

REPUBLIQUE ALGERIENE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEINGEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSIE DJILLALI LIABES

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

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

MASTER

Spécialité : Sciences biologique

Option : Biologie et pathologie cellulaire

Intitulé

**Réponse à la chimiothérapie et survie dans le cancer
du sein triple négatif au niveau du centre de lutte
contre le cancer CLCC de Sidi bel Abbés**

Présenté par :

Mlle SAME Amel

Mlle SALHI Hanane

Soutenu le : 30/09/2020

Devant la commission du jury composé de

Dr ZEGGAI Souad

MAA

Présidente de jury (UDL sidi bel abbés)

Dr SABRI Nadia

MAA

Examinatrice (UDL sidi bel abbés)

Dr BENCHIHA Nawel Nassima

MCB

Encadreur (UDL sidi bel abbés)

Année universitaire : 2019-2020

Remerciements

Dans un premier temps, nous tenons à remercier notre directrice de mémoire, Dr. **BENCHIHA Nawel Nassima** maitre de conférences à l'université UDL de Sidi bel Abbés, pour sa patience tout au long de la réalisation de ce travail, sa disponibilité, sa compétence, et surtout pour ses judicieux conseils. On la remercie d'avoir encadré, dirigé, orienté et aidé.

A madame la présidente Dr. **ZEGGAI Souad**, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de notre mémoire de fin d'études.

A madame Dr. **SABRI Nadia**, d'avoir accepté avec gentillesse d'évaluer et examiner ce travail.

Nos remerciements s'adressent également à Madame Pr. **BEREKSI-REGUIG** chef de service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Sidi bel Abbés ainsi que le personnel du service d'archive.

En fin, nous ne pouvons pas terminer nos remerciements sans une pensée à l'ensemble des enseignements qui sont l'origine de tout notre savoir.

Dédicace

Je rends grâce à ALLAH le tout puissant qui m'a permis de mener à bien ce projet de fin
d'études

Je dédie ce travail à mes chers parents

A ma mère,

Pour ton encouragement et pour ton énorme sacrifice durant mes études, pour tes prières et ton amour intarissables. J'espère que tu es fière de moi et de pouvoir te rendre un jour ce que tu m'as donné.

A mon père,

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes sœurs,

A ma chère sœur Imene qui a toujours porté intérêt à mes préoccupations personnelles, qui n'a jamais cessé de me conseiller. Qu'ALLAH la protège et leur offre le bonheur.

A mon adorable petite sœur Asmaa qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille, je te souhaite tout le succès pour ton Bac.

A ma grand-mère Yema, Que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A mon binôme Hanane pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet et sa famille SALHI.

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin de la réalisation de ce travail.

MERCI!

AMEL

Dédicace

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

Je dédie ce travail

À celle qui m'a donné l'amour et a fait de moi femme que je suis aujourd'hui qui a toujours
fait de ma vie un éden, à toi ma très chère maman

A mon support dans ma vie, qui m'appris m'a supporté et ma dirigé, à toi mon très cher père

A mon grand père

A vous mes frères et sœurs qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années
d'étude

A tous mes neveux et nièces

A mes oncles et tantes

A toute la famille SALHI, TALBI, BRAHIMI

A ma cousine décédée « Houria », qui m'a toujours aidé et encouragé

A ma meilleures amies qui m'ont toujours encouragé

A Amel chère amie avant d'être binôme et sa famille SAME pour sa patience et sa
compréhension tout au long de ce travail

Merci !

HANANE

Résumé

Contexte et objectif : Le cancer du sein triple négatif (TNEG) est un sous type agressif de cancer du sein connu pour être chimiosensible. L'intérêt de ce travail est d'étudier les caractéristiques clinico-histologiques et thérapeutiques du cancer du sein triple négatifs et leur l'influence sur la survie globale (SG) et sur la survie sans récurrence (SSR) ainsi que la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) comparée à la chimiothérapie adjuvante (CTA) afin de déterminer un quelconque bénéfice de survie entre ces deux approches thérapeutiques.

Matériels et méthodes : une étude rétrospective comparative a été menée du premier janvier 2012 au 31 décembre 2018 chez 730 patientes présentant un cancer du sein opérable dont 157 sont triples négatives traitées par chimiothérapie néo-adjuvante versus chimiothérapie adjuvante admises au niveau du service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer (CLCC) de la Wilaya de Sidi Bel Abbas.

Résultats : les patientes avec un cancer du sein triple négatif avaient un âge médian de 49 ans pour le groupe CTN et 51 ans pour le groupe CTA. Les aspects clinico-pathologiques montraient une différence fortement significative entre les deux groupes ($p=0.001$). La réponse pathologique aux traitements CTN vs CTA était non significative où le grade SBR III et II étaient respectivement les plus représentés (50% vs 50.5%, $p=0.657$). Les événements de décès et de récurrence étant respectivement moins récurrents dans le groupe CTA que le groupe CTN (5.6% ,14.3% vs 18.7%,44.0% $p=0.069$, $p=0.001$). Les patientes du groupe CTA étaient moins susceptibles de récidiver avec un effet très significatif. Les patientes qui ont reçu CTA comparées à celle du groupe CTN, sont significativement associées à un moindre risque de rechute locorégionale (3,7% vs 12%) et de métastases (15,0% vs 30%) avec $p=0.006$. Une meilleure SG et SSR a été retrouvée chez les patientes qui ont bénéficié d'une CTA (74.9 ± 1.978 vs 63.75 ± 3.198) par rapport au groupe CTN (SG : 63.7 ± 4.763 ; SSR : 34.89 ± 3.934) avec une différence significative ($p=0.034$, $p<0.001$). La SSR des tumeurs triple négative sous CTN versus CTA comparés aux autres phénotypes était respectivement (27 mois (IC95% [7.086-64.914]) vs 50 mois (IC95% [32,456-67,544])) et (63.75 ± 3.198 vs 66.67 ± 1.839).

Conclusion : nos résultats suggèrent que la chimiothérapie adjuvante pourrait représenter une bonne approche thérapeutique chez les tumeurs triple négatives en effet, elle permet d'améliorer la qualité de survie globale et sans récurrence de ces patientes.

Mots clés : cancer du sein triple négative – chimiothérapie néo-adjuvante – chimiothérapie adjuvante – rechute – survie.

Abstract

Background and Objective: Triple negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast cancer known to be chemosensitive. The aim of this work is to study the clinical-histological and therapeutic characteristics of triple-negative breast cancer and their influence on overall survival (OS) and on recurrence-free survival (RFS) as well as the response to breast cancer. neoadjuvant chemotherapy (NCT) compared to adjuvant chemotherapy (ACT) in order to determine whether any survival benefit is observed with these two therapeutic approaches.

Materials and methods: a comparative retrospective study was conducted from January 1, 2012 to December 31, 2018 with 730 patients with operable breast cancer, which 157 are triple negative treated with neo-adjuvant chemotherapy versus adjuvant chemotherapy admitted to the oncology department. medical center for the fight against cancer (CLCC) of the Wilaya of Sidi Bel Abbas.

Results: Patients with triple negative breast cancer had a median age of 49 years for the NCT group and 51 years for the ACT group. The clinico-pathological aspects showed a highly significant difference between the two groups ($p = 0.001$). The pathological response to NCT vs ACT treatments was non-significant where SBR grade III and II were respectively the most represented (50% vs 50.5%, $p = 0.657$). Death and recurrence events were respectively less recurrent in the ACT group than in the NCT group (5.6%, 14.3% vs. 18.7%, 44.0% $p = 0.069$, $p = 0.001$). Patients in the ACT group were less probable to relapse with a very significant effect. Patients who received ACT compared to that of the NCT group were significantly associated with a lower risk of locoregional relapse (3.7% vs. 12%) and metastases (15.0% vs. 30%) with $p = 0.006$. Better OS and RFS were found in patients who received an ACT (74.9 ± 1.978 vs 63.75 ± 3.198) compared to the NCT group (SG: 63.7 ± 4.763 ; SSR: 34.89 ± 3.934) with a significant difference ($p = 0.034$, $p < 0.001$). The RFS of the triple negative tumors under NCT versus ACT compared to the other phenotypes was respectively (27 months (CI95% [7.086-64.914]) vs 50 months (CI95% [32.456-67.544])) and (63.75 ± 3.198 vs 66.67 ± 1.839).

Conclusion: our results suggest that adjuvant chemotherapy could represent a good therapeutic approach in triple negative tumors, in fact, it improves the quality of overall survival without recurrence of these patients.

Keywords: triple negative breast cancer - neoadjuvant chemotherapy - adjuvant chemotherapy - recurrence - survival.

ملخص

الخلاصة والهدف: سرطان الثدي السلبي الثلاثي (TNEG) هو نوع فرعي عدواني من سرطان الثدي معروف بحساسيته الكيميائية. تكمن أهمية هذه الدراسة في دراسة الخصائص السريرية والنسجية والعلاجية لسرطان الثدي السلبي الثلاثي وتأثيرها على البقاء على قيد الحياة (OS) والبقاء على قيد الحياة بدون تكرار (SSR) وكذلك استجابة سرطان الثدي للعلاج الكيميائي المساعد الجديد (CTN) مقارنة بالعلاج الكيميائي المساعد (CTA) من أجل رؤية أي فائدة للبقاء بين هذين العلاجين.

المواد والطرق: أجريت دراسة بأثر رجعي مقارنة في الفترة من 1 يناير 2012 إلى 31 ديسمبر 2018 على 730 مريضاً مصاباً بسرطان الثدي، منهم 157 مريض سلبي ثلاثي تم علاجهم بالعلاج الكيميائي المساعد الجديد مقابل العلاج الكيميائي المساعد الذي تم قبوله في قسم الأورام. المركز الطبي لمحاربة السرطان بولاية سيدي بلعباس.

