



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER – CONSTANTINE 3  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

## Thèse de Doctorat

En Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales  
Intitulée

# CANCER DU SEIN DE LA FEMME JEUNE DE MOINS DE 40 ans

Présentée Publiquement

PAR

**DR AMEL CHIROUF**

Maitre -assistante en Oncologie Médicale

**DIRECTEUR DE THESE**

**PR TAHA FILALI**

Faculté de médecine de Constantine3 en Oncologie Médicale

Membre du jury

<b>Pr Leila BEDDAR</b>	Présidente du jury	Faculté de médecine de Constantine 3
<b>Pr. Hassene MAHFOUF</b>	Examineur	Faculté de médecine d'Alger
<b>Pr. Hussein Adlene DIB</b>	Examineur	Faculté de médecine de Sétif
<b>Pr. Adel DEKKOUMI</b>	Examineur	Faculté de médecine de Constantine3

Soutenue publiquement le 14/07/2025

Année Universitaire 2024-2025



*DEDICACES*

## ***Je dédie cette thèse ...***

### **A toutes les femmes atteintes de cancer du sein**

Ce travail n'est pas uniquement l'aboutissement d'études scientifiques, mais aussi le

Miroir de vos combats incessants contre la maladie.

Ce travail est imprégné de vos soucis et chagrins à l'annonce du diagnostic, de la

Douleur et les difficultés à chaque traitement proposé, de la joie et

L'enthousiasme à chaque nouvelle consultation

Confirmant la rémission.

J'ai partagé le bonheur des patientes guéries, et j'ai eu le cœur brisé pour celle

Décédées. Que le bon Dieu ait vos âmes.

Vous m'avez appris la patience et la persévérance, et j'espère à travers cette

Thèse transmettre vos souffrances et vos attentes

Au plus grand public.





*REMERCIEMENTS*

**A**

**NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THÈSE**

**Madame le Professeur : Leila BEDDAR**

**Chef de Service d'Anatomopathologie de Constantine**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant

La présidence de notre jury.

Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines ont suscité en

Nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez accepter, chère présidente, l'assurance de notre estime et

Notre profond respect.

**A**

**NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE**

**Monsieur le Professeur Taha FILALI**

**Chef de Service d'Oncologie Médicale de Constantine**

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail. Nous vous

En sommes profondément reconnaissants.

Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour, vos remarques judicieuses

Ont permis de l'affiner.

Ce travail est le vôtre, il serait incongru de vous en remercier.

Croyez seulement en notre sincère reconnaissance pour votre

Gentillesse et votre disponibilité.

**A**

**NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

**Monsieur le Professeur : Hassene MAHFOUF**

**Chef de Service d'Oncologie Médicale d'Alger**

Nous avons l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Nous avons eu également le privilège de profiter de vos conseils pertinents qui nous  
été d'une aide précieuse.

Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos compétences et  
votre amabilité infinies.

**A**

**NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

**Monsieur le Professeur : Hussein Adlene DIB**

**Chef de service d'oncologie médicale de Sétif**

Vous avez accepté de siéger parmi notre jury. Ce geste dénote non seulement de votre  
gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter notre profonde reconnaissance et admiration et nos remerciements  
les plus sincères

**A**

**NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

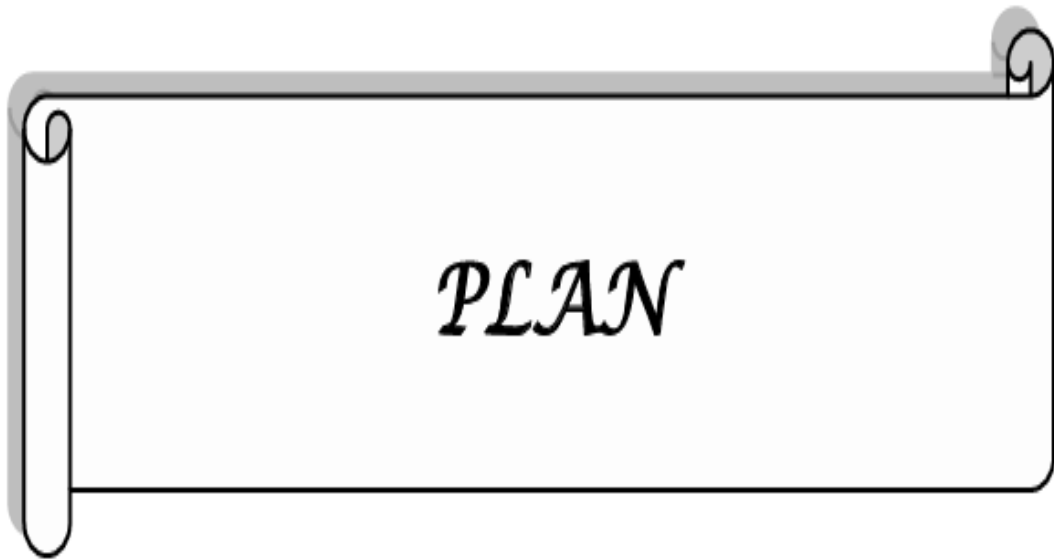
**Monsieur le Professeur : Adel DEKKOUMI**

**Chef de service d'oncologie médicale HMUR de Constantine**

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre  
accueil.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette  
thèse.

Veillez agréer l'expression de nos sincères respects et remerciements.



*PLAN*

# Table des matières

<b>I. INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>1</b>
I.1. INTRODUCTION .....	1
I.2. PROBLEMATIQUE .....	2
<b>II. BASES EPIDEMIOLOGIQUES : .....</b>	<b>3</b>
II.1. ÉPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER DU SEIN : .....	3
II.1.1. Incidence du cancer du sein dans le Monde : .....	3
II.1.2. Mortalité par cancer du sein dans le monde : .....	4
II.1.3. Incidence du cancer du sein en Algérie : .....	5
II.2. ÉPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE – FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN .....	6
II.2.1. Facteurs non modifiables .....	6
II.2.2. Facteurs modifiables : .....	9
<b>III. ANATOMIE DU SEIN .....</b>	<b>14</b>
III.1. ANATOMIE DESCRIPTIVE .....	14
III.2. VASCULARISATION .....	15
III.2.1. Artérielle .....	15
III.2.2. Veines .....	16
III.2.3. Lymphatique .....	16
III.2.4. Innervation .....	17
<b>IV. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES .....</b>	<b>18</b>
IV.1. EXAMEN CLINIQUE .....	18
IV.1.1. Interrogatoire .....	18
IV.1.2. Signes fonctionnels .....	18
IV.1.3. Inspection : .....	19
IV.1.4. Palpation .....	19
IV.2. EXAMENS RADIOLOGIQUES .....	20
IV.2.1. Mammographie .....	20
IV.2.2. Échographie mammaire .....	25

IV.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	27
IV.2.4. Tomographie par émission de positons (PET Scan) .....	28
<b>V. LES CARECTERSTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES .....</b>	<b>30</b>
V.1. EXAMEN CYTOLOGIQUE .....	30
V.2. EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE : .....	30
V.3. EXAMEN EXTEMPORANE .....	31
V.4. ANATOMOPATHOLOGIE .....	31
V.4.1. Carcinomes in situ .....	31
V.4.2. Adénocarcinomes infiltrants .....	32
V.4.3. Grade histopronostique .....	35
V.5. EXAMENS IMMUNOHISTOCHIMIQUES .....	35
V.5.1. Récepteurs hormonaux.....	35
V.5.2. Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2).....	36
V.5.3. Index de prolifération Ki67.....	38
V.5.4. Classification moléculaire.....	38
V.6. ANALYSE DES PIECES OPERATOIRES APRES CHIMIOThERAPIE.....	39
<b>VI.BILAN D'EXTENSION &amp; STADIFICATION.....</b>	<b>41</b>
VI.1. BILAN D'EXTENSION LOCOREGIONALE .....	41
VI.1.2. Bilan d'extension à distance.....	41
V.2. STADIFICATION DU CANCER DU SEIN .....	42
VI.2.1. Stade TNM.....	42
V.2.2. Classification par stade .....	46
<b>VII. THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>47</b>
VII.1. REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE.....	47
VII.2. CHIRURGIE .....	48
VII.2.1. Chirurgie mammaire .....	48
VII.2.2. Chirurgie de l'aire axillaire .....	50
VII.2.3. Chirurgie oncoplastique mammaire et reconstruction mammaire.....	51
VII.2.4. Complication de la chirurgie .....	54
VII.3. RADIOTHERAPIE .....	54

VII.3.1. Radiothérapie peropératoire (RTPO) .....	55
VII.3.2. Curiethérapie.....	55
VII.3.3. Radiothérapie externe .....	55
VII. 3.4. Complications .....	58
VII.4. TRAITEMENTS SYSTEMIQUES .....	59
VII.4.1. Chimiothérapie.....	59
VII.4.2. Modalités thérapeutiques.....	60
VII.4.3. Complications de la chimiothérapie.....	63
VII.4.4. Thérapie ciblée .....	64
VII.5. HORMONOTHERAPIE .....	72
VII.5.1. Récepteurs Hormonaux (RH) .....	72
VII.5.2. Particularités de l'hormonothérapie adjuvante de la femme jeune .....	74
VII.5.3. Études randomisées récentes évaluant la suppression ovarienne en phase adjuvante .....	75
VII.5.4. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie.....	77
VII.5.5. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie du cancer du sein chez la femme jeune .....	77
<b>VIII. FORMES PARTICULIERES .....</b>	<b>79</b>
VIII.1. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE (CSAG) .....	79
VIII.1.1. Diagnostic .....	79
VIII.1.2. Traitements .....	80
VIII.1.3. Désir de grossesse lors de la découverte d'un cancer du sein [99, 100] ...	81
VIII.2. CANCER DU SEIN FAMILIAL.....	82
VIII.2.1. Prise en charge des patientes génétiquement exposées [107] .....	83
VIII.2.2. Prévention .....	83
VIII.3. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN.....	84
VIII.4. ASPECT PSYCHOLOGIQUE .....	87
<b>IX. SURVEILLANCE .....</b>	<b>89</b>
<b>IX.1. BILANS DE SURVEILLANCE .....</b>	<b>89</b>
<b>IX.2. RYTHME DE LA SURVEILLANCE .....</b>	<b>90</b>

<b>X. PRONOSTIC .....</b>	<b>91</b>
<b>XI. PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>93</b>
<b>XI.1. PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>93</b>
<b>XI.2. OBJECTIFS .....</b>	<b>93</b>
XI.2.1. Objectif principal .....	93
XI.2.2. Objectifs secondaires .....	93
<b>XI.3. Matériel et méthode .....</b>	<b>93</b>
XI.3.1. Caractéristique de l'étude .....	93
XI.3.2. Critères d'inclusion .....	94
XI.3.3. Critères de non inclusion .....	94
XI.3.4. Recueil des données .....	94
XI.3.5. Analyse statistique .....	94
XI.3.6. Protocole d'étude .....	94
<b>XII. RESULTATS.....</b>	<b>96</b>
<b>XII. 1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....</b>	<b>96</b>
XII.1.1. Fréquence .....	96
XII. 1.2. Age .....	96
XII.1.3. Zone géographique.....	97
XII. 1.4. Profession .....	98
XII.1.5. Statut marital.....	99
XII.1.6. Ménarche .....	100
XII.1.7. Statut hormonal .....	100
XII.1.8. Age de la première grossesse.....	100
XII.1.9 Parité .....	101
XII.1.10 Contraception.....	102
XII.1.11. Traitements hormonaux pour stérilité avant le cancer du sein.....	102
XII.1.12. Allaitement .....	103
XII.1.13. Pathologies associées .....	103
XII.1.14. Antécédents familiaux.....	104
XII.1.15 Activité sportive régulière .....	105

XII.1.16 Tabac .....	105
XII.1.17Alcool.....	105
XII.1.18. Indice de masse corporelle (IMC).....	106
XII.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	106
XXII.2.1. Délai de consultation.....	106
XII.2.2. Circonstances de découverte .....	106
XII.2.3. Examen clinique.....	108
XII. 3. BILAN PARACLINIQUE .....	111
XII.3.1. Mammographie .....	111
XII. 3.2. Imagerie par résonnance magnétique .....	111
XII.4. EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE.....	111
XII.4.1. Moyens .....	112
XII.4.2. Résultats .....	112
XII. 5. BILAN D’EXTENSION ET STADIFICATION .....	115
XII.5.1. Imagerie.....	115
XII.5.2. Résultats au terme du bilan d’extension .....	115
XII.5.3. Classification TNM .....	116
XII.5.4. Stades .....	117
XII.6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	118
XII.6.1. Bilan pré thérapeutique .....	118
XII.6.2. Traitement locorégional .....	118
XII.6.3 Analyse anatomo-pathologique .....	119
XII.6.4 Radiothérapie .....	123
XII.6.5. Traitement systémique .....	124
XII.7. SYNTHESE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	129
XII.8. ÉVOLUTION .....	130
XII.8.1. Suivi et surveillance .....	130
XII.8.2. Rechutes .....	130
XII.8.3. Prise en charge .....	131
XII.9. SURVIE .....	133
XII.9.1. Survie globale (SG).....	133
XII.9.2. Survie sans rechute (SSR) .....	134

XII.9.3. Analyse sous-groupe .....	134
<b>XIII. DISCUSSION .....</b>	<b>140</b>
XIII.1. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES .....	140
XIII.1.1. Fréquence .....	140
XIII.1.2. Facteurs de risque .....	143
XIII.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	156
XIII.2.1. Délai de consultation.....	156
XIII.2.2. Circonstances de découverte .....	156
XIII.2.3. Examen clinique .....	157
XIII.3. BILAN PARACLINIQUE.....	159
XIII.4. ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE .....	162
XIII.5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	166
XIII.5.1 Chirurgie mammaire.....	166
XIII.5.2. Radiothérapie .....	168
XIII.5.3. Chimiothérapie .....	169
XIII.5.4. Hormonothérapie.....	170
XIII.6. EVOLUTION .....	170
XIII.6.1. Rechutes .....	170
XIII.6.2. Survie .....	171
<b>XIV. PERSPECTIVES &amp; RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>177</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>178</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>184</b>
<b>ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM (8ÈME ÉDITION).....</b>	<b>198</b>
<b>ANNEXE 2 : CLASSIFICATION BI-RADS DE L'ACR DES ANOMALIES MAMMOGRAPHIQUES: .....</b>	<b>200</b>
<b>ANNEXE 3 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS DU SEIN SELON L'OMS 2019 .....</b>	<b>202</b>
<b>ANNEXE 4 : GRADING HISTOPRONOSTIQUE DE SBR (MODIFIE PAR ELSTON ET ELLIS) .....</b>	<b>203</b>

<b>ANNEXE 5 : LE PROFIL MOLECULAIRE.....</b>	<b>204</b>
<b>ANNEXE 6 ÉVALUATION DU STATUT <i>HER2</i> .....</b>	<b>205</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>207</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>208</b>
<b>ملخص.....</b>	<b>209</b>



*LISTE DES FIGURES  
ET DES TABLEAUX*

---

## Liste des figures

<i>Figure 1 : Absolute numbers, Incidence, Females</i> .....	3
<i>Figure 2: Absolute numbers, Incidence, Females, age [0-39]</i> .....	4
<i>Figure 3: Age-Standardized (World) per100 000, Mortality, Females</i> .....	5
<i>Figure 4: Localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes jeun (Taux d'incidence brute) – Alger – 2022</i> .....	5
<i>Figure 5: Anatomie du sein</i> .....	14
<i>Figure 6: Division clinique et anatomique du sein</i> .....	15
<i>Figure 7: Artères et veines du sein</i> .....	16
<i>Figure 8 : Réseau lymphatique du sein</i> .....	17
<i>Figure 9 : Innervation du sein</i> .....	17
<i>Figure 10 : Quatre types de densité mammaire en mammographie</i> .....	21
<i>Figure 11 : Les trois types de densité mammaire en échographie</i> .....	26
<i>Figure 12 : IRM mammaire</i> .....	28
<i>Figure 13 : Carcinome canalaire infiltrant (microscopie)</i> .....	32
<i>Figure 14 : Carcinome lobulaire infiltrant CLI (microscopie)</i> .....	33
<i>Figure 15 : Positivité des récepteurs hormonaux</i> .....	36
<i>Figure 16 : Algorithme de scoring de l'expression membranaire de l'Her2</i> .....	37
<i>Figure 17 : Classification moléculaire du cancer du sein</i> .....	39
<i>Figure 18 : Techniques d'oncoplastie mammaire</i> .....	52
<i>Figure 19 : Lambeaux de reconstruction mammaire</i> .....	54
<i>Figure 20 : Radiothérapie peropératoire</i> .....	55
<i>Figure 21 : Cibles thérapeutiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein</i> .....	73
<i>Figure 22 : Répartition des patientes <math>\leq 40</math> ans par année de consultation</i> .....	96
<i>Figure 23 : Répartition des patientes par tranches d'âge</i> .....	97
<i>Figure 24 : Répartition des patientes selon le lieu de résidence</i> .....	98
<i>Figure 25 : Répartition des patientes selon la profession</i> .....	98
<i>Figure 26 : Répartition en fonction du statut marital</i> .....	99
<i>Figure 27 : Répartition selon le nombre d'avortement</i> .....	101
<i>Figure 28 : Répartition des patientes selon la CO</i> .....	102
<i>Figure 29 : Répartition en fonction du traitement hormonal pour stérilité</i> .....	102
<i>Figure 30 : Répartition en fonction d'allaitement</i> .....	103

<i>Figure 31 : Répartition selon les circonstances de diagnostic.....</i>	<i>107</i>
<i>Figure 32 : Répartition selon la topographie de la tumeur.....</i>	<i>108</i>
<i>Figure 33 : Répartition selon le T4 .....</i>	<i>110</i>
<i>Figure 34 : Répartition des patientes selon l'aspect mammographique.....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 35 : Répartition des patientes selon la réalisation de l'IRM.....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 36 : Répartition des patientes selon la réalisation du microbiopsie .....</i>	<i>112</i>
<i>Figure 37 : Répartition des patientes selon le grade SBR .....</i>	<i>113</i>
<i>Figure 38 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux .....</i>	<i>114</i>
<i>Figure 39 : Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2.....</i>	<i>115</i>
<i>Figure 40 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques.....</i>	<i>116</i>
<i>Figure 41 : Répartition des patientes selon la classification TNM.....</i>	<i>117</i>
<i>Figure 42 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire .....</i>	<i>119</i>
<i>Figure 43 : Répartition selon le grade SBR après chirurgie.....</i>	<i>120</i>
<i>Figure 44 : Répartition selon IHC après chirurgie.....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 45 : Répartition des patientes selon l'indication de la RT.....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 46 : Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie.....</i>	<i>124</i>
<i>Figure 47 : Répartition des patientes selon les types de chimiothérapie .....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 48 : Répartitions selon le type du protocole de chimiothérapie.....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 49 : Répartition des patientes selon les types de toxicité de la chimiothérapie.....</i>	<i>127</i>
<i>Figure 50 : Répartition des patientes selon les types d` hormonothérapies .....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 51 : Répartition des patientes selon l'indication du trastuzumab.....</i>	<i>129</i>
<i>Figure 52 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques des 1 rechutes .....</i>	<i>130</i>
<i>Figure 53 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques du 2 rechutes .....</i>	<i>131</i>
<i>Figure 54 : Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier.....</i>	<i>133</i>
<i>Figure 55 : Courbe de survie sans rechute selon Kaplan-Meier .....</i>	<i>134</i>
<i>Figure 56 : Courbe de survie pour le sous type moléculaire.....</i>	<i>136</i>
<i>Figure 57 : Courbe de survie en fonction du staging 1 .....</i>	<i>137</i>
<i>Figure 58 : Courbe de survie en fonction du staging 2 .....</i>	<i>138</i>
<i>Figure 59 : Tendence évolutive des incidences des cancers les plus fréquents chez la femme à Alger (2000-2021) [113] .....</i>	<i>141</i>
<i>Figure 60 : Age standardized rate per 100 .000. Females Incidence and mortality .....</i>	<i>141</i>
<i>Figure 61 : Comparaison de la fréquence de nulliparité selon les séries.....</i>	<i>147</i>
<i>Figure 62 : Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries .....</i>	<i>163</i>

<i>Figure 63 : Comparaison des récepteurs hormonaux négative chez la femme jeune.....</i>	<i>165</i>
<i>Figure 64 : Comparaison de la surexpression du gène HER2 chez les femmes jeunes entre différentes séries .....</i>	<i>165</i>
<i>Figure 65 : Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries</i>	<i>167</i>
<i>Figure 66 : Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries .....</i>	<i>168</i>
<i>Figure 67 : Comparaison des rechutes chez la femme jeune entre les séries.....</i>	<i>171</i>
<i>Figure 68 : Comparaison de la SG entre les séries.....</i>	<i>173</i>
<i>Figure 69 : comparaison de la SSR entre les séries.....</i>	<i>174</i>
<i>Figure 70 : Courbe de survie selon les stades AJCC .....</i>	<i>175</i>

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Scores et indications des consultations d'oncogénétique.....</i>	<i>7</i>
<i>Tableau 2 : Syndromes familiaux de cancer avec prédisposition pour le sein .....</i>	<i>7</i>
<i>Tableau 3 : Types d'asymétrie de densité et scores de malignité selon la nouvelle version BI-RADS.....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 4 : Caractéristiques des masses et scores de malignité selon L`ACR .....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 5 : Valeurs prédictives positives de malignité associées aux microcalcifications Selon leur morphologie et leur distribution en mammographie .....</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 6 : Types histologiques selon la classification OMS 2019 .....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 7 : Grade histopronostique de SBR modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham) .....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 8 : Classification TNM du cancer du sein, 8e édition 2017.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 9 : Classification par stade .....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 10 : Score de toxicité de la chimiothérapie .....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 11 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein non métastatique .....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 12 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein au stade métastatique[113].....</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 13 : Effets indésirables associés à chaque type de traitement hormonal .....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 14 : Risque cumulé de développer un cancer du sein s'il y a des cas dans la famille. 83</i>	
<i>Tableau 15 : Les 4 types de prévention.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 16 : Altération génétique identifiée (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53) lors du suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein .....</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 17 : Prévention chirurgicale .....</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 18 : Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série .....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 19 : Répartition des patientes par tranches d'âge.....</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 20 : Répartition selon l'âge de mariage .....</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 21 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.....</i>	<i>100</i>
<i>Tableau 22 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse .....</i>	<i>100</i>
<i>Tableau 23 : Répartition des patientes selon la parité .....</i>	<i>101</i>
<i>Tableau 24 : Répartition en fonction des ATCDS de néoplasie .....</i>	<i>104</i>
<i>Tableau 25 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux .....</i>	<i>104</i>
<i>Tableau 26 : Répartition en fonction du degré de parente.....</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 27 : Répartition en fonction du délai de consultation.....</i>	<i>106</i>

<b>Tableau 28 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte .....</b>	<b>107</b>
<b>Tableau 29 : Répartition selon la topographie de la tumeur.....</b>	<b>108</b>
<b>Tableau 30 : Répartition selon la taille clinique de la tumeur .....</b>	<b>109</b>
<b>Tableau 31 : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire .....</b>	<b>110</b>
<b>Tableau 32 : Répartition des patientes selon les types Histologique .....</b>	<b>112</b>
<b>Tableau 33 : Répartition des patientes selon le statut HER2.....</b>	<b>114</b>
<b>Tableau 34 : Répartition en fonction du stade.....</b>	<b>117</b>
<b>Tableau 35 : Répartition selon le type histologique après chirurgie .....</b>	<b>120</b>
<b>Tableau 36 : Répartition selon le changement du profil IHC .....</b>	<b>122</b>
<b>Tableau 37 : Répartition selon le type histologique et la PCR .....</b>	<b>122</b>
<b>Tableau 38 : Répartition des patientes selon la classification pTNM.....</b>	<b>123</b>
<b>Tableau 39 : Répartition des patientes selon les types de chimiothérapie .....</b>	<b>125</b>
<b>Tableau 40 : Répartition des patientes selon les types de toxicité de la chimiothérapie.....</b>	<b>127</b>
<b>Tableau 41 : Répartition des patientes selon les schémas thérapeutiques .....</b>	<b>129</b>
<b>Tableau 42 : Répartition des métastatiques des patientes en fonction des facteur pronostiques et Thérapeutiques du 1 rechute chez les 20 patientes non métastatiques initialement.....</b>	<b>132</b>
<b>Tableau 43 : Tendances du cancer du sein chez les femmes (Taux d'incidence annuelles Brutes) Alger 2008 –2017 .....</b>	<b>140</b>
<b>Tableau 44 : Fréquence du cancer du sein chez la femme jeune dans les séries.....</b>	<b>142</b>
<b>Tableau 45 : La moyenne d'âge de cancer du sein chez la femme jeune .....</b>	<b>144</b>
<b>Tableau 46 : Comparaison de la ménarche avec d'autre étude .....</b>	<b>145</b>
<b>Tableau 47 : Comparaison de l'âge de la grossesse selon les séries .....</b>	<b>146</b>
<b>Tableau 48 : Comparaison de la parité selon les séries .....</b>	<b>146</b>
<b>Tableau 49 : Comparaison de l'allaitement selon les séries .....</b>	<b>148</b>
<b>Tableau 50 : Résumé des preuves concernant la relation entre contraception orale et risque de développer un cancer du sein.....</b>	<b>149</b>
<b>Tableau 51 : Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein entre les séries .....</b>	<b>151</b>
<b>Tableau 52 : Comparaison de nos résultats aux autres études .....</b>	<b>154</b>
<b>Tableau 53 : Facteurs de risque chez la femme jeune (nos résultats) .....</b>	<b>155</b>
<b>Tableau 54 : Délai moyen de consultation .....</b>	<b>156</b>
<b>Tableau 55 : Comparaison du mode de découverte par autopalpation de nodule entre les séries.....</b>	<b>157</b>
<b>Tableau 56 : Répartition de la taille tumorale selon la classification TNM .....</b>	<b>158</b>

<b>Tableau 57 : Comparaison selon l'atteinte ganglionnaire entre les séries .....</b>	<b>159</b>
<b>Tableau 58 : Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique [148] .....</b>	<b>160</b>
<b>Tableau 59 : Classification ACR selon les séries.....</b>	<b>161</b>
<b>Tableau 60 : COMPARAISON LE TYPE HISTOLOGIQUE ENTRE LES SERIEES .....</b>	<b>162</b>
<b>Tableau 61 : Classification moléculaire chez la femme jeune dans les séries publiées.....</b>	<b>166</b>
<b>Tableau 62 : Le taux de patientes jeunes ayant bénéficié d'une RTH et CTH après cancer du sein .....</b>	<b>169</b>
<b>Tableau 63 : Taux de patientes jeunes ayant bénéficié d'une hormonothérapie après cancer du sein .....</b>	<b>170</b>
<b>Tableau 64 : Comparaison des taux de SG et SSP patientes jeunes .....</b>	<b>171</b>



*ABBREVIATIONS*

## Liste des abréviations

**UICC** : Union internationale contre le cancer

**HER-2**: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

**IMC** : Indice de masse corporelle

**ADP** : Adénopathie

**QSE** : Quadrant supéro-externe

**QSI** : Quadrant supéro-interne

**QIE** : Quadrant inféro-externe

**QII** : Quadrant inféro-interne

**ACR**: American college of radiology

**CCI**: Carcinome canalaire infiltrant

**CLI** : Carcinome lobulaire infiltrant

**SBR** : Scarf-Bloom et Richardson

**RH** : Récepteurs hormonaux

**RE** : Récepteurs à l'œstrogène

**RP** : Récepteurs à la Progestérone

**FISH** : fluorescence in situ hybridation

**CISH**: Chromogenic in situ hybridation

**TDM**: Tomodensitométrie

**CA15-3** : Cancer antigène 15-3

**CMI** : Chaîne mammaire interne

**RLR** : Rechute locorégionale

**CTH** : Chimiothérapie

**RTH** : Radiothérapie

**HTH** : Hormonothérapie

**SG** : Survie globale

**SSR** : Survie sans rechute

**cTNM**: Clinical Tumor Node Metastasis

**PTNM**: Pathological Tumor Node Metastasis

**BRCA 1**: Breast cancer gene 1 Breast

**BRCA 2**: Breast cancer gene 2

**THM** : Traitement hormonal de la ménopause

**VPP** : valeur prédictive positive

**VPN** : valeur prédictive négative

**BI-RADS** Breast Imaging Reporting and Data System

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**TEP** : Tomographie par émission de positons

**PAM** : plaque aréolo-mamelonnaire

**GS** : ganglion sentinelle

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire



**REVU DE LA  
LITTERATURE**

## I. INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE

### I.1. Introduction

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la cause principale de décès chez les femmes, surtout en dessous de 40 ans [1].

La probabilité de développer un cancer du sein chez la femme au cours de sa vie est estimée à environ 1 sur 8. Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. Son incidence progresse dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux [2].

Le cancer du sein arrive en tête de liste des types de cancer prévalant en Algérie, avec plus de 14.000 nouveaux cas enregistrés chaque année, dont un taux important apparaît avant l'âge de 40 ans, contrairement aux pays occidentaux où le cancer du sein apparaît après l'âge de 60 ans et plus. [3].

La conférence de consensus du cancer de sein chez la femme jeune (BCY3), et la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) définit la femme jeune comme âgée de moins de 40 ans au moment du diagnostic. Or, la littérature n'est pas uniforme à ce sujet : selon les auteurs, les séries concernent des patientes de moins de 35 ans, de moins de 50 ans, ou encore la dichotomie ménopausée/pré ménopausée [1].

En effet, chez la femme jeune, le cancer du sein revêt des aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques particuliers. Malgré les progrès thérapeutiques, il reste encore un cancer grave avec de lourdes séquelles tant physiques que psychiques. Il est encore plus difficile à accepté voire même rejeter lorsqu'il s'agit d'une femme jeune.

Les syndromes génétiques et familiaux sont plus prévalents chez les jeunes femmes, impliquant un conseil génétique. Celles-ci présentent de plus des tumeurs de plus agressives (sous-types triple négatifs (TN), grade et indice de prolifération élevés) que les femmes ménopausées.

La préservation de la fertilité et l'association du cancer à la grossesse sont des situations particulières à cette population et nécessitent une prise en charge adaptée [1].

## I.2. Problématique

Les cancers du sein diagnostiqués avant 40 ans ne représentent que 10 % de l'ensemble des cancers du sein, mais sont cependant les cancers les plus fréquents dans cette tranche d'âge chez la femme [4].

Par ailleurs, ils sont réputés de plus mauvais pronostic, avec des caractéristiques tumorales péjoratives. L'intrication de différents facteurs pronostiques contribue à la complexité dans cette population [3].

La présentation tumorale et les particularités biologiques (au travers des caractères histopronostiques classiques et des données issues de la génomique) démontrent des différences par rapport aux femmes plus âgées. Néanmoins, l'impact pronostique de l'âge varie selon les sous-types histologiques, avec un caractère péjoratif essentiellement pour les formes de type luminal, reflétant un rôle sans doute crucial de l'environnement hormonal et des traitements ciblant l'hormono-sensibilité de ces tumeurs.

Pour les autres sous-types, l'influence du jeune âge semble moins évidente, en particulier pour les cancers surexprimant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) [4].

La survenue à un âge auquel personne ne s'y attend pose des problématiques complexes sur le plan thérapeutique, pronostique mais aussi émotionnel. En effet, il survient chez une patiente qui n'y est pas préparée. De fait, trop souvent, à cet âge, il existe un retard du diagnostic. L'annonce va être tout particulièrement décisive pour le vécu ultérieur et la capacité à surmonter les épreuves. Enfin, le traitement va entraîner des perturbations – parfois définitives – du statut hormonal, modifiant la contraception, la fertilité ultérieure et les projets familiaux [3].

En Algérie, l'incidence élevée des cancers du sein chez la femme jeune représente une réalité épidémiologique et fait poser légitimement la question de ses déterminants. Le cancer du sein de la femme jeune a des caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et également pronostiques propres, allant jusqu'à considérer la jeunesse comme un facteur pronostic péjoratif.

Il nous a semblé fondamental d'illustrer cette réalité par ce travail, d'étudier les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, du cancer du sein chez la femme jeune.

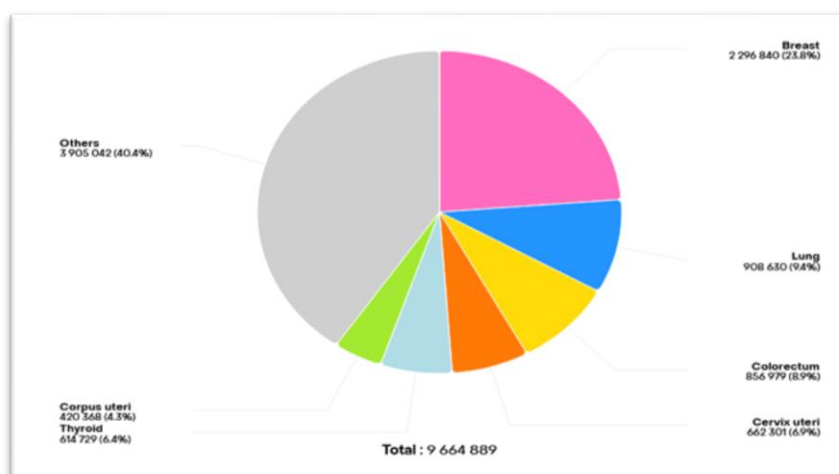
## II. BASES EPIDEMIOLOGIQUES :

### II.1. Épidémiologie descriptive du cancer du sein :

#### II.1.1. Incidence du cancer du sein dans le Monde :

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans le monde, en termes d'incidence et de mortalité. En 2022, on a recensé 2,3 millions de cas féminins (23,8%) et 670 000 décès dus au cancer du sein dans le monde.

Présent dans tous les pays, le cancer du sein touche les femmes de tous âges à partir de la puberté, mais son incidence croît à la mesure que l'âge avance [5].



**Figure 1 : Absolute numbers, Incidence, Females [5]**

Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Australie, Nouvelle Zélande, au Nord et à l'Ouest de l'Europe, ainsi qu'en l'Amérique du Nord.

Les taux intermédiaires sont observés en Europe Centrale, Orientale, au Nord, au Sud de l'Afrique.

Les taux les plus bas au Centre et à l'Est de l'Afrique ainsi qu'en Asie du Sud [5]

Cette disparité de l'incidence à travers le monde peut être expliquée en partie par des expositions différentes aux facteurs de risques de cancer du sein incluant les facteurs héréditaires, génétiques et environnementaux, des différences de mode de vie et de comportements de reproduction des femmes, mais aussi par des différences liées aux activités de dépistage ainsi qu'aux performances diagnostiques du cancer du sein

Selon GLOBOCAN 2022, plus de 246 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués chez des femmes de moins de 40 ans dans le monde [5].

Les tendances du cancer du sein à début précoce varient selon les populations et les régions du monde. Bien que 77 % des cas se soient produits dans les pays en développement, les taux de cancer du sein générés par GLOBOCAN chez les femmes de moins de 40 ans dans différents pays ont montré des taux annuels relativement stables dans le monde, Les taux les plus bas proviennent des pays d'Afrique orientale et Australie, tandis que les taux les plus élevés sont enregistrés en Europe et en Amérique du Nord[5].

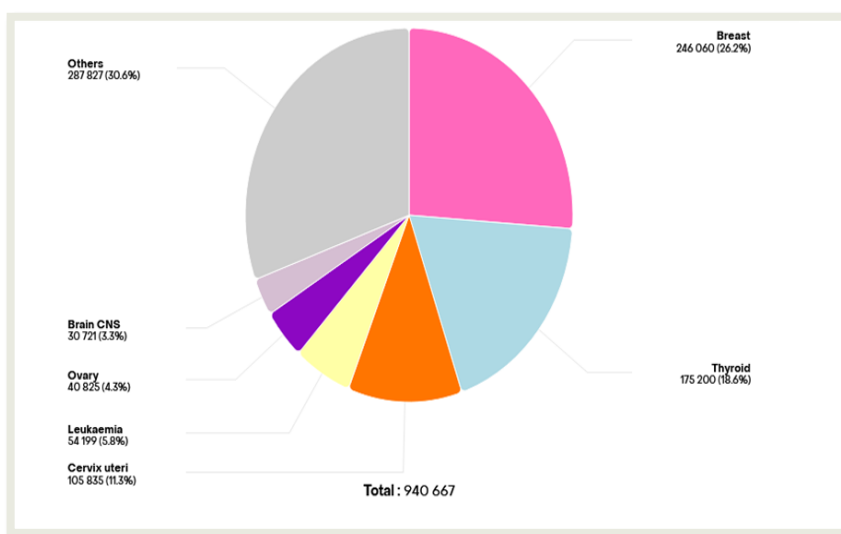


Figure 2: Absolute numbers, Incidence, Females, age [0-39] [5]

### II.1.2. Mortalité par cancer du sein dans le monde :

Le cancer du sein est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans presque tous les pays avec, en 2012, 522 000 décès par cancer du sein recensés (666 000 en 2022). Il représente 15,0 % de l'ensemble de décès liés au cancer chez les femmes. Dans les pays les plus économiquement développés, la meilleure survie des patientes a fait passer ce cancer au 2e rang des causes de décès par cancer, après les cancers du poumon [5].

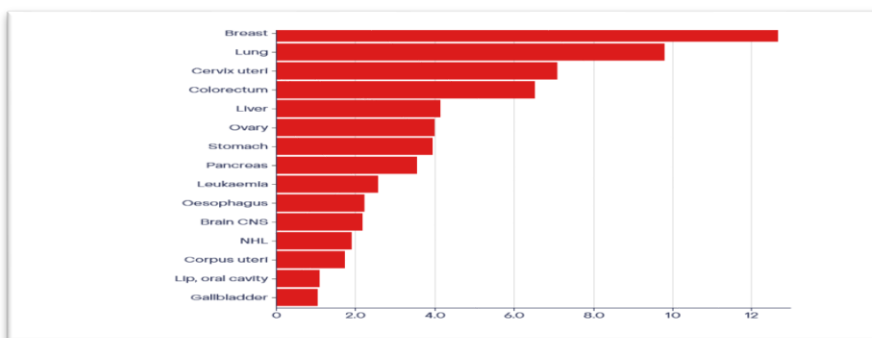


Figure 3: Age-Standardized (World) per100 000, Mortality, Females [5]

### II.1.3. Incidence du cancer du sein en Algérie :

Mis en œuvre de l’arrêté Numéro 22 du 18 Février 2014, institution de l’enregistrement des registres du cancer en Algérie. Le Réseau National des registres du Cancer (RNCD) couvre plus de la moitié de la population algérienne (68%).

Près de 40 % des cancers féminins sont représentés par le cancer du sein. L’incidence du cancer du sein en Algérie connaît une progression exponentielle alarmante depuis environ 20 ans. A partir des années 1990 (moins de 20 cas pour 10<sup>5</sup> femmes), il est aujourd’hui plus fréquent que le cancer du col utérin (88,4 cas pour 10<sup>5</sup> femmes en 2017). Son ascension et se rapproche inexorablement de l’incidence Mondiale (80 nouveaux cas pour 100 000 femmes).

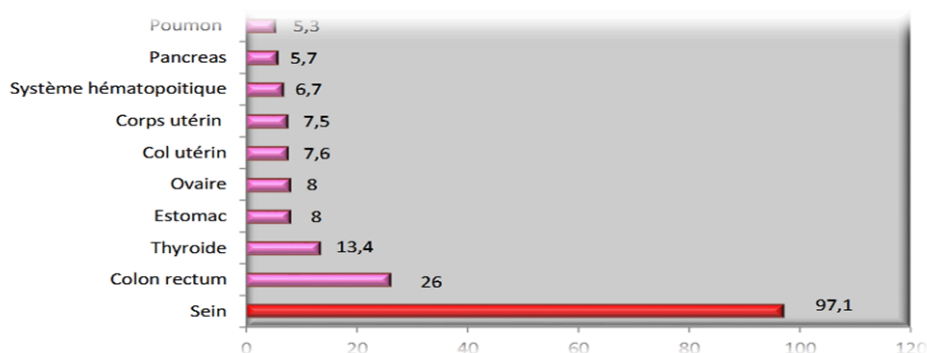


Figure 4: Localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes jeun (Taux d’incidence brute) – Alger – 2022

L’âge moyen des sujets atteints de cancer du sein est de 52.5 ± 12.1 ans et un âge médian de 49 ans. L’incidence du cancer du sein augmente notablement dès 35-39 ans et enregistre deux pics à 45-49 ans et 50-44 ans et diminue au-delà de 74 ans [2, 6].

## II.2. Épidémiologie analytique – Facteurs de risque du cancer du sein

Malgré les progrès scientifiques et médicaux, les causes du cancer du sein demeurent méconnues. Selon les experts, le cancer du sein est une maladie multifactorielle, c'est à dire qu'elle n'a pas de cause ou de déclencheur unique. Bien que le sexe et l'âge soient les facteurs de risque du cancer du sein prédominants, d'autres facteurs peuvent avoir une incidence sur le risque de développer la maladie.

Il est important de noter que certaines personnes qui développent la maladie ne présentent aucun facteur de risque connu [7].

### II.2.1. Facteurs non modifiables

#### II.2.1.1. Age :

Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge. Plus une femme vit longtemps. Ce type de cancer est plus fréquent parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans. Néanmoins, dans près de 15% des cas, il touche les femmes de moins de 50 ans. Dans environ 20 %

#### II.2.1.2. Sexe :

Être née femme est en soi un facteur de risque de cancer du sein puisque plus de 99 % des cas se développent chez les femmes. La maladie apparaît chez l'homme dans environ 1 % des cas, et ceux-ci sont souvent âgés de plus de 60 ans [8].

#### II.2.1.3. Facteurs génétiques :

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein chez la mère, la sœur ou la fille multiplie par 2 à 3 le risque de cancer du sein. Deux grandes catégories de facteurs génétiques expliquent l'existence d'un risque familial [9].

##### ➤ Gènes à haut risque

Environ 5 à 10 % des cas de cancer du sein pourrait être héréditaire et jusqu'à 30% sont dus aux mutations des gènes BRCA1/2 [10].

Les mutations du gène BRCA1 sont associées à un risque accru de : Cancer du sein, (y compris une forme agressive appelée cancer du sein triple négatif), cancer des ovaires, le cancer du pancréas, cancer de la prostate.

Les mutations du gène BRCA2 sont associées à un risque accru de : Cancer du sein, Cancer des ovaires, Mélanome, le cancer du pancréas, cancer de la prostate [11].

Le risque de développer un cancer du sein est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 contre 10% dans la population générale [12].

Avant 45 ans, ce risque serait moindre pour BRCA2, 7% contre 25% pour BRCA1 [12].

**Tableau 1 : Scores et indications des consultations d'oncogénétique [13]**

Situation	Poids
Mutation constitutionnelle délétère de BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

En additionnant les poids respectifs dans la même branche parentale, on obtient les scores suivants :

- 5 et plus : excellente indication
- 3 et 4 : indication possible
- 2 et moins : utilité médicale faible [13].

➤ **Gènes à faible pénétrance**

Les études récentes d'association pan génomiques ont permis d'identifier près de 70 variant génétiques communs qui sont faiblement associés au risque de cancer du sein. Malgré le risque peu élevé associé à chacun d'eux, ils contribuent de façon importante au risque héréditaire de cancer du sein [9].

**Tableau 2 : Syndromes familiaux de cancer avec prédisposition pour le sein [14]**

*BRCA1*: Breast Cancer 1; *BRCA2*: Breast Cancer 2; *CHEK2*: Checkpoint Kinase 2; *PALB2*: Partner And Localizer of BRCA2; *PTEN*: Phosphatase and TENsin homolog; *STK11*: serine/threonine kinase 11; *TP53*: Tumor Protein 53.

Le tableau indique les gènes impliqués, le risque de cancer du sein et les autres néoplasies associées.

Gène impliqué	Syndrome clinique	Risque de cancer du sein sur toute la vie	Risque d'autres cancers
<i>BRCA1</i>	Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire	57%	Ovaire (40%); cancers de la prostate et du pancréas, cancers digestifs, mélanome
<i>BRCA2</i>	Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire	57%; risque augmenté de 2 <sup>e</sup> cancer du sein et de cancer du sein chez l'homme	Ovaire (18%); autres (cf. <i>BRCA1</i> )
<i>STK11</i>	Syndrome de Peutz-Jeghers	55%	Ovaire (55%); cancers digestifs
<i>TP53</i>	Syndrome de Li-Fraumeni	50%	Sarcome, leucémie, cancers de la surrenale et du cerveau
<i>PTEN</i>	Syndrome de Cowden	85,2%	Cancers colorectal, rénal, de l'endomètre et de la thyroïde
<i>CHEK2</i>	Cancer héréditaire du sein	37%; risque augmenté de 2 <sup>e</sup> cancer du sein et de cancer du sein chez l'homme	Cancers colorectal, de la thyroïde et du rein
<i>PALB2</i>	Cancer héréditaire du sein	33 à 58%	Cancers de la prostate et du pancréas
<i>ATM</i>	Ataxie télangiectasie	Risque doublé de cancer du sein par rapport à la population générale	Lymphomes et leucémies

#### II.2.1.4 Âge précoce des premières menstruations :

De nombreuses études montrent que le risque de cancer du sein augmente de 50 % si les premières règles sont survenues avant l'âge de 12 ans. Ceci est expliqué par l'exposition plus longue aux œstrogènes. Ce facteur reste ambigu devant les résultats récents d'une nouvelle étude basée sur l'étude de cas témoins de différenciation des facteurs de risque de la reproduction entre plusieurs cancers de sein pour des femmes âgés de 20 à 44 ans, qui montre que l'âge précoce de menstruations n'a pas été statistiquement significative [15].

#### II.2.1.5 Ménopause tardive :

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque plus élevé de cancer du sein en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Ce risque augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause. Ce mécanisme est expliqué par production prolongée des hormones ovariennes [8].

#### II.2.1.6. Densité mammaire élevée :

Les seins sont dits denses quand ils se composent d'une plus grande quantité de tissu conjonctif (entre les glandes et les canaux galactophores) que de tissu graisseux (adipeux). Seule une mammographie permet de déterminer la densité du sein [7]. Les études estiment que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire supérieure à 50 % à la mammographie [8].

#### II.2.1.7. Maladies bénignes du sein :

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. On distingue histologiquement deux groupes :

- **Les lésions prolifératives** : Les lésions prolifératives sans atypie qui multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie qui augmentent ce risque d'au moins quatre fois.
- **Les lésions non prolifératives avec ou sans atypie** : ces lésions ne sont pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible [7].

## **II.2.2. Facteurs modifiables :**

Moins de 10 % des cancers du sein peuvent être dû à une mutation génétique héréditaire. Le cancer du sein est plus commun est liées à des facteurs environnementaux, de reproduction et de mode de vie dont certains sont potentiellement modifiables [16].

### **II.2.2.1. Traitements hormonaux de la ménopause (THM) :**

Les THM sont associés à un risque accru de cancer du sein, L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM combinant un estrogène et un progestatif. Ce risque est plus faible voire controversée pour les THM à base d'estrogène seul. Dans certaines études effectuées en France, le risque de cancer du sein associé aux THM combinant un estrogène et de la progestérone naturelle n'était pas augmenté, à l'inverse des traitements utilisant des progestatifs de synthèse [16]. Ce risque augmente avec la durée totale d'utilisation ; il est plus élevé durant les trois premières années de l'utilisation, ceci est probablement dû à une réactivation de cellules quiescentes chez des femmes ayant des lésions néoplasiques mammaires infra cliniques au moment de l'utilisation d'un traitement, ce risque ce poursuit encore quelques années après l'arrêt du traitement [16].

### **II.2.2.2. Parité et âge à la première grossesse :**

Depuis longtemps le rôle délétère de la multiparité dans le cancer du sein est bien connu. Des études récentes ont montré qu'après chaque grossesse, existe une augmentation transitoire du risque de cancer du sein, précédant la diminution du risque à plus long terme. [9].

Enfin, il est reconnu que le risque de cancer du sein augmente avec l'âge à la première grossesse ; Cette augmentation est dû à une différenciation plus tardive des cellules mammaires survenant après la première grossesse à terme, donc à une durée accrue de la période de vulnérabilité aux cancérogènes. Ainsi les données de la littérature plaident en faveur d'un risque moindre de cancer du sein en cas de première grossesse avant 30 ans [9].

### **II.2.2.3. Allaitement :**

L'allaitement est un facteur protecteur du cancer du sein, chaque fois la durée d'allaitement est plus longue chaque fois la femme est protégé du cancer du sein. Ceci est expliqué par la différenciation de l'épithélium mammaire à son stade final d'évolution et le rallongement de la période anovulatoire chez les femmes en période d'allaitement [9].

### **II.2.2.4. Alimentation :**

#### **II.2.2.4.1. Choix d'aliments :**

Une étude récente publié en 2017 suggère que le choix d'aliments de faible qualité nutritionnelle pourrait être lié à une augmentation de plus de 30 % du risque de cancers au global [8]. D'autres études prolongent ce risque à 52 % [8].

Les résultats d'une revue systématique qui rassemble des recherches sur les habitudes alimentaires et les risques de cancer du sein suggèrent que le régime alimentaire méditerranéen et les régimes alimentaires composés en grande partie de légumes, de fruits, de poisson et de soja sont associés à une diminution du risque de cancer du sein. Cette même étude montre qu'il n'existe aucune preuve d'association entre le risque de cancer du sein et les habitudes alimentaires traditionnelles. Une seule étude a montré que les habitudes alimentaires occidentales sont associées à une augmentation significative du risque [8].

#### **II.2.2.4.2. Cancer et boisson sucré :**

Une étude menée en 2019, faite sur une grande échelle plaide en faveur qu'une augmentation de 100 ml de la consommation de boissons sucrées est associée à une augmentation significative de 11 % du risque de cancer du sein [8].

#### **II.2.2.4.3. Alcool et cancer du sein :**

Une étude publiée en 2015 qui étudie la relation entre la consommation d'alcool et le risque du cancer du sein montre que la consommation d'alcool est liée significativement à un risque accru de cancer du sein. En effet chaque augmentation de 10 g par jour de la consommation d'alcool augmente l'intervalle de confiance de

4,2 % ; Ainsi en prenant 0 à 5 g par jour comme référence, une consommation d'alcool supérieure de cinq à quinze grammes par jour est liée à une augmentation de 5,9 % du risque de cancer du sein [17].

#### II.2.2.5. Obésité

L'obésité est liée à un mauvais pronostic pour certains cancers, en particulier les cancers du sein. En effet l'origine principale de l'obésité est le déséquilibre de la balance énergétique qui est favorisée par un régime alimentaire riche en produits transformés, viande rouge, les acides gras trans et saturés, les boissons et les aliments sucrés et pauvres en légumes, fruits et céréales complètes [17].

Une étude marocaine publiée en 2019 suggère qu'un risque du cancer de sein est associé positivement à l'adiposité abdominale mesurée par le tour de taille et le rapport tour de taille/tour de hanches [18].

Ce risque relatif de mortalité par cancer du sein est proportionnellement augmenté avec le degré d'excès pondéral passant de 1 pour un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 à 1,34 en cas de surpoids, 1,63 en cas d'obésité, 1,70 en cas d'obésité sévère et de 2,12 pour les obésités massives [17].

#### II.2.2.6. Activité physique et cancer du sein :

##### ➤ **Activité physique et prévention primaire**

La littérature récente montre que des activités physiques de type aérobies, telles que la marche, avec des volumes élevés (200–300 min/semaine) et des intensités modérées, ont une efficacité bien établie dans le cancer du sein : Les femmes inactives ont un risque de cancer du sein augmenté par rapport aux femmes qui maintiennent une activité physique tout au long de leurs vie, Cette conclusion s'applique aussi bien avant la ménopause qu'en post ménopause [11]. Une revue de la littérature sur l'activité physique et le cancer du sein que la pratique de l'activité physique de façon continu représente le moyen préventif le plus adapté, ainsi l'activité physique réduit de 15 à 20 % du risque de développer un cancer du sein [9].

##### ➤ **Activité physique après la guérison d'un cancer du sein**

Le risque de décès par cancer du sein ou de récurrence d'un cancer du sein peut diminuer de 20 à 50 % chez les femmes qui marchent trois à cinq heures par semaine [17].

#### **II.2.2.7. Expositions environnementales et professionnelles**

##### **➤ Radiations ionisantes**

Le sein est un organe à risque pour le cancer après une radiothérapie. L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale. En effet, le risque de développer un cancer radio-induit est approximativement dix fois plus élevé pour une irradiation du sein et de la thyroïde que pour une irradiation du côlon et du rectum [7].

##### **➤ Polluants environnementaux–Perturbateurs endocriniens**

Un risque accru de cancer du sein est dû aux expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles, le pesticide ou les dioxines ; en effet ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire qu'ils peuvent mimer ou bloquer les effets des hormones endogènes [7].

#### **II.2.2.8. La perturbation du rythme circadien et cancer du sein :**

Une augmentation modérée du risque de cancer du sein est associée au travail de nuit surtout pour les femmes qui travaillent plus de 20 ans. Les recommandations consistent à un suivi mammaire pour cette population professionnelle [9].

#### **II.2.2.9. Le tabagisme :**

Toutefois le tabagisme constitue une importante source de substances carcinogènes, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein : La littérature ne plaide pas en faveur d'un consensus : certaines recherches ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque ; L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à l'action anti-œstrogénique du tabac et à la diminution des œstrogènes circulante [17]. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes. Les résultats les plus récents, incluant une méta-analyse, sont en faveur d'une augmentation du risque, notamment chez les femmes ayant commencé à fumer avant leur première grossesse, Pour ceci il paraît intéressant de prendre en compte la

durée du tabagisme et la quantité de cigarettes fumées chez les anciennes fumeuses [17].

#### **II.2.2.10. Contraceptifs oraux :**

Depuis les années 60 un grand nombre de contraceptifs oraux (CO) a été mis sur le marché. Leur composition et leur dosage en œstroprogestatifs a grandement varié au cours du temps et selon les pays rendant difficile d'établir une relation entre l'utilisation de ces diverses formes et le cancer du sein.

Globalement la majorité des enquêtes récentes ne met pas en évidence une liaison significative entre la contraception orale et le cancer du sein. Un risque relatif de l'ordre de 1,5 est seulement retrouvé pour les femmes ayant utilisé des CO très jeunes pendant au moins 5 ans et avant une première grossesse [9].

