

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de

Master

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Intitulé :

Etude rétrospective du cancer du sein traité par chimiothérapie chez la femme en âge de procréation dans la wilaya de Sidi bel Abbès

Présenté par : Melle SAME Imene

Devant le jury composé de

Présidente de jury : Pr BENDAHMENE Malika

Professeur (UDL Sidi Bel Abbès)

Examinatrice : Dr MEHIDA Hayet

MCA (UDL Sidi Bel Abbès)

Examineur : Dr BENALIA Abdelkrim

MCB (UDL Sidi Bel Abbès)

Encadreur : Dr BENCHIHA Nawel Nassima

MCB (UDL Sidi Bel Abbès)

Co-Encadreur : Dr YOUSFATE Khira

MCA (UDL Sidi Bel Abbès)

Année universitaire 2020 – 2021

Remerciements

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à mon encadreur **Dr.BENCHIHA Nawel Nassima** pour sa présence durant la réalisation de ce travail, son engagement dans toutes les étapes de mon encadrement, sa compétence, sa rigueur scientifique, ses précieux conseils et ses remarques constructives. Qu'elle trouve ici l'assurance de ma profonde gratitude et immense respect.

J'exprime tous mes remerciements à mon co-encadreur **Dr.YOUSFATE Khira** chef de service Anesthésie–Réanimation de L'EHS Mère-Enfant de Sidi Bel Abbés pour son accueil chaleureux, son soutien, sa précieuse aide et ses compétences scientifiques.

A Madame la présidente **Dr.BENDAHMENE Malika**, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de mon mémoire de fin d'étude. Qu'elle reçoive l'expression de ma profonde considération.

A Madame **Dr. MEHIDA Hayet** , pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de lire et d'évaluer ce travail.

A Monsieur **Dr. BENALIA Abdelkrim**, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être membre de jury .

Mes remerciements s'adressent également aux médecins oncologues **Dr.LABAYIR et Dr.BENSID** de L'EHS Mère-Enfant de Sidi Bel Abbés pour leur accueil chaleureux , leur aide et soutien pour mener à bien ce travail .

En fin je ne pourrais terminer ces remerciements sans une pensée à l'ensemble des enseignants qui sont l'origine de tout mon savoir

Dédicace

Louange à ALLAH tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Je dédie ce travail

A mes très chers parents qui ont été présents et ils m'ont soutenu depuis le jour de ma naissance jusqu'à l'instant et qui m'ont toujours encouragé.

Que dieu vous protège et vous prête une bonne santé et longue vie.

A mes merveilleuses sœurs Amel et Asmaa

Je vous serai toujours reconnaissante pour votre soutien et vos encouragements qui m'ont toujours été d'un grand réconfort.

Avec mon grand amour je vous dédie ce travail en vous souhaitant une vie pleine de joie, de réussite et surtout de santé.

A mes tantes et mes oncles, mes cousins et cousines

Je vous remercie pour votre aide et soutien.

A tous les membres des familles SAME et KOUDACHE

A mes amies et collègues qui m'ont toujours encouragé

A toute la promotion de biologie et physiologie de la reproduction 2020-2021.

Résumé

Contexte et objectif : le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme. Les traitements de la chimiothérapie peuvent altérer la fonction de reproduction des femmes en âge de procréation atteintes d'un cancer du sein . L'intérêt de notre travail est d'étudier les facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein en post-traitement par chimiothérapie néoadjuvante (CTN) et par chimiothérapie adjuvante (CTA). Une étude de la réponse au traitement par la CTN suivie d'une étude de survie, ont été menées. Enfin, une étude de l'impact du traitement chimiothérapique sur la fonction de la reproduction chez les femmes en âge de procréer a été réalisée.

Matériels et méthodes : une étude transversale rétrospective s'étant de janvier 2015 à Mai 2021, elle concerne 470 patientes présentant un cancer du sein opérable au niveau du centre de lutte contre le cancer (CLCC) et du service de gynécologie-obstétrique et de grossesse à haut risque (GHR) de L'EHS Mère-Enfant de la wilaya de Sidi Bel Abbès. 355 d'entre elles ayant reçu une CTA et 115 traitées par CTN dont 18 patientes présentant un cancer du sein jeune. 50 patientes ayant un âge ≤ 50 ans, avaient été étudiées pour élucider l'effet des drogues de ces approches thérapeutiques sur la fertilité de la femme dans la wilaya de Sidi Bel Abbès.

Résultats : Les patientes sous CTA ont une moyenne d'âge supérieure à celles traitées par CTN (52.07 ± 0.64 vs 48.73 ± 0.96). La population avec CTN présente respectivement de plus forts taux de récurrence et de décès comparés à celles traitées par CTA (21.7% et 26.1% contre 3.1% et 2.8%). En réponse à la CTN, les patientes avec RH+ comparées à celles présentant des RH- avaient à 5 ans, un meilleur taux de survie globale (SG) (78.5% vs 60% , $p=0.03$) et de SSR ($p=0.005$) . Le taux de SG et de survie sans récurrence (SSR) chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire négatif par rapport à celui des patientes ayant un envahissement ganglionnaire positif était significativement meilleur (80% vs 64.3% $p= 0.009$, 70.6% vs 66% $p=0.018$ respectivement). Les patientes jeunes sous CTN avaient une SSR à 5 ans médiocre, comparée avec celles plus âgées ($p= 0.005$) . La ménopause chimio-induite et le cycle irrégulier étaient plus élevés chez la population CTA que le groupe CTN (20.6% et 23.5% contre 18.8% et 18.8% , $P =0.048$ respectivement) , les patientes qui ont reçu CTN comparées à celle du groupe CTA affiche respectivement un taux élevé d'aménorrhée et de cycle régulier (50% et 12.5% contre 44.1% et 11.8% , $P =0.048$ respectivement) .

Conclusion : La survie sans récurrence à 5 ans est médiocre chez la population jeune de notre échantillon, les méthodes de préservation de la fertilité doivent être utilisées chez les femmes en âge de procréation atteintes d'un cancer du sein avant le début du traitement afin de réduire l'impact de la chimiothérapie sur leurs réserves ovariennes.

Mots clés : Cancer du sein - chimiothérapie néoadjuvante – chimiothérapie adjuvante –survie – pronostic - fertilité.

Abstract

Background and Objective : breast cancer is currently the most common malignant tumour in women. Chemotherapy treatments may alter reproductive function of women of reproductive age with breast cancer .The aim of our work is to study the prognostic and predictive factors of breast cancer in post-treatment with neoadjuvant chemotherapy (NTC) and adjuvant chemotherapy (ACT). A study of the response to treatment by NTC followed by a survival study was conducted. Finally, a study of the impact of chemotherapy treatment on reproductive function in women of reproductive age was conducted.

Materials and methods : a retrospective cross-sectional study was conducted from January 2015 to May 2021, 470 patients with operable breast cancer admitted to the oncology department medical center for the fight against cancer (CLCC) and the department of Gynaecology-Obstetrics and High Risk Pregnancy (GHR) of Mother-Child EHS of the Wilaya of Sidi Bel Abbès, 355 of them received (ACT) and 115 treated with (NCT), including 18 patients with young breast cancer. 50 patients aged \leq 50 years, had been studied to elucidate the effect of drugs of these therapeutic approaches on the fertility of women in the wilaya of Sidi Bel Abbès.

Results : Patients with (ACT) have an average age higher than those treated with CTN (52.07 0.64 vs 48.73 0.96) .The (NCT) population has higher recurrence and death rates compared to those treated with (ACT) (21.7% and 26.1% respectively versus 3.1% and 2.8%) . In response to NTC, patients with hormonal receptor (HR+) compared to those with (HR-) were at 5 years , a higher rate of overall survival (OS). (78.5% vs. 60%, $p=0.03$) and DFS ($p=0.005$) . OS and DFS rates in patients with negative lymph node invasion compared to patients with positive lymph node invasion were significantly better (80% vs 64.3% $p= 0.009$, 70.6% vs 66% $p=0.018$ respectively) . Young patients who received (NCT) had poor SSR at 5 years compared to older patients ($p= 0.005$) . Chemo-induced menopause and irregular cycle were higher in the (ACT) population than in the (NCT) group (20.6% et 23.5% contre 18.8% et 18.8% , $P =0.048$ respectively) , patients who received CTN compared to the CTA group showed a high rate of amenorrhea and regular cycle, respectively (50% et 12.5% contre 44.1% vs 11.8% , $P =0.048$ respectively) .

Conclusion : Survival without recurrence at age 5 is poor among the young population in our sample ,fertility preservation methods should be used in women of reproductive age with breast cancer prior to starting treatment to reduce the impact of chemotherapy on their ovarian reserves.

Keywords : Breast cancer - neoadjuvant chemotherapy – adjuvant chemotherapy – survival – prognosis – fertility.

ملخص

الخلاصة و الهدف: سرطان الثدي هو حاليا أكثر الأورام الخبيثة شيوعا بين النساء . العلاج الكيميائي قد يؤثر على وظيفة الخصوبة لدى النساء المصابات بسرطان الثدي في سن الإنجاب . وتتمثل أهمية هذه الدراسة في التعرف على العوامل المساعدة على البقاء على قيد الحياة والعوامل التنبؤية لسرطان الثدي في مرحلة ما بعد العلاج بواسطة العلاج الكيميائي المساعد الجديد (CTN) و العلاج الكيميائي المساعد (CTA) وأجريت دراسة للاستجابة للعلاج المساعد الجديد (CTN) ثم دراسة للبقاء على قيد الحياة. و في الاخير، أجريت دراسة لأثر العلاج الكيميائي على الخصوبة لدى النساء في سن الإنجاب.

المواد و الطرق: تم انجاز دراسة بأثر رجعي عبر القطاعات من يناير 2015 إلى ماي 2021 على 470 مريضا مصابا بسرطان الثدي القابل للجراحة في قسم الأورام الطبية بمركز مكافحة السرطان (CLCC) وقسم أمراض النساء والتوليد والحمل المعرّض لخطر شديد (GHR) التابع لمنشأة الرعاية الصحية للأمهات والأطفال في ولاية سيدي بلعباس وتلقى 355 منهم العلاج الكيميائي المساعد (CTA) ، وتم علاج 115 منهم بواسطة العلاج الكيميائي المساعد الجديد (CTN) ، بمن فيهم 18 مصابة بسرطان الثدي اصغر سنا . ومن مجموع العينة ، تم اختيار 50 مريضا البالغين من العمر ≥ 50 عاما لدراسة تأثير العلاج الكيميائي على خصوبة النساء في ولاية سيدي بلعباس .

النتائج: أظهرت الجوانب المرضية اختلافا ملحوظا بين المجموعتين (CTA) و (CTN) . المرضى الذين تلقوا CTA كان لديهم متوسط أعمار أعلى من مجموعة CTN (52.07 ، 0.64 مقابل 48.73 ، 0.96). لدى CTN معدلات أعلى من التكرار والوفاة مقارنة بمجموعة CTA (21.7% و 26.1% على التوالي مقابل 3.1% و 2.8%). في مرحلة ما بعد العلاج بواسطة العلاج الكيميائي المساعد الجديد (CTN)، تم العثور لدى المرضى مع RH+ مقارنة بأولئك مع RH- ، معدل أعلى من SG (78,5% مقابل 60% ، $p = 0,03$) و SSR ($p = 0,005$) . كان معدل SG و SSR لدى المرضى الذين يعانون من غزو العقد الليمفاوية السلبي مقارنة بالمرضى الذين يعانون من غزو العقد الليمفاوية الإيجابي أفضل كثيراً (80% مقابل 64.3% عند 0,009 ، 70.6% مقابل 66% عند 0.018 على التوالي) . كان لدى المرضى الأصغر سنا الذين تلقوا العلاج الكيميائي المساعد الجديد (CTN) SSR اقل عند 5 سنوات مقارنة بكبار السن ($p=0,005$). كان انقطاع الطمث المبكر الناجم عن العلاج الكيماوي والدورة غير المنتظمة أعلى في مجموعة CTA مقارنة بمجموعة CTN (20.6% و 23.5% مقابل 18.8% و 18.8% ، $P = 0.048$ على التوالي) . وأظهر المرضى الذين تلقوا CTN مقارنة بمجموعة CTA معدل مرتفع من توقف الدورة الشهرية المؤقت والدورة المنتظمة، على التوالي (50% و 12.5% مقابل 44.1% و 11.8% ، $P = 0.048$).

الخلاصة: البقاء على قيد الحياة دون تكرار خلال 5 سنوات كان اقل لدى النساء الأصغر سنا . ينبغي استخدام طرق حفظ الخصوبة لدى النساء في سن الإنجاب المصابات بسرطان الثدي قبل البدء في العلاج للحد من أثر العلاج الكيميائي على المبيض.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي - العلاج الكيميائي الجديد - العلاج الكيميائي المساعد - البقاء على قيد الحياة - توقعات - الخصوبة .

TABLE DES MATIERES

RESUME

ABSTRACT

ملخص

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Introduction.....01

Partie 01 : Revue Bibliographique

Chapitre I: La glande mammaire normale03

I.1.Anatomie descriptive du sein03

I.2.Physiologie de la glande mammaire05

I.3.Système vasculaire du sein08

I.3.1.Vascularisation artérielle08

I.3.2.Vascularisation veineuse10

I.4.Réseaux lymphatiques 11

Chapitre II: Cancer Du sein13

II.1.Définition du cancer du sein et cancérogenèse mammaire13

II.2.Données épidémiologiques14

II.2.1.Incidence14

II.2.1.1. Dans le monde14

II.2.1.2. En Algérie16

II.2.2.Mortalité17

II.2.2.1. Dans le monde17

II.2.2.2. En Algérie18

II.3.Facteurs pronostiques du cancer du sein19

II.3.1.L'âge19

II.3.2.La taille tumorale19

II.3.3.Le Type histologique20

II.3.4.L'envahissement ganglionnaire21

II.3.5.Le grade histo-pronostique	21
II.3.6.Les récepteurs hormonaux	22
II.3.7.HER2	23
II.3.8.Marqueur de prolifération Ki67	24
II.4.Classifications des cancers du sein	25
II.4.1. La Classification TNM.....	25
II.4.2. La classification moléculaire.....	27
II.4.2.1.Sous types luminaux.....	28
II.4.2.2. Le sous type basal like	29
II.4.2.3.Le sous type HER2+	30

Chapitre III: Impact de la chimiothérapie sur la procréation et sur la survie.....31

III.1. La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein	31
III.1.1. Chimiothérapie néo-adjuvante.....	32
III.1.2. Chimiothérapie adjuvante	33
III.1.3. Effets indésirables de la chimiothérapie	34
III.2.Chimiothérapie et fertilité	35
III.2.1.Effets des traitements néo/adjuvants sur la fonction ovarienne	35
III.2.2.Téchniques de préservation de la fertilité	39
III.2.2.1.Suppression ovarienne par analogues de la Gn-RH	39
III.2.2.2.Cryopréservation de tissu ovarien	40
III.2.2.3.Cryopréservation ovocytaire	40
III.2.2.4.Cryopréservation embryonnaire	41
III.3.Chimiothérapie et grossesse	42
III.3.1.Tératogénicité des traitements néo/adjuvants sur la grossesse	42
III.4. Survie globale et survie sans récïdive post-traitement par chimiothérapie.....	42

PARTIE 02 : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES44

I. Matériels et méthodes	44
OBJECTIF	44
I.1.La population étudié	45
I.1.1.Critères d'inclusion	45

I.1.2.Critères d'exclusions	45
I.2.Le recueil des données	45
I.2.1.Paramètres étudiés	46
I.3.L'analyse des données	46
CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION	48
II.1 Etude descriptive de population.....	48
II.1.1 La prévalence des tumeurs mammaires selon l'âge	48
II.1.2 Répartition des patientes selon la localisation des tumeurs mammaires	49
II.1.3 L'âge de ménarchie	50
II.1.4 Fréquence des cas en fonction de la classification TNM	51
II.1.5 La répartition des tumeurs selon les types histologiques	52
II.1.6 La répartition des tumeurs selon le grade histologique	53
II.1.7 Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire	54
II.1.8 Fréquence des cas en fonction des récepteurs hormonaux (RO, RP)	55
II.1.8.1 Les récepteurs œstrogéniques	55
II.1.8.2 Les récepteurs de la progestérone	56
II.1.9. Fréquence des cas en fonction du statut de HER2	57
II.1.10. Répartition des cas selon le type chirurgicale	58
II.2 Etude analytique	59
II.2.1 Analyse des facteurs pronostiques et prédictifs à la chimiothérapie	59
II.2.1.1 Etude comparative des groupes de patientes traitées par CTN et par CTA en fonction des facteurs pronostiques de survie	61
II.2.1.2 Facteurs de réponse aux traitements comparés entre CTN et CTA	63
II.2.2 Etude de survie globale (SG) et de survie sans récurrence (SSR) en fonction des facteurs pronostiques chez le groupe traité par chimiothérapie néo-adjuvante	64
II.2.2.1 Survie en fonction des récepteurs hormonaux	64
II.2.2.2 Survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire	66
II.2.2.3 Survie en fonction de la taille de Tumeur	68
II.2.3 Analyse des catégories de métastases selon le statut de la survie globale	70
II.2.4 Réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante comparative chez le cancer du sein Jeune et âgé	71
II.2.4.1 Aspect comparatif de la CTN en fonction des facteurs histo-pathologiques	71

II.2.4.2 Analyse de survie en fonction de l'âge de diagnostic chez des patientes avec CTN.....	73
II.2.5 Etude de l'impact de la chimiothérapie sur la fertilité des patientes avec un cancer du sein.....	74
II.2.5.1 Analyse du cycle menstruel en réponse aux traitements comparés entre CTN et CTA.....	74
II.2.5.2 Analyse comparative en fonction de l'âge et de la ménarchie chez les patientes en age de procréation avec CTN et CTA.....	76
II.2.5.3 Analyse comparative du cycle menstruel en corrélation avec nombre d'envahissement ganglionnaire chez les patientes en age de procréation.....	77
II.2.5.4 Analyse comparative du cycle menstruel en corrélation au nombre d'envahissement ganglionnaire chez les patientes en age de procréation avec CTN et CTA.....	78
DISCUSSION	80
CONCLUSION	92
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	94
ANNEXE	111

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACI** : Aménorrhée chimio-induite
- ADN** : Acide désoxyribonucléique complémentaire
- AJCC** : American Joint Committee on Cancer
- AMH** : Hormone Anti Müllérienne
- ARN** : Acide Ribonucléique messenger
- BRCA**: Breast Cancer susceptibility
- CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant
- CISH** : Hybridation Chromogène In Situ
- CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant
- CTA** : Chimiothérapie Adjuvante
- CTN** : Chimiothérapie Néo-adjuvante
- CMF** : Cyclophosphamide-Méthotrexate -5-Fluorouracil
- CK** : Cytokératines
- E2** : Estradiol
- EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor
- FAC** : 5-Fluoro-uracile Adriamycine Cyclophosphamide
- FEC** : Fluorouracile , Epirubicine et Cyclophosphamide
- FISH** : Fluorescence In Situ Hybridization
- FIV** : Fécondation In Vitro
- FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante
- GATA-3** : GATA Binding Protein 3
- GH** : Hormone de croissance
- GGH**: Gamma-glutamyl hydrolase
- GRB7** : Growth Factor Receptor-Bound protein 7
- GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone
- HER2** : Humain Epithelial growth factor Receptor 2
- HPL** : Hormone Lactogène Placentaire Humaine
- IHC** : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique Mammaire

ISA : Incidence Standardisée selon l'Age

Ki-67 : Index de prolifération mitotique

LH : Hormone Lutéinisante

LAPTMB4 : Lysosomal Associated Protein Transmembrane 4B

MIB-1 : Mindbomb Homolog 1

P53 : Cellular tumor antigen

PRL : Prolactine

P4 : Progestérone

RE : Récepteur aux œstrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteur de la Progestérone

SBR : Scarff Bloom et Richardson

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récurrence

SISH :Hybridation in situ améliorée par l'argent

TNM : Tumor Node Metastasis

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Sein droit vue antérieure	03
Figure 02 : Coupe anatomique du sein	04
Figure 3 : Schéma d'un acinus	04
Figure 4 : Développement de la glande mammaire	05
Figure 5 : Vascularisation artérielle du sein	08
Figure 6 : Réseaux anastomotiques artériels	09
Figure 7 : Voies anastomotiques veineuses du sein	10
Figure 8 : Drainage lymphatique de la glande mammaire	12
Figure 9 : Les étapes de la cancérogénèse	14
Figure 10 : Les cancers les plus fréquents chez la femme	15
Figure 11 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde	16
Figure 12 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer en Algérie	17
Figure 13 : La répartition des décès pour les 10 cancers les plus courants en 2018 chez la femme	18
Figure 14 : Aspect histologique de carcinomes canaux infiltrants	22
Figure 15 : Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes et du récepteurs de la progestérone de carcinomes mammaires différents	23
Figure 16 : Tumeur exprimant fortement HER2	24
Figure 17 : Marquage immunohistochimique pour le Ki67	25
Figure 18 : Classification TNM des cancers du sein selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)	27
Figure 19 : Classification moléculaire du cancer du sein	28
Figure 20 : Cibles potentielles des traitements chimiothérapeutiques dans l'ovaire	36
Figure 21 : Action de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne	37
Figure 22 : La répartition de la tumeur mammaire selon les tranches d'âge.....	48
Figure 23 : Répartition du cancer du sein selon le siège de la tumeur.....	49
Figure 24 : La répartition du cancer mammaire en fonctions de la ménarchie.....	50
Figure 25 : Répartition du cancer du sein selon la classification TNM.....	51

Figure 26 : Répartition du cancer du sein selon le type histologique.....	52
Figure 27 : Répartition du cancer du sein selon le grade histologique SBR.....	53
Figure 28 : Répartition du cancer du sein selon l'envahissement ganglionnaire.....	54
Figure 29 : Répartition du cancer du sein selon l'expression des récepteurs (RO).....	55
Figure 30 : Répartition du cancer du sein selon l'expression des récepteurs (RP).....	56
Figure 31 : Répartition du cancer du sein selon le statut de HER2.....	57
Figure 32 : Répartition du cancer du sein selon le type chirurgicale.....	58
Figure 33 : Corrélation du temps de survie globale et de la survie sans récurrence en fonction du nombre de ganglions envahis, chez les patientes traitées par CTN	62
Figure 34 : Analyse de Survie en fonction du statut des récepteurs hormonaux positif (RH+) ou négatif (RH -) évalué après CTN	65
Figure 35 : Analyse de Survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire répartie en groupes de ganglions positifs (N+) ou ganglions négatifs (-) évalué après CTN	67
Figure 36 : Analyse de Survie en fonction de la taille de tumeur répartie en trois catégories (T2-T3-T4) évalué après CTN	69
Figure 37 : Analyse de survie sans récurrence en fonction de l'âge de diagnostic chez des patientes après chimiothérapie.....	73
Figure 38 : Analyse des catégories de cycle menstruel en corrélation avec nombre d'envahissement ganglionnaire.....	77
Figure 39 : Analyse du cycle menstruel en catégorie avec type de chimiothérapie CTA versus CTN en corrélation au nombre d'envahissement ganglionnaire	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Niveaux des lymphonœuds axillaires	12
Tableau II : Risque d'invasion axillaire en fonction de la taille tumorale	20
Tableau III : Survie en fonction du grade SBR.....	22
Tableau IV : Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein.....	31
Tableau V : Risque d'aménorrhée sous chimiothérapie.....	38
Tableau VI : Aspects clinico-pathologiques comparés entre les groupes avec CTN et avec CTA.....	59
Tableau VII : Traitement chirurgical, récurrence et décès en réponse à la CTN et à la CTA...63	
Tableau VIII : Aspect comparatif des catégories de métastases selon le statut de la survie globale.....	70
Tableau IX : Taux de réponse pathologique, récurrence et décès en fonction de l'âge de diagnostic après chimiothérapie néo-adjuvante.....	71
Tableau X : Profil du cycle menstruel en réponse aux traitements chimiothérapeutiques néo-adjuvants et adjuvants des femmes en âge de procréation.....	74
Tableau XI : Comparaison analytique des patientes en âge de procréation traitées par chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante en fonction de l'âge et de la ménarche.....	76

Introduction

Le cancer du sein occupe, aujourd'hui, une place primordiale en cancérologie (**Morère et al., 2007**). C'est le cancer le plus fréquent chez les femmes devant le cancer colorectal et le cancer du poumon (**Ferlay et al., 2013**). Son incidence est en nette progression dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie, due à l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption d'un certain mode de vie occidental (**Henaoui et Meguenni, 2020**). La mortalité par cancer du sein tend à diminuer ces dernières années. Malgré cela, le cancer du sein demeure la première cause de mortalité par cancer chez les femmes et reste donc un réel problème de santé publique (**Jéhannin-Ligier et al., 2018**).

En Algérie, le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente et la première cause de mortalité par cancer chez la femme. C'est une maladie complexe et hétérogène. Cette hétérogénéité se retrouve au niveau histologique, phénotypique et moléculaire (**Guedouar et al., 2020**). L'approche diagnostique et thérapeutique a considérablement évolué au cours des 20 dernières années qu'il s'agisse des effets du diagnostic précoce systématisé ou de la meilleure connaissance des processus biologiques oncogéniques permettant l'émergence de nouvelles voies thérapeutiques (**Daly-Schweitzer, 2008**).

Les cancers du sein touchent environ un quart des femmes en âge de procréer dans le monde (**Amaadour et al., 2020**). Le cancer du sein de la femme en âge de procréer a des caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques propres. Il est souvent corrélé à une survie inférieure et à des taux de récurrence supérieurs par rapport à leurs homologues plus âgées. Il représente un problème particulier compte tenu des enjeux médicaux et affectifs majeurs que ce diagnostic engendre, surtout par la mise en jeu de la fertilité des patientes (**Boufettal et al., 2010**). Le choix de la chimiothérapie en adjuvant (CTA) ou néo-adjuvant (CTN) doit être guidé par le type histologique de la tumeur, le stade de la tumeur et les comorbidités de la patiente. Les indications de chimiothérapie sont fonction des différents facteurs prédictifs et/ou pronostiques. Les femmes jeunes, du fait de la préservation de la fertilité en vue d'une grossesse et/ou d'un allaitement post chimiothérapie, font l'objet d'une prise en charge différente de celle d'une patiente plus âgée en ménopause (**Deluche et Pierga, 2019**).

Les traitements de la chimiothérapie peuvent altérer la fonction de reproduction (appareil gynécologique, gamétogenèse, qualité des gamètes, fonction endocrine, sexualité). L'âge de la première grossesse étant de plus en plus tardif, certains traitements anticancéreux sont mis en place chez des patientes n'ayant pas achevé ou accompli leur projet de grossesse. La possibilité de mener à bien un projet parental chez les patientes traitées pour un cancer est un élément majeur de leur qualité de vie (**Lee et al., 2006**).

Nous nous sommes intéressés au cours de notre travail, à étudier les caractéristiques clinico-histologiques et thérapeutiques du cancer du sein et les facteurs pronostiques de survie et prédictifs du cancer du sein en post-traitement par chimiothérapie Néo-adjuvante et par chimiothérapie Adjuvante. Des études de survie et de réponse au traitement, ont été menés. Afin d'apprécier l'impact du traitement chimiothérapique sur la fonction de la reproduction chez les femmes en âge de procréer, une étude rétrospective sur des patientes avec un cancer du sein opérable a été réalisée.

Les objectifs assignés à ce travail sont de :

- Comparer les groupes de patientes traités séparément par CTN et par CTA en fonction des facteurs pronostiques, de la récurrence et du décès.
- Etudier la survie chez les patientes traitées par CTN
- Apprécier l'effet de la CTN chez le cancer du sein jeune.
- Etudier l'impact du traitement chimiothérapique sur la fertilité des patientes en âge de procréation.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I: La glande mammaire normale

Chapitre I : La glande mammaire normale

I.1. Anatomie descriptive du sein

Les seins sont des glandes lactifères qui tiennent chez la femme un rôle très important et assurant la production de lait après l'accouchement. Ils sont riches en neurorécepteurs et en récepteurs hormonaux qui en font une zone érogène. Le sein est une unité cutanée et glandulaire qui se développe à partir de la crête mammaire, d'origine ectodermique excepté son stroma et ses vaisseaux (**Kamina, 2009 ; Butler *et al.*, 2014**). Ils sont situés sur la partie antérieure du thorax, de forme conique ou hémisphérique, avec la moitié inférieure qui est plus arrondie et saillante que la moitié supérieure. L'extrémité du sein se termine par un disque cutané pigmenté de taille variable appelé l'aréole. Celle-ci entoure un relief cylindrique appelé le mamelon. L'aréole et le mamelon constituent la plaque aréolo-mamelonnaire (**Cassin, 2013**)(figure 1).

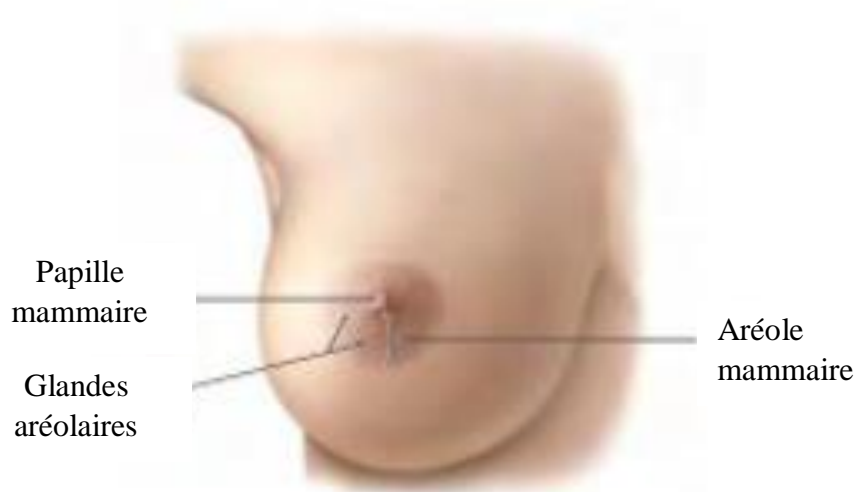


Figure 1 : Sein droit vue antérieure (**Gilroy et Macpherson, 2017**)

Sur le plan interne le sein est constitué de la glande mammaire, recouverte d'un plan cutané et d'un stroma conjonctif contenant du tissu adipeux (**Schulte *et al.*, 2016**) (figure2). La glande mammaire repose sur le plan musculo-fascial thoracique et présente un prolongement axillaire. C'est une glande tubulo-alvéolaire entourée d'un stroma de tissu conjonctif. Elle est attachée à la partie profonde du derme par des travées conjonctives appelées ligaments de Cooper. La glande est divisée par des septums interlobaires en lobes. Chaque lobe, subdivisé par des septums interlobulaires en 15 à 25 lobules, est drainé par un conduit lactifère qui présente près de son ostium papillaire une dilatation, le sinus lactifère.

Chaque conduit lactifère se divise par dichotomie en conduit lactifères collecteurs des alvéoles glandulaires d'un lobule. La paroi du système lactifère est constituée d'une couche de cellules épithéliales cubiques sécrétantes et d'une couche de myo-épithéliocytes stellaires à activité contractile. L'ensemble se disposant sur une membrane basale (Kamina, 2013 ; Tardivon,2014) (figure3).

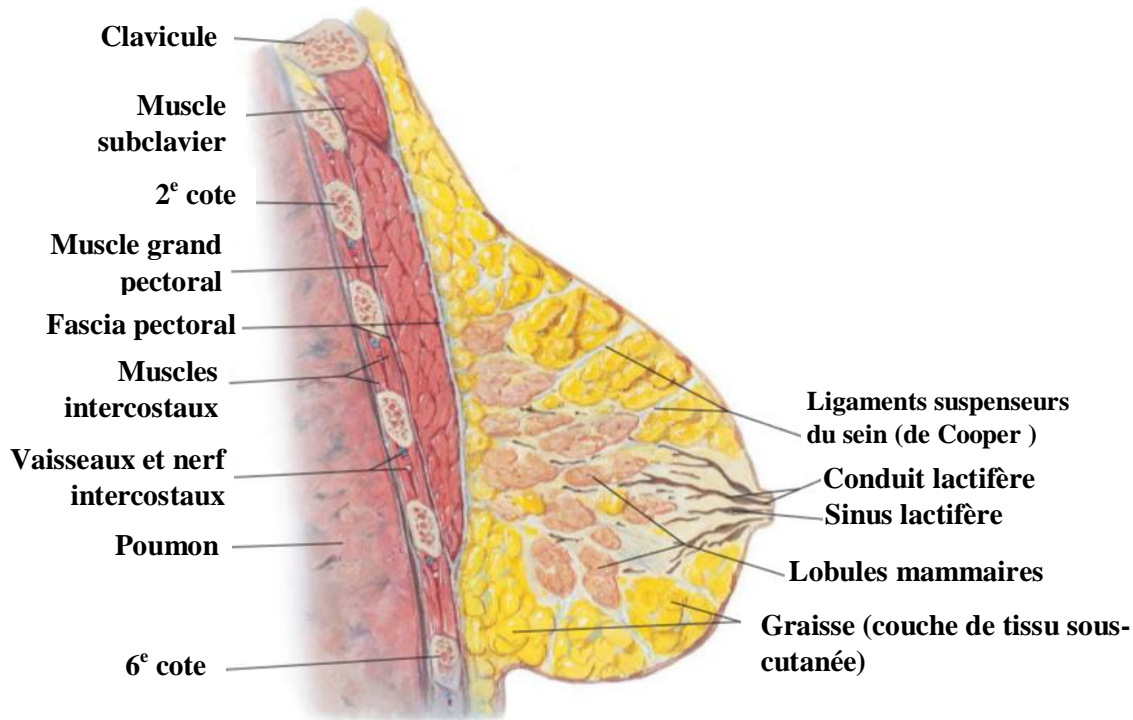


Figure 2 : Coupe anatomique du sein (Netter, 2015) .

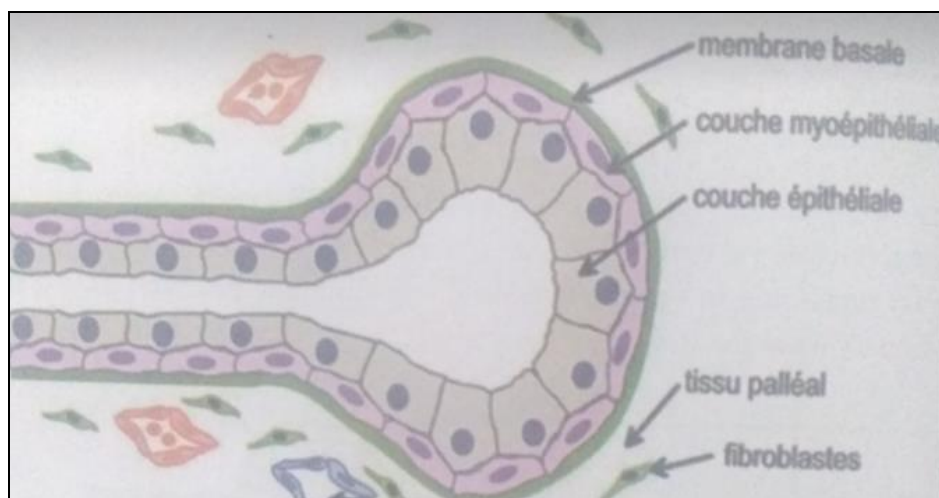


Figure 3 : Schéma d'un acinus (Brahmi, 2014) .

I.2. Physiologie de la glande mammaire

Tout au long de la vie, le sein de la femme est sujet à des modifications structurales et fonctionnelles considérables et tout particulièrement lors de la puberté, la gestation, la lactation, l'involution et la ménopause. Son activité normale étant sous la dépendance de nombreuses hormones (Stevens *et al.*, 2004) (figure 4).

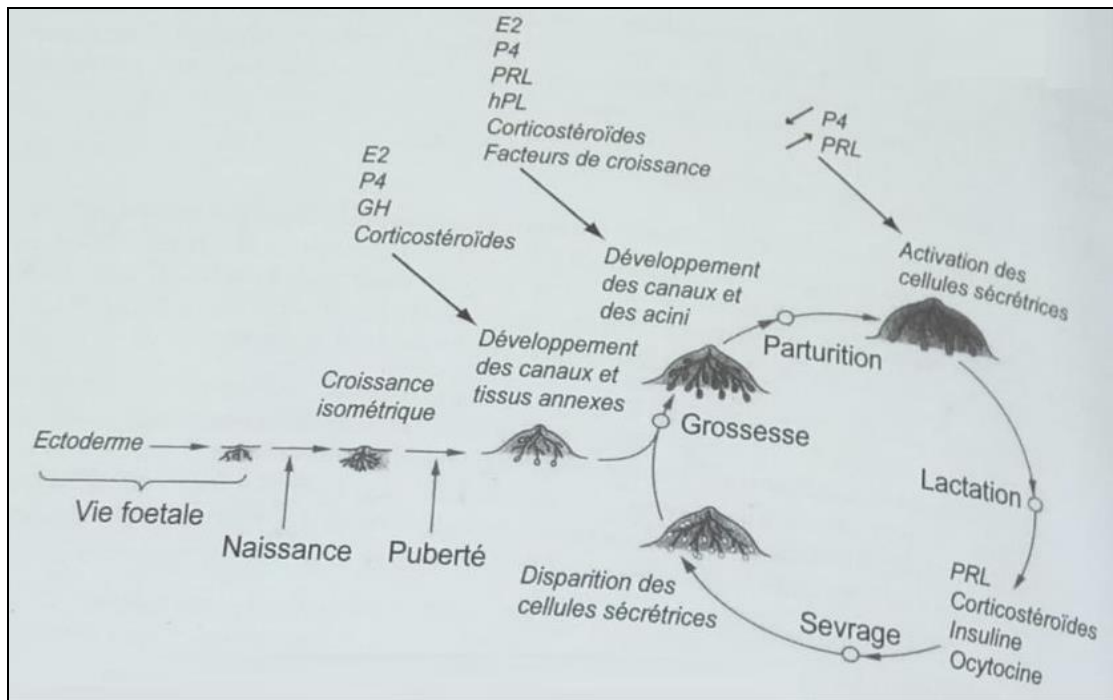


Figure 4 : Développement de la glande mammaire (Dadoune, 2006) .