النتائج: كان متوسط عمر المرضى المصابين بسرطان الثدي السلبي الثلاثي 49 عامًا لمجموعة CTN و 51 عامًا لمجموعة CTA. أظهرت الجوانب المرضية السريرية وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين ($p=0.001$). كانت الاستجابة المرضية للعلاجات CTN مقابل CTA غير مهمة حيث كان SBR الصف الثالث و الثاني على التوالي الأكثر تمثيلاً (50% مقابل 50.5% ، $p = 0.657$). كانت أحداث الوفاة والتكرار على التوالي أقل تكراراً في مجموعة CTA مقارنة بمجموعة CTN (5.6% ، 14.3% مقابل 18.7% ، 44.0% ، $p = 0.069$ ، $p = 0.001$). كان المرضى في مجموعة CTA أقل عرضة لتكرار المرض مع تأثير كبير للغاية. ارتبط المرضى الذين تلقوا CTA مقارنة بمجموعة CTN بشكل كبير بانخفاض خطر التكرار الموضعي (3.7% مقابل 12%) ونقشي المرض (15.0% مقابل 30%) مع $p = 0.006$. تم العثور على OS و SSR أفضل في المرضى الذين تلقوا ACT (1.978 ± 74.9 مقابل 3.198 ± 63.75) مقارنة بمجموعة CTN (SG: 63.7 ± 4.763 ؛ SSR: 34.89 ± 3.934) مع اختلاف كبير ($p = 0.034$ ، $p < 0.001$). كان SSR للأورام السلبية الثلاثية تحت CTN مقابل CTA مقارنة بالأنماط الظاهرية الأخرى على التوالي (27 شهراً [7.086-64.914] CI95%) مقابل 50 شهراً [32.456-67.544] CI95%) و (3.198 ± 63.75 مقابل 1.839 ± 66.67).

الخلاصة: تشير نتائجنا إلى أن العلاج الكيميائي المساعد يمكن أن يمثل نهجاً علاجياً جيداً في الأورام السلبية الثلاثية ، في الواقع ، إنه يحسن جودة البقاء على قيد الحياة بشكل عام دون تكرار هؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي الثلاثي السلبي - العلاج الكيميائي المساعد الجديد - العلاج الكيميائي المساعد - التكرار - البقاء على قيد الحياة.

TABLE DES MATIERES

RESUME

ABSTRACT

ملخص

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION.....01

PARTIE 01 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GLANDE MAMMAIRE.....03

I.1. Anatomie de la glande mammaire.....03

I.2. Vascularisation et drainage lymphatique.....04

I.2.1. Vascularisation04

I.2.1.1. Vascularisation artérielle.....05

I.2.1.2. Vascularisation veineuse.....06

I.2.2. Drainage lymphatique.....06

I.3. la glande mammaire et les hormones.....08

CHAPITRE II : CANCER DU SEIN.....11

II.1. Définition et processus de cancérogenèse.....11

II.2. Le profil épidémiologique.....12

II.2.1. Incidence.12

II.2.2. Mortalité.....15

II.4. Classification anatomo_histologique.....16

II.4.1. La classification TNM.....17

II.4.2. Le grade SBR.....18

II.5. Classification moléculaire des cancers du sein.....19

II.5.1. Les sous-types moléculaires.....19

CHAPITRE III : CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF (CSTN).....22

III.1. définition..... 22

III.2. Diagnostic et pronostic.....23

III.3. La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein triple négatif.....24

III.3.1. Chimiothérapie néo-adjuvante.....24

III.3.1.1. Evaluation de la réponse à la Chimiothérapie néo-adjuvante..... 25

III.3.2. Chimiothérapie adjuvante..... 25

III.4 Traitement chirurgical.....25

III.4.1. Mastectomie radicale.....26

III.4.2. Chirurgie conservatrice.....	27
CHAPITRE IV : RECIDIVE ET SURVIE.....	28
IV .1. Définition des récidives du cancer du sein.....	28
IV .2. Facteurs pronostiques de risque de récidive.....	28
IV .2.1. Facteurs histopronostiques conventionnels.....	28
IV .2.1.1. Taille tumorale.....	29
IV .2.1.2. Envahissement des ganglions axillaires.....	29
IV .2.1.3. Grade histopronostique.....	29
IV .2.1.4. Type histopathologique.....	30
IV .2.1.5 Invasion tumorale.....	31
IV .2.1.6 Marges d'exérèse.....	31
IV .2.2 Facteurs immunohistochimiques.....	31
IV .2.2.1 Récepteurs hormonaux.....	32
IV .2.2.2 HER-2.....	32
IV .2.2.3 Marqueur de prolifération Ki67.....	33
IV .3 Facteurs du risque de récidive divers.....	33
PARTIE 02 : ETUDE EXPERIMENTALE	
CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES.....	34
I. Matériels et méthodes.....	34
OBJECTIF.....	34
I.1. La population étudié.....	34
I.1.1. Critères d'inclusions.....	35
I.1.2. Critères d'exclusions.....	35
I.2. Le recueil des données.....	35
1.2.2 Paramètres étudiés.....	35
1.3 L'analyse des données.....	36
CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION.....	37
II.1 Etude descriptive.....	37
II.1.1 Etude descriptive sur échantillon de patientes avec chimiothérapie néo-adjuvante.....	37
II.1.2 Etude descriptive sur échantillon de patientes avec chimiothérapie adjuvante.....	45

II.2 Etude analytique.....	53
1. Association des caractéristiques cliniques des tumeurs triple négative pour des patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante.....	53
2.SURVIE.....	62
2.1.Survie sans récurrence des patientes triple négative sous CTN comparés aux autres phénotypes.....	62
2.2.Survie sans récurrence des patientes triple négative sous CTA comparés aux autres phénotypes.....	62
2.3.Survie globale des patientes triple négative : CTN versus CTA.....	64
2.4.Survie sans récurrence des patientes triple négative : CTN versus CTA.....	65
DISCUSSION.....	67
CONCLUSION.....	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	75
ANNEXE.....	85

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique complémentaire

ARN : Acide Ribonucléique messenger

BC : Breast Cancer(cancer du sein)

BRCA : Breast Cancer susceptibility

BL :Basal-like

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CSTN : Cancer du sein triple négatif

c-erbB-2 : Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2

CIS : Carcinome In Situ

CK : Cytokératine

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS : carcinome lobulaire in situ

CTN : Chimiothérapie neo-adjuvante

CTA :Chimiothérapie adjuvante

CSTN : Le cancer du sein triple négatif

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ErbB : Famille de proteines contenant quatre recepteurs tyrosine kinases

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

HER2 : Human Epithelial growth factor Receptor2

l'AJCC :American Joint Commitee on Cancer

IA :inhibiteurs de l'aromatase

IM : Immunomodulatory

IHC : Immunohistochimie

ISA :incidence standardisée selon l'âge

GATA3 : GATA Binding Protein 3

Ki-67 : Index de prolifération mitotique

LAR : Luminal

M : Méenchymal

MSL : Mesenchymal stem-like

MEC : matrice extracellulaire

NPI : Not-tingham pronostic index

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PAM : la plaque aérolo-mamelonnaire

P : protéine

P53 : Cellular tumor antigen

RE : Récepteur à l'oestrogène

RP : Récepteur de la progestérone

RH : Recepteurs Hormonaux

SBR : Scarff Bloom et Richardson

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récidence

TNBC : Triple Negatif Breast Cancer

TNM : Tumor Node Metastasis

UICC : Union for International Cancer Control

TNEG : Triple négative

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Paroi thoracique et glande mammaire : coupe sagittale.....	03
Figure 02 : Les réseaux vasculaires sous-dermique et préglandulaire communiquent.....	04
Figure 03 : vascularisation artériel du sein.....	05
Figure 04 : vascularisation artériel du sein.....	06
Figure 05 : Le sein et les hormones.....	10
Figure 06 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde en fonction de l'âge.....	13
Figure 07 : Incidence et mortalité des cancers féminins selon l'âge.....	13
Figure 08 : Classification TNM du cancer du sein.....	18
Figure 09 : Sous-typage des tumeurs TNBC d'après les données du TCGA.....	23
Figure 10 : Probabilité de survie dans le cancer du sein «triple négatif» comparativement aux autres types de cancers du sein.....	24
Figure 11 : La chirurgie mammaire conservatrice.....	27
Figure 12 : Aspects histologique de deux carcinomes canaux infiltrants. A. Tumeur bien différenciée de grade 1. B. Tumeur peu différenciée de grade 3.....	30
Figure 13 : Distribution de la fréquence de cancer du sein selon les tranches d'âge.....	37
Figure 14 : Répartition des cancers du sein selon le Statut ménopausique.....	38
Figure 15 : Répartition des cancers du sein selon la taille clinique des tumeurs.....	39
Figure 16 : Répartition des cancers du sein selon l'envahissement ganglionnaire Clinique.....	40
Figure 17 : Répartition des cancers du sein selon le stade clinique.....	41
Figure 18 : Répartition des cancers du sein selon le type histologique.....	42
Figure 19 : Répartition des cancers du sein selon le grade SBR.....	43

Figure 20 : Répartition des cancers du sein selon le profil d'expression des récepteurs hormonaux et de la protéine l'HER2.....	44
Figure 21 : Distribution de la fréquence de cancer du sein selon les tranches d'âge.....	45
Figure 22 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique.....	46
Figure 23 : Répartition des cancers du sein selon la taille clinique.....	46
Figure 24 : Répartition des cancers du sein selon le type histologique.....	47
Figure 25 : Répartition des tumeurs selon le Grade SBR.....	48
Figure 26 : Répartition des cancers du sein selon le profil d'expression des récepteurs hormonaux RH.....	49
Figure 27 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.....	50
Figure 28 : Répartition des patientes selon le Protocol chimiothérapique.	51
Figure 29 : répartition des patientes selon la chirurgie.....	52
Figure 30 : Survie sans récurrence des patientes TNEG comparées aux autres phénotypes, traitées par CTN, par analyse Kaplan Meier.....	63
Figure 31 : Survie sans récurrence des patientes TNEG comparées aux autres phénotypes, traitées par CTA, par analyse Kaplan Meier.....	64
Figure 32 : Survie globale chez des patientes avec un cancer du sein triple négatif en fonction d'un traitement chimiothérapique adjuvant ou néo-adjuvant.....	65
Figure 33 : Survie sans récurrence chez des patientes avec un cancer du sein triple négatif en fonction d'un traitement chimiothérapique adjuvant ou néo-adjuvant.....	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Les incidences standardisées du cancer du sein selon l'âge.....	14
Tableau 02 : L'âge en fonction des traitements.....	53
Tableau 03 : Aspect clinique des tumeurs triple négatives.....	55
Tableau 04 : Réponse pathologie aux traitements.....	57
Tableau 05 : Comparaison analytique des patientes traitées par chimiothérapie en fonction de type de chirurgie et des événements de décès et de récurrence.....	59
Tableau 06 : Répartition des types de récurrences en fonction de la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante.....	61

Introduction

Le cancer du sein reste un problème de santé publique de par sa fréquence (**Espié, 2014**). Chaque année, environ 1 à 1.3 million de cas de cancers du sein sont diagnostiqués dans le monde de plus, le cancer du sein est la forme de cancer la plus fréquemment rencontrée et la deuxième cause de mortalité liée aux cancers chez les femmes dans le monde. Parmi ceux-ci, environ 15 à 20% appartiennent au sous-type triple négatif (**Yao et al., 2017**).