#### **II.2.2.11. Traitements d'infertilité :**

D'après une étude réalisée en Australie sur une période de 16 ans et incluant 21 025 patientes jeunes âgées entre 20 et 44 ans dont 7381 femmes traitées par fécondation in vitro (FIV) et 13 644 traitées pour infertilité, les auteurs ne trouvent pas d'augmentation de risque de survenue de cancer du sein dans la fourchette d'âge 30-40 ans. Cependant, ce risque est notablement élevé chez les femmes traitées par FIV à 24 ans et moins, par rapport au groupe contrôle de la population générale et au groupe de femmes traitées pour infertilité hors FIV [15].

#### **II.2.2.12. Origine ethnique et géographique :**

L'incidence du cancer du sein est 4 à 6 fois plus élevée dans les pays occidentaux par rapport aux pays en voie de développement. Lorsqu'il y a migration de population, le taux de cancer du sein rejoint celui des femmes autochtones en 2 ou 3 générations [7].

#### **II.2.2.13. Conditions socioéconomiques :**

Le niveau de vie élevé et la vie urbaine semblent augmenter l'incidence du cancer du sein. Toutes les études statistiques prouvent que ce cancer touche nettement plus les pays industrialisés que les pays en voie de développement ou sous-développés [10].

### III. ANATOMIE DU SEIN

#### III.1. Anatomie descriptive

Les seins sont rudimentaires chez l'homme et l'enfant et développés chez la femme. Il s'agit de l'organe de la lactation, ils se situent au niveau de la paroi antérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, en avant et reposant sur les muscles pectoraux et en regard des 2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup>/7<sup>ème</sup> côtes, le tout accroché par du tissu conjonctif fibreux appelés ligaments de Cooper [19].

Le sein est composé de tissus glandulaires sécrétoires et adipeux gras.

La quantité de chacune de ces composantes peut varier d'une femme à l'autre.

La glande mammaire est recouverte de peau et comprend, en partant du mamelon : Le mamelon se situant au niveau de la 9<sup>ème</sup> vertèbre dorsale, l'aréole, le canal mamelonnaire, le sinus galactophore, les canaux collecteurs, les canaux intra-lobulaires et les unités sécrétoires

La glande mammaire est composée de 15 à 20 lobes disposés en cercles et séparés du tissu adipeux par des ligaments suspenseurs composés de tissu conjonctif. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules, et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles [19].

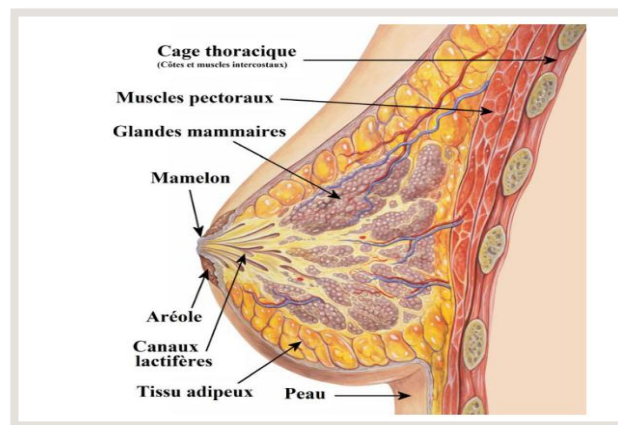


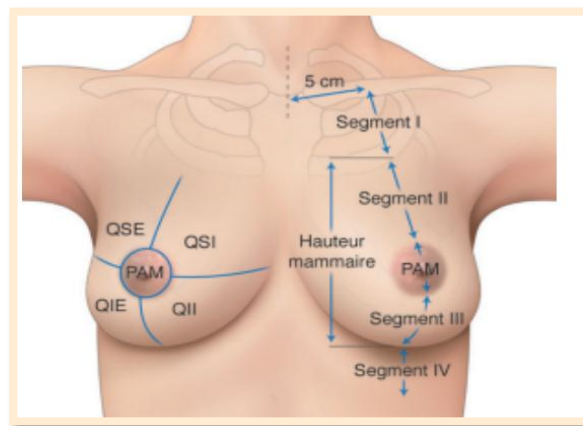
Figure 5: Anatomie du sein

Cliniquement, le sein se divise en quatre quadrants :

- Supéro--externe - inféro--externe - Supéro---interne - inféro-interne

Ceci ne correspond pas à une réalité anatomique, mais permet de localiser les pathologies lors des diagnostics. Anatomiquement, le sein connaît d'autres délimitations

- Le segment I : correspondant à la partie thoracique antérieure, de la clavicule jusqu'au sillon sus-mammaire
- Le segment II : correspondant à la zone comprise entre le sillon sus-mammaire et (PAM).
- Le segment III : correspondant à la zone en dessous de la PAM jusqu'au sillon sous mammaire
- Le segment IV : correspondant à la zone du sillon sous-mammaire au rebord costal [19].



**Figure 6: Division clinique et anatomique du sein [20]**

### III.2. Vascolarisation

#### III.2.1. Artérielle

La vascularisation artérielle provient de trois troncs artériels

- **L'artère thoracique interne** : artère principale issue de la subclavière ; aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4èmes espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- **L'artère axillaire** : vascularise la glande mammaire par L'artère thoracique latérale et ses branches collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure.
- **Les artères intercostales dorsales** : donnent des branches latérales qui perforent les muscles intercostaux, se ramifient en rameaux mammaires latéraux

#### ➤ Distribution artérielle

Les artères forment trois réseaux :

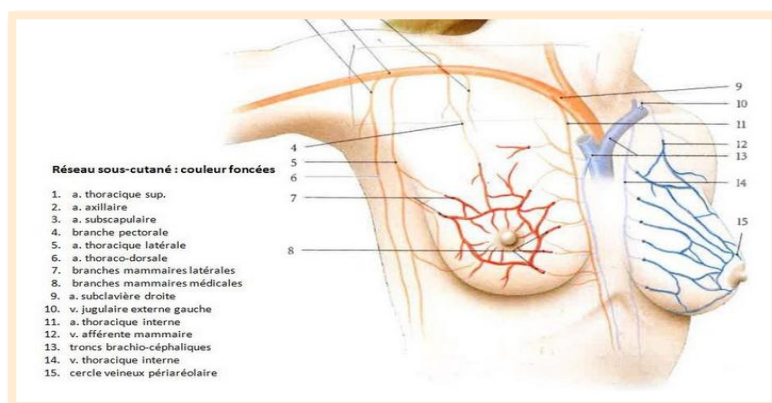
- Un réseau rétro-mammaire, situé dans les septums inter lobaires et inter lobulaires.
- Un réseau pré-mammaire, situé sur la glande mammaire.
- Un réseau cutané, richement anastomosé avec celui de la peau avoisinante. [21].

### III.2.2. Veines

Le réseau veineux profond assure un drainage vers :

- Les veines thoraciques internes
- La veine axillaire
- Les veines intercostales

Le réseau superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible chez la gestante et la lactante tributaire des veines superficielles des régions voisines [21].



*Figure 7: Artères et veines du sein*

### III.2.3. Lymphatique

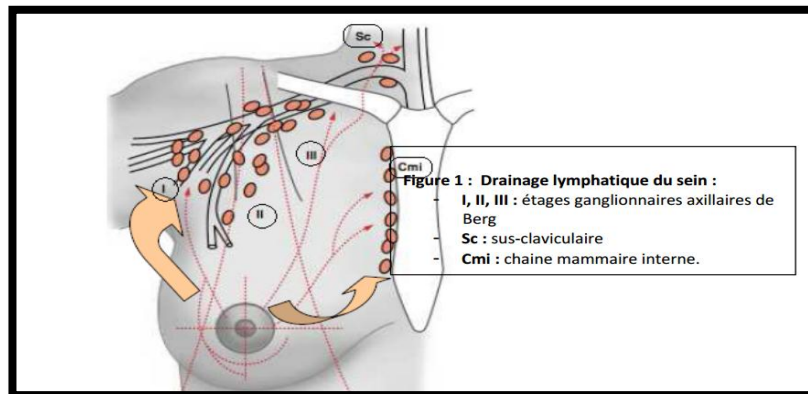
On distingue :

- Le réseau lymphatique superficiel drainant la peau de la région mammaire,
- Un réseau plus profond drainant la glande mammaire à proprement parler.

Les lympho-nœuds drainant le sein sont représentés sur la figure 8 [21].

- **Les collecteurs lymphatiques : se drainent vers :**
  - Les nœuds lymphatiques axillaires

- Les nœuds lymphatiques para-sternaux (mammaires internes)
- Les nœuds lymphatiques supra-claviculaires [21].

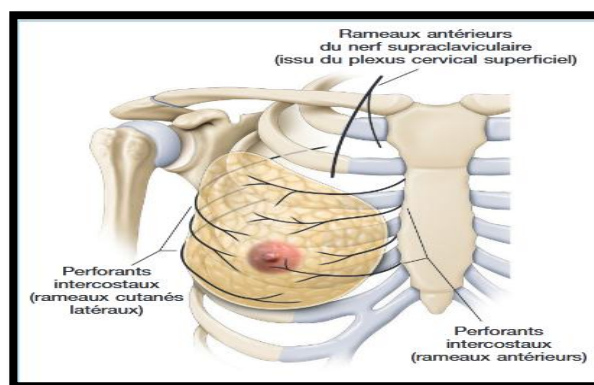


**Figure 8 : Réseau lymphatique du sein**

### III.2.4. Innervation

Trois groupes de nerfs convergent de façon radiaire vers la Plaque Aréole Mamelonnaire :

- Un groupe antérieur comprenant les rameaux cutanés antérieurs du 2, 3, 4, 5 et 6<sup>ème</sup> nerf intercostal. Ces rameaux cheminent en avant de la glande.
- Un groupe latéral issu du 4 et 5<sup>-ème</sup> nerf intercostaux. Ces nerfs se dirigent en arrière du fascia superficiel et perforent la glande après l'avoir abordée par sa face postérieure. Ils cheminent ensuite vers la PAM dans le septum horizontal du sein ;
- Un groupe supérieur issu de rameaux descendants du plexus cervical superficiel [22].



**Figure 9 : Innervation du sein**

## IV. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

### IV.1. Examen clinique

Un examen clinique de qualité commence par un interrogatoire précis orienté sur la recherche. Des facteurs de risque d'apparition d'un cancer du sein et l'analyse des motifs de la consultation.

#### IV.1.1. Interrogatoire

C'est le premier temps, il vise à rechercher une étiologie au symptôme présenté. Les facteurs de survenu du cancer du sein doivent être analysés avec une plus grande vigilance. Il précisera :

L'âge, les antécédents médicaux, les antécédents chirurgicaux, prise médicamenteuse (pilule, hormones ou autre), les antécédents gynéco-obstétricaux.

La recherche d'antécédents familiaux du cancer du sein ou de l'ovaire est primordiale. Ou autres cancers, en particulier : sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeurs cérébrales, leucémie, cortico - surrénalome, cancer du poumon, tumeur des plexus choroïdes, carcinome gastrique de forme diffuse, cancer de la prostate, cancer du pancréas.

#### IV.1.2. Signes fonctionnels

Les symptômes amenant une patiente à consulter sont variables. Il peut s'agir :

- D'une Mastodynie
- D'une Modification de la peau ou des contours du sein,
- D'un écoulement mamelonnaire, d'une anomalie du mamelon ou de l'aréole,
- D'une adénopathie axillaire isolée
- D'un gros bras
- D'un hématome ou d'une ecchymose spontanée.

Tous ces signes peuvent être isolés ou associés.

Il est important de préciser la date d'apparition du symptôme, ses modifications depuis le début, son évolution au cours du cycle menstruel, et son ancienneté,

### IV.1.3. Inspection :

Elle se fait sur une femme debout les bras le long du corps, on appréciera :

- Le volume des seins, la forme.
- L'aspect du mamelon, sa situation, sa symétrie et son relief

Debout les bras levés, on observe le contour des seins, On recherchera :

- Une rétraction cutanée, dépression, simple ride.
- Une voussure, Une rougeur, une ulcération, un œdème.
- Une peau d'orange, un eczéma du mamelon

### IV.1.4. Palpation

Il faut toujours palper les seins et les aires ganglionnaires.

- **Les seins** : La palpation doit être douce, précise, méthodique et comparative. Elle doit éventuellement être guidée par les données recueillies lors de l'interrogatoire ou de l'inspection. La palpation doit se faire sur la patiente assise, puis couchée ; une bonne palpation doit se faire, la main bien à plat, avec l'extrémité de l'index et du médus, en se plaçant toujours du côté à examiner.
- **La tumeur** : le diagnostic de tumeur n'est pas toujours aisé, en particulier si le sein est nodulaire. Une tumeur étant reconnue, il faut préciser son :
  - Son siège dans le quadrant horaire, sa distance par rapport au mamelon, son caractère uni ou bilatéral. Sa taille, s'agit-il d'un nodule unique ou multiple
  - Sa consistance : masse molle, ferme ou dure, élastique.
  - Sa sensibilité : douleur à la palpation.
  - Sa mobilité : rechercher une adhérence a la peau, au grand pectoral ou à la paroi thoracique. On recherchera également un écoulement mammaire
- L'existence d'une poussée inflammatoire.
  - **Examen des mamelons** : Rechercher un écoulement mamelonnaire provoqué dont il faut apprécier l'aspect (Sanglant, séreux, lactescent), uni ou bilatéral, uni ou pluri orificielle

- **Les aires ganglionnaires** : L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires doit être systématique, quels que soient les résultats de l'exploration du sein.
- Les creux axillaires : Ils doivent être palpés en position relâchée, les mains de la patiente reposant sur les épaules de l'examineur. La main droite explore le creux axillaire gauche et la main gauche explore le creux axillaire droit. La palpation peut être difficile si les ganglions sont haut situés ou si le creux est adipeux. Il faut apprécier :
  - Le nombre, la consistance, la taille, la mobilité et la situation des adénopathies perçues.
  - Les ganglions palpables ne sont pas forcément néoplasiques. L'étude du creux axillaire doit être comparative par rapport au creux controlatéral. En cas d'adénopathies bilatérales, il faut explorer les autres aires ganglionnaires.
  - Les creux sus et sous claviculaires : Ils doivent être examinés cou tendu et relâché, tête penchée du côté palpé, la femme étant en position assise. L'examineur se place en général derrière la patiente.

Les constatations cliniques seront notées sur un schéma détaillé et daté, ce qui permet une comparaison d'un examen à un autre [23, 24].

## **IV.2. Examens radiologiques**

### **IV.2.1. Mammographie**

Examen de référence pour dépister un cancer du sein, la mammographie permet de détecter très précocement la maladie. Ainsi des tumeurs de petite taille, non détectables par palpation, peuvent être visualisées avant même l'apparition de symptômes.

Une mammographie peut également être prescrite plus tôt en fonction des facteurs de risque personnels de la patiente. En effet, son diagnostic précoce augmente grandement les chances de guérison.

➤ **Condition de l'examen**

En première partie du cycle menstruel (entre le 8e et le 12e jour), durant cette période les seins sont plus faciles à examiner et moins douloureux.

Elle est toujours bilatérale et comparative avec des clichés de face, de profil, des prolongements axillaires, et au besoin complément par des clichés centrés agrandis [25].

Son interprétation est parfois difficile chez les femmes jeunes (seins denses) et pour les tumeurs très postérieures ou du prolongement axillaire.

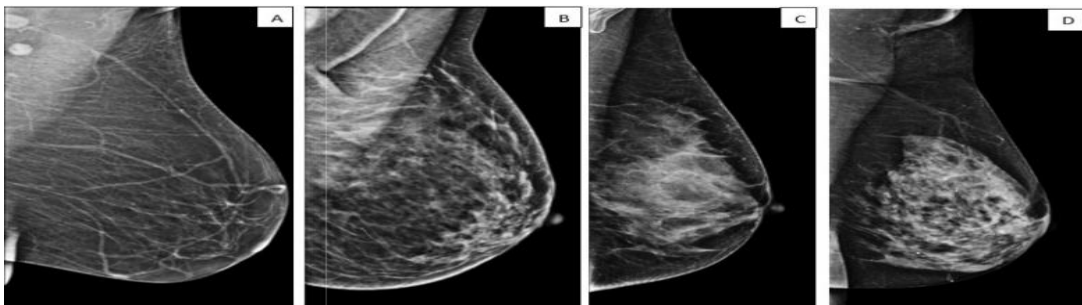
➤ **Interprétation d'une lésion mammographique**

**a) Densité du parenchyme glandulaire**

La forte densité mammaire est un facteur de risque de cancer du sein avec un RR en moyenne de l'ordre de 4, En routine, cette densité est appréciée visuellement sur les clichés mammographiques et classée selon quatre types

Type 1 : grasseux homogène (< 25 % de tissu glandulaire) sein presque entièrement grasseux

- A. Type 2 : grasseux hétérogène (25 à 50 %) opacités fibro-glandulaires éparses
- B. Type 3 : dense hétérogène (50 à 75 %) tissu mammaire dense et hétérogène
- C. Type 4 : dense homogène (> 75%) tissu mammaire extrêmement dense [26, 27]



**Figure 10 : Quatre types de densité mammaire en mammographie**

L'asymétrie de densité correspondent à des zones de tissu dense mélangé à de la graisse, à bords concaves habituellement et peuvent être visibles sur une ou plusieurs incidences [27].

**Tableau 3 : Types d'asymétrie de densité et scores de malignité selon la nouvelle version BI-RADS**

Type d'asymétrie de densité	Classification BIRADS
Globale	BIRADS2
Focale	BIRADS 3
Évolutive	BIRADS 4

**b) Masses en mammographie**

. Une masse doit être décrite selon :

- **Sa forme** : Ovale, Ronde, Irrégulière.
- **Ces contours** : Circonscrits (contours visibles sur plus de 75%), Micro lobulés (courtes ondulations) Masqués (plus de 25% des contours masqués par le tissu fibroglandulaire) Indistincts, Spiculés [30]
- **Sa densité** : Graisseuse, Faible, Iso dense, Élevée

**Tableau 4 : Caractéristiques des masses et scores de malignité selon L'ACR**

	Plutôt bénin			Plutôt malin	
<b>Forme</b>	Ovale	Ronde	Polyeyelique Lobulée		Irrégulière
<b>Contours</b>	Bien circonscrits (>75%)	Masqués (>25%)	Micro lobulés	Indistincts	Spiculés
<b>Densité</b>	Adipeux (PPV=0%)	Faible ou Isodense (PPV= 22%)			Forte (PPV=70%)
<b>ACR-VPP</b>	<b>ACR3</b> (<2%)	<b>ACR4A</b> (2-10%)	<b>ACR4B</b> (>10 et ≤50%)		<b>ACR 4C ou 5</b> (>70%)

**c) Calcifications en mammographie**

Les calcifications sont analysées selon leur morphologie et leur distribution

- Macrocalcification > 0.5mm
- Microcalcification < 0.5mm
- Punctiforme < 10µm

Selon la Classification du gal, deux catégories seulement sont retenues :

**Les calcifications typiquement bénignes** : Cutanées, Vasculaires (<1mm), Grossières ou coralliformes (pop-corn like), Bâtonnets, Rondes (<1mm), Punctiformes (<0.5mm), annulaire, Dystrophique, Fil de suture calcifié [30].

**Les calcifications suspectes :**

- Les micro calcifications amorphes
- Les micro calcifications grossières et hétérogènes
- Les calcifications fines polymorphes
- Les calcifications fines linéaires ou branchées [26, 27]

**Tableau 5 : Valeurs prédictives positives de malignité associées aux microcalcifications**

Selon leur morphologie et leur distribution en mammographie

MORPHOLOGIE	DISTRIBUTION	Diffuses (VPP)	Groupées, régionales (VPP 25-30%)	Linéaires, Segmentaires (VPP 60%)
Rondes ou punctiformes		ACR2	ACR3	ACR4A
Grossières hétérogènes		ACR2	ACR4B	ACR4C
Amorphes ou pléiomorphes		ACR2/3	ACR4B	ACR4C
Linéaires		ACR4A	ACR4C	ACR5

- **Particularités de la mammographie de la femme jeune :** Chez la femme âgée de 30 à 35ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80 %, alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60%. Ce qui rejoint l'étude de Kolb et al, qui affirme que la sensibilité de la mammographie diminue significativement avec l'augmentation de la densité mammaire. Ainsi, la sensibilité est de 98% pour une densité mammaire de type 1, 83% pour le type 2, 64% pour le type 3 et seulement 48% pour le type 4. Malgré ces limites chez la femme jeune en raison de la densité du sein à cet âge, la mammographie reste un bon moyen de diagnostic du cancer du sein. Une image mammographique anormale peut se traduire par une opacité, désorganisation architecturale, asymétrie de densité ou micro calcifications. Ces images sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR [28, 29].
- **Classification BI-RADS ACR :**
  - **ACR0 = Anomalie détectée en attente d'un bilan de diagnostic (dépistage)**
  - **ACR1 = Mammographie normale**
  - **ACR2 = Sont considérées comme bénignes (VPP de cancer = 0%) :**

- Masses rondes avec calcifications grossières (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intra mammaire - Masse(s) ronde(s) correspondant à un/des kystes typique(s) en échographie
- Masse(s) de densité mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s) - Calcifications cutanées, vasculaires
- Grandes calcifications en bâtonnets, à centre clair, pariétales, à type de lait calcique dystrophiques, fils de suture calcifiés
- Calcifications rondes, régulières et diffuses

**ACR3 = Sont considérées comme probablement bénignes (VPP ≤ 2%)**

- Calcifications rondes ou amorphes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications polymorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Masse(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) sans micro-lobulations, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie, symétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

**ACR4 = sont considérées comme indéterminées VPP > 2% et ≤ 95%,**

- Calcifications rondes nombreuses et/ou groupées en amas au contour ni rond, ni ovale
- Calcifications amorphes ou poussiéreuses, groupées et nombreuses
- Calcifications grossières hétérogènes peu nombreuses
- Calcifications fines calcifications polymorphes peu nombreuses
- Distorsion architecturale (s) en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Masse(s) non liquidienne(s) ronde(s), ovale(s) de contour micro lobulé, ou masqué par du tissu fibro-glandulaire normal, ou évolutive
- Asymétrie(s) focale(s) de densité à limites convexes ou évolutive(s).

**ACR5 = Sont considérées comme typiquement malignes (VPP ≥ 95%)**

- Calcifications fines linéaires, ou fins linéaires ramifiés
- Calcifications grossières hétérogènes ou fines calcifications polymorphes nombreuses et groupées en amas
- Calcifications groupées quelle que soit leur morphologie, dont la distribution est linéaire ou segmentaire (topographie intra galactophorique)

- Calcifications associées à une distorsion architecturale ou à une masse - Calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- Masse de contour flou ou irrégulier
- Masse de contour spiculé

**ACR6 = Lésions dont la malignité est prouvée (prélèvements) [27]**

#### **IV.2.2. Échographie mammaire**

Examen complémentaire indispensable de la mammographie dès qu'il existe une anomalie clinique, radiologique ou une suspicion de cancer, elle permet une meilleure définition chez la femme jeune aux seins denses. L'échographie a la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée.

##### **➤ Indications**

Les indications de l'échographie sont envisagées :

- En première intention : femme très jeune, femme enceinte, syndrome inflammatoire
- Après une mammographie anormale : pour mieux définir les caractéristiques d'une image
- Après une mammographie normale : pour la détection d'un cancer dans les seins denses
- Caractérisation d'une masse identifiée en mammographie : Tissulaire / liquidienne, bénin / malin
- Dépistage de femmes à haut risque (+ mammographie, IRM)
- Présence de cicatrices chirurgicales visibles à l'imagerie mammographique.
- Suspicion de rupture d'implants mammaires pour différencier les ruptures intra- et extra-capsulaires.
- Biopsie et repérage échos guidés
- Échographie ciblée post IRM
- Bilan d'extension
- Suivi des patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante [30, 31]

➤ **Limites**

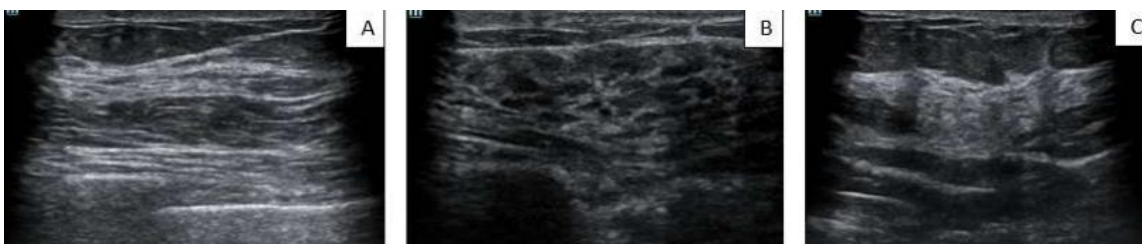
Les limites de cet examen sont évoquées devant : les faux négatifs de certains cancers et les faux positifs des mastopathies bénignes avec fibrose [32].

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et présentant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales (à grand axe vertical). Il existe parfois des végétations à l'intérieur d'une tumeur nécrosée d'aspect kystique [32].

➤ **Interprétation d'une lésion en échographie**

**a) Densité mammaire en échographie**

- Type A : Sein grasseux homogène (l'échographie est peu contributive)
- Type B : Sein fibroglandulaire homogène (l'échographie est performante pour la détection de cancers)
- Type C : Sein fibroglandulaire hétérogène [33].



**Figure 11 : Les trois types de densité mammaire en échographie**

**b) Masses en échographie mammaire :**

- **Forme** : Ronde, Ovale, Irrégulière
- **Contours** : Circonscrits, Non circonscrits, Anguleux, Micro lobulés, Spiculés [33]

**c) Calcifications en échographie mammaire :**

Les calcifications peuvent parfois être visibles en échographie, surtout situées dans une masse. Les calcifications en dehors d'une masse sont habituellement moins suspectes [33].

### IV.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est une technique non traumatisante et non irradiante permettant une approche Physiopathologique tissulaire des tumeurs du sein .Elle permet l'étude de la vascularisation tumorale, avec la mise en évidence d'une néo angiogenèse anormale, (hyperdensité vasculaire focale, néo vaisseaux hyper perméables, espace interstitiel accru dans les lésions malignes expliquant le rehaussement rapide et intense après injection de sels de gadolinium) [34].

Deux types de lésions sont décrits en IRM : les masses et les non-masses

- **Les critères de malignité en cas de détection d'une masse sont** : la forme irrégulière, le contour irrégulier ou spiculé (même sémiologie qu'en mammographie et échographie), un rehaussement précoce, hétérogène plus intense en périphérie (rehaussement en « cocarde »), une courbe cinétique en plateau [34].
- **Pour les non-masses**, l'asymétrie de rehaussement entre les deux seins, la distribution spatiale et le type de rehaussement sont les trois critères discriminants. Sont en faveur de la malignité : la distribution spatiale de type canalaire, segmentaire, ou régionale hétérogène et asymétrique, avec un rehaussement de type micronodulaire confluent au cours du temps [34].

#### ➤ Intérêt

L'IRM a une excellente sensibilité dans le diagnostic de cancer du sein, supérieure à 90% pour les cancers invasifs. En revanche, la spécificité est moyenne avec des chiffres variants entre 40 et 80%, cette variabilité est liée aux facteurs techniques de réalisation des IRM, aux critères d'interprétation utilisés, et surtout à la sélection des patientes incluses dans les études. L'utilisation de l'IRM en dépistage ne peut être envisagée que dans la population de patientes ayant une prévalence de cancer élevé [35].

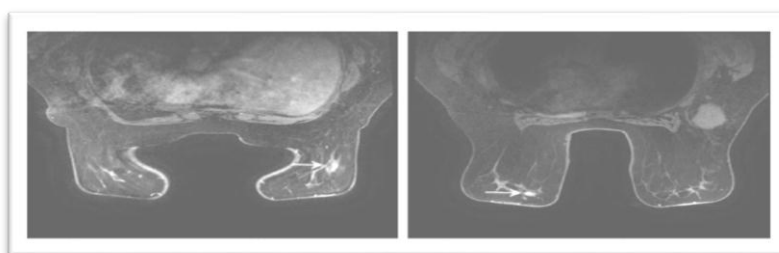
#### ➤ Indications

L'IRM du sein reste un examen de deuxième intention en aval de la mammographie et de l'échographie. L'IRM mammaire est recommandée :

- Lorsque se présente une adénopathie axillaire d'origine mammaire présumée sans tumeur primitive repérable à l'examen clinique et à l'imagerie

- Chez les femmes à haut risque de cancer du sein qui optent pour une mastectomie prophylactique.
- Patiente jeune de moins de 40 ans
- Cancer lobulaire invasif
- Patiente de moins de 60 ans avec une discordance d'au moins 1cm en taille entre la mammographie et l'échographie, avec impact attendu sur la décision thérapeutique
- Dans les cas de maladie de Paget du mamelon pour lesquels une lésion tumorale associée n'a pu être repérée ni à l'examen clinique, ni à l'imagerie conventionnelle, lorsqu'une chirurgie conservatrice du sein est souhaitée.
- Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante
- Cancer inflammatoire : après traitement d'une mastite présumée, si les doutes persistent quant à la présence d'un cancer sous-jacent
- Pour préciser l'étendue d'un cancer du sein lorsque l'imagerie conventionnelle détecte une atteinte multifocale et qu'une chirurgie conservatrice du sein est souhaitée.
  - Lorsqu'un envahissement du muscle grand pectoral ou de la paroi thoracique est suspecté à l'imagerie ou à l'examen clinique.
  - Écoulement mammaire : [35].

L'IRM a donc de nombreuses indications mais reste un examen cher et peu disponible, ce qui limite ses indications



**Figure 12 : IRM mammaire**

#### **IV.2.4. Tomographie par émission de positons (PET Scan)**

Le PET Scan est une procédure d'imagerie médicale de pointe qui fait usage de traceurs faiblement radioactifs visant à identifier les cellules cancéreuses tels que :

- Le Fluor-18 (18-FDG),
- La choline pour le cancer de la prostate,

- L'iode pour le cancer de la thyroïde,
- La L-DOPA pour les cancers neurologiques [36].

Le but de ces traceurs est d'identifier avec précision les tissus tumoraux qui captent le traceur de façon intense. Environ une heure après l'administration du traceur, le patient est placé dans un dispositif d'imagerie, similaire à un scanner à rayons X traditionnel, équipé d'un large anneau contenant des détecteurs capables de capter les émissions radioactives du traceur et de les convertir en images détaillées

➤ **Indications**

- Cancer du sein infiltrant, T3, T4 ou N+ : stade  $\geq$  IIB
- Avant chimiothérapie néoadjuvante
- Cancer triple négatif, HER2 surexprimé ou amplifié,
- Proposée pour le bilan d'extension des tumeurs mammaires
- Cliniquement de stade IIA (T1N1 ou T2N0) de préférence avant chirurgie.
- Recommandée en cas de métastase ganglionnaire axillaire prévalente (recherche d'autres foyers métastatiques)
- Cancer inflammatoire à haut risque métastatique osseux [36].

La TEP/TDM au 18F-FDG est devenue un outil incontournable pour les cancers mammaires depuis le bilan d'extension, de récurrence locale ou métastatique, jusqu'à l'évaluation de la réponse thérapeutique avec un impact sur la prise en charge des patientes parmi tout l'arsenal thérapeutique actuellement disponible.

## V. LES CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES

### V.1. Examen cytologique

Il est intéressant en cas de tumeur palpable, de nodule mammographique et surtout échographique. Il est réalisé par ponction à l'aiguille fine de la masse. Sa fiabilité représente une sensibilité et une spécificité supérieure à 90% et une valeur prédictive positive de cancer de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10 % de faux négatifs).

Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique [37, 38]. Toutefois l'examen cytologique ne permet pas de déterminer le caractère infiltrant ou in situ d'une prolifération maligne. Dans le cas des écoulements mamelonnaires ou des maladies de Paget du mamelon, le diagnostic de malignité peut également être réalisé sur l'examen cytologique de l'écoulement ou du produit de grattage du mamelon [39].

### V.2. Examen histopathologique :

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Afin d'améliorer la sensibilité de la méthode, la multiplication des prélèvements est nécessaire ainsi que l'utilisation d'aiguilles de calibre suffisant [40].

Différentes techniques de prélèvements peuvent être utilisées.

#### ➤ Micro biopsie percutanée

Les prélèvements sont réalisés avec des pistolets jetables ou réutilisables et des aiguilles de 12 à 18 G. Le calibre le plus utilisé est le 14 G. Pour une analyse complète, 2 à 6 prélèvements sont nécessaires. Les prélèvements sont effectués sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique. La sensibilité de ce type de prélèvement est de 92 à 100% et la spécificité de 95 à 100%.

. On estime le taux de faux négatifs entre 2 et 5% [41].

#### ➤ Macro biopsie

Les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes. Un nombre de 12 prélèvements en moyenne serait souhaitable selon les données de la littérature [41].

Les principales indications sont des foyers de calcifications, une opacité mammographique, une distorsion architecturale ou une asymétrie de densité sans traduction échographique.

La macrobiopsie s'utilise sous guidage échographique, stéréotaxique et même sous IRM.

Lorsqu'une lésion découverte par IRM n'a pas de traduction sur le bilan standard

#### ➤ **Biopsie chirurgicale**

Il peut s'agir d'une biopsie stéréotaxique ambulatoire sous anesthésie locale ou d'une biopsie diagnostique sous anesthésie générale permettant l'exérèse en monobloc de la lésion. Le repérage se fait à l'aide d'un harpon métallique mis en place par le radiologue après repérage échographique ou mammographique. Parfois uniquement à la palpation lorsque cela est possible, c'est-à-dire en cas de lésion suffisamment superficielle [42].

### **V.3. Examen extemporané**

C'est un examen anatomopathologique réalisé en peropératoire et consistant à congeler un fragment tumoral dans un cryostat afin de réaliser des coupes immédiatement exploitables au microscope. Le rôle de cet examen est de conditionner l'attitude thérapeutique immédiate, au cours de la même anesthésie en guidant le geste opératoire et en fournissant un diagnostic histologique rapide de la tumeur afin de réaliser un curage axillaire en cas de nature carcinomateuse infiltrante et élargir éventuellement le geste mammaire [43].

### **V.4. Anatomopathologie**

Il existe différents types de cancers du sein. Les plus fréquents sont les adénocarcinomes, (« carcinome »), de Ils se développent essentiellement à partir des cellules des canaux galactophores (on parlera de cancer canalaire), moins fréquemment à partir des cellules des lobules (cancer lobulaire) [44].

Selon la situation de la tumeur, on distingue les carcinomes in situ et les carcinomes infiltrants

#### **V.4.1. Carcinomes in situ**

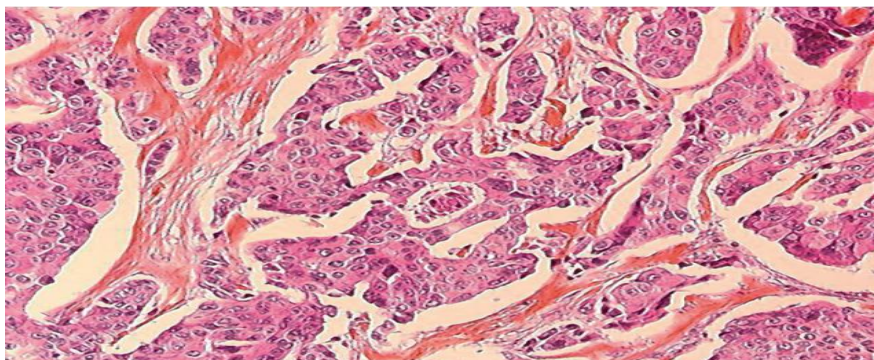
Le terme « in situ » signifie que la tumeur est restée localisée au niveau des canaux ou des lobules sans avoir traversé la membrane qui les entourent et ne s'est pas propagée à d'autres tissus. A ce stade il n'est pas possible que des métastases se développent puisque le

tissu conjonctif sous-jacent n'est pas envahi. Il s'agit de cancers du sein précoces qui peuvent évoluer en cancers infiltrants.

- Le carcinome canalaire in situ (CCIS) est le plus fréquent des cancers in situ (80 à 90% des cas) [45].
- Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) : est plus rare (10 à 15% des cas), généralement bilatéral, mais n'est pas considéré comme un cancer. Il s'agit d'un marqueur de risque de développer un cancer invasif, il peut aussi bien rester dans un état stable pendant plusieurs années. Il n'est pas facilement détectable lors d'une mammographie, une biopsie est nécessaire pour le déceler [45].

#### V.4.2. Adénocarcinomes infiltrants

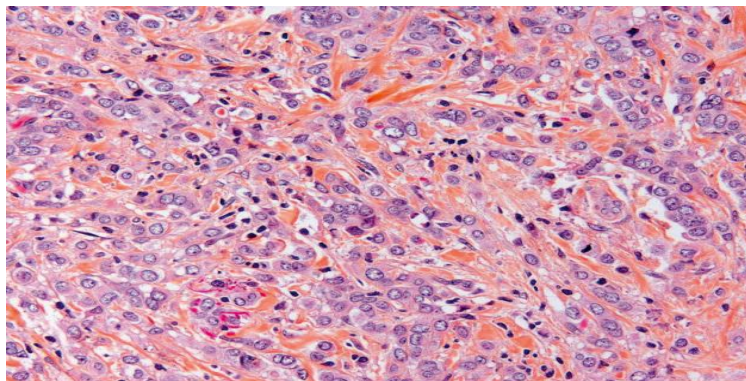
##### ➤ Carcinome canalaire infiltrant : CCI - CNIS



**Figure 13 : Carcinome canalaire infiltrant (microscopie)**

Le CCI ou CNIS est de loin le plus fréquent des cancers invasifs (75% des cancers infiltrants). Il fait suite à une hyperplasie épithéliale atypique puis à un CCIS, Les cellules du CCI sont de grande taille, de forme irrégulière et cohésive. Elles peuvent former des masses ou s'agencer en tubes et prendre la forme de canaux galactophores [46, 47]. Il peut être bilatéral dans 6 à 8% des cas, est associé à des embolies vasculaires dans 20 à 27% des cas, et une atteinte ganglionnaire axillaire dans 20 à 50% des cas. Il s'agit le plus souvent d'une masse spiculée (le plus souvent palpable ou découverte lors d'un dépistage mammographique). Il est fréquemment associé à des lésions de carcinome in situ (CIS) (70 - 80%). Le CCI peut être de grade Scarff Bloom et Richardson (SBR) I (29%), II (41%) ou III (30%) [48].

➤ **Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)**



**Figure 14 : Carcinome lobulaire infiltrant CLI (microscopie)**

Le CLI est difficilement palpable et distinguable à la mammographie, l'infiltration est insidieuse. Il peut se retrouver dans plusieurs régions du sein (pathologique multifocale : la distance entre les foyers est supérieure ou égale à 2cm, ou multicentrique : la distance entre les foyers est de plus de 5cm) et les cellules tumorales qui le composent ont une taille et une forme homogènes et forment une file indienne de cellules au sein du tissu adipeux. Les cellules des CLIS et CLI possèdent un caractère non cohésif du fait de la perte d'expression membranaire de la cadhérine E. La perte de cette protéine est une spécificité des cancers lobulaires et entraîne la perte de l'inhibition de contact des cellules tumorales [46].

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone (RE+/RP+) sont exprimés la plupart du temps, plus fréquemment que dans le CCI. La surexpression de la protéine HER2/neu (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) est plus rare, il n'y a pas d'anomalie de la p53 et les métastases ont un tropisme préférentiellement osseux. Les carcinomes lobulaires sont rarement associés à des calcifications [47-49].

➤ **Autres types de cancer du sein**

Parmi les formes rares de carcinomes, on retrouve le carcinome médullaire, mucineux, tubuleux et papillaire. Ceux-ci tiennent leur nom de leurs caractéristiques morphologiques et sont souvent de meilleur pronostic par rapport aux formes communes [50]. Il existe d'autres types rares de cancers du sein qui n'entrent pas dans la catégorie des adénocarcinomes : le sarcome (qui se développe à partir du tissu conjonctif, osseux ou

cartilagineux), le lymphome (qui a pour origine le système lymphatique et notamment les lymphocytes) et la tumeur phyllode (tumeur mixte fibro-épithéliale à prédominance conjonctive pouvant être très volumineuse). Cette dernière est bénigne dans la majorité des cas et se traite par une exérèse chirurgicale [51]. Enfin, le cancer du sein inflammatoire rentre également dans la catégorie des cancers du sein rares et représente 1 à 4% des cas. Le diagnostic est clinique : œdème, érythème, douleur et peau d'orange. [52].

La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS 2019 [53]. La majorité des tumeurs malignes du sein est représentée par des carcinomes. Les tumeurs malignes non épithéliales (Sarcomes, lymphomes malins non hodgkiniens primitifs...) sont rares (moins de 1% des cancers du sein) [53].

**Tableau 6 : Types histologiques selon la classification OMS 2019 [53]**

**Reclassement d'entités (classées en variantes de NST)**

- Carcinome avec faits médullaires
- Carcinome à différenciation neuroendocrine
- Formes exceptionnellement rares (sébacé, oncocytaire, riche en lipides, à cellules claires)

**Sous-types spéciaux**

- Lobulaire
- Tubuleux
- Cribriforme
- Mucineux
- Cystadénocarcinome mucineux
- Micropapillaire
- Avec différenciation apocrine
- Métaplasique Regroupement d'entités

**Tumeurs papillaires**

- Papillome
- Carcinome in situ papillaire
- Carcinome papillaire encapsulé
- Carcinome papillaire solide (in situ et infiltrant)
- Carcinome papillaire infiltrant

**Tumeurs neuroendocrines (diffuses)**

- Tumeur neuroendocrine (bien différenciée, bas grade)
- Carcinome neuroendocrine (haut grade)

**Groupe des tumeurs rares et de type salivaire**

- Carcinome à cellules acineuses
- Adénoïde kystique
- Sécrétant

- Mucoépidermoïde
- Adénocarcinome polymorphe
- **Carcinome à cellules hautes avec polarité inversée**

### V.4.3. Grade histopronostique

Le grade histo-pronostique du cancer du sein est représentatif du potentiel agressif de la tumeur. Les cancers de faible grade ont tendance à être moins agressifs, en comparaison avec les tumeurs de grade plus élevé.

Ainsi, la détermination du grade de la tumeur est très importante puisqu'elle guide les cliniciens vers une prise en charge thérapeutique plus adaptée.

Le grade histo-pronostique de SBR modifié par Elston et Ellis est le grade le plus utilisé. Il prend en considération trois critères histologiques : la différenciation architecturale, le pléomorphisme nucléaire et le nombre de mitoses [54].

**Tableau 7 : Grade histopronostique de SBR modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham)**

Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham)		
<b>Différenciation architecturale</b>	<b>Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur</b>	
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
<b>Pléomorphisme nucléaire</b>	<b>Atypies nucléaires</b>	
	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
<b>Mitoses</b>	<b>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)</b>	
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
<b>Grade histopronostique</b>	<b>Score total obtenu en additionnant les 3 items</b>	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

## V.5. Examens immunohistochimiques

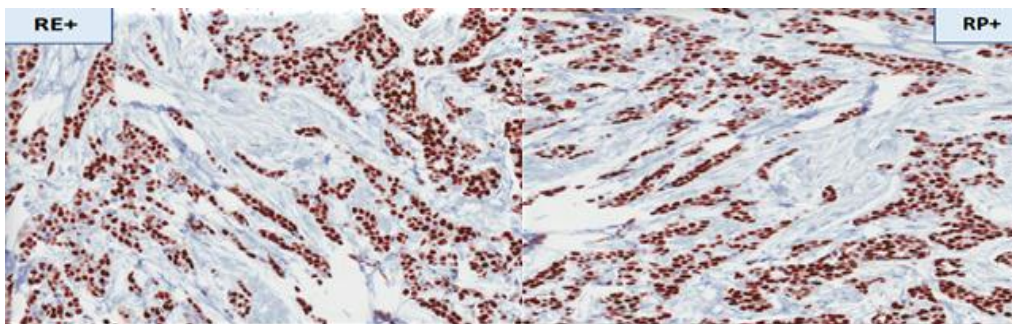
### V.5.1. Récepteurs hormonaux

Le récepteur aux œstrogènes (RE) et le récepteur à la progestérone (RP) sont les deux récepteurs hormonaux principalement impliqués dans les cancers du sein. Ce sont des récepteurs nucléaires (qui sont des facteurs de transcription) : ce sont des protéines intracytoplasmiques qui se lient à leur ligand, transloquent dans le noyau et se fixent au

promoteur cible sur l'ADN double-brin, et peuvent recruter soit des co-activateurs soit des co-represseur modulent la transcription de gènes.

Les récepteurs aux androgènes (RA) sont des récepteurs nucléaires similaires aux RE et RP d'un point de vue structural et fonctionnel. Les tumeurs exprimant les RA constituent environ 70% de l'ensemble des cancers et présentent des caractéristiques cliniques et biologiques plus favorables.

En immunohistochimie, On évalue le pourcentage de cellules tumorales marquées et l'intensité du marquage (de 1 à 3+). Le H-Score résulte de la multiplication entre le pourcentage et l'intensité moyenne, allant de 0 à 300. Les tumeurs sont considérées comme positives lorsque le H-Score est  $\geq 10$ .



**Figure 15 : Positivité des récepteurs hormonaux**

#### Score d'Allred

Pourcentage des cellules positives :	Intensité du marquage
0 : 0%	0 : Absence de marquage
1 : <1%	1 : Faible
2 : 1 à 3%	2 : Modérée
3 : 11 à 33%	3 : Forte
4 : 34 à 66%	
5 : > 67%	

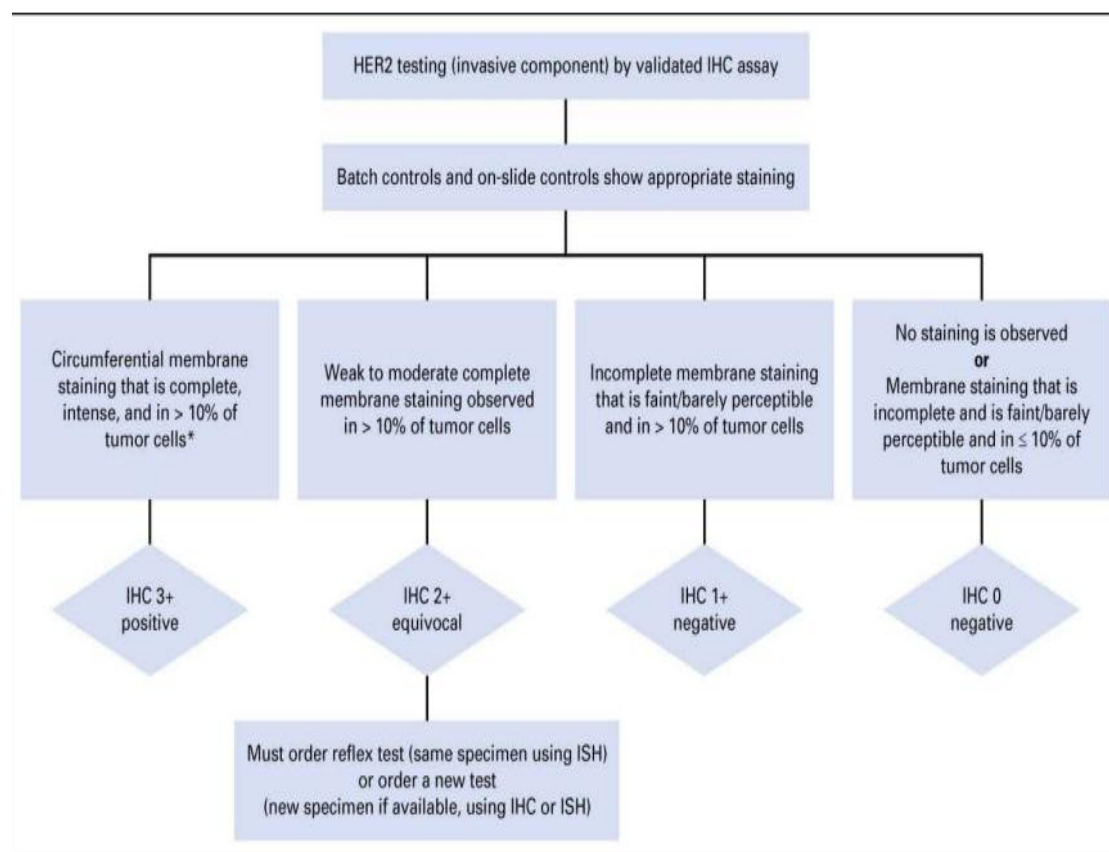
L'addition des deux scores précédents : si la somme est entre 0 et 2 le score d'Allred est Négatif ; si elle est entre 3 et 8 le score est positif [55, 56].

#### V.5.2. Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2)

Le gène Her2neu (Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2) ou C-erb2) est une oncoprotéine, codée par le gène neu situé sur le chromosome 17 dans la bande q21,

impliquée dans le processus tumoral. Ce gène est activé dans le cancer du sein. Cette activation entraîne une surexpression de la protéine Her2neu codée par ce gène. La surexpression de la protéine HER2 conduit principalement à l'hétérodimérisation de HER2-HER3. L'hétérodimère HER2-HER3 active plusieurs voies de signalisation : les voies PI3K/Akt/mTOR, JAK/STAT et Ras/Raf/MEK/ERK, entraînant un effet oncogène sur différentes caractéristiques du cancer comme l'immortalité et la survie [57]

20 à 30% des tumeurs mammaires surexpriment l'Her2neu. La détermination de l'Her2neu se fait par immunohistochimie, complétée éventuellement par des techniques d'hybridation in situ chromogénique (CISH) ou par fluorescence (FISH). La surexpression et / ou l'amplification de HER2 sont associés à un pronostic défavorable, caractérisant des tumeurs avec un grade et un indice de prolifération élevés, une atteinte ganglionnaire plus fréquente, des RH négatifs dans 50% des cas et un risque de récurrence plus important [57, 58].



**Figure 16 : Algorithme de scoring de l'expression membranaire de l'Her2**

Les scores 2+ sont définis :

- Comme un marquage membranaire complet d'intensité modérée de > 10 % des cellules sont à analyser par technique d'Hybridation In situ.

- A noter : HER2 faibles (1+ et 2+ non amplifiés) : nouvelle catégorie en cours de caractérisation pouvant bénéficier de nouvelles stratégies de traitement par les anticorps anti HER2 conjugués

### V.5.3. Index de prolifération Ki67

L'antigène Ki67 est une protéine exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M) codée par le gène MKI67 et t impliqué dans le maintien de l'intégrité des chromosomes mitotiques.

Sa détection est réalisée par immunohistochimie sur des coupes de tumeurs à l'aide d'un anticorps spécifique anti -Ki67. L'index Ki67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps. Il traduit le pourcentage de cellules cancéreuses qui se divisent, et donc le niveau de prolifération de la tumeur [59].

L'index de prolifération Ki67 peut être réalisé sur la biopsie initiale et sur la pièce opératoire. Il comporte 3 catégories : faible, intermédiaire et élevé.

Les seuils définissant le Ki67 faible et élevé diffèrent selon les pays et selon les recommandations, c'est pourquoi certains auteurs suggèrent que le Ki67 devrait être considéré comme une variable continue plutôt qu'une valeur seuil.

### V.5.4. Classification moléculaire

Récemment, toutes les tumeurs mammaires ont été classifiées sur la base de leur expression génétique par analyse microarray (puces à ADN). Différents groupes ont été identifiés permettant de déterminer une signature pronostique.

- Type Luminal : RE et RP positifs
- Type Her2 : Forte expression de l'oncogèneHER2
- Type Basal-like : N'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni le Her2
- ▶ **Le profil Luminal A** : Montre une forte expression des récepteurs l'œstrogène, et la progestérone, alors que l'herceptest est négatif. Ce sont des tumeurs hormonosensibles pures
- ▶ **Le profil Luminal B** : Les récepteurs à l'œstrogène sont moins exprimés en plus d'une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération. La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par rapport au sous-type Luminal A.

Selon la surexpression ou l'absence d'expression du HER2, on distingue les tumeurs Luminal B HER2+ et les tumeurs Luminal B HER2-

Le Ki-67 est considéré comme un critère de prise de décision pour différencier entre les tumeurs Luminal A et les tumeurs Luminal B HER2-.

- ▶ **Profil basal-like** : ce sont les tumeurs triples négatives n'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni le HER2 ; le phénotype basal doit en plus exprimer des marqueurs « basaux » à savoir les CK5/6 (Cytokeratines), CK17, CK14, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), c-kit, la Moesin, la Caveolin, NGFR/p75 (Nerve Growth Factor Receptor).
- ▶ **Le profil HER2** : les tumeurs HER2 sont définies par une surexpression du HER2 et/ou une amplification du gène correspondant [60].

Soutype intrinsèque	définition clinicopathologique
Luminal A	<b>Luminal A</b> ER et/ou PgR positif (PgR $\geq$ 20%) HER2 négatif Ki 67 faible ( $\leq$ 10%) *
Luminal B	<b>Luminal B (HER2 négatif)</b> ER et/ou PgR positif (PgR < 20%) HER2 négatif Ki-67 (> 20-29%)
	<b>Luminal B (HER2 positif)</b> ER and/or PgR positif Ki-67 quelconque HER2 surexprimé
surexpression Erb-B2	<b>HER2 positive (non luminal)</b> HER2 surexprimé ER et PgR négatifs
Basal-like	ER et PgR négatifs HER2 négatif

Figure 17 : Classification moléculaire du cancer du sein

#### V.6. Analyse des pièces opératoires après chimiothérapie

La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante est évaluée d'une part cliniquement et radiologiquement et d'autre part par l'analyse macroscopique et microscopique de la pièce opératoire.

L'évaluation de la réponse thérapeutique par le pathologiste est essentielle. Elle détermine le choix des traitements mis en place après la chirurgie et intervient dans le pronostic de la maladie.

➤ **Classification de Chevallier [61]**

Inclue la réponse tumorale du site primitif et ganglionnaire.

