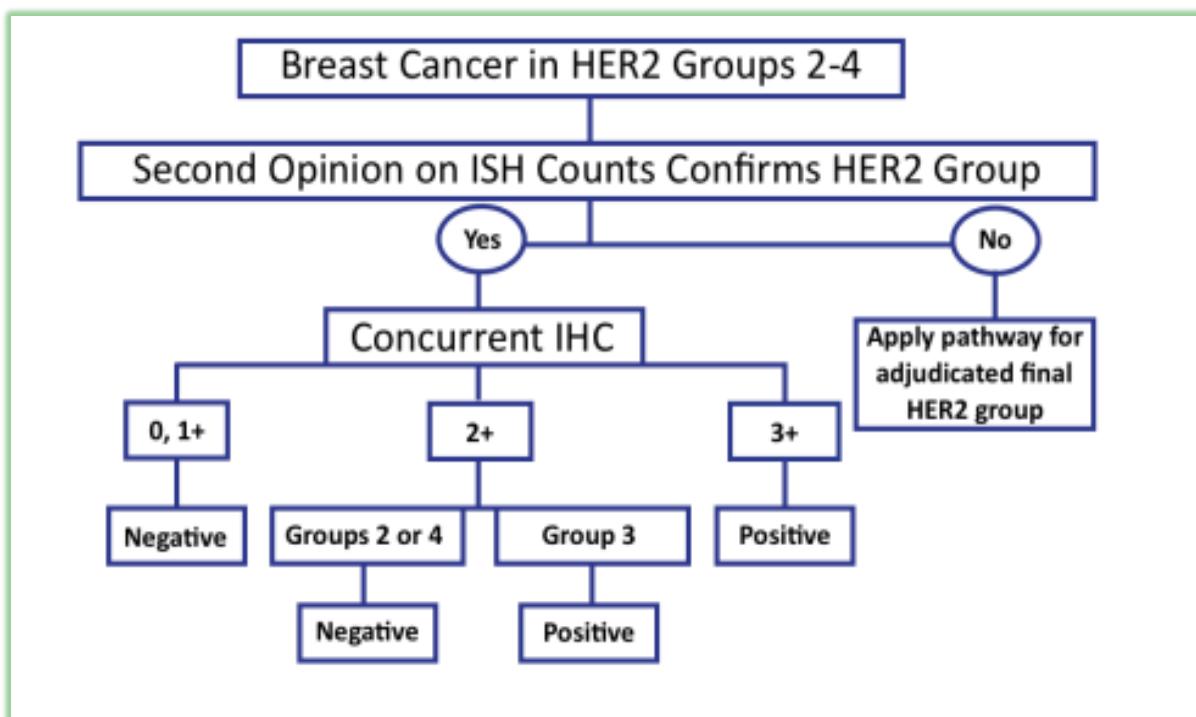
Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

Je peux me retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans en donner les raisons, en faisant connaître ma décision au Docteur.

J'ai aussi été informée que ma participation à ce projet pourra être interrompue sans mon accord préalable, et ce dans certains cas tels qu'une progression et/ou intolérance.

**Signature .....** **Date : .....**

## 9.9 Annexe 9 : Classification du score HER2 ASCO 2018(137)



## 9.10 Annexe 10 Critères RECIST 1.1

<b>Response</b>	<b>Target lesions</b>	<b>Non-target</b>	<b>New lesions</b>
CR	Disappearance of all target lesions	Disappearance of all non-target lesions	No
	Lymph node axis < 10 mm	Normalization of tumor marker levels	Partial Response
PR	30% ≥ decrease in SLD from baseline (≥ 4 weeks)	No progression	No
PD	≥ 20% increase in SLD from Nadir with an absolute SoD increase ≥ 5 mm	Unequivocally progression in lesion size	Yes, appearance of new unequivocally metastatic lesions
SD	Neither PR nor PD with the Nadir as reference point	Persistence of one or more non-target lesions and/or tumor markers > normal	No