Les cancers du sein triple négatifs (TNEG), définis par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et de la protéine HER2, sont considérés comme des tumeurs agressives et de mauvais pronostic en comparaison aux tumeurs hormonosensibles (**Weymuller et al., 2019**). Si la chimiothérapie est le principal traitement systémique établi de la maladie à la fois dans la prise en charge des stades précoces et avancés, la compréhension progressive des composantes moléculaires impliquées dans la pathogenèse des cancers du sein triples négatifs (CSTN) permet des perspectives thérapeutiques novatrices (**Nonneville et Gonçalves, 2019**). Les cancers du sein triple négatifs sont considérés comme des tumeurs agressives et de mauvais pronostic en comparaison aux tumeurs hormonosensibles. Ils surviennent plus fréquemment chez des patientes jeunes et sont associés à un risque plus élevé de métastases, de récurrence locorégionale ainsi que des médianes de survies plus courtes (**Weymuller et al., 2019**). Leur survie globale (SG) à 5 ans est de 70%, contre 80% pour les autres types (**Stacoffe, 2016**).

L'intérêt de notre étude est d'étudier les caractéristiques clinico-histologiques et thérapeutiques du cancer du sein triple négatifs et leurs l'influence sur la survie globale et sur la survie sans récurrence chez des patientes avec un cancer du sein Triple négatif (TNEG). La conduite de cette étude est d'essayer de tirer un quelconque bénéfice de survie et donc de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) versus la chimiothérapie adjuvante (CTA).

Les objectifs assignés à ce travail sont :

- Analyse univariée comparatives des différentes variables pronostiques et prédictifs en fonction de la chimiothérapie adjuvante versus néoadjuvante.
- Appréciation de l'impact des traitements néoadjuvants et adjuvants sur la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) chez les TNEG et les autres phénotypes.

- Analyse du statut de la survie globale et la survie sans récurrence chez les patientes triples négatives selon le protocole du traitement CTA ou CTN.
- Répartition des types de récurrences en fonction de la chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante.
- Appréciation de la survie chez des patientes avec un cancer du sein triple négatif en fonction du traitement chimiothérapique adjuvant ou néo-adjuvant.



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GLANDE MAMMAIRE

I.1. Anatomie de la glande mammaire

La glande mammaire, constituée de tissu glandulaire épithélial, conjonctif et adipeux, est située en avant du muscle grand pectoral (Figure 1). Sa base s'étend du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal et, transversalement, du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure. Ses limites, sa forme et son volume sont cependant, variables d'un sujet à l'autre. Elle comporte à son sommet la plaque aérolo-mamelonnaire (PAM) compose de l'aréole et du mamelon. (Morere *et al.*, 2007)

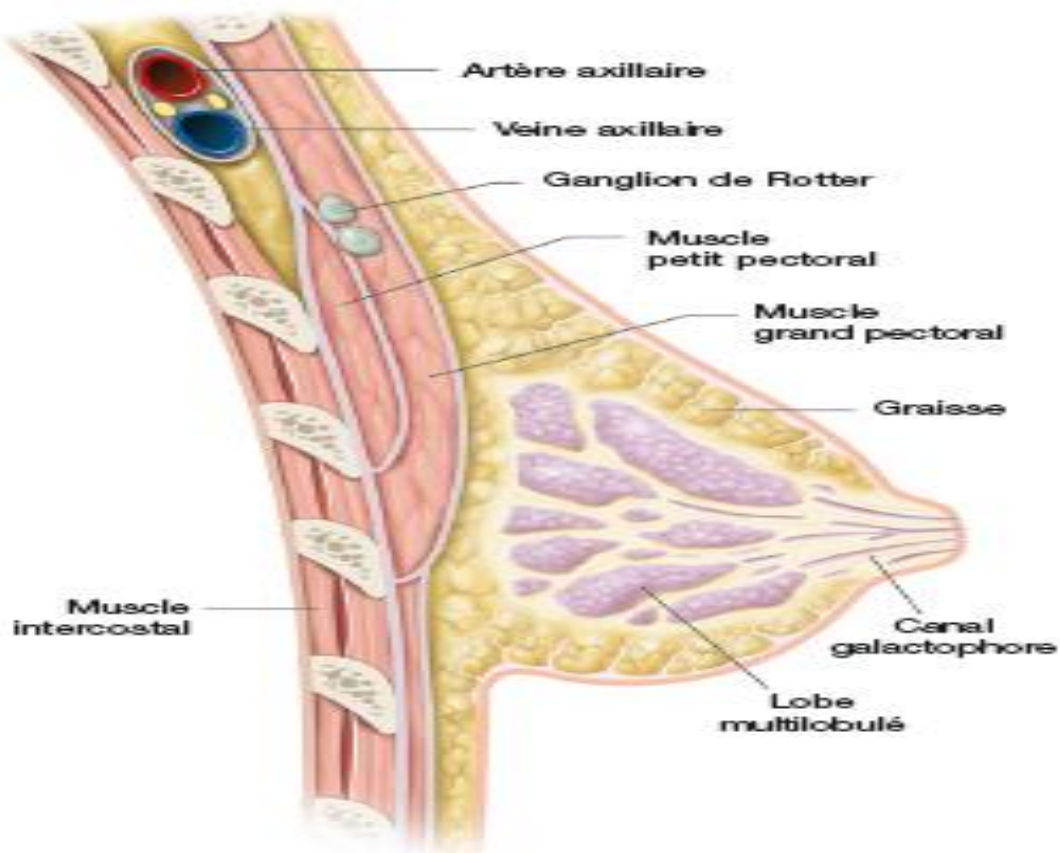


Figure 01 : Paroi thoracique et glande mammaire : coupe sagittale (Couturaud et Fitoussi, 2011)

I.2. Vascularisation et drainage lymphatique

I.2.1. Vascularisation

La vascularisation de la glande mammaire repose sur un réseau rétroglandulaire et un réseau antérieur (Fig. 2). Celui-ci est composé d'un réseau sous-dermique (plus dense à proximité de la plaque aréolo-mamelonnaire) et d'un réseau pré-glandulaire (à la surface de la glande), qui communiquent par l'intermédiaire des crêtes de Duret. Un réseau anastomotique intra-glandulaire assure la distribution du réseau antérieur. (Couturaud et Fitoussi ,2011)

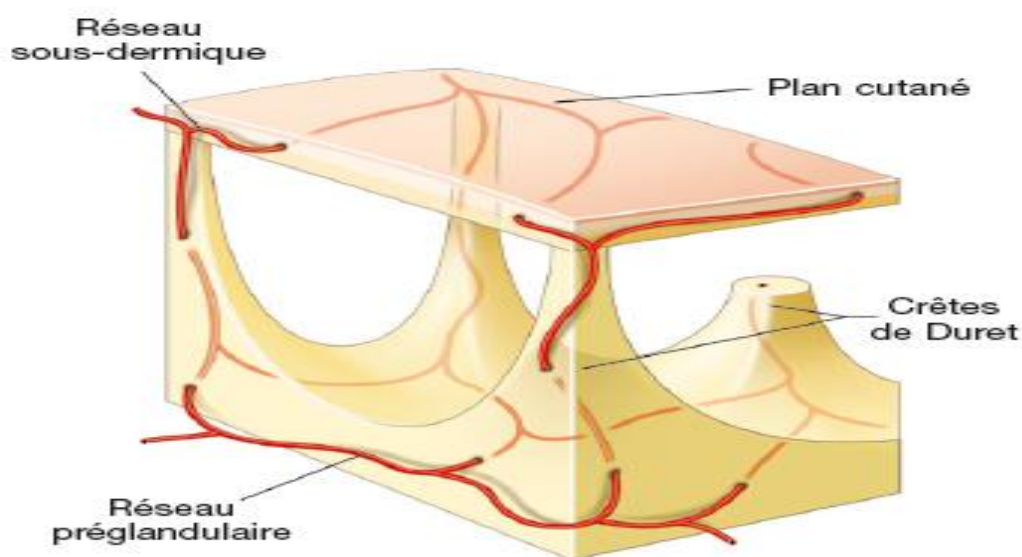


Figure 02 : Les réseaux vasculaires sous-dermique et pré-glandulaire communiquent
(Couturaud et Fitoussi ,2011)

I.2.1.1. Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle du sein provient de trois pédicules principaux (Fig. 3) :

- 1) l'artère thoracique interne, qui vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- 2) l'artère thoracique latérale, qui vascularise la partie latérale de la glande.
- 3) les artères intercostales vascularisent la partie superficielle et glandulaire.

L'artère thoracique interne aborde la glande par ses rameaux mammaires médiaux, en provenance des rameaux perforants des 2ème, 3ème et 4ème espaces intercostaux. L'artère thoracique latérale provient de l'artère axillaire, qui est issue de l'artère sous-clavière. Elle aborde la glande mammaire par les rameaux mammaires latéraux à partir du creux axillaire. Les artères intercostales antérieures et postérieures proviennent de l'artère thoracique antérieure et de l'aorte, respectivement. (Tadler, 2016)

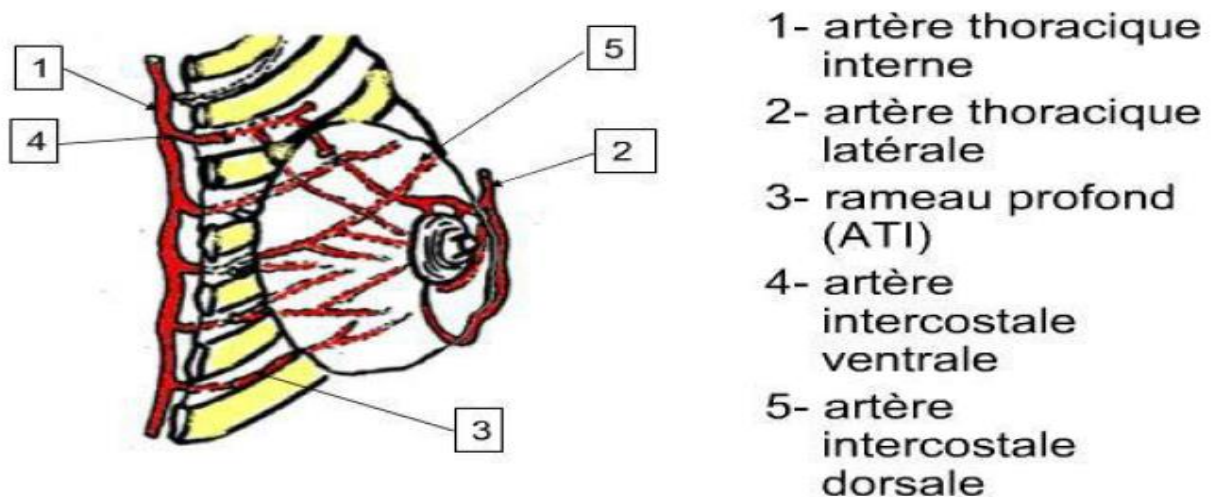


Figure 03 : vascularisation artérielle du sein (Outifa,2019).