A la naissance, les ébauches mammaires sont presque entièrement constituées de canaux lactifères et ne contiennent pas d'alvéoles. Les glandes mammaires entrent en phase quiescente jusqu'à la puberté (Heffner, 2003).

Pendant la période prépubère le développement du sein suit principalement la croissance du corps, puis juste avant la puberté, une expansion plus rapide des canaux lactifères. Sous l'effet des œstrogènes et l'hormone de croissance, le sein subit plusieurs phases de développement. Le tissu glandulaire se développe par la croissance et la ramification des canaux qui s'étendent dans le coussin de tissu adipeux et par la formation de petits bourgeons qui deviendront des alvéoles. L'aréole et le mamelon grossissent et foncent. C'est le développement pubertaire de la glande mammaire (Beaudry et Chiasson, 2006) .

Pendant le cycle menstruel l'état des seins se modifie en liaison avec les variations du taux des hormones stéroïdes, les canaux galactophores se modifient au moment de l'ovulation. A la fin de la phase folliculaire le stroma conjonctif s'hydrate et les seins sont gonflés, ils retrouvent leur volume normal lorsque les menstruations surviennent (**Orsini et Pellet, 2005**).

Au cours de la grossesse les lobules augmentent en nombre et en dimension, le sein est ainsi augmenté de volume. L'extrémité des canaux bourgeonne, formant les acini. Sous l'effet des œstrogènes, l'extrémité des conduits lactifères prolifère et le stroma conjonctif s'œdématisé. La progestérone induit une différenciation des alvéoles lactifères. Les œstrogènes et la progestérone sensibilisent le sein aux influences de nombreuses hormones, en particulier la prolactine, l'insuline, les glucocorticoïdes, l'hormone lactogène placentaire humaine (HPL). Le fort taux de progestérone inhibe la lactation par un rétrocontrôle sur l'hypophyse au début de la grossesse. Dès le 3^e mois de la grossesse, il se produit une première sécrétion mammaire réduite dénommée colostrum. Cette sécrétion a une action nutritionnelle et laxative. Elle est riche en protéines, lactose et immunoglobulines. En fin de la gestation la structure canaliculaire se transforme en un ensemble tubulo-alvéolaire qui représente 90% de la masse cellulaire (**Michelin, 2002 ; Dadoune, 2006 ; Kamina, 2013**).

La prolactine stimule le déclenchement et le maintien de la lactation au cours du post-partum. Elle fait intervenir plusieurs mécanismes, la mammogénèse qui est la croissance et le développement de la glande mammaire, cette phase se caractérise par le développement des canaux galactophores qui s'allongent et se ramifient, la formation des acini, la diminution du tissu interstitiel de telle sorte que les vaisseaux se trouvent en contact avec le tissu fonctionnel. Elle est stimulée principalement par les hormones sexuelles en association avec la prolactine et le lactogène placentaire humain. Le deuxième mécanisme est la lactogénèse est déclenchée par la prolactine agissant sur la glande mammaire et stimule la sécrétion lactée en dehors de tout facteur nerveux, même la succion. Puis succède la galactopoïèse, qui permet le maintien de la production lactée, nécessite à la fois de la prolactine et de l'ocytocine (**Kierszenbaum, 2006 ; Brahmi, 2014**).

Les tétées stimulent la lactation grâce à un réflexe neurohormonal partant des terminaisons nerveuses du mamelon, qui provoque par voie réflexe via le télencéphale et l'hypothalamus, la libération d'hormones hypophysaires. La libération d'hormones par l'adéno-hypophyse est l'expression du réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation.

La libération d'hormones par la neurohypophyse est l'expression du réflexe neuroendocrinien d'éjection du lait. Le réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation déclenché par la tétée provoque l'augmentation des concentrations plasmatiques de la prolactine qui agit directement sur la cellule mammaire et sur le rein favorisant la réabsorption de l'eau nécessaire à la sécrétion lactée. Le réflexe neuroendocrinien d'éjection du lait comporte une voie ascendante nerveuse et une voie descendante humorale. Les neurones ocytocinergiques de l'hypothalamus libèrent l'ocytocine dans la neurohypophyse. L'hormone passe dans le sang et gagne la glande mammaire où elle se fixe sur les récepteurs membranaires des cellules myoépithéliales disposées autour des acini et des canaux galactophores. La contraction des cellules myoépithéliales induite par l'ocytocine comprime les acini et élargit les canaux, permettant l'écoulement du produit lacté (**Samain et Diemunsch, 2009 ; Dadoune, 2006**)

L'allaitement ralentit la reprise de l'activité hypothalamo-hypophyso-ovarienne, du fait de l'action inhibitrice des endorphines libérées au niveau central par la stimulation nerveuse induite par la tétée. Après le sevrage, le tissu acineux est remplacé par du tissu adipeux, les cellules acineuses différenciées disparaissent par apoptose. Puis les fibroblastes, les cellules myoépithéliales et la lame basale disparaissent. Les modifications de la matrice cellulaire, dues à l'action des métalloprotéinases, participent au remodelage de la glande. Après la dégénérescence du tissu, la glande mammaire est envahie par des lymphocytes et des macrophages (**Dadoune, 2006**).

Pendant la période ménopausique les acini disparaissent progressivement. Les lobules adipeux se réduisent ensuite et le sein devient une masse fibreuse parsemée de quelques arborisations réduites de canaux excréteurs (**Brettes, 2007**).

L'apoptose peut être déclenchée par de nombreux stimuli représentés par la déprivation hormonale (ménopause), le vieillissement cellulaire, les facteurs médicamenteux (la chimiothérapie, les anti-estrogènes). L'eutrophie mammaire dépend de l'équilibre entre les phénomènes de prolifération, de différenciation et d'apoptose. Toute rupture de cet équilibre peut favoriser la croissance tumorale. L'estradiol qui favorise la prolifération épithéliale et s'oppose à l'apoptose peut être un promoteur de la tumorigénèse (**Brahmi, 2014**).

I.3.Système vasculaire du sein

Le sein est un organe hautement vascularisé l'aréole est le centre vasculaire du sein, point de convergence des branches artérielles et point de départ des efférents veineux. Le sang artériel y amène tous les nutriments. Un système veineux parallèle au système artériel assure l'évacuation des déchets sanguins du sein (**Beaudry et Chiasson, 2006 ; Kamina, 2009**) .

I.3.1.Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle de la glande mammaire (figure 5) est assurée par les rameaux perforants de l'artère thoracique interne, des branches de l'artère thoracique latérale et des branches directes provenant des artères intercostales (**Schulte et al.,2016**).

Elle est à la fois cutanée et glandulaire, et comprend :

- Un réseau cutané sous-dermique qui est à l'origine d'une vascularisation très étendue de la peau et d'anastomoses entre les branches cutanées venues des artères thoracoacromiale , suprascapulaire et sous scapulaire .Ce réseau émet des artères perforantes qui cheminent a la face profonde de la région mammaire , pénètrent dans les ligaments de cooper pour se réunir avec les branches des artères préglандаires ,
- Un réseau préglандаire provenant de deux sources principales : un pédicule supéroexterne constitué par l'artère externe principale correspondant à l'artère thoracique latérale. et un pédicule interne constitué de branches de division de l'artère thoracique interne.
- Un réseau rétroglандаire : les artères postérieures qui sont issues des 3^e , 4^e , 5^e et 6^e artères intercostales et abordent la face postérieure de la glande est vascularisée aux dépens du système antérieur par les artères glandulaires qui suivent les travées conjonctives interlobaires et périgalactophoriques (**Chavoïn,2012**) .

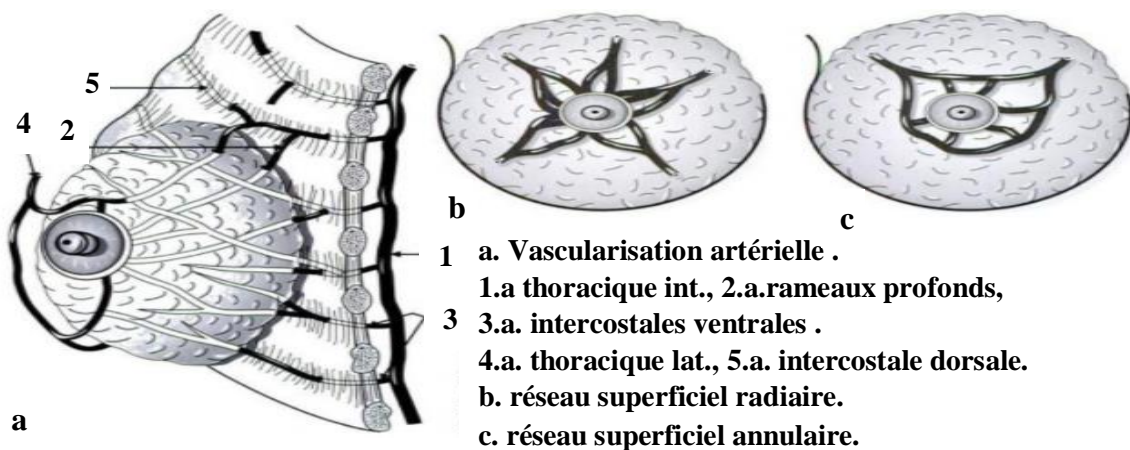


Figure 5 : Vascularisation artérielle du sein (**Brettes, 2007**).

La distribution artérielle (figure 6) se résume à trois plexus artériels :

Le plexus artériel mammaire, d'origine intercostale, il donne les plexus péri-alvéolaires et des rameaux mamelonnaires et aréolaires

Le plexus artériel pré mammaire, situé sur la glande mammaire , s'anastomose avec les plexus cutané et mammaire

Le plexus artériel cutané, forme sous l'aréole et le mamelon un réseau plus dense, les plexus aréolaire et mamelonnaire (**Kamina, 2009**) .

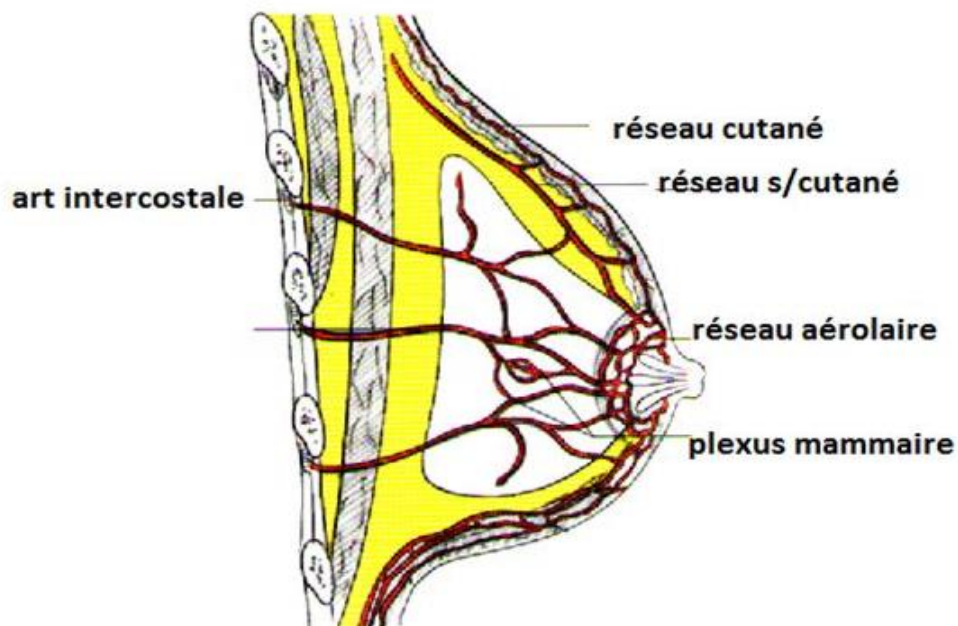


Figure 6: Réseaux anastomotiques artériels (**Kamina, 2009**) .

I.3.2. Vascularisation veineuse

Le trajet veineux est important à connaître car il représente la voie rapide des métastases par embolie carcinomateuse (**Brahmi, 2014**) (figure 7).

- Le Réseau veineux superficiel : Il est constitué par un cercle péri-mamelonnaire quasi constant qui se draine vers les veines jugulaires externes, céphaliques et sous cutanées de l'abdomen. Les veines sous cutanées sont situées au-dessus du fascia pré mammaire.
- Le Réseau veineux profond : Il est anastomosé au précédent et se dégage de la face postérieure de la glande vers trois direction de drainage : Le drainage médial aboutit aux veines thoraciques internes. Elles communiquent directement avec les capillaires pulmonaires et constituent une voie métastatique vers le poumon. Le drainage latéral s'effectue par les veines thoraciques latérales dans la veine axillaire. Le drainage postérieur s'effectue par les veines intercostales postérieures, affluents du système des veines azygos et hémiazygos qui cheminent le long des faces latérales des corps vertébraux et rejoignent la veine cave supérieure. Cette voie représente la voie des métastases pulmonaires, osseuses, et ovariennes (**Brettes, 2007**).

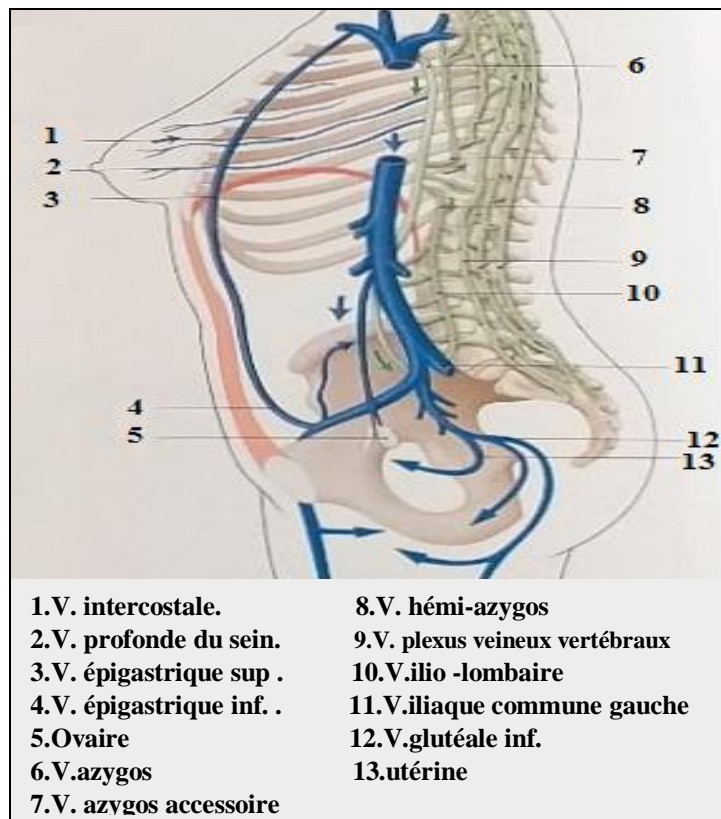


Figure 7 : Voies anastomotiques veineuses du sein (**Kamina, 2009**)

I.4.Réseaux lymphatiques

Le sein est une «éponge» gorgée de vaisseaux lymphatiques qui vont drainer la lymphe dans différentes direction (**Tardivon,2014**). La connaissance du drainage du sein est essentielle aussi bien pour l'appréhension des complications chirurgicales que pour la compréhension de l'histoire naturelle des atteintes carcinologiques du sein .Il existe trois réseaux lymphatiques :

- Le réseau cutané superficiel, forme dans la couche profonde du derme, un riche réseau dermique d'autant plus développé qu'on se rapproche du mamelon .A la périphérie du sein, il s'anastomose avec les lymphatiques cutanés des régions voisines (thorax, cou, paroi abdominale) . Il se draine vers les collecteurs axillaires.
- Le réseau profond glandulaire, est constitué par des sacs lymphatiques péri-lobulaires qui se drainent dans les canaux lymphatiques situés dans les espaces interlobaires. Ces canaux interlobaires aboutissent au réseau sous-aréolaire et dans les collecteurs rétromammaires.
- Le réseau sous-aréolaire, constitué de conduits plus gros et valvulés, forme le centre anastomotique principal entre le réseau cutané et le réseau de la glande mammaire (**Chavoin,2012 ; Brettes, 2007**) .

Divers voies de drainage de la glande mammaire sont à distinguer (figure 8). La voie des nœuds lymphatiques axillaires (en direction latérale, vers la fosse axillaire) chemine à travers les stations relais que sont : les nœuds lymphatiques pectoraux, les nœuds lymphatiques axillaires superficiels, les nœuds lymphatiques paramammaires, les nœuds lymphatiques centraux, apicaux et supraclaviculaires. Une autre voie possible du drainage est représentée par les espaces intercostaux avec leurs voies de drainage intercostales. Ici la lymphe passe par : les nœuds lymphatiques parasternaux, les nœuds lymphatiques intercostaux, les nœuds lymphatiques axillaires et interpectoraux (**Bommas et al., 2008**).

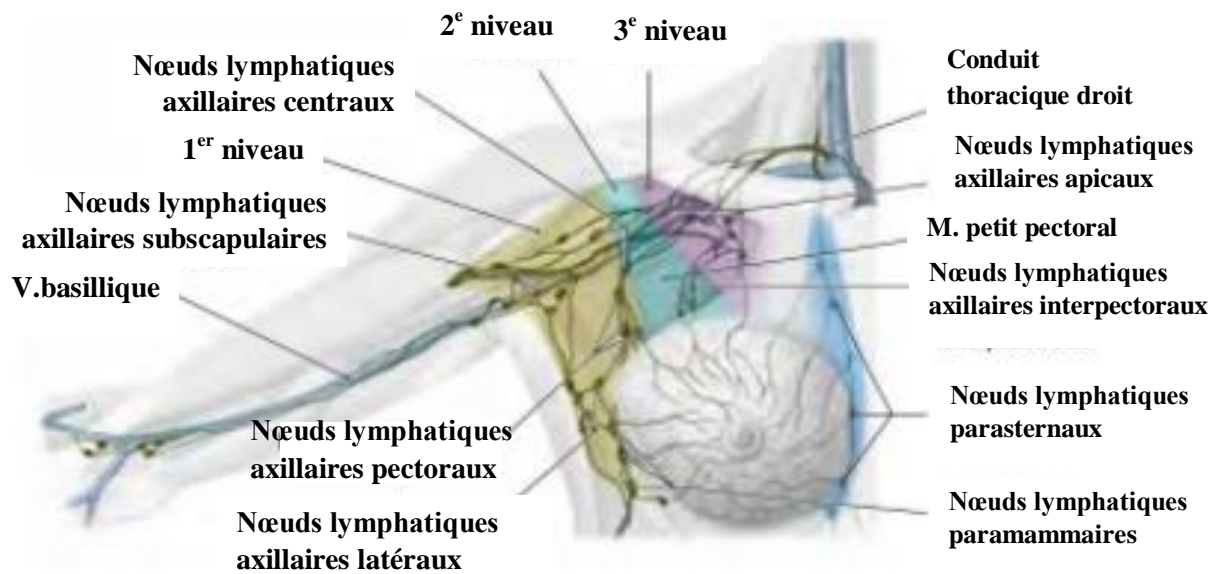


Figure 8 : Drainage lymphatique de la glande mammaire (Schulte *et al.*,2016)

Environ 75 % du drainage lymphatique du sein passe par les lymphonœuds axillaires. Les nœuds lymphatiques axillaires sont divisés en niveaux (Hansen et Kamina,2019; Schulte *et al.*,2016) (Tableau I) .

Tableau I : Niveaux des lymphonœuds axillaires (Gilroy et Macpherson, 2017) .

Niveau		Position	Lymphonœuds (Lnn.)
I	Groupe axillaire inférieur	Latéral par rapport au muscle petit pectoral	Lnn. axillaires pectoraux
			Lnn. Axillaires subscapulaires
			Lnn. axillaires huméraux
II	Groupe axillaire moyen	Autour du muscle petit pectoral	Lnn.centraux
			Lnn. axillaires interpectoraux
III	Groupe axillaire supérieur	Médial par rapport au muscle petit pectoral	Lnn. axillaires apicaux

Chapitre II: Cancer du sein

Chapitre II : Cancer Du sein

II.1.Définition du cancer du sein et cancérogenèse mammaire

Les cellules qui constituent les différents tissus de l'organisme naissent et meurent de façon à maintenir la forme, et les fonctions propres à chaque organe ou système. La prolifération des cellules est régulée par les programmes génétiquement définis de chaque type cellulaire et par les contacts avec les autres cellules. Le propre du cancer est de briser cette harmonie (**Scotté et al.,2002**). Le cancer du sein est lié à des interactions entre de multiples facteurs environnementaux et génétiques. C'est à partir des unités fonctionnelles terminales ductulo-lobulaires que se développe la majorité des lésions pathologiques mammaires. Il en existe une grande variété selon leur prédominance sur le tissu conjonctif ou sur le tissu épithélial (**Mignotte, 2011**). La tumeur mammaire est une prolifération maligne de cellules épithéliales bordant les canaux ou les lobules du sein appelés respectivement carcinome canaux ou lobulaires. S'il y a une effraction de la membrane basale, séparant l'épithélium du tissu conjonctif, ces carcinomes sont dits infiltrant. Dans le cas contraire, ils sont dits carcinome in situ ou intra-canaux (**Meunier,2010**).

La cancérisation de l'épithélium de recouvrement des canaux galactophores est le point de départ du cancer du sein dans plus de 95% des cas, on appelle ces cancers les épithéliomas. Les 5% restants représentent des lésions néoplasiques issues des tissus de soutien. Le parcours allant de la cellule mammaire saine à la cellule mammaire cancéreuse est marqué par une série d'évènements génétiques qui vont faire passer la cellule normale par plusieurs étapes, caractérisées par des altérations génomiques incluant des mutations, des amplifications, des pertes et des réarrangements de l'ADN cellulaire pour aboutir finalement au stade de cellule maligne. Un nombre croissant d'oncogènes et de gènes suppresseurs sont connus pour être en cause dans ces modifications (**Ferrandez et Serin, 2006**).

Il est classique de distinguer dans la genèse d'un cancer le premier événement, l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de progression et d'invasion. (**Figure 9**)

- Initiation tumorale : sous l'effet d'un facteur cancérogène, il se produit la transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou la délétion d'un gène suppresseur de tumeur.

- Etape de la progression tumorale : le clone de cellules initiées acquiert, par des mutations génétiques successives, les caractères des cellules cancéreuses. La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux.
- Etape de l'invasion dans l'organisme : le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs. Au stade in situ véritable, le risque métastatique est absent (Sibih,2019) .

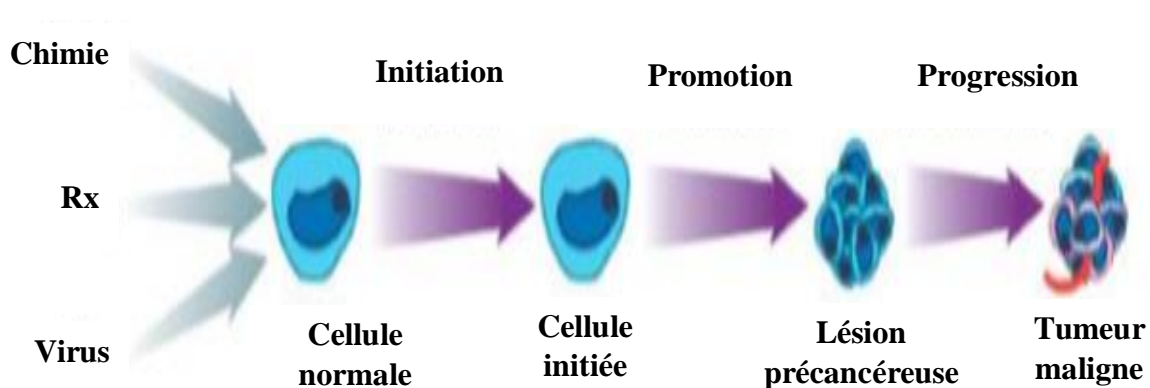


Figure 9 : Les étapes de la cancérogenèse (Corgne,2016).

II.2.Données épidémiologiques

II.2.1.Incidence

II.2.1.1. Dans le monde

Au niveau mondial, le cancer du sein est la tumeur la plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes (figure 10) (Bray *et al.*,2018). Chaque année, 1 050 000 nouveaux cas de cancer du sein surviennent dans le monde dont près de 580000 dans les pays développés, les autres survenant dans les pays en développement (Zaki *et al.*,2013) .

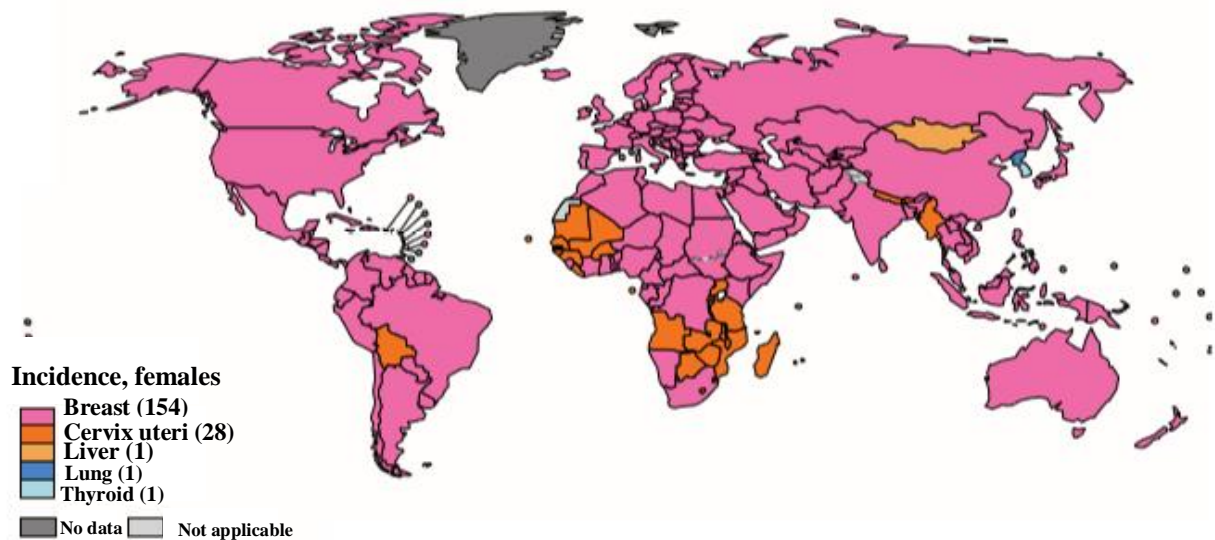


Figure 10 : Les cancers les plus fréquents chez la femme (**Globocan ,2018**)

Dans tous les pays du monde, quel que soit leur état de développement économique, le sein est la localisation la plus fréquente du cancer chez la femme. En 2012 dans le monde 1 674 000 nouveaux cas, soit 25% des cancers féminins, ont été comptabilisés dont 788000 dans les régions les plus développées et 883000 dans celles en développement. Les incidences variaient de 94/100000 en Australie, à 27/100000 en Asie centrale-Est et en Afrique centrale . (**Sancho-Garnier et Colonna, 2019**) .

Selon les dernières données mondiales (Globocan 2018) , il y a 2.1 millions de nouveaux cas 2018 soit 11.6% de tous les cancers . L'incidence est en augmentation dans la plupart des régions du monde, mais il y a une inégalité entre les pays développés et en développement. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée dans les pays pauvres.

Les taux annuels les plus élevés (>80/100000) affectent l'Australie, l'Europe du Nord, l'Europe de l'Est et l'Amérique du Nord. Les taux les plus bas (<29/100000) sont enregistrés en Afrique de l'Est, l'Afrique centrale et en Asie centrale Sud (figure 11) (**Bab Hamed ,2018**).

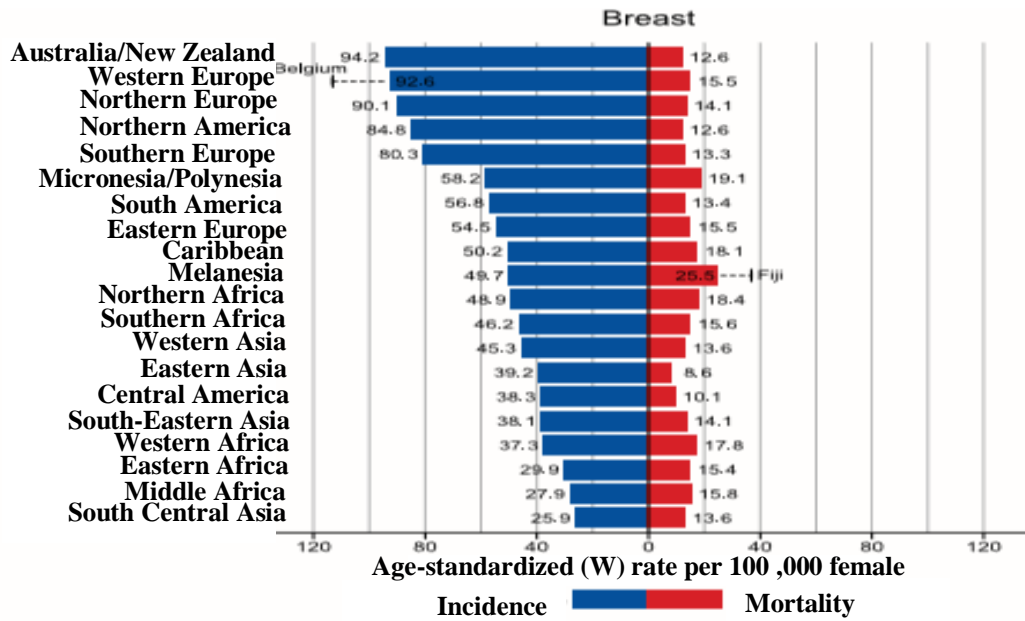


Figure 11 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde (Globocan ,2018).

II.2.1.2. En Algérie

Le cancer du sein constitue actuellement un des principaux problèmes de santé publique en Algérie (figure 12) (**Hamdi-Cherif et al., 2014**). Il est en progression et son incidence est estimée à plus de 11 000 nouveaux cas par an. En effet, sa croissance dans les pays en voie de développement est liée à l’allongement de l’espérance de vie et à la modernisation des modes de vie. Le cancer du sein survient dans un contexte de transition épidémiologique, en cours depuis quatre décennies, qui s’est accompagnée d’une modification du mode de vie collectif et individuel (**Bessaih et Houti, 2017**) .

L’augmentation de l’incidence du cancer du sein en Algérie coïncide avec “l’occidentalisation” du mode de vie de la femme algérienne (recul de l’âge au mariage, diminution du nombre d’enfants, âge tardif à la première grossesse, diminution de la période d’allaitement maternel, contraception orale fréquente et longue, augmentation de l’indice de masse corporelle) (**Guendouz et al.,2013**) .

Son augmentation régulière durant les dernières décennies est réelle, passant en 20 ans d’une incidence globale de 100 pour 105 habitants à 120 pour 105 habitants. Chez la femme, le cancer du sein occupe la première place en termes d’incidence de nouveaux cas dans les 3 principaux registres algériens. Son ISA est de 21,6, 17,03 et 34,49 pour 105 femmes pour les registres d’Alger, Sétif et Oran, respectivement. Dans une mise à jour récente des données du

registre de Sétif pour 2000 à 2008, le nombre de cancers était de 623, avec un taux brut et un ISA de 9,5 et 12,2 pour 105 femmes respectivement. L'incidence la plus élevée était observée chez les femmes de la tranche d'âge 50-54 ans avec un taux de 40,1 pour 105 femmes, le nombre total de cancers du sein étant de 173. Les données du registre d'Oran de 2006 ont montré une incidence de 44,2 % des cancers du sein, avec une ISA de 34,7 pour 105 femmes. Les ISA obtenus à partir des 2 autres registres Algériens sont de 28,3 pour 105 femmes (Alger) et 24,1 pour 105 femmes (Oran) .(Belkacémi *et al.*,2010)

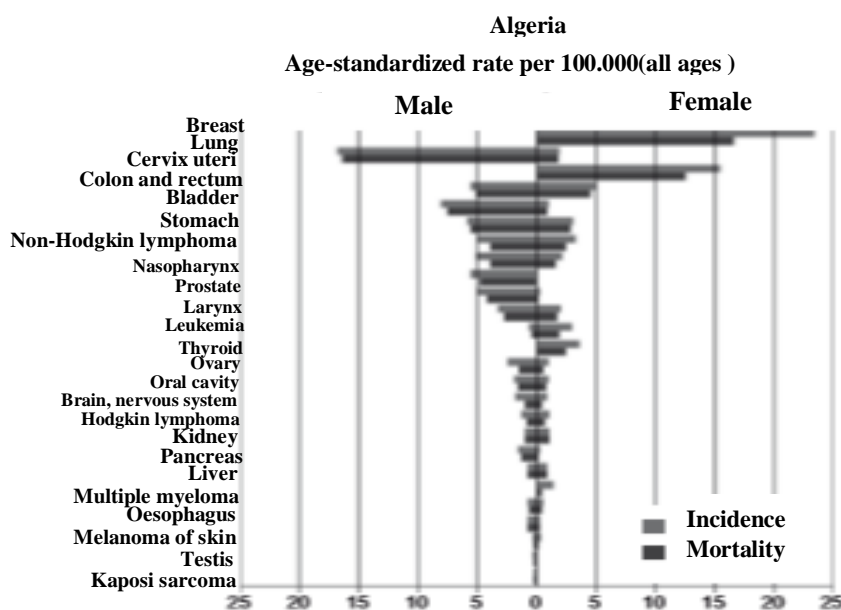


Figure 12 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer en Algérie (Abid,2009)

II.2.2.Mortalité

II.2.2.1. Dans le monde

Chez les femmes, le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer, suivi du cancer colorectal et du poumon (figure 13) (Bray *et al.*,2018) . Concernant la mortalité, les taux standardisés-monde les plus élevés sont observés dans les îles Britanniques (25 pour 100 000), alors que ceux des États-Unis voisinent avec ceux de la France, de l'Italie et de la Suède (18 pour 100 000). En France, on estime à plus de 49 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2005, ce qui correspond à un taux standardisé de 101,5 pour 100 000. En 2004, le nombre de décès était de 11 200, soit un taux de 17,7 pour 100 000, ce qui représente 18,9 % de la mortalité par cancer (Sancho-Garnier ,2008) .

En 2012, 522000 décès par cancer du sein recensés. Dans les pays les plus économiquement développés, la meilleure survie des patientes a fait passer ce cancer au 2^e rang des causes de décès par cancer, après les cancers du poumon. Le taux mondiale de mortalité est de 18/100000 et varie seulement entre les divers pays de 8 à 20/100000 .

La mortalité par cancer du sein décroît depuis une trentaine d'année dans les pays les plus industrialisés, hormis dans les pays d'Asie de l'Est (Corée du Sud , Japon ...) . Ainsi en Europe de l'Ouest les taux de mortalité ont montré un pic et ont diminué régulièrement de 1 à 3 % par an depuis les année 2000 (**Sancho-Garnier et Colonna, 2019**) .

En 2018, le cancer du sein chez la femme vient au cinquième rang des causes de décès , 627000 décès , ou 6,6 % du total .Le risque de décès par cancer du sein le plus faible est en Mongolie , en Arabie Saoudite en Gambie et au Bangladesh (< 0,4%) , Danemark (3,2%) , Uruguay (3,2%) et l'Argentine (3%) .La majorité des pays en voie de développement voit encore ses taux de mortalité augmenté (**Bab Hamed ,2018**) .