**9.11 Annexe 11 : Grade des effets secondaires selon la classification de l'OMS**

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Nausées - vomissements</b>	Aucune	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant traitements	Vomissements incoercibles
<b>Muqueuse buccale</b>	Pas de modification	Erythème, irritation	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères, nécessité d'alimentation liquide	Alimentation impossible
<b>Diarrhée</b>	Aucune	Passagère, <2/jour	Tolérable, >2/jour	Intolérable, nécessitant traitement	Déshydratation, diarrhée hémorragique
<b>Constipation</b>	Aucune	Minime	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
<b>Modifications de la peau</b>	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation, suintement, ulcération	Nécrose nécessitant exérèse chirurgicale
<b>Neuropathie périphérique</b>	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérable et/ou perte motrice marquée	Paralysie
<b>Signes infectieux</b>	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
<b>Hémorragie</b>	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Examens biologiques	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hémoglobine (g/l)</b>	>110	95 - 109	80 - 94	65 - 79	<65
<b>Leucocytes (10<sup>9</sup>/l)</b>	>4	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	<1
<b>Polynucléaires neutrophiles (10<sup>9</sup>/l)</b>	>2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	<0,5
<b>Plaquettes (10<sup>9</sup>/l)</b>	>100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	<25
<b>Créatinin</b>	Normale (Nle)	>Nle - 1,5 Nle	>1,5 Nle - 3,0 Nle	>3,0 - 6,0 x Nle	>6,0 x Nle
<b>Transaminases ALAT, SGPT</b>	Normale (Nle)	>Nle - 2,5 x Nl	>2,5 - 5,0 x Nle	>5,0 - 20,0 x Nle	>20 x Nle
<b>Transaminases ASAT, SGOT</b>	Normale (Nle)	>Nle - 2,5 x Nl	>2,5 - 5,0 x Nle	>5,0 - 20,0 x Nle	>20 x Nle
<b>Bilirubine</b>	Normale (Nle)	>Nle - 1,5 x Nl	>1,5 - 3,0 x Nle	>3,0 - 10,0 x Nle	>10,0 x Nle

**9.12 Annexe 12 : Questionnaire :**

**1. Fiche de renseignement**

Numéro de dossier :

Date d'enregistrement :

Nom et prénom :

Age :

Statut civil : Mariée  Célibataire  Divorcée  veuve

Profession :

Adresse :

Tel :

Etablissement de prise en charge : CAC Batna  EH Didouche Mourad

Numéro d'anonymat

**2. Données d'interrogatoire /Facteurs de risque /Antécédents :**

Poids ..... Taille..... BMI ...

Surface corporelle m<sup>2</sup> .....

Age de ménarche :..... Age de la ménopause..

Activité génitale : cycle régulier  cycle irrégulier

Parité :

Age première grossesse :

Allaitement : oui  non  durée

Contraception orale : oui  non  durée

Traitement Hormonal Substitutif : oui  non

Inducteurs d'ovulation : oui  Non

**Antécédents personnels médicaux :**

<u>Antécédents personnels</u>	Oui	Non	Ancienneté
<b>Kyste mammaire</b>			
<b>Adénofibrome</b>			
<b>Tumeur mammaire bénigne</b>			
<b>Autres</b>			
<b>mastopathies</b>			
<b>bénignes</b>			
<b>Diabète TYPE I</b>			
<b>Diabète type II</b>			
<b>HTA</b>			
<b>Terrain allergique</b>			
<b>Neuropathie</b>			

**Antécédents personnels chirurgicaux :**

Oui	non	Type	Ancienneté
<b><u>Antécédents chirurgicaux</u></b>			

**Antécédents néoplasiques :**

**Familiaux** : oui     non     type de la néoplasie      lien de parenté

**3. Données clinique pré thérapeutiques :**

- ✓ Indice de performance : OMS 0 OMS 1
- ✓ Signes d'appel :

Signes d'appel	Oui	Non	Délai d'évolution
<b>Augmentation du volume mammaire</b>			
<b>Mastodynies</b>			
<b>écoulement mamelonnaire</b>			
<b>Nodule mammaire</b>			
<b>Modification de l'aspect de la peau</b>			
<b>Adénopathie axillaire :</b>			
<b>Autre</b>			

**Examen clinique :**

Date :

OMS : 0 1

Poids : Taille : BMI :

Volume mammaire : Bonnet A █ Bonnet B █ Bonnet C █ Bonnet D █ Bonnet E █

Sein : Droit Gauche Bilatérale

Siege : QSE █ QSI █ JQS █ JQI █ QIE █ QIE █

Taille T en cm :

Aspect de la peau : Normal █ ulcération █ nodule de perméation █

peau d'orange █ Sein inflammatoire : oui █ non █

ADP axillaire homolatérale : oui █ non █ fixe █ mobile █

ADP sus/sous claviculaire homolatérale : oui █ non █

Classification cTNM2017 : T N M Stade

**Données radiologiques /bilans d'extension :**

Bilans	Fait/non	Date	T	N	ACR/
radiologiques		fait			Birads
<b>Echographie mammaire</b>					
<b>mammographie</b>					
<b>IRM mammaire</b>					
<b>TDM TAP</b>					
<b>Scintigraphie osseuse</b>					
Pet scann (si disponible)					
<b>Autres</b>					