I.2.1.2. Vascularisation veineuse

Le réseau veineux assure un drainage (Fig. 4):

- médian vers les veines thoraciques internes
- latéral vers la veine axillaire
- postérieur vers les veines intercostales

Le réseau superficiel péri-aréolaire et pérिमamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible.

Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes (Outifa,2019).

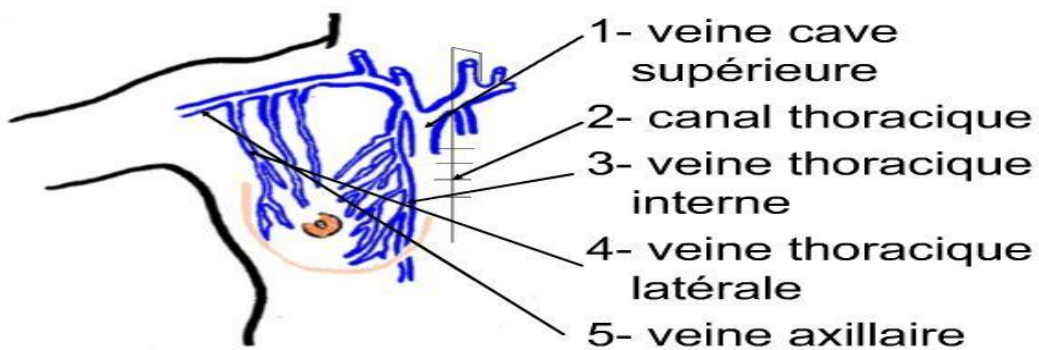


Figure 04 : vascularisation artériel du sein (Comité éditorial pédagogique)

I.2.2. Drainage lymphatique

Le drainage mammaire est constitué d'un réseau cutané dans la couche profonde du derme ;

- D'un réseau glandulaire profond associé aux lobes ;
- D'un réseau péri-aréolaire (cercle de sappey) aux tubules de plus gros calibre

et valvulés, sur lequel repose l'anastomose entre les deux premiers réseau.

Du cercle péri-aréolaire partent quatre canaux collecteurs qui se dirigent vers l'aisselle, principalement vers le groupe ganglionnaire thoracique latéral. La lymphe de la partie médiale est

drainée vers la chaîne parasternale (ou chaîne ganglionnaire mammaire interne). Une voie lymphatique supérieure inconstante est parfois décrite, qui va directement vers les ganglions de la fosse supraclaviculaire majeure (son envahissement garde valeur de métastase). (**Couturaud et Fitoussi ,2011**)

Les ganglions lymphatiques du sein convergent vers deux groupes essentiels :

Les ganglions axillaires sont divisés par les anatomistes en cinq groupes : mammaire externe le long des vaisseaux mammaire externes, brachial le long des vaisseaux axillaires, scapulaire le long du pédicule scapulaire, thoracique antéro-latéral en arrière du petit pectoral et le groupe sous-claviculaire. Cependant ces groupes ne sont pas strictement individualisés cliniquement dans l'aisselle et constituent un continuum relié par de multiples vaisseaux difficiles à systématiser. J.W.Berg, anatomopathologiste, avait décrit en 1955, trois étages ganglionnaires, le niveau I et II étant situé en dessous de la veine axillaire, et le niveau III au-dessus.

Les ganglions mammaires internes sont situés au niveau des trois premiers espaces intercostaux en arrière des cartilages costaux et des muscles intercostaux et en avant de la plèvre. Les ganglions axillaires et mammaires internes se jettent dans des ganglions de second niveau sus-claviculaires. Il existe parfois, un drainage direct du sein vers les ganglions sus-claviculaires. Entre le grand et le petit pectoral, se trouve l'espace interpectoral, siège des ganglions de Rotter. Ils sont répartis le long des branches pectorales, des vaisseaux thoraco-acromiaux, leur nombre varie entre 1 et 12. Il ne s'agit pas d'une structure constante. (**Morere et al., 2007**)

I.3. La glande mammaire et les hormones :

Selon l'Encyclopédie médecine et santé la glande mammaire est une glande complexe, sensible aux hormones, qui évolue durant le cycle menstruel, et durant toute la vie, de la puberté à la ménopause (Fig. 5).

Tout au long du cycle menstruel, les ovaires sécrètent l'œstrogène, et la progestérone à partir de l'ovulation. L'activité des ovaires est contrôlée par une glande qui s'appelle l'hypophyse, située à la base du cerveau, cette glande gouverne l'activité ovarienne par la sécrétion de deux hormones la FSH et la LH. L'hypophyse secrète également une hormone nommée la prolactine, responsable de la lactation.

L'œstrogène agit sur le développement des canaux dans le sein, la croissance du mamelon, la pigmentation de l'aréole. Cette hormone agit sur la glande mammaire par l'intermédiaire d'un récepteur situé à la surface des cellules, nommé de récepteur estrogène.

La progestérone : l'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini.

L'effet indirect de la progestérone semble résulter d'une production de la prolactine. Au niveau du sein la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes, elle diminue donc les phénomènes œdémateux. **(Keita, 2018)**

D'après **l'Encyclopédie médecine et santé** la progestérone agit sur la cellule mammaire en se fixant sur des récepteurs qui se trouvent à la surface de cette cellule.

D'autres hormones sont impliquées dans le développement mammaire comme l'hormone de croissance, l'insuline qui assurent la croissance de la glande mammaire, et le développement des autres tissus.

Il existe d'autres hormones sécrétées par le tissu mammaire, nommées les hormones autocrines, présentes à l'intérieur même de la cellule mammaire. Ces hormones présentes dans la cellule sont responsables du développement et de la régulation des cellules fibreuses qui assurent le soutien du sein, et des cellules adipeuses.

À la naissance, le développement mammaire est insignifiant, sous forme de bourgeon mammaire présent dans les deux sexes. Au bout de quelques jours, on assiste parfois à une poussée mammaire avec sécrétion lactée aussi bien chez les filles que les garçons. Cette poussée est due à la présence chez le nouveau-né de certaines hormones d'origine maternelle comme œstrogène, progestérone et prolactine. Ces hormones qui ont traversé le placenta vont être éliminées en quelques jours.

À la puberté, sous l'impulsion hormonale des ovaires, les seins vont se développer : soulèvement, étalement, et bombement. Les canaux de la glande mammaire vont se multiplier, se ramifier, se développer à travers le tissu adipeux. Les unités fonctionnelles, les lobules, vont commencer à se former sous l'influence de la progestérone sécrétée à partir de la première ovulation.

Pendant le cycle menstruel, la glande mammaire se modifie, sous forme de gonflement, tension, sensibilité des seins, douleur. Pendant la première partie du cycle, le sein subit l'influence de l'œstrogène, il augmente de taille, de vascularisation, et de volume des canaux. Dans la deuxième partie du cycle, le sein subit un manque d'œstrogène, et l'arrivée de la progestérone. Le sein devient gonflé (œdémateux), les canaux se rétrécissent, la vascularisation se réduit.

Pendant la grossesse, les canaux mammaires vont s'allonger et se ramifier, les lobules vont se multiplier, et à partir du troisième trimestre, la prolactine va entraîner l'apparition d'une sécrétion mammaire nommée colostrum. La montée du lait est bloquée par l'œstrogène qui empêche la prolactine d'agir. Dès l'accouchement, la chute de l'œstrogène s'accompagne par une action libre

de la prolactine qui va entraîner la présence de la montée laiteuse. La glande mammaire est hypertrophiée, augmentée de volume, gonflée, avec une vascularisation abondante, parfois visible sous la peau. L'arrêt d'allaitement donnera au sein le signal de commencer un processus de régression. Les lobules vont s'atrophier, perdre de volume, se rétrécissent, et vont être entourés d'un tissu fibreux.

À la ménopause, le sein va s'atrophier en raison de l'absence d'imprégnation hormonale. Le tissu glandulaire va être rare, remplacé progressivement par un tissu graisseux. Les lobules vont être rares, de petite taille, ramifiés avec des canaux de taille réduite. À partir de 50 ans, un tissu fibreux va combler et assurer l'oblitération des canaux, et des vaisseaux.