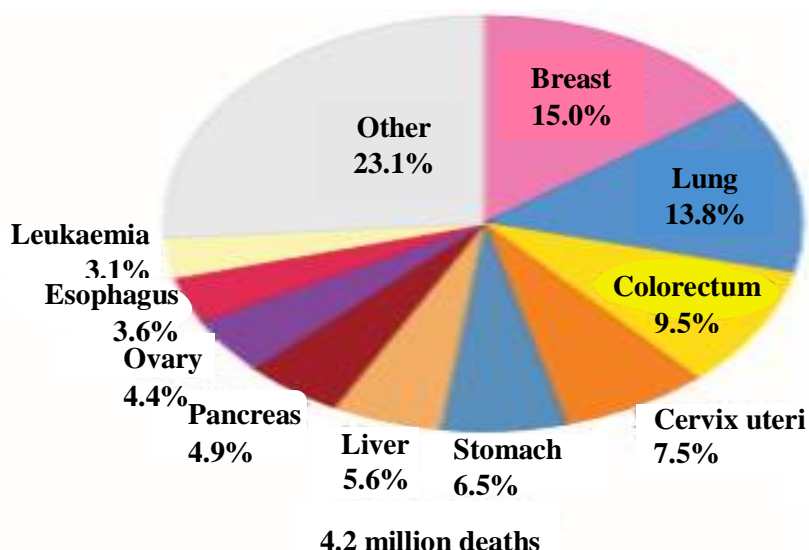


Figure 13 : La répartition des décès pour les 10 cancers les plus courants en 2018 chez la femme (**Globocan , 2018**) .

II.2.2.2. En Algérie

En Algérie, le cancer du sein est actuellement la première cause de mortalité par cancer chez la femme (figure 12) (**Guedouar et al.,2020**) .Il est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge . Chaque année, environ 3500 décès par cancer du sein sont enregistrés (**Mahnane et Cherif, 2012**) .

En 2005, l'étude des causes de décès, menée dans le cadre du projet TAHINA à l'Institut National de La santé publique dans 12 wilayas algériennes sélectionnées au hasard, a montré que 1256 (16%) sur 7829 décès enregistrés cette année étaient associés à des tumeurs malignes. C'était la deuxième cause de décès après les maladies cardiovasculaires (**Smali et al.,2020**). Le taux de mortalité enregistré en 2012 est de 2839 (**Bab Hamed ,2018**).

II.3.Facteurs pronostiques du cancer du sein

Les facteurs pronostiques permettent d'identifier des sous-groupes de patientes dont les risques de rechutes locale ou à distance sont comparables et de leur proposer un traitement adapté. Le pronostic est établi à partir de données cliniques anatomopathologiques et biologiques. De nombreux éléments sont recueillis pour déterminer le pronostic (**Sagliet et al.,2009**).

Les principaux facteurs de pronostic du cancer du sein sont l'âge au diagnostic, la taille de la tumeur, le grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) le statut des récepteurs hormonaux, l'envahissement ganglionnaire, le nombre de ganglion atteints et le caractère métastatique. Le diagnostic à un stade précoce du développement du cancer du sein (petite taille sans envahissement ganglionnaire) autoriserait une prise en charge thérapeutique plus efficace et moins lourde et permettrait ainsi une amélioration du pronostic global (**Molinié et al.,2008**).

II.3.1.L'âge

L'âge est un facteur pronostique. Un âge inférieur à 35 ans est corrélé à un plus mauvais pronostic. Il semble bien que cela soit vrai pour les rechutes locales, en particulier chez les patientes pour lesquelles un traitement conservateur a été réalisé. Le temps d'observation plus long induit un risque de récurrence plus important. Le jeune âge apparaît comme facteur de récurrence locale précoce dans les cinq premières années, puis son influence s'estompe (**Spielmann et al.,2000**).

II.3.2.La taille tumorale

La taille de la tumeur représente un élément pronostique fondamental. Les taux de survie sont corrélés à la taille de la tumeur mammaire. Ce paramètre affine le pronostic, quel que soit le statut axillaire (N- ou N+). Une patiente ayant un cancer d'une taille inférieure à 1 cm, sans envahissement axillaire, a une chance de guérison très élevée, supérieur à 95%.

En revanche, une tumeur classé T3 reste de mauvais pronostic, même en l'absence d'envahissement axillaire. La taille de la tumeur est dans la plupart des cas étroitement corrélée au risque d'invasion axillaire (**Daly-Schweitzer, 2008 ;Saglier et al.,2009**) (**Tableau II**).

Tableau II : Risque d'invasion axillaire en fonction de la taille tumorale (**Saglier et al.,2009**) .

Taille de la tumeur (cm)	Pourcentage d'invasion axillaire histologique
< 0,5	20 %
0,5-0,9	20 %
1-1,9	33 %
2-2,9	45 %
3-3,9	52 %
4-4,9	60 %
> 5	70 %

II.3.3.Le Type histologique

Une très grande majorité des cancers du sein est représentée par des carcinomes canaux (70-80%) et à un degré moindre par des formes lobulaires. Certains types histopathologies reflètent un comportement tumoral particulier (**Morère et al.,2007 ; Spielmann et al.,2000**) .

Le carcinome lobulaire présente de manière globale un pronostic meilleur que le carcinome de type canalaire. La variante tubulolobulaire est de bon pronostic, tandis que la variante pléiomorphe présente un pronostic plus péjoratif. Il est actuellement recommandé de réaliser la gradation de la tumeur quel que soit le type histologique (**Galant et al.,2010**).

Le carcinome mucineux ou papillaire présentent un excellent pronostic comportent des taux généralement plus faible de récurrence locale, en particulier lorsqu'elles ne comportent pas de composante intracanalair. Ces deux formes ont en commun une bonne délimitation, ce qui facilite le geste chirurgical. A l'inverse, Certaines formes comme le carcinome micropapillaire est peu évalué sur ce seul paramètre, car il s'agit d'une forme rare et d'identification récente, il comporte de fréquents nodules satellites et des emboles extensifs. Cette forme est associée à des taux élevés de rechute locale et à distance et une résistance à la chimiothérapie puisqu'il n'a pas été observé de réponse histologique complète (**Yu et al.,2010**).

II.3.4.L'envahissement ganglionnaire

Au fur et à mesure qu'un cancer mammaire augmente de volume, la probabilité pour qu'existe un envahissement des ganglions axillaires croît progressivement (**Séradour et al., 2007**). L'envahissement ganglionnaire axillaire reste le critère le plus important d'où l'intérêt de continuer à réaliser un curage axillaire (**Spielmann et al.,2000**).

L'extension métastatique ganglionnaire axillaire et le nombre de ganglions axillaires envahis (N+) est le meilleur facteur prédictif de la survie et du risque de maladie métastatique non détectable lors du diagnostic initial. Les patientes sans envahissement ganglionnaire (N-) ont un bon pronostic avec des taux de survie à 5 ans de 80% et plus. Pour identifier le groupe des 20% des patientes N- à risque de rechute, il est nécessaire de recourir à des critères biologiques complémentaires, comme l'état des récepteurs hormonaux et le grade histologique (**Daly-Schweitzer, 2008**).

II.3.5.Le grade histopronostique

Le grade histopronostique de la tumeur est un facteur pronostique puissant et indépendant (**Morère et al.,2001**). Le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR). Il permet une stadification pronostique des cancers du sein. Le SBR comprend trois grades I, II et III. Le grade I correspond aux scores 3, 4 et 5, le grade II aux scores 6 et 7, le grade III aux scores 8 (**Brahmi,2014**).

Il existe une différence pronostique nette entre les grades I d'une part et les grades II et III d'autre part : environ 10 à 15 % supplémentaires de gain de survie pour les grades I (Tableau **III**). Le facteur histopronostique du grade SBR est composé de trois éléments : le nombre des mitoses, l'architecture de la tumeur (degré de différenciation) (figure 14) et l'anisonucléose, c'est-à-dire la forme et la taille du noyau. L'activité mitotique est considérée comme un facteur prédictif de réponse : il existerait une corrélation entre un faible nombre de mitoses et l'hormonosensibilité de la tumeur. À l'inverse, un nombre élevé de mitoses peut être prédictif d'une bonne chimiosensibilité (**Spielmann et al., 2000**).

Les tumeurs de grade élevé auraient un taux de récurrence locale plus important (**Jobsen et al., 2010**).

Tableau III :Survie en fonction du grade SBR (Saglier *et al.*,2009) .

Grade SBR	Survie sans rechute a 7 ans(%)
I	89
II	65
III	54

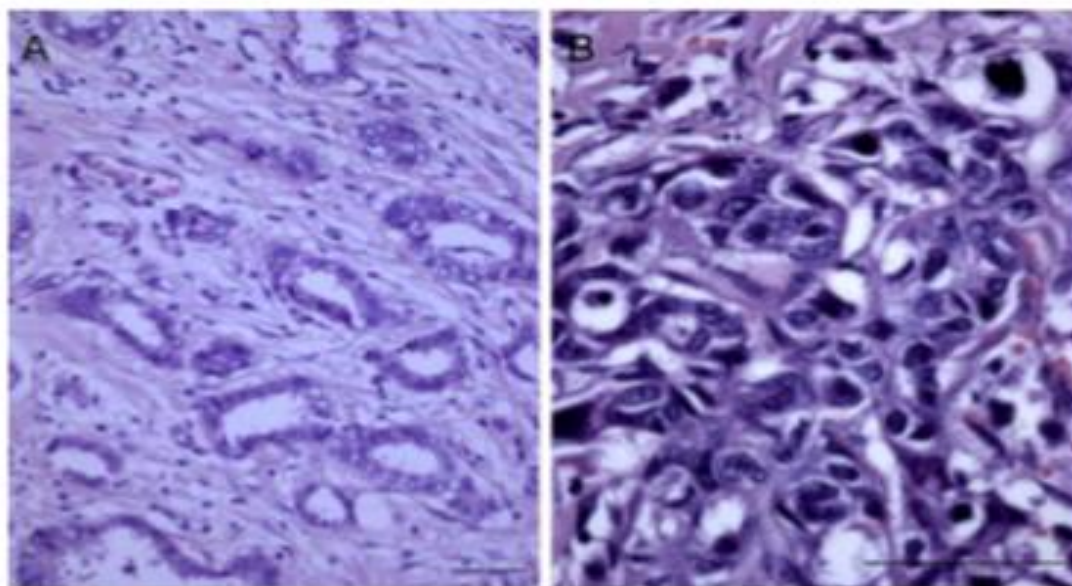


Figure 14 : Aspect histologique de carcinomes canauxaux infiltrants . A. Tumeur bien différenciée de grade I . B. Tumeur peu différenciée de grade III (coloration hématoxyline-éosine , barre -200µm) (Galant *et al.*,2010).

II.3.6.Les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux stéroïdiens (RH) sont des protéines régulatrices cellulaires solubles, essentiellement nucléaires .L'état des récepteurs hormonaux est à la fois un facteur pronostique et un élément prédictif de la réponse au traitement (Spielmann *et al.*,2000).

Environ un tiers des cancers du sein ne présente pas de récepteurs hormonaux à la surface des cellules cancéreuses ce qui est un facteur de mauvais pronostic .En revanche deux tiers de tumeurs mammaires expriment des récepteurs hormonaux (Alleman *et al.*,2010).

Selon l'institut national du cancer lorsque qu'une tumeur exprime des récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone (figure 15), on dit qu'elle est hormonosensible ou RH positive. Le seuil de positivité reconnu est de 10% de cellules marquées quelle que soit l'intensité. Les tumeurs RH+ sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH). Ce statut des récepteurs hormonaux (RH+ ou RH-) est d'autant plus important qu'il conditionne à lui seul la possibilité de proposer ou non une hormonothérapie à la patiente. C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie qui vise à diminuer le risque de récurrence est proposée.

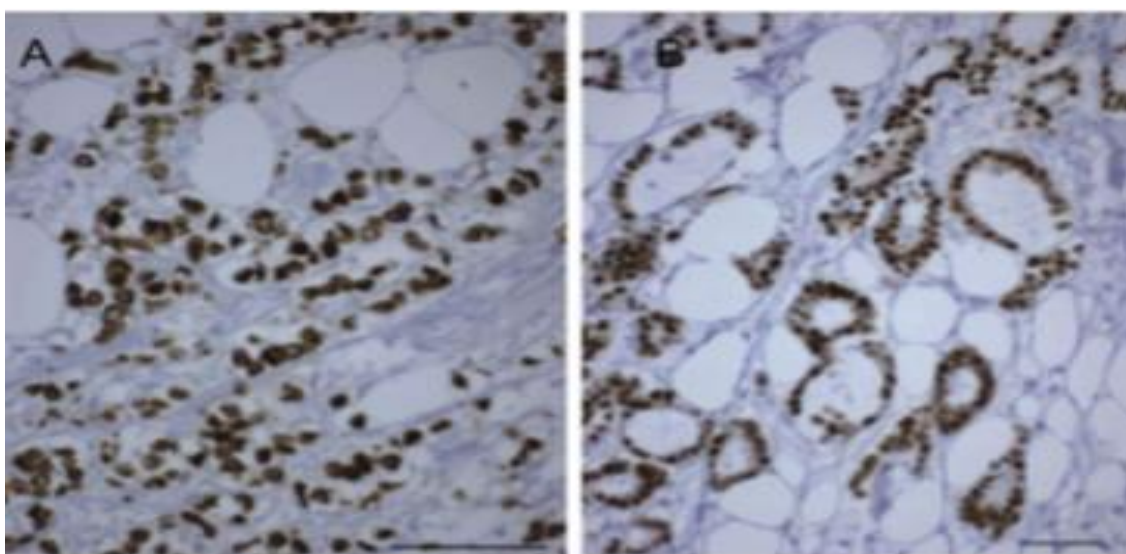


Figure 15 : Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes (A) et du récepteurs de la progestérone (B) de carcinomes mammaires différents (coloration hématoxyline-éosine , barre -200µm) (Galant *et al.*,2010)..

II.3.7.HER2

L'existence d'une amplification récurrente de l'oncogène HER2 dans les cancers du sein a été découverte par Dennis Slamon et al. en 1987 . La survenue de l'amplification de HER2 était associée à une évolution défavorable de la maladie liée entre autres à une augmentation des capacités de prolifération et de croissance des cellules tumorales, conséquences de l'amplification de l'oncogène (Vincent, 2012).

HER2 est une tyrosine kinase et un oncogène membranaires surexprimés et amplifiés génétiquement dans environ 20% des cancers du sein et peuvent avoir jusqu'à 25 à 50 copies du gène HER2 et jusqu'à 40 à 100 fois plus de protéine HER2, ce qui donne 2 millions de

récepteurs exprimés à la surface des cellules tumorales .Actuellement, les tests HER2 sont effectués par plusieurs méthodes: immunohistochimie (IHC), hybridation in situ par fluorescence (FISH), hybridation chromogène in situ (CISH) et hybridation in situ améliorée par l'argent (SISH) . L'immunohistochimie (IHC) détecte la surexpression de la protéine HER2 (Figure 16) à l'aide d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux qui se lient à la protéine. (Gutierrez et Schriff , 2011) .

Plusieurs médicaments ont été développés pour cibler la voie et la détection de HER2 , il est devenu un facteur pronostique et prédictif de routine dans le cancer du sein (Gutierrez et Schriff , 2011) .

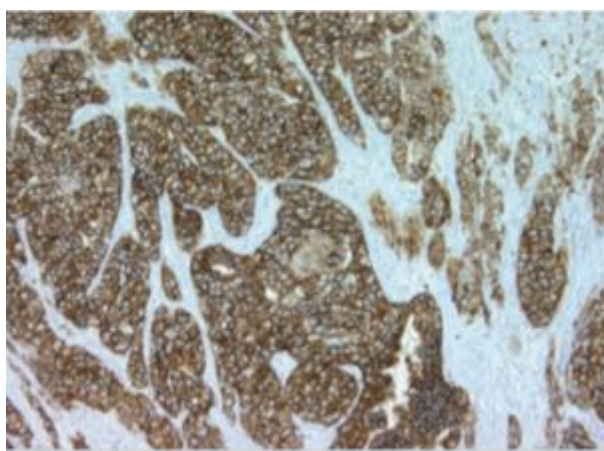


Figure 16 : Tumeur exprimant fortement HER2 (marquage membranaire complet, intensité forte , 3+) (Penault-Llorca *et al.*, 2013)

II.3.8. Marqueur de prolifération Ki67

Le Ki67 est une protéine nucléaire non histone située dans le cortex nucléolaire. Elle est impliquée dans les premières étapes de la synthèse de l'ARN ribosomal par l'enzyme ARN polymérase I .Le gène codant pour Ki67 (MKI67) est situé sur le chromosome 10 en position 10q25-ter et est constitué de 15 exons et de 14 introns. Ki67 est exprimé dans le noyau pendant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire, mais non pendant la phase G0 (état de quiescence cellulaire) . L'expression de Ki67 varie tout au long du cycle cellulaire et atteint son niveau maximal pendant la mitose . L'expression de Ki67 est classiquement détectée par immunohistochimie (IHC) (figure 17) afin d'évaluer la prolifération cellulaire dans les cancers (Penault-Llorca *et al.*,2017).

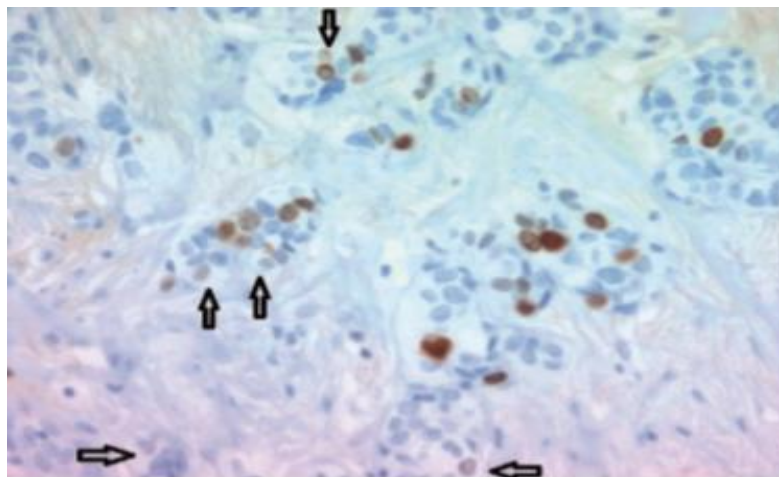


Figure 17 :Marquage immunohistochimique pour le Ki67, utilisant le clone MIB-1 (Dako, $\times 40$) . (Toute intensité de marquage nucléaire indique une cellule Ki67 positive) **(Penault-Llorca *et al* .,2017) .**

Le rôle pronostique a été confirmé à travers la plus importante méta-analyse faite sur 12 155 patientes, en montrant une association significative entre l'expression du ki-67, la survie sans progression et la survie globale .Des niveaux élevés de marqueurs biomoléculaires indiquant une prolifération tumorale rapide sont ainsi considérés comme des facteurs aggravants le pronostic d'un cancer du sein. Une expression élevée du Ki-67 supérieure à 20%, plus fréquente en cas de CS Her 2 + ou triple négatif, traduit un moins bon pronostic mais également un taux de réponse complète clinique/histologique plus élevé après chimiothérapie néoadjuvante et/ou thérapie ciblée **(El Benna *et al* .,2015).**

Les cancers du sein avec Ki-67 $> 14\%$ au niveau des cellules tumorales ont un risque de récurrence locale ou de métastases plus élevé, impactant sur les survies globale et sans progression . **(Kilickap *et al* .,2014).**

II.4.Classifications des cancers du sein

II.4.1. La Classification TNM

La nécessité depuis longtemps perçue d'une expression universellement partagée des situations cliniques et de leurs conséquences pronostiques explique le développement de classifications cliniques, anatomocliniques et anatomopathologiques. Elles permettent un langage international commun indispensable à la comparaison du résultat thérapeutique.

La classification internationale des tumeurs la plus répandue est le système TNM de l'union internationale contre le cancer (UICC) (**Daly-Schweitzer, 2011**) . (**Annexe 1 , 2**)

La classification TNM clinique a pour principale objectif de classer les cancers par stades afin de définir le pronostic de la patiente et le traitement le plus adapté à la situation, et de standardiser, d'un point de vue statistique, les résultats des études et des essais cliniques et permettre des comparaisons et des méta-analyses. Cette classification repose sur le «T» pour la taille de la tumeur (le plus grand axe) , elle est décomposée en 4 niveaux (T1 à T4) , le «N» pour les ganglions de drainage , intégrant les données radiologiques , est décomposées en 4 niveaux (N0 a N1) et le «M» pour l'existence ou non d'atteinte métastatique(M0 : absence de métastase , M1 : présence de métastase) .(figure 18) .Les classifications T et N permettent également de définir le risque de métastases et de sélectionner les meilleures stratégies en imagerie pour le bilan d'extension .Une lettre en minuscule devant chaque item précise le moment de l'évaluation («c» pour l'examen clinique) .cT-cN-cM correspond à l'évaluation clinique initiale d'un cancer non encore traité .Le cTNM mélange des données d'imagerie (lésion non palpables) et des données cliniques (lésion palpables) (**Tardivon,2014 ;De Bazelaire et al.,2017**) .

Après chirurgie la classification pathologique est exprimée en pT ,pN (p pour pathological) . La taille histologique de la tumeur souvent différente de celle perçue cliniquement , ne fait pas modifier la classification T qui reste clinique .L'état ganglionnaire est traduit en N- (absence d'envahissement) ou N+ (ganglions métastatiques) , en précisant le nombre de ganglions retrouvés dans la pièce et la part respective de ceux cotés N- et des N+ (**Daly-Schweitzer, 2008**) .

L'évaluation de la taille tumorale et des ganglions post-traitement médicaux premières du cancer du sein néo-adjuvants est exprimée en yT et yN . ypT correspond à la taille tumorale histologique sur la pièce opératoire (chirurgie réalisée en décours du traitement médicale) . La classification TNM n'est pas adaptée pour l'évaluation des récurrences locales homolatérale , elle s'applique en cas de survenue d'un cancer du sein controlatéral (**Tardivon,2014**) .

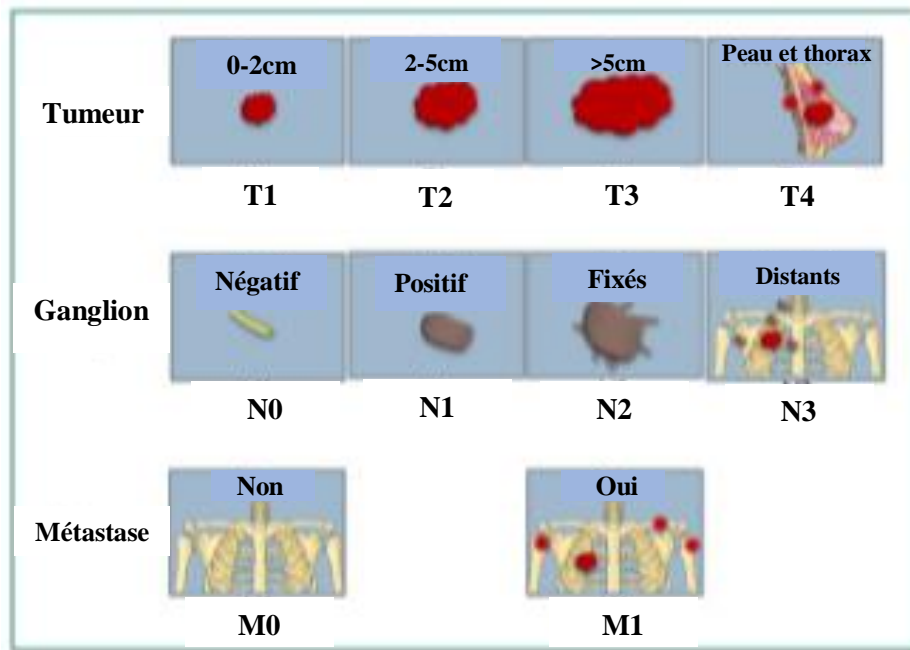


Figure 18 : Classification TNM des cancers du sein selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (De Bazelaire *et al.*,2017).

II.4.2. La classification moléculaire

En 2000 perou *et al.* et sorli *et al.* ont fait l'hypothèse selon laquelle l'analyse systématique du profil d'expression génique dans les cancers du sein pourrait permettre d'améliorer la taxonomie des cancer du sein .L'idée d'établir une classification moléculaire s'est alors imposée . L'analyse des profils d'expression génomique tumorale d'abord par l'étude de l'expression de plusieurs milliers de gènes et plus récemment par la signature PAM50 (basée sur l'étude de 50 gènes) a permis de distinguer quatre principales classes moléculaires de cancer du sein : luminal A, luminal B, HER2+ et basal like (figure19) .Ces groupes définis par des profils génomiques avaient la particularité de présenter des caractéristiques différentes en termes d'incidence , de présentation clinique , de pronostique et de réponse au traitement . Plusieurs tests génomiques ont été développés et commercialisés dans le but d'assister les cliniciens dans la prise de décision thérapeutique (Zemmouri *et al.*,2016).

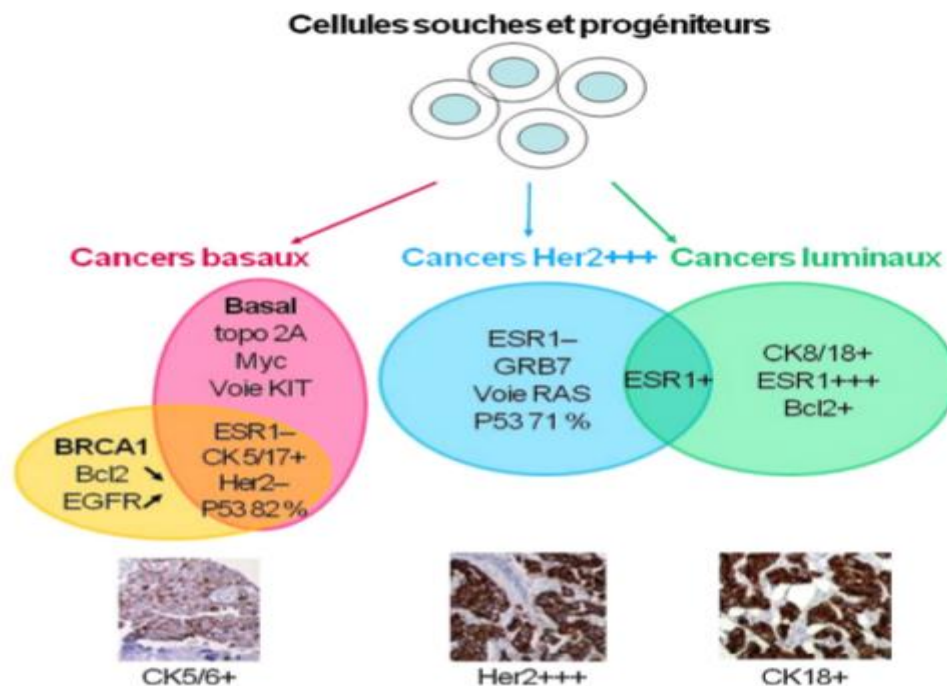


Figure 19 : Classification moléculaire du cancer du sein .(Bourgier *et al.*,2012)

II.4.2.1.Sous types luminaux

Le profil luminal regroupe les deux sous types luminaux A et B . Ces tumeurs sont caractérisées par des évolutions et des réponses au traitement différentes. La principale différence entre ces deux sous types concerne la surexpression des gènes liés à la prolifération et à la croissance tumorale (v-MYB, GGH, LAPTM4...) retrouvées dans le sous type luminal B (Mailliez, 2014) .

- **Le sous type luminal A :**

Le sous type luminal A exprime des protéines de cellules situées vers la lumière des canaux d'où le nom de «luminal» . Il représente 50 à 60 % des cancers du sein .Ce sous type est caractérisé par une expression élevée des gènes des récepteurs aux œstrogènes RE , une expression élevée de gènes régulés par RE (GATA-3 , FOX A1 ...) , une faible expression des gènes liés à la prolifération , une absence de surexpression de HER2 . La p53 est mutée dans 13% des cas. Sur le plan du phénotype , en pratique clinique , ce type correspond aux carcinomes tubuleux , et a des carcinome canalaire infiltrant ou carcinome lobulaire infiltrant de grade I ou II , exprimant les RE , avec index de prolifération faible (Ki67<14% , interprété en technique d'immuno-histochimie) (Boisserie-Lacroix *et al.*, 2013).

▪ **Le sous type luminal B :**

Le sous type luminal B est défini en immunohistochimie comme RE positif , Her2 négatif et Ki67 élevée ou RE et Her2 positifs .

Les tumeurs lumorales B représentent 15 à 20 % des cancers du sein et présentent un phénotype plus agressif . Elles sont souvent de plus haut grade histologique avec un index de prolifération plus élevé et le pronostic est plus péjoratif . Ce sous type présente un risque de récurrence plus élevé et le taux de survie après récurrence est plus bas que pour le sous type luminal A .Ces tumeurs sont hormonosensibles mais bénéficient également de la chimiothérapie et d'une thérapie anti-Her2 quand elles surexpriment Her2 (**Mailliez, 2014**).

II.4.2.2. Le sous type basal like

Une tumeur mammaire de profil basal est définie par une tumeur n'exprimant ni les récepteurs hormonaux (RE ,RP) ni HER2 (**Franchet et al.,2015**).

Ces tumeurs expriment les marqueurs de cellules myoépithéliales du sein normal : CK5/6, CK14, CK17, EGFR. Ces tumeurs ont volontiers un grade élevé et une forte activité mitotique. Il s'agit de tumeurs pour lesquelles les thérapies ciblées validées dans les cancers du sein, les traitements hormonaux et le trastuzumab, ne sont pas efficaces. L'expression de cytokératines basales 5/6 et/ou de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) confirmerait un profil basal .Leur pronostic est globalement plus sombre, bien qu'elles aient une plus grande chimio- sensibilité. La plupart des tumeurs du sein liées à une mutation BRCA-1 sont de phénotype basal. Plus de 90 % des tumeurs basales sont triple-négatives, et environ 80 % des tumeurs triple-négatives sont basales, mais les deux groupes ne sont pas strictement superposables. Par ailleurs, le groupe de tumeurs basales est relativement hétérogène, puisqu'il comprend des histologies différentes, du classique carcinome canalaire infiltrant aux plus rares tumeurs apocrines , carcinomes médullaires, carcinomes adénoïdes kystiques , carcinomes sécrétoires (**Bataille et al.,2017 ; Penault-Llorca et al.,2013**).

Les tumeurs de sous-type basal-like affectent des femmes plus jeunes, et sont surreprésentées dans les cancers d'intervalle. En cas de récurrence métastatique, celle-ci est préférentiellement viscérale. Le risque de récurrence est surtout présent pendant les 3 premières années (**Cortet, 2021**).

II.4.2.3. Le sous type HER2+

Sur le plan du phénotype ,en pratique clinique , ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III , n'exprimant pas les récepteurs aux estrogènes , avec Her2 Score 3+ ou 2+ en immuno-histochimie amplifié en FISH , quel que soit le Ki67 (**Boisserie-Lacroix et al., 2013**).

Les cancers du sein Her2 positifs représentent 15 a 20 % des cancers du sein . Le statut Her2 positif confère une agressivité biologique et clinique . Ces tumeurs sont caractérisées par une forte surexpression de plusieurs gènes de l'amplicon Her2 comme le GRB7 et une négativité des récepteurs hormonaux . Le récepteur Her2 est codé par le gène Her2 qui est un proto-oncogène situé sur le chromosome 17 . Ce sont des tumeurs hautement proliférantes avec un grade histopronostique élevé et fréquemment des mutations p53(40- 80 %) (**Mailliez, 2014**).

Malgré un mauvais pronostic, le sous-groupe HER2 a démontré une sensibilité à la chimiothérapie néo-adjuvante à base de taxane/anthracyclines, avec un taux de réponse complète histologique significativement plus élevé que le sous-groupe luminal . Cette surexpression a été associée à une sensibilité aux anthracyclines . D'autres facteurs biologiques interviennent certainement comme, par exemple, la coamplification de la topoisomérase II, cible des anthracyclines, présente dans 35 % des cas (**Namer et al., 2007**).

Les tumeurs HER-2 présentent des taux de récurrences locorégionales de 5 à 21 % selon les séries. Ces chiffres sont probablement surestimés à l'ère des thérapies ciblées anti-HER-2 telles que le trastuzumab et le pertuzumab. Il a été démontré que le trastuzumab diminuait de manière importante la récurrence locale, passant de 10 à 1 % à trois ans, chez des femmes avec des tumeurs exprimant HER-2, de taille inférieure à 5 cm, sans envahissement ganglionnaire, traitées par association radiochirurgicale conservatrice (**Bataille et al., 2017**).

Limites de cette classification :

Il reste des tumeurs ne correspondant à aucune de ces catégories, et en particulier des tumeurs triple négatives non basales, pour lesquelles les ressources thérapeutiques sont limitées. La classification en luminal A et B ne tient pas compte des récepteurs progestéroniques dont l'importance clinique et probablement thérapeutique est incontestable (**Namer et al., 2007**).

Chapitre III : Impact de la chimiothérapie sur la procréation et sur la survie

Chapitre III : Impact de la chimiothérapie sur la procréation et sur la survie

III.1. La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein

Traiter un cancer du sein consiste le plus souvent à faire appel à de multiples méthodes, complémentaires, afin de garantir une guérison ou permettre le contrôle de la tumeur. Le choix des thérapeutiques dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général des patientes (Clere, 2016). La chimiothérapie est très utilisée comme traitement adjuvant et néo-adjuvant pour le cancer du sein. (Lange *et al.*, 2011)

La chimiothérapie était souvent limitée aux patientes dont la tumeur s'accompagnait d'un envahissement ganglionnaire, mais on observait cependant 20 à 30 % de métastases pour les formes sans envahissement ganglionnaire. La chimiothérapie a donc été étendue aux formes sans envahissement ganglionnaire de mauvais pronostic (taille volumineuse, grade II ou III, emboles vasculaires, récepteurs hormonaux négatifs). Parallèlement, la nature de la chimiothérapie s'est modifiée d'un protocole de référence appelé cyclophosphamide CMF à des schémas avec anthracyclines de type FAC ou FEC puis à des schémas incluant des taxanes en fonction des études randomisées montrant le bénéfice apporté par ces nouvelles molécules (Espié, 2014).

Les molécules de chimiothérapie (Tableau IV) agissent selon différents modes d'action en particulier en induisant un programme de sénescence qui se caractérise par des altérations de la morphologie cellulaire caractéristiques et un arrêt de la multiplication cellulaire, déclenchée par une diminution des télomères, une altération de l'ADN, des mutations d'oncogènes (Cals *et al.*, 2004).

Tableau IV : Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein (Clere, 2016).

dénomination commune internationale	Spécialité	Classe pharmacologique
Cyclophosphamide	Endoxan	Moutarde à l'azote, alkylant
Docétaxel	Taxotère	Taxane
Epirubicine	Farmorubicine	Anthracycline
Paclitaxel	Taxol	Taxane
5 fluoro-uracile (5-FU)	Fluoro-Uracile	Antipyrimidique, antimétabolite

III.1.1. Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante (CTN) s'est largement développée depuis les années 1970 (**Pouillart, 2004**). La CTN dite « première » constitue une stratégie thérapeutique correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie) (**Morvan et al., 2010**). Les protocoles retenus de la chimiothérapie néo-adjuvante ont bien sûr évolué au fur et à mesure de l'avènement des drogues majeures du cancer du sein que sont les anthracyclines, la vinorelbine et les taxanes (**Curé et al., 2004**). Cette démarche est obligatoire dans les cancers du sein inflammatoires et localement avancés. La chimiothérapie néoadjuvante présente potentiellement un meilleur index thérapeutique que la chimiothérapie adjuvante. Elle entraîne un contrôle locorégional, une survie sans récurrence et une survie long terme. De plus, l'approche néoadjuvante fournit plusieurs avantages thérapeutiques majeurs. Un des principaux est la possibilité d'évaluer la réponse *in vivo*. La réduction tumorale améliore la possibilité de traitement conservateur (**Diéras et al., 2002**).

La chimiothérapie néo-adjuvante pour le cancer du sein opérable s'adresse à des tumeurs : non métastatiques, non inflammatoires, de taille supérieure à 3 cm, ou plus petite mais de position centrale, de stade IIA, –IIB et IIIA, telles qu'une chirurgie conservatrice d'emblée n'est pas envisageable (**Curé et al., 2004**).

L'évaluation précise et fiable de la réponse tumorale après chimiothérapie néoadjuvante est fondamentale car elle permet de prévoir le geste chirurgical conservateur ou non. La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est évaluée par des examens cliniques, échographiques, anatomopathologiques. En termes de réponse clinique, on définit plusieurs items : la réponse clinique complète représentée par une absence de tumeur palpable et d'adénopathie axillaire décelable, la réponse clinique partielle avec une diminution de 50% ou plus de la masse tumorale, la non réponse définie par une absence de réponse ou augmentation de la taille tumorale malgré le traitement (**Diane, 2014**).

La chronologie entre la dernière CTN et l'acte chirurgical doit être bien étudiée ni trop tôt pour éviter les risques infectieux et d'hématomes liés aux perturbations de la NFS, ni trop tard pour éviter la remise en cycle de cellules et une nouvelle progression tumorale (**Salmon, 2004**).