#### Données Anatomopathologique de la micro biopsie :

##### Date de la micro biopsie :

Type histologique : CINS Lobulaire Mucineux Mixte Autres :

##### Date de l IHC :

RE : Inférieur à 1% entre 1 et 10 % Supérieur à 10%

RP : Inférieur à 1% entre 1 et 10 % Supérieur à 10%

HER2 : Score 1 Score 2 FISH CISH Score 3

Résultats Fish/Cish : Positif Négatif

KI67 : Inf ou égale 20% Sup à 20%

Classification moléculaire : Luminal A Luminal B HER Triple négatif

Grade SBR : I II III

#### Données cliniques inter cures :

- Date de la cure : C1 C4 S1 S12
- Indice de performance C4/S12 : OMS 0 OMS 1 OMS 2 OMS3 OMS4
- Estimation de la perte du poids en pourcentage : %
- Taille clinique C4 : ..... Taille clinique inter cure ..... Taille clinique S12.....
- Statut ganglionnaire à C4 : c N c N en inter cure ..... cN à S12 : .....
- Classification y c TNM 2017 à la 4eme cure : y T N M
- Classification y c TNM à la dernière cure : y cT N M
- **Evaluation de la réponse selon RECIST 1. 1 :**
  - A la 4 -ème cure : Réponse totale Réponse partielle stabilité progression
  - A la dernière cure : Réponse totale Réponse partielle stabilité progression
- **Evaluation de la tolérance et effets secondaires cliniques à chaque cure :**

Séquence	Grade	G1	G2	G3	G4	G5
		0				
<b>Indice de performance</b>						
<b>Perte de poids</b>						
<b>Nausées/vomissements</b>						
<b>Diarrhée</b>						
<b>Constipation</b>						
<b>Mucite</b>						
<b>Alopécie</b>						
<b>Réaction</b>						
allergique/hypersensibilité						
<b>Neuropathie périphérique</b>						
<b>Autres</b>						
<b>- Evaluation de la tolérance et effets secondaires biologiques à chaque cure :</b>						
Séquence	G0	G1	G2	G3	G4	G5
<b>Anémie</b>						
<b>Leucopénie</b>						
<b>Neutropénie</b>						
<b>Thrombopénie</b>						
<b>Fonction rénale</b>						
<b>Fonction hépatique</b>						
<b>Glycémie à jeun</b>						
<b>Autres :</b>						
<b>- Evaluation de la Fraction d'éjection ventriculaire gauche :</b>						
<b>1ere cure</b>	<b>4ieme cure</b>	<b>Dernière cure</b>	<b>6mois après</b>	<b>Evaluation :</b>		
		de	l'arrêt	Chute	ou	
		chimiothérapie	du protocole	stabilité		
<b>FEVG en %</b>						

**Nombre de cure total :**

**Nombre de cure reportées :**

**Cause du report :** Toxicité hématologique Toxicité non hématologique

Demande de la patiente Autre

**Nombre de jours reportés**

**Données post-opératoires :**

- **Date de la chirurgie :**
- **Type de chirurgie :** Conservatrice ■ totale ■ curage ■ Ganglion sentinelle ■
- **Indications de la chirurgie conservatrice :** oui ■ non ■
- **Cause de la chirurgie radicale :**
- **Date de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire :**
- **Type histologique si reliquat tumoral :**
- **Taille macroscopique du reliquat tumoral en mm :**
- **Taille microscopique du reliquat tumoral en mm :**
- **Nombre de ganglions prélevés :**
- **Nombre de ganglions infiltrés :**
- **Marge de résection si reliquat tumoral (BDR) :** Infiltrées Non infiltrées mm
- **Classification y p TNM 2017 :** p T pN M
- **Classification Sataloff :** T N
- **Réponse histologique :** PCR ■ Non PCR ■
- **Réponse Sataloff modifiée**
- **IHC sur pièce :** Faite Non faite
- **Si IHC faite :**

<b>RE :</b> Inférieur à 1%	entre 1 et 10 %	■	Supérieur à 10%	■					
<b>RP :</b> Inférieur à 1%	entre 1 et 10 %	■	Supérieur à 10%	■					
<b>HER2 :</b> Score 0	■	Score 1	■	Score 2	■	FISH CISH	■	Score 3	■
<b>KI67 :</b> Inf à 14%	■	entre 14 et 20%	■	Sup à 20%	■				
- Classification moléculaire :** Luminal A ■ Luminal B (non HER) ■ HER ■ Triple négatif ■
- Grade SBR :** I ■ II ■ III ■
- Suivi :**

Date de la dernière consultation :