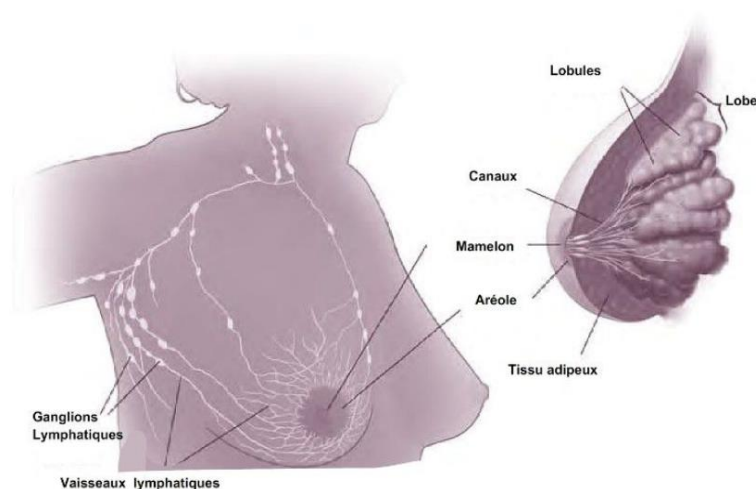


Figure 05 : Le sein et les hormones. (Encyclopédie : médecine et santé)

CHAPITRE II : CANCER DU SEIN

II.1. Définition et processus de cancérogenèse

Le cancer du sein se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales du sein. Qu'il s'agisse des cellules des canaux galactophores « carcinome canalaire » ou de celle des lobules « carcinome lobulaires », on parle « d'adénocarcinome » c'est-à-dire un cancer du tissu glandulaire. Le carcinome peut être « in situ ou infiltrant » selon qu'il y est ou non une effraction de membrane basale et possède ou non un potentiel métastatique. Rarement (moins de 1%), la tumeur se développe dans le tissu conjonctif du sein. On parle alors de cancer non glandulaire ou tumeur « phyllode du sein ». (**Kalluri et al., 2006**)

Si on parle de la cancérogenèse on peut dire que la cancérogenèse mammaire est un processus multifactoriel où la succession d'altérations génétiques amène progressivement à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. Ces altérations peuvent aboutir à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et / ou à l'activation d'oncogène. (**Verbeke, 2010**)

Le cancer du sein est une maladie qui se développe en plusieurs phases. Il résulte de l'accumulation d'altérations génétiques au cours de la vie et est accéléré par la diminution de la réparation génique (par exemple l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs), l'activation d'oncogènes ou la présence d'agents mutagènes. Une tumeur cancéreuse se traduit par une prolifération cellulaire incontrôlée, une dédifférenciation histologique, une augmentation de l'angiogenèse (vascularisation) et une perte du contrôle apoptotique. A partir d'une seule cellule maligne et après 20 doublements cellulaires (une cellule en donne 2, puis en donnent 4, etc...), on obtient déjà un million de cellules tumorales, soit environ un milligramme de tissu malin. Si rien n'est fait, cette progression se poursuit. La masse de tissu tumoral augmente, elle se vascularise en sécrétant des molécules qui provoquent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ceux-ci lui apporte les nutriments et l'oxygène nécessaires à sa croissance. (**Badid, 2012**)

La cancérogenèse correspond à une succession d'étapes qui peuvent se chevaucher dans le temps pour aboutir à l'apparition clinique de la maladie et à son évolution éventuelle sous forme de métastases. (**Badid, 2012**)

II.2. Le profil épidémiologique

D'après les chercheurs **MacMahon *et al.*, 1960** «L'épidémiologie est l'étude de la distribution et des déterminants d'une maladie dans des populations humaines, et application des résultats de cette étude dans la lutte contre cette maladie. »

II.2.1. Incidence

Tous les registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours de ces 20 dernières années. Taux d'incidence > à 80/100000 personnes /ans. (**Bab Hamed Yelles Chaouche, 2018**)

- **Dans le monde**

Selon les dernières données mondiales (**Globocan, 2018**), il y a 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du sein en 2018 soit 11,6% de tous les cancers. Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements.

Les taux d'incidence les plus élevés sont observés aux états unis et au Canada (110/100000). A l'inverse, au Japon ils atteignent à peine (16/100000). Les migrantes japonaises aux USA voient leur taux d'incidence de cancer du sein augmenter indiquant le rôle prédominant du mode de vie occidental.

Globalement 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 intermédiaires (37 à 60/100000) sont observés en Afrique du Nord, Amérique du Sud, l'Europe de l'Est et l'Afrique du Sud. Les taux les plus bas (<29/100000/ an) sont enregistrés en Afrique de l'Est, l'Afrique centrale et en Asie centrale Sud (Fig. 6).

Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les femmes (24,2 %), soit environ un sur quatre des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde et ce cancer est le plus fréquent dans 154 des 185 pays couverts par Globocan 2018. (**Bab Hamed Yelles Chaouche, 2018**)

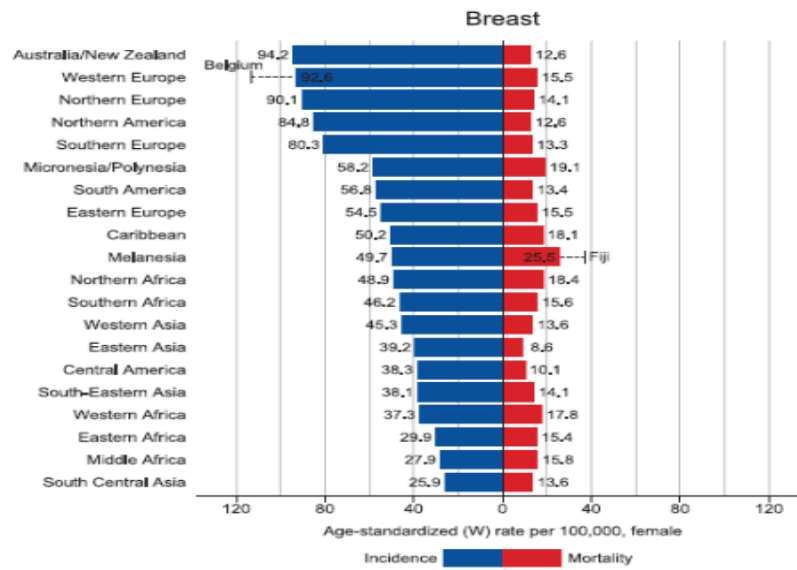


Figure 06 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde en fonction de l'âge (Globocan, 2018)

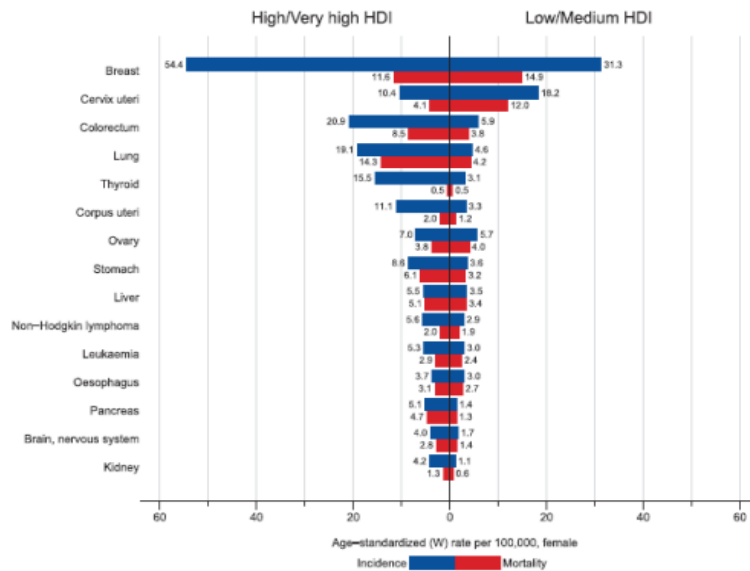


Figure 07 : Incidence et mortalité des cancers féminins selon l'âge (Globocan, 2018)

- **En Algérie**

En Algérie, le cancer du sein occupe la première place et représente plus de 40% de l'ensemble des cancers de la femme avec 11000 cas estimés par année. C'est un cancer qui est en nette augmentation depuis plus de 20 ans.

La mise en place des registres régionaux en Algérie a permis d'obtenir une estimation de l'incidence globale du cancer du sein. Chez la femme, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence dans les trois principaux registres algériens (Alger, Oran et Sétif).

Son ISA (incidence standardisée selon l'âge) est de 21,6, 17,03 et 34,49 pour 105 femmes pour les registres d'Alger, Sétif et Oran, respectivement.

Treize registres du cancer officient en Algérie dont le premier a vu le jour en 1987 à Sétif.

Entre 1980 et 2008, le taux d'incidence standardisé a plus que triplé ; il est passé de 9,3 en 1986 à 49 pour 100 000 habitants en 2010 avec une variation annuelle en pourcentage de plus de 8,2 de l'année 1996 à 2010 tous âges confondus. **(Bab Hamed Yelles Chaouche , 2018)**

Tableau 01 : Les incidences standardisées du cancer du sein selon l'âge (Bab Hamed Yelles Chaouche, 2018)

Tranches d'âge	Taux d'incidence standardisée/ 100 000 habitants
45-50 ans	110,1
40-45 ans	96,6
25-30 ans	18,1

En plus de l'augmentation croissante de son incidence dans les pays en voie de développement, le cancer du sein touche de manière relativement importante des femmes jeunes, alors qu'en Occident, ce cancer survient surtout chez les femmes ménopausées (Tableau 1). L'âge de survenue du cancer du sein chez la femme maghrébine est de 12 ans en moyenne plus jeune en comparaison avec l'âge de survenue en Europe et en Amérique du Nord, avec un taux entre 8 et 12 % des femmes de moins de 35 ans. **(Bab Hamed Yelles Chaouche , 2018)**

II.2.2. Mortalité

- **Dans le monde**

Dans le monde, le cancer du sein est également la principale cause de décès par cancer chez les femmes suivies par le cancer du poumon et le cancer colorectal, Le taux de mortalité par cancer du sein était estimé à 425 000 en 2010.

En 2018, le cancer du sein chez la femme vient au cinquième rang des causes de décès (627000 décès, ou 6,6 % du total).

En dépit d'une augmentation du taux d'incidence dans différentes régions du monde, le taux de mortalité tend à se stabiliser voire diminuer dans les pays développés.

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%).

A l'inverse, la majorité des pays en voie de développement voit encore ses taux d'incidence et de mortalité augmenter. **(Bab Hamed Yelles Chaouche, 2018)**

- **En Algérie**

Le cancer du sein est la première cause de mortalité chez la femme algérienne.

Ce cancer représente plus de 50% des cancers gynécologiques. La mortalité serait d'environ 3500 cas par an. Le taux de mortalité enregistré en 2012 est de 2839. **(Bab Hamed Yelles Chaouche , 2018)**

II.3. Classification histologique

Le type histologique permet de caractériser la tumeur en fonction du type de cellules atteintes et de sa localisation mammaire, il existe donc différents types histologique de cancers du sein. **(Passildas Jahanmohan , 2019)**

La classification histologique actuellement utilisé est celle de l’OMS. Les tumeurs épithéliales malignes ou carcinomes représentent la presque totalité des tumeurs malignes du sein. Les tumeurs malignes non carcinomateuses (sarcomes, métastases intramammaires) sont rare (moins de 1% des cancers du sein). **(Rouesse, 2002) (Voir annexe 01)**

- **Carcinome in situ :**

Il s’agit comme pour les autres organes, d’une prolifération tumorale maligne épithéliale limitée à cet épithélium et n’ayant donc pas encore franchi la membrane basale, par opposition au carcinome infiltrant. D’une part il n’existe théoriquement pas de risque métastatique et d’autre part le risque évolutif à terme est l’apparition d’une tumeur infiltrante. Le diagnostic de carcinome in situ peut être difficile.