- Grade 1 : réponse complète au niveau du sein et des ganglions
- Grade 2 : pas de carcinome infiltrant résiduel dans le sein et les ganglions mais carcinome in situ
- Grade 3 : carcinome infiltrant résiduel remanié par le traitement
- Grade 4 : carcinome infiltrant résiduel non ou peu remanié

➤ **Classification de Sataloff [62]**

- **T : réponse sur tumeur primitive mammaire**
- TA : effet thérapeutique total ou presque (> 95%)
- TB : effet thérapeutique > 50%
- TC : effet thérapeutique < 50%
- TD : pas d'effet thérapeutique
- **N : réponse ganglionnaire**
- NA : effet thérapeutique présent, pas de métastase
- NB : pas de métastase, pas d'effet thérapeutique
- NC : effet thérapeutique visible, mais présence de métastases
- ND : métastases viables, pas d'effet thérapeutique

## VI. BILAN D'EXTENSION & STADIFICATION

### VI.1. Bilan d'extension locorégionale

Le bilan d'extension locorégional repose sur l'examen clinique et les explorations radiologiques. L'examen clinique locorégional recherchera :

- Une fixation de la tumeur au plan profond (pectoral) par la manœuvre de TILLAUX.
- Une fixation au plan superficiel (cutané).
- Une lésion du sein controlatéral.
- Des adénopathies axillaires, sus claviculaire et leurs caractères
- La présence des signes inflammatoires.

### VI.1.2. Bilan d'extension à distance

Nous recommandons un bilan d'extension à distance dans les cas suivants [63] :

- Cancer du sein infiltrant
- T3 ou T4 quel que soit le N
- Tout cN+
- Triple négatif /HER2+ et > cT2 ou pT2

Ce bilan comporte :

- De préférence une TEP-TDM au 18FDG : performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvienne, échographie hépatique, scintigraphie osseuse)
- Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse (idéalement TEP-TDM au 18-FDG)
- Et dans tous les cas : bilan biologique incluant marqueurs tumoraux de référence (ACE, CA15-3).

En cas de grossesse :

La TEP au FDG reste possible, de préférence à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre. La TEP/IRM est possible pour limiter l'irradiation au fœtus (limite - selon les machines - : périmètre abdominal bras le long du corps environ 120 cm) ou IRM corps entier [64, 65].

## V.2. Stadification du cancer du sein

### VI.2.1. Stade TNM

La classification TNM est l'outil de stadification des cancers solides le plus utilisé et le plus pratique. Cette classification est établie sous l'égide de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et sa 8<sup>ème</sup> version date de 2017 [66].

Elle est composée de 3 éléments :

- T pour « tumor »,
- N pour « nodes »
- M pour « metastasis ».

Il existe des préfixes utilisés pour préciser les stades en fonction des différentes thérapeutiques :

- c : clinique (avant chirurgie)
- p : pathologique (après chirurgie)
- y : après chimiothérapie néo-adjuvante
- yp : après chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie

**Tableau 8 : Classification TNM du cancer du sein, 8e édition 2017 [66]**

<b>Tx</b>	<b>Détermination de la tumeur primitive impossible.</b>
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive.
<b>Tis</b>	Carcinome in situ.
<b>Tis (CCIS)</b>	Carcinome canalaire in situ. Dans la classification 2017, le carcinome lobulaire in situ est considéré comme une lésion « bénigne » et donc exclue de la classification pTNM.
<b>Tis (Paget)</b>	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable. Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 2cm dans sa plus grande dimension.
<b>T1mic</b>	Micro-invasion ≤ 0,1cm dans sa plus grande dimension. Note : La micro-invasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de micro-invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.

T1a	<p>0,1cm&lt;T≤0,5cm dans sa plus grande dimension.</p> <p>Pour les lésions entre 1et 2mm, il est recommandé, du fait de l'imprécision de la mesure, de la taille, de formuler le compte-rendu en disant que la tumeur a voisine les 2mm.</p> <p>Il est bien précisé que le plus grand diamètre du nodule principal doit servir à cette classification. En cas de petit(s) nodule(s) satellite(s), ces derniers ne doivent pas être ajoutés à la taille du nodule principal.</p> <p>En cas de tumeurs multiples, le plus grand diamètre de la tumeur la plus volumineuse doit servir pour le pT.</p> <p>Les dimensions des autres tumeurs plus petites ne doivent pas être ajoutée sà la taille du nodule principal.</p>
T1b	<b>0,5cm&lt;T≤1cm dans sa plus grande dimension.</b>
T1c	1cm<T≤2cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur2cm<T≤5cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur>5cm dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau(b).
T4a	<p>Extension à la paroi thoracique.</p> <p>Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral.</p>
T4b	<p>Œdème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.</p> <p>Il est précisé que l'atteinte cutanée uniquement visible microscopiquement, en l'absence d'ulcération ou de "peau d'orange" clinique, ne doit pas être classée commeT4b mais la tumeur doit être classée seulement en fonction de sa taille.</p>
T4c	A la fois 4a et 4b.
T4d	<p>Carcinome inflammatoire.</p> <p>Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.</p> <p>Une dépression Cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments à l'exception de celles retenues pour la catégorieT4, peuvent exister avecT1, T2ouT3 sans influe sur le classement</p>

**Adénopathies régionales (N)** détectées à l'examen clinique ou radiologique

<b>Nx</b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
<b>N0</b>	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
<b>N1</b>	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.
<b>N2</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
<b>N2a</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures.
<b>N2b</b>	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.
<b>N3</b>	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
<b>N3a</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s).
<b>N3b</b>	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires.
<b>N3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s).

Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) est présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histo-pathologique de macro métastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le sigle (f), comme par exemple cN3

**Adénopathies (pN)** détectées à l'examen anatomopathologique

<b>pNx</b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.
<b>pN0</b>	Absence de signe histologique d'envahissement ganglionnaire régional, pN0(i-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative. pN0(i+) : Présence de cellules tumorales isolées ou de micro-amas tumoraux dont la taille est $\leq 0,2$ mm visibles en histologie ou détectées par immunohistochimie, îlots cellulaires tumoraux $\leq 0,2$ mm pN0(mol-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR). pN0(mol+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude

	moléculaire positive (RT-PCR).
<b>pN1</b>	Métastases ganglionnaires dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
<b>pN1mi</b>	Micrométastases (îlots cellulaires contigus, approximativement 200 cellules, >0,2 mm et ≤ 2 mm). Il est bien précisé qu'il ne faut pas additionner plusieurs tailles d'amas de cellules tumorales bien distincts.
<b>pN1a</b>	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires.
<b>pN1b</b>	Métastases ganglionnaires mammaires internes microscopiques repérées par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectées cliniquement.
<b>pN1c</b>	Métastases ganglionnaires axillaires dans un à trois ganglions et métastase mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
<b>pN2</b>	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies axillaires.
<b>pN2a</b>	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires (au moins un envahissement >2 mm).
<b>pN2b</b>	Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniques en l'absence d'envahissement axillaire.
<b>pN3</b>	Métastases dans une des situations suivantes :
<b>pN3a</b>	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
<b>pN3b</b>	Ganglions mammaires internes ipsilatéraux métastatiques cliniquement décelables associés à 1 à 3 ganglions axillaires métastatiques ou plus de 3 ganglions axillaires métastatiques et ganglions mammaires internes détectés par la procédure du ganglion sentinelle, métastatiques à l'examen microscopique, mais non décelables cliniquement.
<b>pN3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s).

### Métastases à distance (M)

<b>MX</b>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance

## V.2.2. Classification par stade

Tableau 9 : Classification par stade

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	METASTASES (M)
<b>0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>I</b>	<b>T1</b>		
<b>IIA</b>	<b>T0</b>	<b>N1</b>	
	<b>T1</b>	<b>N1</b>	
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	
<b>IIB</b>	<b>T2</b>	<b>N1</b>	
	<b>T3</b>	<b>N0</b>	
<b>IIIA</b>	<b>T0</b>	<b>N2</b>	
	<b>T1</b>	<b>N2</b>	
	<b>T2</b>	<b>N2</b>	
	<b>T3</b>	<b>N1</b>	
	<b>T3</b>	<b>N2</b>	
<b>IIIB</b>	<b>T4</b>	<b>N0</b>	
	<b>T4</b>	<b>N1</b>	
	<b>T4</b>	<b>N2</b>	
<b>IIIC</b>	<b>Tout T</b>	<b>N3</b>	
<b>IV</b>	<b>Tout T</b>	<b>Tout N</b>	<b>M1</b>

Dans cette classification, on peut noter 4 grands groupes clinico-pathologiques, chacun ayant ses spécificités pronostiques et thérapeutiques détaillées plus loin.

- Le cancer du sein in situ
- Le cancer du sein précoce : « early breast cancer » (EBC)
- Le cancer du sein avancé : « advanced breast cancer » (ABC)
- Et le cancer du sein métastatique : « metastatic breast cancer » (MBC)

L'avancée des connaissances sur la classification des tumeurs, fondée sur des caractéristiques biologiques intrinsèques (grade histologique, phénotype, signatures moléculaires) a été considérée comme suffisamment importante pour apparaître dans la 8e édition. La valeur ajoutée des biomarqueurs (RE, RP et HER2), de la prolifération, et, de façon plus récente, des signatures moléculaires pronostiques (Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict®, PAM50, Breast Cancer Index), pour affiner le pronostic et aider à la décision thérapeutique.

## VII. THERAPEUTIQUES

Les critères anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur établis vont permettre aux médecins d'optimiser la prise en charge thérapeutique du cancer. Cette dernière sera adaptée au cas par cas, en fonction des patientes les traitements vont avoir pour rôles de supprimer les tumeurs ou les métastases, de ralentir leur développement, de diminuer le risque de récurrence ou d'améliorer le confort de vie.

Il existe un vaste arsenal thérapeutique, allant de la chirurgie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie, la radiothérapie, la kinésithérapie etc.

Dans certaines situations, un seul type de traitement sera nécessaire, par exemple une chirurgie pourra être suivie uniquement d'une chimiothérapie ou de séances de radiothérapie.

Les choix thérapeutiques seront décidés au cours d'une réunion de concertation Pluridisciplinaire (RCP) au sein d'un établissement de santé.

### VII.1. Réunion de concertation pluridisciplinaire

Dans la mesure du plan national de prévention et de contrôle du cancer 2015-2019, les stratégies thérapeutiques des patients cancéreux doit être défini par des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP).

La RCP doit être composée d'au moins quatre médecins spécialistes parmi les radiologues, chirurgiens, anatomopathologistes, radiothérapeutes, oncologues médicaux, spécialistes de l'organe. L'organisation de la RCP doit être formalisée avec un rythme clairement établi adapté à la spécialité et à l'activité

L'analyse des dossiers de patients au cours de la RCP :

Le dossier de chaque patiente est présenté et la prise en charge est définie collectivement sur la base des référentiels retenus. Sur cette base, un avis de la RCP est rédigé.

L'avis de la RCP comporte la date, la proposition thérapeutique et la ou les alternatives possibles ainsi que les noms et qualifications des participants. Il est intégré dans le dossier de la patiente.

La RCP a comme objectif principal d'optimiser la prise en charge des patients. Toutefois, il existe des objectifs secondaires, notamment la formation des participants (ainsi que la formation

professionnelle continue) et l'actualisation des référentiels sur lesquels les décisions sont prises, en notifiant les questions non résolues ou ambiguës [67].

## **VII.2. Chirurgie**

### **VII.2.1. Chirurgie mammaire**

Il existe deux types de chirurgie mammaire : le traitement conservateur (TC) et le traitement radical

#### **VII.2.1.1. Traitement conservateur (TC)**

Le traitement conservateur du cancer du sein a été proposé initialement dans les années 1960-1970 en Europe. Il associe une exérèse de la tumeur, des adénopathies axillaires et une irradiation du sein conservé. Ce traitement doit répondre à trois conditions :

- Une survie identique à celle obtenue par la mastectomie,
- Un risque de récurrence locale faible
- Un résultat esthétique satisfaisant.

Ainsi, la chirurgie conservatrice est indiquée devant [68] :

- Lésion uni focale T1 ou T2 < 3cm
- Tumeurs < 5cm si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet
- Lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm) si elles sont dans le même quadrant et accessibles à une exérèse monobloc en limites saines

Ces indications peuvent même être élargies aux tumeurs > 5cm après chimiothérapie néoadjuvante.[69]. Par ailleurs, Le risque de rechute locale est 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes jeunes, ce qui a remis en question, pour certains, l'indication du traitement conservateur dans cette population.

#### **VII.2.1.2. Traitement radical**

En absence de traitement conservateur possible, le traitement chirurgical radical est envisagé il est devenu moins agressif au fil du temps.

L'opération très délabrante de Halsted (ablation des muscles pectoraux) a laissé la place à celle de Patey (résection du petit pectoral), qui a été supplantée par la mastectomie radicale modifiée

(résection de la glande mammaire respectant le muscle petit pectoral), et qui correspond au traitement radical standard aujourd'hui.

Les principales indications de la chirurgie radicale sont :

- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques.
- Tumeurs inflammatoires après chimiothérapie néo-adjuvante
- Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable ou refus de radiothérapie par la patiente.
- Souhait de la patiente.

Selon les indications, il est possible de réaliser une conservation de l'étui cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM, il existe plus de 20 % de faux-négatifs et donc un risque de rechute locale [70])

### **VII.2.1.3 Mastectomie prophylactique**

Grâce à une meilleure compréhension de la génétique des cancers du sein, les méthodes de prévention ont amené à une augmentation des indications des mastectomie prophylactiques, en particulier dans le cadre de susceptibilité familiale, ou de mutation génétique de type BRCA [71]. On estime que 4 à 5 % des cancers du sein sont héréditaires.

Dans le cas particulier des patientes ayant déjà présenté un cancer du sein, les données sont peu nombreuses pour conclure à l'intérêt d'une mastectomie controlatérale, notamment en termes d'amélioration de la survie. L'aspect psychologique est un élément important et certaines études retrouvent un indice de satisfaction jusqu'à 70 % des patientes et une réduction de la crainte de développer un cancer du sein de l'ordre de 74 % chez les femmes bénéficiant d'une mastectomie prophylactique. [72].

## VII.2.2. Chirurgie de l'aire axillaire

L'exploration ganglionnaire fait partie intégrante de la chirurgie des cancers du sein. Elle a pour but principal de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir un Pronostic et la stratégie thérapeutique ultérieure.

### VII.2.2.1. Curage axillaire

La réalisation d'un curage axillaire doit être systématique pour tous les cancers du sein infiltrants. Le caractère infiltrant de la tumeur doit être connu en préopératoire à l'aide d'une biopsie, ou en peropératoire par un examen extemporané [73].

La technique de référence réside en un curage emportant les 2 premiers étages de Berg.

Le nombre optimal de ganglions garant de la qualité du curage est d'une dizaine. En effet, un gain de survie estimé entre 5 et 10 % a été rapporté lorsqu'un curage axillaire est réalisé [77].

### VII.2.2.2. Ganglion sentinelle (GS)

La technique du ganglion sentinelle (GS) fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle est aujourd'hui appliquée dans de nombreux pays [74].

- **Techniques :** Le marquage préopératoire des GS fait appel à deux techniques complémentaires : une technique radio-isotopique au technétium 99 m (Tc) et une technique colorimétrique au bleu patenté. Le repérage préopératoire des GS repose sur la réalisation d'une lympho-scintigraphie (LS) quelques heures à 24 h avant l'intervention, permettant au chirurgien de connaître le nombre et la localisation des GS et ainsi limiter la dissection du creux axillaire. Dans la majorité des cas, les deux méthodes conjointes, radio-isotopique et colorimétrique, suffisent à identifier et repérer les GS. Cependant dans certains cas, aucun GS ne peut être mis en évidence. Le système Déclipse SPECT « Surgiceye » est un système reliant une sonde de détection gamma à un système de repérage 3D utilisant une caméra infrarouge. Il permet de localiser dans l'espace toute source radioactive et de reconstruire une image tridimensionnelle de sa localisation. Son caractère mobile rend possible son utilisation en salle d'opération tant en préopératoire immédiat que pendant l'intervention, en temps réel [74].
- En cas d'envahissement du GS, le risque d'envahissement ganglionnaire axillaire est élevé et un curage axillaire pourra être envisagé dans ce cas,

- Inversement, un GS sain témoigne de l'absence d'extension au niveau des ganglions axillaires et le curage axillaire n'est pas nécessaire dans ce cas,
- Il est à noter que l'examen extemporané ne remplace pas l'examen anatomopathologique définitif systématiquement réalisé après l'opération. Parfois, les résultats définitifs de l'examen anatomo-pathologique rendent nécessaire une reprise chirurgicale [75].
- **Indications** : Les indications de la lymphadénectomie sélective sentinelle sont les suivantes :
  - Pour les lésions de néoplasie canalaire in situ
  - Pour toute tumeur de 5 cm ou moins, sans atteinte ganglionnaire et uni focale
  - En cas de ganglion axillaire palpable mobile (N1) après une échographie axillaire éventuellement complétée par une cytoponction ou une microbiopsie ganglionnaire confirmant l'absence d'atteinte ganglionnaire
- **Complications et contraintes** : Le curage axillaire entraîne une morbidité à court terme, caractérisée essentiellement par des lymphocèles et des douleurs. La morbidité à long terme est caractérisée par une limitation des mouvements de l'épaule, une sensation de bras lourd et de moindre force, des douleurs et un lymphœdème du membre supérieur. Pour la technique du GS, l'utilisation du radio-isotope expose à une contrainte organisationnelle par son injection souvent la veille et la nécessité d'être réalisée dans des services de médecine nucléaire. Quant à la technique colorimétrique effectuée le plus souvent avec le bleu patenté, elle est responsable de réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique évalué à 0,4% [69].

### VII.2.3. Chirurgie oncoplastique mammaire et reconstruction mammaire

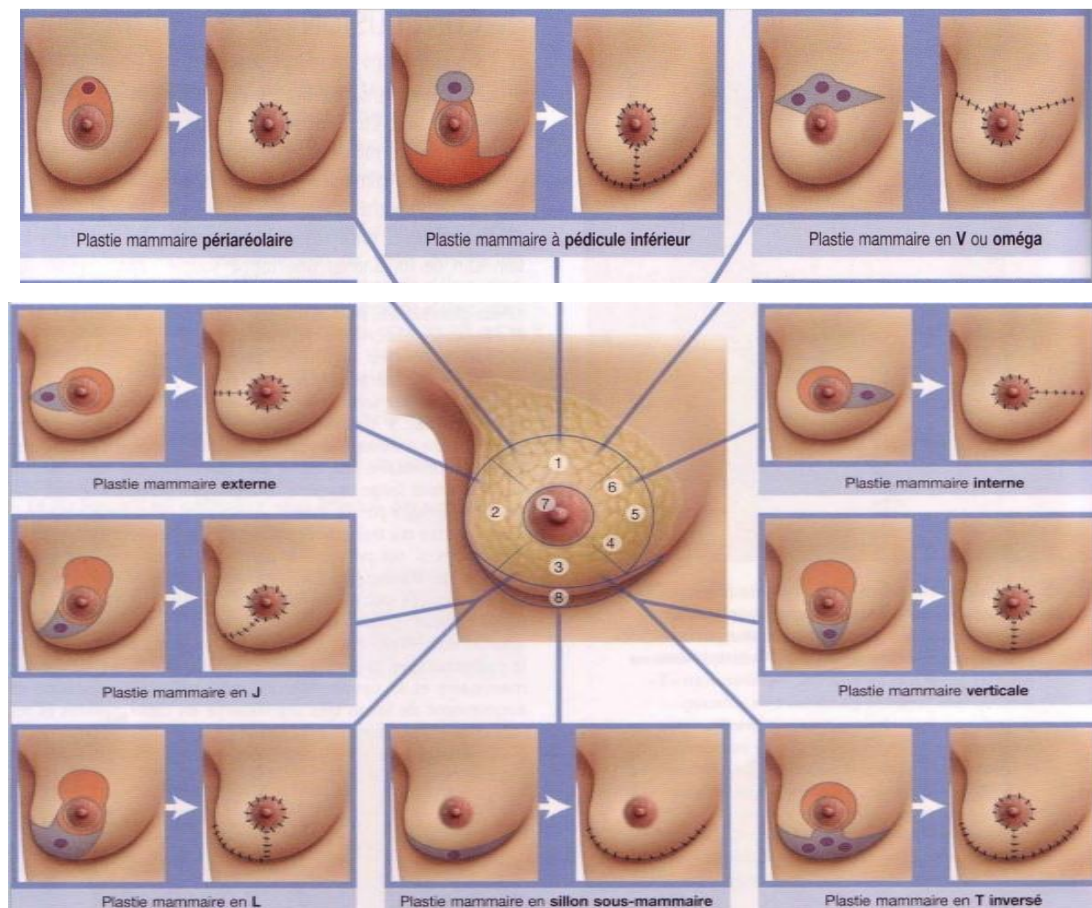
#### VII.2.3.1 Chirurgie oncoplastique

La chirurgie oncoplastique se définit comme l'utilisation de techniques de chirurgie plastique lors du traitement conservateur du cancer du sein. L'exérèse tumorale est corrélée à un geste plastique de comblement du défaut glandulaire pour préserver la morphologie du sein et améliorer les résultats esthétiques.

L'objectif principal est de prévenir les déformations mammaires, tout en assurant les principes carcinologiques.

Elle s'adresse aux tumeurs uniques ou aux tumeurs à foyers multiples de proximité, dont l'exérèse simple risquerait de donner un résultat cosmétique insuffisant.

Elle permet d'étendre les indications du traitement conservateur aux tumeurs rétro-aréolaires et aux tumeurs de plus de 3 cm, certains auteurs allant jusqu'à 5 cm, voire parfois plus. Elle peut s'adresser également aux tumeurs moins volumineuses en l'absence d'hypertrophie mammaire [69].



**Figure 18 : Techniques d'oncoplastie mammaire**

### VII.2.3.2 Reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire fait partie intégrante de la prise en charge d'une patiente ayant subi une mastectomie totale pour cancer du sein. Elle peut être immédiate ou différée.

Différentes techniques sont proposées :

- **Prothèses** : ce sont des implants mammaires en gel silicone ou en sérum physiologique, La durée de vie de ces implants est d'environ 20 ans. Une surveillance par examen clinique annuel et mammographie numérisée est nécessaire. [76].

- **Expandeurs temporaires** suivis par un implant permanent : pour la reconstruction par expansion tissulaire, [77].

### **Tissus autologues**

- Lambeau musculocutané du grand dorsal avec ou sans prothèse
- Lambeau musculocutané du grand droit de l'abdomen ou TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous)
- Lambeau cutané-graisseux abdominal ou DIEP (deep inferior epigastric perforators)
- Lambeau fessier libre, Lambeau du droit interne
- Lambeau antérolatéral de cuisse [78].

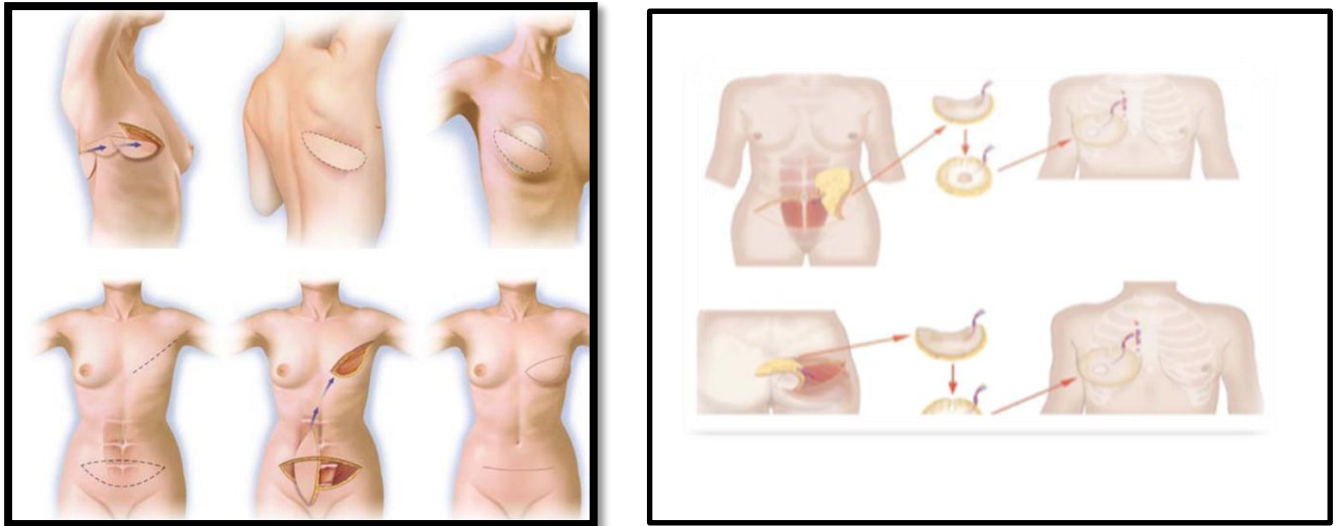
### ➤ **Lipofilling**

- **La technique d'autogreffe de tissu adipeux** : L'autogreffe de tissu adipeux (appelée également lipomodélage ou lipofilling) se réalise par aspiration dans le tissu adipeux des zones anatomiques de la partie inférieure du corps les plus riches en cellules adipeuses pour chaque individu (abdomen, cuisses, genoux ou région trochantérienne), puis traitement in vitro avec centrifugation, séparation et sélection cellulaire, et enfin réinjection à la seringue dans le sein sous anesthésie générale. C'est un acte plus simple que les techniques avec lambeaux [79].
- La reconstruction immédiate peut être proposée en cas de mastectomie à visée prophylactique ou thérapeutique, pour des lésions de carcinome in situ ou infiltrantes.

Pour les lésions infiltrantes, les traitements néo-adjuvants ou adjuvants ne sont pas des contre-indications à une reconstruction immédiate. La seule contre-indication absolue d'une reconstruction immédiate est le cancer inflammatoire T4d

Les demandes de mastectomies controlatérales prophylactiques chez des patientes non mutées et sans risque familial n'ont pas d'indication à ce jour.

En cas de nécessité d'une surveillance postopératoire par IRM (patientes à risque notamment), l'utilisation d'un expandeur à valve métallique est déconseillée.



**Figure 19 : Lambeaux de reconstruction mammaire**

#### VII.2.4. Complication de la chirurgie

- Douleurs, hématome et fatigue sont fréquents dans les jours qui suivent l'intervention.
- Signe d'inflammation voire d'infection locale (rougeur, chaleur, écoulement...).
- En cas de curage axillaire, les patientes peuvent souffrir d'un déficit de drainage lymphatique du membre supérieur appelé « lymphœdème » se traduisant par un volumineux œdème du bras. Le traitement du lymphœdème nécessite le port d'une manchette de contention élastique et la surélévation du bras.
- Des séances de rééducation par kinésithérapie sont le plus souvent nécessaires pour lutter contre la raideur articulaire et musculaire de l'épaule souvent causées par la chirurgie.
- Des troubles de la sensibilité de la face interne du bras peuvent apparaître, mais régressent généralement en 6 à 12 mois [22].

#### VII.3. Radiothérapie

Comme la chirurgie, la radiothérapie a pour but essentiel le contrôle de la tumeur. Elle permet de diminuer le taux de récurrences locorégionales et améliorer la survie. Après chirurgie conservatrice, celle-ci permet de réduire les taux de rechute locale à dix ans de 20–25%. Cet effet bénéfique de la RTH a été principalement observé chez les femmes jeunes.

La radiothérapie peut être délivrée en complément de la chirurgie en pré, per, ou en post-opératoire.

La RTE détruit les cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et donc à l'origine d'une mort cellulaire retardée [86]

Il existe trois types de radiothérapie :

- La radiothérapie peropératoire (RTPO),
- La curiethérapie,
- La radiothérapie externe

### VII.3.1. Radiothérapie peropératoire (RTPO)

Elle consiste à libérer une dose unique et élevée de radiations ionisantes au niveau du lit chirurgical lors de l'exérèse de la tumeur.



**Figure 20 : Radiothérapie peropératoire**

### VII.3.2. Curiethérapie

La curiethérapie aussi appelée radiothérapie interne, consiste à introduire une dose d'irradiations directement au contact de la tumeur, dans une cavité par le biais d'un implant.

Ce traitement est optimal pour cibler directement la zone à traiter en protégeant les tissus sains.

### VII.3.3. Radiothérapie externe

Elle correspond à la technique la plus utilisée dans le traitement du cancer du sein. Il s'agit d'un traitement par radiations ionisantes délivrées au niveau de la zone à traiter dans le but de détruire les cellules cancéreuses.

Plusieurs zones peuvent être traitées par radiothérapie externe :

- La glande mammaire après chirurgie conservatrice,
- La paroi thoracique après chirurgie non conservatrice,
- Le lit tumoral correspondant à la région du sein où se situait la tumeur avant l'intervention chirurgicale
- Les aires ganglionnaires.

C'est un traitement personnalisé, réalisé par des manipulateurs, un physicien, un dosimétriste et un oncologue radiothérapeute afin d'administrer la bonne dose de rayons.

Les techniques de radiothérapie ont grandement évolué ces dernières décennies : allant de la technique bidimensionnelle à la tridimensionnelle-conformationnelle, puis la modulation d'intensité (RCMI), modulant le fractionnement (normo- ou hypofractionné) et/ou modulant les volumes d'irradiation (irradiation partielle).

Classiquement, les indications de radiothérapie adjuvante sont définies à partir des données cliniques et de l'extension pathologique de la maladie sur la pièce opératoire :

- En cas de **traitement conservateur** : la RTH sur le sein est indiquée dans tous les cas de conservation
- En cas de **traitement radical** : la RTH est indiquée en présence d'au moins 1 des facteurs suivants :
  - Tumeur > 5 cm pT3-T4
  - Limites d'exérèse envahies ou tangentés
  - Atteinte cutanée ou musculaire
  - Emboles tumoraux
  - Multifocalité
  - Emboles
  - pN+
  - SBR III
  - Age ≤ 40 ans
- **Aires ganglionnaires** :
  - Creux axillaire : il n'y a pas d'indication d'irradiation de la région axillaire après ganglion sentinelle ou après curage complet, même en cas d'envahissement

axillaire. La RTH sera discutée en cas de curage incomplet ou d'envahissement axillaire massif [80].

- Creux sus-claviculaire : son irradiation est indiquée en cas d'envahissement ganglionnaire,  $N \geq 4$  ou envahissement de tous les ganglions prélevés [81].
- Chaîne mammaire interne : son irradiation sera discutée en cas de localisation interne ou centrale, ou en cas d'envahissement ganglionnaire massif. Elle tient compte également de la taille tumorale, les emboles tumoraux et l'âge de la patiente. En effet, la radiothérapie de la CMI n'a pas démontré de bénéfice sur la survie sans rechute ou la survie globale, en plus du risque de cardio-toxicité de l'irradiation [82].
- **Surimpression du lit tumoral (Boost)** : Elle est indiquée dans les cas à haut risque de récurrence locale à raison de 10 à 16 Gy, son intérêt a été démontré notamment par Bartelink et al qui ont objectivé que l'addition de 16Gy de radiation localisée sur le lit tumoral après traitement conservateur réduit significativement le risque de survenue de récurrence locale à 5ans de 19.5% à 10.2% [63].
- **Délais** : Les délais entre la chirurgie et la radiothérapie sont importants à préciser et à respecter : Si pas d'indication de chimiothérapie : un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie locorégionale. Si indication de chimiothérapie : la radiothérapie doit être débutée après la fin de la chimiothérapie. Cependant le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie ne doit pas si possible excéder 28 semaines.
- **Schémas** :
  - Le schéma classique de référence consiste à administrer 50 Gy sur le sein ou la paroi à raison de 2Gy / fraction en 25 fractions étalées sur 5 semaines.
  - Pour les aires ganglionnaires, une dose de 46 Gy est délivrée en 23 fractions à raison de 2 Gy / fraction étalées sur 5 semaines.
  - Des schémas hypo fractionnés peuvent être également proposés. Plusieurs études et essais randomisés en ont testé les différentes modalités. Les conclusions étaient similaires, avec une équivalence de taux de contrôle local et de toxicité par rapport au schéma classique.
  - Trois modalités peuvent être donc utilisées :
    - 42,5 Gy en 16 fractions et trois semaines

- 40 Gy en 15 fractions et trois semaines
- 41,6 Gy en 13 fractions et cinq semaines [83].

### **VII. 3.4. Complications**

On peut classer ces effets secondaires en deux catégories :

- Les effets secondaires précoces (ou immédiats), qui apparaissent durant le traitement et les semaines qui suivent.
- Les effets secondaires tardifs, qui apparaissent plusieurs mois ou années après la fin de l'irradiation.

#### **VII.3.4.1. Les effets secondaires précoces de la radiothérapie mammaire :**

Ils se manifestent en général durant la radiothérapie externe et apparaissent à partir de la deuxième ou troisième semaine de traitement.

1. Un érythème cutané entraînant une irritation de la peau (la peau se met à peler puis devient rouge)
2. Une modification de l'aspect cicatriciel
3. Une couperose de la peau de la zone irradiée
4. Des douleurs ou démangeaisons
5. Un œdème du sein (gonflement), pouvant persister après la fin de l'irradiation
6. Une légère pigmentation cutanée, pouvant persister au-delà des traitements
7. Une irritation de l'œsophage avec difficultés à avaler (notamment lorsque l'on irradie la chaîne mammaire interne est irradiée)
8. Une fatigue, pouvant aussi être liée aux contraintes des traitements (nombre de séances, trajets, etc.)

#### **VII.3.4.2. Les effets secondaires tardifs de la radiothérapie mammaire :**

1. Un lymphœdème (gonflement du bras)
2. Une rétraction du sein irradié
3. Une majoration transitoire de la douleur
4. Une difficulté à bouger l'épaule
5. Des complications cardiaques
6. Un poumon radique (inflammation du poumon)

## VII.4. Traitements systémiques

### VII.4.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est la première arme médicamenteuse contre les cancers.

La chimiothérapie des cancers est **née au décours de la Seconde Guerre mondiale** avec la découverte de plusieurs composés susceptibles de provoquer des cassures de l'ADN (comme le font les radiations ionisantes) en se liant avec lui de façon covalente : les **agents alkylants**.

La structure chimique des premiers agents alkylants est celle des « **moutardes à l'azote** » (dérivées du gaz moutarde). Voisins des alkylants sont les **dérivés du platine**.

Après les agents **alkylants**, des **antimétabolites**, capables d'interférer avec la biosynthèse des constituants de l'ADN, ont été synthétisés, comme le méthotrexate et le 5-fluorouracile.

Dans les années 1960, les premiers **poisons du fuseau**, d'origine végétale, qui bloquent le processus de mitose, ont été mis sur le marché.

Enfin, au cours de cette même période, divers composés d'origine bactérienne que l'on a appelés d'abord « antibiotiques anticancéreux » ont été isolés et utilisés dans le traitement des leucémies et des tumeurs solides. Ce n'est que tardivement que leur mécanisme d'action a été découvert : ce sont pour la plupart des **composés** qui, comme les anthracyclines, **interfèrent avec les processus de réplication de l'ADN** au niveau d'enzymes spécifiques, les **topoisomères**.

Au seuil des années 2000, ces quatre classes d'agents anticancéreux constituaient la seule arme médicamenteuse dans le traitement des cancers. Leur rôle est de « tuer » les cellules cancéreuses.

À noter que leur effet est le même sur les cellules normales qui se multiplient activement : cellules hématopoïétiques, cellules des muqueuses digestives, en particulier. Cela explique les toxicités usuellement rencontrées lors des chimiothérapies anticancéreuses, neutropénie et troubles digestifs au premier chef, en sus des toxicités propres à chaque médicament. C'est au début du XXI<sup>e</sup> siècle, que des thérapies ciblées sont venues s'ajouter à la chimiothérapie et compléter l'arsenal thérapeutique des cancers.

## VII.4.2. Modalités thérapeutiques

### VII.4.2.1. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante a apporté un bénéfice certain chez les femmes non ménopausées, qu'il y ait ou non une atteinte ganglionnaire axillaire.

Kroman et al. ont retrouvé une augmentation significative du risque de décès par cancer chez des femmes de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein de pronostic favorable qui n'ont pas reçues de chimiothérapie adjuvante [84].

La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera d'une part sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques et d'autre part, sur l'état général de la patiente et la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement.

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

- Taille de la tumeur
- Grade SBR
- Statut des récepteurs hormonaux
- Statut HER2
- Indice de prolifération (en particulier Ki67)
- Statut ganglionnaire

En situation adjuvante, les protocoles associant anthracyclines-taxanes sont devenus un standard. D'après la méta-analyse rapportée par Ferguson et al, la chimiothérapie adjuvante contenant du taxane réduit le risque de décès et le nombre de récurrences du cancer du sein en comparaison avec un schéma thérapeutique sans taxane [85].

Une autre méta-analyse a démontré la supériorité du schéma séquentiel par rapport au schéma concomitant d'anthracyclines-taxanes [86]. Sans qu'il n'y ait eu d'analyse spécifique chez les femmes jeunes.

Chez les patientes âgées de moins de 40 ans, la chimiothérapie adjuvante diminue le risque de rechute annuelle et le taux annuel de décès liés respectivement de 40% et 30%.

Ici, le rôle de la chimiothérapie à la fois d'avoir une action antitumorale, mais également un effet indirect de suppression de la fonction ovarienne qui représente une action non négligeable lors de cancer RH+. De plus, une reprise des règles après le traitement de chimiothérapie est associée à un pronostic défavorable ; le choix de la molécule est donc important car elles n'ont pas toutes la même action sur la fonction ovarienne [87].

Dans le cadre de la prise en charge de cancer n'exprimant pas de récepteur RH, il est préférable d'utiliser des chimiothérapies à dose dense, car une survie globale et sans maladie est observée (Bonilla et al, 2010) [88].

#### **VII.4.2.2. En situation néo-adjuvante [89]**

La chimiothérapie néo-adjuvante (CNA), définie comme l'administration préopératoire d'un traitement cytotoxique, représente depuis de nombreuses années un standard thérapeutique dans les cancers du sein localement avancés ou inflammatoires, pour lesquels son intégration au sein d'une prise en charge multimodale, incluant chirurgie et radiothérapie a contribué à améliorer la survie.

Sur la base de ces résultats, la CNA s'est également développée dans le cadre des cancers du sein opérables, avec les objectifs thérapeutiques suivants :

- Réduire le risque de récurrence et de décès par cancer du sein, comme peut le faire la chimiothérapie adjuvante, voire en améliorer les résultats par un traitement plus précoce de la maladie micro-métastatique ;
- Améliorer les options chirurgicales, en rendant conservatrice une chirurgie qui ne l'était pas initialement ou en améliorant le résultat esthétique final ;
- Obtenir des informations sur la réponse thérapeutique et sur la biologie de la maladie. Ces informations pourraient dans le cadre de la recherche clinique, constituer un critère de jugement intermédiaire pour l'évaluation de nouveaux agents.
- La chimiothérapie néoadjuvante a pour but réduire le volume de la tumeur avant d'effectuer une chirurgie conservatrice dans les situations où le cancer est inopérable d'emblée.
- Elle est également indiquée dans les tumeurs inflammatoires et les tumeurs à gros volume (T4) et fort envahissement ganglionnaire (Tx N2 ou N3).

Aucune étude n'a été spécifiquement réalisée chez les patientes jeunes

Il faut noter que l'analyse de l'ensemble des études réalisées à la fin des années 90 comparant CNA et chimiothérapie adjuvante, n'a pas montré de différences significatives en termes de survie sans maladie ou de survie globale entre ces 2 modalités thérapeutiques

Des données convergentes ont montré que le taux de réponse complète histologique (RCH) ou (PCR) à la CNA était très variable selon les sous-types moléculaires, dont l'approximation peut être réalisée par le statut immunohistochimique des récepteurs aux œstrogènes (RE), à la progestérone (RP) et HER2.

2 méta-analyses récentes ont montré que les taux de réponse étaient les plus faibles dans les tumeurs lumineales A (RE et/ou RP +, HER2 -, Grade 1 ou 2 ; taux de PCR de moins de 10%), et les plus élevées dans les tumeurs triple-négatives (RE, RP, et HER2 -, TN ; plus de 30% de PCR et les tumeurs HER2- positives recevant une chimiothérapie à base de trastuzumab (de 30 à 50% de PCR) [89].

Récemment, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux USA a proposé d'utiliser la PCR comme un critère de jugement intermédiaire permettant l'enregistrement de nouvelles molécules thérapeutiques dans les cancers du sein localisés à haut risque

La définition de la PCR à privilégier pour ce faire est l'absence de tissu tumoral invasif sur le matériel chirurgical mammaire et ganglionnaire axillaire. Cette synthèse fait le point sur les principales données cliniques disponibles concernant les résultats de la CNA dans les cancers du sein HER2 + et triple-négatifs. En l'absence de précision, ce sont les taux de PCR selon cette dernière définition qui sont utilisés [89].

Plusieurs études ont comparé les bénéfices des protocoles à base d'anthracyclines seules et ceux associant anthracyclines et taxanes, et ont conclu à la supériorité de l'association.

Ainsi, l'étude B27 du NSABP a évalué l'apport des taxanes en néoadjuvant en comparant quatre cures à bases d'anthracyclines (4AC) à 4AC suivies de quatre cures de taxotère. Les résultats ont montré que dans le bras 4AC→4T une augmentation significative du taux de réponse clinique complète et globale et surtout du taux de réponse pathologique complète [90].

L'étude de phase III Geparduo a montré que la CTH séquentielle (AC suivie de T) donnait des résultats significativement meilleurs en termes de réponse pathologique complète et de conservation mammaire comparativement à l'association concomitante AC-T [91].

Les cancers du sein HER2 + : Récemment, les stratégies de double antiHER2 (trastuzumab-pertuzumab) ont également démontré un bénéfice en termes de réponse complète histologique par rapport au trastuzumab seule.

Dans les cancers du sein triple-négatifs. Les schémas de chimiothérapie dose-dense et l'ajout de carboplatine ont été associés à une amélioration des taux de réponse. De plus, l'immunothérapie, en particulier le pembrolizumab, a montré des bénéfices significatifs en termes de survie sans récurrence [92].

#### **VII.4.2.3. En situation métastatique**

La prise en charge des cancers du sein métastatiques a connu 3 étapes importantes : l'arrivée des anthracyclines dans les années 1970, les taxanes dans les années 1990 et enfin, le trastuzumab dans les années 2000. D'autres chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles, la thérapie ciblée et immunothérapie ont enrichi l'arsenal thérapeutique (capécitabine, gemcitabine, pertuzumab pembrolizumab etc.)

Ainsi, différents protocoles en mono ou polychimiothérapie sont prescrits selon une ou plusieurs lignes. Il est parfois avantageux d'utiliser une polychimiothérapie dans le but d'obtenir une réponse rapide, sans toutefois négliger sa toxicité par rapport à la monochimiothérapie.

La durée du traitement dépend de la réponse et la tolérance de la CTH administrée.

D'après la méta-analyse de Gennari et al incluant 11 essais randomisés, une plus longue durée de chimiothérapie est associée à une survie globale légèrement plus longue et une survie sans progression sensiblement plus importante [93].

Toutefois, le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable dans la majorité des cas. Sa prise en charge doit être adaptée à chaque patiente en fonction des paramètres de la tumeur, des métastases mais aussi du profil socio-économique [89-92].

#### **VII.4.3. Complications de la chimiothérapie**

La chimiothérapie peut être responsable de complications, dont beaucoup disparaissent à court terme : nausées, vomissements, alopecie, aplasie médullaire, neuropathies, etc.

Chez les femmes jeunes, la chimiothérapie peut induire une ménopause précoce, dont les effets secondaires sont majeurs et sont source d'une mauvaise qualité de vie : bouffées de chaleurs, diminution de la libido, sécheresse et atrophie vaginale et ostéoporose [92].

Toutefois certains effets secondaires comme la fatigue, les troubles cognitifs, les troubles de la fertilité, les rares cas de cardiotoxicité et de leucémies secondaires demeurent préoccupants à long terme.

➤ **Scores de sévérité : un code international**

La sévérité des toxicités induites par les traitements peut être classée en fonction de l'intensité de leurs conséquences. Pour préciser l'importance des toxicités, il existe des échelles ou des scores validés sur un plan international. Le *Common Terminology Criteria for Adverse Event* (CTCAE ) est un système de cotation en cinq niveaux de sévérité des toxicités et des complications précoces ou tardives [94].

**Tableau 10 : Score de toxicité de la chimiothérapie**

Sévérité/Grade	Critères
<b>G1</b>	N'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement
<b>G2</b>	Perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient Nécessite, le plus souvent, un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement
<b>G3</b>	Empêche l'activité quotidienne habituelle du patient Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours
<b>G4</b>	Menace le pronostic vital Impose des mesures de réanimation
<b>G5</b>	Complication mortelle

#### VII.4.4. Thérapie ciblée

Les thérapies dites ciblées désignent des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules en cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes.

Différentes options sont théoriquement possibles au niveau de la cellule tumorale :

- Les inhibiteurs du signal de transduction : du facteur de croissance épidermique EGF (*Epidermal Growth Factor*), comme la famille HER : EGFR, HER2... de la voie intracellulaire : KIT, RAS, MAPK, PI3K ou d'autres voies...
- Les inhibiteurs du cycle cellulaire
- Les modulateurs de l'apoptose

### Les anti-HER2

**TRASTUZUMAB** : le premier anticorps monoclonal. IL bloque la protéine membranaire HER2/neu qui est le récepteur du facteur de croissance épidermique qui stimule la prolifération des cellules cancéreuses

**Indication** : Maladie avancé ou métastatique avec HER2+, et en situation néo adjuvante et adjuvante

**Posologie** : La dose de charge initiale est de 8 mg/kg en perfusion IV, suivie, toutes les 3 semaines, d'une dose d'entretien de 6 mg/kg. Ou schéma hebdomadaire 4mg/kg puis 2mg/kg, Il est actif par voie sous-cutanée (600 mg toutes les 3 semaines)

**TRASTUZUMAB DERUXTECAN** : c'est un anticorps monoclonal humanisé conjugué avec un inhibiteur du topo –isomerase I

**Indication** : le traitement des cancers du sein localement avancés et présentant HER2 faible , des cancers du sein HER2 + non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 (seconde ligne) l'étude DESTINY-BREAST04

**Posologie** : La dose recommandée est de 5,4 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours)

**PERTUZUMAB** : C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le sous-domaine II, extracellulaire de HER2

**Indication** : Les résultats favorable de deux études CLEOPATRA et NEOSHERE - The Lancet Oncology 2020-20211) ont permis l'homologation de l'association pertuzumab + trastuzumab + docetaxel en situation **néo adjuvante – adjuvante** et 1 ligne **métastatique**

**Posologie** : La dose de charge initiale est de 840 mg administré en perfusion IV de 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 420 mg.

**TDM1** Kadcyla est Indiqué dans le Cancer du sein HER2 positif au stade précoce pour le traitement adjuvant de patients atteints après une chimiothérapie contenant un taxane en combinaison avec au moins le trastuzumab en tant que traitement HER2, présentent une maladie résiduelle dans le sein et/ou les ganglions lymphatique

Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif, inopérable, localement avancé ou métastatique et prétraités par le trastuzumab et un taxane.

**Posologie** ; Perfusion IV Dose unique recommandée : 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines

**LAPATINIB** : Un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) , bloque de manière réversible la tyrosine kinase associée aux récepteurs HER2 (ErbB2) et c EGFR ou HER1 (ErbB1).

**Indication** ; en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec HER2 +, chez des patients réfractaires ayant reçu un traitement incluant une anthracycline, un taxane et le trastuzumab et en progression et pour lesquelles la poursuite ou la reprise du trastuzumab ne sont pas indiquées (seconde ligne)

**POSOLOGIE** : En association avec la capécitabine, la dose recommandée : lapatinib : 1 250 mg (soit 5 comprimés) en une prise par jour, en continu. En association avec le trastuzumab, la dose recommandée lapatinibe est de 1000 mg (soit 4comprimés).

En association avec un inhibiteur de l'aromatase, la posologie : lapatinib : 1 500 mg (soit 6 comprimés)

**TUCATINIB** une nouvelle molécule inhibitrice de l'enzyme tyrosine kinase, Elle est très spécifique du récepteur HER2

**Indication** : indiqué, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement du cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2 (seconde ligne)

**Posologie** : La dose est de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) à prendre en continu, matin et soir, en association avec le trastuzumab tous les 21 jours et la capécitabine

**NERATINIB** Cette petite molécule inhibitrice irréversible de l'enzyme tyrosine kinase., Elle inhibe les facteurs de croissance tumorale HER1, HER2 et HER3.

**Indication** : Il est homologué pour le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein à un stade

précoce à récepteurs hormonaux positifs (RH+) caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

**Posologie** : est de 240 mg (six comprimés de 40 mg), une fois par jour, pendant un an sans interruption. La dose peut être modulée en cas de diarrhée et problèmes hépatique

### LES ANTI VECF

**BEVACIZUMAB** : un inhibiteur de l'angiogenèse : C'est un anticorps monoclonal humanisé. Il cible le VEGF, bloque le développement des cellules endothéliales, cellules constituant la paroi interne des vaisseaux sanguins.

**indication** ...Il est homologué pour le traitement de première ligne, du cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel ne surexprimant pas le récepteur HER2.

**POSOLOGIE** en perfusion intraveineuse de 90 minutes, la première fois, puis de 30 minutes, les cures suivantes. La dose recommandée est de 5 mg/kg tous les 14 jours

Si une chirurgie est envisagée, le traitement sera arrêté au moins un mois avant l'opération.

### Les inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4/6 (CDK4/6)

**PALBOCICLIB** : C'est un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6. Ces kinases sont activées biologiquement de par leur liaison aux cyclines-D et jouent un rôle majeur dans les voies de signalisation qui conduisent à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire.

**Indication** : homologué pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, (RH+) (HER2-négatif), en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Études PALOMA-1, -2 et PALOMA-3 Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de (LH-RH).

**POSOLOGIE** La dose est d'une gélule à 125 mg une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par sept jours sans traitement (schéma 3/1), constituant un cycle complet de 28 jours.

**RIBOCICLIB** : C'est un autre inhibiteur de kinase cycline-dépendante (CDK4/6). Il agit sur la réplication des cellules tumorales. Associé à un inhibiteur de l'aromatase,

**Indication** : Il est indiqué pour le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou

métastatique, avec RH positifs et HER2 négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Études MONALEESA-1 et -2).

**POSOLOGIE** La dose recommandée est de 600 mg (trois comprimés de 200 mg) une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours

**ABEMACICLIB** : C'est un nouveau médicament de cette classe thérapeutique.

**Indication** : Précoces en association avec une hormonothérapie comme traitement adjuvant du cancer avec RH positifs, HER2 négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute

Avancés ou métastatiques avec RH positif, et HER2 négatif en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LHRH.

**Posologie** : La dose recommandée est de 150 mg deux fois par jour lorsqu'il est administré en association avec une hormonothérapie. La durée du traitement, pour les cancers du sein précoces, est de deux ans, ou jusqu'à la rechute de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

### Immunothérapie

**Atézolizumab** : C'est un anticorps monoclonal anti-PD-L1.

**Indication** : Il est autorisé pour le traitement du cancer du sein triple négatif. Il est homologué, en association au nab-paclitaxel, dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 1\%$  et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique

**Pembrolizumab** : C'est un inhibiteur de PD1, qui bloque son interaction avec les ligands PD -L1

**Indication** : PD-L2 vient d'être homologué pour le traitement de certains cancers du sein triple négatifs : En association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des cancers du sein triple négatifs localement avancés ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

En association à une chimiothérapie, dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD -L1 avec un CPS  $\geq$  10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique

### LES anti-PARP

**Talazoparib** : un anti-PARP : L'utilisation de l'anti-PARP, talazoparib pour les tumeurs portant une mutation des gènes *BRCA*, impliquées dans les cancers du sein héréditaires

**Indication** : Il est indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales *BRCA1/2* en seconde ligne après une anthracycline et/ou un taxane au stade (néo)adjuvant, localement avancé ou métastatique,

**Posologie** La dose recommandée est de 1 mg en une seule prise jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

### mTOR

**L'EVEROLIMUS** : C'est un analogue de la rapamycine. C'est un inhibiteur de la voie de transduction de la mTOR. Il est actif par voie orale et déjà homologué pour la prévention des rejets au décours d'une transplantation d'organes et le traitement de certains cancers du rein.

**Indication** : Il est homologué pour le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

**POSOLOGIE** : La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg, une fois par jour

### CONJUGUES ANTICORPS MEDICAMENTS (CAM)

**SACITUZUMAB GOVITECAN** : un anticorps monoclonal associé à une molécule de chimiothérapie, inhibiteur de topoisomérase,

**Indication** : En monothérapie dans le traitement du cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé

**Posologie** :10 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours

**DEMAIN...** Actuellement plus de 50 essais cliniques évaluent le durvalumab, l'ipilimumab, le nivolumab, ou le tremelimumab [95, 96].

Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante selon notre manuel de prise en charge de cancer du sein

**Tableau 11 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein non métastatique [113]**

Tumeurs positives (RH +/-)	Her 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 EC100 ou AC60 suivis de 3 cycles de taxanes +</li> <li>Trastuzumab 8 mg/kg puis 6mg/kg</li> <li>Pertuzumab 840 mg en IV puis 420 mg en IV</li> <li>Poursuite Trastuzumab + Pertuzumab adjuvant pour 12 mois au total (<i>option</i>: association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée)</li> <li>TDM1 : 3,6 mg/ kg si pas de pCR après traitement néoadjuvant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatine AUC 5/6) + Trastuzumab puis poursuite Trastuzumab pour un total de 12 mois.</li> <li>- 4 à 6 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> + Trastuzumab poursuite Trastuzumab pour un total de 12 mois</li> </ul>
RH + et négatif	Her 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 EC 100 ou 3 AC 60 puis 3 cycles de Docetaxel 75 ou 100 mg/m<sup>2</sup> ou 12 paclitaxel hebdomadaire sans pause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> plus cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> si contre-indications aux anthracyclines</li> <li>6 CMF pour patiente âgée</li> </ul>

Tumeurs	Standards	Options
Triple négatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 cycles de Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (chaque 21 jours) ou 80 mg/m<sup>2</sup> (hebdomadaire) plus Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) puis</li> <li>4 cycles d'Adriamycine 60 mg/m<sup>2</sup> ou Epirubicine 90 mg/m<sup>2</sup> plus Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> (chaque 21 jours) associer au Pembrolizumab 200 mg à raison de 08 cycles (chaque 21 jours)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie (protocole 04 Paclitaxel avec Carboplatine + 04 AC 60 ou 04 EC 90 associer au Pembrolizumab 2 mg / kg chaque 3 semaine (08 cycles) ou 400 mg chaque 6 semaine (04 cycles)</li> <li>- 04 EC100 ou AC60 (chaque 21 jours) puis 4 cures Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (chaque 21 jours) Ajouter Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) ou AUC 1,5-2 (hebdomadaire) aux taxanes (formes agressives, patientes jeunes).</li> <li>- 03 EC100 ou AC60 (chaque 21 jours) puis 3 cures Docetaxel 75 à 100 mg/m<sup>2</sup> (chaque 21 jours)</li> <li>- 6 FAC ou 4 TC ou 6 CMF</li> </ul>

Tableau 12 : Prise en charge médicamenteuse des cancers du sein au stade métastatique[113]

Tumeurs	Standards	Options
Triple négatif	<p><b>1<sup>ère</sup> ligne :</b> Si maladie symptomatique et agressive : Poly chimiothérapie - Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) - Gemcitabine 1000 à 1250 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatine AUC 5 (chaque 21 jours) Si maladie non agressive : Monothérapie - Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (chaque 21 jours)</p> <p><b>Au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne :</b> Chimiothérapies non reçues, Vinorelbine, Capecitabine, Eribuline</p>	<p><b>1<sup>ère</sup> ligne :</b> - Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>+ Bevacizumab 10 mg/kg (chaque 21 jours) pour sujet jeune avec maladie agressive - Anthracyclines-taxanes Si anthracyclines non reçues antérieurement - Capecitabine, Vinorelbine.</p>
Tumeur Her 2 positif (RH +/-)	<p><b>1<sup>ère</sup> ligne</b> 6 Docetaxel 75 à 100 mg/m<sup>2</sup> plus Trastuzumab et Pertuzumab + (chaque 21 jours), puis Trastuzumab +Pertuzumab +/-</p>	<p><b>1<sup>ère</sup> ligne</b> - 6 Docetaxel 75 à 100 mg/m<sup>2</sup> plus Trastuzumab, puis Trastuzumab +/- (<i>option</i>:</p>
	<p>HT jusqu'à progression où toxicité. (<i>option</i>: association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) <b>2<sup>ème</sup> ligne :</b> TDM1 3,6 mg/kg jusqu'à progression ou toxicité. <b>3<sup>ème</sup> ligne :</b> Lapatinib + Capecitabine CT + Trastuzumab (Eribuline, Vinorelbine, Gemcitabine, ou Capecitabine) Lapatinib + Trastuzumab Anti HER2 (Trastuzumab ou Lapatinib) + HT</p>	<p>association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) HT jusqu'à progression où toxicité. (si Pertuzumab non disponible) - Si rechute &lt; 12 mois du Trastuzumab antérieur : TDM1 3,6 mg/m<sup>2</sup> - Si rechute RH+, personnes âgées, rechutes tardives/indolentes et ou avec contre-indications majeures de la chimiothérapie : Trastuzumab +/- Pertuzumab (<i>option</i>: association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) + hormonothérapie. - <b>Au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne :</b> Lapatinib + Capecitabine CT + Trastuzumab (Eribuline, Vinorelbine, Gemcitabine, ou Capecitabine) Lapatinib + Trastuzumab</p>
Tumeur RH + et Her2 négatif	<p>Crise viscérale : Chimiothérapie : Taxanes, anthracyclines, Carboplatine, Capécitabine, Vinorelbine, Eribuline, Gemcitabine, Cyclophosphamide Puis maintenance par hormonothérapie +/- Palbociclib Pas de crise viscérale : <b>1<sup>ère</sup> ligne :</b> AI ou Fulvestrant +/- Palbociclib <b>2<sup>ème</sup> ligne :</b> Exemestane+ Everolimus <b>3<sup>ème</sup> ligne :</b> Chimiothérapie</p>	

## VII.5. Hormonothérapie

### VII.5.1. Récepteurs Hormonaux (RH)

On considère qu'un cancer du sein est hormonodépendant lorsque les deux récepteurs hormonaux RE et RP, sont présents sur plus de 10 % des cellules cancéreuses (mesure en histochimie).

Ces cancers dits "hormonodépendants" sont considérés comme étant de meilleur pronostic.

**Les modalités de traitement** : L'hormonothérapie est un traitement basé, soit sur la privation en œstrogènes des cellules tumorales, soit sur le blocage des récepteurs hormonaux aux estrogènes (RE). Trois formes d'hormonothérapie du cancer du sein peuvent être proposées :

1. La suppression de l'activité ovarienne chez les personnes non ménopausées, soit sur un blocage de son activité par des injections d'agonistes de la LH/RH<sub>2</sub> soit à l'exérèse chirurgicale des ovaires (castration chirurgicale). Ou par radiothérapie
2. Le blocage du récepteur aux œstrogènes par un anti-œstrogène : actif voie orale (tamoxifène et aux SERM) ou par voie intramusculaire (fulvestrant), un SERD
  - Les SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) entrent en compétition avec les œstrogènes en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux (RH), les empêchant ainsi d'exercer leur effet stimulant de la croissance des cellules cancéreuses. Les SERM utilisés sont le tamoxifène et le toremifène,
  - Les SERD (*Selective Estrogen Receptor Degradation*), comme leur nom l'indique, agissent en dégradant les récepteurs hormonaux des cellules, empêchant les œstrogènes d'exercer leur effet stimulant sur les cellules cancéreuses. Le fulvestrant est administré par injection intramusculaire et ainsi que le SERD oral l'elacestrant.
3. Le blocage, après la ménopause, d'une enzyme responsable de la persistance d'une sécrétion d'œstrogènes, l'aromatase. Les inhibiteurs de l'aromatase sont actifs par voie orale

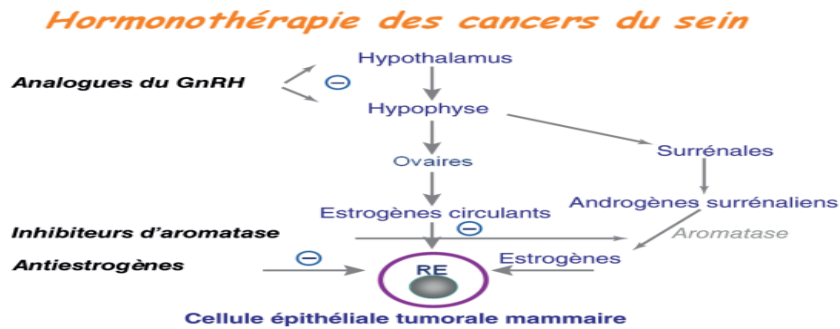


Figure 21 : Cibles thérapeutiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein

### Les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)

**TAMOXIFEN** : qui agit par une inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs. Le tamoxifène n'empêche pas la production d'hormones, mais bloque les récepteurs des œstrogènes et donc l'action des œstrogènes sur les cellules réceptrices

Il doit débiter en fin de radiothérapie en raison du risque potentiel de toxicité cutanée et pulmonaire.

La dose standard de tamoxifène est d'un seul comprimé dosé à 20 mg/jour

#### Indication : Avant la ménopause

Le premier traitement est la suppression des œstrogènes ovariens par ovariectomie ou irradiation des ovaires ou, actuellement, par une injection mensuelle d'un agoniste de la LH-RH. Souvent, on associe le tamoxifène

#### Après la ménopause

### Les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation),

**FULVESTRANT** : Il est de structure chimique stéroïdienne, est un analogue 7 $\alpha$ -alkylamide de l'œstradiol qui se lie au récepteur estrogène (RE) avec une affinité 100 fois plus importante que l'OH-tamoxifène. Il induit le blocage du RE et sa dégradation via le protéasome avant sa translocation dans le noyau.

La recherche clinique a montré que le fulvestrant à la dose de :

- 250 mg/mois versus anastrozole en seconde ligne après tamoxifène, il n'y a pas de différence en temps jusqu'à progression
- 500 mg/mois versus 250 mg/mois (CONFIRM) il y a une augmentation du temps

jusqu'à progression

- 500 mg/mois versus anastrozole (FIRST) on observe une augmentation du temps jusqu'à progression

**ELACESTRANT** : C'est un antagoniste sélectif du récepteur  $\alpha$  aux estrogènes (ER $\alpha$ ) qui provoque une dégradation du récepteur, actif par voie orale.

Il est indiqué, en monothérapie, pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6.

La dose recommandée est de 345 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

#### Les inhibiteurs de l'aromatase

**Anastrozole et letrozole** : Ce sont des anti-aromatases non stéroïdien compétitifs réversibles. Contrairement à l'exemestane, ces inhibiteurs non stéroïdiens ne sont pas impliqués dans la dégradation de l'aromatase mais l'empêchent d'agir.

Ils sont actuellement prescrits en première intention pendant 5 ans dans le traitement du cancer du sein RE+ chez les femmes ménopausées en situation adjuvante. La dose journalière d'anastrozole est 1 comprimé à 1 mg, celle du létrozole est 1 comprimé à 2,5 mg par jour.

**Exemestane** : C'est un anti-aromatase stéroïdien irréversible.

Sa prescription après 2 ou 3 ans de tamoxifène, est plus efficace que le tamoxifène seul pendant 5 ans en situation adjuvante. Il est actif à la dose d'un comprimé à 25 mg par jour

**AUTRES SERD ACTIFS PAR VOIE ORALE EN DEVELOPPEMENT** ; 4 nouveaux SERD actifs par voie orale sont en Phase-III de développement. Il s'agit du giredestrant, du camizestrant, de l'implunestrant et du palazestrant pour les formes métastatiques [109]

#### VII.5.2. Particularités de l'hormonothérapie adjuvante de la femme jeune

L'hormonothérapie adjuvante de référence de la femme non ménopausée, traitée pour cancer du sein hormonosensible, est le tamoxifène poursuivi pendant 5 ans. Il agit principalement par

inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs mais possède aussi une activité œstrogène-like sur certains tissus tels l'endomètre (augmentation du risque d'hyperplasie de cancer de l'endomètre) et l'os (diminution de la perte osseuse) [97].

En traitement adjuvant du cancer du sein, le tamoxifène offre une réduction de 40 % du risque de rechute, et une réduction de 25 % du risque de décès pendant la durée du traitement [. Le tamoxifène a aussi un effet carry-over avec maintien de son bénéfice après l'arrêt du traitement. Ainsi, le risque de rechute et le risque de décès en rapport avec le cancer du sein sont respectivement diminués de 25 et 30 % pendant les 5 années suivant l'arrêt de sa prescription. Après plus de 5 ans d'arrêt du tamoxifène, la réduction du risque de décès en rapport avec le cancer du sein est encore de l'ordre de 50 % [97].

En cas de risque élevé de rechute tardive, l'hormonothérapie peut être prolongée au-delà des 5 premières années, avec la poursuite du tamoxifène ou la prescription d'un inhibiteur de l'aromatase si la patiente est devenue ménopausée. En cas de contre-indication au tamoxifène, l'hormonothérapie de référence est la suppression ovarienne [97].

### VII.5.3. Études randomisées récentes évaluant la suppression ovarienne en phase adjuvante

#### ➤ Étude SOFT [98]

3 047 patientes non ménopausées étaient incluses dans l'étude, avec un âge médian de 43 ans. Ces patientes étaient incluables si leur oestradiolémie, 8 mois après la chimiothérapie, était celle de femmes non ménopausées.

L'objectif principal était l'amélioration de la survie sans maladie (SSM). Le bras EXE + TAM est significativement supérieur au bras TAM (89,0 vs 84,7%). Pour le groupe < 35 ans (350 patientes dont 94% avec chimiothérapie adjuvante), il existe une nette amélioration de la SSM avec la SO (67,7% avec le TAM, 78,9% avec le TAM + SO, 83,4% avec l'EXE + SO).

#### ➤ Étude TEXT [99]

Cette étude randomisée de phase 3 a comparé en phase adjuvante tamoxifène et exemestane pendant 5 ans chez 2660 patientes non ménopausées. Toutes les patientes recevaient une suppression ovarienne par triptoréline pendant l'hormonothérapie. Une chimiothérapie adjuvante était prescrite chez 60 % des patientes.

Avec un recul de 8 ans, les résultats des deux bras de traitement de l'étude TEXT (Tamoxifène and Exemestane Trial) ont été additionnés aux résultats des deux bras expérimentaux de l'étude SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial). Ceci permettait d'avoir 2 344 patientes traitées par l'association tamoxifène + suppression ovarienne et 2 346 patientes traitées par l'association exemestane + suppression ovarienne. La survie sans rechute à distance était significativement supérieure avec l'association exemestane + suppression ovarienne (91,8 % vs 89,7 %, HR = 0,80 [0,66-0,96]). Il n'y avait pas de différence en SG (93,4 % avec l'exemestane vs 93,3 % avec le tamoxifène). Une actualisation à 13 ans de suivi médian des études randomisées TEXT et SOFT a été présentée au San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2021. Les bénéfices de la suppression de la fonction ovarienne (SFO) pour les patientes préménopausées persistaient à long terme avec un bénéfice en survie globale (SG) en cas d'atteinte ganglionnaire et de chimiothérapie néoadjuvante. Il semble donc que la SFO soit le plus bénéfique en cas de forme grave

➤ **Étude ABCSG-12 N [100]**

Cette étude du groupe autrichien a comparé chez 1 803 patientes non ménopausées deux hormonothérapies adjuvantes poursuivies pendant 3 ans : l'association tamoxifène + suppression ovarienne par goséréline et l'association anastrozole + suppression ovarienne par goséréline. Aucune patiente n'avait reçu de chimiothérapie adjuvante (5 % des patientes avec chimiothérapie néo-adjuvante). Avec un recul de 7,9 années, la SSM était identique dans les deux bras de traitement mais la SG était significativement inférieure pour les patientes traitées avec anastrozole (96,3 % avec tamoxifène + goséréline vs 94,1 % avec anastrozole + goséréline, HR= 1,63 [1,05-2,52] ; p = 0,029).

En raison de ces résultats, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande d'associer une suppression ovarienne à l'hormonothérapie adjuvante pour les patientes de stade 2 ou 3, quand une chimiothérapie est indiquée.

#### VII.5.4. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie

**Tableau 13 : Effets indésirables associés à chaque type de traitement hormonal**

Type de traitement	Effets persistants	Effets tardifs
Tamoxifène	Bouffées de chaleur Dysménorrhée Trouble de l'humeur Augmentation des triglycérides	Risque accru d'accident vasculaire cérébral Risque accru de cancer de l'endomètre Risque accru de thrombose Ostéopénie
Inhibiteurs de l'aromatase	Sècheresse vaginale Baisse de la libido Symptômes musculo-squelettique douleur Élévation du cholestérol	Risque accru d'ostéoporose Risque accru de fractures
Tamoxifène et Inhibiteurs de l'aromatase : Impact psycho social	Dépression Anxiété Diminution de la libido Trouble de l'image corporelle Difficultés de réinsertion professionnelle	

#### VII.5.5. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie du cancer du sein chez la femme jeune

Malgré un bénéfice démontré sur la survie après cancer du sein, l'hormonothérapie adjuvante expose à un risque majeur de non-compliance et d'inobservance, en partie en raison des effets indésirables des traitements. Chez les femmes jeunes, ces traitements comprennent le tamoxifène, les antiaromatases et les analogues de la LHRH dont les effets indésirables sont majorés en cas d'association de ces modalités entre elles.

La prise en charge de ces effets indésirables passe tout d'abord par une information détaillée et précise lors de la mise en route du traitement et des mesures préventives d'éducation thérapeutique. Une fois le traitement instauré, il faut pouvoir proposer aux patientes des mesures appropriées aux effets indésirables rencontrés qui peuvent être biologiques (dyslipidémie), physiques (prise de poids, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, troubles de la sexualité avec baisse de libido, symptômes musculo-squelettiques...), voire psychosociaux (troubles anxio-dépressifs, perturbation de l'image corporelle, difficultés de réinsertion professionnelle).

Les modalités de prise en charge combinent des outils médicamenteux (switch d'hormonothérapie, antidépresseurs, traitements hormonaux de la sécheresse vaginale dans certains cas), des traitements physiques (laser CO2 pour l'atrophie vulvo-vaginale) ou des techniques psycho-corporelles (activité physique adaptée [APA], méditation pleine conscience, acupuncture...Enfin, la durée des traitements hormonaux adjuvants impose d'accompagner les patientes dans une modification de leurs habitudes de vie, en particulier en termes d'activité physique et sur le plan nutritionnel, afin de leur permettre d'atténuer les effets indésirables des traitements tout en diminuant en parallèle les risques à long terme liés à la maladie et aux traitements [102].

## VIII. FORMES PARTICULIERES

### VIII.1. Cancer du sein et grossesse (CSAG)

Le cancer du sein associé à la grossesse est une entité rare et de découverte souvent tardive. Elle est définie par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement. Sa fréquence est de 1/3000 à 1/10000 grossesses. Elle représente 0,2% à 3,8% de l'ensemble des cancers du sein et 0,3% de l'ensemble des grossesses [103].

L'âge moyen de survenu de ce cancer varie entre 31 et 35 ans et l'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic est de 21 SA. Le diagnostic clinique de cancer du sein est difficile lors de la grossesse ou lors de l'allaitement, secondaires aux modifications anatomiques et physiologiques du parenchyme mammaire [103]. Ces derniers seront responsables d'un retard diagnostic

#### VIII.1.1. Diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein est souvent retardé lorsque ce dernier se développe durant une grossesse. Ce retard est souvent d'un à deux mois contre quelques semaines chez la femme non enceinte [104].

**a) L'échographie : L'échographie** mammaire est l'examen de référence le plus sécuritaire pour évaluer une masse mammaire pendant la grossesse. Elle permet aussi d'évaluer les métastases axillaires et la réponse de la patiente au traitement.

La sensibilité et la valeur prédictive négative de cet examen est de 100% [104].

**b) La biopsie :** La biopsie tissulaire guidée par échographie est la méthode de référence à réaliser devant une suspicion de cancer du sein chez une patiente enceinte [103].

**c) La mammographie :** La mammographie est très peu utilisée pendant la grossesse car elle est difficilement interprétable. La dose de rayonnement bilatérale doit être inférieure à 3mGy/vue. La sensibilité de la mammographie qui est normalement de 78 à 90%, diminue considérablement pendant la grossesse et la lactation [104].

**d) L'IRM :** L'IRM est associée à des risques pour le fœtus en raison du chauffage et de la cavitation. Son produit de contraste le Gadolinium peut traverser le placenta. D'après the Breast Journal, il encourrait des risques malformatifs pour le fœtus, son utilisation pendant la grossesse n'est pas un choix de première intention, elle doit être évitée au maximum [104].

### VIII.1.2. Traitements

Le traitement qui sera proposé à la patiente enceinte atteinte d'un cancer du sein, devra être au maximum similaire à celui que l'on propose aux patientes non enceintes

**a) La chirurgie :** La chirurgie est possible durant tous les trimestres de la grossesse. Il existe deux types de chirurgie : la chirurgie de conservation du sein et la mastectomie.

**b) La chimiothérapie :** Elle est contre-indiquée au premier trimestre de la grossesse durant la période de l'organogenèse qui s'étend du début de la grossesse jusqu'à la 14<sup>e</sup> semaine de gestation. Car le fœtus est exposé à un risque important d'avortement spontané et de malformations.

Elle est en revanche possible au deuxième et au troisième trimestre. D'après le Hong Kong Medical Journal il est conseillé de la débiter durant la période qui s'étend de la 14<sup>e</sup> à la 35<sup>e</sup> semaine de gestation ou dans les 3 semaines qui suivent une éventuelle chirurgie.

La chimiothérapie sera stoppée 3 semaines avant la date prévue de l'accouchement, à la 35<sup>e</sup> semaine de gestation.

Les médicaments les plus couramment utilisés chez la femme enceinte sont les anthracyclines (Doxorubicine et Épirubicine) et les Taxanes.

La Fluorouracil (agent anti-métabolique) et les Cyclophosphamides (agent Alkylant), ne sont pas recommandés pendant la grossesse en raison de leurs effets secondaires sur le fœtus.

**c) La radiothérapie :** La radiothérapie est tératogène pour le fœtus. Elle n'est pas recommandée pendant la grossesse et sera retardée après l'accouchement [103, 104].

**d/ L'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées :**

L'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées sont quant à elles contre indiquées pendant la grossesse en raison de leur tératogénicité.

- Les référentiels indiquent que l'interruption de la grossesse n'est pas justifiée sauf dans de rares situations (indication exclusive de chimiothérapie au 1er trimestre de la grossesse) et ne modifie pas le pronostic [103, 104].

**VIII.1.3. Désir de grossesse lors de la découverte d'un cancer du sein [99, 100]**

Les données sur le désir de grossesse lors du diagnostic d'un cancer du sein sont presque inexistantes. Des études montrent qu'environ 25 % des femmes de moins de 40 ans ayant un cancer du sein sont nullipares, 20 % ont un enfant.

**VIII.1.3.1. Techniques de préservation dans le cancer du sein :**

**a) Vitrification ovocytaire : conservation d'ovocytes matures :** Il s'agit ici d'une conservation de gamètes féminins (ovocytes), qui implique le couple et non pas la patiente seule. Cette technique nécessite une stimulation hormonale, et un intervalle libre de 2 à 3 semaines avant le début du traitement oncologique. Elle doit donc être validée par l'équipe oncologique en raison de l'hyperoestrogénie qu'elle induit, ainsi que des délais de traitement.

**b) Fécondation in vitro (FIV) et conservation embryonnaire :** Il s'agit de réaliser une fécondation in vitro et de congeler des **embryons** obtenus.

**c) Conservation d'ovocytes immatures :** Cette technique appelée « maturation ovocytaire in vitro ». Elle a pour avantage d'être possible si la patiente est célibataire et de ne pas nécessiter de stimulation hormonale. Cette technique étant plus récente, les résultats sont moins performants que les techniques de préservation d'ovocytes matures et d'embryon.

**d) La prescription d'agonistes de la GnRH : L'adjonction** d'analogues de LHRH à la chimiothérapie en cas de cancer du sein (RH+ ou RH-) avant la ménopause semble associée à une tendance bénéfique en termes de reprise de la fonction ovarienne sans modification évidente du taux de grossesse.

### VIII.2. Cancer du sein familial

Le jeune âge au diagnostic de cancer du sein peut faire évoquer la présence d'une variation génétique prédisposant. La littérature comporte de multiples études de la fréquence variations pathogènes, notamment de BRCA1 et BRCA2. Tung et al., chez 180 femmes présentant un cancer du sein avant 45 ans, a identifié 15 variations délétères de BRCA1 (8,3 %) et sept de BRCA2 (3,9%) [105].

Plus récemment, en 2022, une étude algérienne sur la Prévalence des mutations germinales BRCA1/2 dans une population algérienne atteinte de cancer du sein et / ou de l'ovaire qui regroupe 88 familles algériennes provenant de 28 wilayas réalisée dans l'Unité de biologie moléculaire du laboratoire d'Endocrinologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger [106]. 34 mutations délétères de classe 5 ont été identifiées parmi les 88 cas index de notre série (38,63%) : 27 sur BRCA1 ; et 07 sur BRCA2. Les 27 cas index BRCA1 muté sont retrouvés chez 23 femmes avec un cancer du sein isolé (près de 85%) ; 02 femmes avec un cancer de l'ovaire isolé (8,69%) ; et 02 femmes avec un cancer du sein + ovaire (8,69%) [106]. Ainsi, le seul jeune âge au diagnostic est un élément souvent suffisant pour orienter vers une consultation d'oncogénétique.

La présence de la mutation des gènes *BRCA1* et/ou *BRCA2* chez une femme accroît le risque de développer :

- Un cancer du sein à un âge précoce.
- Un cancer sur le sein controlatéral après diagnostic d'un premier cancer.
- Un cancer de l'ovaire, essentiellement après 40 ans, le risque variant dans ce cas selon le gène touché et l'histoire familiale associée [105].

L'étude "Breast Cancer Association Consortium retrouve d'autres mutations plus rares...

Une mutation du gène *PALB2* (*Partner and localizer of BRCA2*). Elle serait à l'origine d'environ 1 % des cancers du sein héréditaires, contre 5 à 10% pour les mutations *BRCA1* et/ou *BRCA2*, particulièrement chez les femmes de moins de 40 ans.

Une mutation des gènes *BARD1*, *RAD51C*, et *RAD51D* serait associée à une augmentation du risque de cancer du sein sans récepteur estrogène (ER

Une mutation des gènes *ATM*, *CDH1*, et *CHEK2*, à l'opposé, serait associée à une augmentation du risque de développer une forme ER+ de cancer du sein [105].

**Tableau 14 : Risque cumulé de développer un cancer du sein s'il y a des cas dans la famille**

RISQUE CUMULÉ À 80 ANS	CANCER DU SEIN AVANT 50 ANS	CANCER DU SEIN APRÈS 50 ANS
Une parente 1 <sup>er</sup> degré	13 à 21%	9 à 11 %
Deux parentes 1 <sup>er</sup> degré	35 à 48 %	11 à 24 %
Une parente 2 <sup>ème</sup> degré	10 à 14%	8 à 9%
Deux parentes 2 <sup>ème</sup> degré	21 à 26%	9 à 16 %

#### VIII.2.1. Prise en charge des patientes génétiquement exposées [107]

- Un examen médical est conseillé tous les 4 à 6 mois dès l'âge de 20-25 ans.
- La mammographie à partir de 30 ans est recommandée une fois par an. Elle comporte 25 % de faux négatifs,
- L'échographie est recommandée en association avec la mammographie. En cas de classification ACR 3.
- Une IRM annuelle est recommandée, elle est d'un apport important dans ces familles avec mutation identifiée.

#### VIII.2.2. Prévention

- La mastectomie totale bilatérale est recommandée. L'indication doit être validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire. L'âge de la réalisation relève du choix de la patiente (non justifiée avant 30 ans).
- L'annexectomie est recommandée en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2. Elle doit être validée par une réunion pluridisciplinaire. Cette annexectomie sera proposée à partir de 35-40 ans [107].

## VIII.3. Dépistage du cancer du sein

Tableau 15 : Les 4 types de prévention

Ressenti patient	à la connaissance du médecin	
	non malade	> malade
Il se vit bien portant	<b>prévention primaire</b> Action menée pour éviter ou supprimer la cause d'un problème de santé d'un patient ou d'une population avant son émergence (ex ; vaccination)	<b>prévention secondaire</b> Action menée pour prévenir à un stade précoce le développement d'un problème de santé d'un patient ou d'une population en réduisant sa durée ou sa progression (ex ; dépistage de l'hypertension).
Il se vit malade	<b>prévention quaternaire</b> action menée pour identifier un patient ou une population à risque de surmédicalisation, le protéger d'interventions médicales invasives, et lui proposer des procédures de soins éthiquement et médicalement acceptables	<b>prévention tertiaire</b> Action menée pour réduire l'effet et la prévalence d'un problème de santé chronique d'une personne ou d'une population en minimisant le handicap fonctionnel induit par un problème de santé aigu ou chronique (ex ; prévention des complications du diabète)

D'après Marc JAMOULLE

Le dépistage s'inscrit dans la prévention secondaire et cherche à identifier une maladie avant qu'elle ne devienne symptomatique. La présence de symptômes fait basculer du dépistage au diagnostic. Dans le cadre du cancer, les lésions dépistées sont parfois non seulement infra cliniques, mais aussi dépistage chez les femmes à haut risque

➤ **Oncogénétique ; Indications de consultation d'oncogénétique**

1. 3 sujets atteints de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentées de premier ou second degré.
2. 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré (ou du deuxième degré), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45-50 ans ou d'une forme bilatérale (si premier cancer diagnostiqué avant 51 ans).
3. Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré si la transmission est paternelle.
4. Cancer de l'ovaire (hors tumeurs borderline et germinales) avant 76 ans ou séreux de haut grade quel que soit l'âge et statut BRCA tumoral inconnu ou analyse tumorale infaisable.
5. Cancer du sein avant 41 ans.
6. Cancer du sein triple négatif avant 51 ans
7. Cancer du sein bilatéral si le premier est diagnostiqué avant 51 ans.
8. Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.

9. Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (PTEN), syndrome de Li- Fraumeni (TP53), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (CDH1).
10. Toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique.
11. Identification d'une altération tumorale de BRCA1 ou BRCA2 (ovaire, sein ou autre localisation).

**Tableau 16 : Altération génétique identifiée (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53) lors du suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein**

			IRM mammaire annuelle	Mammographie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique
<i>BRCA1, BRCA2, PALB2</i>	Indemne	20-29 ans	NON*	NON	NON *	annuel
		30-65 ans	OUI	Oui 1 incidence oblique externe	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	Oui 2 incidences	optionnelle	semestriel
	Ayant eu un cancer du sein	≤ 65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
<i>TP 53**</i>	Indemne	20-29 ans	OUI	NON	OUI	semestriel
		≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence oblique externe	Optionnelle	
	Ayant eu un cancer du sein	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle		
Autres prédispositions rares **	Indemne ou ayant eu un cancer du sein	Doit être validé en consultation d'oncogénétique				

**Tableau 17 : Prévention chirurgicale**

Contexte	
Mutation BRCA1/2	Femme indemne : Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle Le rapport bénéfice/risque est variable en fonction de l'âge : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discutable avant 30 ans</li> <li>• Intéressant entre 30-65 ans</li> <li>• Faible après 65 ans</li> </ul> Mastectomie controlatérale prophylactique après cancer du sein : à discuter en fonction du pronostic du cancer. La réflexion peut être dissociée du temps thérapeutique. Annexectomie prophylactique bilatérale : Recommandation à 40 ans pour BRCA1 et pouvant être différée à 45 ans pour BRCA2
Mutation PALB2	Annexectomie prophylactique bilatérale : Proposition à la ménopause (50-55 ans) pour PALB2
Prédispositions génétiques rares : TP53 et autres	La mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte TP53 (le traitement du cancer du sein augmenterait le risque de cancer secondaire)
Mutations des gènes ATM et CHEK2	Pas d'indication de mastectomie prophylactique systématique
Risque « très élevé » de cancer du sein sans mutation identifiée : BOADICEA > 30% ou score de Claus > 40% ATCD irradiation thoracique médicale à haute dose	Discussion au cas par cas de la mastectomie prophylactique (RCP) Pas de recommandation d'annexectomie prophylactique (si famille cancer du sein seul). En cas de cancer de l'ovaire dans la famille : décision RCP
Carcinome lobulaire in situ, hyperplasies canalaire et/ou lobulaires atypiques	Pas d'indication de mastectomie prophylactique systématique

En Algérie, le dépistage de masse organisé ne sera pas le même que celui pratiqué ailleurs, en raison des particularités épidémiologiques :

- L'âge jeune des patiente, Le pic d'incidence avant 50 ans, La densité mammaire.

L'organisation du dépistage de masse du cancer du sein en Algérie est une des prérogatives du plan cancer 2015- 2019. Un comité d'experts sera créé pour organiser le dépistage du cancer du sein. Il tiendra compte des moyens humains et matériels existants en concertation avec tous les intervenants de la chaîne épidémiologique de la maladie.

#### VIII.4. Aspect Psychologique

Depuis le diagnostic et souvent jusqu'à plusieurs années suivant la rémission, le cancer du sein est responsable d'un bouleversement à la fois physique, psychique et morale.

Anxiété, phobie, dépression, troubles de la personnalité... Les troubles psychologiques sont fréquents et peuvent prendre des formes très variables selon les patientes, leur histoire de vie, leur entourage et le contexte social [108].

Ces symptômes peuvent émerger à n'importe quel moment, de façon bruyante ou insidieuse. Cependant, certaines étapes de la maladie, bien identifiées par les psychologues, sont particulièrement propices à la perte de repère et à la décompensation émotionnelle. Parmi elles :

- L'annonce du diagnostic
- La période d'entrée dans les traitements du cancer du sein
- Les intervalles entre deux séances de traitement
- La fin des traitements
- L'après-traitement [108].

##### ➤ Symptômes Psychiques

On estime à un quart le nombre de patientes jeunes présentant des symptômes de détresse psychologique sévère [109], quel que soit le type de traitement proposé. La prévalence des symptômes émotionnels est variable selon les origines socioculturelles et ethniques, ce qui est à rapporter entre autres aux particularités culturelles des modes de soutien socio-familial [109].

Les symptômes **d'anxiété** les plus fréquemment retrouvés, sont à type de pensées intrusives centrées sur la maladie (pouvant aller jusqu'à des états de stress post-traumatiques),

**Un syndrome dépressif** majeur est mis en évidence chez environ 10 % des patientes. Il doit être systématiquement recherché devant des troubles du sommeil, des troubles cognitifs, une asthénie persistante.

➤ **Séquelles physiques**

La prévalence des séquelles physiques dans l'après-cancer est importante, certains symptômes étant fréquemment cités par les patients :

-Fatigue ; La fatigue persistante, rapportée par 80 % des patients dans l'après-cancer, est sévère pour 17 à 38 % d'entre eux

-Douleur ; Après la fatigue, la douleur est le symptôme le plus fréquemment cité par les patients dans l'après-cancer : (30 à 50%), 10 à 40 % sont des douleurs d'intensité moyenne à forte [109].

-Les transformations corporelles induites par la maladie et ses traitements sont aujourd'hui bien identifiés et connus pour être nombreuses.

➤ **Outils**

De multiples options peuvent être explorées en fonction du type de symptômes, de leur sévérité, de leur évolutivité.

Parmi ces outils :

- Le psychologue : entretiens individuels ou en groupe, prise en charge des proches
- L'entourage : tout en veillant à l'état psychologique des proches eux-mêmes ainsi que leur capacité d'aide aux longs cours.
- Des activités de relaxation et de gestion du stress : yoga, méditation, musicothérapie, acupuncture, massages... ont chacun été intégrés dans les recommandations de bonnes pratiques les plus récentes, montrant un bénéfice en termes de qualité de vie à court et moyen terme chez les patients souffrant ou ayant souffert de cancer.

La première étape consiste donc à en parler précocement avec son cancérologue afin qu'il oriente le mieux la patiente vers la prise en charge la plus adaptée [108].

## IX. SURVEILLANCE

L'intérêt et le mode de la surveillance des malades traitées constituent un problème non **résolu** en pathologie mammaire.

D'après 2 essais et une revue de la Cochrane, la surveillance intensive d'un cancer du *sein* ne permet pas toujours de détecter plus précocement les récurrences et surtout n'améliore pas

La survie par rapport à une surveillance légère, car dans les trois quarts des cas, les récurrences sont découvertes par les patientes elles-mêmes

Les objectifs de la surveillance du cancer du sein se justifient par leur évolution potentielle

- 50% des patientes récidiveront dans les 10 ans, les  $\frac{3}{4}$  des temps sous forme métastatique et dans le  $\frac{1}{4}$  restant sous forme d'une récurrence locorégionale.
- La majorité de ces récurrences survient dans les 5 ans (dans 80% des cas mais la rechute à long terme est possible même après 10 ans).

### IX.1. Bilans de surveillance

- La prescription de tamoxifène doit faire pratiquer une surveillance spécifique, en particulier gynécologique annuelle avec échographie pelvienne endovaginale (vérification de l'endomètre) et hystérocopie en cas d'anomalie, notamment des métrorragies.
- Le suivi cardiologique systématique dans les cas suivants :
  - Un traitement par les anthracyclines (protocoles EC, FEC), le trastuzumab
  - Une radiothérapie ganglionnaire avec dose cardiaque significative.

Le suivi standard par le cardiologue comprend : Un bilan clinique, La mesure de la fonction cardiaque (FEVG et du strain échographique). La mesure de paramètres biologiques (troponines...) Une surveillance cardiologique annuelle par échocardiographie pendant 05 ans est nécessaires pour les femmes ayant reçu des traitements médicaux cardiotoxiques

- Les femmes présentant une mutation génétique BRCA 1 ou 2 et celles avec des risques Familiaux avérés sont plus exposées à la récurrence dont la récurrence contralatérale. Les signes Radiologiques peuvent confirmer la suspicion clinique, dépister une récurrence infra clinique ou dépister un cancer contralatéral. L'IRM avec injection de gadolinium prend de plus en plus d'importance dans ces situations **[110, 111]**.

D'autres bilans d'imagerie sont recommandés dans les cas suivants :

- Femmes ayant une tumeur classée T3c T4 ou N+ (qu'elles aient ou non reçu un traitement systémique néo adjuvant).
- Après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macro métastatique.

Le bilan de première intention repose sur l'une des deux options suivantes : Radiographie du thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse et TDM thoraco-abdominale

**Biologie** : Une surveillance des marqueurs tumoraux, notamment CA15, 3 et ACE, est aussi nécessaire. La stratégie de surveillance privilégie le marqueur initialement élevé. La surveillance biologique individuelle doit être assurée par un seul laboratoire et une seule technique. L'interprétation du taux du marqueur doit tenir compte de son profil évolutif et du contexte clinique ou radiologique.

### IX.2. Rythme de la surveillance

- **Pour les cancers in situ** : Il n'y a pas de métastases à rechercher, on se contentera donc d'un examen clinique biannuel et d'une mammographie annuelle, les 5 premières années. Au-delà, la surveillance sera celle de toutes les femmes du même âge.
- **Pour les cancers invasifs** : L'examen clinique est le plus intéressant. Il sera biannuel durant les 5 premières années et annuel au-delà, comme chez toutes les femmes du même âge. Une mammographie sera prescrite tous les ans, les 5 premières années ; au-delà elle peut être espacée tous les 2 ou 3 ans. Ce n'est que devant des signes 'd'appel osseux, hépatiques ou pulmonaires que l'on demandera des clichés orientés, une échographie et/ou un bilan biologique
- Actuellement, l'ESMO), l'ASCO et les Standard Options Recommendations (SOR) recommandent de réaliser les examens et le rythme de surveillance suivants :
  - Un examen clinique :
    - Tous les 3 à 6 mois les trois premières années
    - Tous les 6 mois pendant 2 ans puis Tous les ans par la suite
  - Une imagerie mammaire :
    - 6 mois après la fin de la radiothérapie externe et 1 fois / an par la suite
    - Une consultation dans le plus court délai en cas de symptômes [110, 111]

## X. PRONOSTIC

À l'apparition d'une première tumeur, les statistiques de guérison du cancer du sein dépendent de plusieurs facteurs pronostiques et prédictifs. Ainsi, les éléments suivants influent le pronostic et le taux de survie des patientes atteintes

- Le stade de la tumeur
- La taille de la tumeur
- Le grade du cancer
- L'extension ganglionnaire des cellules cancéreuses
- Le statut des récepteurs hormonaux et de Her2
- L'âge de la patiente au moment du diagnostic [\[112\]](#)

En moyenne, le taux de survie à 10 ans est de 78 %, et monte à 88% à 5 ans. Chez les femmes encore en vie 1 an après le diagnostic, on observe un taux de survie de 94%.

Les cancers plus évolués, mais sans métastases, présentent un taux de survie de 80%. En cas de cancers métastatiques, le taux de survie descend à 25%

On observe que 75% des rechutes se produisent dans les 5 années suivant le diagnostic, et que 80% de ces récurrences sont invasives. L'âge joue un rôle considérable dans le risque de récurrence, puisque les jeunes femmes sont les plus concernées par les rechutes.[112]

## *MATERIEL & METHODES*

## **XI. PATIENTS ET METHODES**

### **XI.1. Problématique**

L'augmentation croissante du cancer du sein chez la femme jeune, constatée au niveau de la quasi-totalité des registres a suscité de nombreuse interrogation, sur la place des facteurs de risque classique, dans la survenue du cancer du sein chez les femmes jeunes et les modalités de prise en charge thérapeutique, l'objectif étant de comparer ces facteurs et leur importance avec ceux trouve dans la littérature

Cette augmentation constante de l'incidence du cancer du sein des femmes jeunes au cours des dernières décennies ne fera probablement que s'accroître les prochaines années du faite de conditions environnementales favorable à la survenue de tumeur et en absence de dépistage et de prévention

### **XI.2. Objectifs**

#### **XI.2.1. Objectif principal**

Nous avons réalisé une étude prospective de 30 mois pour décrire le profil clinique, histologique, immunohistochimique, et thérapeutique du cancer du sein chez la femme jeune

#### **XI.2.2. Objectifs secondaires**

La particularité du profil épidémiologique du cancer du sein chez la femme jeune dans notre pays nous a motivé à étudier dans les objectifs secondaires

- La place des facteurs de risque classique dans la survenue du cancer du sein chez la femme jeune et déterminer s'il existe des facteurs particuliers pouvant expliquer cette augmentation observée

### **XI.3. Matériel et méthode**

#### **XI.3.1. Caractéristique de l'étude**

- Il s'agit d'une étude descriptive et prospective s'étalant sur une période de 30 mois allant du 4/7 /2019 au 31/12/2021 réalisée dans le service d'oncologie médicale du CHU CONSTANTINE et concernant les cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 40 ans et moins qui répondent aux critères suivants :

### **XI.3.2. Critères d'inclusion**

Les patients retenus répondent aux critères suivants :

- • Femmes âgées de 40 ans et moins au moment du diagnostic
- • Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement

### **XI.3.3. Critères de non inclusion**

Les patients présentant un des critères suivants étaient exclus de l'étude :

- Rechute locorégionale ou métastatique d'un cancer du sein traité avant le 4 juillet 2019
- Femmes perdues de vue avant confirmation histologique du cancer du sein

### **XI.3.4. Recueil des données**

Les données ont été recueillies sur un dossier standardisé préétabli pour chaque patient

### **XI.3.5. Analyse statistique**

Les données ont été saisies sur un tableau Excel et l'analyse statistique

Les taux de survie ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier

### **XI.3.6. Protocole d'étude**

- Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein chez la femme jeune. Ensuite, nous avons sélectionné les dossiers des patientes jeunes répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion.
- Dans un second temps, le logiciel Excel a été utilisé pour les analyses statistiques. Le traitement des données s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane. La classification de la tumeur s'est faite au moyen de la classification TNM 8ème édition de 2017.
- Le suivi des patientes a été prolongé jusqu'au mois décembre 2024.
- La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.



*RESULTATS*

---

## XII. RESULTATS

### XII. 1. Données épidémiologiques

#### XII.1.1. Fréquence

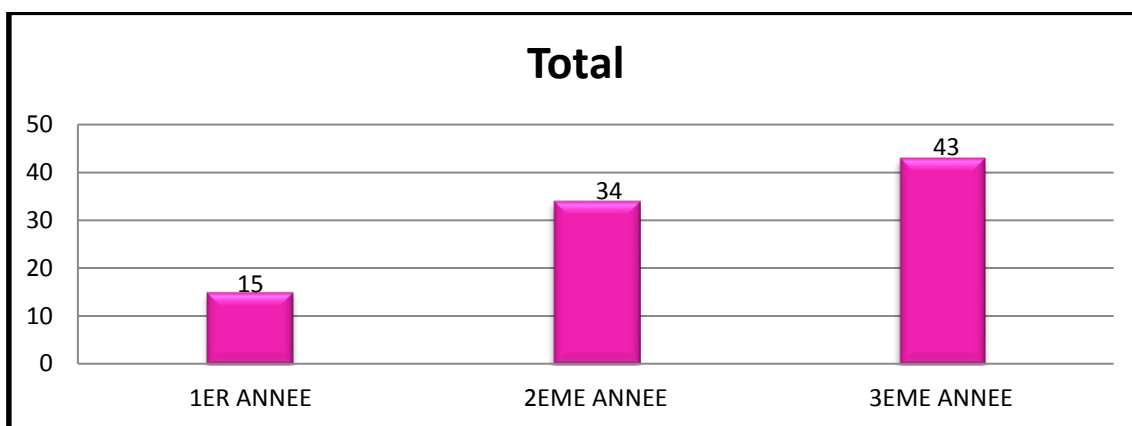
Durant une période de 30 mois (2019-2021), 627.cas de cancers du sein ont été admis au service d'oncologie médicale du CHU de Constantine

Parmi les malades, 100 âgées de 40 ans et moins, soit un taux de 15,94% du nombre global des patientes atteintes de cancer du sein en cette période (tableau17)

**Tableau 18 : Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série**

Année	Nombre de cas <40 ans	Nombre total des cas	Pourcentage (%)
2019	15	144	10,41
2020	37	234	15 ,81
2021	48	249	19,27

On avait inclus dans notre série 92 patientes (figure21)



**Figure 22 : Répartition des patientes ≤40 ans par année de consultation**

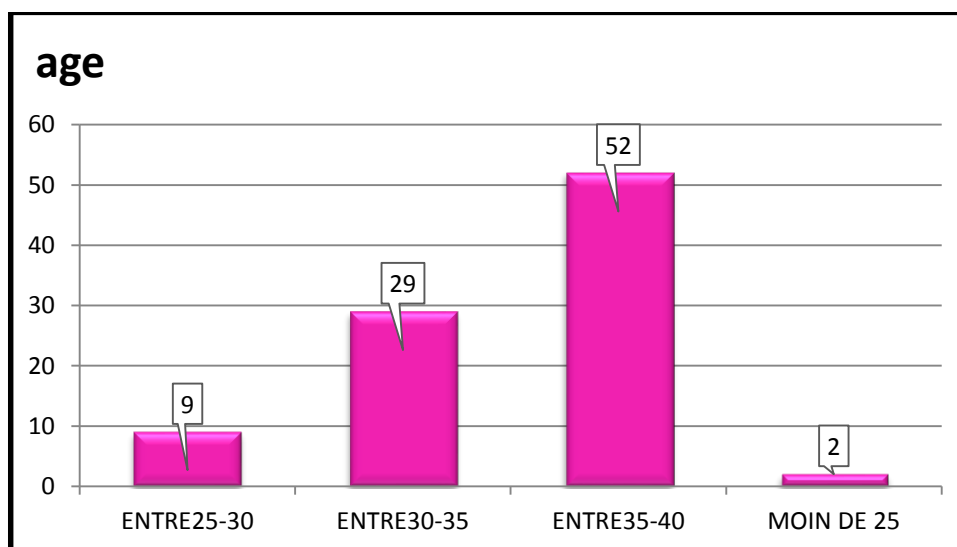
#### XII. 1.2. Age

La moyenne d'âge des patientes était de 35,34 ans avec des extrêmes de 24 ans et 40 ans.

La tranche d'âge 35-40 ans a été la plus touchée avec un taux de 56,52% (52 patientes) (Tableau18, figure23)

**Tableau 19 : Répartition des patientes par tranches d'âge**

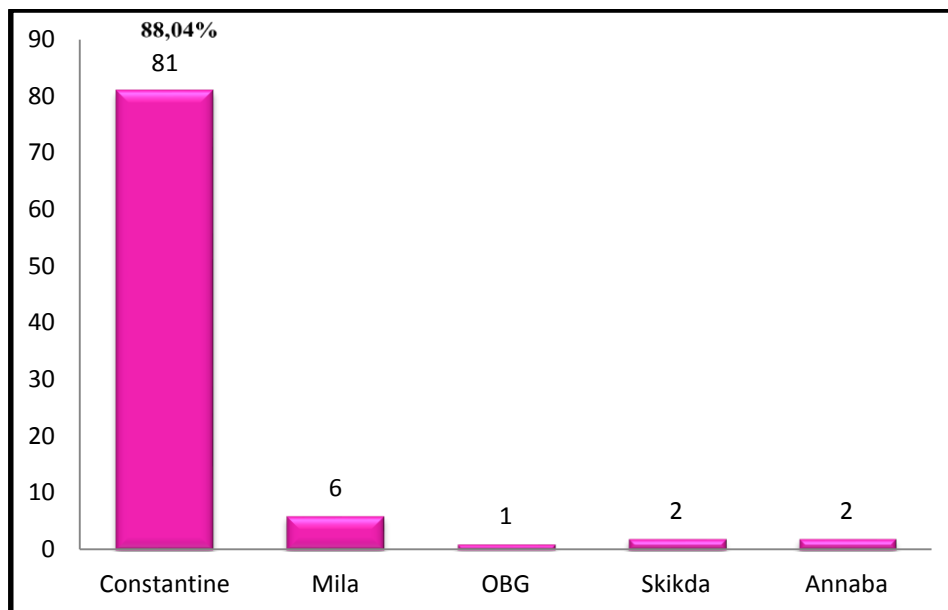
Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
<20	0	0
21-25	2	2,17
26-30	9	9,79
31-35	29	31,52
35-40	52	56,52
TOTAL	92	100%



**Figure 23 : Répartition des patientes par tranches d'âge**

### XII.1.3. Zone géographique

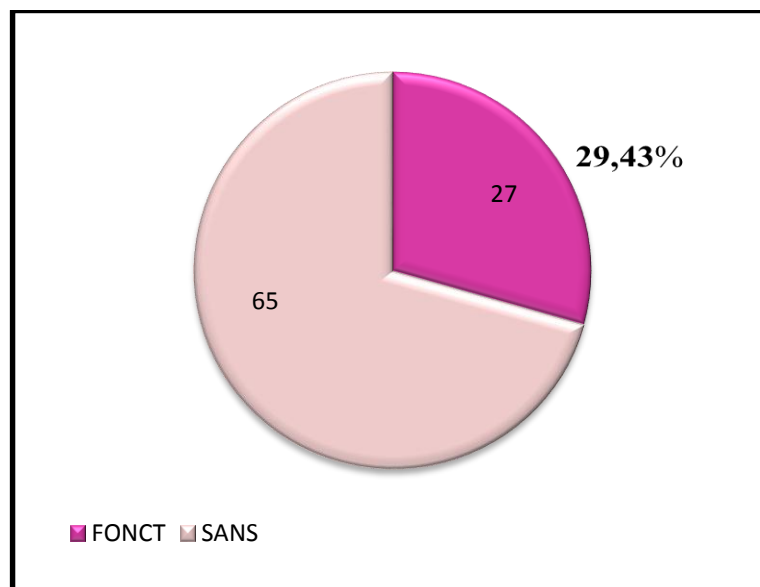
81 des patientes sont originaires de Constantine soit 88,04%. 11 des patientes résident hors Constantine soit 11,95%. (Figure24)



**Figure 24 : Répartition des patientes selon le lieu de résidence**

#### XII. 1.4. Profession

Seulement 27 patientes ont une activité professionnelle soit 29,43% (figure25)



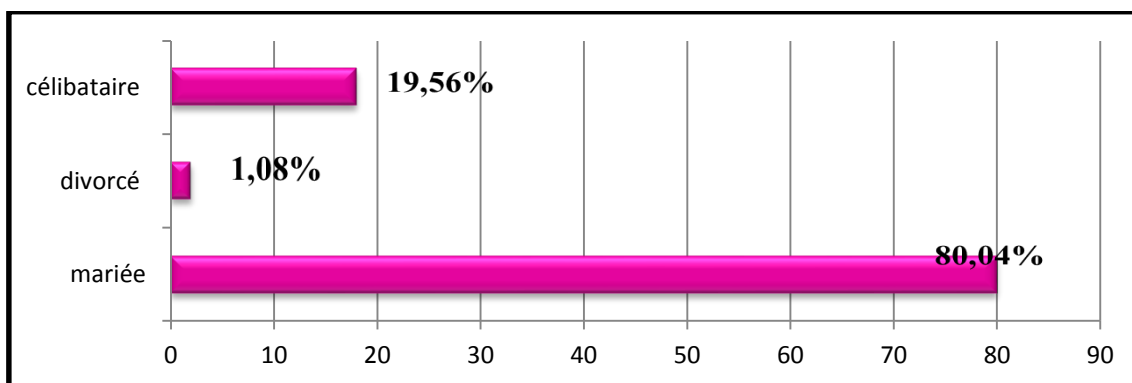
**Figure 25 : Répartition des patientes selon la profession**

### XII.1.5. Statut marital

L'âge moyen au premier mariage a connu des modifications très importantes, au cours de ces dernières années, avec une différence importante entre le milieu urbain et rural et selon le niveau d'instruction

Dans notre étude 80,04% des femmes étaient mariées (74 patientes)

On retrouve une proportion élevée de célibataires parmi les femmes ayant un cancer du sein, dans notre étude, ce pourcentage est de 19,56% (figure26, Tableau19)



**Figure 26 : Répartition en fonction du statut marital**

**Tableau 20 : Répartition selon l'âge de mariage**

L'Age de mariage a été précisé chez 65 patientes

Age au mariage	Effectifs (n)	Pourcentage(%)
<25 ans	22	33,85
[25-30]	23	35,38
] 30-35]	17	26,15
] 35-40]	3	4,62
TOTAL	65	100

La quasi-totalité des patientes avait l'âge < 30ans

### XII.1.6. Ménarche

L'âge de la ménarche a été précisé chez 77 patientes.

28 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge > 12 ans soit 36,37% du nombre total des cas, alors que 49 patientes ont eu leur ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 63,63% des cas avec des extrêmes de 9 ans et 17 ans (tableau20)

**Tableau 21 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche**

Age de la ménarche	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 12 ans	49	63,63
> 12 ans	28	36,37
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

### XII.1.7. Statut hormonal

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes.

100% des patientes étaient en activité génitale.

### XII.1.8. Age de la première grossesse

L'âge de la première grossesse menée à terme chez les patientes a été précisé chez 61 femmes.

Il était de 27,5 ans en moyenne avec des extrêmes de 19 et 38 ans (tableau21)

**Tableau 22 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse**

L'âge de la première grossesse	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 30 ans	40	65,57
> 30 ans	21	34,43
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

### XII.1.9 Parité

Le nombre de grossesses menées à terme par femme, varie de 0 à 5 grossesses

Le pourcentage de femmes n'ayant jamais fait de grossesse est de 21,73% (célibataires + mariées).