III.1.2. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante CTA a contribué à des progrès significatifs dans la prise en charge du cancer du sein. Elle est recommandée classiquement après le traitement chirurgical. (**Azim et al., 2011**). CTA n'est pas proposée de façon systématique à toutes les patientes mais lorsque le cancer présente un risque de récurrence. Le risque de récurrence dépend des caractéristiques du cancer et de l'âge de la patiente. Les facteurs pronostiques (le nombre de ganglions envahis, la taille de la tumeur, l'expression ou non des récepteurs hormonaux et de l'oncogène HER2, la présence d'embolies vasculaires ...) permettent l'indication d'un traitement médical adjuvant ou non (**Brahmi, 2014**). L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est l'éradication de la maladie micrométastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale (**Frénel et Campone, 2010**).

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapies à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechute (**Frénel et Campone, 2010**). En 2001 le « Groupe Français d'Étude des Anthracyclines » (GFEA) apporte des précisions sur la posologie optimale de l'anthracycline. Dans un essai prospectif randomisé intitulé GFEA, il démontre qu'une chimiothérapie adjuvante associant cyclophosphamide, épiprubicine et fluorouracyle donne une meilleure survie sans rechute et une meilleure survie générale à 5 ans, quand l'épiprubicine est administrée, à 100 mg/m² plutôt qu'à 50 mg/m², à chacun des 6 cycles effectués. À partir de cet essai, la notion d'une relation entre la dose d'anthracycline et l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante s'impose en France et dans de nombreux pays du monde. (**Namer, 2005**).

L'indication de la chimiothérapie adjuvante s'est considérablement élargie depuis les vingt dernières années et les taxanes apportent un bénéfice supplémentaire (**Spielmann, 2004**). Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses. L'analyse de 15 500 patientes par Bria et al. a montré que l'ajout des taxanes dans le schéma de chimiothérapie adjuvante permettait une augmentation significative de la survie sans récurrence (SSR) et de la survie globale (SG) (**Frénel et Campone, 2010**).

III.1.3. Effets indésirables de la chimiothérapie

La chimiothérapie est l'un des traitements de référence du cancer du sein. Elle est à l'origine de nombreux effets indésirables, bien connus des patientes qui à l'annonce du protocole mis en place. Les effets secondaires les plus courants incluent : alopécie, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), de la fatigue, une anémie, un affaiblissement des défenses immunitaires, des mucites, des neuropathies périphériques, des douleurs musculaires et articulaires, une sécheresse cutanée, ainsi qu'un syndrome mains-pieds (**Buxeraud et Fougere, 2020**).

Le champ des effets indésirables cardiaques des chimiothérapies s'est étendu avec le développement de nombreux protocoles associant des cytotoxiques classiques et des thérapies ciblées depuis ces 10 dernières années. Selon l'American College of Cardiology et l'American Heart Association, les patients recevant une chimiothérapie peuvent être considérés comme appartenant au groupe à risque d'insuffisance cardiaque de stade A. De nombreuses anticancéreuses systémiques ont des effets indésirables sur le système cardiovasculaire. (**Castel et al., 2013**)

Les schémas thérapeutiques à base d'anthracycline avec doxorubicine ou épirubicine agents comportent un risque important de toxicité cardiaque, qui est exponentiellement dose-dépendante. L'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) atteint 5% pour la doxorubicine et l'épirubicine, avec des doses cumulées de 400 et 920 mg / m² respectivement (**Azim et al., 2011**).

Les autres cytotoxiques associés à un risque important de complications cardiovasculaires comprennent les agents alkylants, comme le 5-fluoro-uracile. Les taxanes peuvent être associés à une dysfonction ventriculaire gauche. D'autres effets indésirables peuvent survenir tels qu'une hypotension, une hypertension, des arythmies et des troubles de la conduction, une péricardite et des complications thromboemboliques. (**Castel et al., 2013**)

III.2.Chimiothérapie et fertilité

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes. Environ un quart des cancers du sein surviennent avant la ménopause .Les progrès réalisés ces dernières années ont permis une amélioration notable des guérisons (**Gligorov *et al.*, 2008 ; Amaadour *et al.*, 2020**) .

Le taux de survie des patientes atteintes de cancer du sein a largement augmenté du fait de l'amélioration de l'efficacité des traitements anticancéreux. Les profils biomoléculaires des tumeurs du sein observés nécessitent le plus souvent le recours à une chimiothérapie, dont les conséquences ovariennes peuvent aller d'un simple trouble de la maturation folliculaire a une destruction folliculaire complète avec infertilité définitive .La prise en charge des effets secondaires et notamment la survenue d'une insuffisance gonadique précoce ou définitive chez les femmes en âge de procréer, devient une problématique importante (**Sitruk *et al.*, 2010 ; Amaadour *et al.*, 2020**)

III.2.1.Effets des traitements néo/adjuvants sur la fonction ovarienne

La fonction ovarienne est directement liée à la présence de follicules ovariens dans les ovaires, l'ovocyte assurant la partie reproduction et les cellules folliculaires la partie endocrine. Les ovocytes ne se divisant pas et leur nombre diminuant avec l'âge (entre 1 à 2 millions à la naissance, environ 400 000 a la puberté et moins de 1000 au moment de la ménopause), tous les facteurs réduisant le nombre des follicules entraînent un raccourcissement de la durée du fonctionnement ovarien (**Poirot *et al.*, 2013**) .

Les traitements chimiothérapeutiques tels que les agents alkylants produisent des liaisons covalentes entre les brins d'ADN rendant leur clivage impossible lors de la réplication aboutissant à un blocage de division. Ces lésions vont induire une apoptose qui touchera non seulement les follicules en croissance mais aussi la population de follicules primordiaux (**Fénichel et Chevalier, 2011**). Les follicules en croissance inhibent le recrutement des follicules primordiaux, la perte de cette population croissante entraînera une activation accrue des follicules primordiaux et donc la perte de cette réserve. Les agents chimiothérapeutiques pourraient cibler directement l'ovocyte ou les cellules somatiques. La destruction des ovocytes résulterait de la destruction des cellules somatiques folliculaires, car l'ovocyte en dépend pour sa survie (**Figure 20**) (**Morgan *et al.*, 2012**) .Ces traitements touchant à la fois les follicules antraux en croissance et les follicules primordiaux vont par conséquent réduire le stock folliculaire et entraîner une insuffisance endocrine et exocrine ovarienne qui se traduira par

une baisse de la fertilité et des troubles du cycle menstruel selon différentes modalités . (Fénichel et Chevalier, 2011) .

La chimiothérapie, essentiellement à base d'agents alkylants (par exemple le cyclophosphamide) sont à haut risque d'une insuffisance ovarienne prématurée et d'infertilité chez les jeunes femmes atteintes de cancer du sein. Elle provoque une altération de la maturation folliculaire , une atrophie ovarienne avec fibrose (Gauthier *et al.*, 2010) . Les agents alkylants provoquent une insuffisance ovarienne chez 42% des femmes traitées selon l'étude de Meiorin . Le risque de développer une insuffisance ovarienne prématurée est directement dépendant de la fonction ovarienne initiale, du nombre de follicules primordiaux , de l'âge de la patiente , du type et de la dose d'agents cytotoxiques (Benabdallah *et al.*, 2016) .

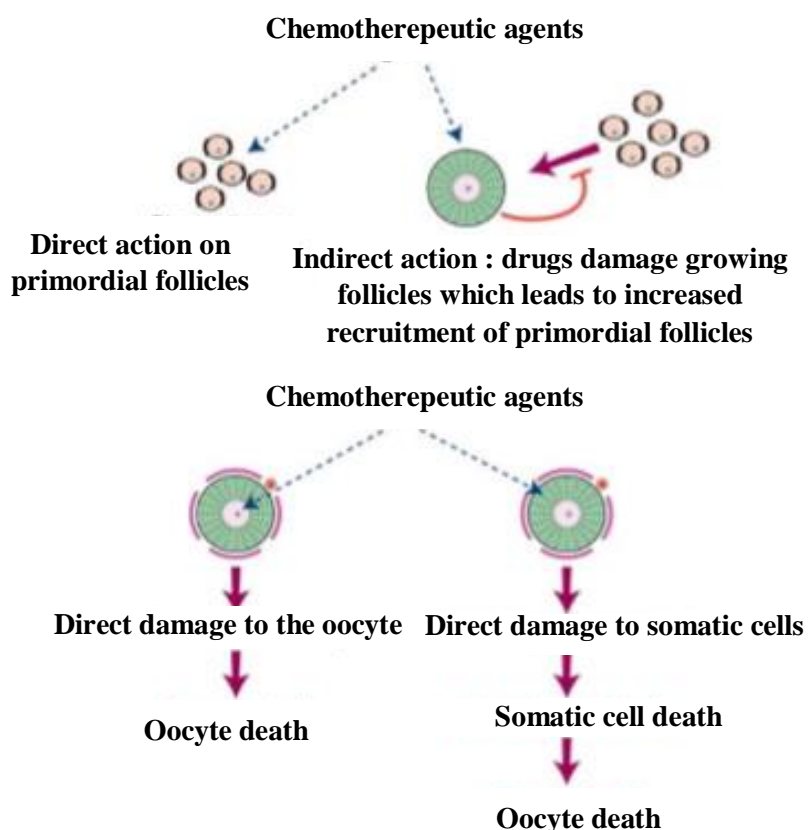


Figure 20 : Cibles potentielles des traitements chimiothérapiques dans l'ovaire (Morgan *et al.*, 2012) .

La chimiothérapie entraîne des variations hormonales, une augmentation précoce de la FSH, une diminution des inhibines, du taux d'œstradiol et de l'AMH et une élévation de la LH(Figure 21) , ces variations biologiques pouvant être temporaires. Ceci s'explique par la diminution du stock folliculaire (**Mathelin et al., 2010**) .

Les chutes rapides des concentrations sériques d'inhibine B et l'hormone antimüllérienne (AMH) au cours de la chimiothérapie indiquent une perte de follicules aux stades pré-antral et antral précoce. l'AMH est un indice suffisamment précis de la réserve ovarienne (**Morgan et al., 2012**) .

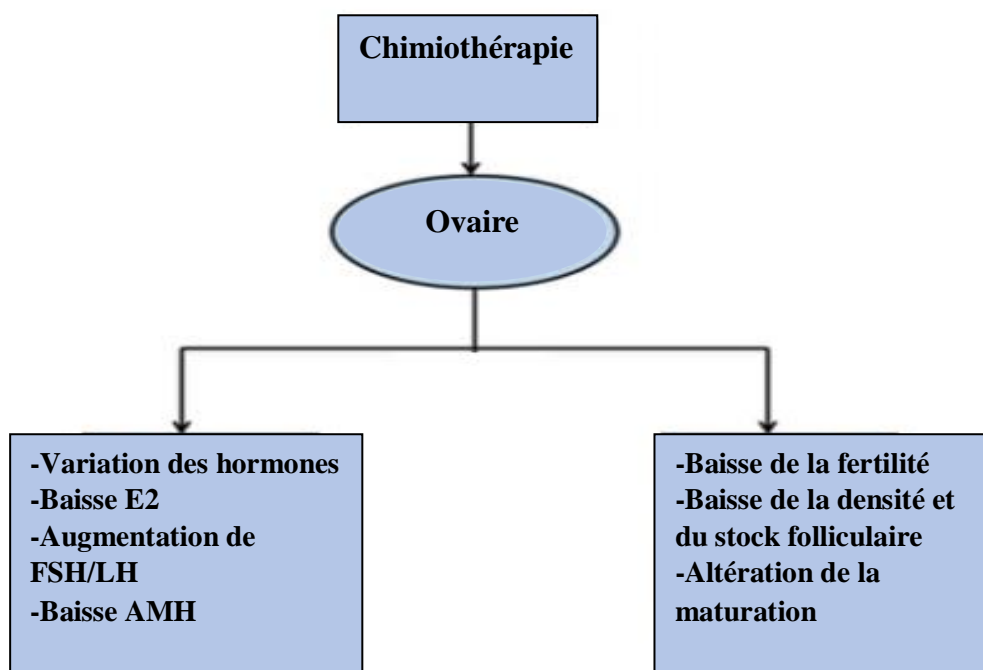


Figure 21: Action de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne (**Dohou, 2017**) .

Au niveau clinique, la chimiothérapie a deux conséquences différentes sur la fonction ovarienne : L'aménorrhée chimio-induite et la ménopause précoce (**Hamy-Petit et al., 2014**).

L'aménorrhée chimio-induite (ACI) peut être définie comme l'absence de cycles plus de 3, 6 ou 12 mois par rapport au début ou à la fin de la chimiothérapie. Avec le protocole CMF, le pourcentage d'aménorrhée est respectivement de 50 %, 70 % et 80 % à 3, 6 et 12 mois. L'ACI est le paramètre le plus utilisé pour évaluer le risque d'infertilité après traitement médical d'un cancer du sein. Le type de protocole de chimiothérapie influence le risque d'ACI (Tableau V) (**Berton-Rigaud et al., 2012**) .

L'insuffisance ovarienne chimio-induite chez les femmes en âge de procréer se traduit cliniquement par la survenue d'aménorrhée plus au moins réversible (**Amaadour et al., 2020**). Cette aménorrhée n'est pas synonyme de ménopause et elle peut être transitoire, lorsque le capital folliculaire est suffisant pour une reprise des cycles menstruels (**Basille et al., 2010 ; Anders et al., 2008**).

Tableau V : Risque d'aménorrhée sous chimiothérapie (Berton-Rigaud et al., 2012) .

Risque d'aménorrhée permanente	Haut risque (>80%)	Risque intermédiaire (80% , 20%)	Faible risque (<20%)	Risque inconnu
Mono chimiothérapie	Cyclophosphamide	Anthracyclines	Méthotrexate 5-FU	Taxanes Anticorps monoclonaux
Poly chimiothérapie	CMF , FAC , FEC × 6 >40ans	CMF , FAC , FEC × 6 Entre 30 et 39 ans AC,EC×4 >40ans	CMF , FEC FAC× 6 < 30 ans AC × 4 < 40 ans	

AC :adriamycine-cyclophosphamide , CMF : cyclophosphamide-Méthotrexate-5-fluorouracil , FAC : 5-fluorouracil- adriamycine-cyclophosphamide , FEC : 5-fluorouracil-épirubicine-cyclophosphamide .

La ménopause précoce induite par les traitements chimiothérapeutiques d'un cancer mammaire est brutale et survient souvent à un âge où les maternités sont encore possibles (**Mathelin et Annane, 2005**) . La ménopause précoce est une perte de la fonction ovarienne survenant des années après le traitement, et suivant un intervalle de fonctionnement normal (**Hamy-Petit et al., 2014**).

Par définition, la ménopause chimio-induite MCI est l'arrêt de menstruations pendant au moins deux ans et ayant commencé pendant ou après la chimiothérapie avec des dosages hormonaux (FSH/LH/E2) qui confirment une ménopause installée. Cette MCI est due aux dommages et à la destruction des follicules primordiaux. Environ 34% des 168 femmes ont eu une ménopause induite par la chimiothérapie dans l'étude de Meirou. La MCI a de nombreux effets secondaires qui affectent la vie des femmes déjà affaiblies par le cancer du sein. A court terme, il est observé des bouffées de chaleur, insomnie et des symptômes de dépression. A long terme, de nombreux risques l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires dues surtout à la diminution de l'œstrogène (**Dohou, 2017**) .

III.2.2. Techniques de préservation de la fertilité

La question de la fertilité ultérieure des femmes en âge de procréer est devenue fondamentale. Les thérapies anticancéreuses peuvent avoir un impact néfaste sur la fertilité de ces jeunes femmes. L'infertilité féminine après traitement d'un cancer du sein peut être la conséquence de deux phénomènes qui souvent s'additionnent : la gonadotoxicité de la chimiothérapie, qui altère directement le stock des follicules primordiaux, le vieillissement ovarien physiologique, à l'origine d'une perte folliculaire durant les années ou une grossesse est médicalement contre indiquée. (Comtet *et al.*, 2015).

Il est désormais bien établi que tous les patientes devraient recevoir des informations sur les risques de l'infertilité associés à leur traitement contre le cancer du sein et les options de préservation de la fertilité disponibles. Ces techniques visent à limiter l'impact négatif de la chimiothérapie sur les ovaires ou à préserver les gamètes avant traitement (Sonigo *et al.*, 2019).

III.2.2.1. Suppression ovarienne par analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (Gn-RH)

L'utilisation de la suppression ovarienne par des agonistes de la gonadotropin releasing hormone (GnRH) a été étudiée. Le principe est de mettre les ovaires au repos durant la chimiothérapie (Mailliez *et al.*, 2011). Ils ont pour but d'inhiber les sécrétions hypophysaires de FSH (Follicule Stimulating Hormone) et de LH (Luteinizing Hormone). Ceci a comme conséquence un blocage de la folliculogénèse terminale (Poirot *et al.*, 2013).

Plusieurs études non randomisées à partir de 2000 ont retrouvé un bénéfice à l'administration d'agonistes de la GnRH sur la reprise de cycles menstruels avec un taux de reprise de cycles de 67% à 90% lors de protocoles de chimiothérapie comprenant cyclophosphamide, anthracyclines ou fluorouracile (Thomin *et al.*, 2014).

Au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology deux présentations traitaient de l'impact des agonistes de la GnRH sur l'aménorrhée chimio-induite chez les patientes traitées par une chimiothérapie adjuvante d'un cancer du sein. Del Mastro *et al.* concluent que l'administration de triptoréline de manière concomitante à la chimiothérapie réduit significativement le risque d'aménorrhée (Mailliez *et al.*, 2011).

III.2.2.2. Cryopréservation de tissu ovarien

Le cortex ovarien est riche en follicules primordiaux, la congélation de fragments de corticales permet de préserver un grand nombre d'ovocytes. La cryopréservation de tissu ovarien requiert le prélèvement de tout ou partie d'un ovaire, le plus souvent par coelioscopie. La quantité de tissu ovarien prélevée doit être suffisamment importante dans la mesure où un grand nombre de follicules sera perdu au moment de la congélation, de la décongélation et de la transplantation. La greffe peut se faire en site orthotopique, dans le pelvis, ou hétérotopique. Il y a actuellement plus d'une trentaine d'enfants nés après transplantation de tissu ovarien congelé, la majorité après greffe orthotopique. Un des principaux problèmes liés à la cryopréservation de tissu ovarien réside dans la possibilité de réintroduire des cellules malignes au moment de la greffe, ce qui a bien été démontré dans les stades avancés de cancers du sein. En cas de pathologie mammaire localisée ce risque semble relativement faible (**Comtet *et al.*, 2015**).

En 2004, l'équipe d'Oktay, après greffe hétérotopique et fécondation in vitro (FIV), a été la première à obtenir un embryon chez une patiente de 30 ans ayant un cancer du sein traité par cyclophosphamide (**Gauthier *et al.*, 2010**).

III.2.2.3. Cryopréservation ovocytaire

La cryopréservation d'ovocytes présente un intérêt médical incontestable dans le cadre de la préservation de la fertilité des femmes dont la fonction ovarienne est menacée par des traitements anticancéreux. Cette technique s'est faite jusqu'à maintenant surtout par congélation lente, et la vitrification. Les protocoles de congélation lente des ovocytes utilisent 3 types de solutions contenant une même dose d'agent cryoprotecteur intracellulaire, soit 1,5 mol/l de propylène glycérol (PrOH), mais des doses différentes de saccharose, 0,1, 0,3 ou 0,2 mol/l. Les protocoles de décongélation, en fonction de ces 3 types de solutions de congélation, utilisent tous des doses décroissantes de PrOH avec des concentrations respectives de 0,2, 0,3 et 0,3 mol/l de saccharose (**Procreazione, 2008**).

Depuis le début des années 2000, la vitrification a été développée. En utilisant de fortes concentrations en cryoprotecteurs et une descente ultra-rapide en température, ce procédé a permis d'élever les taux de fécondation et de grossesse par ovocyte décongelé à 77% et 5,2% respectivement (**Poirot *et al.*, 2013**).

Des ovocytes matures peuvent être obtenus après maturation ovocytaire in vitro (MIV) . Cette technique consiste à prélever, sans stimulation préalable, les complexes cumulo-ovocytaires des petits follicules à antrum présents au sein de l'ovaire et à faire maturer in vitro les ovocytes en vue de leur congélation. Cette technique à l'avantage de pouvoir être faite dans l'urgence et de ne pas entraîner d'hyperoestrogénie ce qui est intéressant dans le cadre des pathologies hormonosensibles (**Poirot et al., 2018**) .

III.2.2.4.Cryopréservation embryonnaire

La congélation embryonnaire est une méthode reconnue de préservation de la fertilité. L'embryon résiste très bien à la cryopréservation (**Gauthier et al.,2010**) .

Deux types de congélation existent : la congélation lente et la vitrification. La congélation lente, consiste à utiliser des cryoprotecteurs pénétrants (glycérol, propanediol, éthylène-glycol...) et non pénétrants (sucrose, dextran...) à des concentrations relativement faibles, sur des temps d'exposition relativement longs. La descente en température s'effectue très progressivement (2 °C/min puis 0,3 °C/min), une induction de la cristallisation (seeding) est effectuée afin d'induire rapidement la cristallisation. Les embryons sont ensuite disposés dans des dispositifs tubulaires fins appelés paillettes, et sont conservés dans des cuves de stockage contenant de l'azote liquide (- 196 °C). Les embryons peuvent être conservés à long terme sans que leur qualité n'en soit altérée. La vitrification consiste à placer les embryons dans un volume très faible de cryoprotecteurs mais à des concentrations plus élevées, et de plonger très rapidement la paillette dans l'azote liquide (abaissement de température de l'ordre de 20 000 °C/min). Ce procédé permet d'éviter la formation de glace, les embryons se trouvent alors dans un état vitreux. (**Barberet et al., 2018**) .

Les chances de grossesses après décongélation et transfert des embryons congelés dépendent de l'âge de la patiente au moment de la réalisation de la fécondation in vitro(FIV) , du nombre et de la qualité des embryons après décongélation.(**Chaput et al., 2017**)

Le transfert d'embryon après décongélation est effectué après guérison de la patiente et sa demande .Le succès de cette procédure diminue avec les cycles de chimiothérapie, il y a un risque de lésions génétiques des gamètes, il est recommandé de réaliser la FIV avant le début de la chimiothérapie. Contrairement à la cryopréservation de tissu ovarien, les congélations ovocytaires et embryonnaires ont le désavantage de nécessiter une stimulation ovarienne qui

en dehors des risques pour les cancers hormono-dépendants, repoussent le début de la chimiothérapie (**Gauthier *et al.*,2010**) .

III.3.Chimiothérapie et grossesse

La survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse est un évènement rare mais dont les enjeux pour la mère et l'enfant sont primordiaux. La prévalence du cancer pendant la grossesse est faible (1/1000-1500) mais ce chiffre tend à augmenter avec le recul de l'âge maternel (**Boudy *et al.*,2017**) .

Les cancers du sein associés à une grossesse sont le plus souvent diagnostiqués à un stade avancé. Leur prise en charge constitue un défi pour les médecins. La décision de débiter une chimiothérapie est difficile à prendre du fait des risques materno-fœtaux (**Rakotomalala *et al.*, 2021**) .

III.3.1.Tératogénicité des traitements néo/adjuvants sur la grossesse

La phase critique de tératogénicité est le premier trimestre de la grossesse, au moment de l'organogénèse embryonnaire. Les drogues les plus fréquemment associées à des malformations congénitales durant le premier trimestre sont les antimétabolites, en particulier les antagonistes de l'acide folinique que sont le méthotrexate et l'aminoptérine. Les agents alkylants sont moins tératogènes. L'utilisation de la doxorubicine pendant la grossesse est mieux décrite. Il existe une toxicité fœto-embryonnaire mais le risque est faible surtout après le premier trimestre et si les doses utilisées de doxorubicine sont inférieure à 70mg/m².Le problème de la chimiothérapie pendant le premier trimestre de la grossesse est le même que dans les autres tumeurs, avec un risque tératogène non négligeable, et l'avortement thérapeutique doit donc être proposé (**Morere *et al.*,2007**) .

Après le premier trimestre de grossesse, une chimiothérapie du cancer du sein associé à une grossesse qui est bien tolérée et avec bonne issue de la grossesse est possible (**Rakotomalala *et al.*,2021**) .

III.4. Survie globale et survie sans récurrence post-traitement par chimiothérapie

En cancérologie, la survie globale (SG) est le critère validé pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques par chimiothérapie dans le cadre d'un essai clinique randomisé (**Courtinard *et al.*,2020**) .

Le délai de survie globale est entre la date du diagnostic du cancer du sein et la date de la survenue du décès ou de la dernière consultation, le délai de survie sans rechute est à partir de la date du premier 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 (**Fleurier et al.,2018**) .

Durant les dix dernières années, il y a eu une réduction de la taille tumorale, une amélioration de la prise en charge thérapeutique et un gain significatif de survie globale et de survie sans récurrence. Sur 2971 patientes prises en charge pour un cancer du sein réparties en deux groupes. Le groupe 1 ont reçu une chimiothérapie (5-fluoro- uracile ,épirubicine, cyclophosphamide [FEC75] et FEC avec taxane pour le groupe 2 . Les taux de survie globale à 5 et à 10 ans ont été, respectivement pour les groupe 1 et groupe 2 (82,4 %, 72 %) , ceux de survie sans récurrence à 5 et 10 ans (79 %, 74 %) (**Soltani et al.,2018**).

Il existe une association significative entre le jeune âge et la présentation plus péjorative du cancer du sein associé à une survie sans rechute plus courte. La survie globale ainsi que la survie sans récurrence locale ou à distance sont en défaveur dans cette population (**Fleurier et al.,2018**) .

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

I. Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude de type transversale rétrospective. Les femmes atteintes d'un cancer du sein opérable traitées par chimiothérapie ont été prises en considération. Nous avons comparé l'effet de ces deux protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante en fonction des facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein. Une analyse de survie de certains facteurs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante a été réalisée chez des patientes jeunes et âgées. Nous avons également mené une étude comparative entre ces deux approches thérapeutiques en fonction des facteurs de fertilité chez des femmes en âge de procréation, présentant un cancer du sein opérable, recrutées pour des cures de chimiothérapie au niveau du service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer (CLCC) et du service de gynécologie-obstétrique et de grossesse à haut risque (GHR) de L'EHS Mère-Enfant de la wilaya de Sidi Bel Abbés.

OBJECTIF

Le but de ce travail est d'étudier les facteurs pronostiques de survie et prédictifs du cancer du sein en post-traitement par chimiothérapie néo-adjuvante et par chimiothérapie adjuvante et aussi, d'apprécier la survie et les réponses au traitement du cancer du sein par la chimiothérapie néo-adjuvante suivant une étude transversale rétrospective sur des patientes avec un cancer du sein opérable.

Les objectifs assignés à ce travail sont de :

- Comparer les groupes de patientes traités séparément par CTN et par CTA en fonction des facteurs pronostiques, de la récurrence et du décès.
- Etudier la survie chez les patientes traitées par CTN
- Apprécier l'effet de la CTN chez le cancer du sein jeune.
- Etudier l'impact du traitement chimiothérapique sur la fertilité des patientes en âge de procréation.

I.1. La population étudiée

- **Patientes**

L'étude s'étant de janvier 2015 à Mai 2021, elle concerne 470 patientes atteintes d'un cancer du sein opérable, 355 d'entre elles ayant reçu une chimiothérapie adjuvante et 115 traitées par chimiothérapie néo-adjuvante dont 18 patientes présentant un cancer du sein jeune. Sur le total de notre échantillon, 50 patientes ayant un âge ≤ 50 ans, avaient été étudiées pour élucider le dernier objectif de notre travail. La sélection de notre échantillon pour cette étude s'est faite selon les critères suivants :

I.1.1. Critères d'inclusion

- Preuve cytologique et/ou histologique d'un cancer du sein.
- Patiente ayant une tumeur du sein stade II et III et/ou ganglion lymphatique axillaire palpable (ADP) suivant les recommandations de l'union internationale contre le cancer (UICC) .
- Patiente atteinte d'un cancer du sein ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante et/ou adjuvante .
- Fonction cardiaque normale .
- Fonctions biologiques (FNS, bilan hépatique, bilan rénal) normales.
- Cycles menstruels réguliers au diagnostic

I.1.2. Critères d'exclusions

- Présence de métastase
- Dossier incomplet et le manque de données cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques
- Patientes présentent un type de cancer autre que le cancer du sein
- Patientes non pas reçu une chimiothérapie.
- Patient de sexe masculin

I.2. Le recueil des données :

Une fiche clinique et histo-pronostique a été utilisée pour l'enregistrement de tous les résultats d'analyses des biopsies tissulaires et de gestes chirurgicaux sur les tumeurs mammaires.

Toutes les patientes recrutées répondant aux critères d'inclusion, ont passé des examens cliniques (examen des glandes mammaires et des aires ganglionnaires), radiologiques (mammographie et échographie mammaire bilatérale) et histologiques par micro-biopsie de la masse.

La validation des données retranscrites sur la fiche du questionnaire a été faite sur base de la consultation des différents documents médicaux des patientes mis à notre disposition au niveau du centre de lutte contre le cancer et de L'EHS Mère-Enfant de la wilaya de Sidi Bel Abbés.

1.2.1. Paramètres étudiés :

Dans notre analyse, les facteurs suivants ont été pris en considération et comparés entre les femmes avec CTN et les femmes avec CTA :

Age du diagnostic, situation socioéconomique, statut hormonale, et anthropométrique de la tumeur, caractéristique cliniques, histopathologiques, protocole de chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante, type histologique et chirurgical, phénotype des tumeurs ainsi que la survie.

L'effet de la chimiothérapie néo adjuvante a également été apprécié chez la population de femmes avec un cancer du sein jeune. Les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable traitées par CTN ont été stratifiées en deux groupes d'âges (groupe1 <39 ans, groupe2 >39 ans).

L'impact du traitement chimiothérapique sur la fertilité des patientes en âge de procréation à également été étudié par comparaison des effets des deux approches thérapeutiques sur les femmes âgées de 50 ans et moins.

1.3 L'analyse des données :

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées sur le logiciel IBM® SPSS®Statistiques.

Fréquences, moyennes et médiane ont été calculées pour comparer les différents groupes de patientes et donc confirmer ou infirmer l'effet des traitements. Les corrélations sont considérées significatives à 5%. Le test du Chi deux a également été utilisé pour une comparaison des variables qualitative. Le coefficient de régression linéaire de Pearson a été utilisé pour étudier la relation entre le temps de survie et l'envahissement ganglionnaire.

L'analyse de la survie globale (SG) et de la survie sans récurrence (SSR) à 5 ans ont été analysées en fonction des facteurs pronostiques post-chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante par la courbe de survie établie selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test statistique de Log-rank a été utilisé dans une comparaison univariée des réponses histopronostique dans la survie. Le risque d'erreur α a été fixé à 0,05.

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre II : résultats et discussion

II.1. Etude descriptive de population

II.1.1 La prévalence des tumeurs mammaires selon l'âge

La représentation suivante montre quelles sont les tranches d'âge les plus touchées.

470 femmes ont été incluses dans cette étude, l'âge de la population varie de 28 à plus de 79 ans .

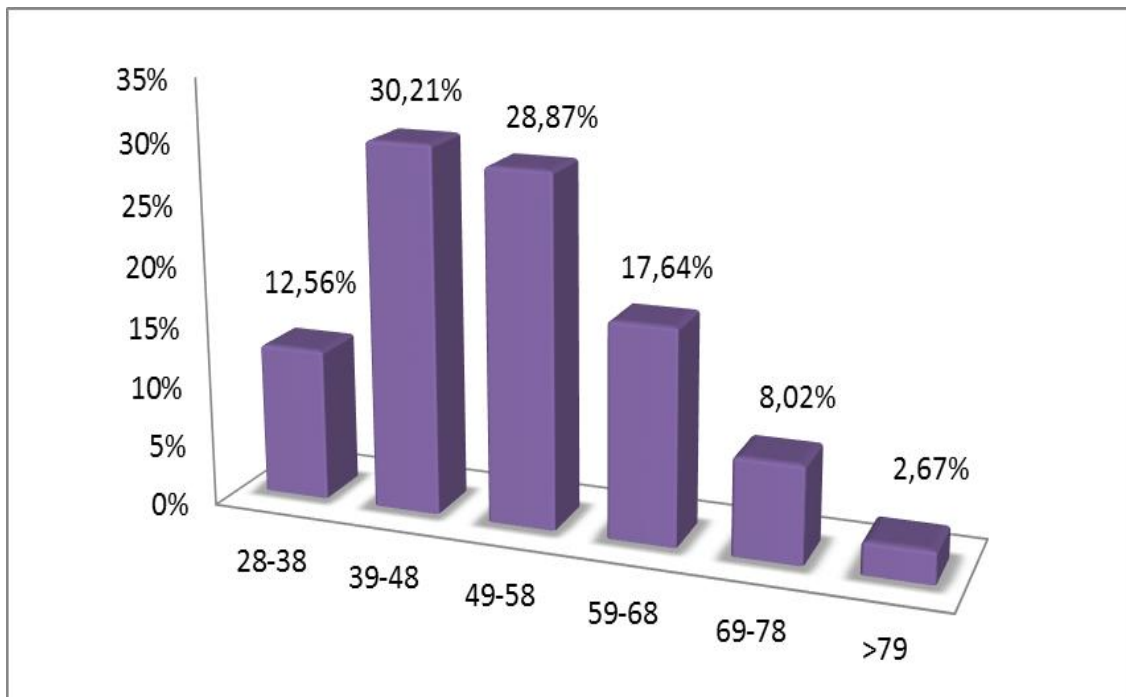


Figure 22 : La répartition de la tumeur mammaire selon les tranches d'âge.

Les femmes dont l'âge est compris entre 39 et 48 ans étaient les plus représentées avec 30,21% , suivies de la tranche d'âge de 49-58ans (28,87%). Les patientes âgées entre 59-68 ans occupent la 3ème place avec une fréquence de 17,64%, suivies des patientes âgées entre 28-38 ans qui présentent un taux de 12,56%. En outre, 2,67% des patientes âgées de plus de 79 ans , cette dernière tranche d'âge représente la fréquence la plus basse , ceci s'explique par le nombre très réduit des femmes âgées auscultées pour un cancer du sein . (**Figure 22**)

II.1.2 Répartition des patientes selon la localisation des tumeurs mammaires

Après l'analyse des paramètres de topographie de la tumeur (localisation siège et taille) extraites des comptes rendu anatomopathologique des patientes, nous remarquons que la localisation de la tumeur mammaire se diffère d'une patiente à une autre, La figure 23 illustre les fréquences des patientes atteintes par un cancer du sein en fonction du sein touché :

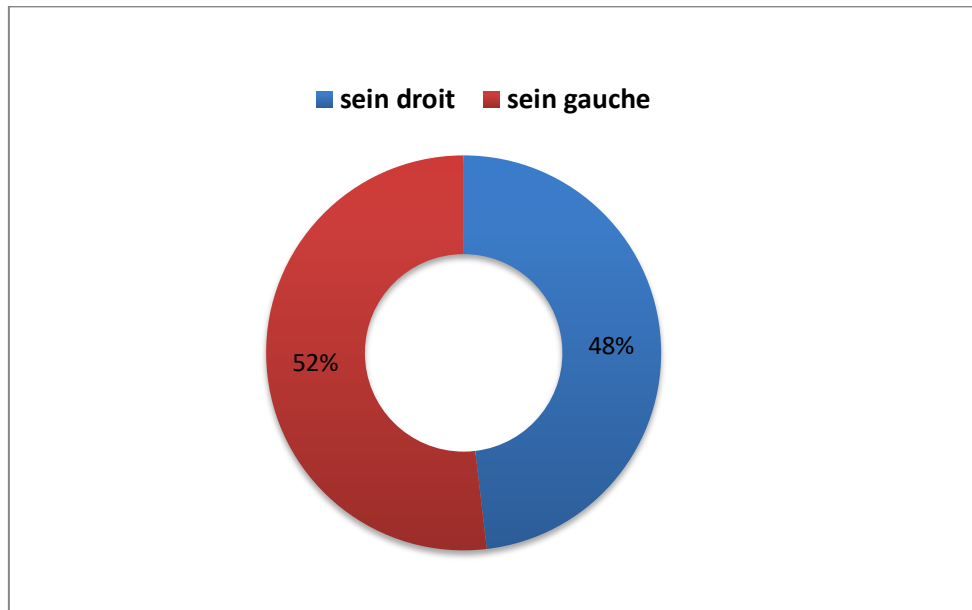


Figure 23 : Répartition du cancer du sein selon le siège de la tumeur.

Les résultats trouvés nous permettent de noter **52%** des cas ont des tumeurs au niveau du sein gauche, alors que **48%** des cas de cancers mammaires touche le sein droit .