Date de la progression

Type de la progression :

**Statut** : Rémission      Progression

**Données pharmaco-économiques** :

Estimation des coûts médicaux :

Estimation des coûts non médicaux :

### 9.13 Annexe 13 : Classification SATALOFF :

Effet thérapeutique selon Sataloff	
<b>Sur la tumeur primaire</b>	<b>Sur les ganglions</b>
T-A : effet TRT total ou quasi-total	N-A : effet TRT total
T-B : effet TRT jugé > 50%	N-B : effet TRT absent mais N-
T-C : effet TRT jugé < 50%	N-C : effet TRT présent mais N+
T-D : effet TRT absent	N-D : effet TRT absent et N+

### 9.14 Annexe 14 : Classification de SATALOFF modifiée :

Différentes classes de réponses	
<b>pCRp</b>	{ TANA TANB
<b>pMRp</b>	{ TBNA TBNB
<b>pPRp</b>	{ TANC TBNC TCNA TCNB TCNC
<b>pNOR</b>	{ TDND TAND TBND TCND

## **10 RÉSUMÉ :**

**Introduction :** le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en Algérie, la chimiothérapie néoadjuvante occupe une place essentielle dans la prise en charge des stades localisés avec comme principal objectif l'obtention d'une réponse histologique complète (PCR). Effectivement, cette dernière est considérée, aujourd'hui, par la FDA, comme un facteur pronostic majeur.

**Objectif :** évaluer l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie néoadjuvante en dose dense (4AC-12Paclitaxel) dans le cancer du sein non métastatique et étudier les facteurs pouvant influencer la réponse histologique.

**Matériels, patients et méthodes :** il s'agit d'une étude prospective descriptive et analytique, en mono bras, ayant inclus 120 patientes recrutées dans deux services d'oncologie médicale situés à l'Est du pays : CAC BATNA et établissement hospitalier DIDOUCHÉ MOURAD de CONSTANTINE, sur une période allant du mois de septembre 2022 au mois d'avril 2024.

**Résultats :** la moyenne d'âge de notre population était de 45. 86 ans, selon la 8 -ème édition de la classification de l'AJCC 2018, la majorité des patientes étaient classées entre stade II (45. 8 %) et III (53. 4%), une réponse clinico- radiologique, basée sur les critères RECISIT 1. 1, a été observée, avec une diminution progressive et significative de la taille tumorale et du statut ganglionnaire entre les différentes séquences du protocole ( $P < 0.00001$ ). Le taux de PCR dans la population globale était de 43. 9% avec une variation significative entre les trois sous-groupes moléculaires, en faveur des tumeurs triples négatives (56. 3%) suivi des HER2 (52. 9%) avec un  $P = 0.02$ . Plusieurs facteurs ont été associés de manière significative à l'obtention d'une PCR notamment l'âge jeune < à 40 ans et l'infiltration ganglionnaire dans la population HER2+, le stade clinique initial dans le groupe triple négatif, toutefois le type histologique, le grade SBR ne semble pas influencer la réponse histologique dans notre étude. La tolérance était globalement bonne, la plupart des effets secondaires étaient de grade 1 et 2 ; la toxicité hématologique comprenait majoritairement une anémie (67. 5%) et une neutropénie (45%), la toxicité non hématologique a été dominée par l'incidence marquée (51. 7%) des neuropathies périphériques de grade 1 et 2 observées exclusivement lors de la séquence du Paclitaxel.

**Conclusion :** Le schéma de chimiothérapie en dose dense « 4AC-12 Paclitaxel » en néoadjuvant dans les cancers du sein non métastatiques a été associé à une réponse histologique élevée dans la population globale et plus particulièrement dans les sous-groupes moléculaires agressifs (triples négatifs et HER2 positifs) avec une bonne tolérance, et pourrait être considéré comme une option thérapeutique intéressante pour ces patientes.

**Mots clés :** Cancer du sein, Néoadjuvant, dose dense, Réponse histologique complète.

## **11 ABSTRACT :**

**Introduction :** Breast cancer is the first cancer in women in Algeria. Neoadjuvant chemotherapy remains the best therapeutic strategy for localised stages, with the main objective of obtaining a complete histological response (CRP). This is now considered to be a major prognostic factor, particularly for aggressive subtypes such as triple-negative and HER2-positive.

**Objective :** To evaluate the efficacy and safety of dense-dose neoadjuvant chemotherapy (4AC-12Paclitaxel) in non-metastatic breast cancer and to study the factors that may influence histological response.

**Materials, patients and methods :** This is a prospective descriptive and analytical study, in single arm, which included 120 patients recruited in two different medical oncology departments of CAC Batna and DIDOUCHE MOURAD's hospital, over a period from September 2022 to April 2024.