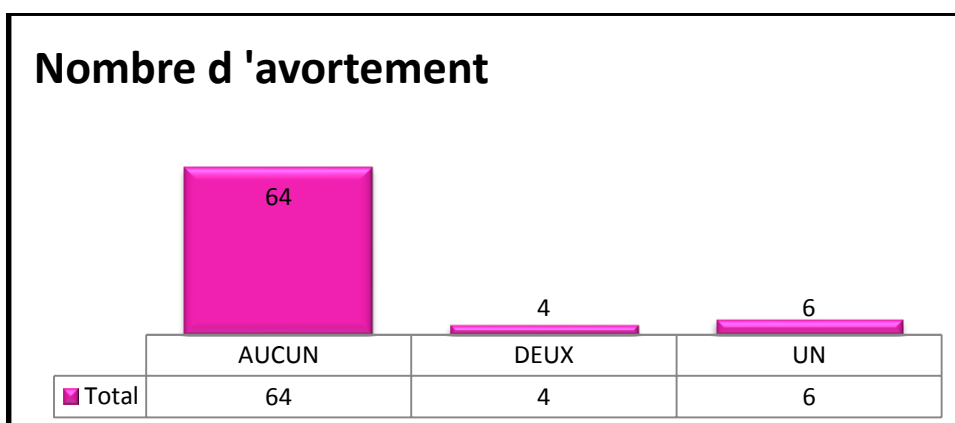
Le nombre moyen de grossesses menées à terme est de 2

Dans notre série, une prédominance de la pauciparité a été notée avec un taux de 40,21% (tableau22)

**Tableau 23 : Répartition des patientes selon la parité**

Type de parité	Effectif	Pourcentage (%)
Nullipare	20	21,73
Paucipare (1 à 2 enfants)	37	40,22
Multipare (3 à 4 enfants)	31	33,7
Grande multipare (≥ 5 enfants)	4	4,35
Total	92	100

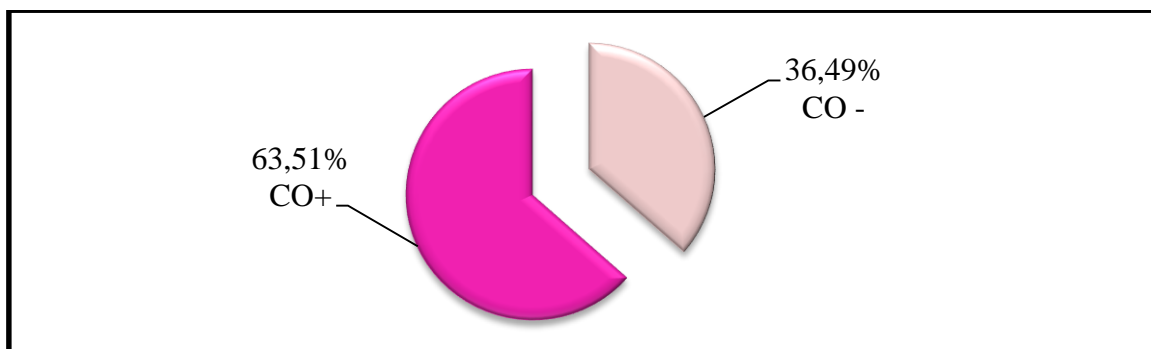
La recherche des antécédents d'avortement, a retrouvé un pourcentage de 13,51 % (figure27)



**Figure 27 : Répartition selon le nombre d'avortement**

### XII.1.10 Contraception

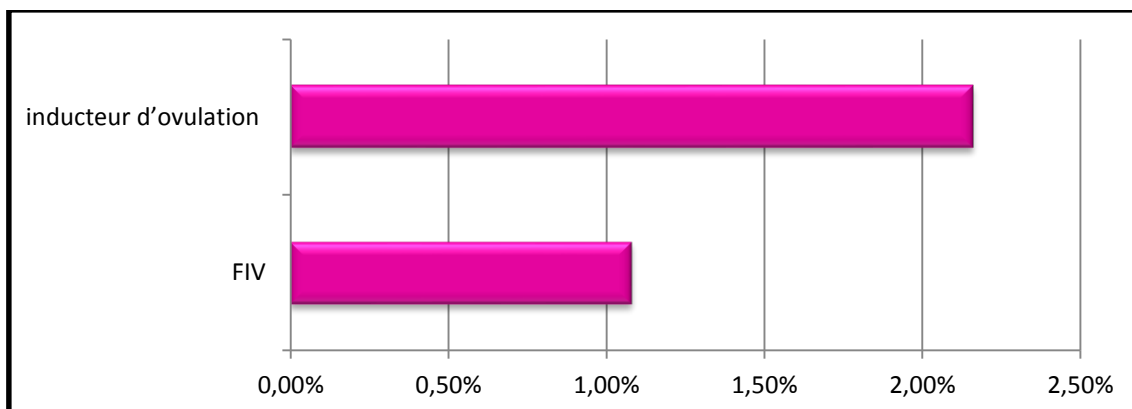
La prise de contraception a été précisée chez 74 patientes mariées. Ainsi, 47 d'entre elles ont confirmé la prise de contraceptifs oraux soit 63,51% des cas. Alors que 27 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception soit 36,49% des cas (figure 28)



**Figure 28 : Répartition des patientes selon la CO**

### XII.1.11. Traitements hormonaux pour stérilité avant le cancer du sein

La proportion des femmes ayant reçu un traitement pour stérilité est de 3,27%. (Figure 29)



**Figure 29 : Répartition en fonction du traitement hormonal pour stérilité**

### XII.1.12. Allaitement

La notion d'allaitement a pu être recueillie chez 72 patientes mariées. Parmi elles 60 affirment avoir allaité soit 83,33% des cas avec des extrêmes de 30 jours et 18 mois (figure30)

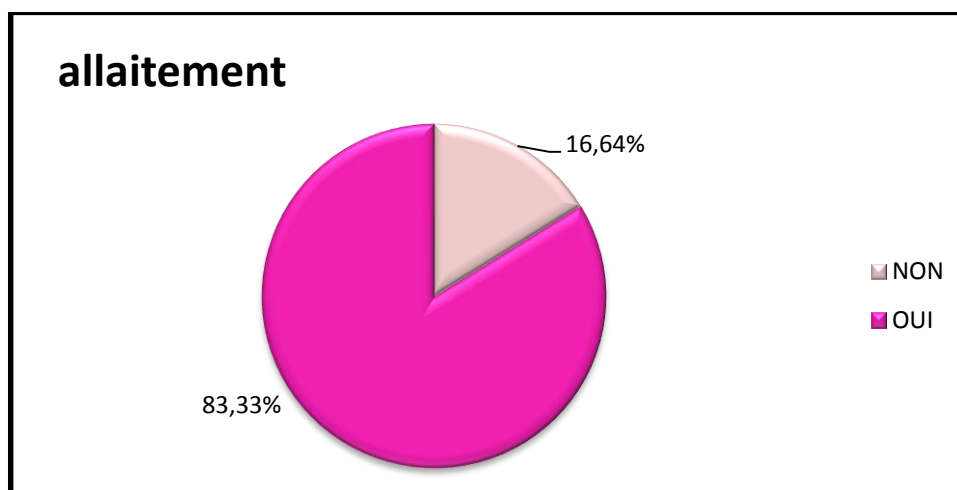


Figure 30 : Répartition en fonction d'allaitement

### XII.1.13. Pathologies associées

#### ➤ Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne

Des antécédents personnels de pathologie bénigne affectant la glande mammaire et ce quel que soit sa nature, a été retrouvée chez 10 patientes soit 10,86% des cas, avec prédominance d'adénofibrome (ADF)

#### ➤ Antécédents médicaux

5 cas suivis pour un problème du thyroïde, 3 pour HTA, 2 pour thalassémie, 2 pour tuberculose (pulmonaire et ganglionnaire), 2 pour une dépression, 1 pour : thrombophlébite cérébrale infectieuse, uvéite, tératome, asthme, épilepsie, hernie discale.

Dans notre série, aucune patiente n'a subi d'irradiation médiastinale dans ses antécédents et aucune d'entre elles n'a d'habitudes toxiques particulières.

### XII.1.14. Antécédents familiaux

Sur 92 patientes on trouve 40 patientes avec des antécédents de néoplasie soit 43,47% dont 27,17% **ont** des antécédents familiaux du néoplasie du sein, et ce quel que soit le Degré de parenté

**Tableau 24 : Répartition en fonction des ATCDS de néoplasie**

Néoplasie	Effectifs
Présence ATCDS de néoplasie	40
Présence ATCDS de néoplasie du sein	25

Les autres cancers : ovaire, endomètre, colon, foie, poumon, prostate

Ostéosarcome, estomac, leucémie (Tableau 24)

**Tableau 25 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux**

Antécédents familiaux	Effectif	Pourcentage (%)
Cancer du sein	25	27,17
Cancer de l'endomètre	3	3,26
Cancer de l'ovaire	1	1,08
Autres cancers	14	15,21

Un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 25 patientes soit 27,17% des cas dont 7 chez un parent de 1<sup>er</sup> degré, 12 chez un parent de 2<sup>ème</sup> et 8 chez un parent de 3<sup>ème</sup> degré

Par ailleurs, nous avons noté 4 cas de cancer gynécologique (ovaire, utérus) dont 2 chez un parent de 1<sup>er</sup> degré. (Tableau25)

1ere degré : parents, frère, sœur, enfants  
 2 -ème degré : grand parents, oncles, tantes neveux, petits-enfants, demi frères et sœurs  
 3 -ème degré : cousins germains  
 4 -ème degré ; enfants issus de cousine germains, demi cousins

**Tableau 26 : Répartition en fonction du degré de parente**

Degré de parente	Effectifs	Pourcentage%
1 degré	7	28
2 -ème degré	12	48
3 -ème degrés	8	32
4 -ème degrés	0	0%

#### **XII.1.15 Activité sportive régulière**

Aucune patiente n'a fait une activité sportive régulière deux fois par semaine

#### **XII.1.16 Tabac**

La recherche du lien tabac et cancer du sein dans notre étude a pris en compte seulement le tabagisme actif.

Sur l'ensemble des femmes interrogées aucune patientes n'avait déclaré fumer

#### **XII.1.17Alcool**

Aucune patiente n'a d'habitudes toxiques particulières.

- L'étude du lien entre consommation du tabac, et de l'alcool et le cancer du sein n'a pu être étudiée, vu l'absence de la consommation du l'alcool et le tabac

### XII.1.18. Indice de masse corporelle (IMC)

Selon la classification de l'OMS l'évaluation de la corpulence par l'indice de masse corporelle ; 30% des patientes étaient en surpoids, 10% étaient obèse, 40% des patientes avec corpulence normal alors que la maigreur a été notée Chez 20 % des cas.

## XII.2. Caractéristiques cliniques

### XXII.2.1. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez toutes les patientes. Ainsi, le délai moyen était de 6 mois avec des extrêmes de 7 jours et 2ans. Parmi ces patientes 43,47% ont consulté dans un délai  $\leq 3$  mois (40 patientes) (tableau26)

**Tableau 27 : Répartition en fonction du délai de consultation**

Délai de consultation	Effectifs	Pourcentage%
$\leq 3$ mois	40	43,47
$> 3$ et $\leq 6$ mois	32	34,78
$>6$ et $\leq 12$ mois	11	11,96
$>12$ mois	9	9,79
TOTAL	92	100

Certaines femmes ont une tendance à minimiser l'importance des signes observés ou par peur de la maladie, elles consultent dans un délai long qui dépasse une année pour 9,79 % des cas

### XII.2.2. Circonstances de découverte

Dans la majorité des cas (92 %), c'est la présence d'une anomalie au niveau du sein qui amène la patiente à consulter

L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 72,83 % des cas (figure31, tableau27)

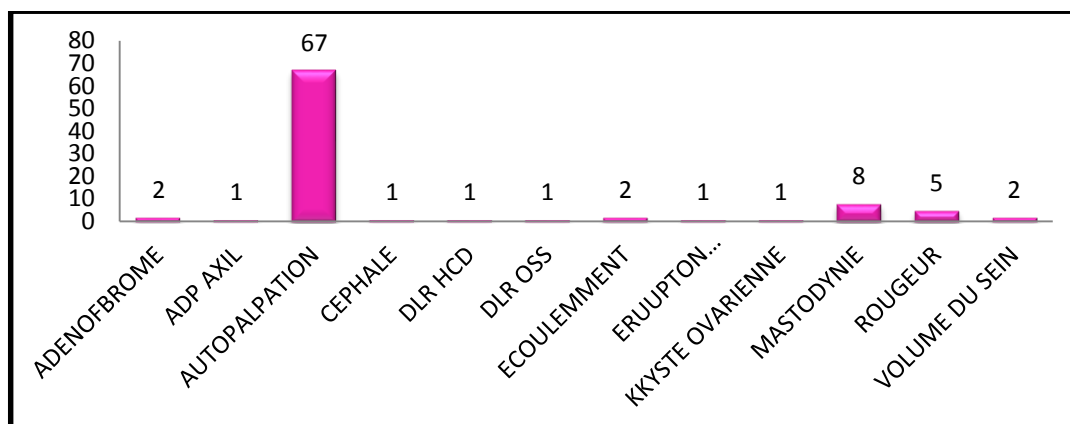


Figure 31 : Répartition selon les circonstances de diagnostic

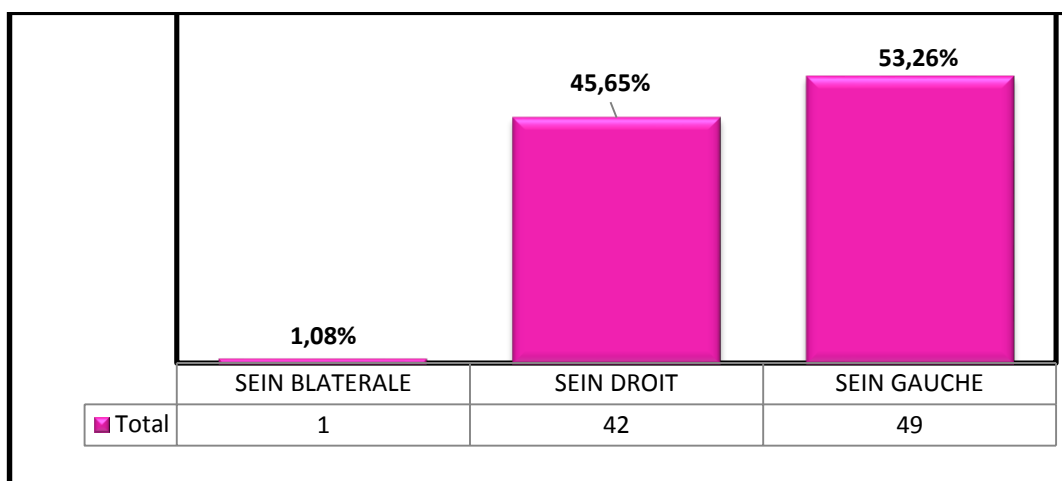
Tableau 28 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

circonstances de découverte	Effectifs	Pourcentage%
Nodule (autopalpation)	67	72,83
Mastodynie	8	8,70
Rougeur	5	5,43
ADP axillaire	1	1,08
Adénofibrome	2	2,18
Augmentation du volume du sein	2	2,18
Douleur	3	3,26
Kyste ovarien	1	1,08
Ecoulement	2	2,18
Eczéma du mamelon	1	1,08
TOTAL	92	100%

### XII.2.3. Examen clinique

#### XII.2.3.1. Topographie de la tumeur

L'examen des seins a permis d'objectiver une prédominance de l'atteinte du sein gauche chez 49 patientes soit 53,26% des cas. Une atteinte bilatérale a été observée chez une seule patiente âgée de 33 ans (figure32)



**Figure 32 : Répartition selon la topographie de la tumeur**

Le quadrant supéro-externe (QSE) était le siège de prédilection du cancer du sein dans 41,30% des cas (tableau28)

**Tableau 29 : Répartition selon la topographie de la tumeur**

Localisation de la tumeur	Effectifs	Pourcentage (%)
QSE	38	41,30
JQS	12	13,04
JQE	10	10,87
QSI	8	8,70
Rétro-aréolaire	7	7,60
QIE	6	6,53
QII	6	6,53
JQI	5	5,43
TOTAL	92	100%

### XII. 2.3.2. Taille tumorale

La taille clinique moyenne des tumeurs était de 4 cm avec des extrêmes de 2cm et 10 cm.

33 patientes avaient une taille tumorale comprise entre 2 et 5 cm classée T2 soit 35,87% (tableau29)

**Tableau 30 : Répartition selon la taille clinique de la tumeur**

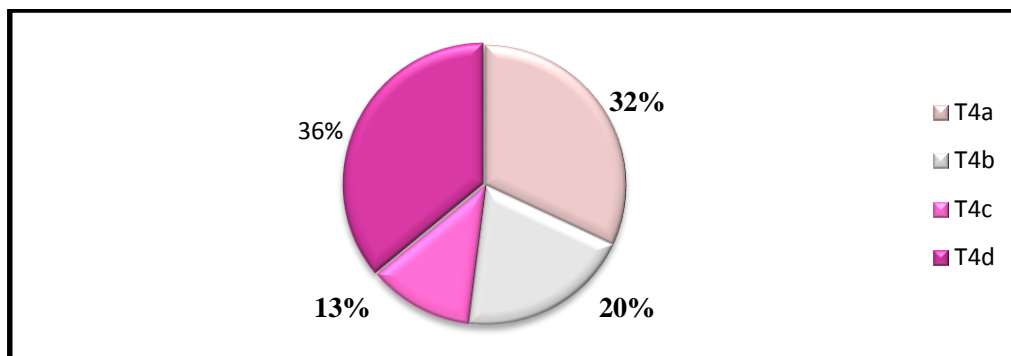
Taille clinique	Effectifs	Pourcentage %
TX	8	8,70
T1	4	4,35
T2	33	35,87
T3	22	23,91
T4	25	27,17
<b>TOTAL</b>	<b>92</b>	<b>100%</b>

TX : Détermination de la tumeur primitive impossible.

Dans notre sérié ce sont les tumeurs opérées d'emblée

47 des patientes avaient une tumeur localement avancée T3+T4 soit 51,08%

Pour les sous-groupes du T4 sont prédominé par le T4d avec un taux de 36% (figure33)



**Figure 33 : Répartition selon le T4**

### XII. 2.3.3. Écoulement mamelonnaire

L'écoulement mamelonnaire sanglants a été retrouvé chez 3 patientes soit 3,26%

### XII. 2.3.4. Aires ganglionnaires

L'examen des aires ganglionnaires a permis d'objectiver la présence d'adénopathies **axillaires** chez 38 patientes soit 41,30% des cas (N1, N2). 2 patientes avaient des adénopathies sus **claviculaires** soit 2,17 % (tableau30)

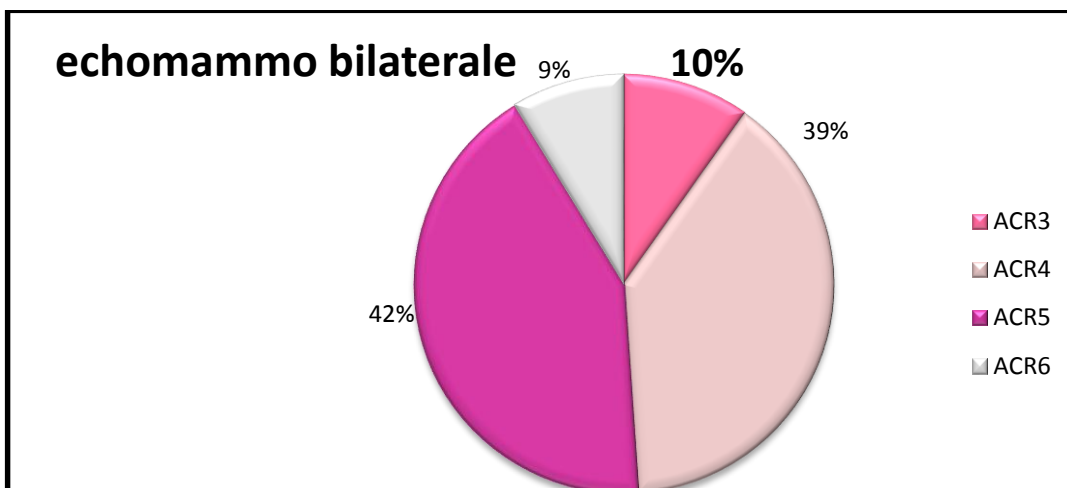
**Tableau 31 : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire**

ADP (N)	Effectifs	Pourcentage %
NX	8	8,70
N0	44	47,83
N1	28	30,44
N2	10	10,86
N3	2	2,17
<b>TOTAL</b>	<b>92</b>	<b>100</b>

**XII. 3. Bilan paraclinique**

**XII.3.1. Mammographie**

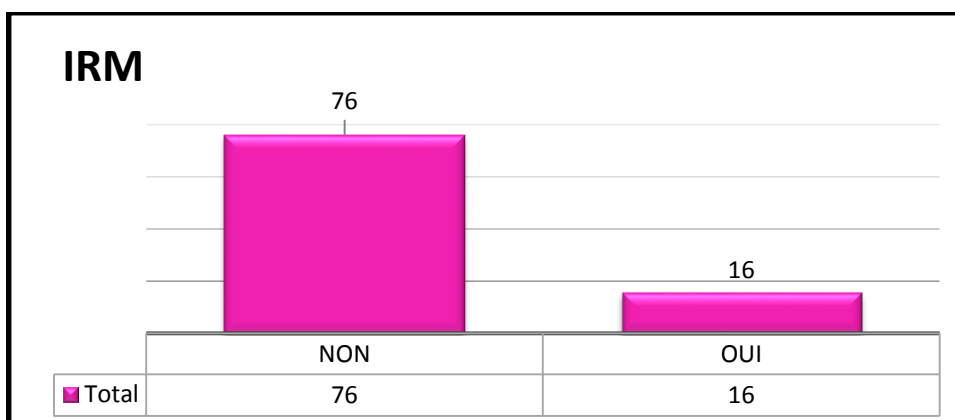
Toutes les patientes avaient une écho-mammographie. Elle a objectivé dans 72% des cas une opacité stellaire, qui a pu être classé selon la classification ACR. Ainsi, nous avons noté une prédominance des tumeurs classées ACR5 avec un taux de 42% (figure34)



**Figure 34 : Répartition des patientes selon l'aspect mammographique**

**XII. 3.2. Imagerie par résonance magnétique**

Réalisée chez 16 patientes seulement (figure35)



**Figure 35 : Répartition des patientes selon la réalisation de l'IRM**

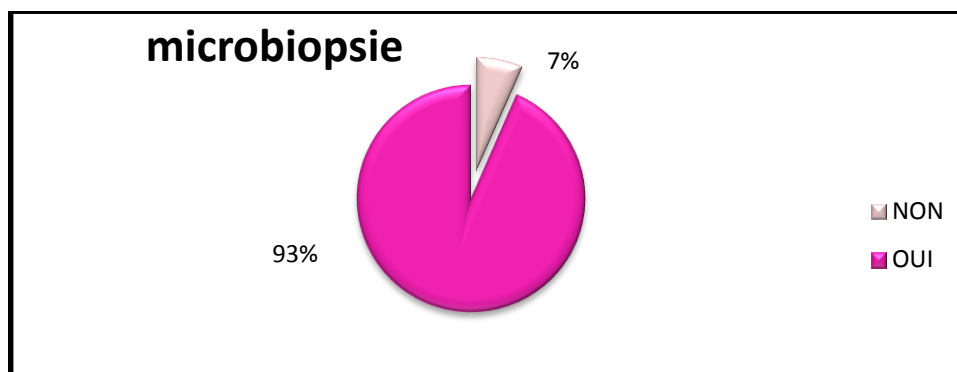
**XII.4. Examen histopathologique**

### XII.4.1. Moyens

L'examen histopathologique a été pratiqué chez toutes les patientes pour confirmer la nature maligne de la tumeur.

2 types de prélèvements ont été utilisés :

La micro biopsie dans 83% des cas et la biopsie chirurgicale dans 7% des cas (figure36)



**Figure 36 : Répartition des patientes selon la réalisation du microbiopsie**

### XII.4.2. Résultats

#### XII.4.2.1. Type histologique

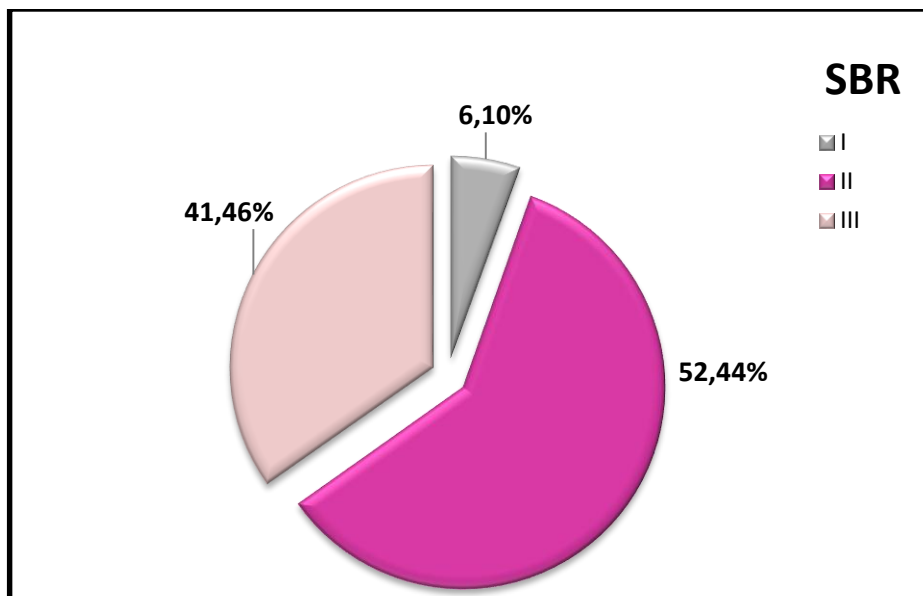
Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI), actuellement appelé carcinome infiltrant de type non spécifique, était le plus Prédominant avec un taux de 83,69%, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) avec un taux de 5,43%. Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles (tableau32)

**Tableau 32 : Répartition des patientes selon les types Histologique**

Type histologique	Effectifs	Pourcentage
CINS	77	83,69
CLI	5	5,43
Carcinome in-situ	4	4,35
Carcinome mixte	2	2,18
Autres type	4	4,35
Total	92	100

### XII.4.2.2. Grade histopronostique

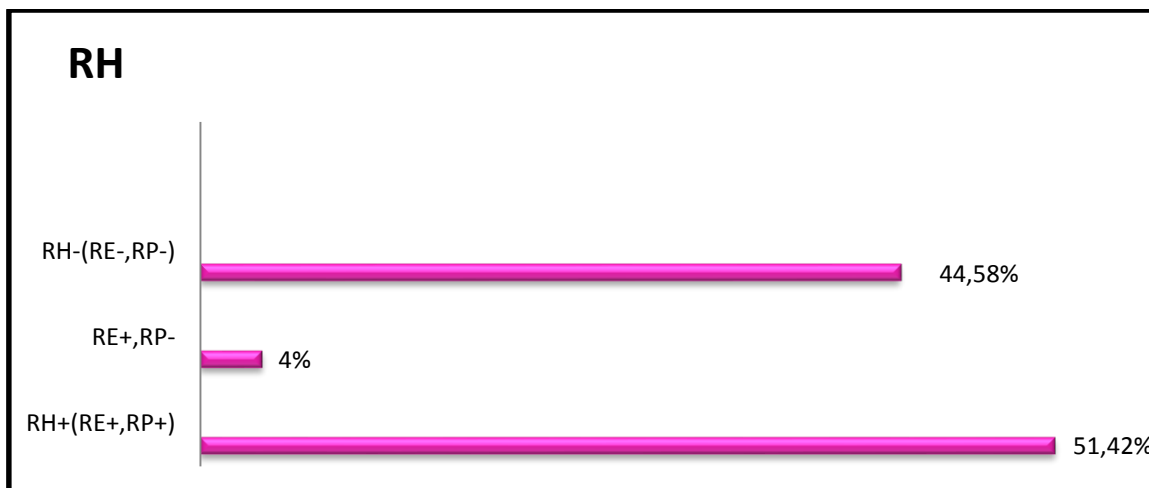
Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez 82 patientes. Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 52,44%, suivi du grade SBR III à un taux de 41,46 % (figure 37)



*Figure 37 : Répartition des patientes selon le grade SBR*

### XII.4.2.3. Récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez 83 patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 51,42% des cas, dissociés dans 4% et négatifs dans 44,58% (sur la microbiopsie) (figure 38)



**Figure 38 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux**

#### XII.4.2.4. Étude HER2

L'herceptest a été effectué chez 83 patientes par technique d'immunohistochimie, complétée par la méthode FISH ou CISH en cas de score HER2 (2+).

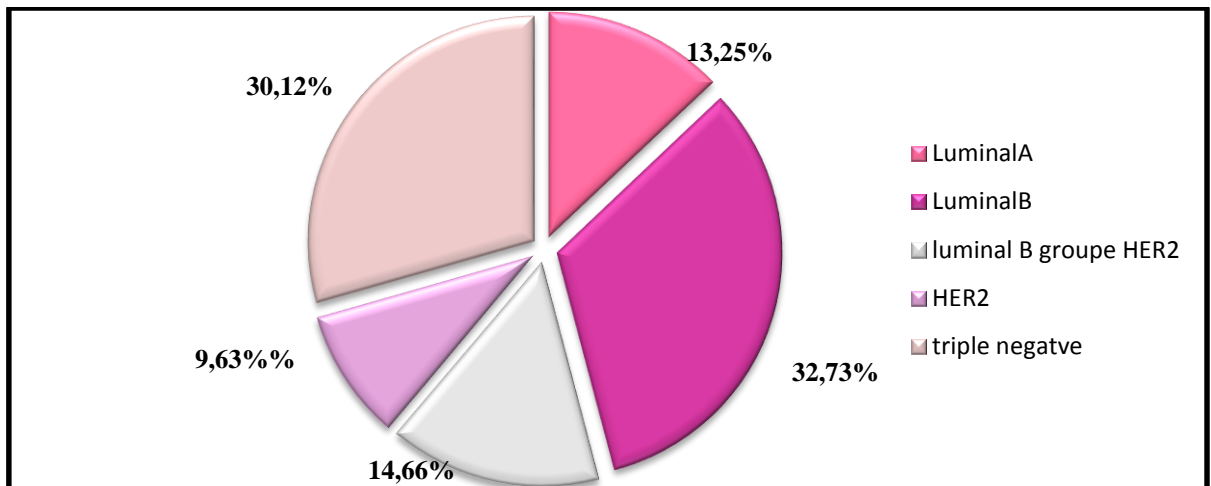
26,51% de la totalité des patientes avaient une surexpression de l'HER2 soit 22 patientes (tableau33)

**Tableau 33 : Répartition des patientes selon le statut HER2**

Score HER2	Effectifs	Pourcentage (%)
0	26	31,33
1+	22	26,50
2+ non amplifié	13	15,66
2+ amplifié	2	2,41
3+	20	24,10
Total	83	100

#### XII. 4.2.5. Classification moléculaire

La détermination du statut hormonal et du statut HER2 des carcinomes infiltrants a objectivé une prédominance du statut luminal B, RH+/HER2- avec un taux de 32,73%. Les patientes porteuses d'un statut « triple négatif » étaient de 30,12% (figure39)



**Figure 39 : Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2**

## XII. 5. Bilan d'extension et stadification

Toutes les patientes, ont bénéficié d'un bilan d'extension

### XII.5.1. Imagerie

#### ➤ Radiographie thoracique et Echographie abdomino-pelvienne

Réalisée chez 16 patientes.

#### ➤ Scintigraphie osseuse

Effectuée chez 83 patientes, elle a permis de montrer des foyers d'hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 8 patientes.

#### ➤ TDM thoraco-abdomino-pelvien

Réalisée chez 76 patientes. Elle a confirmé la présence de métastases chez 12 patientes

#### ➤ Biologie - Dosage du CA15-3

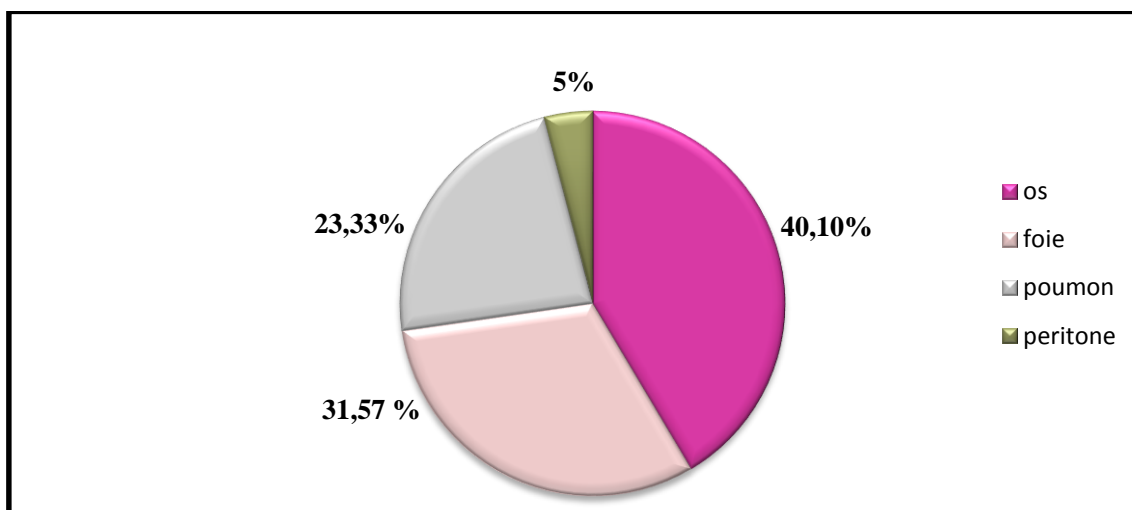
Le dosage de ce marqueur tumoral a été effectué chez toutes les patientes. Il était élevé chez 4 d'entre elles

### XII.5.2. Résultats au terme du bilan d'extension

Au terme de ce bilan d'extension, 12 patientes étaient d'emblée métastatiques

soit 13% des cas. Ainsi, nous avons noté 7 cas avec une seule localisation métastatique, tandis que 5 cas étaient multi-métastatiques.

Le principal site de métastases était l'os (40,10%), suivi du foie (31,57%), puis les Poumons (23,33%) et le péritoine (5%) (Figure40)



**Figure 40 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques**

### XII.5.3. Classification TNM

- **Tumeur T**

A l'issue de l'examen clinique et du bilan d'extension, la classification clinique cTNM a pu être établie en se basant sur la classification TNM 8<sup>ème</sup> Edition (ANNEXE)

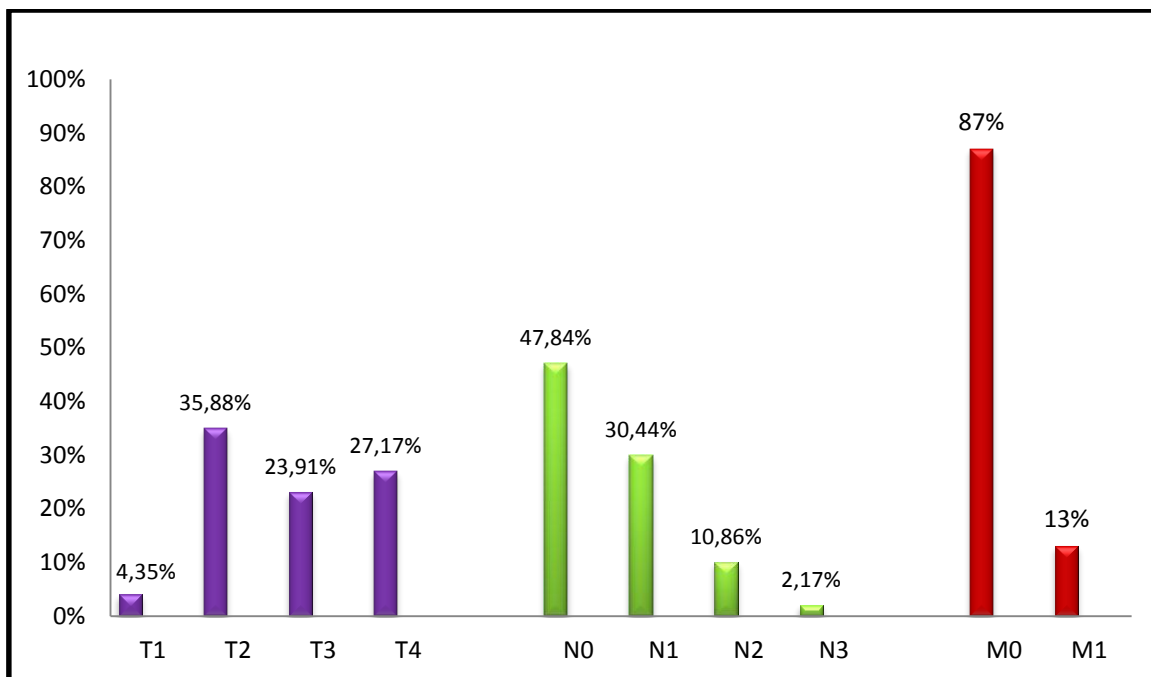
Ainsi, une prédominance des formes cT2 a été observée avec un taux de 35,88%, suivies des formes cT4 avec un taux de 27,17%

- **Adénopathies N**

Les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 47,84% suivies des formes N1 à un taux de 30,44%

- **Métastases M**

Sur l'ensemble des patientes, 12% présentaient des métastases d'emblée (figure41)



**Figure 41 : Répartition des patientes selon la classification TNM**

**XII.5.4. Stades**

Au terme de cette classification, les patientes ont été réparties selon les différents stades de l’union internationale contre le cancer (UICC). Ainsi, les stades II, (IIA et IIB) ont été les plus fréquents avec des taux 46%, les stades III et IV 41% (tableau34)

**Tableau 34 : Répartition en fonction du stade**

Stade		Effectifs	Pourcentage %
I		5	5,43%
II	II A	21	22,82%
	II B	22	23,91%
III	III A	10	10,86
	III B	16	17,24%
IV		12	13%

## **XII.6. Prise en charge thérapeutique**

### **XII.6.1. Bilan pré thérapeutique**

Une écho-cœur a été réalisée chez toutes les patientes avant le début de leur traitement notamment la chimiothérapie à base d'anthracyclines ou la thérapie ciblée et aussi dans le bilan pré thérapeutique de la chirurgie

Le résultat était normal dans tous les cas avec une bonne fraction d'éjection.

Avant chaque cure de chimiothérapie, chacune des patientes a bénéficié d'un bilan biologique fait d'une numération formule sanguine, fonction rénale et bilan hépatique

### **XII.6.2. Traitement locorégional**

#### **XII.6.2.1. Chirurgie**

Dans notre série, 71 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Il s'agissait d'une chirurgie première chez 14 patientes, et d'une chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante chez 57 patientes.

En ce qui concerne les 21 patientes restantes, 7 ont été classée T4d, 1 T4c et 1 perdue de vue après chimiothérapie néoadjuvante, a refusé la chirurgie et le reste des patientes étaient métastatiques, 12 patientes.

#### **XII.6.2.2. Chirurgie mammaire**

Réalisée chez 71 patientes, elle était radicale chez 69 patientes soit 75%, conservatrice chez 2 patientes soit 2,17% et pour la mastectomie de propreté 0 patientes (figure 42)



**Figure 42 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire**

#### **XII.6.2.3. Chirurgie axillaire**

Elle a consisté en un curage ganglionnaire chez les 69 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire. La technique du ganglion sentinelle n'a été pratiquée chez aucune des patientes.

#### **XII.6.2.4. Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire**

La reconstruction mammaire n'a été pratiquée chez aucune des patientes

### **XII.6.3 Analyse anatomo-pathologique**

#### **. Type histologique :**

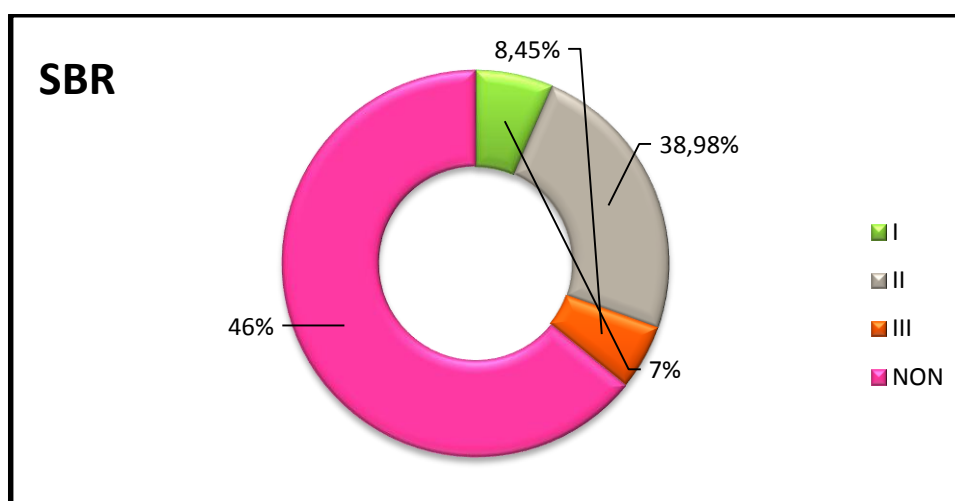
Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) ou carcinome infiltrant de type non spécifique était de loin le plus fréquent avec un taux de 53,52 %, suivi du carcinome in situ avec un taux de 5,63%. CLI avec un taux 2, 81%. Les autres types histologiques étaient présents à des taux plus faibles. (Tableau35)

**Tableau 35 : Répartition selon le type histologique après chirurgie**

	Effectifs	Pourcentage %
CNIS	38	53,52%
Carcinome insitu	4	5,63%
CLI	1	2,81%
Autres types	2	1,43%
Absence de reliquat	26	36 ,61%

**Grade histopronostique SBR**

Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 30,98%, suivi du grade SBR III à un taux De 7,04%. Alors non faite dans 46% des cas (figure43)

**Figure 43 : Répartition selon le grade SBR après chirurgie****Taille tumorale**

La taille tumorale dominée par PT2 avec un taux de 40%

**Multifocalité**

La multifocalité a été observée chez une seule patiente

### Emboles tumoraux

L'emboles tumoraux positifs a été précisée chez 6 patientes

### Contingent intra-canalair

Confirmée chez 7 patientes seulement soit un taux de 9,85 %.

### Marges d'exérèse

Parmi les 71 patientes traitées par la chirurgie seulement 33 patientes chez les quelle la BDR a été précise, La valeur vairée de 1mm à 9cm.

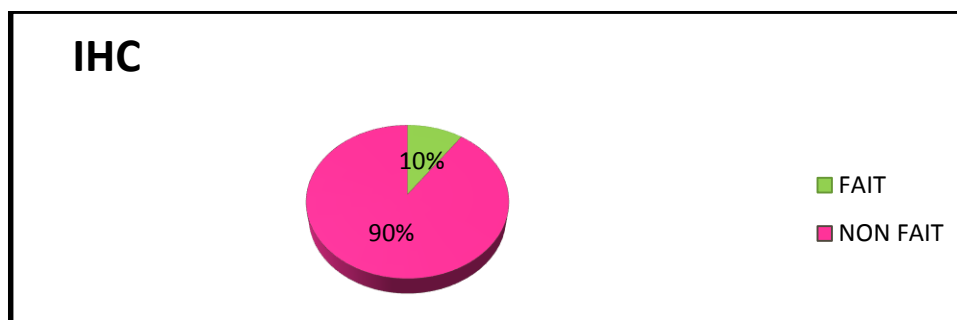
8Patientes ont un BDR< 5 mm et 26 patientes >5mmEnvahissement ganglionnaire

Chez les 69 patientes ayant subi un curage ganglionnaire, 32,83% avaient un envahissement ganglionnaire versus 67,16% qui avaient un curage négatif

### Classification moléculaire

#### ➤ IHC

La détermination du statut HER2, les récepteurs hormonaux et KI67 sur la pièce opératoire après une chimiothérapie néo adjuvant a été recherché chez 9 patientes seulement (figure44)



**Figure 44 : Répartition selon IHC après chirurgie**

Le changement du profil a été observé chez 4 patients (tableau35)

**Tableau 36 : Répartition selon le changement du profil IHC**

Profil IHC initiale	Profil IHC après chirurgie
1 Triple négative	<b>HER2 positif</b>
2 Luminal A	<b>Luminal B</b>
1 Luminal B	<b>Luminal A</b>

### PCR ou la réponse complète histologique

La réponse complète histologique PCR a été notée chez 26 patientes après une chimiothérapie néo adjuvante, avec prédominance du profil triple négative chez 11 (tableau37)

**Tableau 37 : Répartition selon le type histologique et la PCR**

	Effectifs	Pourcentage %
Triple négative	<b>11</b>	<b>42,30%</b>
HER2	<b>5</b>	<b>19 ,23%</b>
Luminal B	<b>7</b>	<b>26,92%</b>
Luminal A	<b>3</b>	<b>11 ,53%</b>

### . Classification pTNM

A l'issue de l'étude anatomopathologique, la classification pTNM a pu être établie

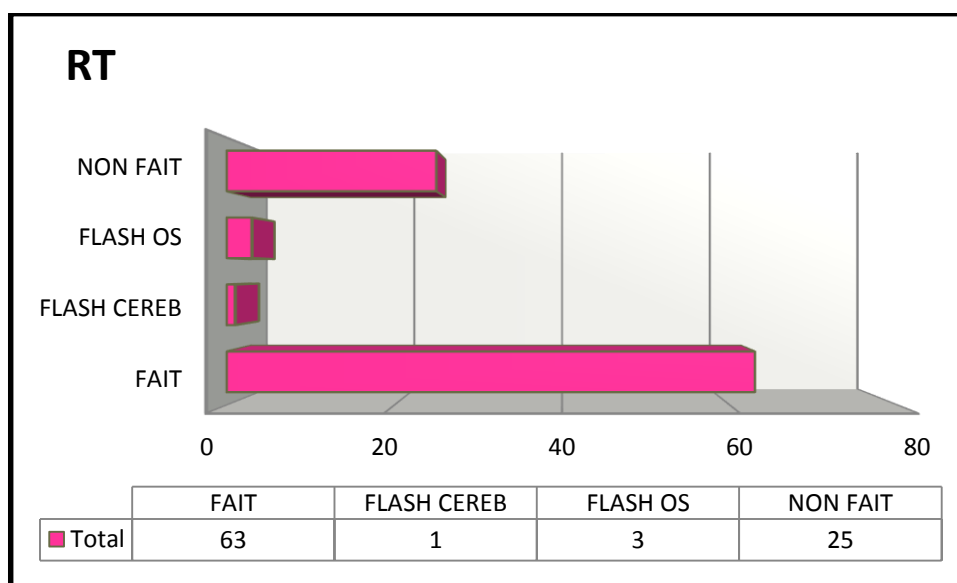
**Tableau 38 : Répartition des patientes selon la classification pTNM**

	NX	N0	N1	N2	N3	TOTAL
<b>PTis</b>	3	0	1	0	0	4
<b>T0</b>	0	26	0	0	0	26
<b>T1</b>	0	8	4	3	0	15
<b>T2</b>	1	11	6	1	2	21
<b>T3</b>	0	2	0	2	0	4
<b>T4</b>	0	1	0	0	0	1
<b>TOTAL</b>	4	48	11	6	2	71

#### XII.6.4 Radiothérapie

Dans notre série, parmi les 71 patientes ayant subi une chirurgie carcinologique, 63 ont bénéficié d'une radiothérapie externe par accélérateur linéaire.

4 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie palliative (1 cérébrale et 3 sur l'os) (figure45)



**Figure 45 : Répartition des patientes selon l'indication de la RT**

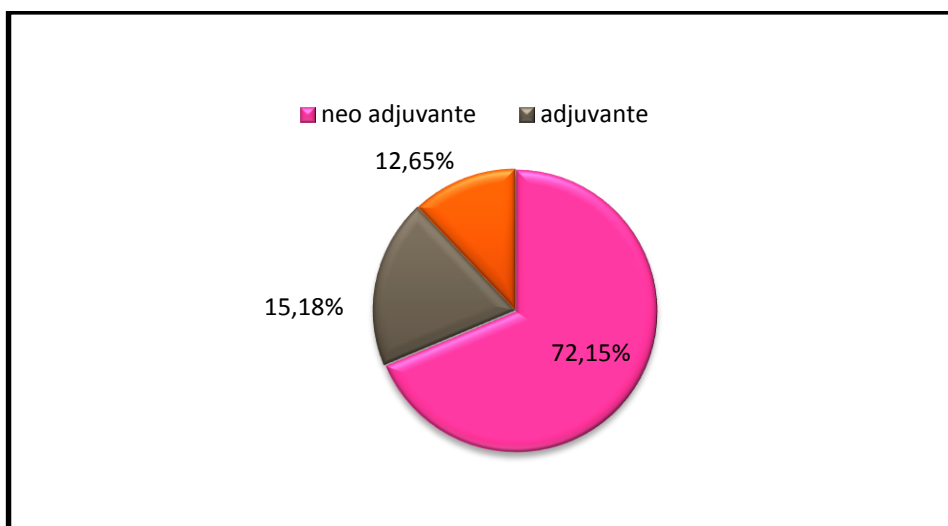
## XII.6.5. Traitement systémique

### XII.6.5.1. Chimiothérapie

#### ➤ Indications et délais

Sur l'ensemble des patientes, 79 ont bénéficié d'une chimiothérapie tandis que 5 patientes ont été perdues de vue avant de débiter leur traitement. Ainsi, cette chimiothérapie a été indiquée en adjuvant chez 12 patientes, soit 15,18% des cas, alors que 57 patientes l'ont reçue en néo-adjuvant, soit 72,15%. Elle a été utilisée à titre palliatif chez 12,65% des patientes (figure 46)

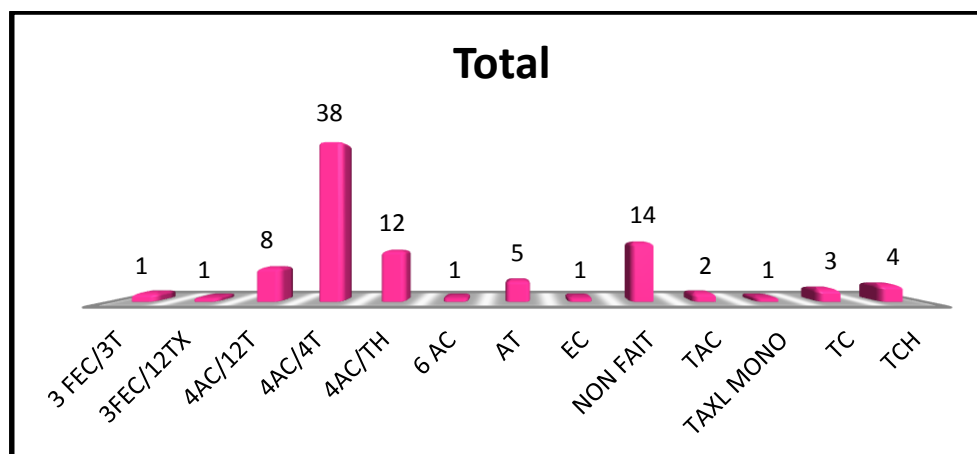
Les délais entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante variaient entre 30 et 98 jours



**Figure 46 : Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie**

Les patientes ont bénéficié de différents protocoles de chimiothérapie à base d'anthracyclines, de taxanes ou des deux.

Le nombre de cures variaient entre 6 et 8 en cas de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, et ont pu atteindre 25 cures dans des cas de chimiothérapie palliative (Tableau 38, figure 47).



**Figure 47 : Répartition des patientes selon les types de chimiothérapie**

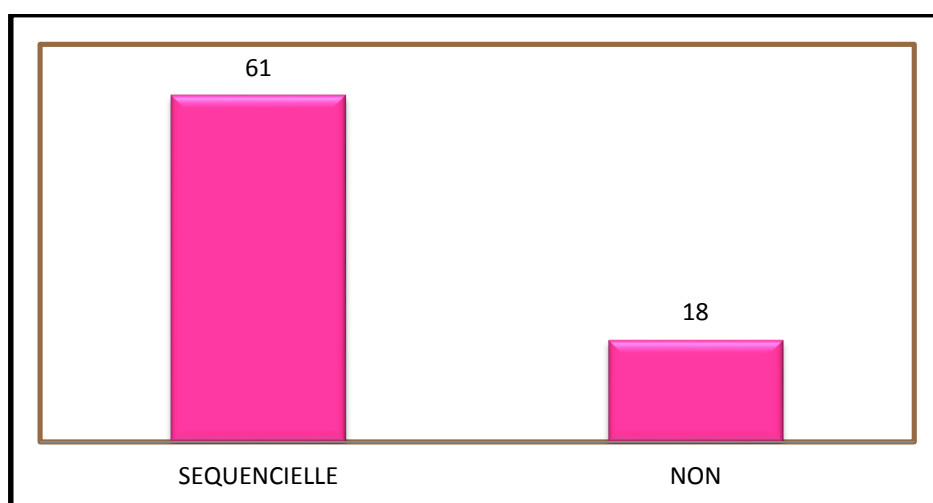
**Tableau 39 : Répartition des patientes selon les types de chimiothérapie**

Protocoles	Effectifs	Pourcentage (%)
4AC60+12 T	8	10,12%
4AC60+ 4TXT	38	49,36%
3FEC100+12TXT	1	1,26%
3FEC100+3T	1	1,26%
4AC60+12 TH	3	3,79%
4AC60+4TXT H	10	12,65%
TCH	4	5,06%
TAC	2	2,53%
TC	4	5,06%
EC	1	1,26%
AC	1	1,26%
PACLITAXEL	1	1,26%
AT	5	6,32%

A ; adiamycine , F :5Fluorouracile , C :Cyclophosphamide,E : Epirubicine, TXT :DOCETAXEL ,T :PACLITAXEL, H : trastuzuma  
TCH C : CARBOPLATINE

Plusieurs études ont comparé les bénéfices des protocoles à base d'anthracyclines seules et ceux associant anthracyclines et taxanes, et ont conclu à la supériorité de l'association. L'étude de phase III Geparduo a montré que la CTH séquentielle (AC suivie de T) donnait des résultats significativement meilleurs en termes de réponse pathologique complète et de conservation mammaire comparativement à l'association concomitante AC-T [90, 91].