II.1.3 L'âge de ménarchie

La figure 24 représente les différentes classes d'âge de la ménarchie chez les femmes étudiées

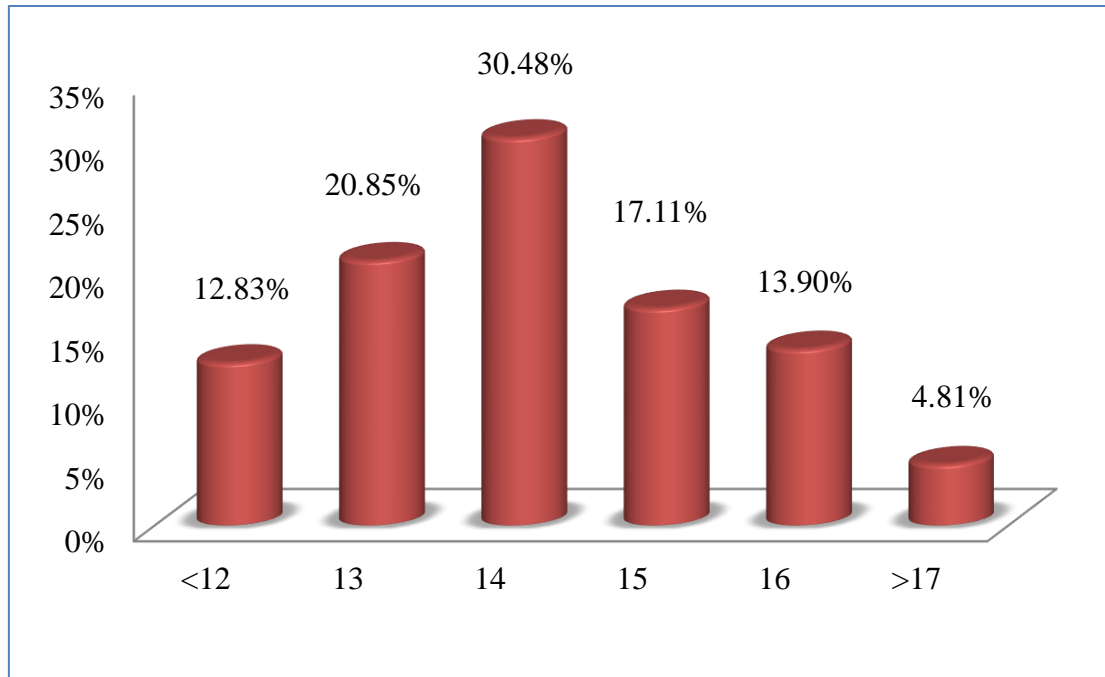


Figure 24 : La répartition du cancer mammaire en fonctions de la ménarchie.

Les femmes ayant leur ménarchie entre l'âge de 14 et 13ans représentent le taux le plus élevé avec une fréquence de **30,48%** et **20,85%** respectivement, suivies par celles qui ont leur ménarchie après l'âge de 15ans (**17,11%**) et de 16 ans (**13,90%**) , puis des patientes ayant leur ménarchie a l'âge de mois de 12ans (**12,83%**). Alors qu'à partir de 17 ans, où les menstruations deviennent tardives, elle est significativement réduite dans la mesure où elle s'estime à (**4,81%**).

Ces résultats montrent que la population la plus touchée par le cancer du sein est les femmes avec une ménarche d'âge de 14 ans.

II.1.4 Fréquence des cas en fonction de la classification TNM

La classification clinique de la taille tumorale T est variée de T1 à T4

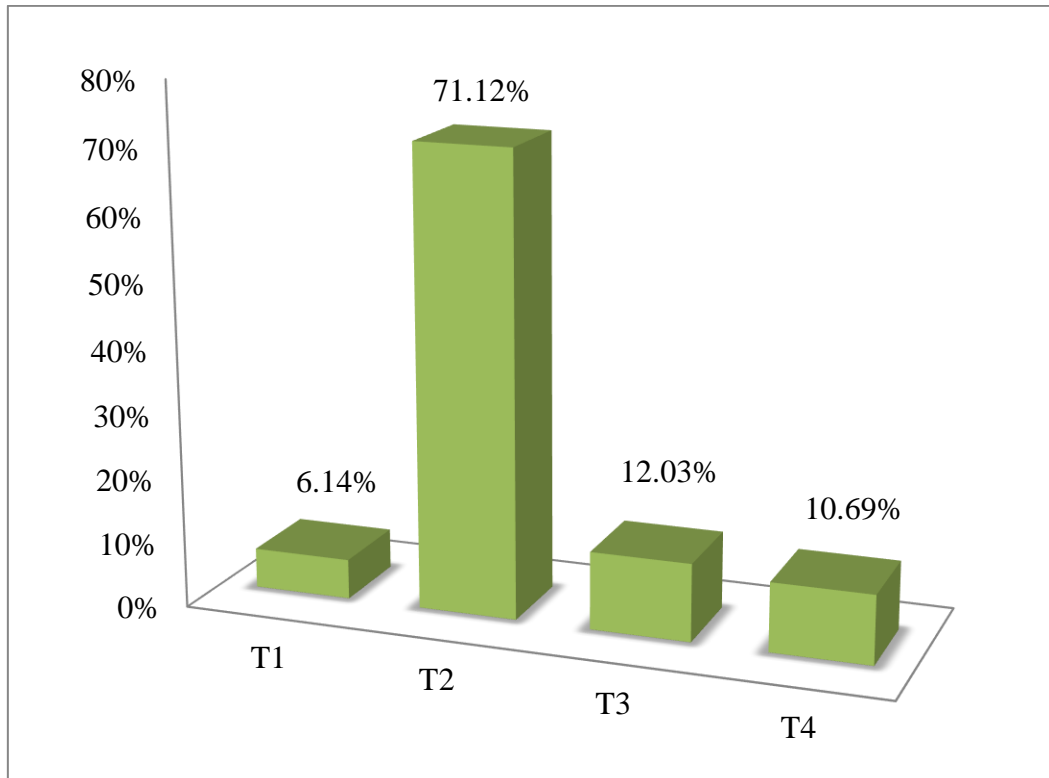


Figure 25 : Répartition du cancer du sein selon la classification TNM.

Les résultats illustrés dans la figure 25 montrent une prédominance des tumeurs classées **T2** avec un taux de (**71,12%**), suivi des formes T3 avec une fréquence de (**12,03%**) . Les tumeurs T4 viennent en troisième position avec un taux de (**10,69%**). Un pourcentage bas des tumeurs classées en **T1** a été noté soit à (**6,14 %**).

II.1.5 La répartition des tumeurs selon les types histologiques

La figure 26 représente les fréquences des patientes atteintes par le cancer du sein en fonction de type histologique chez notre population d'étude.

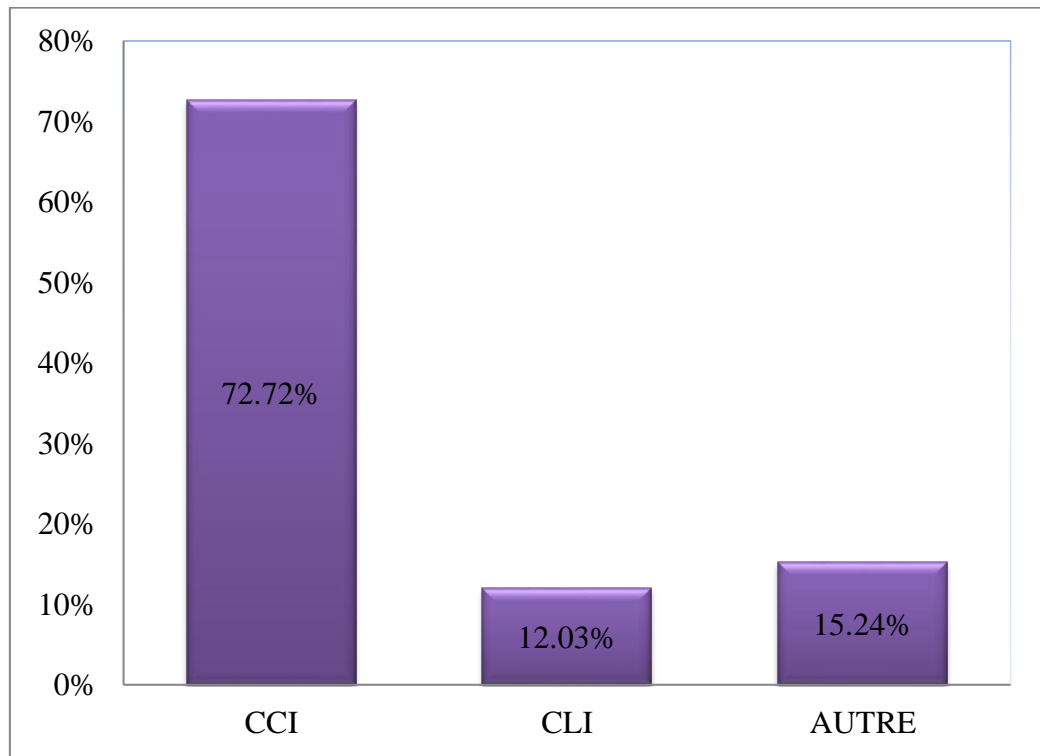


Figure 26 : Répartition du cancer du sein selon le type histologique.

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes. L'analyse des types histologiques des tumeurs des patientes montre une nette prédominance de la tumeur de type carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec un pourcentage de 72,72% des cas.

Les autres types histologiques arrivent en seconde position, avec un pourcentage de 15,24%. Les carcinomes lobulaires (CLI) ne présentent que 12,03% des cas. (**Figure 26**)

II.1.6 La répartition des tumeurs selon le grade histologique

Le grade histologique des tumeurs (SBR) est un paramètre biologique témoin du stade de la maladie .

La classification histopronostiques de Scarrf-Bloom-Richardson (SBR) représentée dans la figure 27 donne une estimation globale sur le dépistage du cancer du sein.

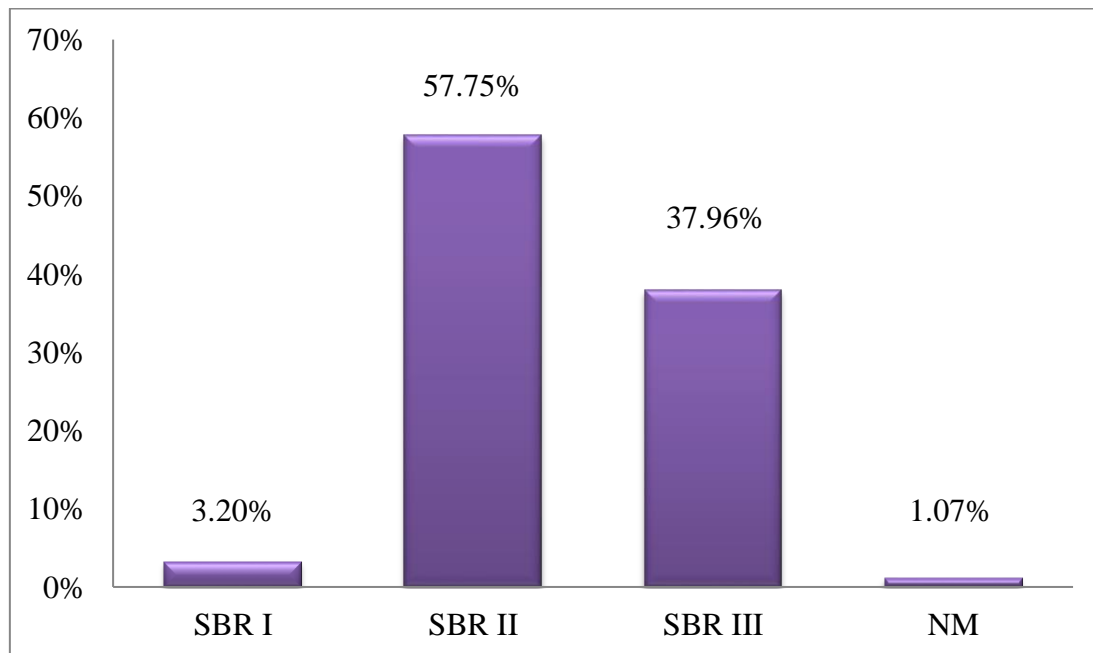


Figure 27 : Répartition du cancer du sein selon le grade histologique SBR .

Les tumeurs de grade histologique **II** (SBR) étaient majoritaires représentant **57,75 %** des cas , suivi des tumeurs de grade **III** avec une fréquence de **37,96% .**

Le bas grade **SBR I** n'a été retrouvé que dans 12 tumeurs avec un taux de **3,20 %**.
(Figure 27)

En comparant les données de l'examen clinique chez notre population avec celle des études faites dans les pays occidentaux, on constate un taux très faible des tumeurs diagnostiquées précocement (6,8% pour le grade SBR I). Les tumeurs les plus évoluées SBR II et SBR III représentent 48,3% et 44,9% respectivement.

Cette répartition laisse à dire que le dépistage des cancers mammaires à l'échelle nationale ne se fait que tardivement.

II.1.7 Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire

La figure 28 illustre les fréquences du cancer du sein selon l'envahissement ganglionnaire chez la population étudiées.

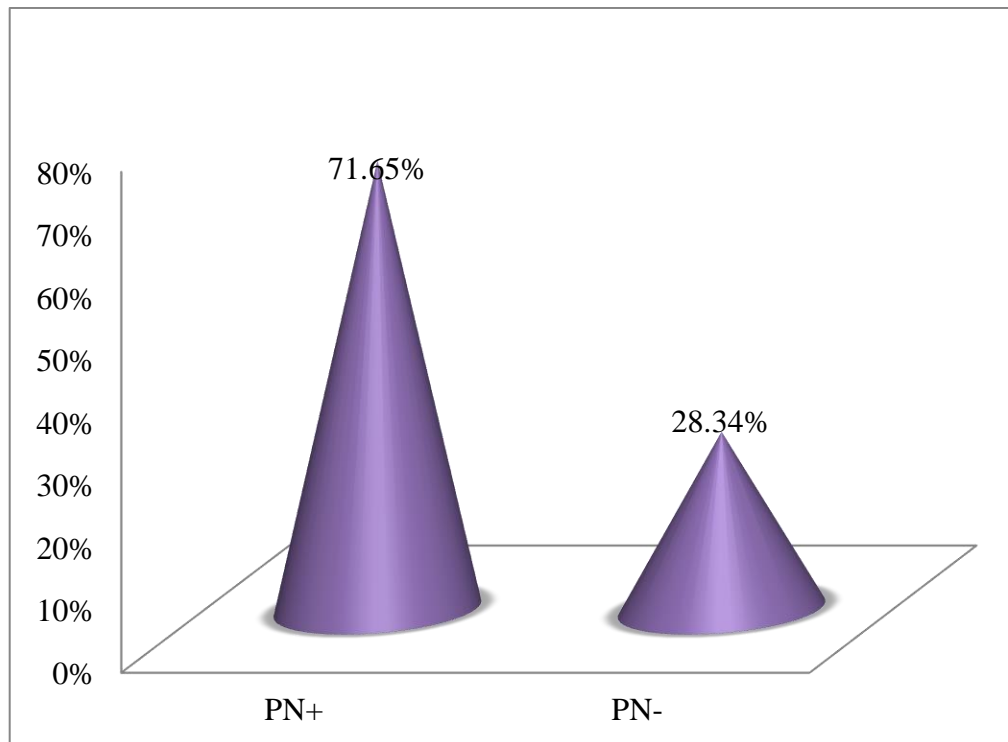


Figure 28 : Répartition du cancer du sein selon l'envahissement ganglionnaire.

Notre étude montre que l'atteinte ganglionnaire était présente dans **71,65%** des cas, en revanche, le reste de la population sont caractérisés par l'absence d'envahissement ganglionnaire avec un pourcentage de **28,34%** .

II.1.8 Fréquence des cas en fonction des récepteurs hormonaux (RO, RP)

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic, ces protéines intracellulaires liant l'œstrogène et la progestérone sont indispensables pour espérer que la tumeur soit hormonosensible.

II.1.8.1 Les récepteurs œstrogéniques

La figure 29 représente la répartition des patientes selon l'expression tumorale des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RO+).

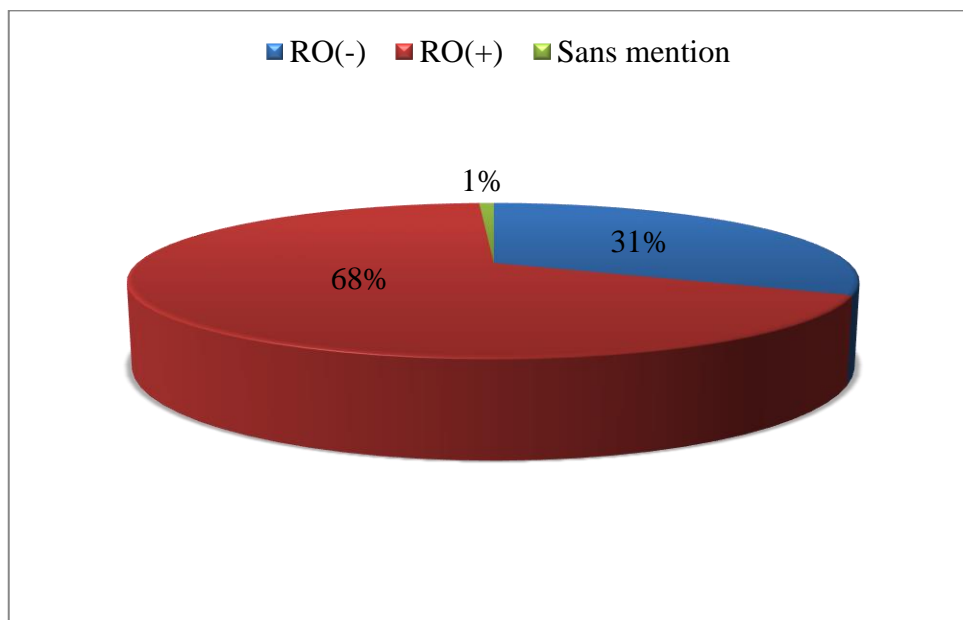


Figure 29 : Répartition du cancer du sein selon l'expression des récepteurs (RO).

Dans notre étude, la majorité des tumeurs expriment le récepteur aux œstrogènes (RO+) avec un taux de (68%).

Alors que l'expression de ces récepteurs était négatif pour (31 %) des tumeurs. (**Figure 29**)

II.1.8.2 Les récepteurs de la progestérone

La figure 30 illustre la répartition des patientes selon l'expression tumorale des récepteurs hormonaux de la progestérone (RP+).

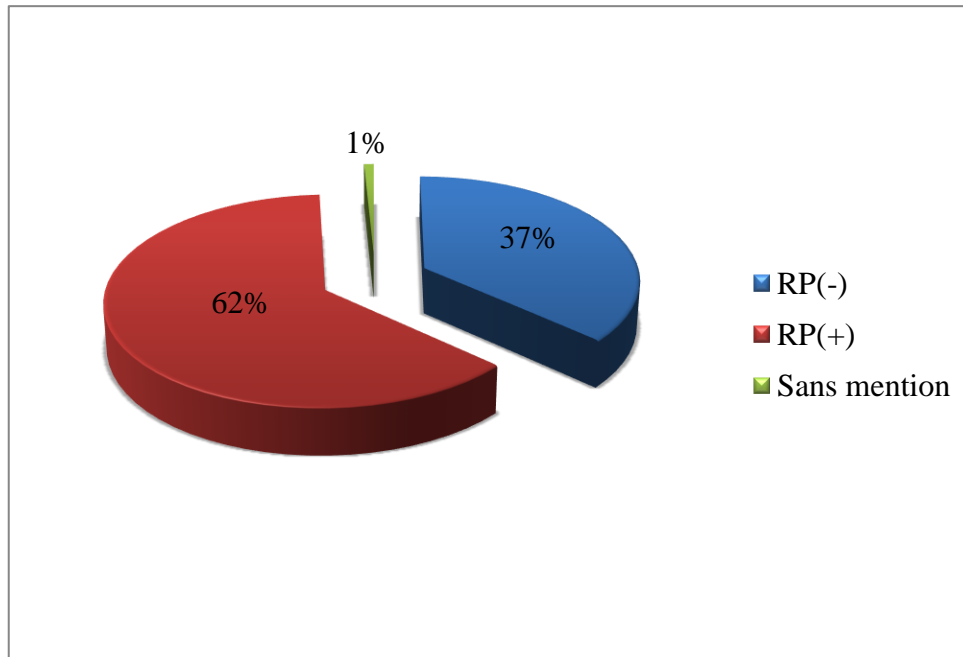


Figure 30 : Répartition du cancer du sein selon l'expression des récepteurs (RP).

On constate que **37%** des patientes présentent une **négativité** significative pour l'expression du récepteur de la progestérone. Tandis que **62%** des tumeurs expriment le récepteur (RP) .

La présence simultanée des récepteur des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs.

II.1.9 Fréquence des cas en fonction du statut de HER2

Le statut de HER2 représente un facteur pronostic important , une surexpression de Her2 implique la présence d'un cancer du sein plus agressif avec un risque plus élevé de propagation et le pronostic est moins favorable .

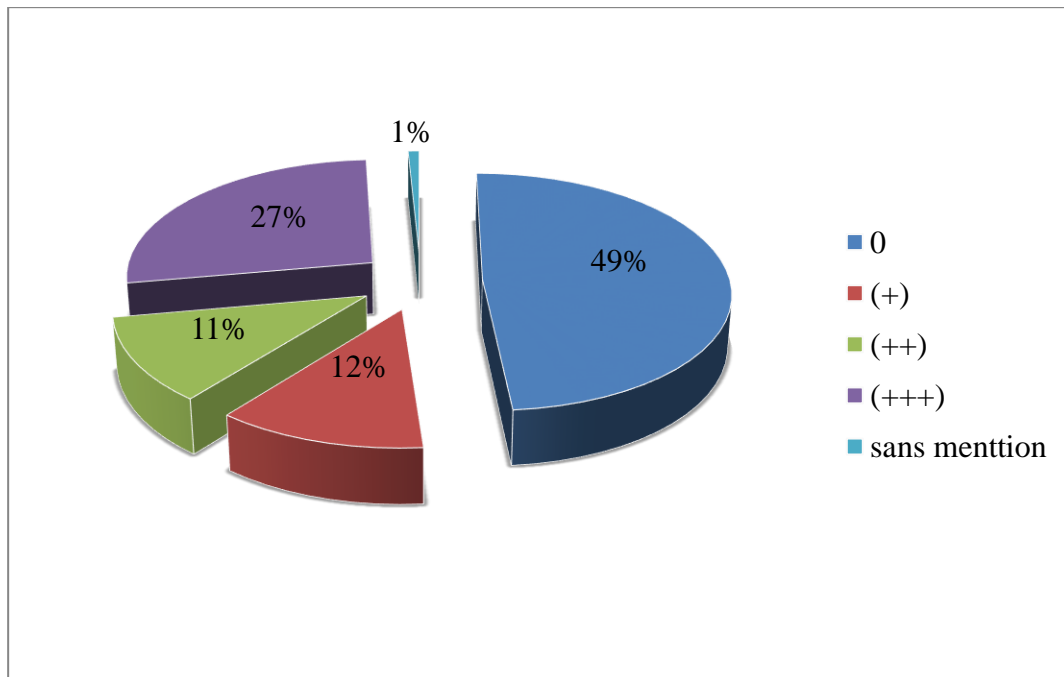


Figure 31 : Répartition du cancer du sein selon le statut de HER2.

Dans notre population, **61%** des patientes ont un Her2 négatif (score0 49%, score1 12%) et **38%** des patientes ont une surexpression de Her2 (score2 11%, score3 27%).

II.1.10 Répartition des cas selon le type chirurgicale

La majorité des patientes incluses ont eu un traitement chirurgical, la figure 32 montre la répartition des patientes selon le type chirurgicale.

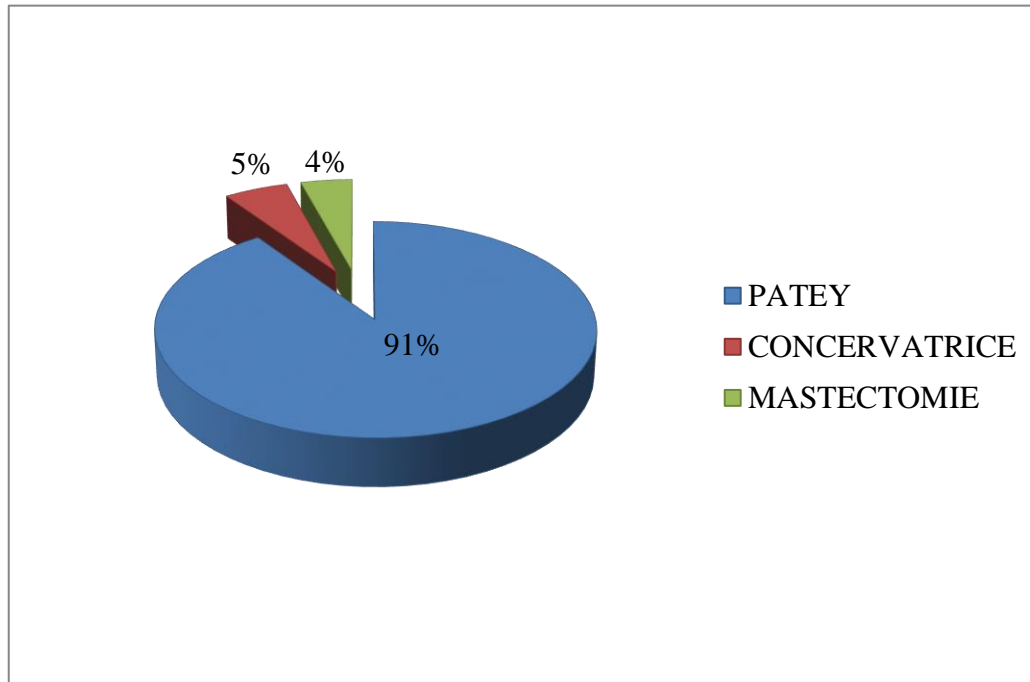


Figure 32 : Répartition du cancer du sein selon le type chirurgicale.

Le type de chirurgicale le plus fréquent dans notre série d'étude a été représenté par la chirurgie radicale type patey puisqu'on la retrouve dans **91%** des cas. La chirurgie conservatrice a été pratiquée chez **5%**. Pour le reste des cas **4%** ont subi une mastectomie.

II.2. ETUDE ANALYTIQUE :

II.2.1 Analyse des facteurs pronostiques et prédictifs à la chimiothérapie

Tableau VI : Aspects clinico-pathologiques comparés entre les groupes avec CTN et avec CTA.

Variabes	Avec CTN (n=115) (%)	Avec CTA (n=355) (%)
Age (moy±DS)	48.73 ± 0.96	52.07 ± 0.64
Taille clinique (moy±DS)	11.13 ± 1.65	5.07 ± 0.28
Nombre N+ (moy±DS)	2.40 ± 0.32	3.82 ± 0.25
Stade		
I	0 (0%)	11 (3.1%)
II	41 (35.7%)	181 (51%)
III	74 (64.3%)	163 (45.9%)
Grade SBR		
I	16 (13.9%)	11 (3.1%)
II	53 (46.1%)	205 (57.9%)
III	46 (40%)	135 (38%)
ENVAHISSEMENTGGL		
N-	46 (40%)	102 (28.7%)
N+	67 (58.3%)	253 (71.3%)

Le tableau **VI** montre les aspects clinicopathologiques entre les groupes avec CTN et avec CTA. Nous avons noté une différence fortement remarquable entre les deux groupes avec et sans CTN :

▪ **Age :**

Nous avons remarqué chez les patientes qui ont été traité par un traitement néo-adjuvant (CTN) , une moyenne d'âge de 48.73 ± 0.96 et pour celle du groupe qui sont traitées par traitement adjuvant (CTA) était de 52.07 ± 0.64 . Les patientes avec CTA ont une moyenne d'âge supérieure à celles traités par CTN .

▪ **Taille clinique :**

La taille clinique la prédominante était chez les patientes traitées par CTN comparé au traitement adjuvant avec une moyenne de (11.13 ± 1.65 vs 5.07 ± 0.28), respectivement.

▪ **Nombre de ganglions envahis (N+) :**

On a trouvé chez les patientes traitées par CTN un nombre de ganglions envahis (N+) moins que celle avec CTA (2.40 ± 0.32 vs 3.82 ± 0.25) .

▪ **Stade clinique :**

Les patientes traitées par CTN , représente 35,7% des cas ayant le stade clinique II , 64,3% des cas avaient le stade III , aucune patiente n'a présenté le stade I .Tandis que chez les patientes sous CTA , on a trouvé 3,1% des cas ayant le stade I , 51% des cas ayant stade II et 45,9% avec un stade III .

Le stade I et II est plus représentatif dans la population traitée par CTA que celle avec CTN . En revanche la population avec CTN affiche un taux supérieur en stade clinique III de tumeur comparé à celle avec CTA.

▪ **Grade SBR :**

Le grade SBR II est le plus fréquent chez la population CTN avec un pourcentage de (46,1%) , suivi par le grade SBR III dans 46 tumeurs soit (40%) et le grade SBR I vient en troisième position , 16 cas soit (13,9 %) . Alors chez la population CTA , 11 patientes avec un grade SBR I soit 3,1% , le grade SBR II était chez 205 cas soit 57,9% et 135 tumeurs avec un grade SBR III (38%).

▪ **Envahissement ganglionnaire :**

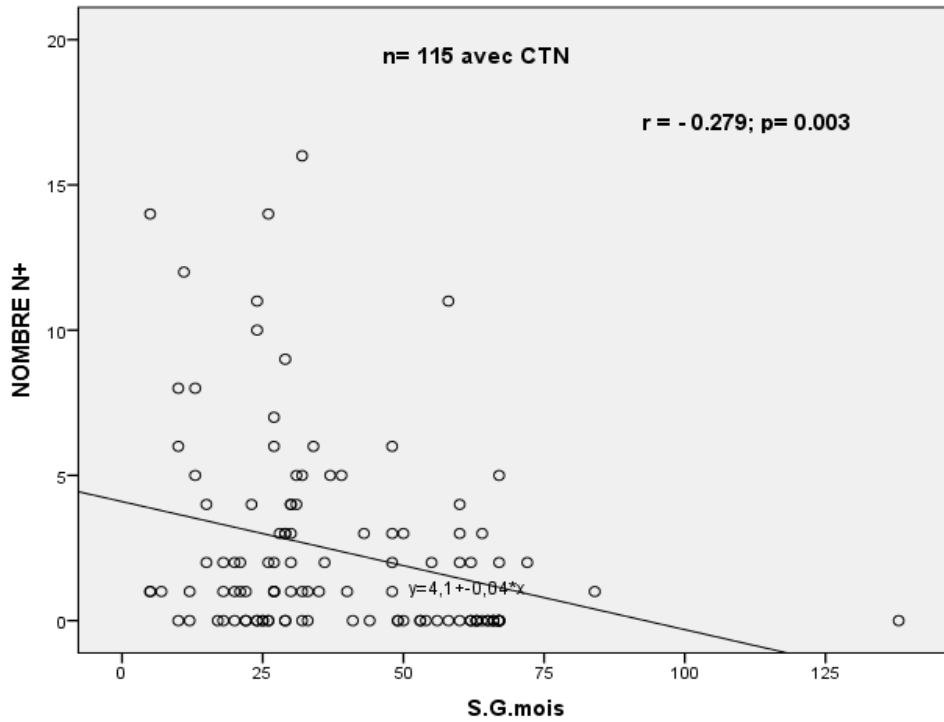
Les patientes traitées par CTA avaient un statut d'envahissement ganglionnaire positif supérieur à celles traités par CTN (**71.3% vs 58.3%**) .

II.2.1.1 Etude comparative des groupes de patientes traitées par CTN et par CTA en fonction des facteurs pronostiques de survie

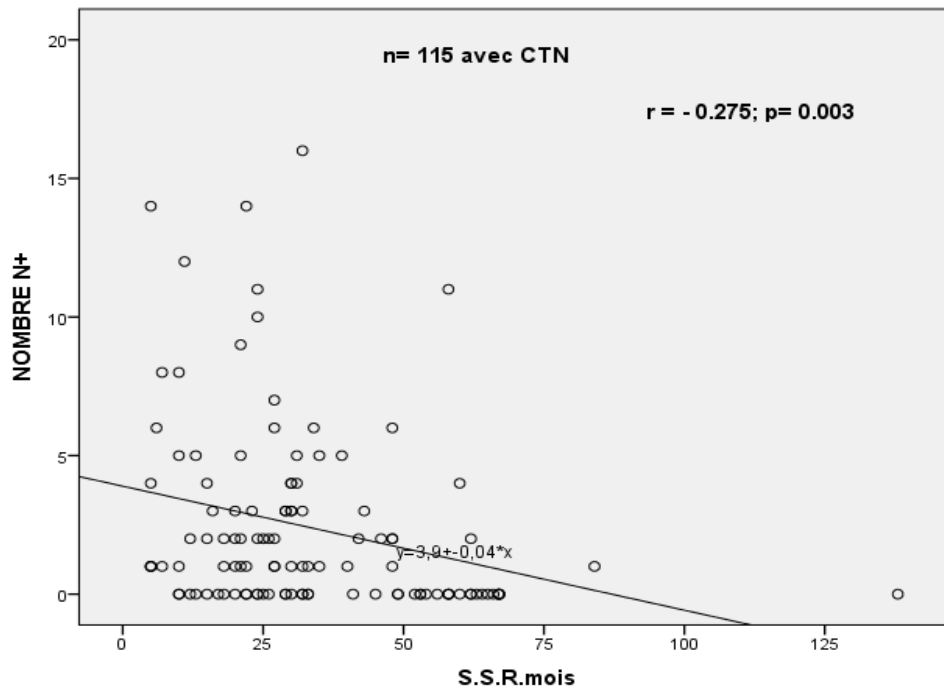
Les figures 33 présente la corrélation du temps de survie globale et de la survie sans récurrence en fonction du nombre de ganglions envahis, chez les patientes sous CTN .

La corrélation linéaire de Pearson entre le nombre de ganglions envahis et le temps de survie chez les patientes avec CTN (n=115) a été négativement significative ($r = - 0.279$; $p = 0.003$) avec une diminution de la survie associée à une augmentation du nombre de ganglions envahis .

Dans le groupe des patientes traitées avec CTA (n=355), aucune relation significative n'a été notée entre le nombre de ganglions envahis et le temps de survie .



[A]



[B]

Figure 33 : Corrélation du temps de survie globale [A] et de la survie sans récidence [B] en fonction du nombre de ganglions envahis, chez les patientes traitées par CTN.

II.2.1.2 Facteurs de réponse aux traitements comparés entre CTN et CTA**Tableau VII** : Traitement chirurgical, récurrence et décès en réponse à la CTN et à la CTA

Variables	Avec CTN (n=115) (%)	Avec CTA (n=355) (%)
Type chirurgie		
Radicale	102 (88.7%)	335 (94.4%)
Conservatrice	13 (11.3%)	20 (5.6%)
RECIDIVE	25 (21.7%)	11 (3.1%)
DECES	30 (26.1%)	10 (2.8%)

- **Chirurgie**

Dans le tableau **VII** , les patientes traitées par CTN respectivement comparées à celles traitées par CTA, bénéficient beaucoup plus de chirurgie conservatrice (11.3% vs 5.6%), avec moins de traitement radical (88.7% vs 94.4%).

Au cours de la période d'étude, la chimiothérapie néo-adjuvante a augmenté l'admissibilité de 11.3% des patientes, éligibles pour une mastectomie radicale, vers un traitement conservateur du sein et a fourni d'importantes informations pronostiques sur les risques de rechute et de décès en se basant sur la réponse pathologique observée.

- **Récidives**

Les patientes qui ont été traitées par CTN présentent un taux de récurrence de 21,7% , en revanche celle avec CTA présentent un pourcentage de 3,1% .

Notre étude montre que la population CTN étaient plus susceptibles de récidiver comparativement avec le groupe CTA .

▪ **Décès**

La population CTN présentent un taux de décès de 26.1% , tandis que il ya eu 7 décès avec un taux de 2.8% dans le groupe CTA .

On note une incidence des décès élevé chez le groupe de patientes traitées par CTN par rapport au groupe CTA .

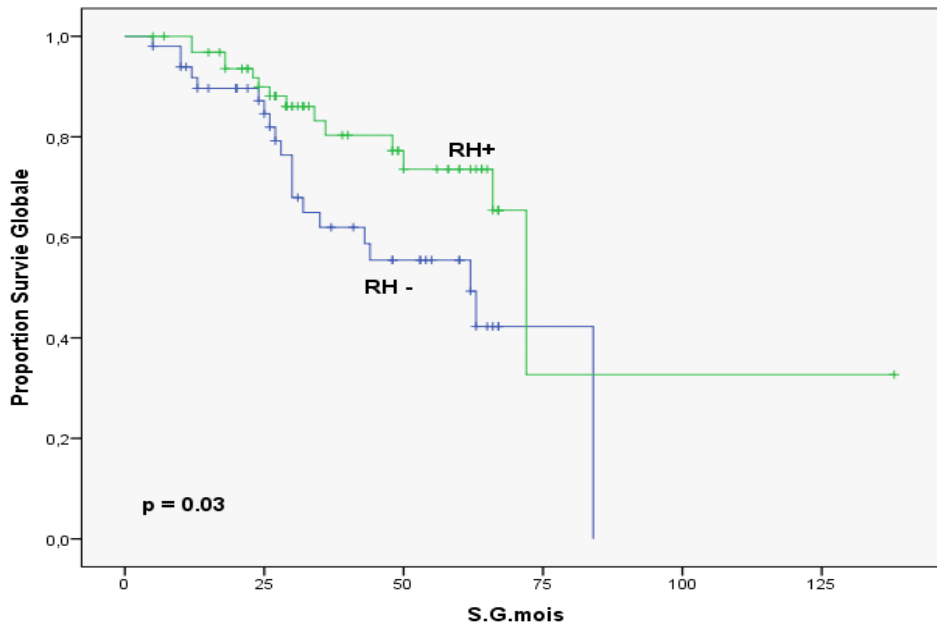
Cependant, les patientes ayant reçu une CTN présentent de plus fort taux de récurrence et de décès comparés à celles traitées par CTA, chose qui nous a mené à faire des analyses de survies sur l'échantillon de femmes traitées par CTN.