D’après **l’institut national du cancer** le cancer canalaire in situ ou carcinome canalaire in situ (CCIS) est le plus fréquent : huit à neuf cancers in situ sur dix sont des cancers canaux in situ. Il est constitué de cellules de type canalaire plus ou moins atypique, et se classe en 4 sous-types (papillaire, cribriforme, massif et comédocarcinome). **(Saglier, 2009)**

Selon **l’institut national du cancer** le cancer lobulaire in situ ou néoplasie lobulaire in situ ou carcinome lobulaire in situ (CLIS) est plus rare. Il représente 10 à 15% des cancers du sein in situ. Il est considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein et non comme un précurseur direct de cancer.

- **Carcinome infiltrant :**

Les carcinomes infiltrants sont, à l’inverse, des cellules cancéreuses ayant traversé la membrane basale des canaux ou des lobules pour atteindre les tissus qui entourent les canaux ou les lobules. Tout comme les carcinomes in situ, on distingue les carcinomes canaux

infiltrants (CCI) encore appelés carcinomes non différenciés, et les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI). **(Passildas Jahanmohan , 2019)**

- Le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent (80% des cas). Il se présente le plus souvent selon l'aspect classique d'une lésion stellaire, dure, parfois rétractile. **(Le gorgne, 2016)**
- Le carcinome lobulaire infiltrant est moins fréquent (environ 10%) et se définit par l'absence d'architecture glandulaire et par des cellules rondes et régulières. **(Saglier, 2009)**

II.3.1. La classification TNM

Les médecins prennent en compte trois critères afin de stadifier un cancer du sein. Il s'agit de la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) qui prends en compte l'infiltration et la taille de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques touchés ou non et le caractère métastatique de la tumeur. Ces trois critères constituent la base de la classification TNM de l'UICC (Union internationale contre le cancer) et de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) qui permet de mettre en évidence la propagation et la gravité de la maladie. En outre, cette classification peut être établie deux fois, une première fois avant toute mise en place d'un traitement : il s'agit de la classification cTNM, le stade pré-thérapeutique. Et une deuxième fois après une intervention chirurgicale et un examen anatomopathologique qu'on appelle « la classification pTNM autrement dit le stade anatomopathologique (Fig 8). **(Bicar, 2018)**

Cette classification est fondée sur l'extension anatomique de la tumeur déterminée par la clinique et l'histopathologie. Elle regroupe l'atteinte locale (T0 à T4), ganglionnaire (N0 à N3) et métastatique (M0 ou M1) où les chiffres associés à chaque critère augmentent en fonction de la gravité du cancer. Ainsi la cotation du T dépend du volume tumoral et de son extension à la cage thoracique ou à la peau. La cotation du N dépend du territoire ganglionnaire, plus ou moins proche de la tumeur, des dimensions des adénopathies, de leur nombre et de leur éventuelle fixation aux tissus voisins. Enfin la lettre M est notée M0 en absence de métastases ou M1 en leur présence, quelque soit leur siège, unique ou multiple. **(Verbeke, 2010) (voir annexe 02)**

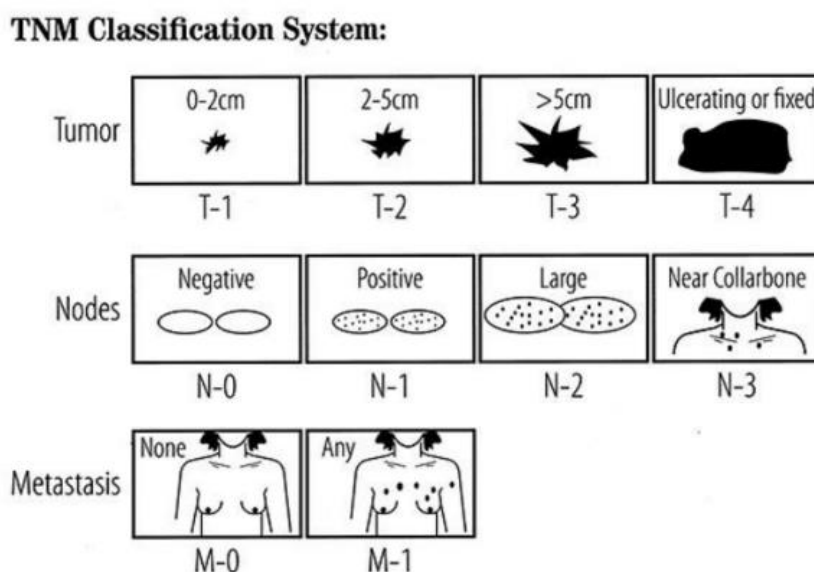


Figure 08 : Classification TNM du cancer du sein. (Bicar, 2018)

II.3.2. Le grade histopronostique SBR

D'après la **fédération nationale des centres de lutte contre le cancer** le rôle du grade histopronostique est maintenant largement admis pour les tumeurs, le système le plus utilisé étant le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR).

Le grade SBR comprend 3 grades (I, II, III) et est obtenu généralement par l'addition de 3 critères : architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les 3 critères sont cotés en 1, 2 et 3.

- Architecture (appréciée sur l'ensemble de la tumeur)
 1. La tumeur comprend majoritairement des tubes (> 75%)
 2. Tumeur partiellement tubulaire (10 - 75%)
 3. Aucun tube ou très peu (< 10%)
- Atypies cytonucléaires (partie de la tumeur comprenant le plus de pléomorphisme nucléaire)
 1. Noyaux petits, réguliers et monomorphes
 2. Atypies modérées
 3. Noyaux pléomorphes avec atypies marquées
- Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) Le nombre de mitoses est compté sur 10 champs consécutifs, au grossissement X400. (Guiu, 2015)

1. ≤ 10 mitoses
2. $11 \leq$ nombre de mitoses ≤ 20
3. ≥ 21 mitoses

L'addition des 3 critères permet de déterminer le grade SBR :

- **Grade I** : 3, 4 ou 5 (tumeur bien différenciée)
- **Grade II** : 6 ou 7 (tumeur moyennement différenciée)
- **Grade III** : 8 ou 9 (tumeur peu différenciée)

Plus le grade SBR est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic. (**Guiu, 2015**)

II.4. Classification moléculaire des cancers du sein

Les avancées de la génomique ont permis d'affiner les connaissances sur la caractérisation des tumeurs grâce à une analyse génomique simultanée de l'expression de plusieurs gènes. (**Passildas Jahanmohan , 2019**)

En 2000, Perou *et al.*, ont été les premiers à proposer un regroupement en cluster des tumeurs en fonction de leurs expressions géniques et quatre sous-types ont été définis (basal-like, HER2-enriched, luminal et normal-like) (**Perou *et al.*, 2000**)

II.5.1. Les sous-types moléculaires

Les tumeurs lumineales A et B caractérisées par l'expression des récepteurs aux œstrogènes RE+, du GATA 3 et distinguées par la prolifération faible pour les A et élevée pour les B et l'expression du récepteur alpha-prédominante pour les A. Des tumeurs dites « normal like » expriment les constituants habituels de la glande mammaire.

Les tumeurs surexprimant HER2 peuvent également exprimer des œstrogènes et de la progestérone. Des tumeurs de phénotype basal, n'exprimant ni les récepteurs hormonaux, ni le HER2 présentent un profil d'expression protéique qui est de plus en plus détaillé dans la littérature. Les deux dernières catégories présentant un pronostic plus sombre que les autres catégories. La catégorie « normal like » se répartit dans les trois autres catégories. (**Namer *et al.*, 2007**)

- **Profil luminal** : il concerne les patientes présentant une réceptivité hormonale importante et exprimant les cytokératines luminales 8, 18 et 19 et le gène GATA 3. Ce gène est impliqué dans le contrôle de la croissance et le maintien de la différenciation des tumeurs ER+. Le récepteur aux œstrogènes alpha est moins exprimé dans la classe luminaire B. Une forte prolifération dans le phénotype luminaire (catégorie B) entraîne un risque relatif de 19 (IC 95 %) par rapport aux tumeurs lumineuses de faible prolifération (A). La conséquence est simple : les tumeurs lumineuses A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie antihormonale. Les lumineuses B devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. (Namer *et al.*, 2007)
- **Profil HER2** : les études de Pérou et Sorlie confirment bien la catégorisation des tumeurs HER2+ en différentes catégories selon la réceptivité hormonale. Les tumeurs HER2 incluent toutes les tumeurs HER2 quel que soit l'expression des RH. Un progéniteur luminaire serait à l'origine de ces tumeurs. Leur phénotype est HER2+, CK8/18/19+. Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des CCI de grades SBR II et III. Leur pronostic est moins bon que les tumeurs lumineuses.
- **Le type normal-like** correspond finalement à un artefact de dilution de l'ARN tumoral dans l'ARN de tissu mammaire normal. (Guiu, 2015)
- **Profil basal** : une tumeur mammaire de profil basal est définie par une tumeur
- n'exprimant ni les récepteurs hormonaux (RE et RP) ni HER2 (triple négative). Il s'agit donc de tumeurs pour lesquelles les thérapeutiques ciblées validées dans les cancers du sein ne sont pas efficaces: les traitements hormonaux et l'Herceptin. En outre, une tumeur mammaire, pour être de phénotype basal, doit également exprimer une partie des marqueurs « basaux » soit des cytokératines 5/6, 17, 14, EGFR, c-kit, la moesin, caveolin, NGFR/p75. Ces tumeurs sont généralement mutées pour p53. En pratique courante pour repérer une tumeur de phénotype basal, il convient simplement de rechercher dans les tumeurs triples négatives celles qui expriment CK 5/6 et/ou

EGFR. L'identification de cette classe tumorale présente plusieurs intérêts : elles correspondent à une classe de mauvais pronostic, mais seraient sensibles aux taxanes et pourraient bénéficier de thérapies ciblant EGFR, voire c-Kit. Plusieurs études ont montré que cette catégorie de tumeurs englobait la plupart des tumeurs mammaires liées des mutations de BRCA1, les carcinomes médullaires et les carcinomes métaplasiques du sein (anciens carcinosarcomes). (Namer *et al.*, 2007)

Limites de cette classification : il reste cependant 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 : CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF (CSTN)

III.1. définition

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente 15% de tous les cancers du sein et est associé à de mauvais résultats à long terme par rapport aux autres sous-types de cancer du sein (**Priyanka Sharma ,2016**). Le cancer du sein dit «triple négatif» se trouve défini, d'une part, par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux aux oestrogènes, à la progestérone et de HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2). (**Dent et al., 2007**) et, d'autre part, est associé à un comportement particulièrement agressif. (**Stockmans et al., 2008**).