Dans notre série 61 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie séquentielle soit un taux de 77% (figure48)



**Figure 48 : Répartitions selon le type du protocole de chimiothérapie**

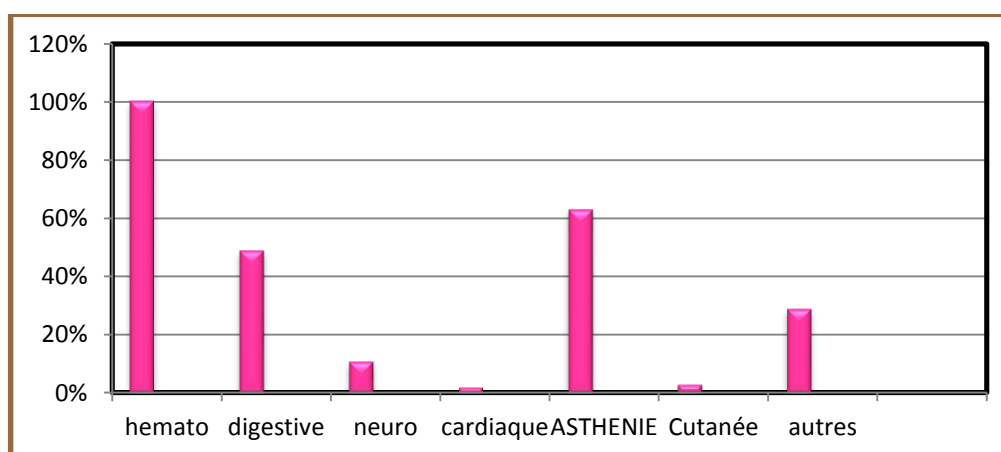
#### ➤ Toxicité

L'évaluation de la toxicité des produits de chimiothérapie a révélé 79 cas de toxicité soit 100% de l'ensemble des patientes ayant reçu une chimiothérapie.

La toxicité hématologique était de loin la plus fréquente chez toutes les patientes

**Tableau 40 : Répartition des patientes selon les types de toxicité de la chimiothérapie**

Types de toxicité	Effectif	Pourcentage (%)
Hématologique	79	100%
Digestive	39	49,36%
Neurologique	9	11,39%
Cardiaque	1	1,26%
ASTHENIE	50	63,29%
Cutanéo-muqueuse	2	2,51%
AUTRES	23	29,11%

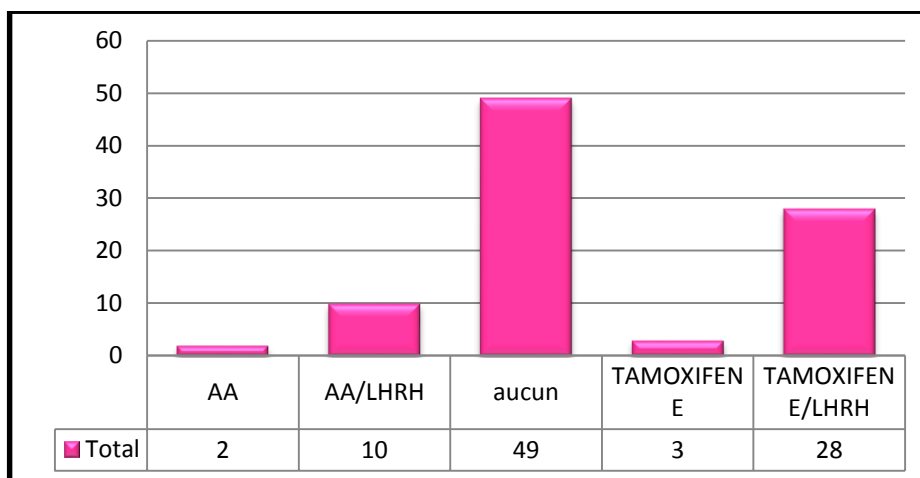
**Figure 49 : Répartition des patientes selon les types de toxicité de la chimiothérapie**

#### XII.6.5.2. Hormonothérapie

Une hormonothérapie a été prescrite chez 43 patientes soit 46,73% des cas avec une expression des récepteurs hormonaux.

Elle a été utilisée dans un but curatif chez 38 patientes et palliatif chez les 5 restantes et a consisté à administrer des anti-œstrogènes type tamoxifène chez 31 patientes et des Inhibiteurs de l'aromatase chez 12 patientes.

La durée moyenne de prise était de 15,4 mois avec des extrêmes de 6mois et 5 ans.

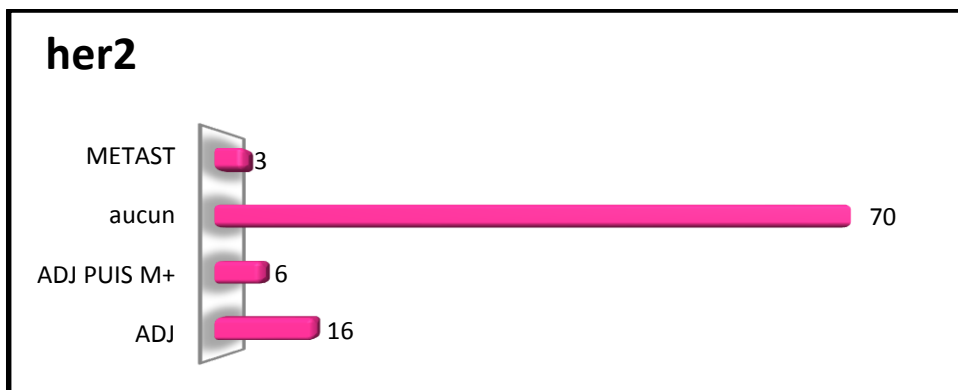


**Figure 50 : Répartition des patientes selon les types d` hormonothérapies**

### XII.6.5.3. Thérapie ciblée : Trastuzumab

Parmi les 21 patientes ayant eu une surexpression du HER2, 19 ont bénéficié d'un traitement à base de trastuzumab. L'indication de cette thérapie était curative chez 16 femmes soit 76,19 % et palliative chez 3 patientes soit 14,28%. Elle était associée à une radiothérapie chez 13 patientes. Environ 20 % des patientes HER2 + connaîtront, sous traitement par trastuzumab une progression de la maladie avec, souvent, l'apparition de métastases cérébrales. Le traitement par le trastuzumab diminue le risque de rechute de 50% mais ne prévient que de la moitié des récives.

En situation métastatique, environ 40% des patientes HER2 + ne répondent pas au Trastuzumab. 6 patientes ont présenté une résistance au trastuzumab en situation adjuvante soit 28% pour les sites métastatiques ; cerveaux, os, poumon foie et récive locale



**Figure 51 : Répartition des patientes selon l'indication du trastuzumab**

### XII.7. Synthèse de la prise en charge thérapeutique

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été suivis selon les indications.

Le tableau suivant résume les principaux traitements indiqués à titre curatif et palliatif (Tableau41)

**Tableau 41 : Répartition des patientes selon les schémas thérapeutiques**

			Effectifs	Pourcentage (%)
Traitement curatif	Chirurgie	Radicale	69	75%
		Conservatrice	2	2,17%
	Chimiothérapie	Néo-adjuvante	57	72,15%
		adjuvante	12	15,18%
	Radiothérapie		63	88,73%
	Hormonothérapie		38	88,37%
	Trastuzumab		16	76,19%
Traitement palliatif	Mastectomie de propreté		0	0
	Chimiothérapie		10	12,65%
	Radiothérapie		4	5,63%
	Hormonothérapie		5	11,62%
	Trastuzumab		3	14,28%

## XII.8. Évolution

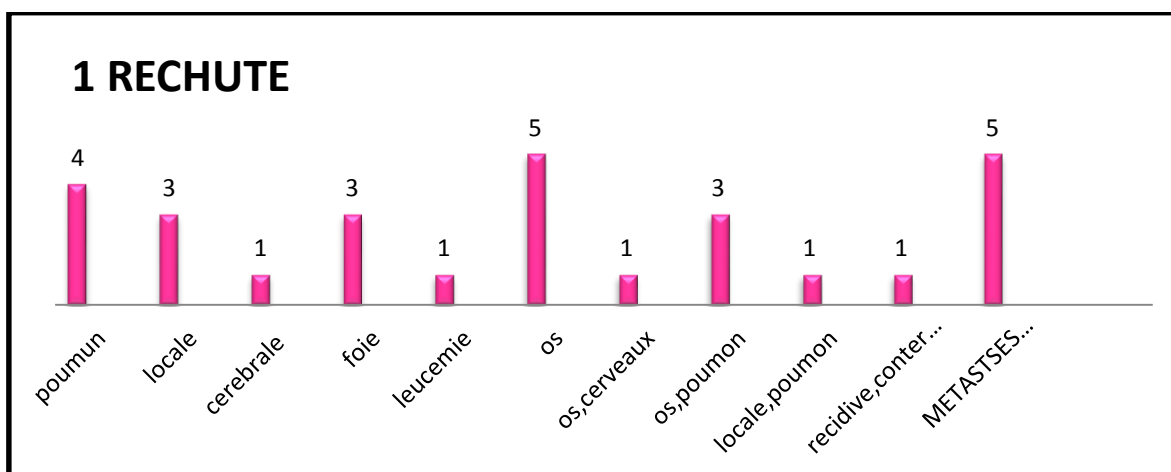
### XII.8.1. Suivi et surveillance

Dans notre série, les patientes ont été suivies jusqu'au décembre 2024.

Pendant cette période, la surveillance était assurée tous les 3 mois durant les 2 premières années qui ont fait suite à la fin du traitement, puis tous les 6 mois durant les 3 années suivantes au moyen d'une mammographie, radiographie thoracique et échographie abdominale et Ca15-3

### XII.8.2. Rechutes

- **1 rechute** : Lors du suivi, 28 patientes soit 41,4% ont eu une rechute de leur maladie ,8 métastatiques d'emblée et 20 non métastatiques initialement
  - **Rechute locorégionale (RLR)** : Elle a été observée chez 5 patientes soit 5,5%.
  - **Rechute métastatique** : 25 cas de rechutes métastatiques ont été enregistrés. A noter que chez 2 patientes, la rechute métastatique était associée à une RLR. Le site métastatique le plus fréquent était los (25%) (Figure 51).

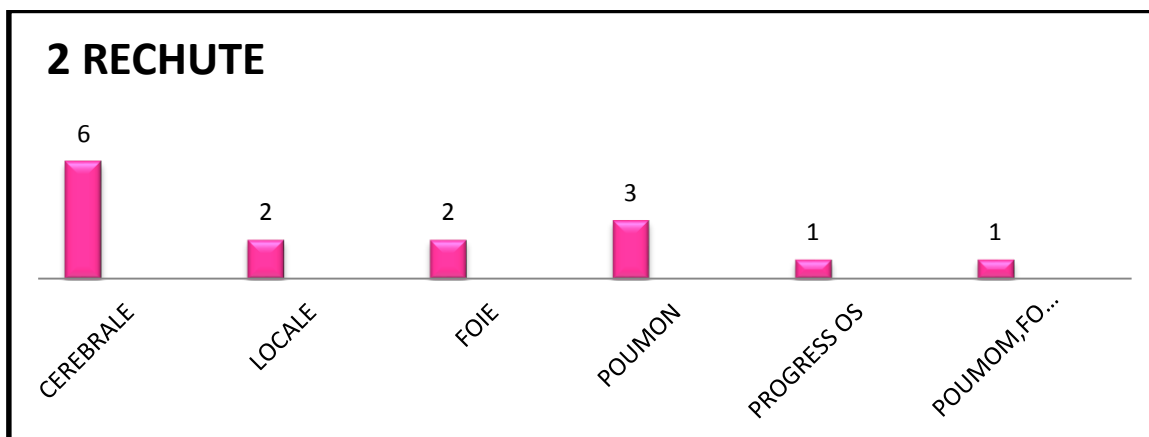


**Figure 52 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques des 1 rechutes**

- **2 rechutes** : Parmi les 28 patientes en première rechute, 15 patientes ont eu une deuxième rechute de leur maladie sous forme des métastases cérébrales chez 6 patientes,  
Des métastases hépatique, pulmonaire, osseuse et récidence loco-régionale,

Le délai moyen de rechute était de 2mois à 2ans.

- **Rechute locorégionale (RLR)** : Elle a été observée chez 2 patientes soit 13,33%.
- **Rechute métastatique** : 13 cas de rechutes métastatiques ont été enregistrés. A noter que. Le site métastatique le plus fréquent était le cerveau chez 6 patientes soit (40%) (Figure52)



**Figure 53 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques du 2 rechutes**

### XII.8.3. Prise en charge

La prise en charge des rechutes a différé d'un cas à l'autre et a consisté en un ou plusieurs traitements associés. Les patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1ère ligne, 2<sup>ème</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne

- La radiothérapie palliative a été indiquée chez 9 patientes dont 2 à visée antalgique et décompressive devant des métastases osseuses et 7 devant des métastases cérébrales.
- L'hormonothérapie palliative n'a été prescrite que chez 5 patientes (1 en première rechute et 4 en deuxième rechute), alors que les Anti HER2 ont été utilisés chez 11 patientes (7 patientes en 1 rechute et 4 patientes en 2 rechutes)
- Les soins palliatifs chez 2 patientes
- Les autres patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative

Le tableau suivant réunit l'ensemble des données relatives aux rechutes locorégionales et métastatiques en fonction des facteurs pronostiques et thérapeutiques (Tableau42).

**Tableau 42 : Répartition des métastatiques des patientes en fonction des facteurs pronostiques et Thérapeutiques du 1 rechute chez les 20 patientes non métastatiques initialement**

Facteurs		Rechutes métastatiques (n=20)
Age	< 30 ans	5
	>30 ans	15
T	cT1	2
	cT2	3
	cT3	6
	cT4	9
N	c N0	8
	cN+	12
M	M0	20
	M1	0
Envahissement ganglionnaire	N0	8
	N+	12
TYPE HISTOLOGIQUE	CINS	19
	CLI	1
SBR	I	0
	II	9
	III	11
Sous types moléculaires	LUMINAL A	0
	LUMINAL B	8
	TRIPLE NEGATIVE	6
	HER2 POSITIF	6
Chirurgie	RADICALE	20
	CONSRVATRICE	0
Chimiothérapie	ADJUV – NEO ADJUV	20
Radiothérapie	OUI	16
Hormonothérapie	OUI	8
Thérapie ciblée	OUI	6

## XII.9. Survie

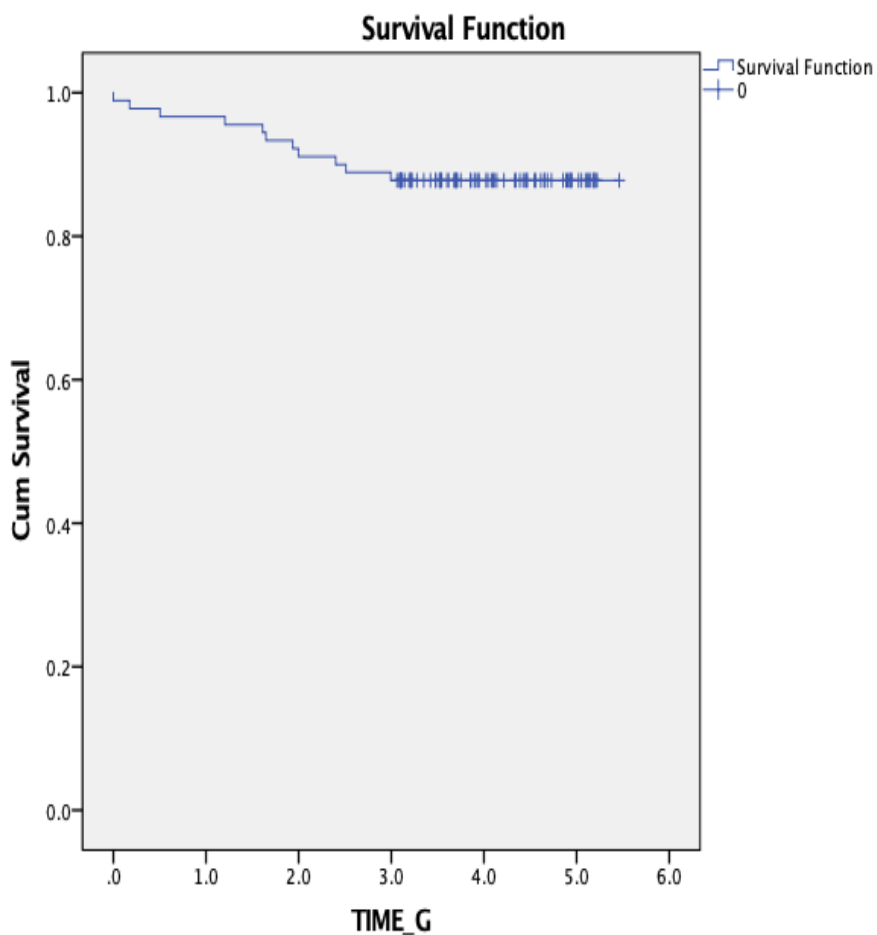
61 patientes étaient en vie dont 10 sont toujours sous traitement (métastases), tandis que 21 étaient décédées, 10 perdus de vue

La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier et a permis de déduire que la Survie globale à 3 ans était de 86% et la survie sans rechute à 66%

### XII.9.1. Survie globale (SG)

Le délai de survie globale a été calculé entre la date du diagnostic du cancer du sein et la date de la survenue du décès ou de la dernière consultation.

Le taux de SG à 3 ans était de 86%

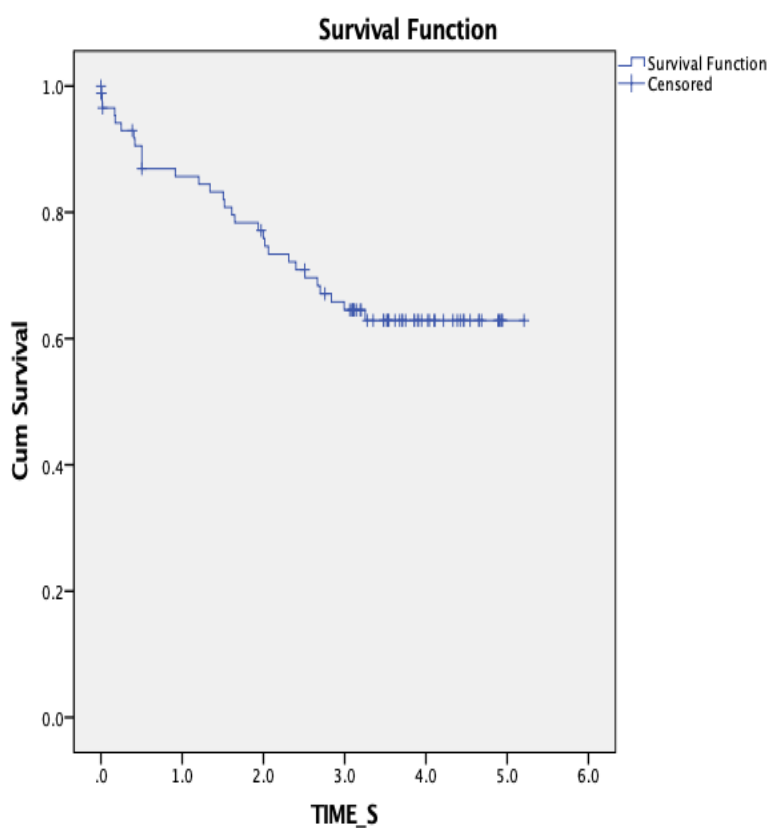


*Figure 54 : Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier*

### XII.9.2. Survie sans rechute (SSR)

Le délai de survie sans rechute a été calculé à partir de la date du 1er geste thérapeutique (chirurgie ou chimiothérapie néo-adjuvante) et jusqu'à la date de la survenue de l'événement (la rechute) ou la date de la dernière consultation.

Le taux de SSR à 3 ans était de 66,3 %



*Figure 55 : Courbe de survie sans rechute selon Kaplan-Meier*

### XII.9.3. Analyse sous-groupe

#### ➤ Maladies métastatiques

- Les 12 patientes métastatiques d'emblée ; 3 patientes vivantes avaient des métastases osseuses sous traitement, et 9 patientes décédées
- Rechutes 28 rechutes dont **20** étaient non métastatiques au moment du diagnostic, 8 patientes seulement vivantes sous traitement et 12 décédées

➤ **Grade SBR III**

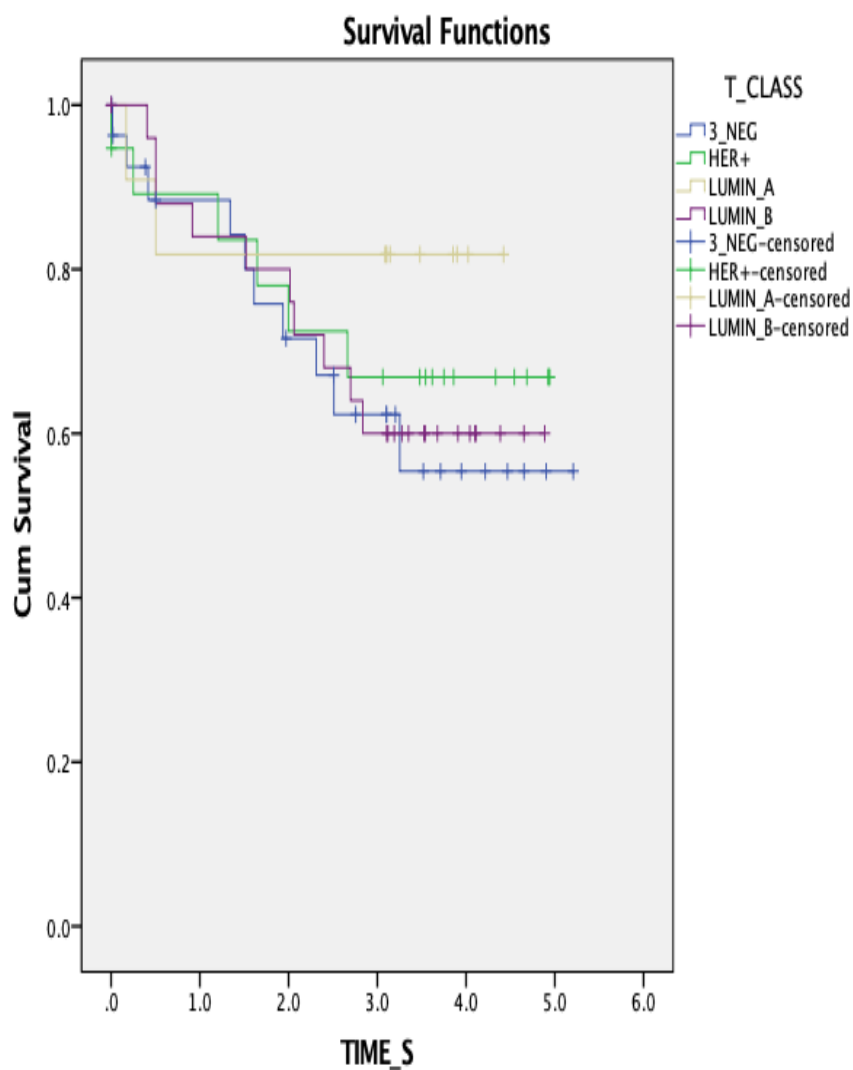
- 32 patientes avaient un SBR grade III dont 19 patientes vivantes et 4 sous traitement

➤ **Envahissement ganglionnaire**

- 22 patientes avaient un envahissement ganglionnaire
- 15 patientes vivantes dont 7 sont toujours sous traitement

➤ **Sous type moléculaire**

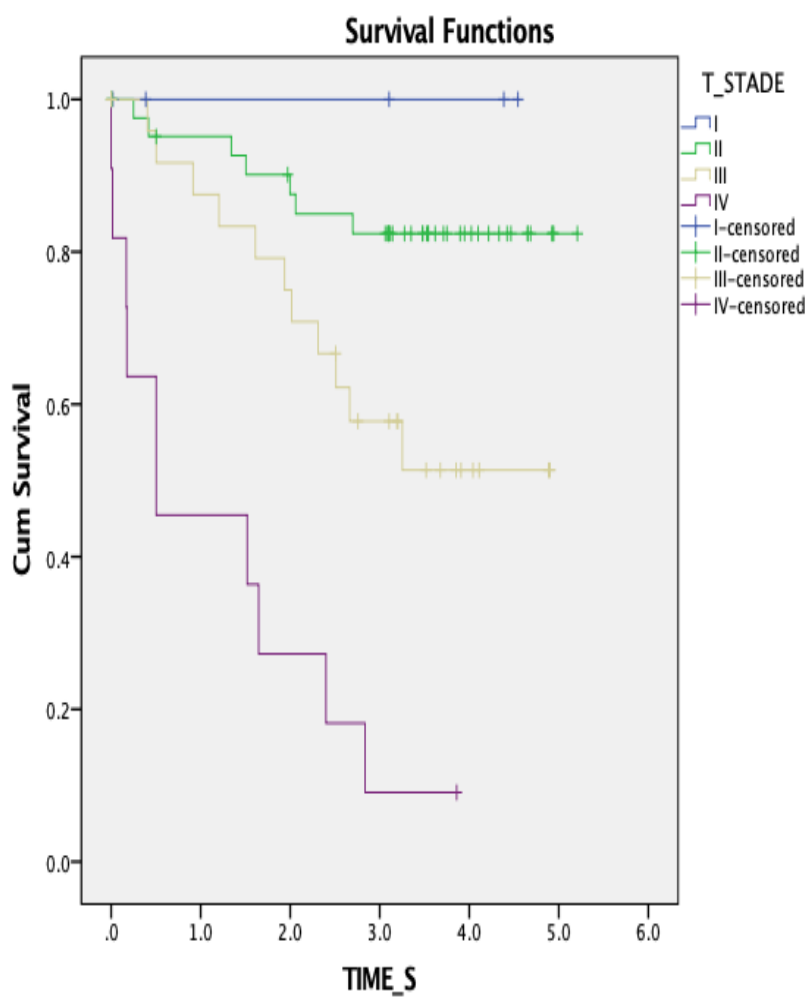
- Luminal A : 11 patientes vivantes sous control dont une seule patiente métastatique (os) sous traitement
- Luminal B : 28 patientes
  - 15 patientes toujours vivantes sous contrôle médicale et 4 patientes Sous traitement pour leurs maladies métastatiques
- Triple négative 26 patientes :
  - 13 patientes vivantes sous contrôle
- Her2+ : 7 patientes :
  - 5 patientes vivantes
- LUMINAL B GROUPE HER2 : 13 patientes
  - 9 patientes vivantes dont 3 patientes sont sous traitement



**Figure 56 : Courbe de survie pour le sous type moléculaire**

➤ **Stade de la maladie**

- La meilleure survie était pour le stade I, 100%
- Suivi du stade II : 83%
- Stde III : 59%
- Stade IV :9%



**Figure 57 : Courbe de survie en fonction du staging 1**

- Pour le stade II
  - IIA : survie 85%
  - II B : survie 81%
- Pour le stade III
  - IIIA : survie 60%
  - IIIB : survie 56%

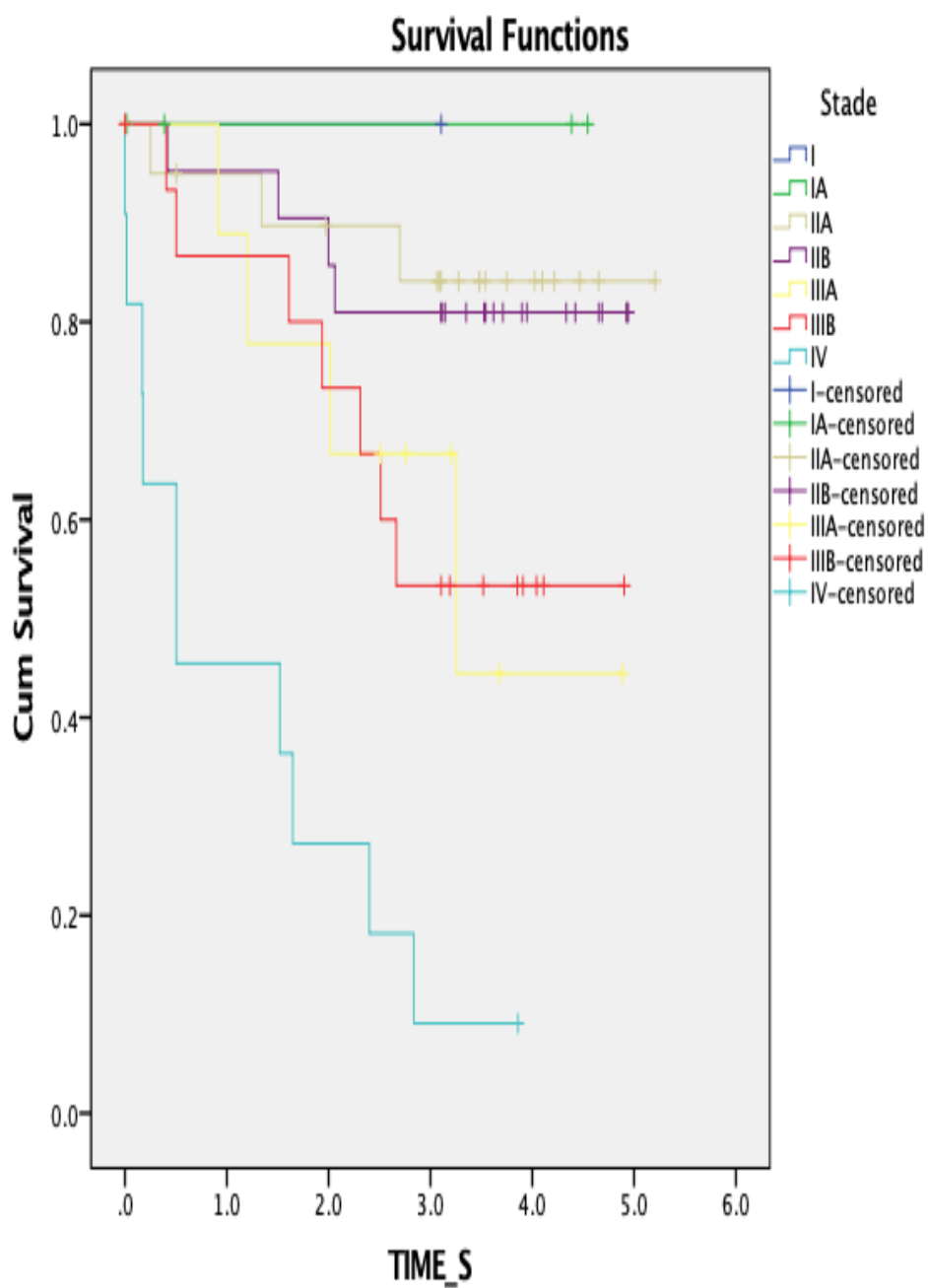


Figure 58 : Courbe de survie en fonction du staging 2



*DISCUSSION*

### XIII. DISCUSSION

#### XIII.1. Caractéristiques épidémiologiques

##### XIII.1.1. Fréquence

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans le monde, en termes d'incidence et de mortalité. En 2022, on a recensé 2,3 millions de cas féminins et 670 000 décès dus au cancer du sein dans le monde. Présent dans tous les pays, le cancer du sein touche les femmes de tous âges à partir de la puberté, mais son incidence croît à mesure que l'âge avance [1, 5].

##### ➤ En Algérie

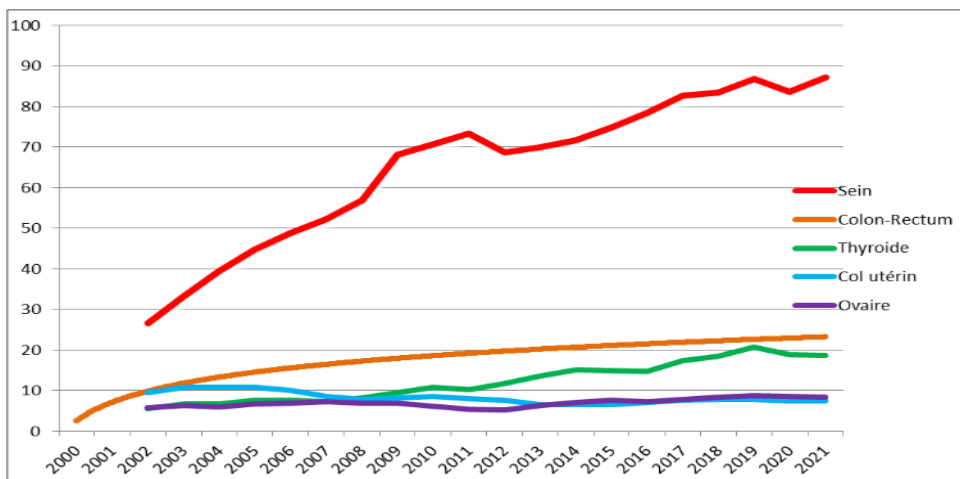
Chez la femme, l'épidémiologie des cancers est dominée par les cancers du sein dont le taux brut d'incidence moyen est de 49.3 nouveaux cas pour 100.000 femmes, dépassant les 60 pour 100.000 dans les wilayas du nord (Alger, Blida, Tizi-Ouzou, Tipaza). Dans toutes les wilayas, plus de 40% des cancers féminins sont des cancers du sein. Avec près de 10 000 nouveaux cas enregistrés chaque année [113]

**Tableau 43 : Tendances du cancer du sein chez les femmes (Taux d'incidence annuelles Brutes) Alger 2008 –2017**

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Sein	62.4	84.3	65.3	70.7	70.2	69	75.7	79.7	79.7	88.4

Les nouveaux cas de cancers du sein sont près de 2 fois supérieurs aux nouveaux cas des 4 autres localisations suivantes réunies. Il atteint la femme jeune : les premiers cas, bien que rares, surviennent avant l'âge de 20 ans.

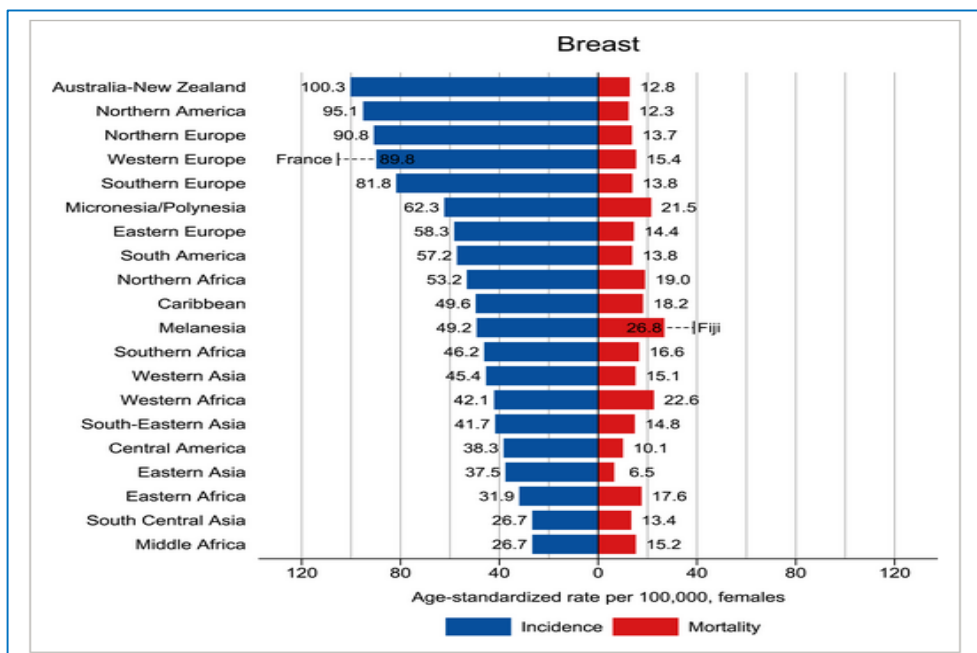
Toutes les tranches d'âge entre 20 et 75 ans sont touchées. 2 pics d'incidences sont enregistrés : l'un à 49 ans et le second, moins important, à 69 ans. L'âge médian de ce cancer est de 47ans. [113].



**Figure 59 : Tendance évolutive des incidences des cancers les plus fréquents chez la femme à Alger (2000-2021) [113]**

➤ Dans le Monde

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements [5].



**Figure 60 : Age standardized rate per 100 .000. Females Incidence and mortality**

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune varie selon les auteurs.

En France, elle est estimée à 10% selon Molinié [114], 6,6% aux États-Unis (USA) selon Anders [115] et seulement 1,3% en Finlande selon Liukkonen [116].

En Amérique latine, cette fréquence atteint 20% selon Villarreal-Garza [117]. En Asie, Winnie Yeo rapporte une fréquence de 8,9% en Chine [118], tandis qu'elle est de 31,5% en Inde d'après Thangjam [119].

Au Maghreb, cette fréquence est de 11% selon Bouzid en Tunisie [120], de 12% selon Guendouz en Algérie [121] et de 25,4% selon Belhafiane en Maroc [122] et de 28% selon Mahfouz, Egypte [123]

Dans notre série, la fréquence du cancer du sein était de 15,94% chez les patientes âgées de 40 ans et moins et 8% chez les moins de 35 ans, dépassant ainsi la fréquence des séries occidentales et concordant avec les séries maghrébines (Tableau 43).

**Tableau 44 : Fréquence du cancer du sein chez la femme jeune dans les séries**

Séries	Age	Pourcentage
Molinié, France [114]	≤ 40 ans	10%
Anders, États-Unis [115]	≤ 40 ans	6,6%
Liukkonen, Finlande [116]	≤ 35 ans	1,3%
Winnie Yeo, Chine [118]	≤ 40 ans	8,9%
Thangjam, Inde [119]	≤ 40 ans	31,5%
Bouzid, Tunisie [120]	≤ 35 ans	11%
Guendouz, Algérie [121]	≤ 35 ans	12%
Belhafiane, Maroc [122]	≤ 35 ans	10%
	≤ 40 ans	24,42%
Mahfouz, Egypte [123]	≤ 40 ans	28%
Notre série	≤ 35 ans	8%
	≤ 40 ans	15,94%

Cette différence de fréquence pourrait être expliquée par la différence des pyramides des âges entre les populations. En effet, plus de la moitié de la pyramide des âges en Algérie est représentée par des jeunes de moins de 40 ans [5, 113]. Tout en y ajoutant l'exposition hormonale, le contexte nutritionnel, l'activité physique, les habitudes toxiques et d'autres facteurs régulièrement cités pour expliquer ces différences

### **XIII.1.2. Facteurs de risque**

#### **Age**

La définition du jeune âge chez les femmes atteintes de cancer du sein n'est pas univoque. La conférence de consensus du cancer de sein chez la femme jeune (BCY3) de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) définit la femme jeune comme âgée de moins de 40 ans au moment du diagnostic [1].

Selon les auteurs, les séries concernent des patientes de moins de 35 ans, de moins de 50 ans, ou simplement non ménopausée [1].

Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge de 40 ans.

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente [7]

La moyenne d'âge chez la femme jeune atteinte du cancer du sein varie selon les auteurs: en Algérie, elle est de 31,4 ans selon Guendouz [121], 31,3 ans en Tunisie selon Bouzid [120] et de 31 ans en Chine selon Winnie Yeo [118], en Égypte selon Mahfouz 33,5 ans [123], et de 35,61 ans selon Belhafiane, Maroc [122].

- Dans notre série, l'âge moyen était de 35,34 ans (23-40ans) rejoignant les séries de la littérature.

**Tableau 45 : La moyenne d'âge de cancer du sein chez la femme jeune**

Série	La moyenne d'âge
Guendouz, Algérie [121]	31,4 ans
Winnie Yeo, Chine [118]	31ans
Bouزيد, Tunisie [120]	31,3 ans
Mahfouz, Egypte [123]	33,5 ans
Belhafiane, Maroc [122]	35,5 ans
Notre série	35,34ans

**b- Ménarche**

Parmi les éléments prédisposant au cancer du sein, le climat Hyper- œstrogène est considéré comme un facteur de risque important, les œstrogènes favorisent le développement du tissu mammaire, et de ce fait, certaines lésions bénignes du sein, notamment celle à type d'hyperplasies atypique, qui peuvent être le lit de ce cancer, et divers travaux ont mis en évidence un lien entre cancer du sein et la survenue des règles avant 12 ans [124].

Une méta-analyse compilant des études épidémiologiques publiées en 2012, sur les facteurs de risque du cancer du sein chez la femme âgée de 40 à 49 ans c'est -à-dire avant la ménopause [125] confirme l'influence de la puberté précoce comme facteur de risque dans la survenue du Cancer du sein chez les femmes jeunes

Cependant, dans la méta-analyse de Talamini [126]. Il n'existe pas d'association entre l'âge de survenu des premières règles et risque de cancer du sein

L'âge de ménarche chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein est situé entre 10 et 16 ans, avec un âge moyen qui était de 12 ans Bouزيد, Tunisie - Guendouz Algérie - Benhafiane, Maroc [120-122]

Il ressort de la comparaison entre notre étude et l'études E3N-EPIC groupe [125] qu'on ne trouve pas de différence statistique significative (p) ce qui suggère que la ménarche précoce est un facteur de risque chez la femme jeune

- Dans notre série, L'âge moyen de la ménarche, Il était de 12 ans (Extrêmes : 09-17 ans).il n'y avait pas donc de différence par rapport aux autres séries:

**Tableau 46 : Comparaison de la ménarche avec d'autre étude**

	Étude cohorte pré et post ménopause France (2002) Clavel-Chapelon [125]	Étude cas-témoin préménopause California [E3N] USA 2003 Wrench et al [127]	Notre série
Ménarche <12ans	227	12	49 (63,63%)
>15 ans	35	4	>12 28 (23,37%)

### c- Âge de la première grossesse

Une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (avant 20 ans) [128].

La méta-analyse d'Ewertz et al [129] va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'une première grossesse avant 30 ans diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans.

La comparaison de notre résultat avec celle de l'étude cohorte **Clavel-Chapelon** [125] ne trouve pas de différence significative, donc même chez la femme jeune, l'âge tardif de la première grossesse mené à terme augmente le risque du cancer du sein

- Dans notre étude l'âge moyen de la première grossesse étaient de 27,5 ans

**Tableau 47 : Comparaison de l'âge de la grossesse selon les séries**

	Étude cohorte pré et post ménopause France (2002) Clavel-Chapelon [125]	Notre Série
<b>Age à la 1 grossesse menée à terme</b>		
<b>&lt;25 ans</b>	<b>185</b>	<b>10</b>
<b>&gt;25 ans</b>	<b>235</b>	<b>61</b>

**d- Parité**

La plupart des études montrent un effet protecteur d'une parité élevée [128]. Cependant, lorsque l'effet de la parité a été étudié en fonction de l'âge au diagnostic ou du statut ménopausal, les résultats étaient discordants. Certains auteurs ne retrouvent d'effet protecteur que pour les patientes âgées ou post ménopausées [146], d'autres seulement pour les patientes jeunes ou pré ménopausées [129].

La comparaison de nos résultats avec de l'étude cohorte de Clavel-Chapelon France [125], a permis de constater qu'on ne retrouve pas de différence statistiquement significative donc la parité élevée reste un facteur protecteur chez les femmes jeunes.

- Dans notre série, on note une prédominance de la pauciparité avec des taux de 40,21%,

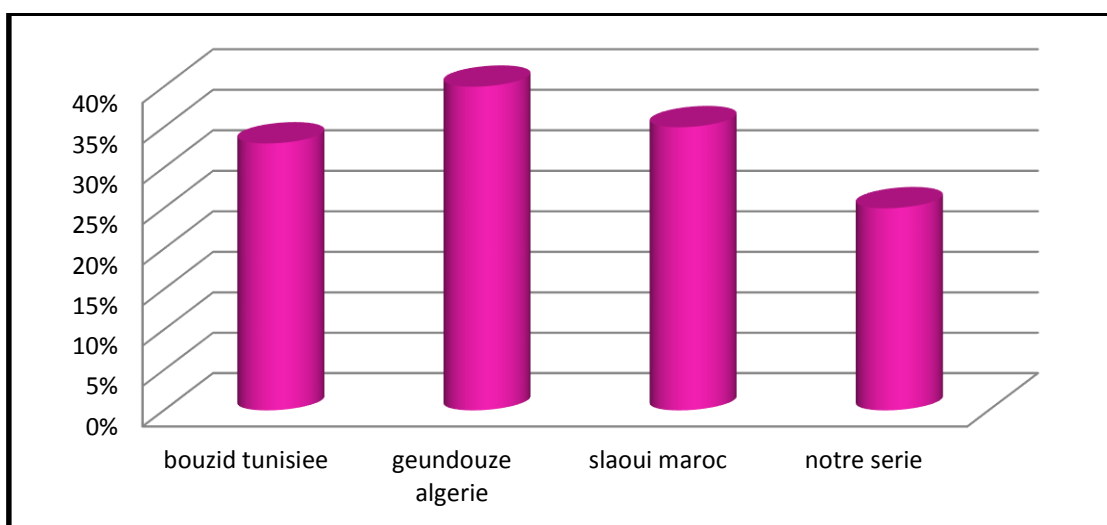
**Tableau 48 : Comparaison de la parité selon les séries**

	Étude cohorte pré et post ménopause France (2002), Clavel-Chapelon [125]	Notre série
<b>Parité</b>		
<b>Pauci pare</b>	<b>80</b>	<b>37(40,21%)</b>
<b>Multipare</b>	<b>232</b>	<b>31(33,69%)</b>
<b>Grand multipare</b>	<b>108</b>	<b>4(4,44%)</b>

### e- Nullipare

La comparaison de nos résultats avec celle de Slaoui [130], Maroc, Bouzid Tunisie [120] et Guendouz Algérie [121], montre que on ne retrouve pas de différence statiquement, ce qui nous permet de conclure que la nullipare set un facteur de risque pour le cancer du sein chez la femme jeune.

- Dans notre série la nullipare est retrouve chez 20 cas soit 21,73%



**Figure 61 : Comparaison de la fréquence de nulliparité selon les séries**

### f- Allaitement

Une méta-analyse de 2002 regroupant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50 302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96 973 femmes témoins, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quel que soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, et l'âge de la première grossesse. Ainsi, le risque relatif de cancer du sein diminue de 4.3% tous les 12 mois d'allaitement [131].

Il a été démontré que l'allaitement réduit le risque de chez une femme. Le mécanisme de réduction des risques n'est pas clair ; cependant, pour tous les 12 mois d'allaitement, la réduction du RR est de 4 % pour toutes les femmes avec une réduction accrue du RR de 5,1 % pour le pré ménopausique. Il est intéressant de noter que l'effet protecteur de l'allaitement ne se limite pas aux seuls sous-types de cancer

du sein à récepteurs hormonaux positifs. Une réduction du risque a également été démontrée dans les cancers du sein à récepteurs hormonaux négatifs qui sont plus fréquents chez les femmes plus jeunes.

L'Organisation mondiale de la santé recommande au moins six mois d'allaitement post-partum avant le sevrage pour un effet protecteur [132]. Les jeunes mères devraient être encouragées à allaiter afin de réduire leur risque de cancer u sein en plus de promouvoir les avantages pour le bébé en développement.

La comparaison entre notre résultat et celui de l'étude Wrench et al [127] ou l'allaitement maternel a été associée à un risque réduit de cancer du sein conclut qu'on ne retrouve pas de différence, ce résultat est en faveur de la protection chez les femmes jeune par l'allaitement

- Dans notre série seulement 10% des femmes ont allaité pendant 24 mois

**Tableau 49 : Comparaison de l'allaitement selon les séries**

	Étude cas-témoin préménopause California [E3N] USA 2003 Wrench et al [127]	Notre série
<b>Allaitement</b>		
<b>&lt;6 mois</b>	<b>12</b>	<b>18</b>
<b>7-12 mois</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
<b>&gt;12 mois</b>	<b>19</b>	<b>12</b>

#### **g- Contraceptifs oraux**

La prise de contraception orale : Plusieurs études n'ont pas pu déterminer que l'utilisation des contraceptifs oraux, augmentait de façon significative le risque de développer un cancer du sein, cependant l'association contraception orale-cancer du sein reste un sujet controversé.

L'âge à la première contraception ou la prise avant le premier enfant qui est retrouvé associée de manière significative au cancer du sein pour nombre d'études, lorsque cette prise a débuté dès l'adolescence ou avant vingt-cinq ans [9].

Une étude plus récente chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'oestro-progestatifs (la pilule tri phasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde. Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou 2), ayant pris des pilules fortement dosées en œstrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein [133].

Selon Slaoui Maroc [130] il n'existe pas de risque avec la prise de contraceptifs orale chez les femmes de moins de 40 ans

- Dans notre série 47 patientes confirment la notion de prise de contraceptif oraux, soit 64% des cas, après la première grossesse,

**Tableau 50 : Résumé des preuves concernant la relation entre contraception orale et risque de développer un cancer du sein**

Contraception orale	Auteur et Année	Type d'étude	Ampleur du risque (IC à 95 %)
	van den Brandt et al 1996 [134]	Méta-analyse	RR 1.24 (1.15-1.33)
	Mørch et al 2017 [135]	Étude de cohorte prospective (1,8 million de participants)	RR 1,21 (1,11-1,33)

#### **h- Traitements d'infertilité**

D'après une étude réalisée en Australie sur une période de 16 ans et incluant 21 025 patientes jeunes âgées entre 20 et 44 ans dont 7381 femmes traitées par fécondation

in vitro (FIV) et 13 644 traitées pour infertilité, les auteurs ne trouvent pas d'augmentation de risque de survenue de cancer du sein dans la fourchette d'âge 30-40 ans.

Cependant, ce risque est notablement élevé chez les femmes traitées par FIV à 24 ans et moins, par rapport au groupe contrôle de la population générale et au groupe de femmes traitées pour infertilité hors FIV (HR 1,59 – 95% CI – 1,05 – 2,42) [136].

- Dans notre série, 3 patientes ayant subi un traitement d'infertilité

### **i. Facteurs personnels, familiaux et génétiques**

#### **➤ Facteurs personnels**

Selon plusieurs auteurs, les antécédents personnels de mastopathies bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein. Ce sont essentiellement les lésions qui s'accompagnent d'une hyperplasie et ce d'autant plus qu'elle serait atypique, qui nécessitent une grande attention, car ils s'accompagnent d'une augmentation importante du risque du cancer du sein, de 2.6 à 13 selon les études [137].

Lorsqu'une hyperplasie atypique est mise en évidence sur une biopsie, une exérèse est recommandée. Une surveillance régulière à long terme est également conseillée [138, 139].

- Dans notre série, des antécédents de mastopathie fibrokystique ont été retrouvés chez 0,7% des patientes seulement.

#### **➤ Facteurs familiaux**

Les femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale dans 20 à 30% des cas [126].

Un antécédent du cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, qu'il est bilatéral ou qu'il s'est déclaré chez une parente de 1er degré (sœur, mère, fille).

- Dans notre série, 27,17 % des femmes jeunes présentaient une histoire familiale de cancer du sein, ce pourcentage rejoint celui de la littérature.

**Tableau 51 : Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein entre les séries**

Série	Age	Pourcentage
Winnie Yeo, Chine [118]	≤ 40 ans	17,7%
Thangjam, Inde [119]	≤ 40 ans	31,5%
Bouzid, Tunisie [120]	≤ 35 ans	15,3%
Mahfouz, Egypte [123]	≤ 40 ans	23%
Benhafiane, Maroc [122]	≤ 35 ans	8%
Guendouz, Algérie [121]	≤ 35 ans	11,4%
Notre série	≤ 40 ans	27,17%

- **Recherche de mutations BRCA1 / BRCA2 :**

La prédisposition génétique est un facteur important. Trois gènes sont désormais reconnus dans ces formes héréditaires: le TP53 dans le syndrome de Li-Fraumeni et les gènes BRCA1 et BRCA2. En Afrique de nord, ces facteurs génétiques n'ont pas encore été réellement explorés; pour les éventuelles mutations sur les gènes BRCA 1 et BRCA2, il n'existe que quelques données fragmentaires [140].

- Dans notre série, aucune mutation du gène BRCA 1 et BRCA 2 n'a été réalisée.

#### **j- Facteurs nutritionnels et médicamenteux**

- **Nutrition**

Malgré l'absence de confirmation de lien direct, il ressort de quelques études prospectives que la consommation de graisses saturées et animales surtout celles contenues dans la viande rouge en pré ménopause augmenterait le risque de cancer du sein [141].

Par ailleurs, l'apport d'antioxydants contenus en grande quantité dans les produits végétaux, pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein en pré

ménopause, ainsi qu'en post ménopause chez les femmes pratiquant peu d'activité physique [142].

➤ **Antibiotiques**

Une étude menée à l'université de Washington durant 17 ans auprès de 10.000 femmes (2000 patientes atteintes d'un cancer du sein et 8 000 femmes témoins), a établi un lien statistique entre la consommation chronique d'antibiotiques et l'augmentation du risque du cancer de sein chez la femme [143].

Les auteurs ont montré que les femmes ayant pris des antibiotiques durant plus de 500 jours sur une période moyenne de 17 ans ont deux fois plus de risque de développer un cancer du sein par rapport à celles n'ayant pas pris d'antibiotiques, et ce quelle que soit la famille d'antibiotiques utilisés.

**Vitamine D**

Plusieurs études se sont penchées sur les effets de la vitamine D et ont trouvé que l'exposition solaire, les apports alimentaires et la supplémentation en vitamine D à raison d'une dose supérieure à 400 UI/jour, sont associés à une diminution du risque du cancer du sein [144, 145].

➤ Dans notre série, l'alimentation et les prises médicamenteuses n'ont pas été précisées sur les dossiers.

**Activité physique**

La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein. Une activité physique Régulière diminue ce risque de 20 à 30%. Il est recommandé, en particulier après la ménopause, 30 minutes d'activité physique cinq jours sur sept, ce qui entraîne une diminution des graisses (et donc de la conversion androgènes- œstrogènes par l'aromatase située dans la graisse) et de l'insulinémie [9, 11, 17].

Cette activité physique et une meilleure nutrition feront partie de la prise en charge pré et post-thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer du sein, en particulier pour éviter les récurrences et améliorer la survie [9, 11, 17].

➤ Dans notre série, aucune patiente n'avait pratiqué une activité physique.

### **h- Alcool et tabac**

Les données de 53 études épidémiologiques ont été ré analysés. Ce travail a permis de montrer que la consommation d'alcool augmentait le risque du cancer et que ce risque était en fonction de la quantité d'alcool consommée [17].

Le risque relatif du cancer du sein était de 1,32 pour une consommation moyenne de 35-40g d'alcool par jour et 1,46 [17] pour une consommation supérieure à 45g d'alcool par jour.

Pour ce qui est du tabac, certains auteurs ont trouvé que les fumeuses présentaient un risque réduit, d'autres aucun ne risque voire même un effet protecteur [17].

Cette protection serait due à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti ostrogénique du tabac.