II.2.2 Etude de survie globale (SG) et de survie sans récurrence (SSR) en fonction des facteurs pronostiques chez le groupe traité par chimiothérapie néo-adjuvante (n=115)

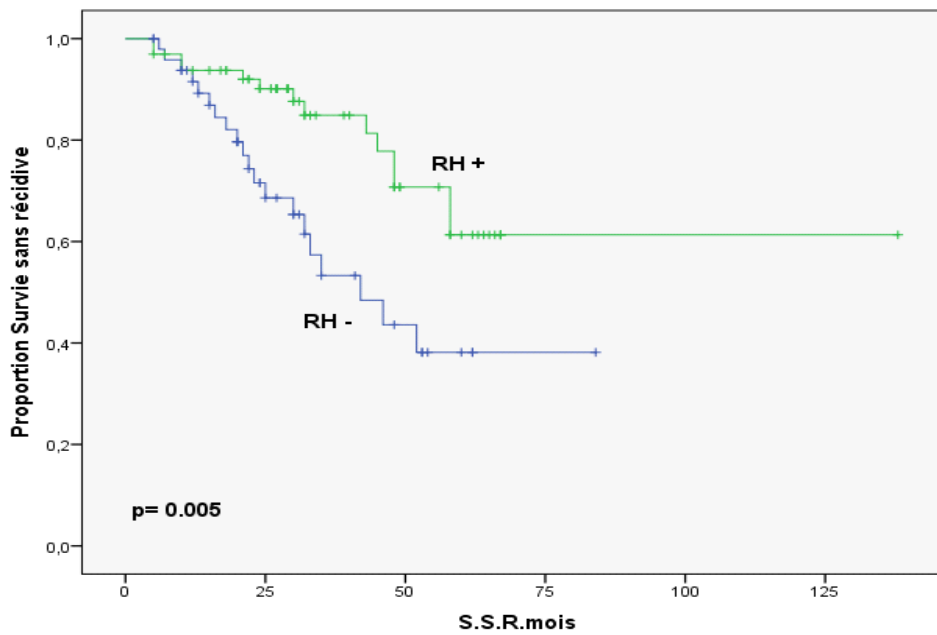
La médiane de suivi des patientes traitées par CTN était de 32 mois (rang 5-138 mois), et à 5 ans, le taux de survie globale (SG) et de survie sans récurrence (SSR) ont été respectivement de 70.6% et 67.9%. A 72 mois, le taux de SG était de 50% [IC 95%, 61.9 -82.1] et à 58 mois, le taux de SSR était de 51% [IC 95%, 37 - 65]. La SG et la SSR ont été analysées en fonction, des récepteurs hormonaux, de l'envahissement ganglionnaire pathologique et de la taille de tumeur après chimiothérapie néo-adjuvante (Figures 34, 35, 36).

II.2.2.1 Survie en fonction des récepteurs hormonaux

Comme illustrée dans la figure 34, les récepteurs hormonaux représentaient un bon facteur pronostic de survie globale et de survie sans récurrence avec une valeur de p statistiquement significative respectivement égale à 0.03 et 0.005. Les patientes avec RH+ comparées à celles présentant des RH- avaient à 5 ans, un meilleur taux de SG (78.5% vs 60%) et de SSR. Les patientes avec RH- avaient une médiane de survie globale de 62 mois [IC 95% : 35.47 – 88.53], et une médiane de SSR égale à 42 mois [IC 95% : 24.81 – 59.19]. Les patientes avec RH+ avaient une médiane de survie globale de 72 mois [IC 95% : 63.50 – 80.50].



A



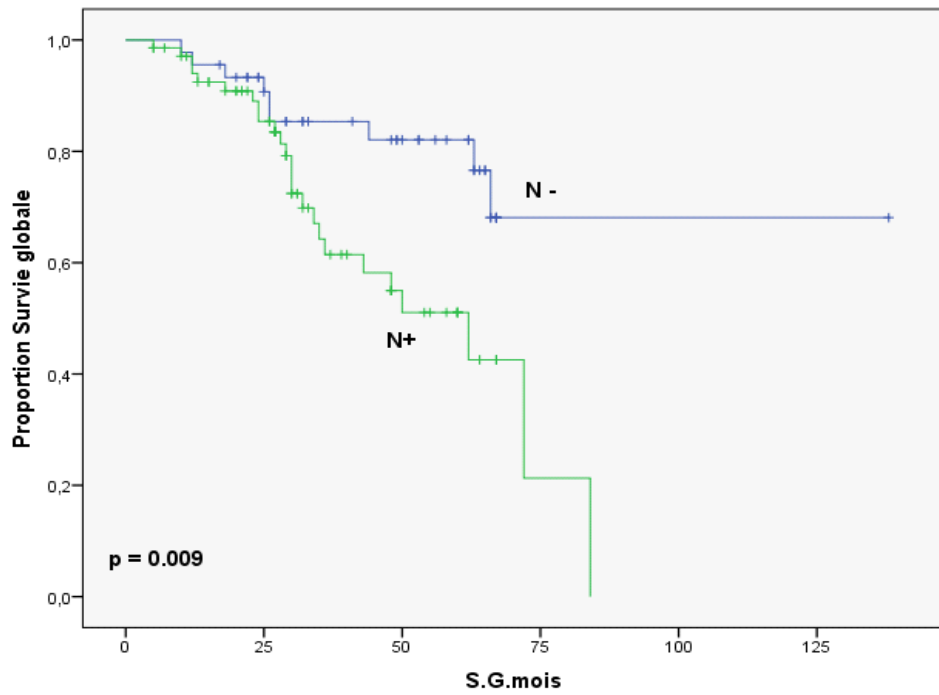
B

Figure 34 : Analyse de Survie en fonction du statut des récepteurs hormonaux positif (RH+) ou négatif (RH -) évalué après CTN ; A, survie globale ; B, survie sans récidive.

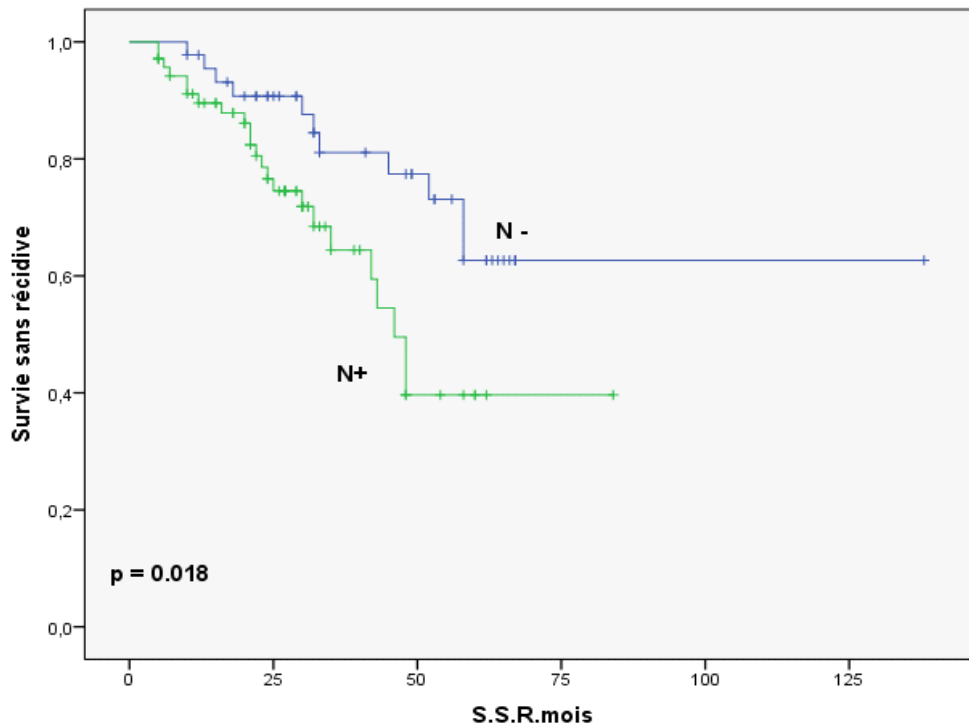
II.2.2.2 Survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire

L'analyse de la figure 35 indique que le taux de survie globale à 5 ans chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire négatif comparé à celui des patientes ayant un envahissement ganglionnaire positif était significativement meilleur (80% vs 64.3%), il était également meilleur en survie sans récurrence (70.6% vs 66%), les valeurs p des survies respectives étaient de 0.009 et de 0.018 (Figure 35). Une médiane de SG égale à 62 mois [IC95% : 37.402 – 86.598] et une médiane de SSR égale à 46 mois [IC95% : 40.385 – 51.615], ont été notées chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire positif.

Le facteur envahissement ganglionnaire a montré une relation significative avec la survie ($p < 0.019$).



A



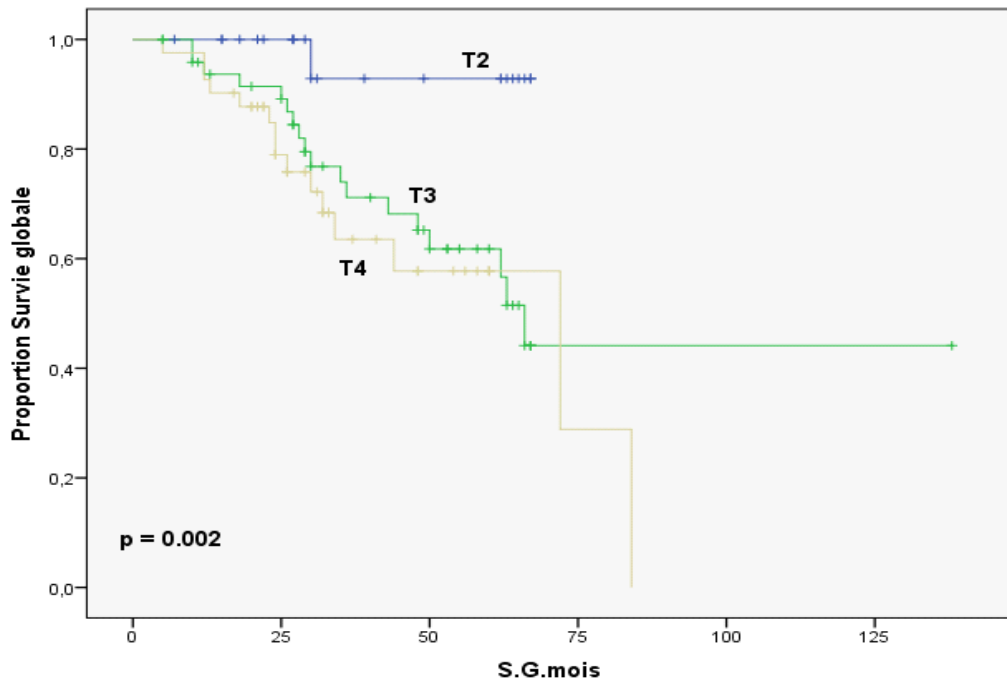
B

Figure 35 : Analyse de Survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire répartie en groupes de ganglions positifs (N+) ou ganglions négatifs (-) évalué après CTN ;
A, survie globale ; B, survie sans récurrence.

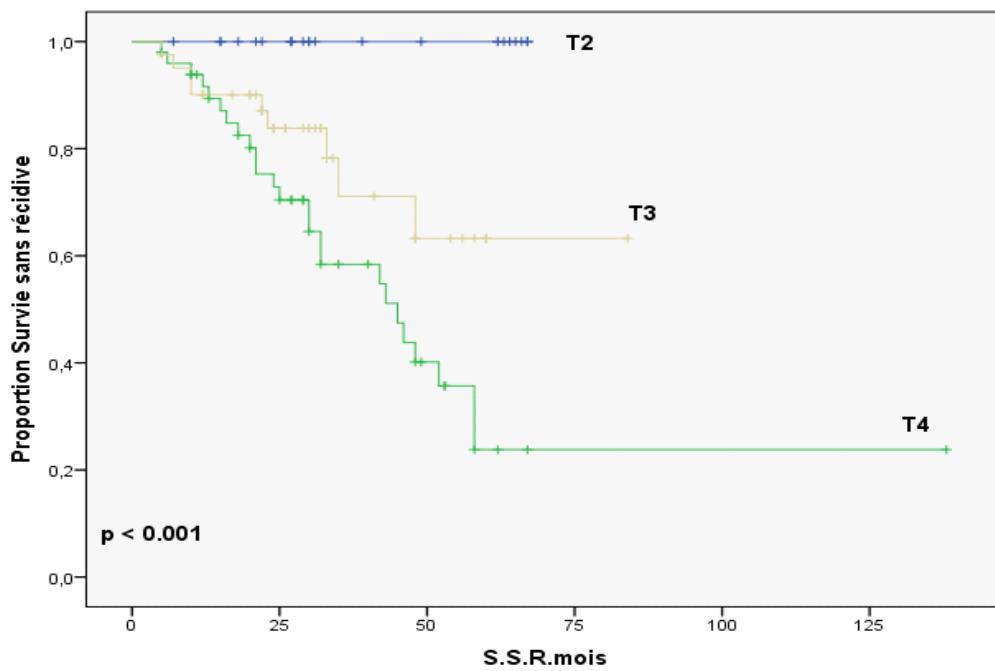
II.2.2.3 Survie en fonction de la taille de Tumeur

Comme illustré dans la figure 36, la taille de tumeur est un bon facteur pronostic de survie globale et de survie sans récurrence avec une valeur de p significative respectivement égale à 0.002 et <0.001. Les femmes présentant des tumeurs taille T2 ont de meilleurs SG et SSR que celles avec des tailles T3 et T4. Les patientes avec des tumeurs de taille T3 comparées à celles présentant des tumeurs de taille T4 avaient à 5 ans, un meilleur taux de SG (78.5% vs 60%) et de SSR. Les patientes avec des tumeurs de taille T3 avaient une médiane de survie globale égale à 72 mois [IC95% : 59.379 – 72.621], celles avec des tumeurs de taille T4 avaient une médiane de survie globale de 66 mois [IC95% : 32.096 – 111.904]

Les paramètres de diagnostic du cancer du sein dans les pays occidentaux ont un meilleur pronostic comparés à ceux rapportés dans nos travaux, à savoir, population plus âgée, statut post-ménopausique majoritaire, stade clinique II dominant, faible envahissement clinique des ganglions lymphatiques axillaires, faible taux de tumeurs grade SBR III et un taux diminué de traitement par mastectomie. En effet, en Algérie les femmes ne sont pas sensibilisées au dépistage du cancer par l'autopalpation et, le système de santé ne favorise pas le dépistage systématique et la prise en charge des cas de cancer du sein dans des délais adéquats.



A



B

Figure 36 : Analyse de Survie en fonction de la taille de tumeur répartie en trois catégories (T2-T3-T4) évalué après CTN ; A, survie globale ; B, survie sans récurrence.

II.2.3 Analyse des catégories de métastases selon le statut de la survie globale :**Tableau VIII : Aspect comparatif des catégories de métastases selon le statut de la survie globale.**

	Vivants	Décès
Métastases osseuses	29 (61.7%)	18 (38.3%)
Métastases pulmonaires	28 (84.8%)	5 (15.2%)
Métastase hépatiques	12 (44.4%)	15 (55.6%)
Métastase cérébrales	4 (66.7%)	2 (33.3%)

* : Valeur significative

Le tableau **VIII** représente la comparaison entre les catégories de métastases et le décès en tant qu'événement, avec une différence significative.

Nous avons remarqué que le nombre de décès était réduit chez les patientes à métastases osseuses (18 patientes avec un pourcentage de 38.3%), métastases pulmonaires (5 patientes soit 15.2%) et métastases cérébrales (2 patientes avec un taux de 33.3%) par rapport au nombre de vivants. Par contre, le nombre de décès était élevée chez les patientes à métastases hépatiques (15 patientes, 55.6%).

II.2.4 Réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante comparative chez le cancer du sein

Jeune et âgé

II.2.4.1 Aspect comparatif de la CTN en fonction des facteurs histo-pathologiques

L'objectif de cet axe est d'identifier le potentiel de la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) sur les groupes d'âge de patientes stratifiées, permettant une meilleure compréhension de la façon dont chaque sous-groupe répond distinctement à la CTN.

Tableau IX : Taux de réponse pathologique, récurrence et décès en fonction de l'âge de diagnostic après chimiothérapie néo-adjuvante

Variables	AGE (ans) \leq 39 (n=18)	AGE (ans) $>$ 39 (n=97)
Envahissement ganglionnaire	10 (70%)	40 (57%)
Grade de Tumeur		
SBR III	9 (50%)	39 (41%)
SBR I + II	9 (50%)	58 (59%)
Récidive	8 (57%)	19 (27%)
Décès	7 (50%)	16 (23%)
Traitement conservateur	1 (7%)	11 (16%)

Le tableau **IX** montre le taux de réponse pathologique, récurrence et décès en fonction de l'âge de diagnostic après chimiothérapie néo-adjuvante chez deux groupes de patientes, le groupe 1 ayant un âge \leq 39, tandis que le groupe 2 âgé de plus de 39 ans. La moyenne d'âge chez le groupe 1 était de 35 ans \pm 6.35, ceux du groupe 2 était de 52 ans \pm 2.86.

- **Envahissement ganglionnaire**

Dans la comparaison décrite au tableau, Il y avait une tendance pour le groupe de patientes 1 à présenter un envahissement ganglionnaire positif supérieur par rapport à ceux du groupe 2 (70% , 57% respectivement).

- **Grade de Tumeur**

Nous avons noté que la tranche d'âge ≤ 39 ans présente un grade SBR III supérieur comparé à celles ayant un âge de plus de 39 ans (50% vs 41% respectivement). En revanche, le taux du grade SBR I + II était plus élevé chez le groupe 2 (59%) que celles du groupe 1 (50%).

- **Récidive**

Les taux de récidive chez les patientes ≤ 39 ans étaient plus élevés que dans l'autre groupe d'âge (57% vs 27% respectivement).

- **Décès**

Il y eu 7 (50%) décès dans le groupe de patients ≤ 39 ans et 16 (23%) chez la tranche d'âge de plus de 39 ans. Il y avait un taux de décès élevé chez les patientes du groupe 1 comparativement avec celles du groupe 2.

- **Traitement conservateur**

Les patientes âgées de plus de 39 ans semblent bénéficier davantage de traitement conservateur de sein (16%) que celles ≤ 39 ans (7%).

II.2.4.2 Analyse de survie en fonction de l'âge de diagnostic chez des patientes avec CTN

La figure 37 résume les résultats de l'étude de survie sans récurrence à 5 ans qui sont significativement corrélés au facteur âge.

En comparant la survie sans récurrence chez les deux tranches d'âge de la population CTN, nous constatons que les patientes ayant un âge ≤ 39 ans avaient une SSR à 5 ans médiocre comparée avec celles âgées de plus de 39 ans ($p= 0.005$).

La chimiothérapie néoadjuvante donne la possibilité de modifier le régime vers un traitement potentiellement plus efficace s'il n'y a pas de réponse ou de progression tumorale

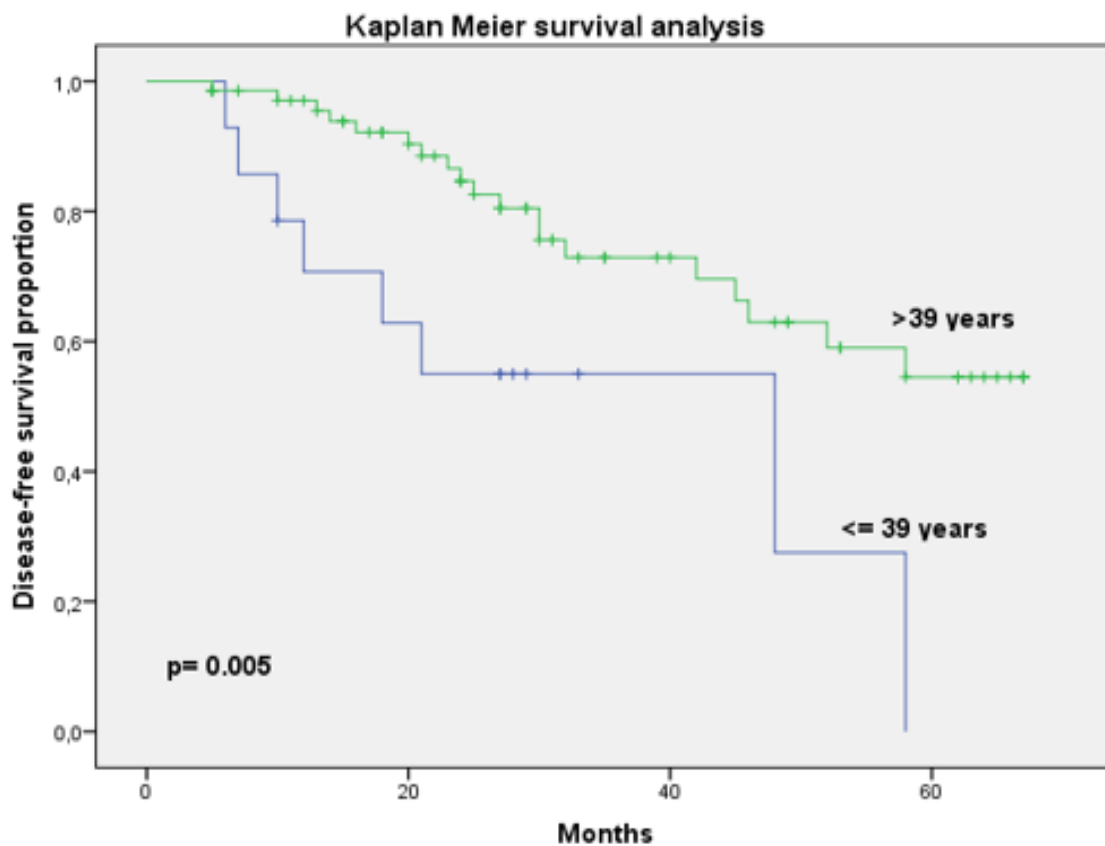


Figure 37 : Analyse de survie sans récurrence en fonction de l'âge de diagnostic chez des patientes après chimiothérapie.

II.2.5 Etude de l'impact de la chimiothérapie sur la fertilité des patientes avec un cancer du sein

II.2.5.1 Analyse du cycle menstruel en réponse aux traitements comparés entre CTN et CTA

Tableau X : Profil du cycle menstruel en réponse aux traitements chimiothérapeutiques néo-adjuvants et adjuvants des femmes en âge de procréation.

	CTA (n=34)	CTN (n=16)	P
Cycle menstruel			
Aménorrhée	15 (44.1%)	8 (50%)	
Cycle irrégulier	8 (23.5%)	3 (18.8%)	0.048
Cycle régulier	4 (11.8%)	2 (12.5%)	
Ménopause chimio-induite	7 (20.6%)	3 (18.8%)	

Dans cette partie, notre échantillon d'étude était représenté par 50 patientes non ménopausées avant le début de chimiothérapie, dont (n=34) ont reçu un traitement chimiothérapeutique adjuvant CTA, le reste des cas (n=16) ont été traitées par chimiothérapie néo-adjuvante CTN. Le tableau 13 illustre l'impact des traitements chimiothérapeutiques CTA et CTN sur le déroulement du cycle menstruel des patientes avec un cancer du sein en âge de procréation. La chimiothérapie CTA et CTN a montré une relation statistiquement significative avec le déroulement du cycle menstruel ($P=0.048$).

- **Aménorrhée**

Dans notre série, chez 34 cas des patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante, on a enregistré 15 cas d'aménorrhée soit (44,1%), tandis que le groupe CTN présente 8 cas d'aménorrhée avec un pourcentage de 50%.

- **Cycle irrégulier**

Le cycle irrégulier est plus représentatif dans le groupe CTA que celle avec CTN avec un taux de (23.5% vs 18.8%) respectivement.

- **Cycle régulier**

4 patientes sur 34 présentent des cycles menstruels réguliers soit (11,8%) dans la population CTA , en revanche 2 patientes sur 16 soit (12,5%) chez les patientes traitées par néo-adjuvante .

- **Ménopause chimio-induite**

Nous avons remarqué chez les patientes qui ont été traité par un traitement adjuvant (CTA) , un taux de ménopause chimio-induite précoce de (20.6%) et pour celles du groupe (CTN) un pourcentage de (18.8%) . On note une incidence élevée de ménopause chimio-induite chez le groupe de patientes traités par CTA comparativement au groupe CTN.

Les résultats montre que les traitements chimiothérapeutiques adjuvants et néo-adjuvants affectent considérablement le déroulement normale du cycle menstruel et induit une baisse de la fertilité chez les femmes en âge de procréer désirant une grossesse ultérieure, essentiellement par altération de leur fonction ovarienne. Ses effets résultent de la gonadotoxicité de la chimiothérapie.

II.2.5.2 Analyse comparative en fonction de l'âge et de la ménarchie chez les patientes en âge de procréation avec CTN et CTA .

Tableau XI: Comparaison analytique des patientes en âge de procréation traitées par chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante en fonction de l'âge et de la ménarchie.

	CTA (n=34)	CTN (n=16)	P
Age	41,7 ± 0,991	42,88 ± 1,466	0.52
Ménarchie	13,53 ± 0,24	12,38 ± 0,39	0.012

Le tableau **XI** montre la moyenne d'âge et de la ménarchie chez les patientes en âge de procréation du groupe CTA comparé avec celles sous CTN.

Dans la comparaison décrite au tableau, la moyenne d'âge global chez la population des femmes traitées par CTA était de **41,7 ± 0,991**, alors que pour celles du groupe qui sont traitées par CTN était de **42,88 ± 1,466**, avec une différence non significative ($P = 0.52$).

On a trouvé chez les patientes avec CTA une moyenne de ménarchie supérieure à celles traitées par CTN (13,53 ± 0,24 vs 12,38 ± 0,39) respectivement, avec une différence significative ($P = 0.012^*$).

II.2.5.3 Analyse comparative du cycle menstruel en corrélation avec le nombre d’envahissement ganglionnaire chez les patientes en age de procréation.

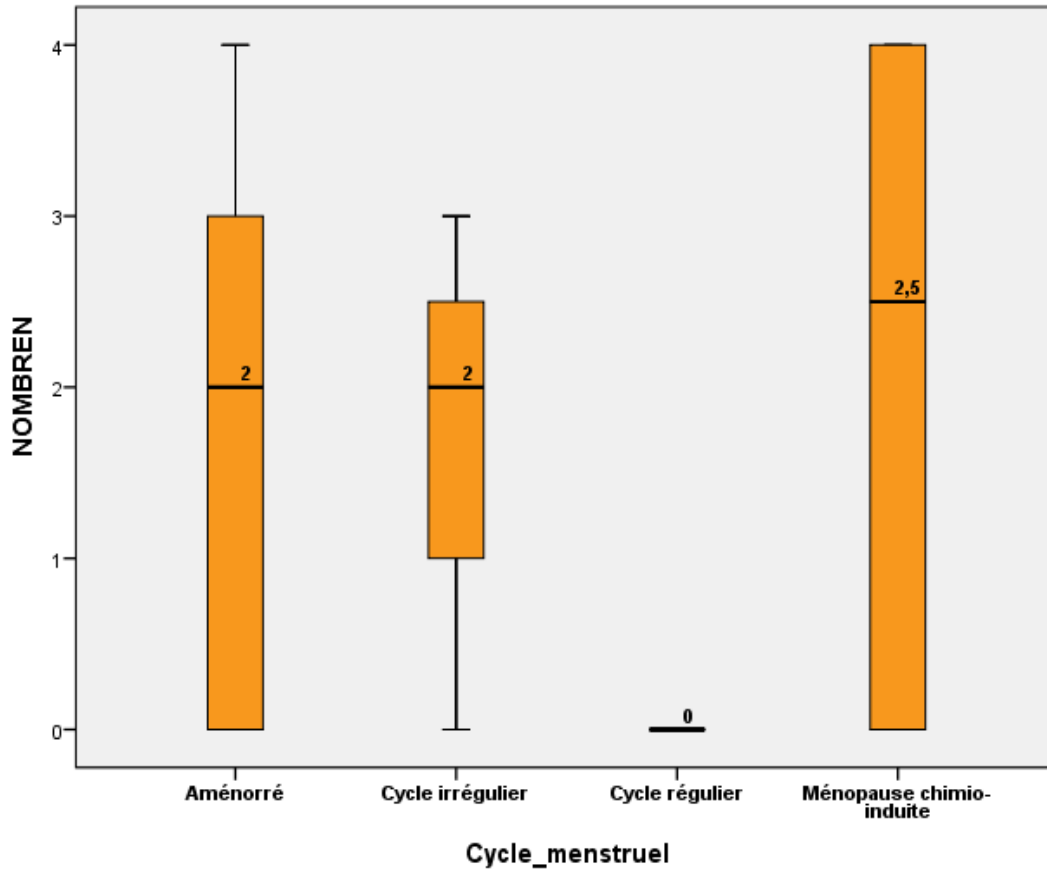


Figure 38 : Analyse des catégories de cycle menstruel en corrélation avec nombre d’envahissement ganglionnaire.

La figure 38 illustre les résultats de l’analyse comparative de déroulement du cycle menstruel en fonction du nombre de ganglion envahis.

L’analyse comparative du cycle menstruel en catégorie en fonction du nombre de ganglions envahis montre que, les patientes avec une ménopause chimio-induite, cycle irrégulier et aménorrhée expriment une médiane d’envahissement ganglionnaire supérieurs (2.5%, 2 %, 2% respectivement) comparées à celles avec un cycle régulier.

La boite a moustache comparative d’envahissement ganglionnaire chez les patientes avec ménopause chimio-induite et celles avec cycle irrégulier et aménorrhée présente une tendance plus élevé en nombre de ganglions envahis par rapport aux patientes ayant un cycle menstruel régulier ce qui indique que les protocoles chimiothérapeutiques étaient agressifs.

Par contre, les patientes ayant un cycle régulier présentent un envahissement ganglionnaire négatif, donc les protocoles de la chimiothérapie étaient moins agressifs du fait qu'elles ont conservé leur cycle régulier.

Les patientes reçoivent des protocoles de chimiothérapies CTN et/ou CTA nécessaires afin d'éliminer d'éventuelles métastases tumorales ce qui a affecté le déroulement normal du cycle menstruel et induit des troubles gonadiques (cycles irréguliers, les aménorrhées et la ménopause chimio-induite précoce) chez ces jeunes femmes.

II.2.5.4 Analyse comparative du cycle menstruel en corrélation au nombre d'envahissement ganglionnaire chez les patientes en âge de procréation avec CTN et CTA.

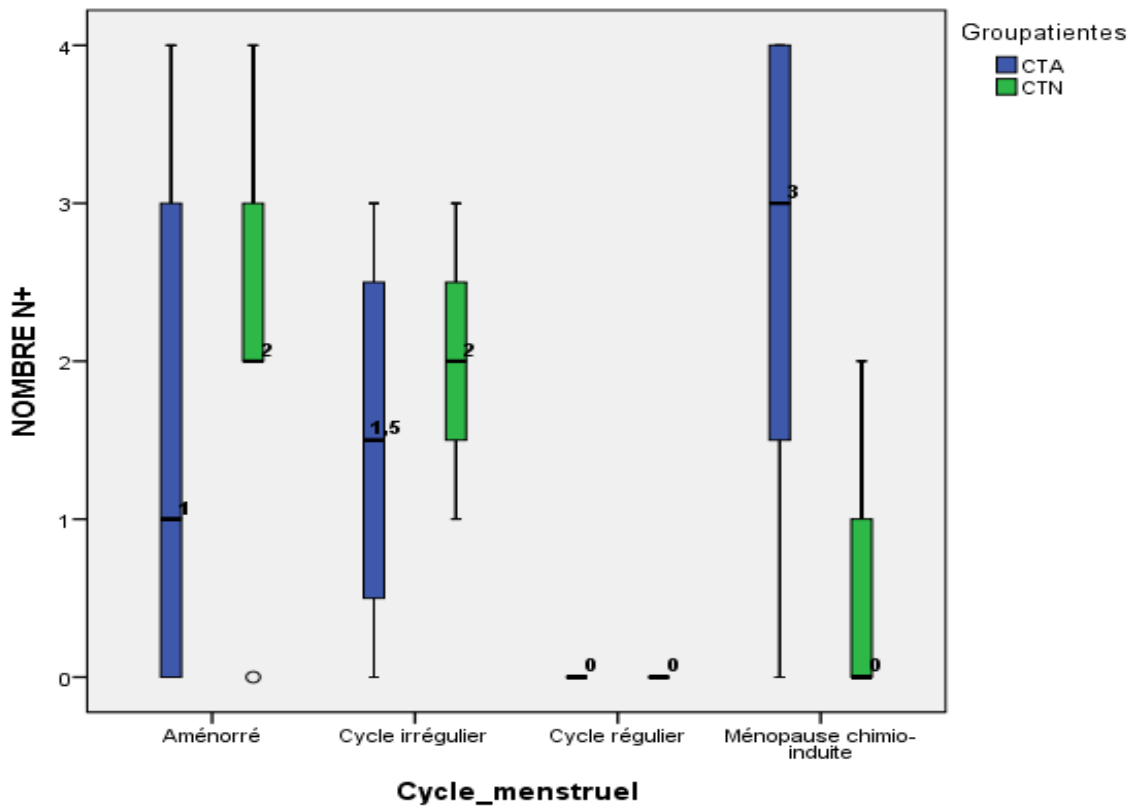


Figure 39 : Analyse du cycle menstruel en catégorie avec type de chimiothérapie CTA versus CTN en corrélation au nombre d'envahissement ganglionnaire.

La figure 39 illustre les quatre catégories du cycle menstruel des patientes du groupe CTA et CTN en corrélation avec le nombre d'envahissement ganglionnaire.

Les patientes qui présentent une ménopause chimio-induite sous CTA expriment une médiane d'envahissement ganglionnaire supérieurs comparées à celles sous CTN (3% vs 0 %) , par contre les femmes avec un cycle irrégulier et l'aménorrhée et qui ont été traité par CTA expriment une médiane inférieur par rapport à celles avec CTN (1.5 % vs 2 %, 1% vs 2% respectivement) .

Nous constatons que les patientes ayant la ménopause chimio-induite, l'aménorrhée et un cycle irrégulier avec un envahissement ganglionnaire positif ont tendance a présenté plus d'intervention d'un protocole CTA que le protocole CTN, en revanche les femmes qui présentent un cycle régulier avec un envahissement ganglionnaire négatif ont reçu les protocoles CTN et/ou CTA mais les traitements étaient moins agressif.

Nos résultats confirment que la chimiothérapie soit CTN ou CTA exerce un effet sur le cycle menstruel et la fertilité des jeunes femmes, mais les protocoles CTA semblent avoir un impact plus agressif sur la fonction ovarienne par rapport aux protocoles CTN.

Discussion

Le cancer du sein représente la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme (**Ben Ahmed *et al.*, 2002**). Les tumeurs du sein de la femme jeune restent de pronostic défavorable, qui se distinguent par des caractéristiques biologiques souvent plus agressives, par une plus grande prédisposition génétique et par un retard diagnostique (**Bakkali *et al.*, 2003**). Selon certaines études, les femmes en âge de procréation ayant reçu une chimiothérapie sont à risque d'aménorrhée et d'altération de la fertilité (**Yu *et al.*, 2010**).

Etude descriptive

Il s'agit d'une étude descriptive réalisée sur échantillon de patientes (470 femmes ont été incluses dans cette étude présentant un cancer du sein opérable admises pour des cures de CTN et CTA au service d'oncologie du centre de lutte contre le cancer et de L'EHS Mère-Enfant de la wilaya de Sidi Bel Abbés).

- **L'âge**

Selon la majorité des auteurs l'âge jeune représente un facteur pronostique péjoratif influençant l'attitude thérapeutique (**Khanfir *et al.*, 2006**).

L'âge de notre population varie de 28 à plus de 79 ans. Notre étude a montré que les femmes dont l'âge est compris entre 39 et 48 ans étaient les plus représentées avec un taux de 30,21%. La répartition par tranches d'âge de notre série est proche à celles des autres séries de la littérature :

Dans la série de (**Ben Ahmed *et al.*, 2002**) la tranche d'âge la plus touchée était 41-50 ans.