Le CSTN surviennent le plus souvent chez des femmes jeunes, de moins de 50 ans. (**Lund et al., 2010**), et associée à un risque élevé de métastases et de décès. Aucune thérapie ciblée n'est disponible pour le traitement de CSTN. Actuellement, la chimiothérapie reste la norme de soins pour le traitement du CSTN (**Saha & Nanda, 2016**).

Le CSTN montre une diversité remarquable de modèles histologiques et de sous-types. Selon les recherches de Lehmann et ces collègue ont identifié six sous-types moléculaires du CSTN sur la base de leur transcriptome (**Lehmann et al., 2011**) :

- **Basal-like 1 (BL1)**, caractérisé par une expression élevée des gènes impliqués dans le cycle cellulaire et la réponse aux dommages à l'ADN.
- **Basal-like 2 (BL2)**, enrichi en marqueurs myoépithéliaux et en produits des gènes impliqués dans la signalisation des facteurs de croissance.
- **Mésenchymal (M)**, exprimant les gènes impliqués dans la transition épithéliomésenchymateuse, dans la motilité et la voie des facteurs de croissance.
- **Mesenchymal stem-like (MSL)**, proche du sous-type M. Il s'en différencie par une faible expression des gènes impliqués dans la prolifération et par l'expression de gènes impliqués dans l'angiogenèse, ainsi que ceux associés aux cellules souches.
- **Immunomodulatory (IM)**, caractérisé par l'expression de gènes de cytokines et de gènes impliqués dans la transduction du signal immun.

- **Luminal (LAR)**, exprimant des gènes luminaux sous le contrôle de la signalisation des récepteurs aux androgènes. (Lehmann *et al.*, 2011)

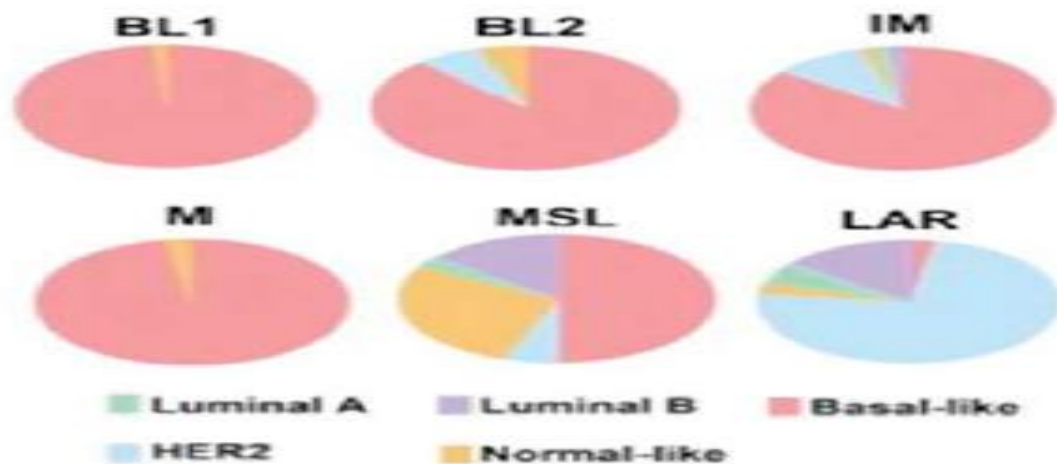


Figure 09 : Sous-typage des tumeurs TNBC d’après les données du TCGA. (Mayer *et al.*, 2014).

III.2. Diagnostic et pronostic

III.2.1. Diagnostic

Les progrès en matière de diagnostic du cancer du sein permettent d’aujourd’hui de classer les différentes tumeurs maligne. Comme pour tout cancer du sein , le CSTN est diagnostiquer par le dépistage qui doit se faire sur la base de plusieurs examens : **examen physique**, et **mammographie de dépistage**. **Les antécédents personnels** et familiaux seront également recherchés. Ces premiers examens peuvent être complétés, en cas d’anomalie, par des examens complémentaires : **échographie mammaire**, **biopsie mammaire**, **bilan sanguin**, **IRM**, etc. L’analyse **immunohistochimique** du statut des récepteurs hormonaux des cellules permet de diagnostiquer le cancer du sein triple négatif, Cette analyse est effectuée par un laboratoire anatomopathologique. (Eric , 2019)

III.2.2.Pronostic

Les CSTN ont un pronostic péjoratif par comparaison aux tumeurs hormonosensibles ou avec surexpression d'HER2 .les chercheurs ont récemment trouvé que Le décès survient en majorité au cours des cinq premières années (77 % des cas), particulièrement, lors de l'absence de réponse pathologique complète (pCR) après le traitement néoadjuvant. La survie médiane est de 4,2 ans (Fig.10). Tous les décès causés par le cancer du sein «triple négatif» surviennent endéans les 10 ans après le diagnostic.(**Dent et al., 2007**)

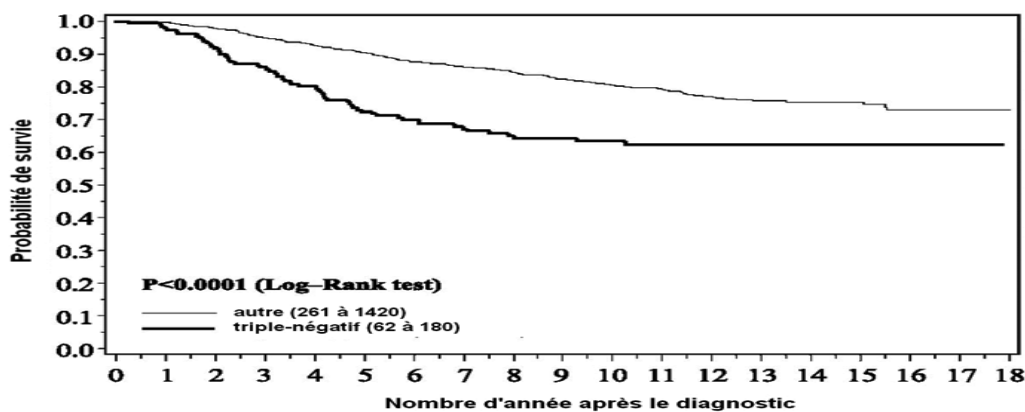


Figure 10 : Probabilité de survie dans le cancer du sein «triple négatif» comparativement aux autres types de cancers du sein (**Dent et al.,2007**)

III.3. La chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein triple négatif

En dehors de la chirurgie et la radiothérapie, La chimiothérapie est la principale option de traitement pour les patients atteints de CSTN en milieu néoadjuvant, adjuvant ou métastatique. (**Brain et al., 2016**)

III.3.1. Chimiothérapie néo-adjuvante

Les progrès dans le traitement du cancer du sein triple négatif restent un défi important. Compte tenu de la biologie agressive et du risque élevé de récurrence à distance, une chimiothérapie systémique est justifiée chez la plupart des patients. La chimiothérapie néo- adjuvante profite aux

patientes atteintes d'une maladie localement avancée en réduisant la taille de la tumeur et en augmentant la probabilité d'une chirurgie conservatrice du sein. (**Chaudhary et al., 2018**)

III.3.1.1. Evaluation de la réponse à la Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante est le premier traitement systémique reçu par les patientes dans le cadre d'un cancer du sein non métastatique. 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 et la maladie progressive, définies par une absence de réponse ou augmentation de la taille tumorale malgré le traitement (**Diane, 2014**).

III.3.2. Chimiothérapie adjuvante.

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs pronostiques suivants: une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm, un grade histologique élevé (SBR II ou III), l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, Il s'agit actuellement d'une polychimiothérapie de 4 à 8 cycles comportant une anthracycline ou un taxane selon un schéma séquentiel .Un taxane est à privilégier en cas de triple négatif (RE-, RP-, cerb2-) quel que soit le statut ganglionnaire (**Marine, 2010**).

III.4 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical du cancer du sein assure un rôle essentiel dans le contrôle mammaire de la maladie. Il répond à plusieurs objectifs (**Yu et al., 2012**) .

Le premier est d'ordre cancérologique : réaliser l'exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur, cet objectif définissant l'étendue du geste chirurgical.

Le deuxième est d'ordre esthétique et fonctionnel : préserver dans la mesure du possible l'esthétique du sein ou de la paroi thoracique. (Yu *et al.*, 2012)

III.4.1. La chirurgie non conservatrice

La chirurgie non conservatrice encore appelée chirurgie radical ou mastectomie ; est une intervention chirurgicale consiste à enlever le sein totalement ou partiellement avec conservation du pectoral, il existe plusieurs types de la mastectomie :

- Mastectomie totale « simple »
- Mastectomie radicale
- Mastectomie radicale modifiée

III.4.2. Chirurgie conservatrice

La chirurgie dite « conservatrice », ou encore appelée tumorectomie, consiste à réséquer uniquement la tumeur. Elle est réalisée de manière préférentielle lorsqu'il s'agit d'une lésion unique et de petite taille ($\leq 2\text{cm}$) et permet notamment une conservation du sein qui reste un critère esthétique important pour la patiente. (Judith, 2019)

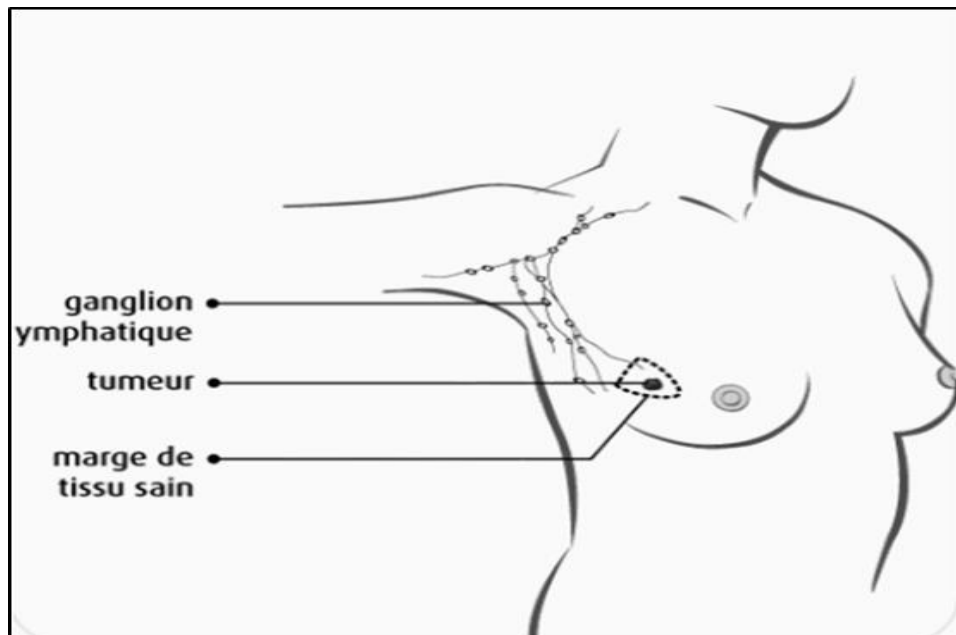


Figure 11 : La chirurgie mammaire conservatrice (société canadienne du cancer)

CHAPITRE IV : RECIDIVE ET SURVIE

IV.1. Définition des récidives du cancer du sein

Selon l'**institut national du cancer** le terme récidive veut dire réapparition de cellules cancéreuses, au même endroit ou dans une autre région du corps. Une récidive peut survenir très tôt après la fin des traitements, mais aussi après une longue période de rémission. On parle aussi de rechute.