➤ Dans notre série, les habitudes toxiques n'ont été retrouvées chez aucune patiente

### **I- Indice de masse corporelle**

Dans notre sérié, le surpoids (30%) et l'obésité ont été noté chez 10%.des cas

Il ressort de la comparaison entre l'étude Wrensh et al [127] (type cas- témoin chez les patientes pré ménopausées) et notre étude qu'il n'existe pas de différence significative ce qui nous permet de conclure que l'obésité n'augmente pas le risque du cancer du sein chez la femme jeunes

A partir de ces résultats on peut suggérer que l'obésité ne constitue pas ne constitue pas un facteur de risque chez la femme jeune, Résultats concordant avec ceux de la littérature

Tableau 52 : Comparaison de nos résultats aux autres études

	Etude cohorte Pré et post ménopause France (2002) Clavel-Chapelon [125]	Etude cas-témoin pré ménopausée California [E3N] USA 2003 Wrench et al [127]	Etude facteur de risque avant/après 40 ans 716 cas (2016) maroc M SLAOUI [130]	Notre Série
Menarche < 12ans	227	12	-	49(63,68%)
>12 ans	35	4	-	28(23,37%)
nulliparite				
oui	478	-	59(53,3)	20(21,73%)
non	58	-	108(64,7)	72
Age à la 1 grossesse menée à terme				
<25 ans	185	-	-	<30 ANS : 40(65,575)
>25 ans	235	-	-	>30 ANS : 21(34,48%)
Obésité				
oui	-	>30(7)	10(10,20)	10%
non	-	<25(90)	88(89,8)	80%
CO				
oui	-	130	62(46,3)	64%
non	-	71	72(53,7)	36%
PARITE				
pauci pare	80	-	19	37(40,21%)
multipare	232	-	73	31(33,69%)
grand multipare	108	-	17	4(4,44%)
allaitement				
< 6 MOIS	-	12	-	18
7 -12 MOIS	-	15	-	30
>12 MOIS	-	19	-	12
ATCDS du néoplasie du sein				
oui	-	-	22(15,2)	25
non	-	-	122(84,8)	66
Atcds 1 degré				
oui	-	15	-	7
non	-	69	-	12

Tableau 53 : Facteurs de risque chez la femme jeune (nos résultats)

Les facteurs de risque	Facteur de risque
Ménarche précoce	+
Nullipare	+
CO	-
Age à la 1 grossesse menée à terme	+
L'obésité	-
ATCDS du néoplasie du sein	+

### XIII.2. Caractéristiques cliniques

#### XIII.2.1. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la première consultation peut être plus ou moins long et diffère selon les cas.

A l'échelle internationale, les États-Unis rapportent des délais de 34 jours Anders [115] et 48 jours en France Molinié [114] en Afrique: 5 mois en Egypte Mahfouz [123] et 4 mois en Tunisie Bouzid [120]. 3 à 8 mois Benhafiane Maroc [122]

Dans notre étude ce délai était en moyenne de 5 mois avec un minimum de 07jours et un maximum de 24 mois Ce délai tardif peut être expliqué par : le manque de moyens et les difficultés d'accès aux structures sanitaires, l'ignorance et les habitudes socioculturelles mais aussi l'insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer [146].

**Tableau 54 : Délai moyen de consultation**

Série	Délai moyen de consultation
Anders, États-Unis [115]	34jours
Molinié, France [114]	48 jours
Mahfouz, Egypte [123]	150jours
Bouzid, Tunisie [120]	160 jours
Belhafiane, Maroc [122]	120 jours
Guendouz, Algérie [121]	156 jours
Notre série	150 Jours

#### XIII.2.2. Circonstances de découverte

Le cancer du sein est le plus souvent découvert suite à une autopalpatation par la patiente d'un nodule d'après les séries réalisées chez les femmes jeunes.

Notre série rejoint ces données de littérature, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte dans 72,80% des cas (Tableau 55).

**Tableau 55 : Comparaison du mode de découverte par autopalpation de nodule entre les séries**

Série	Autopalpation des nodules (%)
Winnie Yeo, Chine [118]	93,9%
Liukkonen-Finlande [116]	89%
Bouزيد, Tunisie [120]	87%
Mahfouz, Egypte [123]	80%
Belhafiane, Maroc [122]	88%
Guendouz, Algérie [121]	97,8%
Notre série	72,80%

En sachant que chez les femmes jeunes (< 40 ans) on ne fait pas de dépistage systématique

### XIII.2.3. Examen clinique

#### ➤ Topographie de la tumeur

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche. D'après Liukkonen [116], la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 59% des cas, 40% au niveau du sein droit et elle est bilatérale dans 1% des cas. Une prédominance de l'atteinte du QSE est notée dans 56% des cas.

Quant à notre série, l'atteinte du sein GAUCHE était la plus élevée chez les femmes jeunes 54,26% versus 45,76% pour le sein DROIT et bilatérale dans 1,08%. Le QSE était le plus touché dans 41,30% des cas.

#### ➤ Taille de la tumeur T

La taille de la tumeur au moment du diagnostic est variable selon les auteurs.

Nos patientes sont caractérisées par des stades beaucoup plus avancés T2 et T3, T4, très peu de stades T0 T1

Dans notre série, la taille tumorale moyenne était supérieure à celle des séries occidentales similaire avec les séries maghrébines. Ceci peut être expliqué par le fait que les femmes de moins de 40 ans ne sont pas cible du Plan de Prévention et que l'âge cible pour le dépistage du cancer du sein en Algérie est de 40 à 69 ans

**Tableau 56 : Répartition de la taille tumorale selon la classification TNM**

Classification TNM (T)	T0 (%)	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	Tx (%)
Belhafiane, Maroc [122]	<b>01</b> <b>(0,7%)</b>	<b>36</b> <b>(23,5)</b>	<b>69</b> <b>(45,1%)</b>	<b>33</b> <b>(21,6%)</b>	<b>14</b> <b>(09,2%)</b>	-
Bouزيد , Tunisie [120]		<b>14,5%</b>	<b>48,3%</b>	<b>10,5%</b>	<b>26,7%</b>	-
Liukkonen Finlande [116]	<b>52</b>	<b>41</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	-
Guendouz, Algérie [121]	<b>05</b> <b>(0,9%)</b>	<b>68</b> <b>(11,8)</b>	<b>277</b> <b>(47,9%)</b>	<b>65</b> <b>(11,2%)</b>	<b>163</b> <b>(28,2%)</b>	
Notre étude	-	<b>4</b> <b>(4,4%)</b>	<b>33</b> <b>(35,9%)</b>	<b>22</b> <b>(23,9%)</b>	<b>25</b> <b>(27,2%)</b>	<b>8 (8,7%)</b>

➤ **Ganglions N**

Quant à l'atteinte ganglionnaire clinique, 47,84% de nos patientes se présentaient à un stade sans ganglion palpable (N0), contrairement aux autres séries où les patientes l'étaient dans 64,5% pour N0. Bouزيد [120]. En contrepartie 44% de nos patientes avaient au moins un ganglion palpable cliniquement, alors que ce taux était de 35,4% pour N. Bouزيد [120]

**Tableau 57 : Comparaison selon l'atteinte ganglionnaire entre les séries**

Classification TNM(N)	N0 (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)
Benhafane Maroc [122]	47 (20,2%)	102 (66,7%)	03 (02%)	01 (0,7%)
Bouzid Tunisie [120]	64,5%	30,6%	4,8%	
Guendouz, Algérie [121]	20,2%	69,7%	09,7%	0,3%)
Notre étude	47,84%	30,44%	10,86%	2,17%

➤ **Signes inflammatoires**

Les formes inflammatoires constituent les formes de cancer du sein les plus agressives. Leur pronostic est dans la majorité des cas péjoratif et redoutable lié à la fréquence élevée d'envahissement ganglionnaire et de métastases [147, 148].

Son diagnostic selon l'UICC est basé sur des critères cliniques : l'installation rapide d'un œdème, un érythème diffus, aspect en peau d'orange, induration et chaleur. Sur le plan histopathologique, ce cancer est caractérisé par une invasion des lymphatiques dermiques [149].

Les données cliniques de l'Institut Gustave Roussy permettent de grader ce cancer en poussées évolutives.

Le cancer inflammatoire représente 2,5% de tous les cancers du sein dans le monde.

Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez des 7 patientes

### **XIII.3. Bilan paraclinique**

➤ **Radiologie**

Le cancer du sein de la femme jeune comporte des particularités qui obligent à une optimisation maximale des moyens diagnostiques. L'imagerie conventionnelle est souvent mise en défaut en raison de la densité mammaire à cet âge pourvoyeuse de faux négatifs [150]

**Tableau 58 : Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique [148]**

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive Positive (VPP)	Valeur prédictive Négative (VPN)
Echographie	44,2%	91,2%	83%	65%
Mammographie	34,6%	93,5%	90%	52%
Echo-Mammographie	54,8%	93,9%	89%	71%
IRM	90,7%	85,4%	85%	91%

#### ➤ Mammographie

La densité mammaire chez les femmes jeunes rend difficile la différenciation entre un tissu normal et un tissu tumoral.

Selon l'étude de Kolb et al, la sensibilité de la mammographie diminue significativement avec l'augmentation de la densité mammaire. Ainsi, la sensibilité est de 98% pour une densité mammaire de type 1, 83% pour le type 2, 64% pour le type 3 et seulement 48% pour le type 4 [152].

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

Par ailleurs, il est reconnu que la mammographie numérique a des performances diagnostiques équivalentes à la mammographie analogique, voire supérieures chez les femmes de moins de 50 ans, en péri-ménopause et en cas de seins denses [153].

Dans notre série, la mammographie a objectivé des images suspectes classées ACR4 et ACR5 avec des taux respectifs de 39% et 42%. Une opacité stellaire a été retrouvée dans 72% des cas

**Tableau 59 : Classification ACR selon les séries**

	ACR3	ACR4	ACR5	ACR6
Benhafiane, Maroc [122]	7,74%	37,5%	52,38%	-
Benyahia, Alger [154]	3.3%	32.7%	64%	-
Notre série	10%	39%	42%	9%

### ➤ Échographie mammaire

La sensibilité de l'échographie mammaire est meilleure et moins dépendante de la densité mammaire. Kolb et al. ont rapporté une sensibilité de 66% pour les seins de type 2, 81% pour le type 3, et 76% pour le type 4 [152].

L'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein en complément de la mammographie selon plusieurs auteurs [155].

Dans notre série, l'échographie mammaire a mis en évidence l'image maligne typique dans 72% des cas.

### ➤ Imagerie par résonance magnétique

Examen incontournable en pathologie mammaire, qui peut intervenir à toutes les étapes du cancer (du dépistage au suivi post thérapeutique). Vu la difficulté d'accessibilité et le coût, ses indications doivent être prises en RCP afin de faire bénéficier les patientes qui ont vraiment besoin. Ses indications sont (selon notre référentiel de prise en charge du cancer du sein)

- Femmes jeunes à haut risque (mutation génétique prouvée, familles à risque).
- Recherche d'un cancer controlatéral chez des femmes jeunes déjà porteuses d'une tumeur mammaire (carcinome lobulaire).
- Dans certaines situations diagnostiques difficiles (couple mammo-écho non concluant) avec examen clinique suspect,
- Adénopathie métastatique avec couple mammo-écho négatif. Pour les tumeurs profondes, recherche d'une extension à la paroi avant geste chirurgical.

- En pré opératoire, évaluer la réponse tumorale après un traitement néo-adjuvant.
- Recherche de récurrence chez des patientes porteuses de prothèse mammaire [156-158].

Dans notre étude 16 (patientes ont bénéficié d'une IRM mammaire).

#### XIII.4. Étude anatomopathologique

Le diagnostic de malignité est affirmé par un matériel biopsique.

Dans notre série, la microbiopsie a été pratiquée chez 89s patientes soit 93%

##### ➤ Type histologique

Le type histologique majoritairement rencontré pour les cancers infiltrant chez les femmes jeunes est le type carcinome non spécifique. On retrouve également moins de carcinome lobulaire infiltrant chez les femmes jeunes.

Dans notre étude le carcinome non spécifique était le type le plus fréquent avec un chiffre de 83,70%% chez nos patientes jeunes suivi de carcinome lobulaire invasif dans 5,44%% des cas, concordant avec les résultats de la littérature.

**Tableau 60 : COMPARAISON LE TYPE HISTOLOGIQUE ENTRE LES SERIEES**

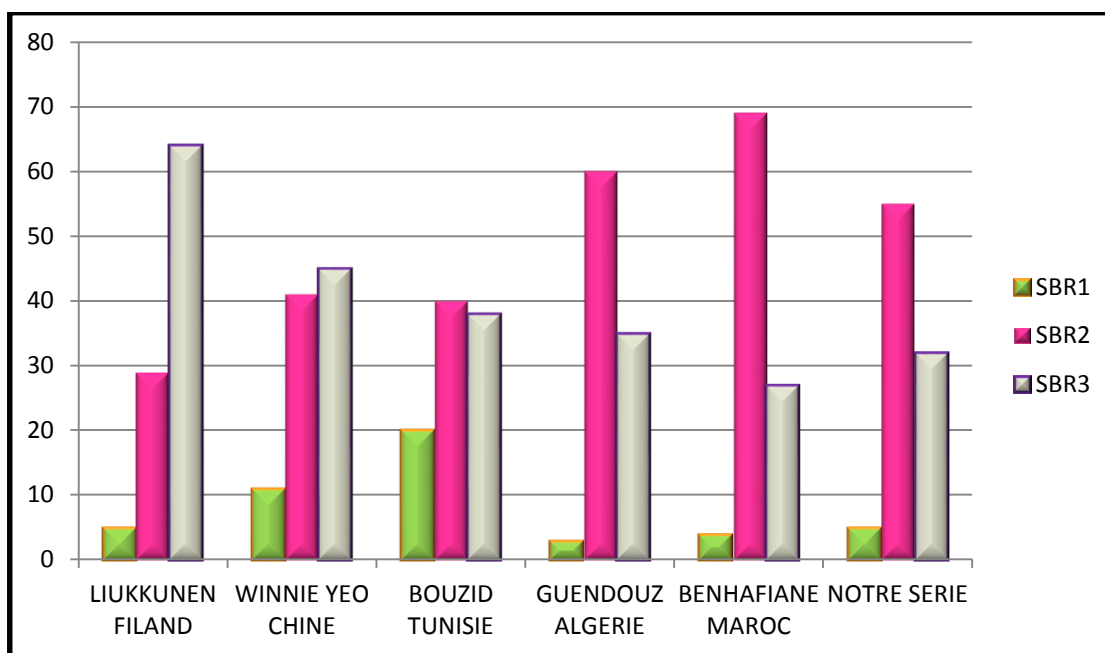
	CINS	CLI	C MIXTE	AUTRE
<b>Benhafiane, Maroc [122]</b>	<b>82,3%</b>	<b>13,66%</b>		<b>5,4%</b>
<b>Guendouz, Alger [121]</b>	<b>83%</b>	<b>2%</b>	<b>3,5%</b>	<b>11,5%</b>
<b>Notre série</b>	<b>83,70%</b>	<b>5,44%</b>	<b>2,18 %</b>	<b>4,34%</b>

##### Grade histopronostic

Le système de grading utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis. Son intérêt pronostique est retrouvé par de nombreux auteurs. Il tient compte de la différenciation tubulo-glandulaire, du pléomorphisme nucléaire et de

l'activité mitotique. En fonction de ces critères, les lésions classées en grade I sont de pronostic favorable, en grade II de pronostic intermédiaire et en grade III de pronostic défavorable.

Chez la femme jeune, la littérature rapporte une plus grande fréquence des grades SBR II et III [160, 161], ce qui concorde avec notre série



**Figure 62 : Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries**

### ➤ Envahissement ganglionnaire

La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostic essentiel. La palpation du creux axillaire ne préjuge pas de l'atteinte ganglionnaire car 25% des ganglions palpés ne sont pas envahis à l'analyse histologique. Inversement, dans 30% des cas où il n'y a pas de ganglion palpé, on constate un envahissement ganglionnaire histologique [162]

Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récurrence est élevé. Le taux d'atteinte ganglionnaire (N+) chez la femme jeune est situé à 50 % dans la littérature [73].

Dans notre série, 32,83% des patientes avaient un envahissement ganglionnaire.

➤ **Emboles tumoraux**

Les emboles néoplasiques sont fréquemment associés à la présence de métastases ganglionnaires. La présence de cellules tumorales au niveau des lymphatiques du derme est parfois associée à un cancer cliniquement inflammatoire et constitue alors un facteur de pronostic péjoratif [162].

La présence d'emboles tumoraux a été retrouvée dans 60,2% selon Benhafiane [122], 68,7% selon Guendouz [121]

Dans notre série, la présence d'emboles tumoraux a été retrouvée chez 6 patientes seulement

➤ **Les récepteurs hormonaux**

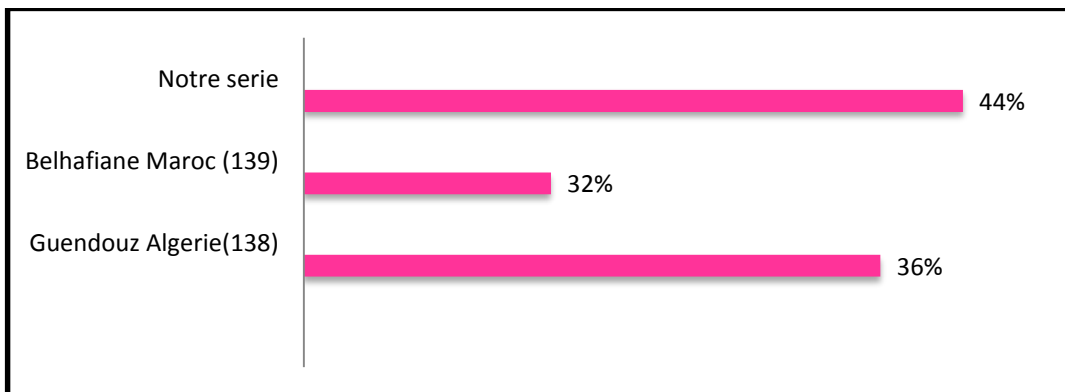
Les études multifactorielles menées dans les grandes séries de la littérature montrent que la positivité des récepteurs à l'œstrogène (RE) et surtout à la Progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs [163].

Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, l'expression nucléaire simultanée des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs.

En outre, l'expression de récepteurs hormonaux est un bon critère de réponse à une hormonothérapie. Selon Mousseau, cette réponse est de 30% si RE+ et atteint 75% si RE+/RP+ [163].

La plupart des études s'accordent à retrouver une absence d'expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes [164], Kothari et al. [165] ont retrouvé moins de récepteurs œstrogéniques chez les femmes jeunes de moins de 35 ans que chez celles de plus de 35 ans non ménopausées.

Dans notre série, les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone étaient tous les deux positifs dans 51,42% % des cas, dissociés dans 4,81% et négatifs dans 44,58%.

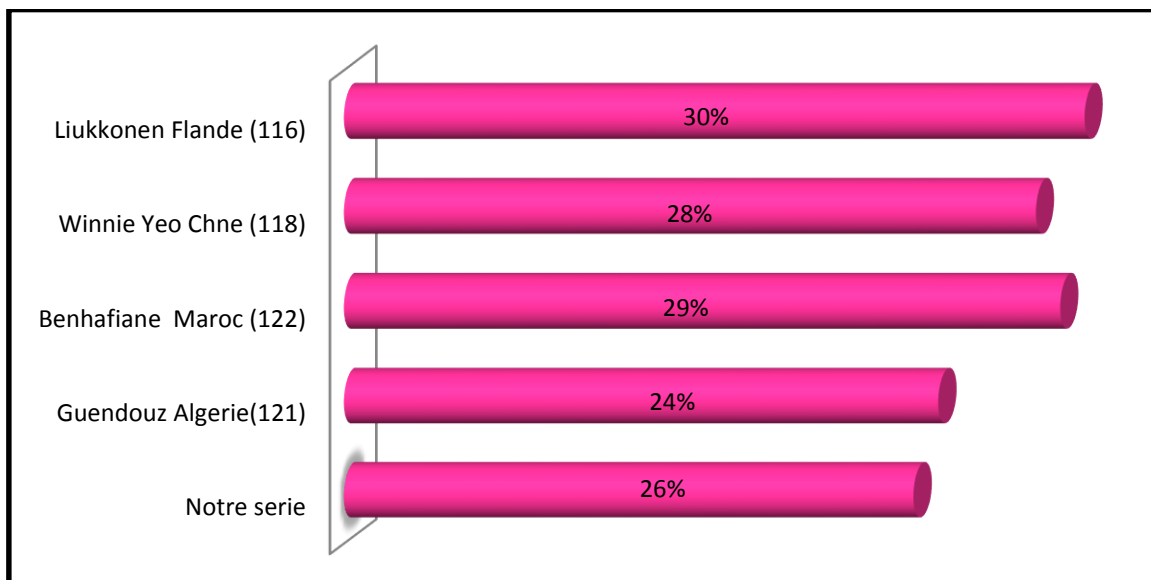


**Figure 63 : Comparaison des récepteurs hormonaux négative chez la femme jeune**

➤ **Étude du gène HER2**

La surexpression de l'oncoprotéine HER2 est en revanche plus importante chez les patientes jeunes Anders et al. rapportent un taux de positivité de 29 % chez les femmes de moins de 40 ans contre 22 % chez les patientes de moins de 45 ans et de seulement 14 % chez celles de plus de 65 ans [115].

La surexpression du gène HER2 dans notre série était positive dans 26,50% chez les femmes de 40 ans et moins ce qui est concordant avec plusieurs séries des littératures



**Figure 64 : Comparaison de la surexpression du gène HER2 chez les femmes jeunes entre différentes séries**

➤ **Classification moléculaire**

Dans la revue publiée en 2014 par Azim et al., les tumeurs Luminal A, définies par la positivité des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et par un faible grade ou un faible index de Ki67, sont moins fréquentes chez les patientes jeunes [166]. Les tumeurs Luminal B, HER2 négatif ont tendance à être un peu plus fréquentes et les tumeurs HER2 enrichies, triples négatives, apparaissent plus fréquentes.

Dans notre série, le sous type Luminal A était le moins fréquent, avec un taux de 13,25%, suivi du sous type luminal B à 32,73% et 30,12% pour le type triple négatif. Ce qui rejoint les résultats de plusieurs séries de la littérature.

**Tableau 61 : Classification moléculaire chez la femme jeune dans les séries publiées**

Série	Luminal A	Luminal B	HER Enrichie	Triple négatif
Cancello, Italie [167]	10%	47%	24%	19%
Mahfouz, Egypte [123]	61%		10%	29%
Guendouz, Algérie [121]	67,2%		29%	22,9%
Morrison USA [168]	11%	29%	22%	38%
Notre série	13,25%	32,73%	24%	30,12%

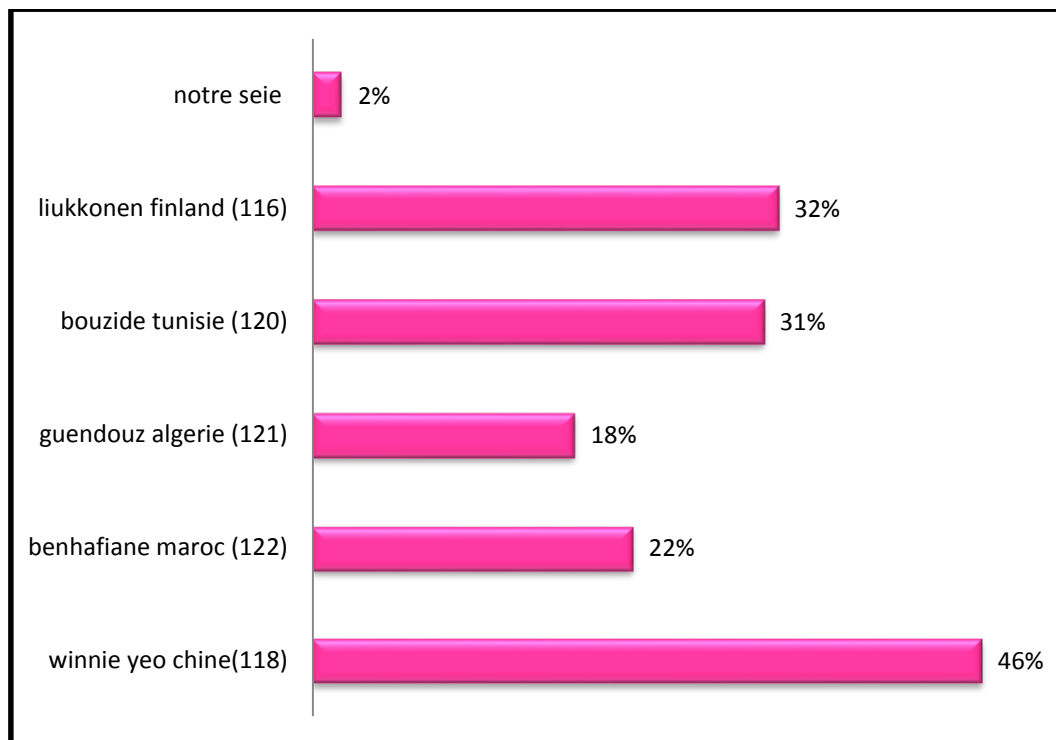
### XIII.5. Prise en charge thérapeutique

#### XIII.5.1 Chirurgie mammaire

Bien que le jeune âge soit un facteur de risque indépendant de récurrence locale accrue, [193,194] il n'y a aucune preuve que la mastectomie améliore la survie globale (SG) chez les jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein (sauf indication clinique) [69].

#### A) Traitement conservateur

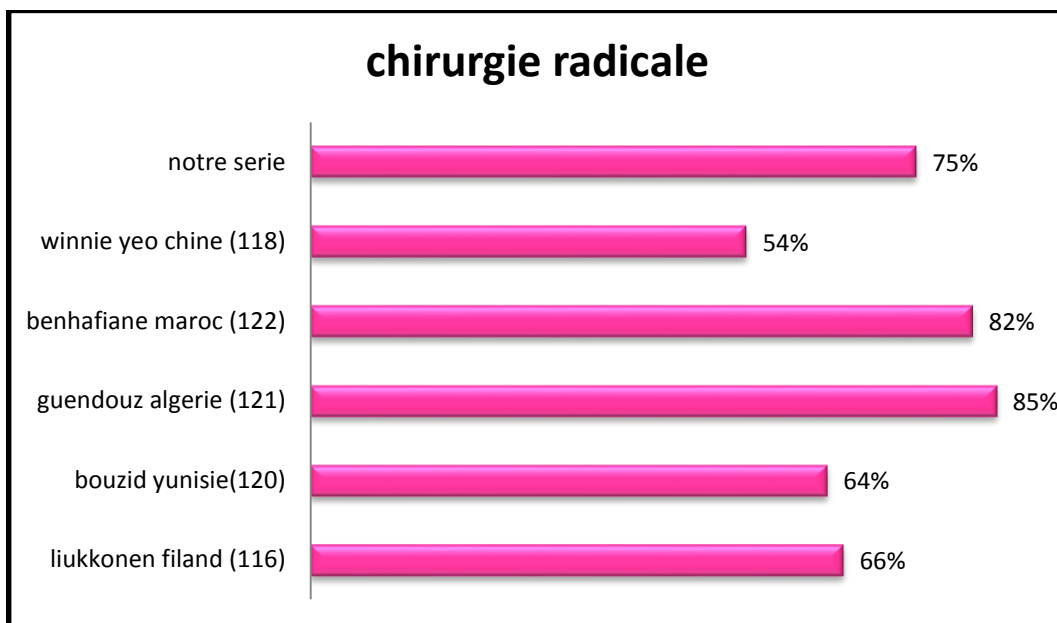
Dans notre série, 2 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur soit 2,17% des cas, taux qui discordant avec les séries maghrébines et inférieure aux séries occidentales



**Figure 65 : Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries**

## **B) Traitement radical**

Dans notre série, la chirurgie radicale a été pratiquée chez 69 patientes soit 75% des cas, taux qui est proche aux séries maghrébines



**Figure 66 : Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries**

#### **A) Chirurgie axillaire**

La technique du ganglion sentinelle (GS) fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle est aujourd'hui communément appliquée dans de nombreux pays

La procédure du ganglion sentinelle n'a été pratiquée chez aucune patiente

#### **B) Chirurgie onco plastique et reconstruction mammaire**

Quant à la reconstruction mammaire, elle n'a été pratiquée chez aucune patiente.

### **XIII.5.2. Radiothérapie**

Les indications de la RT postopératoire sont les mêmes que pour les patients plus âgés ; cependant, les données sont plus solides pour les avantages de la radiothérapie post mastectomie chez les jeunes femmes.

Les indications et l'étendue de l'irradiation ganglionnaire sont les mêmes que dans les autres tranches d'âge. Après le traitement systémique préopératoire, les champs d'irradiation doivent tenir compte à la fois de la stadification initiale, pré-thérapeutique et de la stadification pathologique post-thérapeutique.

L'efficacité de la radiothérapie après mastectomie est connue depuis plus d'une quarantaine d'années. La réduction globale du nombre de récurrences locorégionales est de l'ordre de 60 à 70 % dans de nombreuses études

Dans notre étude 68,47% des patientes jeunes avaient bénéficié d'une RTH adjuvante. La majorité des séries, ont rapporté entre 90 et 100% de patientes qui en ont bénéficié.

### XIII.5.3. Chimiothérapie

La décision de ne pas donner une CTH à une femme jeune relève de réunions de concertation pluridisciplinaires après une analyse judicieuse des facteurs histopronostiques de cette patiente.

L'utilisation de cette arme atteint plus de 80% dans certaines séries

Dans notre série, 85% des patientes jeunes ayant bénéficié d'une chimiothérapie, 15,18% ont bénéficié d'une CTH adjuvante, 72,15% d'une CTH néo-adjuvante.

Les protocoles utilisés dans 77 % des cas est association séquentielle d'anthracyclines-taxanes.

**Tableau 62 : Le taux de patientes jeunes ayant bénéficié d'une RTH et CTH après cancer du sein**

Série	Radiothérapie	Chimiothérapie
Kim [159]	<b>93%</b>	<b>76%</b>
Liukkonen [116]	<b>77%</b>	<b>91%</b>
Benhafiane maroc [122]	<b>95%</b>	<b>59,5%</b>
Guendouz, Algérie [121]	<b>80%</b>	<b>89,4%</b>
Bouزيد Tunisie [120]	<b>91,9%</b>	<b>89%</b>
Notre série	<b>68,47%</b>	<b>85%</b>

### XIII.5.4. Hormonothérapie

Le tamoxifène est hormone de référence depuis de nombreuses années en tant que traitement endocrinien adjuvant des femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs.

Plus récemment, plusieurs études ont rapporté le rôle de l'OFS en complément du tamoxifène ou d'un inhibiteur de l'aromatase (IA) et ont permis d'élucider l'option de traitement endocrinien la plus appropriée dans ce sous-groupe de patients

Dans la littérature, la prescription d'une hormonothérapie chez la femme jeune, varie selon les auteurs (Tableau63)

Dans notre étude, 46,73%, ont reçu une hormonothérapie en adjuvant. 31 patientes jeunes ont reçu tamoxifène +LH RH des inhibiteurs de l'aromatase +LHRH chez 12 patientes).

**Tableau 63 : Taux de patientes jeunes ayant bénéficié d'une hormonothérapie après cancer du sein**

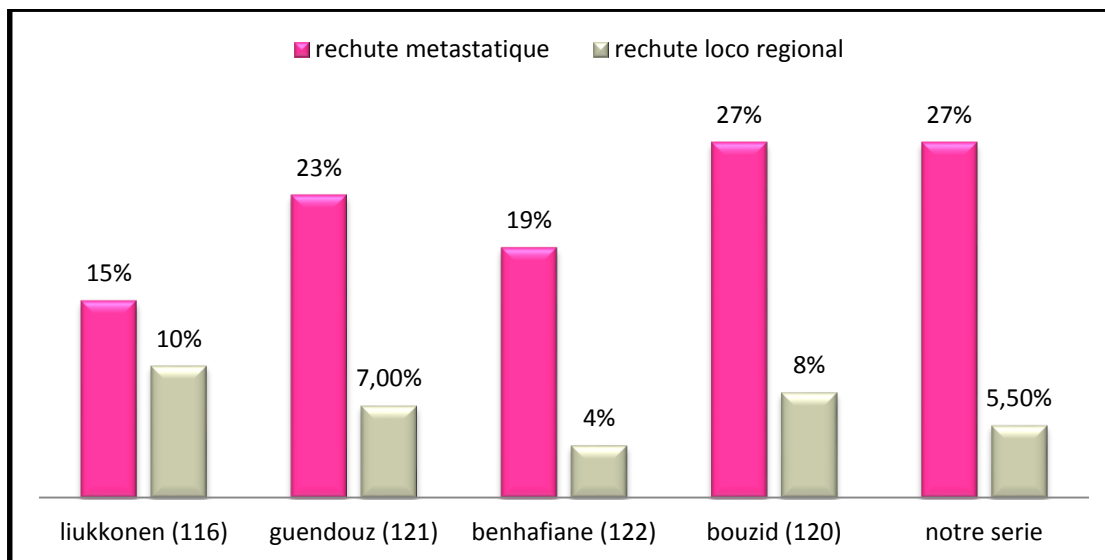
Série	Hormonothérapie
Kim [159]	15%
Liukkonen ,Finlande [116]	44,8%
Guendouz, Algérie [121]	57,5%
Bouزيد Tunisie [120]	36,3%
Benhafiane Maroc [122]	63%
Notre série	46,73%

### XIII.6. Evolution

#### XIII.6.1. Rechutes

Les récurrences locales et les métastases surviennent plus fréquemment chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées

Dans notre série, les rechutes locorégionales étaient de 5,55% se rapproche à la plupart des séries maghrébines et occidentales, alors que les rechutes métastatiques étaient de 27%, taux rejoignant la plupart des autres séries.



**Figure 67 : Comparaison des rechutes chez la femme jeune entre les séries**

### XIII.6.2. Survie

Il est difficile d'analyser la SG et la SSR chez la femme jeune, du fait de la diversité des limites d'âge choisies dans les différentes publications. L'ensemble des séries disponibles ne montre pas de différence significative en termes de survie globale entre les femmes jeunes et celles âgées. Ce taux varie selon les auteurs entre 55% et 80%

**Tableau 64 : Comparaison des taux de SG et SSP patientes jeunes**

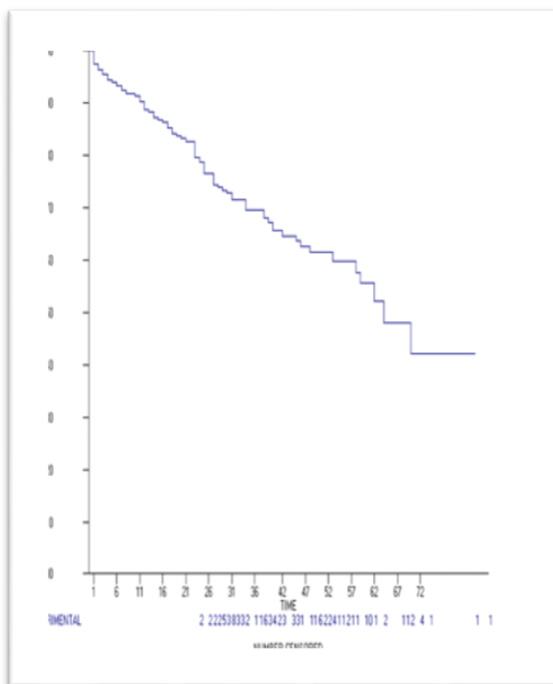
Série	SG à 5 ans (%)	SSR à 5 ans (%)
Bouzid Tunisie [120]	67,7	58,2
Liukkonen, Finlande [116]	80	70
Miles USA [190]	94,4	90,5
Benhafiane maroc [122]	79	53 (3 ans)
Guendouz, Algérie [121]	77,1	64,3
Notre série	86	66 (3 ans)

Néanmoins, l'âge jeune a été retenu par plusieurs auteurs comme facteur pronostique péjoratif indépendant dans le cancer du sein. Dans notre série la survie globale à 3 ans était de 86% et la survie sans rechutes à 66%.

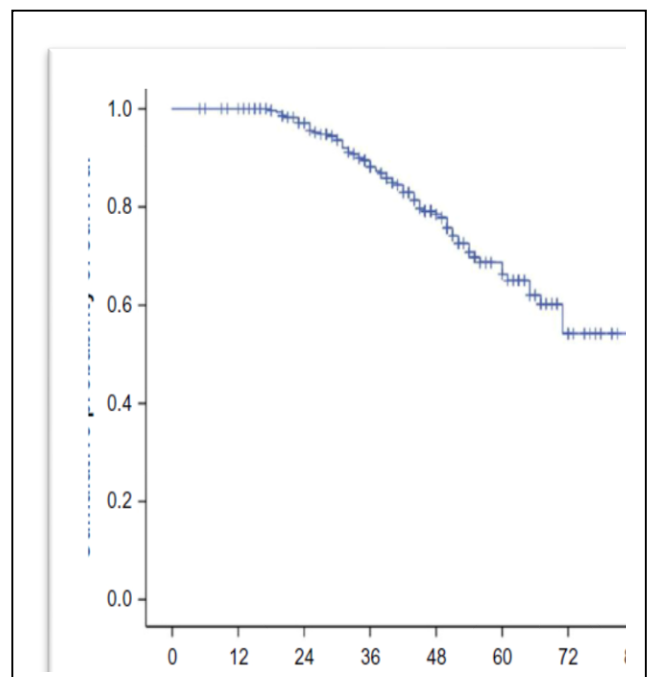
- Selon une étude égyptienne FAROUK et al [169] la DFS été 61 months (95% confidence interval 44–78 mois);
  - À 3-ans et 5-ans, la DFS été 58% et 50%, respectivement (Figure67)
  - À 3-ans et 5-ans, la (OS) été 88% et 68%, respectivement (Figure67)
- Selon étude Benhafiane Maroc [122] la survie globale à 3 ans était de 79% et la survie sans rechutes à 53%.

### XIII.6.2.1. Survie globale

A/ FAROUK ET AL EGYPTE



B/ BENHAFIANE MAROC



Notre série

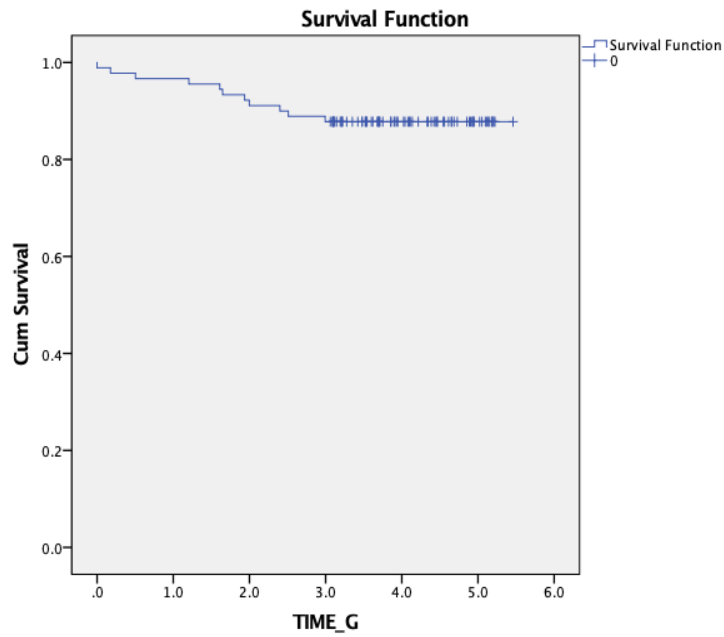
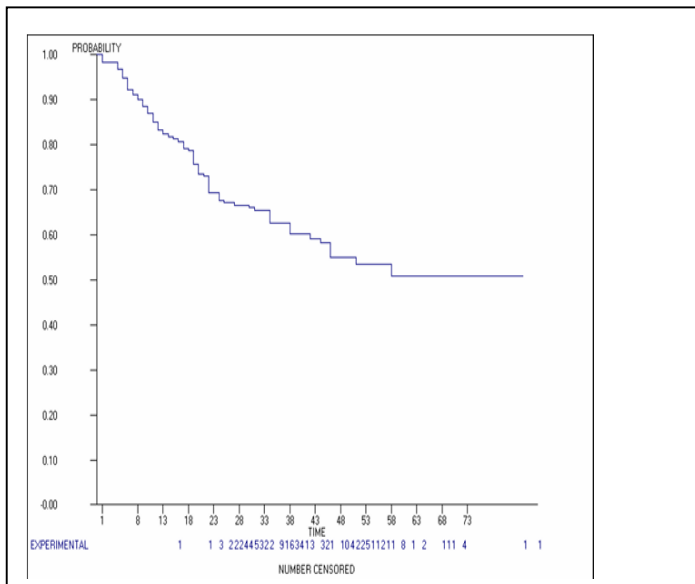


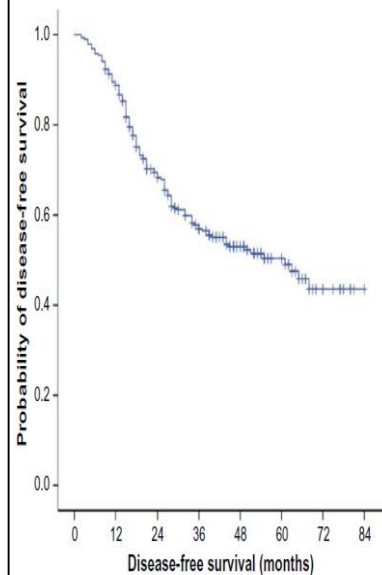
Figure 68 : Comparaison de la SG entre les séries

XIII.6.2.2. Survie sans rechute

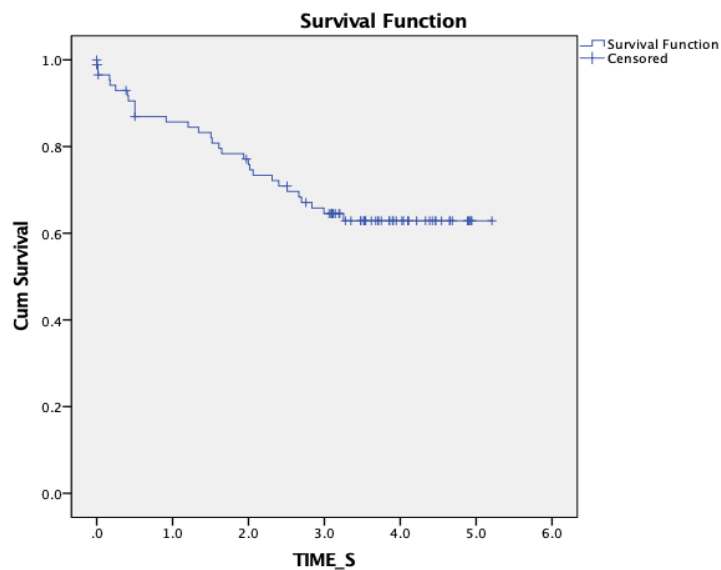
A/ FAROUK ET AL EGYPTE



B/ BENHAFIANE MAROC



Notre série



**Figure 69 : comparaison de la SSR entre les séries**

➤ Selon les stades

, Lorsque l'on considère les stades AJCC, on remarque que la survie médiane est significativement plus élevée chez les patients au stade III (26 mois) que chez celles qui étaient au stade IV (11 mois). Selon ndounga et al [170]

- Dans notre série La meilleure survie était pour le stade I, 100%
- Suivi du stade II : 83%
- Stde III : 59%
- Stade IV :9%

A/ notre série

B/ NDOUNGA

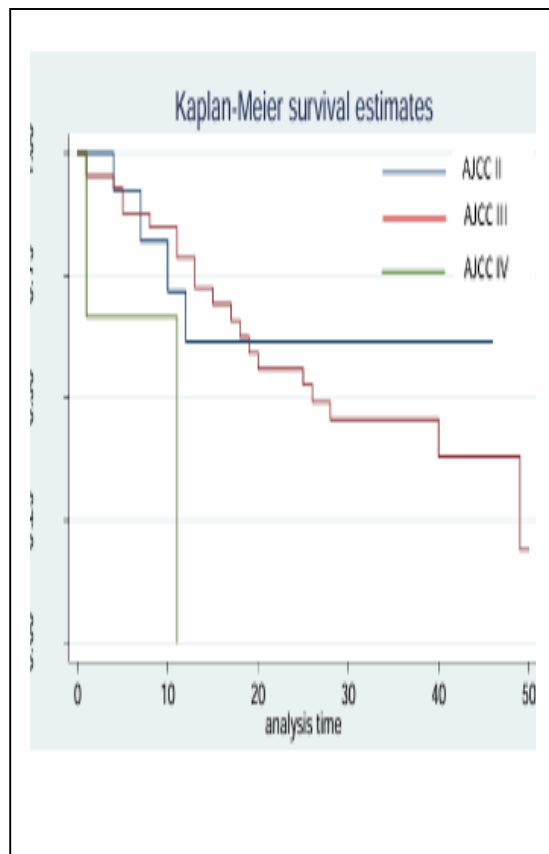
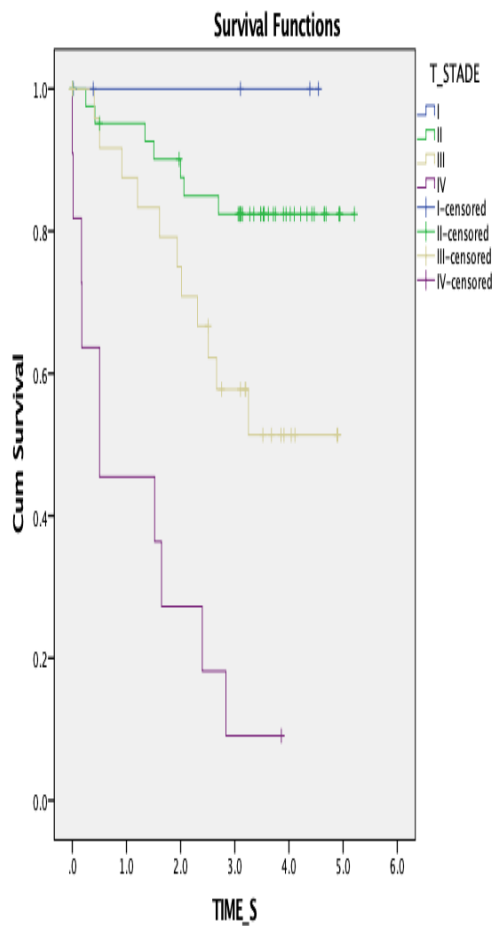


Figure 70 : Courbe de survie selon les stades AJCC



*CONCLUSION*

#### XIV. PERSPECTIVES & RECOMMANDATIONS

Le cancer du sein chez la femme jeune est en constante augmentation .il est de diagnostic souvent tardif. Pour cela, il conviendra de

- L'approche multidisciplinaire reste l'épine dorsale des soins pour assurer une stratégie de gestion complète abordant les facteurs oncologiques, chirurgicaux, de fertilité, génétiques, psychosociaux et de mode de vie souvent complexes afin d'assurer des résultats optimaux pour les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein
- Diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce, nous constatons que les femmes jeunes et notamment les moins de 40 ans ne bénéficient pas des programmes de dépistage. Pour cette tranche d'âge, l'autopalpation des seins après apprentissage guidé, reste également un moyen de dépistage
- Encourager les consultations d'oncogénétique chez les femmes à risque et mettre en œuvre des traitements adaptés aux facteurs pronostiques chez la femme jeune afin d'améliorer le pronostic.
- Encourager la chirurgie oncolpastique et prophylactique devra être discutée avec elles, décisions qui ne devraient être prises qu'en réunions de concertations pluridisciplinaires
- Encourager la préservation de la fertilité chez ces patientes atteintes d'un cancer du sein aussi jeunes et souvent désireuses de grossesse.
- Il a été démontré que les jeunes femmes présentent un risque accru de morbidité psychosociale après un diagnostic de cancer du sein, en particulier celles qui reçoivent une chimiothérapie et/ou subissent une transition ménopausique avec traitement. Les patients la détresse et les besoins psychosociaux doivent être régulièrement évalués. Des soins psychosociaux devraient être disponibles et intégrés dans les traitements et le suivi de routine du cancer. Les partenaires et les membres de la famille doivent être impliqués dès le début et des interventions psychosociales au niveau du couple et/ou familiale doivent être rapidement proposées au cours des différentes phases de la maladie.

### CONCLUSION

Le cancer du sein est une maladie grave dont l'incidence chez la femme jeune est en constante augmentation.

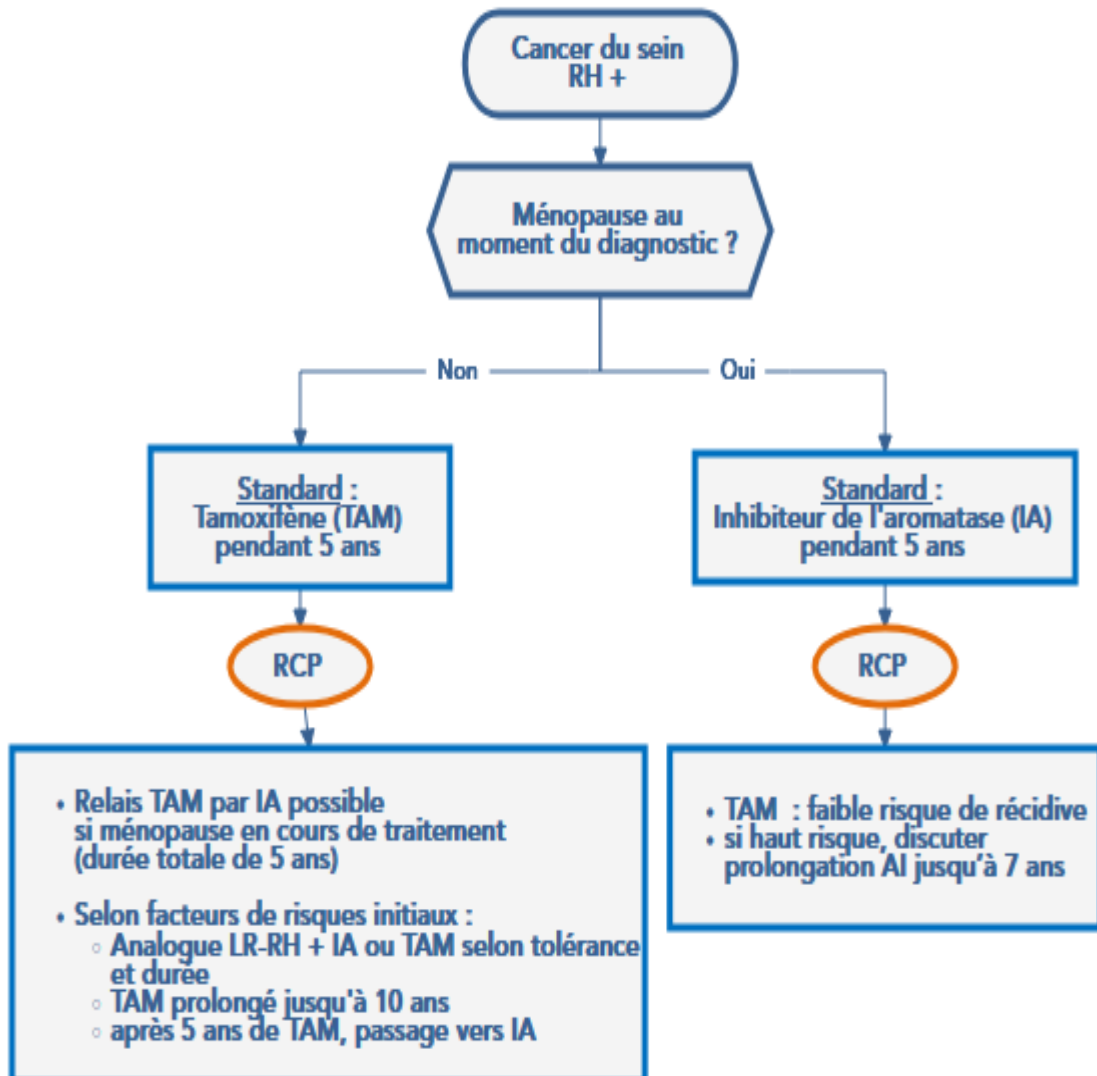
Ce travail sur le cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans nous a permis de distinguer ses différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et pronostiques.

Nos résultats rejoignent ceux de différents auteurs autour du monde, plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes que celles plus âgées.

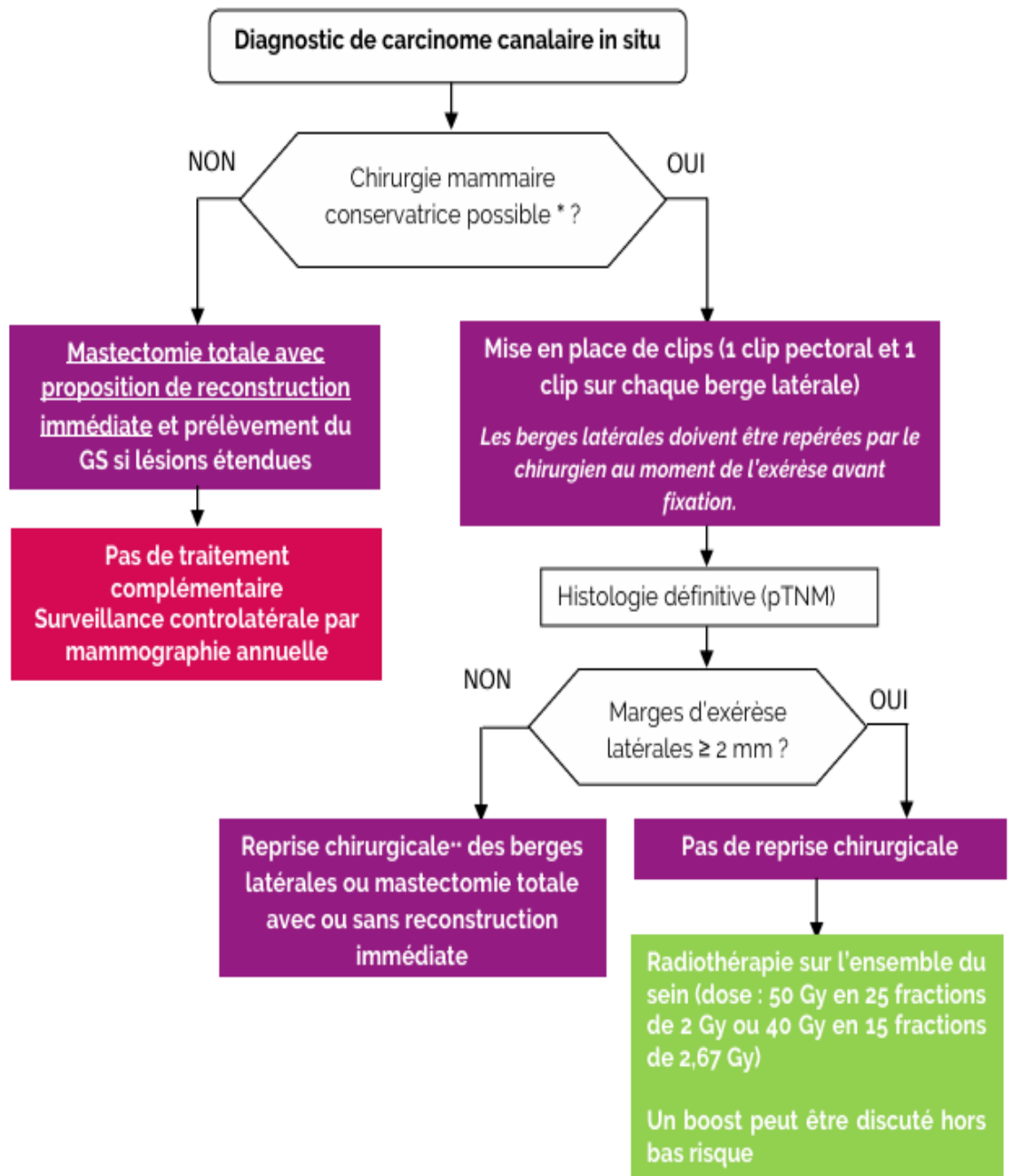
Ceci étant expliqué par le retard diagnostique, une taille tumorale plus importante, un envahissement ganglionnaire fréquent, un grade histologique souvent élevé, des récepteurs hormonaux volontiers négatifs, une prédisposition génétique plus élevée, des récurrences locorégionales et à distance plus fréquentes, et enfin une faible survie globale.