Selon l'étude de (**Zaki *et al.*, 2013**) l'âge moyen était de $44,10 \pm 12,63$ ans, la tranche d'âge la plus touchée prenait les femmes de 40-50 ans avec un taux de 30,8%. Dans la série de (**Sahraoui *et al.*, 2017**) l'âge moyen des patientes était de 51 ans $\pm 1,2$ an, avec des extrêmes allant de 26 à 83 ans. Les tranches d'âges les plus représentées étaient 50-59 ans suivi par 40-49 ans. Selon (**Engbang *et al.*, 2015**) l'âge moyen des patients était de $46 \pm 15,87$ ans, avec des extrêmes de 13 et 95 ans. La tranche d'âge la plus touchée était 45-49ans.

- **La localisation des tumeurs mammaires**

Nos résultats montrent que plus de la moitié des cas de cancers mammaires (52%) touchent le sein gauche par rapport au sein droit. Ce qui concorde avec les séries de

(**Engbang et al., 2015 ; Bakkali et al., 2003 ; Essiben et al., 2013**) ou le sein gauche était le plus atteint, avec une fréquence (52% , 34,5 % , 56,9% respectivement) .

- **L'âge de ménarchie**

La survenue des premières menstruations tôt dans la vie augmente le risque de cancer du sein d'après la littérature (**McPherson et al., 2000**) . Une ménarchie précoce, soit la survenue des règles avant 12 ans , expliquerait le risque élevé de cancer du sein à l'âge adulte du fait d'une exposition plus prolongée aux œstrogènes (**Wiseman, 2008**) .

Dans notre population, la majorité de nos patientes ont une ménarchie normale et seulement (12.83%) ont une ménarchie précoce ce qui concorde avec la série de (**Boufettal et al., 2010**) .

- **La Classification TNM**

Sur le volet clinique, les tumeurs du sein chez la femme jeunes sont caractérisées par une découverte plus tardive et une taille tumorale plus importante par rapport aux femmes plus âgées (**Bouزيد et al., 2013**) . Selon (**Lammers et al., 2010 ; Khanfir et al., 2006 ; Boufettal et al., 2010**) , les tumeurs classées T2 étaient prédominantes . Ceci, correspond aux résultats retrouvés dans notre étude, ou on a noté un pourcentage élevé de tumeur classées T2 (**71,12%**) , suivi des formes T3 et T4 .

- **Type histologique**

Sur le plan histologique, notre étude montre une nette prédominance de la tumeur de type carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec un pourcentage de (72,72% des cas) , suivi par les autres types histologiques et les carcinomes lobulaires (CLI) . Dans l'étude de (**Darré et al., 2013**) le type histologique le plus retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant (289 cas , 73,16%) , suivi du carcinome lobulaire infiltrant (29 cas soit 7,34%) . La série de (**Guendouz et al., 2010**) a retrouvé 500 carcinomes canaux infiltrants (82,9 %), 71 autres types histologiques (soit 11,5 %) et 11 carcinomes lobulaires (1,8 %) . Ces résultats sont en concordance avec notre série.

- **Le grade histologique**

Notre série a montré, une prédominance de grade SBR II suivi du grade III. Cependant, nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature. L'étude de (**Abbass et al., 2011**) qui note

une dominance des grades histologiques II et III : elle est de 56,1 % et 39,4 % respectivement, alors que la proportion du grade histologique I est faible, estimée à 14 % . Les tumeurs de grade II sont les plus fréquentes avec un pourcentage de 41% dans la série de (**Blamey et al., 2010**).

- **L’envahissement ganglionnaire**

Dans notre étude, l’atteinte ganglionnaire était présente dans 71,65% des cas. Nos résultats sont en concordance avec ceux rapporté par la littérature.

L’envahissement ganglionnaire dans la série de (**Guendouz et al., 2010**) a été retrouvé dans 70 % des cas , dans 72% des cas selon l’étude de (**Sahraoui et al., 2017**) . La fréquence de l’envahissement ganglionnaire est moins élevé par rapport à notre série dans l’étude de (**Bollet et al., 2007**) était de (40 %) et dans la série de (**Ben Ahmed et al., 2010**) était de (59 %) .

- **Les récepteurs hormonaux (RO, RP)**

Les récepteurs hormonaux sont des facteurs pronostiques puisque l’expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal. Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes (**Bouaalloucha et al., 2011**) .

- **Les récepteurs œstrogéniques**

Dans notre étude, les récepteurs aux œstrogènes étaient exprimés dans 68 % des tumeurs . Nos résultats sont assez proches de ceux de la littérature. L’étude de (**Togo et al., 2010**) montre que 122 (58,10 %) patientes étaient positifs au récepteur œstrogéniques (RE). Dans la série (**Sahraoui et al., 2017**) les récepteurs aux œstrogènes étaient exprimés dans 71% des tumeurs.

- **Les récepteurs de la progestérone**

Selon nos résultats, le récepteur de la progestérone (RP) était positif pour 62 % des cas . D’après (**Sofi, et al., 2012**) les récepteurs (RP) étaient positifs dans 63.4% des cas . (**Sahraoui et al., 2017**) retrouvent 64,4% des tumeurs qui expriment les récepteurs à la progestérone. Ces résultats sont en concordance avec notre série.

D’autres études montrent des chiffres plus bas, la série de (**Togo et al., 2010**) montre que (43,33 %) des tumeurs étaient positifs au récepteurs progestérones (RP) . (25.3%) des tumeurs expriment les récepteurs à la progestérone selon (**Azizun-Nisa et al., 2008**) .

- **Statut de HER2**

Dans notre étude, 38% des patientes ont une surexpression de Her2 (score2 11%, score3 27%) et 61% des patientes ont un Her2 négatif (score0 49%, score1 12%). Ces résultats sont assez proches de ceux retrouvés dans certaines études :

Le HER2 était surexprimé chez 29 patientes (40,3%) dans la série de (**Hajji et al., 2020**) .

L'étude de (**Bansal et al., 2017**) montre que HER2 est positif dans 40.7% des cas .

D'autres études montrent des taux inférieurs par rapport à nos résultats :

26% des tumeurs surexpriment la protéine HER2 dans l'étude (**Abbass et al., 2011**) .

L'étude menée en Tunisie par (**Sahraoui et al., 2017**) montre que Her2 est positif dans 19% des cas. La surexpression de l'HER2 a été retrouvée dans 24,3 % des cas selon la série de (**Guendouz et al., 2010**) .

- **Le type chirurgicale**

Sur le plan du traitement chirurgical, 91% de nos patientes ont bénéficié d'une chirurgie radicale type patey, tandis que la mastectomie a été pratiquée chez 4% des cas. Nos résultats sont assez proches de ceux de la littérature.

Dans l'étude de (**Guendouz et al., 2010**) le traitement chirurgical a consisté à pratiquer une intervention de Patey dans 513/603 cas (85,1 %) et une mastectomie partielle dans 85/603 cas (14,1 %). Le traitement conservateur a été pratiqué chez 64 patientes (11,3 %) alors que la chirurgie radicale type Patey a été largement indiquée (85,5 %) du fait du volume tumoral initial au diagnostic selon la série de (**Ben Ahmed et al., 2002**) . L'étude de (**Bouزيد et al., 2013**) a montré que la chirurgie était radicale dans 63,5% des cas et conservatrice dans 30,5% des cas . D'autres études ont tendance à réaliser un traitement conservateur dans la grande majorité des cas (**Gentilini et al., 2010 ; Bollet et al., 2007**) .

Etude analytique

Dans cette partie de notre étude, nous avons analysé les facteurs pronostiques et prédictifs à la chimiothérapie chez les groupes de patientes traités séparément par CTN et par CTA. La comparaison des aspects clinicopathologiques entre les deux groupes avec et sans CTN a montré une différence fortement remarquable.

Les patientes avec un traitement adjuvant ont une moyenne d'âge supérieure à celles traitées par CTN (52.07 ± 0.64 vs 48.73 ± 0.96). Ces résultats se rapprochent avec l'étude (**Bagegni *et al.*, 2019**) où l'âge moyen des patients ayant reçu CTN était de 51,9 ans, contre 55,7 ans chez celles ayant reçu CTA ($p < 0,0001$).

Le traitement néo-adjuvant est relatif à la grande taille clinique des tumeurs, comparé au traitement adjuvant. Selon les travaux de (**Kennedy *et al.*, 2010**) les patientes du groupe CTN étaient avec des tumeurs de plus grande taille que celles avec CTA ($p < 0,0001$). Nos résultats sont en concordance avec cette étude.

Les patientes traitées par CTN ont moins de ganglions envahis comparé aux patientes ayant été traitées par CTA (2.40 ± 0.32 vs 3.82 ± 0.25). Ceux-ci sont en accord avec les résultats de (**Buchholz *et al.*, 2002**) qui ont trouvé que le nombre de ganglions envahis était significativement moindres dans le groupe CTN que dans le groupe CTA ($p < 0,001$).

Le stade clinique III est le plus élevé chez la population avec CTN comparé à celle avec CTA (64.3% vs 45.9%). Nos résultats sont proches de la série (**Buchholz *et al.*, 2002**) où le groupe CTN avait un stade clinique III élevé (55 %) contre un faible taux dans le groupe CTA ($p < 0,001$).

Dans notre étude une dominance du stade clinique I est constatée chez la population CTA par rapport au groupe ayant reçu la CTN. Ces résultats se rapprochent avec l'étude (**Kennedy *et al.*, 2010**) qui ont trouvé que le stade clinique I est plus élevé chez la population sous CTA par rapport au groupe avec CTN (42% vs 2%) ($p < 0,0001$).

Le grade SBR I et III est plus représentatif dans la population traitée par CTN que celle avec CTA. Tandis que la population CTA affiche un taux élevé en grade SBR II comparé à la population CTN (46.1% vs 57.9%). Nous n'avons pas eu de résultats similaires à ceux de l'étude (**Clifton *et al.*, 2018**) où le grade SBR I et III était plus représentatif chez les patientes sous CTA que le groupe CTN ($p = 0,049$), une prédominance du grade SBR II dans la population CTN comparé avec le groupe sous CTA, sans différence statistique ($p = 0,164$).

Le statut d'envahissement ganglionnaire positif est inférieur chez les patientes sous CTN , comparé aux patientes avec CTA (58.3% vs 71.3%) . Ces résultats sont controversé avec l'étude de (**Clifton et al., 2018**) qui ont trouvé 42,4% cas d'envahissement ganglionnaire dans la population CTN , tandis que le groupe sous CTA affiche un taux de 31,8% .

Cette étude montre l'influence du nombre de ganglions envahis sur la survie globale et la survie sans récurrence des patientes traitées par CTN (n=115) et par CTA (n=355).

Le nombre de ganglions envahis a montré une relation négativement significative avec le temps de survie SG et SSR chez les patientes ayant reçu CTN ($r = - 0.279$; $p = 0.003$) , avec une diminution de la survie associée à une augmentation du nombre de ganglions envahis .

Nos résultats sont en concordance avec l'étude de (**Benchiha, 2016**) , ou l'étude de survie en fonction du nombre de ganglions positifs a été significative ($p < 0.01$) .

Dans le groupe des patientes traitées avec CTA , l'étude de survie SG et SSR en fonction du nombre de ganglion positifs n'a pas donné de résultats significatifs .Ces résultats sont discordant avec les travaux de (**Dumontet et al., 2010**) qui ont montré que le nombre élevé de ganglions envahis était significativement associés à la fois à la SG et à la SSR avec un effet plus défavorable chez les patientes sous CTA ($p < 0,0001$) .

Dans cette étude la population sous CTN respectivement comparées à celles traitées par CTA, bénéficient beaucoup plus de chirurgie conservatrice (11.3% vs 5.6%), avec moins de traitement radical (88.7% vs 94.4%). Nos résultats sont en concordance avec l'étude de (**Kennedy et al., 2010**) , la chirurgie radical était la plus fréquente chez le groupe des patientes traitées par CTA comparée à la population CTN (53% vs 49%) , tandis que les patientes sous CTN ont bénéficié plus de chirurgie conservatrice par rapport au groupe sous CTA (51% vs 47%) .

Notre série montre que les patientes ayant reçu une CTN présentent de plus fort taux de récurrence et comparés à celles traitées par CTA . Nos résultats rejoignent ceux de (**Djezzar-Homo et al., 2010**) , le traitement néoadjuvant par rapport au traitement adjuvant était statistiquement associé de manière significative à un risque accru de récurrence (6.7% vs 4%) .

La CTN est associée à un taux de décès plus élevé que la chimiothérapie adjuvante. Ceux-ci sont en accord avec l'étude de (**Philipovski et al., 2019**), la population CTN avait des taux de décès élevé par rapport aux patientes du groupe CTA.

Dans cette partie de notre étude, nous avons analysé l'influence des facteurs pronostiques (les récepteurs hormonaux, l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale) sur la survie globale et la survie sans récurrence des patientes soumises à une chimiothérapie néoadjuvante CTN (n=115).

Nos résultats de la survie en fonction des récepteurs hormonaux montre que les récepteurs hormonaux représentaient un bon facteur pronostic de survie globale et de survie sans récurrence avec une valeur de p significative (0.03 et 0.005 respectivement). Les patientes avec RH+ comparées à celles présentant des RH- avaient à 5 ans, un meilleur taux de SG (78.5% vs 60%) et de SSR. Ces résultats concordent avec l'étude de (**Abrial et al., 2005**) qui ont trouvé un meilleur survie sans récurrence pour les tumeurs RH+ par rapport aux tumeurs RH- avec une valeur P =0,001 significative.

L'envahissement ganglionnaire représente un facteur pronostic essentiel. Les patientes présentant une atteinte ganglionnaire étendue après une chimiothérapie néoadjuvante ont un très mauvais pronostic. Un traitement de deuxième intention doit être envisagé dans cette population (**Pierga et al., 2000**).

Dans notre population d'étude, les patientes avec un envahissement ganglionnaire négatif présente un taux significativement meilleur de survie globale et de survie sans récurrence que les patientes ayant un envahissement ganglionnaire positif. Le facteur envahissement ganglionnaire a montré une relation significative avec la survie ($p < 0.019$). Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par (**Abrial et al., 2005**) où l'absence d'envahissement ganglionnaire est corrélée avec un taux de survie SG et de SSR significativement plus élevé. En présence d'envahissement ganglionnaire (N+), les taux de survie globale et de survie sans récurrence étaient de (55% vs 49% respectivement), en l'absence d'envahissement ganglionnaire (N-), les taux de SG et de SSR étaient respectivement de (76% vs 69%).

Chez le groupe traité par chimiothérapie néo-adjuvante, les patientes présentant des tumeurs taille T2 ont de meilleurs SG et SSR que celles avec des tailles T3 et T4. Les patientes avec des tumeurs de taille T3 comparées à celles présentant des tumeurs de taille T4 avaient à 5 ans, un meilleur taux de SG (78.5% vs 60%) et de SSR.

D'après (**Pierga et al., 2000**) le taux de survie globale et de survie sans récurrence des tumeurs de taille T2 était respectivement (80.9 % vs 62.3 %) , le taux de survie globale (SG) et de survie sans récurrence (SSR) ont été respectivement de 67.4% et 54.9% chez les patientes avec des tumeurs de taille T3 . Cette étude a démontré un taux élevé de SG et SSR chez les patientes avec des tumeurs T2 comparativement aux tumeurs de taille T3 avec une valeur de $P = 0.01$. Donc nos résultats sont en concordance avec cette étude.

Dans cette étude, nous avons analysé les catégories de métastases du cancer du sein selon le statut de la survie globale .Nous avons constaté que le nombre de décès était élevé chez les patientes à métastases hépatiques. En revanche, le nombre de décès était réduit chez les patientes à métastases osseuses, métastases pulmonaires et métastases cérébrales. Ces résultats sont contredits avec l'étude de (**Gerratana et al., 2015**) où le pronostic le plus mauvais était chez les patients atteints de métastases cérébrales comme premier site anatomique de métastase , par contre le meilleur pronostic a été observé chez les patientes à métastases pulmonaires , suivies de celles ayant des métastases osseuses , et hépatiques .

Dans cette étude, nous avons effectué une analyse comparative pour mieux comprendre la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante chez le cancer du sein jeune et âgé .

Les données de la littérature suggèrent que les cancers du sein survenant chez les patientes jeunes peuvent être différents de ceux survenant chez les femmes plus âgées. Les cancers du sein survenant chez les femmes jeunes ont un profil biopathologique significativement différent de ceux des patientes plus âgées, avec une prédominance de paramètres pronostiques défavorables (**Sidoni et al., 2003**) .

La moyenne d'âge chez le groupe 1 âgées de ≤ 39 ans était de 35 ans ± 6.35 , ceux du groupe 2 âgées de plus de 39 ans était de 52 ans ± 2.86 . Ces résultats sont assez proches de ceux retrouvés dans l'étude de (**Joli, 2013**) où l'âge moyen des patientes au diagnostic était de 30.1 ans ± 2.9 dans le groupe des femmes jeunes , et 57 ans ± 4 dans le groupe des patientes plus âgées . La femme la plus jeune était âgée de 23 ans .

Le groupe de patientes 1 à présenter un envahissement ganglionnaire positif et un grade SBR III supérieur (70%, 50% respectivement) par rapport à ceux du groupe 2 (57%, 41% respectivement) . Ces résultats se rapprochent de ceux démontrés par l'étude de (**Sidoni et al., 2003**) où les patientes jeune âgées de moins de 40 ans avaient un grade SBR III supérieur (38%) comparé à celles plus âgées (17%) . Le groupe des patientes jeune présentent un

envahissement ganglionnaire positif élevé comparativement aux femmes plus âgées (53% vs 42% respectivement) .

Les taux de décès et de récurrence chez les patientes ≤ 39 ans étaient respectivement plus élevés que dans l'autre groupe d'âge (50% et 57% contre 23% et 27%) . Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par (**Khanfir *et al.*, 2006**) ou les femmes jeunes ont eu un taux plus grand de récurrence et de décès après traitement conservateur .

Les patientes âgées de plus de 39 ans semblent bénéficier davantage de traitement conservateur de sein (16%) que celles jeunes ≤ 39 ans (7%). Ceux-ci sont en accord avec les résultats de (**Joli, 2013**) qui ont trouvé que les patientes plus âgées ont bénéficié plus de traitement conservateur que celle ayant un âge jeune .

Les résultats de l'étude de survie sans récurrence à 5 ans sont significativement corrélés au facteur âge ($p= 0.005$). En comparant la survie sans récurrence chez les deux tranches d'âge de la population CTN , nous constatons que les patientes ayant un âge ≤ 39 ans avaient une SSR à 5 ans médiocre comparée avec celles âgées de plus de 39 ans ($p= 0.005$). Nos résultats rejoignent ceux de (**Braud *al.*, 1999**) qui ont montré que le groupe des patientes jeunes présente des taux de survie sans récurrence à 5 ans significativement inférieur à ceux des patientes plus âgées après CTN ($P=0.0007$) .

Nos résultats confirment une association de l'âge jeune moins de 39 ans avec une présentation péjorative du cancer du sein . l'âge ≤ 39 ans était un facteur associé à une survie sans récurrence plus courte . Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes ont des caractéristiques différentes et apparaissent souvent plus agressifs par leur caractéristiques histologiques . La survie sans récurrence locale ou à distance est en défaveur dans cette population jeune sous CTN. La chimiothérapie néoadjuvante donne la possibilité de modifier le régime vers un traitement potentiellement plus efficace s'il n'y a pas de réponse ou de progression tumorale .

Dans cette étude, nous avons effectué une analyse du cycle menstruel en réponse aux traitements chimiothérapeutiques néo-adjuvants et adjuvants des femmes en âge de procréation.

Nos résultats montrent que les traitements chimiothérapeutiques CTA et CTN induisent des troubles menstruels (un cycle irrégulier, l'aménorrhée et la ménopause chimio-induite) . Certaines patientes ont tendance à préserver leur cycle régulier. Le déroulement du cycle menstruel est différent quand il est comparé entre le groupe des patientes avec le protocole CTN et celui des patientes sous CTA ($P =0.048^*$) . La ménopause chimio-induite et le cycle

irrégulier étaient plus élevés chez la population CTA par rapport au groupe CTN , par contre les patientes sous CTN affiche un taux élevé de l'aménorrhée et de cycle régulier . Ces résultats se rapprochent de ceux démontrés par d'autres études :

D'après (**Brahmi et al., 2016**) , le risque de l'aménorrhée chimio-induite varie en fonction de protocole de chimiothérapie utilisé et les doses cumulées . 33.6% de patientes ont présenté une aménorrhée chimio-induite (ACI) , 27 patientes n'ont pas présenté d'aménorrhée (26% des cas).

Selon la série de (**Elm'Hadi et al., 2016**) la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein induit une aménorrhée transitoire ou permanente chez les femmes non ménopausées . Cette ACI était définitive dans 34,4 % des cas avec une durée moyenne de $11,7 \pm 8,2$ mois.

Dans l'étude de (**Dohou, 2017**) la majorité des patientes sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie néo adjuvante et/ou adjuvante, ce qui induit fréquemment une altération du statut ovarien, de façon dose et dose-dépendante. La gonadotoxicité des protocoles chimiothérapiques entraîne dans certains cas une ménopause précoce, 46 patientes ont été ménopausées à la suite du traitement soit environ 13.3% .

L'étude menée en Chine par (**Liem et al., 2015**) montre que sur 280 patientes en âge de procréer atteintes d'un cancer du sein qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante, 255 (91,1 %) ont développé une aménorrhée , dont 49% ont développé une ménopause précoce , 25 patientes ont continué à avoir leurs cycles menstruel pendant et dans les 12 mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante ; 9 avaient des cycles menstruels réguliers et 16 avaient des cycles menstruels irréguliers .

En comparant les résultats chez notre population d'étude avec celles des études faites dans les pays occidentaux, on constate deux conséquences fréquentes de la chimiothérapie CTA et CTN sur la fertilité des femmes jeunes :

- L'aménorrhée, qui peut être transitoire comme elle peut être définitive. L'aménorrhée transitoire est secondaire à un blocage transitoire de maturation folliculaire ou à une destruction des follicules en croissance suivant l'administration de la chimiothérapie. La reprise des cycles menstruels post-chimiothérapique est possible lorsque le capital folliculaire est suffisant.
- La ménopause chimio-induite précoce , représente une perte de la fonction ovarienne lié à la destruction et la disparition de la réserve ovarienne en follicules primordiaux.

Nous avons retrouvé une moyenne d'âge global chez la population des femmes traitées par CTA de $41,7 \pm 0,991$, alors que pour celles du groupe CTN était de $42,88 \pm 1,466$, la différence entre les deux groupe était non significative ($P = 0.52$). Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par (**Crown et al., 2020**) ou la différence entre les deux groupes CTN ($n = 63$) et CTA ($n = 195$) en fonction de l'âge des patientes n'est pas significative ($P = 0.8$).

Nous avons analysé le cycle menstruel en catégories en fonction du nombre de ganglion envahis. Nos résultats montrent que les patientes avec ménopause chimio-induite et celles avec un cycle irrégulier et aménorrhée présente une tendance plus élevé en nombre de ganglions envahis par rapport aux patientes ayant un cycle menstruel régulier ce qui indique que les protocoles chimiothérapeutiques étaient agressifs. Par contre, les patientes ayant un cycle régulier présentent un envahissement ganglionnaire négatif, donc les protocoles de la chimiothérapie étaient moins agressifs du fait elles ont conservé leur cycle régulier. Nos résultats ne coïncide pas avec les travaux de (**Dicosimo et al., 2004**), aucune corrélation significative n'a été trouvée entre l'activité menstruel après chimiothérapie et le nombre de ganglions envahis.

Nous avons constaté que les patientes ayant la ménopause chimio-induite, l'aménorrhée et un cycle irrégulier avec un envahissement ganglionnaire positif ont tendance à présenter plus d'intervention d'un protocole CTA que le protocole CTN, tandis que les femmes qui présentent un cycle régulier avec un envahissement ganglionnaire négatif ont reçu les protocoles CTN et/ou CTA mais les traitements étaient moins agressif. Nos résultats confirment que la chimiothérapie soit CTN ou CTA a un effet sur le déroulement du cycle menstruel des jeunes femmes, mais les protocoles CTA semblent avoir un impact plus agressif sur la fonction ovarienne que les protocoles CTN. Ces résultats sont controversé avec ceux de l'étude (**Crown et al., 2020**) qui ont montré que les patientes qui ont reçu la chimiothérapie néoadjuvante ont eu plus de troubles de fertilité par rapport à celles avec chimiothérapie adjuvante ($p = 0,03$).

Notre étude présentait quelques limites sur son profil rétrospective telle qu'une courte période de suivi, et par sa petite taille d'échantillon concernant les patientes en âge de procréer ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) et/ou la chimiothérapie adjuvante (CTA). Aussi un manque en détail sur les troubles du cycle menstruel après le début du traitement chimiothérapique .Un manque d'informations sur les bilans des dosages hormonales de gonadotrophines (FSH et LH) , d'estradiol (E2) et de l'hormone anti-müllérienne (AMH) chez les patientes sous chimiothérapie et le suivi de leur fertilité après la chimiothérapie . Une difficulté à établir un questionnaire avec certaines patientes en raison de leur état psychologique.

Conclusion

Le cancer du sein est une pathologie majeure. Il représente la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme.

En conclusion des travaux réalisés au cours de notre étude , nous avons pu constater que les aspects clinicopathologiques comparés entre les deux population avec et sans CTN à donner une différence fortement remarquable ,Les patientes traitées par CTN ont moins de ganglions envahis et leurs statut d'envahissement ganglionnaire positif est inférieur, comparé aux patientes ayant étaient traitées par CTA .Le traitement néo-adjuvant est relatif à la grande taille clinique des tumeurs comparé au traitement adjuvant , les patientes ayant reçu une CTN présentent de plus fort taux de récurrence et de décès comparés à celles traitées par CTA .

Notre étude a confirmé que l'envahissement ganglionnaire négatif, les récepteurs hormonaux positifs (RH+) et la taille de tumeur, représentent des facteurs de bon pronostic de survie globale et de survie sans récurrence chez les patientes sous CTN .

Les résultats obtenus dans notre étude confirment que les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes sous chimiothérapie néoadjuvante ont des caractéristiques différentes et apparaissent souvent plus agressifs par leur caractéristiques histo-pathologiques (des taux élevés de décès et de récurrence, un envahissement ganglionnaire positif et un grade SBR III supérieur) .La survie sans récurrence est en défaveur dans la population jeune sous CTN. L'âge jeune était un facteur associé à une survie sans récurrence plus courte. La chimiothérapie néoadjuvante donne la possibilité de modifier le régime vers un traitement potentiellement plus efficace s'il y a une réponse négative ou une progression tumorale.

Notre travail a confirmé que les traitements chimiothérapeutiques adjuvants et néoadjuvants affectent considérablement le déroulement normale du cycle menstruel des femmes en âge de procréation et induisent des troubles menstruels (un cycle irrégulier, l'aménorrhée et la ménopause chimio-induite) avec une baisse de leurs fertilité .Les patientes qui ont reçu la chimiothérapie adjuvante ont eu plus de troubles menstruels par rapport à celles avec chimiothérapie néoadjuvante donc les protocoles de CTA semblent avoir un impact plus agressif que les protocoles CTN.

La fertilité après les traitements chimiothérapeutiques adjuvants et néoadjuvants est une préoccupation majeure pour les jeunes femmes en âge de procréation atteintes d'un cancer du sein désirant une grossesse ultérieure, les méthodes de préservation de la fonction ovarienne et la fertilité telle que les techniques de cryopréservation de tissu ovarien ou des ovocytes doivent être utilisées chez ces femmes afin de réduire l'impact de la chimiothérapie sur leurs réserves ovarienne et de préserver les gamètes avant le traitement .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

A

Abrial, S. C., Penault-Llorca, F., Delva, R., Bougnoux, P., Leduc, B., Mouret-Reynier, M. A., ... & Chollet, P. (2005). High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 94(3), 255-263.

Abbass, F., Bennis, S., Znati, K., Akasbi, Y., Amrani, J. K., El Mesbahi, O., & Amarti, A. (2011). Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc). *Eastern Mediterranean Health Journal*, 17(12), 930.

Abid, L. (2009). Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 1(2), 98-103. <https://doi.org/10.1007/s12558-009-0019-y>.

Abir R, Ben-Haroush U, Felz C, Okon E, Raanani H, Orvieto R, Nitke S, Fisch B. Sélection des patientes avant et après le traitement anticancéreux pour la cryoconservation ovarienne, *Hum Reprod*, 2008, vol. 23 (p. 869-877).

Amaadour, L., El Mrabet, F. Z., Atreche, L., El Rhazi, K., Oualla, K., Benbrahim, Z., ... & Mellas, N. (2020). L'insuffisance ovarienne chimio-induite dans le cancer du sein: étude rétrospective de 100 cas. *Bulletin du Cancer*, 107(9), 854-860. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.05.011>.

Anders, C., Marcom, P. K., Peterson, B., Gu, L., Unruhe, S., Welch, R., ... & Blackwell, K. (2008). A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer investigation*, 26(3), 286-295. <https://doi.org/10.1080/07357900701829777>.

Alleman, I., Couvert-Mullot, H., Béranger, C., & Gisserot, O. (2010). Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs. *Le Pharmacien hospitalier*, 45(1), 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.phhp.2010.01.005>.

Azim Jr, HA, De Azambuja, E., Colozza, M., Bines, J., et Piccart, MJ (2011). Effets toxiques à long terme de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein. *Annales d'oncologie*, 22(9), 1939-1947. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq683>.

Azizun-Nisa, B. Y., Raza, F., & Kayani, N. (2008). Comparison of ER, PR and HER-2/neu (C-erb B 2) reactivity pattern with histologic grade, tumor size and lymph node status in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9(4), 553-6.

B

Bagegni, NA, Tao, Y., & Ademuyiwa, FO (2019). Résultats cliniques avec la chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante pour le cancer du sein : un rapport de la National Cancer Database. *PLoS One* , 14 (9), e0222358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222358>.

Bansal, C., Sharma, A., Pujani, M., Pujani, M., Sharma, K. L., Srivastava, A. N., & Singh, U. S. (2017). Correlation of hormone receptor and human epidermal growth factor Receptor-2/neu expression in breast cancer with various clinicopathologic factors. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 38(4), 483. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_98_16 .

Bakkali, H., Marchal, C., Lesur-Schwander, A., & Verhaeghe, J. L. (2003). Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/radiothérapie*, 7(3), 153-159. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(03\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(03)00021-0).

Barberet, J., Boucret, L., Fauque, P., & May-Panloup, P. (2018). Assistance médicale à la procréation: techniques actuelles et nouveaux horizons. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(504), 43-51. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30212-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30212-0)

Bataille, B., Boulanger, L., Kotecki, N. et al. Risque de récurrence locale en fonction de la classification moléculaire, exemple du cancer du sein. *Oncologie* 19, 85–91 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10269-017-2697-x> .

BAB HAMED S N . Contribution de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire au diagnostic anatomo-pathologique des cancers du sein. [en ligne] thèse de doctorat en sciences médicales. Tlemcen : université de ABOUBEKR BELKAID, 2018 , 227 p. Disponible sur : <http://dspace.univ-tlemcen.dz> .

Braud, A. C., Asselain, B., Scholl, S., De La Rochefordiere, A., Palangie, T., Dieras, V., ... & Pouillart, P. (1999). Neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: correlation between response and relapse?. *European journal of cancer*, 35(3), 392-397. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(98\)00393-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00393-1)

Brahmi, S. A., Ziani, F. Z., Youssef, S., & Afqir, S. (2016). Aménorrhée chimio induite chez une population marocaine: à propos d'une cohorte retrospective. *The Pan African Medical Journal*, 24. doi: 10.11604/pamj.2016.24.58.8892

Benchiha, N. Carcinogénèse mammaire et chimiothérapie néo-adjuvante chez des patientes de l'ouest algérien . [en ligne] thèse de doctorat en science biologique . Université Djillali Liabes , 2016 , p72 . Disponible sur : <http://rdoc.univ-sba.dz/handle/123456789/1300> .

Buchholz, T. A., Katz, A., Strom, E. A., McNeese, M. D., Perkins, G. H., Hortobagyi, G. N., ... & Tucker, S. L. (2002). Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* , 53(4), 880-888. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02850-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02850-X) .

Ben Ahmed, S. B., Aloulou, S., Bibi, M., Landolsi, A., Nouira, M., Fatma, L. B., ... & Kraïem, C. (2002). Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique*, 14(3), 231-241. <https://doi.org/10.3917/spub.023.0231>.

Bollet, M. A., Sigal-Zafrani, B., Mazeau, V., Savignoni, A., de la Rochefordière, A., Vincent-Salomon, A., ... & Fourquet, A. (2007). Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (< 40 years) women treated with breast conserving surgery. *Radiotherapy and Oncology*, 82(3), 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.01.001>.

Bouaalloucha, S., ASMOUKI, H., & SOUMMANI, A. (2011). Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech. *Marrakech-Maroc. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech*.

Bouزيد, N., Lahmar, R., Tebra, S., & Bouaouina, N. (2013). Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie: étude rétrospective à propos de 124 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 41(6), 356-360. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.05.002>.

Boufettal, H., Noun, M., & Samouh, N. (2010). Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. *Cancer/Radiothérapie*, 14(8), 698–703. doi:10.1016/j.canrad.2010.04.007.

Boudy, A.-S., Naoura, I., Zilberman, S., Gligorov, J., Chabbert-Buffet, N., Ballester, M., Selleret, L., & Darai, E. (2017). Arguments pour différencier les cancers du sein associés à la grossesse de ceux diagnostiqués dans le post-partum: Expérience monocentrique du réseau cancer associé à la grossesse (CALG). *Bulletin du Cancer*, 104(6), 574-584. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.03.012>.

Bommas-Ebert, U., Teubner, P., Voss, R. *Cours d'anatomie*. [en ligne]. 1er édition. Belgique : De Boeck Supérieur, 2008, 493p. disponible sur: <https://books.google.dz/books?id=eERtDfVuZdEC&printsec=frontcover&dq=cours+d%27anatomie+bommas+2008&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjnv6vh3IPwAhVmTxUIHZqmANYQ6AEwAHoECAAQAg#v=onepage&q=cours%20d'anatomie%20bommas%202008&f=false> (Consulté 16 avril 2021).

Beaudry, M., Chiasson. *Physiologie de la lactation*, In *Biologie de l'allaitement : Le sein, le lait*. [en ligne]. Canada : Pude Quebec, 2006, 628p. disponible sur : https://books.google.dz/books?id=WILMIqLLDCYC&printsec=frontcover&dq=biologie+de+l%27allaitement&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiyn_DrgJXwAhXnVBUIHXZAATMQ6AEwAHoECAMQAg#v=onepage&q=biologie%20de%20l'allaitement&f=false (Consulté le 05 avril 2021).

Brettes, J.-P. *Cancer du sein*. Paris : Elsevier Masson , 2007 , 356 p.

Boisserie-Lacroix, M., Hurtevent-Labrot, G., Ferron, S., Lippa, N., Bonnefoi, H., & Mac Grogan, G. (2013). Corrélations imagerie-classification moléculaire des cancers du sein. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*, 94(11), 1071-1083. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2013.02.014> .

Butler, M. P., Healy, J., & Michell, M. A. W. M. *Radiologie anatomique*. France : De Boeck Supérieur, 2014 , 400 p .

Basille, C., Torre, A., Grynberg, M., Gallot, V., Frydman, R., & Fanchin, R. (2010). Mise au point: Traitements anticancéreux et réserve ovarienne. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 39(6), 433-443. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.05.012>

Benabdallah, K., Zoubairi, I., Jou, M., Zraïdi, N., & Baydada, A. (2016). Impact des anticancéreux sur la fertilité de féminine/[Anticancer impact on female fertility]. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 14(4), 952.

Belkacémi, Y., Boussen, H., Hamdi-Cherif, M., Benider, A., Errihani, H., Mrabti, H., Bouzid, K., Bensalem, A., Fettouki, S., & Ben Abdalah, M. (2010). Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. 32^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Journées, Strasbourg, FRA, 2010-11-03: La femme jeune face au cancer du sein (Strasbourg, 3-5 novembre 2010)/Young woman facing breast cancer. http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/38705/SFSPM_2010_56.pdf

Bessaïh, N., & Houti, L. (2017). Profil épidémiologique du cancer du sein dans l'Ouest Algérien. *Journal de la Faculté de Médecine*, 1(1), 29-36.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. doi:10.3322/caac.21492

Bourgier, C., Heymann, S., Vielh, P., & Azria, D. (2012). Implications radiobiologiques de la classification moléculaire des cancers du sein: présent ou avenir?. *Cancer/Radiothérapie*, 16(1), 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.07.247>

Brahmi, K. *Le cancer du sein*. Alger : OPU, 2014, 128p.

Blamey, R. W., Hornmark-Stenstam, B., Ball, G., Blichert-Toft, M., Cataliotti, L., Fourquet, A., ... & Ellis, I. (2010). ONCOPOOL—a European database for 16,944 cases of breast cancer. *European journal of cancer*, 46(1), 56-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.09.009>.

Buxeraud, J., & Fougere, É. (2020). Les médicaments du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(598), 14-17. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.06.008>

Berton-Rigaud, D., Gourmelon, C., Bourbouloux, E., & Sadot-Lebouvier, S. (2012). Traitements médicaux du cancer du sein et conséquences sur la fertilité. *La Lettre du Sénologue*. FEC, vol. 10, p. 6. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18410.pdf>.