**Results :** The average age of the patients was 45.86 years. According to the AJCC 's 8th edition ; the majority of patients were classified as stage II (45.8%) and stage III(53.4 %) The clinical and radiological response rate (based on RECIST 1.1 criteria) was observed with a progressive decreases in tumour size between the different sequences of the protocol ( $P<0.00001$ ). The pathological complete response (pCR) rate in the overall population was 43.9% with a significant variation between the molecular subgroups, on favour of triple-negative tumours (56.3%) followed by HER2+ (52.9%)  $P=0.02$ .

Several factors were significantly associated with obtaining a pCR : the young age <40 years, and lymph node infiltration in HER2 +, initial clinical stage in the triple-negative group, but histological type and SBR grade did not seem to influence histological response in our study. Tolerance was good overall, with most side effects being grade 1 and 2; haematological toxicity included anaemia (67.5%) and neutropenia (45%), while non-haematological toxicity was dominated by the incidence (51.7%) of grade 1 and 2 peripheral neuropathy, observed exclusively in the Paclitaxel sequence.

**Conclusion :** The dose-dense 4AC-12 Paclitaxel neoadjuvant chemotherapy regimen in non-metastatic breast cancer resulted in a high clinical and histological response in the overall population and more particularly in the aggressive molecular subgroups (triple-negative and HER2-positive) with good tolerability, and could be considered a good therapeutic option for this type of patients

**Keys Word :** Breast cancer, Neoadjuvant, dose dense, Pathological complete response (pCR).

## 12 ملخص

**مقدمة:** يعتبر سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى النساء في الجزائر. يلعب العلاج الكيميائي المساعد الجديد دوراً أساسياً في علاج المراحل الموضعية من السرطان، بهدف رئيسي هو الحصول على استجابة نسيجية كاملة. يعتبر حالياً عاملاً رئيسيًا للتنبؤ، خاصةً بالنسبة لأنواع الفرعية العدوانية مثل سرطان الثدي الثلاثي السلبي وإيجابية HER2.

**الهدف:** تقييم فعالية وسلامة العلاج الكيميائي بجرعة كثيفة (4AC-12Paclitaxel) في سرطان الثدي غير المنتشر ودراسة العوامل التي قد تؤثر على الاستجابة النسيجية

**النتائج:**

كان متوسط أعمار أفراد مجموعتنا 45.86 عاماً، وفقاً للنسخة الثامنة من تصنيف AJCC ، تم تصنيف غالبية المرضى بين المرحلة الثانية (45.08%) والثالثة (53.45%)، لوحظت استجابة طيبة وإشعاعية بناءً على معايير RECISIT 1.1، مع انخفاض تدريجي في حجم الورم بين التسلسلات المختلفة للبروتوكول.( $P < 0.00001$ ) كان معدل الاستجابة السريعة في المجموعة الإجمالية 43.9% مع وجود تباين ملحوظ بين المجموعات الجزيئية الفرعية الثلاث، لصالح الأورام الثلاثية السلبية (56.5%) تليها أورام (52.9%) HER2 مع نسبة  $P = 0.02$ . كانت هناك بعض العوامل المرتبطة بشكل مباشر للحصول على PCR ، لا سيما صغر السن أقل من 40 عاماً وأورام العقدة الليمفاوية في مجموعة HER2+.

المرحلة المرضية في المجموعة الثلاثية السلبية، ولكن لا يبدو أن النوع النسيجي ودرجة SBR يؤثران على الاستجابة النسيجية في دراستنا. كانت درجة التحمل جيدة بشكل عام، حيث كانت معظم الآثار الجانبية من الدرجة 1 و2؛ وشملت السمية الدموية فقر الدم (67.65%) وقلة العدلات (45.0%)، بينما هيمنت السمية غير الدموية على السمية غير الدموية بسبب حدوث اعتلال الأعصاب المحيطية من الدرجة 1 و2 (51.07%) التي لوحظت بشكل رئيسي في تسلسل باكليتاكسيل.

**الخاتمة:** أدى نظام العلاج الكيميائي 121 باكليتاكسيل 4 AC كثيف الجرعة في سرطان الثدي الغير منتشر إلى استجابة نسيجية عالية في المجموعة الكلية وبشكل خاص في المجموعات الجزيئية الفرعية ثلاثة السلبية وإيجابية HER2 مع قدرة تحمل جيدة، ويمكن اعتباره خياراً علاجياً جيداً لهذا النوع من المرض

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الثدي، جرعة كثيفة، استجابة نسيجية كاملة