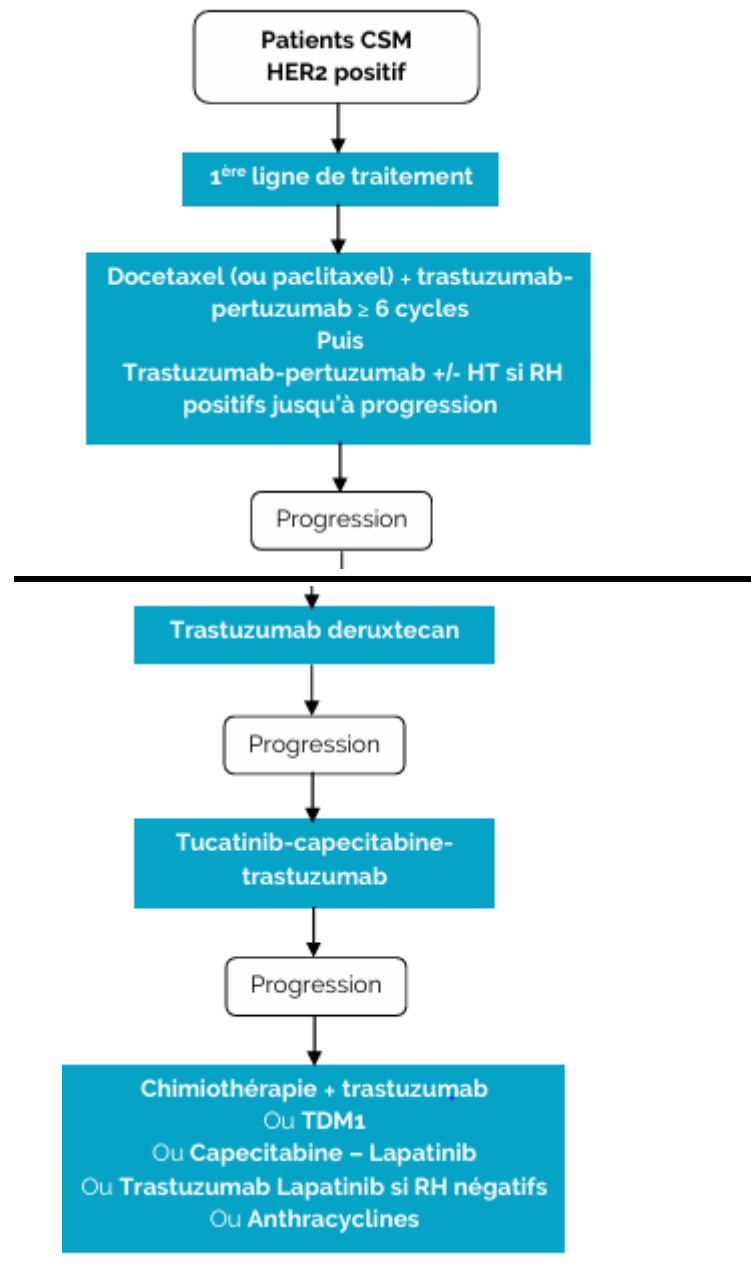
## Arbres décisionnels et recommandations

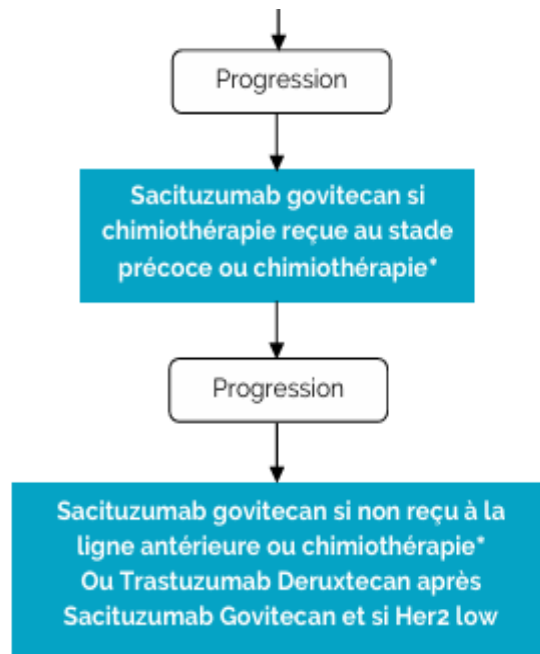
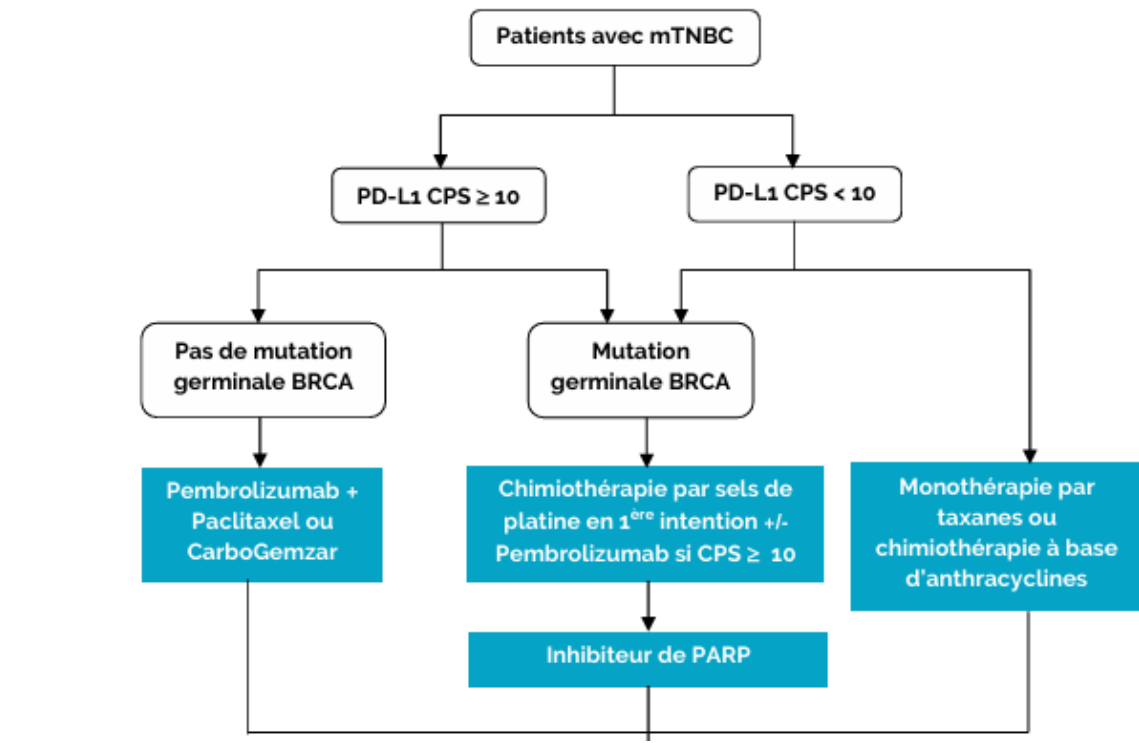
### Hormonothérapie



## Le carcinome canalaire in situ







# *BIBLIOGRAPHIE*

---

## BIBLIOGRAPHIE

1. Huber D: **Cancer du sein chez la femme jeune: considérations particulières et implications pour la pratique.** *Revue Médicale Suisse* 2020, **16**(695):1106-1113.
2. Fermas N, Moussaoui H, Hamdi-Cherif M, Bekakria F-Z, Bekakria A, Mahnane A, Laouamri S: **Incidence, trends and geographical variation of breast cancer in the eastern, southeast region of Algeria (2014-2018).** *Algerian Journal of Health Sciences* 2022, **4**(2):168–180.
3. **Cancer du sein : plus de 14.000 nouveaux cas enregistrés chaque année en Algérie** [<https://radioalgerie.dz/news/fr/article/20211003/218474.html>]
4. Chéreau E: **Spécificité de la prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune.** In: *Gynéco Online*. 2019.
5. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, Parkin DM, Soerjomataram I, Bray F: **The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide.** *Int J Cancer* 2025, **156**(7):1336-1346.
6. Institut National de Santé Publique: **Registre des tumeurs d'Alger année 2022** In. Alger: INSP; 2024.
7. **Les facteurs de risque** [<https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/developpement-des-cancers-du-sein/les-facteurs-de-risque>]
8. Frikha N, Chlif M: **Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein.** *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2021, **205**.
9. Cordina Duverger E, Guénel P: **Chapitre 1. Épidémiologie des cancers du sein.** In: *Cancer du sein - Dépistage et prise en charge.* edn. Edited by Classe J-M, Campone M, Lefebvre-Lacœuille C. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
10. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A: **Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes.** *Cancer Treat Rev* 2015, **41**(1):1-8.
11. Leblond D, Brédart A, Dolbeault S, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Sultan S: **Adéquation de la perception du risque de prédisposition génétique BRCA1/2 chez des femmes atteintes de cancer du sein (cas index) et facteurs associés.** *Bulletin du Cancer* 2012, **99**(6):673-684.
12. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A *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* 2003, **72**(5):1117-1130.
13. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, Lesur A, Noguès C, Pierret J, Puy-Pernias S *et al*: **[Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)].** *Bull Cancer* 2004, **91**(3):219-237.

14. Zeichner SB, Stanislaw C, Meisel JL: **Prevention and Screening in Hereditary Breast and Ovarian Cancer.** *Oncology (Williston Park)* 2016, **30**(10):896-904.
15. Li CI, Beaber EF, Tang MT, Porter PL, Daling JR, Malone KE: **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* 2013, **137**(2):579-587.
16. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: **Epidemiology of breast cancer.** *Lancet Oncol* 2001, **2**(3):133-140.
17. Romieu I, Scoccianti C, Chajès V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L, Baglietto L, Clavel-Chapelon F, Overvad K, Olsen A *et al*: **Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition.** *Int J Cancer* 2015, **137**(8):1921-1930.
18. Khalis M, Dossus L, Rinaldi S, Biessy C, Chajès V, Moskal A, Charaka H: **Facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez les femmes Marocaines : étude cas-témoins dans la région de Fès, Maroc.** *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2019, **67**:S165.
19. Hassiotou F, Geddes D: **Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge.** *Clin Anat* 2013, **26**(1):29-48.
20. Couturaud B, Fitoussi A: **Anatomie.** In: *Chirurgie du cancer du sein traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.* edn. Edited by Couturaud B, Delay E, Lantieri L. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
21. Netter FH, Kamina P, Richer J-P: **Atlas Netter d'anatomie humaine traduit de la 8e édition originale par Pierre Kamina et Jean-Pierre Richer, 8e éd.** edn; 2023.
22. Lasnier A: **Le cancer du sein : physiopathologie, prédispositions génétiques et stratégies thérapeutiques.** 2023.
23. **Practice Bulletin No. 179 Summary: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women.** *Obstet Gynecol* 2017, **130**(1):241-243.
24. **Évaluation des troubles du sein** [<https://www.msmanuals.com/fr/professional/gynécologie-et-obstétrique/troubles-du-sein/évaluation-des-troubles-du-sein>]
25. Reeves RA, Kaufman T: **Mammography.** In: *StatPearls.* edn. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing - Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
26. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA: **2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System:** American College of Radiology; 2014.
27. Balleyguier C, Thomassin-Naggara I: **BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés.** *Imagerie de la Femme* 2015, **25**(1):1-7.
28. Benyahia R, Guendouz H, Chaheer N, Bendib SE: **Particularités en imagerie du cancer du sein de la femme jeune de moins de 35 ans.** *Journal Africain d'Imagerie Médicale* 2024, **16**(1):1-9.
29. Boyer B, Balleyguier C, Granat O, Pharaboz C: **Images pièges en mammographie** In: *Vision.* 2019.

30. Malherbe K, Tafti D: **Breast Ultrasound**. In: *StatPearls*. edn. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
31. Julia C, Etilé F, Hercberg S: **Front-of-pack Nutri-Score labelling in France: an evidence-based policy**. *Lancet Public Health* 2018, **3**(4):e164.
32. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Camps Herrero J, Clauser P, Colin C, Cornford E *et al*: **Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging**. *Insights Imaging* 2018, **9**(4):449-461.
33. Balleyguier C, Arfi-Rouche J: **BI-RADS 2013 en échographie : petit guide des nouveautés**. *Imagerie de la Femme* 2017, **27**(1):9-15.
34. **Imagerie en Résonance Magnétique (IRM)** [<https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/imagerie-medicale/-imagerie-en-resonance-magnetique.html/>]
35. Jouihri H: **L'intérêt de l'IRM dans le diagnostic et la prise en charge du cancer du sein**. Thèse. 2018.
36. **L'examen du PET Scan (ou TEP Scan): Préparation, modalités et intérêts** [<https://ishh.fr/pet-scan-ou-tep-scan-cancer-du-sein/>]
37. Capalbo E, Sajadidehkordi F, Colombi C, Ticha V, Moretti A, Peli M, Cosentino M, Lovisatti M, Berti E, Cariati M: **Revaluation of breast cytology with pathologist on-site of lesions with suspicious sonographic features**. *Eur J Radiol* 2013, **82**(9):1410-1415.
38. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW: **Screening for Breast Cancer**. *JAMA* 2005, **293**(10):1245-1256.
39. Mnif H, Ellouze S, Charfi S, Hakim L, Kosentini M, Khabir A, Sallemi T: **La cytologie d'un écoulement mamelonnaire : aide précieuse au diagnostic des pathologies mammaires organiques** *Annales de Pathologie* 2011, **31**(N° 5S):P. S1-S196.
40. Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R: **Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS**. *Imagerie de la Femme* 2014, **24**(1):1-13.
41. Jalaguier-Coudray A, Villard-Mahjoub R, Chopier J, Tardivon A, Thomassin-Naggara I: **Cancer du sein : interventionnel diagnostique et thérapeutique**. *Imagerie de la Femme* 2014, **24**(1):20-30.
42. Croce S, Bretz-Grenier MF, Mathelin C: **Les principales lésions mammaires épithéliales bénignes et à risque.: Prise en charge diagnostique et thérapeutique**. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2008, **36**(7):788-799.
43. Michy T, Le Bouëdec G, Mishellany F, Penault-Llorca F, Dauplat J: **Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein ?** *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006, **34**(2):115-119.
44. INCa: **Les traitements des cancers du sein, collection Guides patients Cancer info**; octobre 2013.

45. INCa: **Cancer du sein in situ, Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa.** Boulogne-Billancourt; octobre 2009.
46. Roger P, Delfour C, Ragu N, Serre I, Baldet P, Taourel P: **Des cancers du sein sans signe en mammographie : quand et pourquoi ? : Breast cancer with a negative mammogram: when and why?** *Imagerie de la Femme* 2004, **14**(2):55-59.
47. Guinebretière J-M: **Cancers canaux et lobulaires : Quelles sont les différences pour l'anatomo-cyto-pathologiste ?** In: *2006; Paris: Springer Paris; 2006: 181-191.*
48. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A, Gee J, Holli K, Jakesz R, Kerin M *et al*: **ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer.** *Eur J Cancer* 2010, **46**(1):56-71.
49. Espié M, Hocini H, Cuvier C, Giacchetti S, Bourstyn E, de Roquancourt A: **[Invasive lobular carcinoma of the breast: specific diagnosis and evolution].** *Gynecol Obstet Fertil* 2006, **34**(1):3-7.
50. **Cancers du sein** [<https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/recommandations-et-aide-a-la-pratique/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques/cancers-du-sein>]
51. **Formes rares** [<https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/maladies-du-sein/formes-rares>]
52. **Cancer inflammatoire** [<https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/maladies-du-sein/cancer-inflammatoire>]
53. Organisation mondiale de la santé: **Breast tumours**, 5th ed. edn. Geneva: OMS; 2019.
54. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, Obermann E, Ohlschlegel C, Padberg B, Rakozy C *et al*: **How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists.** *PLoS One* 2012, **7**(5):e37379.
55. Ross MH, Pawlina W: **Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology**, 6th ed. edn. Philadelphia: Wolters Kluwer health - Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
56. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M *et al*: **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer.** *Arch Pathol Lab Med* 2010, **134**(6):907-922.
57. Yarden Y, Sliwkowski MX: **Untangling the ErbB signalling network.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001, **2**(2):127-137.

58. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A *et al*: **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.** *Arch Pathol Lab Med* 2007, **131**(1):18-43.
59. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, Jacquemier J, Baranzelli MC, Bibeau F, Antoine M *et al*: **Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(17):2809-2815.
60. Aziat N: **Les indicateurs de qualité dans la prise en charge du cancer du sein localisé : état des lieux au service d'oncologie médicale du CHU Mohamed 6 Tanger.** Thèse. Université de Tanger; 2024.
61. Chevallier B, Fumoleau P, Kerbrat P, Dieras V, Roche H, Krakowski I, Azli N, Bayssas M, Lentz MA, Van Glabbeke M: **Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer.** *J Clin Oncol* 1995, **13**(2):314-322.
62. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z: **Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome.** *J Am Coll Surg* 1995, **180**(3):297-306.
63. Besnard S, Cutuli B, Fourquet A, Giard S, Hennequin C, Leblanc-Onfroy M, Mazeau-Woynar V, Verdoni L: **[Radiotherapy of invasive breast cancer: French national guidelines].** *Cancer Radiother* 2012, **16**(5-6):503-513.
64. Turpin A, Mailliez A, Vennin P, Bonnetterre J: **[What do clinicians do with the results of the systematic staging imaging at the time of the breast cancer diagnosis?].** *Gynecol Obstet Fertil* 2014, **42**(5):325-330.
65. Visee E, Doutriaux-Dumoulin I, Geffroy D, Meingan P, Ricaud-Couprie M, Labbe-Devilliers C: **SEIN-WP-9 Bilan d'extension loco-regionale du cancer du sein. Du diagnostic au compte rendu.** *Journal de Radiologie* 2009, **90**(10):1609.
66. Amin MB, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society.: **AJCC cancer staging manual**, Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS and 16 others ; Donna M. Gress, RHIT, CTR - Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM - Managing editor. edn. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
67. Souilah S, Amrane R: **Expérience de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au CHU Bab El Oued.** *Revue des Maladies Respiratoire* 2013, **30**(Janvier):A81.
68. Quentin B, Tunon-de-Lara C, Debled M, Hurtevent G, Bussieres JE: **Cancers du sein localement avancés : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante.** *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015, **44**(5):483-484.

69. Classe JM, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejode M, Catala L, Bordes V, Dravet F, Descamps P: **[Surgery for invasive breast cancer]**. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010, **39**(8 Suppl):F43-62.
70. Féron JG, Leduey A, Mallon P, Couturaud B, Fourchette V, Guillot E, Reyal F: **[The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature]**. *Ann Chir Plast Esthet* 2014, **59**(5):333-343.
71. Oger AS, Classe JM, Ingster O, Morin-Meschin ME, Sauterey B, Lorimier G, Wernert R, Paillocher N, Raro P: **[Prophylactic surgery in patients mutated BRCA or high risk: retrospective study of 61 patients in the ICO]**. *Ann Chir Plast Esthet* 2015, **60**(1):19-25.
72. Ouldamer L, Trefoux-Bourdet A, Lebris A, Body G: **[Controlateral prophylactic mastectomy: on which arguments?]**. *Gynecol Obstet Fertil* 2013, **41**(7-8):419-420.
73. Botteri E, Bagnardi V, Goldhirsch A, Viale G, Rotmensz N: **Axillary lymph node involvement in women with breast cancer: does it depend on age?** *Clin Breast Cancer* 2010, **10**(4):318-321.
74. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE: **Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update**. *J Clin Oncol* 2017, **35**(5):561-564.
75. Gillard C, Franken P, Darcourt J, Barranger E: **[Freehand SPECT for navigation and sentinel node detection in breast cancer]**. *Gynecol Obstet Fertil* 2015, **43**(2):172-175.
76. El-Nemr M, Rimareix F, Karsenti G, Acevedo-Henao CM, El Husseiny G, Marsiglia H, Heymann S, Bourcier C: **[Breast reconstruction: state of the arts]**. *Cancer Radiother* 2012, **16**(4):302-308.
77. Ota D, Fukuuchi A, Iwahira Y, Kato T, Takeuchi M, Okamoto J, Nishi T: **Clinical outcome of reconstruction with tissue expanders for patients with breast cancer and mastectomy**. *Clin Breast Cancer* 2014, **14**(5):339-345.
78. Lamp S, Lester JL: **Reconstruction of the breast following mastectomy**. *Semin Oncol Nurs* 2015, **31**(2):134-145.
79. Haute Autorité de Santé (HAS): **Evaluation de la sécurité et des conditions de réalisation de l'autogreffe de tissu adipeux dans la chirurgie reconstructrice, réparatrice et esthétique du sein**. Saint-Denis La Plaine; 2015.
80. Auberdiaac P, Chargari C, Cartier L, Zioueche A, Mélis A, de Laroche G, Kirova Y, Magné N: **[Axillary lymph node irradiation in breast cancer: state of the art]**. *Bull Cancer* 2012, **99**(4):471-477.
81. Auberdiaac P, Cartier L, Chargari C, Zioueche A, Mélis A, de Laroche G, Castro Pena P, Kirova YM, Magné N: **[Supra- and infraclavicular lymph node irradiation in breast cancer patients: state of the art]**. *Cancer Radiother* 2012, **16**(3):237-242; quiz 243.

82. Auberdiac P, Cartier L, Chargari C, Hau Desbat NH, Zioueche A, Mélis A, Kirova YM, de Laroche G, Magné N: **[Internal mammary chain irradiation in breast cancer: state of the art]**. *Cancer Radiother* 2011, **15**(2):148-153.
83. Wang EH, Mougalian SS, Soulos PR, Rutter CE, Evans SB, Haffty BG, Gross CP, Yu JB: **Adoption of hypofractionated whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a National Cancer Data Base analysis**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, **90**(5):993-1000.
84. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M: **Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study**. *Bmj* 2000, **320**(7233):474-478.
85. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK: **Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer**. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):Cd004421.
86. Shao N, Wang S, Yao C, Xu X, Zhang Y, Zhang Y, Lin Y: **Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials**. *Breast* 2012, **21**(3):389-393.
87. Zaman K, Ambrosetti A, Perey L, Jeanneret-Sozzi W, Delaloye JF, De Ziegler D: **[Breast cancer in young women: adjuvant therapy and fertility]**. *Rev Med Suisse* 2007, **3**(112):1298-1300, 1302, 1304.
88. 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**. *J Natl Cancer Inst* 2010, **102**(24):1845-1854.
89. Gonçalves A: **Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs et triple-négatifs**. *Bulletin du Cancer* 2016, **103**(6, Supplement 1):S76-S89.
90. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR *et al*: **Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27**. *J Clin Oncol* 2008, **26**(5):778-785.
91. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H *et al*: **Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group**. *J Clin Oncol* 2005, **23**(12):2676-2685.
92. Le Du F, Moati E, Vaflard P, Bailleux C, Pierga J-Y, Dieras V: **La prise en charge des cancers du sein triple négatifs : état actuel et perspectives**. *Bulletin du Cancer* 2025, **112**(1):82-99.
93. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, Wilcken N, D'Amico M, DeCensi A, Bruzzi P: **Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials**. *J Clin Oncol* 2011, **29**(16):2144-2149.

94. **Effets indésirables** [<https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/effets-indesirables-possibles.html/>]
95. **Thérapies ciblées/immunothérapie** [<https://www.arcagy.org/infocancer/traitements/les-th-rapies-cibl-es-l-immunoth-rapie.html/>]
96. Brandy A: **L'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein chez la femme et entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux oraux à l'officine. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie.** 2024.
97. Petit T: **Particularités de l'hormonothérapie adjuvante de la femme jeune.** *Bulletin du Cancer* 2019, **106**(12, Supplement 1):S24-S27.
98. Francis G, all: **Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Analysis of the SOFT trial.** In: *San Antonio Breast Cancer Symposium.* San Antonio; 2014.
99. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Goetz MP, Ciruelos EM *et al*: **Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials.** *J Clin Oncol* 2023, **41**(7):1376-1382.
100. Mathelin C, Ohl J, Akladios CY: **Quelles indications aux analogues de la GnRH en situation non métastatique ?** In.; 2015.
101. Fischer L: **Reduction in Recurrence From Aromatase Inhibitors in Premenopausal ER+ Breast Cancer.** In: *CancerNetwork.* CancerNetwork; 2021.
102. Saghatchian M, Lesur A: **[Management of side effects related to adjuvant hormone therapy in young women with breast cancer].** *Bull Cancer* 2019, **106**(12s1):S37-s42.
103. Hajji A, Mhabrech HE, Daldoul A, Toumia N, Hajjaji A, Njima M, Jebali F, Faleh R: **[Breast cancer and pregnancy: about 15 cases collected at the maternity center Monastir, Tunisia].** *Pan Afr Med J* 2021, **38**:180.
104. Stagnaro M: **Le cancer du sein pendant la grossesse.** 2023.
105. **On n'hérite pas d'un cancer mais d'une prédisposition à développer un cancer** [<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/facteurs-de-risque/l-heredite.html/>]
106. Habak N, Ait Abdallah M, Chikouche A, Ait Abdelkader B, Griene L: **Prévalence des mutations germinales BRCA1/2 dans une population algérienne atteinte de cancer du sein et / ou de l'ovaire.** *Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales* 2022(Numéro 2 / Juillet):55-62.
107. Haute Autorité de Santé (HAS): **Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ? - questions / réponses.** In.; 2014.
108. **Traitement cancer du sein** [<https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/traitement/>]

109. Dauchy S, Ellien F, Lesieur A, Bezy O, Boinon D, Chabrier M, Charles C, Dolbeault S, Joly F, Heuguerot A *et al*: **Quelle prise en charge psychologique dans l'après-cancer ?** *Psycho-Oncologie* 2013, **7**(1):4-17.
110. Oldrini G, Troufléau P, Boyer B, Chanson A, Lesanne G, Henrot P: **Surveillance des seins traités et ses pièges.** *Imagerie de la Femme* 2018, **28**(4):248-255.
111. Cochet S, Favet L, Sappino AP: **[Surveillance following curative therapy for breast cancer].** *Rev Med Suisse* 2008, **4**(158):1258, 1260-1252
- 112 dr eric sabban Evaluer les chances de guérison du cancer du sein Traitement - novembre7,2019
- 113 guide thérapeutique Alger 2024
113. Hammouda D, Boutekdjiret L: **Surveillance épidémiologique des cancers : Résultats préliminaires nationaux.** *Algerian Journal of Health Sciences* 2020, **2**(3):32-41.
114. Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B: **Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune.** In: *32emes Journées de la SFSPM*. Edited by Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Strasbourg; 2010.
115. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A: **Breast cancer before age 40 years.** *Semin Oncol* 2009, **36**(3):237-249.
116. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J: **Breast cancer in very young women.** *Eur J Surg Oncol* 2011, **37**(12):1030-1037.
117. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, Cazap E, Gomez H, López-Carrillo L, Chávarri-Guerra Y *et al*: **Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden.** *Oncologist* 2013, **18** Suppl:26-34.
118. Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW, Chan SW, Cheung FY, Cheung PS, Choi PH *et al*: **Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women.** *World J Clin Oncol* 2014, **5**(5):1097-1106.
- 119 Thangjam S, Laishram RS, Debnath K: **Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective.** *South Asian J Cancer* 2014, **3**(2):97-100.
120. Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N: **[Breast cancer in woman younger than 35 years in Tunisia: retrospective study about 124 cases].** *Gynecol Obstet Fertil* 2013, **41**(6):356-360.
121. Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A: **Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective, à propos de 612 cas.** *La Lettre du Sénologue* 2011, **52**(2).
122. Mme. Salwa BELHAFIANE Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans

123. Mahfouz EM, Sameh E, Abd-elrazak EF: **Clinical Characteristics of Breast Cancer in Young Women  $\leq 40$  Years Old, Minia, Egypt.** *MJMR* 2020, **31**(4):221-227.
124. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A *et al*: **Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis.** *Ann Intern Med* 2012, **156**(9):635-648.
125. Clavel-Chapelon F: **Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women.** *Br J Cancer* 2002, **86**(5):723-727.
126. **Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease.** *Lancet* 2001, **358**(9291):1389-1399.

127: werneche

128. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, Gondry J: **[Do there still exist risk factors for breast cancer?].** *Gynecol Obstet Fertil* 2011, **39**(9):486-490.
129. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, Mellempgaard A, Soini I, Tulinius H: **Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries.** *Int J Cancer* 1990, **46**(4):597-603.

130 slaoui

131. **Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.** *Lancet* 2002, **360**(9328):187-195.
132. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, Stampfer MJ, Willett WC: **Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, **19**(10):2496-2502.
133. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS *et al*: **Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer.** *Jama* 2000, **284**(14):1791-1798.
134. **Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.** *The Lancet* 1996, **347**(9017):1713-1727.

135. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø: **Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer.** *N Engl J Med* 2017, **377**(23):2228-2239.
136. Horwitz KB, Sartorius CA: **Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: a hypothesis.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**(9):3295-3298.
137. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Jr., Simpson JF: **Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study.** *Lancet* 2003, **361**(9352):125-129.
138. Bricou A, Delpech Y, Barranger E: **[Atypical ductal and lobular hyperplasia of the breast].** *Gynecol Obstet Fertil* 2009, **37**(10):814-819.
139. Lavoué V, Bertel C, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F, Audrain O, Bouriel C, Levêque J: **[Atypical epithelial hyperplasia of the breast: current state of knowledge and clinical practice].** *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010, **39**(1):11-24.
140. Hanachi S, Sifi K, Abadi N: **Cancer du sein : quand recourir au test génétique ?** *Journal Algérien de Médecine* 2020, **28**(2):58-63.
141. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: **Premenopausal fat intake and risk of breast cancer.** *J Natl Cancer Inst* 2003, **95**(14):1079-1085.
142. Bastide N, Gabet A, Kangas S, Revois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC: **P036 Étude de l'association entre la capacité antioxydante totale de l'alimentation et le risque de cancer du sein chez les femmes de la cohorte E3N.** *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2013, **27**:S75.
143. Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, Potter JD, Robertson CA, Taplin SH: **Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer.** *Jama* 2004, **291**(7):827-835.
144. Stoll F, Akladios CY, Mathelin C: **[Vitamin D and breast cancer: is there a link?].** *Gynecol Obstet Fertil* 2013, **41**(4):242-250.
145. Cadeau C, Fagherazzi G, Mesrine S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC: **Prise récente de complément en vitamine D et risque de cancer du sein après la ménopause dans la cohorte française E3N. Villejuif, France.** *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2014, **62**:S194.
146. Espié M, Cottu PH: **[Breast cancer in young women: problem and questions].** *Pathol Biol (Paris)* 2003, **51**(7):391-392.
147. Matro JM, Li T, Cristofanilli M, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, Wong YN: **Inflammatory breast cancer management in the national comprehensive cancer network: the disease, recurrence pattern, and outcome.** *Clin Breast Cancer* 2015, **15**(1):1-7.
148. Natori A, Hayashi N, Soejima K, Deshpande GA, Takahashi O, Cristofanilli M, Ueno NT, Yamauchi H: **A comparison of epidemiology, biology, and prognosis**

- of inflammatory breast cancer in Japanese and US populations.** *Clin Breast Cancer* 2013, **13**(6):460-464.
149. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH: **Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute.** *J Natl Cancer Inst* 2005, **97**(13):966-975.
150. Smith RA: **The evolving role of MRI in the detection and evaluation of breast cancer.** *N Engl J Med* 2007, **356**(13):1362-1364.
151. Biglia N, Bounous VE, Martincich L, Panuccio E, Liberale V, Ottino L, Ponzzone R, Sismondi P: **Role of MRI (magnetic resonance imaging) versus conventional imaging for breast cancer presurgical staging in young women or with dense breast.** *Eur J Surg Oncol* 2011, **37**(3):199-204.
152. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: **Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations.** *Radiology* 2002, **225**(1):165-175.
153. Chopier J, Jalaguier-Coudray A, Thomassin-Naggara I: **Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques.** *Feuillets de Radiologie* 2014, **54**(4):211-228.
154. Benyahia, Alger **Particularités en imagerie du cancer du sein de la femme jeune de moins de 35 ans** DOI <https://doi.org/10.55715/jaim.v16i1.533>
155. Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD: **Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts.** *Am J Obstet Gynecol* 2015, **212**(1):9-17.
156. Stijven S, Gielen E, Bevernage C, Horvath M, Meylaerts L: **Magnetic resonance imaging: value of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant breast lesions.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013, **166**(2):215-220.
157. Pilewskie M, Morrow M: **Applications for breast magnetic resonance imaging.** *Surg Oncol Clin N Am* 2014, **23**(3):431-449.
158. Schwartz T, Cyr A, Margenthaler J: **Screening breast magnetic resonance imaging in women with atypia or lobular carcinoma in situ.** *J Surg Res* 2015, **193**(2):519-522.
- 159 kim
160. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E: **Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity.** *Breast* 2003, **12**(4):247-250.
161. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino AP, Kurtz J, Neyroud-Caspar I, Bouchardy C: **Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001.** *Eur J Cancer* 2005, **41**(10):1446-1452.

162. Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, Pichenot C, Verstraet R, Marsiglia H, Bourgier C: **[Breast cancer with axillary lymph node involvement]**. *Cancer Radiother* 2010, **14 Suppl 1**:S136-146.
163. Morabito A, Magnani E, Gion M, Sarmiento R, Capaccetti B, Longo R, Gattuso D, Gasparini G: **Prognostic and predictive indicators in operable breast cancer**. *Clin Breast Cancer* 2003, **3(6)**:381-390.
164. Desiris K, Dragoumis D, Assimaki A, Tsiftoglou A: **51 Very Young Women (<35 Years) with Primary Breast Cancer. a Single Institution Retrospective Analysis (2005-2009)**. *European Journal of Cancer* 2012, **48**:S55.
165. Kothari AS, Fentiman IS: **11. Breast cancer in young women**. *Int J Clin Pract* 2002, **56(3)**:184-187.
166. Azim HA, Jr., Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, Haibe-Kains B, Piccart MJ, Sotiriou C, Loi S: **Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling**. *Clin Cancer Res* 2012, **18(5)**:1341-1351.
167. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, Veronesi P, Torrisi R, Montagna E, Luini A *et al*: **Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer**. *Ann Oncol* 2010, **21(10)**:1974-1981.
168. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR: **Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer**. *Br J Cancer* 2012, **107(2)**:382-387.
169. Farouk O, Ebrahim MA, Senbel A, Emarah Z, Abozeed W, Seisa MO, Mackisack S, Abdel Jalil S, Abdelhady S: **Breast cancer characteristics in very young Egyptian women ≤35 years**. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2016, **8**:53-58.
170. Ndounga E, Tozoula Bambara A, Bolenga Liboko AF, Mabiala Y, Itoua C, Moukassa D, Nkoua Mbon JB: **Comparative study of Breast cancer in women aged 35 years or under versus more than 35 years at Brazzaville University Hospital**. *Ann Afr Med, vol 13, n° 2, Mars 2020* 2020, **13(2)**.



*ANNEXES*

## Annexe 1 : Classification TNM (8ème édition)

Le système TNM distingue le stade clinique préthérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM"

TNM	Caractéristiques
Taille de la tumeur (T)	<p><b>Tx</b> Détermination de la tumeur primitive impossible</p> <p><b>T0</b> Pas de signe de tumeur primitive (tumeur non palpable)</p> <p><b>Tis</b> Carcinome in situ</p> <p><b>T1</b> Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>    <b>T1mic</b> : Microinvasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>    <b>T1a</b> : Tumeur &gt; 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>    <b>T1b</b> : Tumeur &gt; 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>    <b>T1c</b> : Tumeur &gt; 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension</p> <p><b>T2</b> Tumeur &gt; 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension</p> <p><b>T3</b> Tumeur &gt; 5 cm dans sa plus grande dimension</p> <p><b>T4</b> Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)</p> <p>    <b>T4a</b> : Extension à la paroi thoracique</p> <p>    <b>T4b</b> : Extension à la peau</p> <p>    <b>T4c</b> : À la fois 4a et 4b</p> <p>    <b>T4d</b> : Tumeur inflammatoire</p>
Adénopathies (N)	<p><b>Nx</b> Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire</p> <p><b>N0</b> Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional</p> <p><b>N1</b> Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles</p> <p><b>N2</b> Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires</p> <p>    <b>N2a</b> : Ganglions axillaires homolatéraux fixés</p> <p>    <b>N2b</b> : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques</p> <p><b>N3</b> Ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents</p> <p>    <b>N3a</b> : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux</p> <p>    <b>N3b</b> : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects</p> <p>    <b>N3c</b> : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects</p>
Métastases (M)	<p><b>Mx</b> Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance</p> <p><b>M0</b> Pas de métastases retrouvées</p> <p><b>M1</b> Métastases (ADP sus-claviculaires incluses)</p>

## Classification par stade UICC

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

## **Annexe 2 : classification BI-RADS de l'ACR des anomalies mammographiques:**

○ **ACR0 = Anomalie détectée en attente d'un bilan de diagnostic (dépistage)**

○ **ACR1 = Mammographie normale**

○ **ACR2 = Sont considérées comme bénignes (VPP de cancer = 0%) :**

- Masses rondes avec calcifications grossières (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intra mammaire - Masse(s) ronde(s) correspondant à un/des kystes typique(s) en échographie
- Masse(s) de densité mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s) - Calcifications cutanées, vasculaires
- Grandes calcifications en bâtonnets, à centre clair, pariétales, à type de lait calcique dystrophiques, fils de suture calcifiés
  - Calcifications rondes, régulières et diffuses

**ACR3 = Sont considérées comme probablement bénignes (VPP ≤ 2%)**

- Calcifications rondes ou amorphes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications polymorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Masse(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) sans micro-lobulations, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie, symétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

**ACR4 = sont considérées comme indéterminées VPP > 2% et ≤ 95%,**

- Calcifications rondes nombreuses et/ou groupées en amas au contour ni rond, ni ovale
- Calcifications amorphes ou poussiéreuses, groupées et nombreuses
- Calcifications grossières hétérogènes peu nombreuses
- Calcifications fines calcifications polymorphes peu nombreuses
- Distorsion architecturale (s) en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Masse(s) non liquidienne(s) ronde(s), ovale(s) de contour micro lobulé, ou masqué par du tissu fibro-glandulaire normal, ou évolutive

- Asymétrie(s) focale(s) de densité à limites convexes ou évolutive(s).

**ACR5 = Sont considérées comme typiquement malignes (VPP ≥ 95%)**

- Calcifications fines linéaires, ou fins linéaires ramifiés
- Calcifications grossières hétérogènes ou fines calcifications polymorphes nombreuses et Groupées en amas.
- Calcifications groupées quelle que soit leur morphologie, dont la distribution est linéaire Ou segmentaire (topographie intragalactophorique) .
- Calcifications associées à une distorsion architecturale ou à une masse - Calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Masse de contour flou ou irrégulier.
- Masse de contour spiculé.

**ACR6 = Lésions dont la malignité est prouvée (prélèvements)**

## Annexe 3 : classification histologique des tumeurs du sein selon l'OMS 2019

<b>WHO classification of epithelial tumours of the breast</b>	
<b>Benign epithelial proliferations and precursors</b>	
	Usual ductal hyperplasia
	Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia
	Atypical ductal hyperplasia
<b>Adenosis and benign sclerosing lesions</b>	
	Sclerosing adenosis
8401/0	Apocrine adenoma
	Microglandular adenosis
	Radial scar / complex sclerosing lesion
<b>Adenomas</b>	
8211/0	Tubular adenoma NOS
8204/0	Lactating adenoma
8503/0	Duct adenoma NOS
<b>Epithelial-myoepithelial tumours</b>	
8940/0	Pleomorphic adenoma
8983/0	Adenomyoepithelioma NOS
8983/3	Adenomyoepithelioma with carcinoma
8562/3	Epithelial-myoepithelial carcinoma
<b>Papillary neoplasms</b>	
8503/0	Intraductal papilloma
8503/2	Ductal carcinoma in situ, papillary
8504/2	Encapsulated papillary carcinoma
8504/3	Encapsulated papillary carcinoma with invasion
8509/2	Solid papillary carcinoma in situ
8509/3	Solid papillary carcinoma with invasion
8503/3	Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion
<b>Non-invasive lobular neoplasia</b>	
	Atypical lobular hyperplasia
8520/2	Lobular carcinoma in situ NOS
	Classic lobular carcinoma in situ
	Florid lobular carcinoma in situ
8519/2	Lobular carcinoma in situ, pleomorphic
<b>Ductal carcinoma in situ (DCIS)</b>	
8500/2	Intraductal carcinoma, non-infiltrating, NOS
	DCIS of low nuclear grade
	DCIS of intermediate nuclear grade
	DCIS of high nuclear grade
<b>Invasive breast carcinoma</b>	
8500/3	Infiltrating duct carcinoma NOS
8290/3	Oncocytic carcinoma
8314/3	Lipid-rich carcinoma
8315/3	Glycogen-rich carcinoma
8410/3	Sebaceous carcinoma
8520/3	Lobular carcinoma NOS
8211/3	Tubular carcinoma
8201/3	Cribriform carcinoma NOS
8480/3	Mucinous adenocarcinoma
8470/3	Mucinous cystadenocarcinoma NOS
8507/3	Invasive micropapillary carcinoma of breast
8401/3	Apocrine adenocarcinoma
8575/3	Metaplastic carcinoma NOS
<b>Rare and salivary gland-type tumours</b>	
8550/3	Acinar cell carcinoma
8200/3	Adenoid cystic carcinoma
	Classic adenoid cystic carcinoma
	Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma
	Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation
8502/3	Secretory carcinoma
8430/3	Mucoepidermoid carcinoma
8525/3	Polymorphous adenocarcinoma
8509/3	Tail cell carcinoma with reversed polarity
<b>Neuroendocrine neoplasms</b>	
8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
8041/3	Neuroendocrine carcinoma, small cell
8013/3	Neuroendocrine carcinoma, large cell

**Annexe 4 : Grading histopronostique de SBR (modifié par Elston et Ellis)**

<b>1. Différenciation tubulo-glandulaire :</b>	
proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
<b>2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie</b>	
apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
<b>Nombre de mitoses</b>	
(à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
<b>AU TOTAL</b>	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

## Annexe 5 : Le profil moléculaire

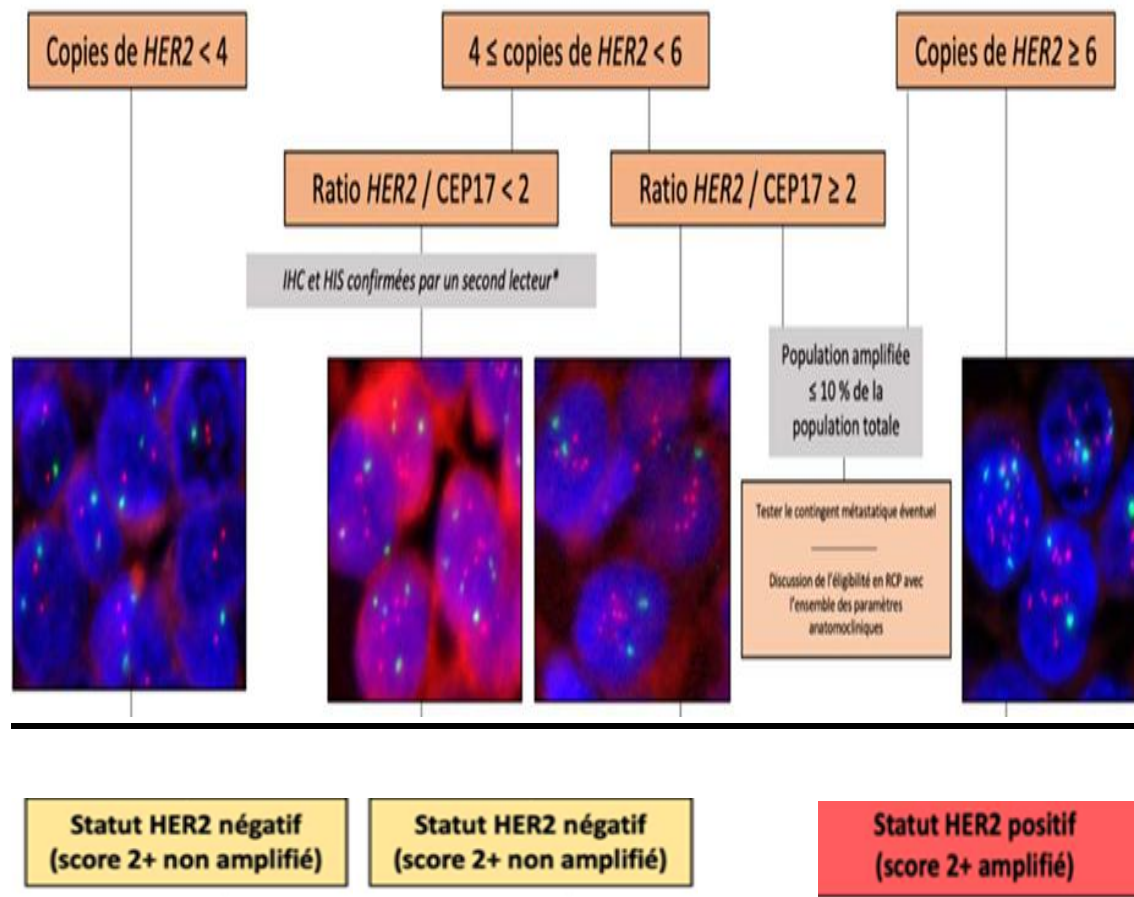
Les guidelines de l'ESMO définissent différents sous-types

Sous-type	Caractéristiques clinico-pathologiques		Remarques
Luminal A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positif (<math>\geq 10\%</math>)</li> <li>• <i>HER2</i> négatif</li> <li>• Ki67 bas</li> <li>• RP élevé</li> <li>• Signature moléculaire à faible risque (si disponible)</li> </ul>		Les scores Ki67 doivent être interprétés à la lumière des valeurs locales des laboratoires
Luminal B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positif</li> <li>• <i>HER2</i> négatif</li> <li>• et Ki67 haut ou RP bas</li> <li>• Signature moléculaire à haut risque (si disponible)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positif</li> <li>• <i>HER2</i> positif</li> <li>• Tout Ki67</li> <li>• Tout RP</li> </ul>	
HER2 Non luminal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>HER2</i> positif</li> <li>• RE négatif</li> <li>• RP négatif</li> </ul>		
Basal-like	<p style="text-align: center;">= <b>triple négatif</b> (canalaire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RE négatif</li> <li>• RP négatif</li> <li>• <i>HER2</i> négatif</li> </ul>		Il existe un chevauchement d'environ 80 % entre les sous-types « triple négatif » et intrinsèque « de type basal », mais « triple négatif » inclut également certains types histologiques spéciaux tels que les carcinomes médullaires et adénoïdes kystiques (typiques) à faible risque de récurrence à distance.

## Annexe 6 Évaluation du statut *HER2*

Hybridation in situ

- La quantification des copies de *HER2* et du *CEP17* s'effectue :
- Dans la zone positive en IHC ou dans les zones paraissant amplifiées
  - Dans une population de cellules contiguës
  - Sur  $\geq 40$  cellules carcinomateuses





***RESUMES***

## RESUME

Le cancer du sein chez la femme jeune est en constante augmentation. L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. A travers une étude prospective étalée sur 30 mois allant du 4 juillet 2019 au 31 Décembre 2021 et déroulée au service d'oncologie-médicale du CHU ibn badis Constantine

Nous avons recensé 92 cas de cancer du sein chez des patientes âgées de 40 ans et moins. La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans était de 15,94%. L'âge moyen était de 35,34 ans. La pauciparité et nulliparité étaient prédominantes (61,94%). 27,17% avaient un antécédent familial de cancer du sein. L'autopalpation d'un nodule était prédominante (72,83%). Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes (35,88%), suivies des tumeurs T4 (27,17%). 13% étaient métastatiques d'emblée avec prédominance des localisations osseuse (40,10%).

Il s'agissait d'un carcinome infiltrant de type non spécifique dans 83,70 % des cas, avec prédominance des grades SBR II et III (94%). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 55% des cas et l'HER2 surexprimé dans 26,50%.

71 patientes ont bénéficié de chirurgie, radicale chez 75% et conservatrice chez 2,17%. 63 ont eu une irradiation locorégionale. 72,15% ont reçu une chimiothérapie neoadjuvante avec prédominance du protocole séquentielle (AC suivie de T) 77%, L'hormonothérapie a été prescrite chez 46,73% des cas ayant des récepteurs hormonaux positifs et le trastuzumab chez 19 patientes surexprimant l'HER2

Après un suivi moyen de 24 mois, 41,4% ont présenté des rechutes. La survie globale à 3 ans était de 86% et la survie sans rechutes de 66%.

Notre série rejoint les données de la littérature plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes.

**Mots clés : cancer du sein , femme jeune,**

**ABSTRACT**

Breast cancer in young woman is increasing. The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic characteristics of breast cancer in young woman under 40 years. Through a retrospective study spread over 5 years from 1 January 2008 to 31 December 2012 and held at the Radiation Oncology Service of the University Hospital Mohammed VI Marrakech, we identified 272 cases of breast cancer in patients aged 40 years and under. The frequency of breast cancer in young women under 40 years was 24.42%. The average age was 35.6 years. The pauciparity and nulliparity were predominant (60.6%). 8 % had a family history of breast cancer. The self-examination of a nodule was predominant (93%). Tumors classified T2 were the most frequent (45%), followed by T4 tumors (29%).17% were metastatic immediately with predominant hepatic localizations (37.6%). It was Invasive carcinoma of no special type in 82.3% of cases, with predominance of SBR grades II and III (96%). Hormone receptors were positive in 68% of cases and HER2 overexpressed in 29 % of cases. 218 patients underwent surgery, which was radical in 68% and conservative in 21%. 149 had a locoregional irradiation. 71% received adjuvant chemotherapy with predominance of FAC60 protocol (35%). Hormonotherapy was prescribed in 78% of cases with positive hormone receptors and trastuzumab in 73.8 % of patients overexpressing HER2. After a median follow-up of 8.1 months, 41.4% had relapses. Overall survival at 3 years was 70% and the relapse free survival was 62%. Our study joins the data in the literature advocating more advanced forms and worse prognosis of breast cancer in young patients.

## ملخص

يعرف سرطان الثدي لدى المرأة الشابة ارتفاعا مستمرا الهدف من هذا العمل تحليل الخصائص الوبائية والسريرية والعلاجية لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة تحت 40 عاما ثم هذا من خلال دراسة ممتدة على مدى 30 شهرا اعتبارا من 4 جويلية 2019 الى 21 ديسمبر 2021 بمصلحة الانكولوجيا بالمستشفى الجامعي ابن باديس بقسنطينة حيث قمنا بإحصاء 92 اصابة لدى المريضات التي لا تقل اعمارهم عن 40 سنة , بلغ تردد سرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت 40 سنة الى 15,94% , ومتوسط العمر 35 , 34 سنة كما بلغت نسبة النساء ذوات طفلين او اقل او بدون اطفال 60 % مع تسجيل تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي لدى 40% منهن , وهذا وقد كان الفحص الذاتي بنسبة 72% , وكانت الاورام المصنفة T2 الاكثر شيوعا.

35% تليها الاورام المصنفة T4 30 % بلغت نسبة انتشار المرض 13 % مع غالبية المواقع العظم 40 % والكبد 39 % كانت هناك هيمنة للسرطان المتغلغل من نوع غير محدد بنسبة 80 % وكذلك هيمنة الدرجات و3 من مسلم SBR بنسبة 80 % كانت مستقبلات الهرمون ايجابية لدى 50 % من الحالات .

بينما بلغت نسبة HER2 الايجابية 26 % هذا وقد خضعت 71 مريضة لعملية جراحية منها 75 % استئصالية و2 % محافظة , تلقت بعدها 69 مريضة علاجا اشعاعيا بينما استفادت 71 % من العلاج الكيماوي المساعد مع غلبه بروتوكول 4AC/4T 60 % تم وصف العلاج الهرموني بنسبة 46 % من الحالات ذات مستقبلات الهرمون ايجابية , وكذلك التراستوزوماب بنسبة 26 % من الحالات ذات HER2 ايجابية بعد متوسط متابعة قدرها 3 سنوات بلغت نسبة الانتكاسات 66 % وبلغ معدل البقاء على قيد الحياة بعد 3 سنوات 86% . و في الاخير يعتبر سرطان الثدي لدى المرأة الشابة الاكثر سيئا من بين السرطانات

الكلمات المهمة: سرطان الثدي, المرأة الشابة, ارتفاعا مستمرا, السيئ من بين السرطانات