C

Cassin, C. *Activité PPAR γ -indépendante des ligands de PPAR γ : une piste pour le traitement des cancers du sein ?*. [en ligne] thèse de doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé. Nancy, Université de Lorraine, 2013, p. 6. Disponible sur : <http://docnum.univ-lorraine.fr>

Cals, L., Tchiknavorian, X., & Beedassy, B. (2004). Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante: un modèle mal utilisé. *Oncologie*, 6(3), 158-163. <https://doi.org/10.1007/s10269-004-0037-4>.

Castel, M., Despas, F., Modesto, A., Gales, C., Honton, B., Galinier, M., ... & Pathak, A. (2013). Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies. *La presse médicale*, 42(1), 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>.

Chaput, L., Grémeau, A.-S., Vorilhon, S., Pons, H., Chabrot, C., Grèze, V., Pouly, J.-L., & Brugnol, F. (2017). Préservation de la fertilité en cancérologie. *Bulletin du Cancer*, 105(1), 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.11.001>.

Cortet, M. (2021). Sous-types moléculaires de cancers du sein: quels enjeux pour faire évoluer le dépistage en France. *Imagerie de la Femme*, 31(1), 612. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2020.10.003>.

Clere, N. (2016). Les traitements du cancer du sein. *Actualités pharmaceutiques*, vol. 55, n° 558, p. 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.012>.

Curé, H., Abrial, C., Mouret-Reynier, M. A., Amat, S., Van Praagh, I., Ferrière, J. P., & Chollet, P. (2004). Indications, contre-indications, résultats attendus et choix de la chimiothérapie néo-adjuvante du cancer du sein opérable. *Oncologie*, 6(3), 187-192. <https://doi.org/10.1007/s10269-004-0054-3>.

Comtet, M., Sonigo, C., Valdelièvre, C., Sermondade, N., Sifer, C., & Grynberg, M. (2015). Préservation de la fertilité dans le cancer du sein: où en est-on en 2014?. *Bulletin du Cancer*, 102(5), 443-453. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.01.008>.

Courtinard, C., Gourgou, S., Robain, M., & Bellera, C. (2020). Apport des données de vie réelle dans l'évaluation des traitements chez des patientes traitées pour un cancer du sein métastatique. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 68, S100-S101. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2020.03.006>.

Clifton, K., Gutierrez-Barrera, A., Ma, J., Bassett, R., Litton, J., Kuerer, H., ... & Arun, B. (2018). Adjuvant versus neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with BRCA mutations. *Breast Cancer Research and Treatment*, 170(1), 101-109. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4727-9>.

Crown, A., Muhsen, S., Zabor, E. C., Sevilimedu, V., Kelvin, J., Goldfarb, S. B., & Gemignani, M. L. (2020). Does use of neoadjuvant chemotherapy affect the decision to pursue fertility preservation options in young women with breast cancer?. *Annals of Surgical Oncology*, 27(12), 4740-4749. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08883-y>.

Chavoïn, J.-P. *Chirurgie plastique du sein*. France: Elsevier Masson, 2012, 145 p.

Corgne, A. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire. [en ligne] thèse de doctorat en pharmacie, Dijon, Université de Bourgogne, 2016, p125. Disponible sur: <https://nuxeo.ubourgogne.fr/nuxeo/site/esupversions/a6b00970-c0bd-4a6c-aebb-a1444fbdc4ad> (Consulté le 1 mai 2021).

D

Daly-Schweitzer, N. (2011). Suivi médical du patient traité pour un cancer : De l'annonce du traitement au suivi à long terme en médecine de ville. Paris : Elsevier Masson, 2011,320p.

Darré, T., Amégbor, K., Sonhayé, L., Kouyate, M., Aboubaraki, A., N'timo, B., Bassowa, A., Fiagnon, K., Adama, R., & Klu, S. (2013). Profil histo-épidémiologique des cancers du sein. *Médecine d'Afrique Noire*, 60(2). Disponible sur : https://www.researchgate.net/profile/T-Darre/publication/280111698_Profil_histoepidemiologique_des_cancers_du_sein_A_propos_de_450_cas_observes_au_CHU_de_Lome/links/55aa452208aea3d086825c4f/Profil-histo-epidemiologique-des-cancers-du-sein-A-propos-de-450-cas-observees-au-CHU-de-Lome.pdf (Consulté le 05/06/2021).

Daly-Schweitzer, N. *Cancérologie clinique*. 3^e édition. Paris : Elsevier masson, 2008 ,434 p.

Dadoune, J.-P. *Biologie de la reproduction humaine*. Paris : Ellipses , 2006 , 157 p .

Deluche, E., & Pierga, J.-Y. (2019). Chimiothérapie et femme jeune dans le cancer du sein : Quelle prise en charge ? *Bulletin du Cancer*, 106(12, Supplement 1), S19-S23. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(20\)30043-6](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(20)30043-6)

Dixon, A.-M .Cancer du sein , diagnostic et imagerie : historique, In *Échographie du sein : Indications, techniques et résultats*. [en ligne]. Paris : Elsevier Masson , 2009,250p .disponible sur :https://books.google.dz/books?id=rbRU_MhKDrYC&printsec=frontcover&dq=Dixon+Echographie+du+sein+elsevier&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiOrqr19tHwAhUdAWMBHZJaDaAQuwUwAHoECAUQBw#v=onepage&q=Dixon%20Echographie%20du%20sein%20elsevier&f=false .(Consulté le 07 mai 2021)

Diéras, V., Laurence, V., & Pierga, J. Y. (2002). Chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein. *La Lettre du cancérologue (Boulogne)*, 11(5), 177-181. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/5925.pdf>

Diane ,P .Evaluation des single nucléotide polymorphismes comme facteurs prédictifs de réponse histologique complète a la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein . [en ligne] thèse de doctorat en médecine .Université de droit et de la santé, 2014 ,p96 .Disponible sur :<https://pepite-depot.univ-lille2.fr>

Dohou, A. Incidence de la ménopause chimio-induite chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. [en ligne] thèse de doctorat . France :Université Clermont Auvergne, 2017 , 187 p. Disponible sur : <https://hal.inria.fr/CLEMU-THESES/tel-02995616v1>

Djezzar-Homo, A., Dekindt, C., & Magnin, G. (2011). 27–Étude rétrospective comparant chimiothérapies néo-adjuvante et adjuvante dans le cancer du sein non inflammatoire entre 2004 et 2009. Posters. Disponible sur : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/50861/SFSPM_2011_289.

Dumontet, C., Krajewska, M., Treilleux, I., Mackey, J. R., Martin, M., Rupin, M., ... & Reed, J. C. (2010). BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clinical cancer research*, 16(15), 3988-3997. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-10-0079

Dicosimo, S., Alimonti, A., Ferretti, G., Sperduti, I., Carlini, P., Papaldo, P., ... & Cognetti, F. (2004). Incidence de l'aménorrhée induite par la chimiothérapie en fonction du moment du traitement par phase du cycle menstruel chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce. *Annales d'oncologie* , 15 (7), 1065-1071. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh266> .

Duffy, C. M., Allen, S. M., & Clark, M. A. (2005). Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 23(4), 766-773.

De Bazelaire, C., Albitar, M., & de Kerviler, É. (2017). Impact de l'imagerie sur le classement TNM: le M. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 98(1-2), 50-60. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2017.01.009>

E

Elm'Hadi, C., Moumen, A., Khmamouche, M. R., Toreis, M., Mahfoud, T., Tanz, R., ... & Ichou, M. (2016). Impact de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein sur la fonction ovarienne chez les femmes jeunes: à propos de 102 cas. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 77, No. 4, pp. 454-455). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.597>

Engbang, J. P. N., Essome, H., Koh, V. M., Simo, G., Essam, J. D. S., Mouelle, A. S., & Essame, J. L. O. (2015). Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: à propos de 3044 cas. *Pan African Medical Journal*, 21(1).

Essiben, F., Foumane, P., Mboudou, E. T., Dohbit, J. S., Mve Koh, V., & Ndom, P. (2013). Diagnostic et traitement du cancer de sein au Cameroun: a propos de 65 cas. *Mali Médical*, 28(1).

El Benna, H., Zribi, A., Laabidi, S., Haddaoui, A., Mlika, M., Skhiri, H., ... & Boussem, H. (2015). Ki-67: rôle dans le diagnostic, le pronostic et le suivi après traitement des cancers du sein Ki-67: role in diagnosis, prognosis and follow-up after treatment of breast cancers. *LA TUNISIE MEDICALE*, 93(12). Disponible sur : https://www.researchgate.net/profile/Zribi-Aref/publication/298075732_Ki-67_Role_in_diagnosis_prognosis_and_follow-up_after_treatment_of_breast_cancers/links/5c0d4bf7a6fdcc494fe87ac4/Ki-67-Role-in-diagnosis-prognosis-and-follow-up-after-treatment-of-breast-cancers.

Espié, M. (2014). Prise en charge du cancer du sein. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle*, 95(7-8), 740-744. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2014.03.011>

F

Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.W.W., Comber, H., Forman, D., and Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in

Europe:Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 49(6): 1374–1403.
doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027

Ferrandez, J.-C., Serin, D. *Rééducation et cancer du sein*. [en ligne]. 2^eédition . Paris : Elsevier.Masson,2006,216p.Disponible sur :https://books.google.dz/books?id=inpXV_w7Me8C&printsec=frontcover&dq=le+cancer+du+sein&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwi46qmHvJzwAhUSAWMBHaNuBG4Q6AEwBHoECAUQA#v=onepage&q=le%20cancer%20du%20sein&f=false (Consulté le 26 avril 2021) .

Franchet, C., Duprez-Paumier, R., & Lacroix-Triki, M. (2015). Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires: comment identifier les tumeurs lumineales A et B en 2015?. *Bulletin du Cancer*, 102(6), S34-S46.
[https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(15\)31216-9](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(15)31216-9)

Frénel, J. S., & Campone, M. (2010). Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques: état des lieux en 2010. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 39(8), F79-F84.<https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.10.005>

Fleurier, C., Pilloy, J., Chas, M., Cirier, J., Jourdan, M. L., Arbion, F., ... & Ouldamer, L. (2018). Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans: présentation et caractéristiques évolutives. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 46(2), 105-111.<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.012>.

Fénichel, P., & Chevalier, N. (2011). Existe-t-il des médicaments fertilo-protecteurs en cas de chimiothérapie chez la femme?. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 39(1), 63-66.
<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.11.010>

G

Galant, C., Berlière, M., Leconte, I., & Marbaix, E. (2010). Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, 20(1), 9-17.
<https://doi.org/10.1016/j.femme.2010.02.002>.

Gilroy, A., Macpherson, B. *Atlas d'anatomie*. 3^eédition . Paris : Maloine ,2017, 720p .

Gutierrez, C., & Schiff, R. (2011). HER2:biology, detection, and clinical implications. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 135(1), 55-62.10.1043 / 2010-0454-RAR.1

Gligorov, J., Arsovski, O., Todorovic, V., Alexandre, I., Selle, F., & Lotz, J. P. (2008). Les traitements oncologiques actuels permettent-ils une meilleure préservation de la fertilité? Les progrès en chimiothérapie et radiothérapie. *Médecine de la Reproduction*, 10(4), 238-242.10.1684/mte.2008.0162 .

Gauthier, T., Piver, P., Durand, L. M., Donadel, L., Pech, J. C., Roux, C., & Aubard, Y. (2010). Chimiothérapie et préservation de la fertilité féminine. *La Presse Médicale*, 39(7-8), 786-793.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.01.011>

Guendouz, H., Chetibi, W., Abdelouahab, A., & Bendib, A. (2010). Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans: étude rétrospective à propos de 612 cas. *Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire*, 52, 201. <https://www.senologie.com/uploads/pdf/2011-06-LS-juin-2011.pdf>

Guedouar, Y., Bekkouche, Z., Tani, K., & Sahraoui, T. (2020). Évaluation de l'agressivité tumorale dans le cancer du sein chez la femme de moins de 40 ans de l'Ouest Algérien. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 29(4), 1358-1366.

Gonzalez, A. M., Broglio, K., Kau, S. W., Eralp, Y., Erlichman, J., Valero, V., ... & Arun, B. (2005). Women age \leq 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer*, 103(12), 2466-2472. <https://doi.org/10.1002/cncr.21070>

Gerratana, L., Fanotto, V., Bonotto, M., Bolzonello, S., Minisini, A. M., Fasola, G., & Puglisi, F. (2015). Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clinical & experimental metastasis*, 32(2), 125-133.

Gentilini, O., Botteri, E., Rotmensz, N., Toesca, A., De Oliveira, H., Sangalli, C., ... & Veronesi, U. (2010). Breast-conserving surgery in 201 very young patients (< 35 years). *The Breast*, 19(1), 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2009.11.001>.

H

Hamdi-Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S. et al. (2014). Le cancer à sétif, algérie, 1986–2010. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 6(3), 166-173. <https://doi.org/10.1007/s12558-014-0325-x>.

Hamy-Petit, A. S., Guichard, P., & Hermann, A. L. (2014). De la difficulté d'évaluer la fonction ovarienne après une chimiothérapie. *La Lettre du cancérologue*, 23(10), 422-424. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/22144.pdf>.

Heffner, L. J. *Reproduction humaine*. Paris : De Boeck Supérieur , 2003 , 123 p .

Hansen, J.T.H., Kamina, P. *Mémoires Anatomie Netter - Tronc*. France : Elsevier HealthSciences , 2019 , 224 p .

Henaoui, L., & Meguenni, K. (2020). Facteurs de risque du cancer du sein-Étude cas-témoins Wilaya de Tlemcen, 2015–2017. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 68, S139. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2020.03.079>.

Hajji, A., Toumi, D., Daldoul, A., Njima, M., El Mhabrech, H., & Faleh, R. (2020). Cancer du sein traité par chimiothérapie première: facteurs prédictifs du traitement radical (étude rétrospective à propos de 72 cas). *The Pan African Medical Journal*, 36. DOI : 10.11604/pamj.2020.36.174.24036.

I

Institut national du cancer. Facteurs de risque de récurrence du Cancer du sein. (2013). Consulté le 9 mai 2021, à l'adresse <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque-de-recidive>

J

Jéhannin-Ligier, K., Dantony, E., Bossard, N., Molinié, F., Defossez, G., Daubisse-Marliac, L., Delafosse, P., Remo, and Uhry, Z. (2018). Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017 - Rapport technique- Ref: RAINCMETRO17 . Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique> .

Jobsen, J. J., Riemersma, S., Van der Palen, J., Ong, F., Jonkman, A., & Struikmans, H. (2010). The impact of margin status in breast-conserving therapy for lobular carcinoma is age related. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 36(2), 176-181 . [.https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.06.003).

Joly, C. (2013). Le parcours de soins des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein diffère-t-il de celui des femmes plus âgées? Etude rétrospective réalisée au Centre Alexis Vautrin . [en ligne] thèse de doctorat . Nancy , Université de Lorraine , 2013 , p25 . Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733551> .

K

Kamina, P. *Anatomie clinique*. 3^e Editions. Paris: Maloine, 2009 , 410 p.

Kamina, P. *L'essentiel en anatomie* . Paris: Maloine, 2013 , 381 p.

Kierszenbaum, A. L. *Histologie et biologie cellulaire*. [en ligne]. 1^{er} Edition . Paris : De Boeck Supérieur, 2006, 640p. Disponible sur : https://books.google.dz/books?id=iR0g_41022sC&pg=PR4&dq=histologie+et+biologie+cellulaire+abraham+2002&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiCoZWi44PwAhV7URUIHaHOD1oQ6AEwAHoECAMQAg#v=onepage&q=histologie%20et%20biologie%20cellulaire%20abraham%202002&f=false (Consulté 10 avril 2021)

Kilickap, S., Kaya, Y., Yucel, B., Tuncer, E., Babacan, N. A., & Elagoz, S. (2014). Higher Ki67 expression is associated with unfavorable prognostic factors and shorter survival in breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(3), 1381-1385. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.3.1381>

Khanfir, A., Frikha, M., Kallel, F., Meziou, M., Trabelsi, K., Boudawara, T., ... & Daoud, J. (2006). Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer/radiothérapie*, 10(8), 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2006.09.115>

Kennedy, C. R., Gao, F., & Margenthaler, J. A. (2010). Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Surgical Research*, 163(1), 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.04.015>

L

Lee, S. J., Schover, L. R., Partridge, A. H., Patrizio, P., Wallace, W. H., Hagerty, K., Beck, L. N., Brennan, L. V., & Oktay, K. (2006). American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 24(18), 2917-2931.

Lange, M., Giffard, B., Eustache, F., Morel, N., Noal, S., & Joly, F. (2011). Impact de la chimiothérapie adjuvante sur les fonctions cognitives dans le cancer du sein: revue de la littérature. *Psycho-oncologie*, 5(1), 3-10. <https://doi.org/10.1007/s11839-010-0303-1>.

Lammers, E. J., Huibers, P., van der Sangen, M. J., van de Poll-Franse, L. V., Poortmans, P. M., Ernst, M. F., ... & Voogd, A. C. (2010). Factors contributing to improved local control after mastectomy in patients with breast cancer aged 40 years or younger. *The Breast*, 19(1), 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2009.10.009>.

Liem, G. S., Mo, F. K., Pang, E., Suen, J. J., Tang, N. L., Lee, K. M., ... & Yeo, W. (2015). Chemotherapy-related amenorrhea and menopause in young Chinese breast cancer patients: analysis on incidence, risk factors and serum hormone profiles. *PLoS One*, 10(10), e0140842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140842>.

Lamy, P.-J., Romieu, G., Rouanet, P., & Jacot, W. (2010). Classification moléculaire des cancers du sein : Utilité en clinique. *Médecine nucléaire*, 34(1), 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2009.11.004>

M

Mathelin, C., Annane, K. Répercussions somatiques et psychologiques des modifications hormonales liées aux traitements adjuvants des cancers du sein de la femme jeune. *Rev Francoph Psycho Oncologie* 4, 151–156 (2005). <https://doi.org/10.1007/s10332-005-0075-1>.

Mathelin, C., Guillaume, A., Diemunsch, P., & Ohl, J. (2010). La fertilité après un cancer du sein. 32^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Journées, Strasbourg, FRA, 2010-11-03: La femme jeune face au cancer du sein (Strasbourg, 3-5 novembre 2010)/Young woman facing breast cancer. http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/38735/SFSPM_2010_346.pdf?sequence=1.

Mailliez, A., Decanter, C., & Bonnetterre, J. (2011). Chimiothérapie adjuvante de cancer du sein et fertilité: estimation de l'impact, options de préservation et place de l'oncologue. *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* . 13 (2) : 75-84 .doi:10.1684/mte.2011.0356

Mailliez, A. (2014). Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, 24(4), 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2014.10.004> .

Mahnane, A., Cherif, M. H. (2012). Epidémiologie du cancer du sein en Algérie. Actualités dans la prise en charge multidisciplinaires des cancers du sein. http://www.santemaghreb.com/algerie/documentation_pdf/cancer_sein_2012/1.pdf .

Morere, J.-F., Penault-Llorca, F., Aapro, M. S., & Salmon, R. Le cancer du sein .[en ligne] .Paris:Springer,2007,313p.Disponible sur :<http://libgen.gs/ads.php?md5=96fa51a53c5fb2e72edc71d3c2d10b11> (Consulté le 1 mars 2021)

Michelin, J. Échographie du sein: Diagnostique et interventionnelle. France : Elsevier Masson,2002, 232 p.

Mignotte, H. Maladies du sein .[en ligne] .2^e édition . Paris : Elsevier Masson , 2011 , 216 p . disponible sur : https://books.google.dz/books?id=inpXV_w7Me8C&printsec=frontcover&dq=le+cancer+du+sein&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwi46qmHvJzwAhUSAWMBHhNuBG4Q6AEwBHoECAUQAg#v=onepage&q=le%20cancer%20du%20sein&f=false (Consulté le 26 avril 2021)

Meunier,E . Interactions entre les protéines Rho et le récepteur des estrogènes alpha dans des modèles de cancers mammaires . [en ligne] thèse de doctorat en innovation pharmacologique ,Université de Toulouse- Paul Sabatier , 2010 , p151 . Disponible sur :<http://thesesups.ups-tlse.fr> > Meunier_Elise

Molinié, F., Billon-Delacour, S., Allieux, C., Blais, S., Berceili, P., &Lombrail, P. (2008). Incidence et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts au cours et en dehors du programme de dépistage organisé en Loire-Atlantique (1991–2002). *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 56(1), 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2008.01.001>

Morère, J.-F., Nabholz, J.-M., &Piccart, M. Thérapeutique du cancer. France : Springer Science & Business Media , 2001 , 1196 p .

Morvan, A., de Korvin, B., Carsin, A., Tas, P., Bendavid, C., Dupré, P. F., ... &Levêque, J. (2010). Cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante: évaluation du reliquat tumoral par l'IRM mammaire. *Journal de Radiologie*, 91(6), 693-699. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(10\)70099-8](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(10)70099-8).

Morgan, S., Anderson, R. A., Gourley, C., Wallace, W. H., &Spears, N. (2012). How do chemotherapeutic agents damage the ovary?.*Human reproduction update*, 18(5), 525-535. [10.1093/humupd/dms022](https://doi.org/10.1093/humupd/dms022) . <https://doi.org/10.1093/humupd/dms022>.

Meirow, D. (2000). Reproduction post-chimiothérapie chez les jeunes patients cancéreux. *Endocrinologie moléculaire et cellulaire* , 169 (1-2), 123-131.[https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(00\)00365-8](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(00)00365-8).

McPherson, K., Steel, C., & Dixon, J. M. (2000). ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: British Medical Journal*, 321(7261), 624. doi: [10.1136/bmj.321.7261.624](https://doi.org/10.1136/bmj.321.7261.624).

N

Namer, M. (2005). La chimiothérapie adjuvante des cancers du sein: perspectives. *Oncologie* 7, 383–386 . <https://doi.org/10.1007/s10269-005-0244-7>

Namer, M., Héry, M., Serin, D., Spielmann, M., & Gligorov, J. Cancer du sein: Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie . [en ligne] .France, Paris :Springer ,2007 ,

551 p .Disponible sur : <https://books.google.gl/books?id=1T8cU1vtH-oC> . (Consulté 8 mai 2021).

Netter, F. Atlas d'anatomie humaine .6^e édition .Paris : Elsevier Masson, 2015,624 p .

O

Orsini, J.-C., & Pellet, J. Introduction biologique à la psychologie. 2^e édition. France : Editions Bréal,2005, 552 p .

P

Pagani, O. O. N. A., O'Neill, A., Castiglione, M., Gelber, R. D., Goldhirsch, A., Rudenstam, C. M., ... & Senn, H. J. (1998). Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *European journal of cancer*, 34(5), 632-640.[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)10036-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)10036-3).

Philipovski, A., Corral, J., Dwivedi, K. A., Heydarian, R., & Gaur, S. (2019). Efficacy of neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in Hispanic/Latino (H/L) women with local or locally advanced triple-negative breast cancer (TNBC). *in vivo*, 33(4), 1227-1234. DOI : <https://doi.org/10.21873/invivo.11594> .

Penault-Llorca, F. (2014). Évolution de la classification des cancers du sein. *Biologie Aujourd'hui*, 208(4), 251-259.<https://doi.org/10.1051/jbio/2014028>

Penault-Llorca, F., Mishellany, F., Fouilhoux, G., Trechot, I., &Maury, F. (2013). Démarche diagnostique dans le cancer du sein, classification. *La Revue du praticien (Paris)*, 63(10), 1384-1390.

Penault-Llorca, F., Bayol, B., &Radosevic-Robin, N.(2017). L'évaluation de Ki67 dans le cancer du sein: actualités. *Correspondances en Onco-Théranostic* ,vol 6 (01) .<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25292.pdf>

Pouillart, P. (2004). Chimiothérapie néo–adjuvante: justificatif historique et expérimental. *Oncologie*, 6(3), 147-149.<https://doi.org/10.1007/s10269-004-0039-2>

Poirot, C., Sitbon, L., Fortin, A., Berthaut, I., Jaudi, S., Anastacio, A., & Prades, M. (2013). Fertilité et cancer. *La Presse Médicale*, 42(11), 1513-1520. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.06.019>

Procreazione, T. (2008). Qualité des gamètes et préservation de la fertilité Gamete quality and preserving fertility. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 37, S14-S17. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(08\)73845-6](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(08)73845-6)

Poirot, C., Chevillon, F., Drouineaud, V., Chalas, C., &Dhedin, N. (2018). Préservation de la fertilité féminine. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(504), 52-56. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30213-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30213-2)

Pierga, JY., Mouret, E., Diéras, V. et al. Valeur pronostique de l'atteinte ganglionnaire persistante après chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable. *Frère J Cancer* 83, 1480-1487 (2000). <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1461>

R

Rakotomalala, H. M., Ramahandrisoa, A. V. N., Razakanaivo, M., Andrianandrasana, N. O., & Rafaramino, F. (2021). Chimiothérapie du cancer du sein au cours de la grossesse: à propos d'un cas. *The Pan African Medical Journal*, 38(255).doi: 10.11604/pamj.2021.38.255.18879.

Rosendahl, M., Andersen, C. Y., la Cour Freiesleben, N., Juul, A., Løssl, K., & Andersen, A. N. (2010). Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertility and sterility*, 94(1), 156-166.

S

Saglier, J., Beuzeboc, P., Pommeyrol, A., Toledano, A. *Cancer du sein* .[en ligne].3^eédition .Paris :ElsevierMasson,2009,208p.disponiblesur :<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294702587X50008> (Consulté le 04 mai 2021).

Sancho-Garnier, H. (2008). Quels objectifs pour quelles maladies? Les cancers du sein dans le monde. In *Prévention du cancer du sein (mythe ou réalité?)*. Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, 1 Vol, pp. 22-28.

Sancho-Garnier, H., & Colonna, M. (2019). Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1076-1084.<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>

Salmon, R. J. (2004). Chirurgie du cancer du sein après traitement néo-adjuvant. *La Revue Francophone de Formation en Oncologie* 6, 209–210 .<https://doi.org/10.1007/s10269-004-0035-6>.

Sahraoui, G., Khanchel, F., & Chelbi, E. (2017). Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon Tunisien. *The Pan African Medical Journal*, 26. DOI: 10.11604/pamj.2017.26.11.11382.

Salmon, R. J. (2004). Chirurgie du cancer du sein après traitement néo-adjuvant. *La Revue Francophone de Formation en Oncologie* 6, 209–210 .<https://doi.org/10.1007/s10269-004-0035-6>.

Schulte, E., Schumacher, U., & Schünke, M. *Atlas d'anatomie Prométhée : Anatomie générale et système locomoteur* .Paris : De Boeck Supérieur , 2016 , 628 p .

Stevens, A., Lowe, J., & Young, B. *Anatomie pathologique*.4^e Editions .Belgique : De Boeck Supérieur , 2004 , 304 p .

Samain, E., & Diemunsch, P. *Anesthésie-réanimation obstétricale*. Paris : Elsevier Masson , 2009 ,269p.

Scotté,F.,Colonna,P.,Andrieu,J.M. Tumeurs gynécologiques : Cancer du sein (chap.9) , In Cancérologie .Paris : Ellipses , 2002 , 332 p . 7p

Séradour, B., Allioux, C., Ancelle-Park, R., Asad-Syed, M., & Barreau, B. Le dépistage du cancer du sein : Un enjeu de santé publique.[en ligne].Springer , 2007, 191p .disponible sur : <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-2-287-39695-3> (Consulté le 07 mai 2021)

Spielmann, M., Riofrio, M., &Zelek, L. (2000). Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. La lettre du Cancérologue, 9, 29-35.

Smaili, F., Boudjella, A., Dib, A., Braikia, S., Zidane, H., Reggad, R., Bendib, A., Abdelouahab, A., Bereksi-Reguig, F., &Yekrou, D. (2020). Epidemiology of breast cancer in women based on diagnosis data from oncologists and senologists in Algeria. Cancer Treatment and Research Communications, 25, 100220.

Spielmann, M. (2004). La chimiothérapie adjuvante des cancers du sein: d'hier à aujourd'hui. La Lettre du sénologue, (23), 20-22.<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/8513.pdf>.

SIBIH,S . Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'Hôpital Militaire Avicenne-Marrakech .[en ligne] thèse de doctorat en médecine .Université de CADI AYYAD MARRAKECH , 2019 , 371 p.Disponible sur :<http://wd.fmpm.uca.ma> > theses > 2019 > these145-19 .

Sitruk, L. S., Sanson, M., Prades, M., Lefebvre, G., Schubert, B., & Poirot, C. (2010). Chimiothérapie a gonadotoxicité inconnue et preservation de la fertilité: Exemple du témozolomide.Gynécologie obstétrique.& fertilité,38(11),660-662. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.09.002>

Sonigo, C., Grynberg, M., Bringer, S., &Sermondade, N. (2019). Oncofertilité et cancer du sein. Bulletin du Cancer, 106(12), S43-S52. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(20)30047-3)

Soltani, S., Gamra, S., Chamsi, A., Graja, B., Bouzid, N., Tebra, S., &Bouaouina, N. (2018). Évolution épidémiologique et thérapeutique du cancer du sein dans le centre tunisien: à proposde2971cas.Cancer/Radiothérapie,22(6-7), 717.<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.07.066>.

Sofi, G. N., Sofi, J. N., Nadeem, R., Shiekh, R. Y., Khan, F. A., Sofi, A. A., ... & Bhat, R. A. (2012). Estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer in relation to age, histological grade, size of lesion and lymph node involvement. Asian pacific journal of cancer prevention, 13(10), 5047-5052. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.10.5047> .

Sidoni, A., Cavaliere, A., Bellezza, G., Scheibel, M., & Bucciarelli, E. (2003). Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. The Breast, 12(4), 247-250. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(03\)00095-X](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(03)00095-X).

T

Tardivon, A. Imagerie de la femme : Sénologie (Coll. Imagerie médicale). Paris : Lavoisier, 2014 , 545 p .

Thomin, A., Torre, A., Daraï, É., & Chabbert-Buffet, N. (2014). Rôle des agonistes de la GnRH dans la préservation de la fertilité féminine. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 43(4), 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.11.001>

Togo, A., Traore, A., Traore, C., Dembele, B. T., Kante, L., Diakite, I., ... & Diallo, G. (2010). Cancer du sein dans deux centres hospitaliers de Bamako (Mali): aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 2(2), 88-91. <https://doi.org/10.1007/s12558-010-0060-x>.

V

Vincent-Salomon, A. (2012). HER2 et cancers du sein. *Correspondances en Onco-Theranostic*, - Vol. I - n° 2 - 1. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18782.pdf>

W

Wittekind, C., Greene, F. L., Hutter, R. V. P., Klimpfinger, M., & Sobin, L. H. (2005). *TNM Atlas: Guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes*. [en ligne] .5^e Edition. France: Springer-Verlag, 2005, 332p.
Disponible sur : <https://link.springer.com/book/10.1007/2-287-30489-4> (Consulté le 25 mai 2021)

Wiseman, M. (2008). The second world cancer research fund/american institute for cancer research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective: Nutrition society and bapen medical symposium on 'nutrition support in cancer therapy'. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(3), 253-256.

Y

Yu, J. I., Choi, D. H., Park, W., Huh, S. J., Cho, E. Y., Lim, Y. H., ... & Nam, S. J. (2010). Differences in prognostic factors and patterns of failure between invasive micropapillary carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast: matched case-control study. *The Breast*, 19(3), 231-237. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.01.020>.

Yu, B., Douglas, N., Ferin, M. J., Nakhuda, G. S., Crew, K., Lobo, R. A., & Hershman, D. L. (2010). Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 116(9), 2099-2105. <https://doi.org/10.1002/cncr.25037>.

Z

Zaki, H. M., Garba-Bouda, O., Garba, S. M., & Nouhou, H. (2013). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 5(4), 185-191. <https://doi.org/10.1007/s12558-013-0274-9> .

Zemmouri, Y., De Croze, D., Salomon, A. V., Rouzier, R., & Bonneau, C. (2016). Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(5), 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.03.010>.

ANNEXES

Annexe 1

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010 .(Penault-Llorca *et al.*, 2013)

Le système TNM distingue le stade clinique préthérapeutique noté « cTNM » et le stade anatomo-pathologique postchirurgical noté « pTNM » et le stade anatomopathologique post-traitement néoadjuvant noté « ypTNM ».

Classification de la tumeur primitive (pT)

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome in situ

Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ

Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

T4c : T4a + T4b

T4d : cancer inflammatoire

Classification des ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple s'ils sont déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative.

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire). N0(mol) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction [RT-PCR]).

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR).

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm.

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.

N1b : envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b).

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm.

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sous-claviculaires homolatéraux.

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires.

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

Métastases à distance (M)

Mx: renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

M0: absence de métastases à distance.

M1: présence de métastase(s) à distance.

Annexe 2

Classification par Stade UICC(De Bazelaire *et al.*,2017).

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade I : il est défini par l'association de petites tumeurs (T1) et de ganglions : T1 N0 M0

Stade II : il est décomposé en deux groupes :

Stade IIA : associe une petite tumeur (T1) et des adénopathies mobiles (N1) ou des tumeurs moyennes (T2) sans adénopathies (N0) : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 .

Stade IIB : associe une tumeur moyenne (T2) et des adénopathies mobiles (N1) ou des tumeurs volumineuses (T3) sans adénopathie (N0) : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

Stade III : il est décomposé en trois groupes :

Stade IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

Stade IIIB : associe des tumeurs avec extensions cutanée ou pariétale (T4) a des adénopathies axillaires ou thoraciques internes isolées (N0-N2) : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

Stade IIIC : associe des tumeurs de toutes les tailles (T1-T4) avec des adénopathies régionales (N3) : Tous T N3 M0

Stade IV : ce stade est définie par la présence de métastases à distance : Tous T Tous N M1

Annexe 3

Classification histopathologique (Wittekind et Green , 2005)

Cette classification s'établie grâce a deux éléments :

pT(Tumeur primitive) : cette classification exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse . Pour un cas donnée , la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique .

la classification pT correspond a la classification T .(Dans la classification pT , la taille de la tumeur mesure la composante invasive . S'il existe une grande composante in situ (4cm) avec une petite composante invasive (0.5cm) , la tumeur est codée Pt1a) .

pN (Adénopathies régionales) : cette classification exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs . Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques . Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint , la tumeur est classée comme pN0 .

pNX : les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées (absence d'exérèse ou exérèse antérieure)

pN0 : pas d'adénopathie régionale métastatique

pN1(mi) : micrométastase (de plus de 0.2 mm mais de 2 mm maximum dans sa plus grande dimension)

pN1 : une à trois métastase(s) ganglionnaire (s) axillaire (s) homolatérales(s) et/ou mammaire(s) interne(s) homolatérales(s) avec métastases microscopiques détectées par l'examen des ganglions sentinelles mais non cliniquement apparentes .

pN1a : une à trois métastase(s) ganglionnaire (s) axillaire (s) , dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension .

- pN1b : adénopathies mammaires internes avec métastases microscopique détectée par l'examen du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente.
- pN1c : une à trois métastase(s) ganglionnaire (s) axillaire (s) et mammaires internes avec métastases microscopique détectée par l'examen du ganglion sentinelle et non cliniquement apparente.

pN2 : quatre à neuf métastases ganglionnaires axillaires homolatérales ou adénopathies mammaires internes cliniquement apparentes en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire

- pN2a : quatre à neuf métastases ganglionnaires axillaires , dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
- pN2b : métastase(s) ganglionnaire(s) mammaire(s) interne cliniquement apparente (s) , en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire

pN3 : dix métastases ou plus dans les ganglions axillaires homolatéraux ; ou dans des ganglions sous-claviculaires homolatéraux ; ou dans des ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents avec présence d'au moins une adénopathie axillaire positive ; ou dans plus de trois ganglions mammaires internes avec métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique et cliniquement négative ; ou dans des ganglions sus-claviculaire homolatéraux

- pN3a : dix métastases ganglionnaires axillaires ou plus (dont au moins une mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension) ou métastases ganglionnaires sous claviculaires
- pN3b : métastases ganglionnaires mammaires internes cliniquement apparentes en présence d'au moins une adénopathie axillaire positive ; ou plus de trois métastases ganglionnaires axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par l'examen du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
- pN3c : métastases ganglionnaires sous-claviculaires

pM (Métastases à distance)

La catégories pM correspond a la catégorie M .

Annexe 4

Gradation de la tumeur infiltrante (Galant *et al.*, 2010).

A. Formation de tubules (glandes)

- La majorité de la tumeur (>75%) forme des glandes
- 10-75% de la tumeur forme des glandes
- Peu (<10%) ou pas de formation de glandes

B. Pléomorphisme nucléaire

- Noyaux petits , uniformes , réguliers
- Pléomorphisme modéré (variabilité et taille accrue)
- Variation marquée des noyaux

C. Comptage mitotique par 10 champs microscopiques a fort grossissement

- Faible nombres de mitoses
- Mitoses en nombre modéré
- Mitoses en nombre élevé