Les récidives locales sont à distinguer en fonction du traitement initial en récidives pariétales après mastectomie et en récidives mammaires suivant un traitement conservateur. Dans ce dernier cas, il est important de distinguer les récidives sur le site de tumorectomie et les cancers survenant à distance dans un autre quadrant. Les récidives régionales concernent surtout les récidives ganglionnaires axillaires. Les autres rechutes ganglionnaires, mammaires internes et sus-claviculaires étant souvent considérées avec les métastases. (**Bouteille, 2011**)

IV.2. Facteurs pronostiques de risque de récidive

Le pronostic s'applique à l'évolution prévisible d'une maladie. Il porte sur la connaissance anticipée de l'évolution d'une maladie donnée au stade où elle se trouve au moment du diagnostic.

Selon l'**institut national du cancer** certaines caractéristiques du cancer renseignent sur les risques qu'a ce cancer de récidiver. On parle alors de facteurs de risque de récidive. Ces facteurs de risque sont déterminants dans le choix du traitement. En fonction de leur présence, les médecins optent pour tel ou tel traitement ou telle ou telle combinaison de traitements. C'est l'examen clinique et anatomopathologique qui permet de préciser la plupart de ces facteurs de risque de récidive.

IV.2.1. Facteurs histopronostiques conventionnels

Les divers facteurs pronostiques histopathologiques sont présentés comme suit :

- Les facteurs histologiques «conventionnels», présents dans tout compte rendu ;

- Les facteurs moléculaires établis : les récepteurs hormonaux, le HER2, les marqueurs de prolifération cellulaire ;

Les facteurs moléculaires, plus récents, en cours d'évaluation. (**Galant *et al.*, 2010**)

IV.2.1.1. Taille tumorale

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

Le facteur pronostique taille tumorale est repris dans l'index histopathologique pronostique de Nottingham (Nottingham prognostic index (NPI) dans les critères sont présentés dans l'annexe 03. (**Galant *et al.*, 2010**)

IV.2.1.2. Envahissement des ganglions axillaires

La survie à dix ans est de 7% quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25% à 30% en présence d'envahissement néoplasique des ganglions.

Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis, plus le nombre est grand, moins longue est la survie. Il y a également une relation avec la récurrence locorégionale en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire. (**Galant *et al.*, 2010**)

IV.2.1.3. Grade histopronostique

Le grade SBR a évolué vers le système de gradation de Nottingham, recommandé par l'**Organisation mondiale de la santé (OMS)**. Le système de Nottingham se base sur le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique (voir annexe 04), la différenciation glandulaire (Fig.13). (**Galant *et al.*, 2010**)

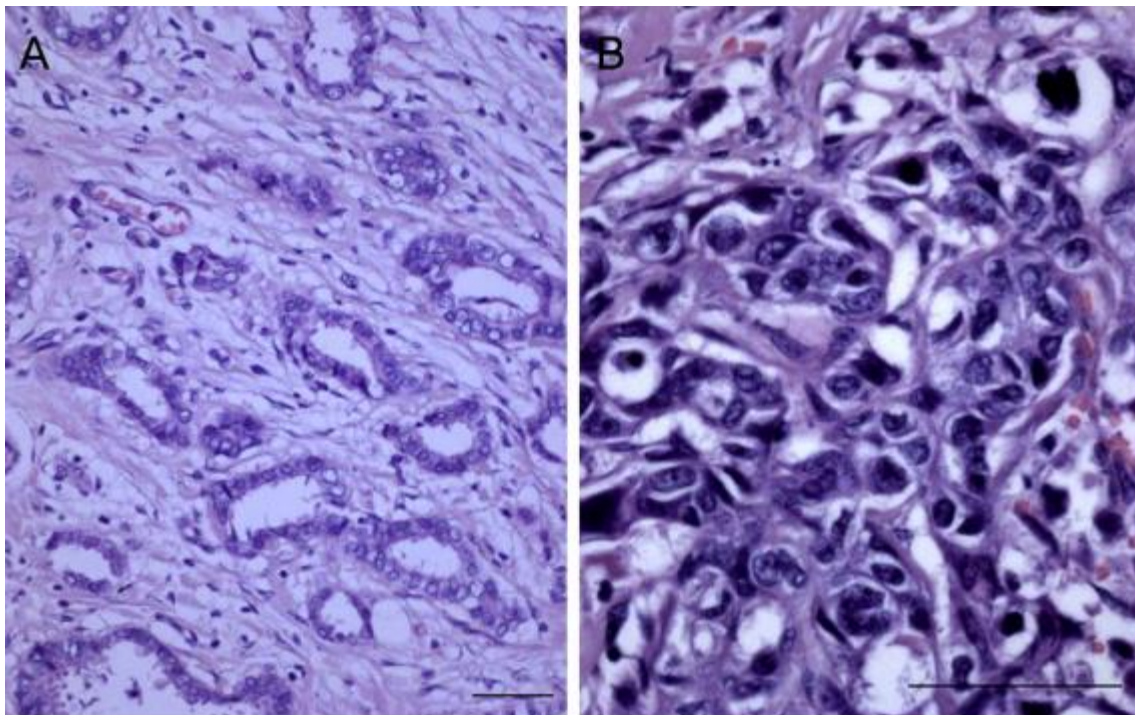


Figure 12 : Aspects histologique de deux carcinomes canaux infiltrants. A. Tumeur bien différenciée de grade 1. B. Tumeur peu différenciée de grade 3. (Coloration hématoxyline-éosine, barre = 200 µm). (Galant *et al.*, 2010)

Le comptage des mitoses a été standardisé par la surface du champ analysé à fort grossissement. Une table a été créée, reprenant le nombre de mitoses nécessaires pour un score 1, 2 et 3 en fonction du diamètre du champ microscopique utilisé (0,4 à 0,7 mm). (Galant *et al.*, 2010)

En outre, plus le grade SBR est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic. (Guiu , 2015)

IV.2.1.4. Type histopathologique

- **A. Carcinomes de bon pronostic :**

Le carcinome lobulaire présente de manière globale un pronostic meilleur que le carcinome de type canalaire. Cependant, il existe différents sous-types de pronostic différent au sein même des carcinomes lobulaires. (Galant *et al.*, 2010)

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**)

- **B. Carcinomes de mauvais pronostic :**

Parmi les carcinomes infiltrants de mauvais pronostic, le carcinome micropapillaire. Il est caractérisé par une inversion de la polarité des cellules, une rétraction des massifs et un stroma fibrovasculaire lâche.

En outre, le carcinome métaplasique peut s'agir de tumeurs monophasiques (carcinome épidermoïde métaplasique ou carcinome à cellules fusiformes) ou de tumeurs biphasiques (carcinosarcome) avec une composante glandulaire et un contingent mésenchymateux (cellules fusiformes, tissus hétérologues : os, cartilage...). (**Guiu , 2015**)

IV.2.1.5 Invasion des cellules tumorales

Au cours de la progression tumorale, de nombreuses interactions s'établissent entre les cellules cancéreuses, le tissu environnant et la matrice extracellulaire. Les cellules tumorales peuvent ainsi altérer leur microenvironnement en le rendant permissif et propice à leur croissance, il est bien établi que le mode d'invasion résulte de la capacité des cellules tumorales à s'adapter aux signaux extérieurs envoyés par le stroma environnant et, notamment, par les cellules et la matrice extracellulaire (MEC) venir métastatique de la tumeur. (**Albregues *et al.*, 2014**).

IV.2.1.6 Envahissement des marges d'exérèse

L'envahissement des marges d'exérèse est un facteur de récurrence locale. (**Hery *et al.*, 2002**)

IV.2.2 Facteurs immunohistochimiques

L'immunohistochimie (IHC) est la méthode utilisée pour le dosage des facteurs RE, RP et Her2. La FISH (fluorescent in situ hybridization) est la technique de référence pour détecter une amplification génique d'HER2. Cette détermination obéit à des recommandations nationales et internationales portant sur les techniques et les règles d'interprétation. (**Bab Hamed Ep. Yelles Chaouche , 2018**).

IV.2.2.1 Récepteurs hormonaux

Environ 70 à 80% des tumeurs expriment les récepteurs des oestrogènes (par convention, ces tumeurs sont notées RE+). Près des deux tiers d'entre elles (65%) expriment également les récepteurs de la progestérone (RP+). (**Burstein *et al.*, 2014**)

a. Récepteurs des œstrogènes (RE)

Il s'agit de deux protéines distinctes correspondant à la traduction de deux gènes différents, portés respectivement par les chromosomes 6 et 14. (**Terral, 2015**)

L'ER joue un rôle central dans la médiation des effets des hormones endogènes et des agents thérapeutiques. L'ER sert de marqueur pronostique de la réactivité à la thérapie endocrinienne et est ciblée soit directement par les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) et les antagonistes purs, soit indirectement par les inhibiteurs de l'aromatase (IA) qui bloquent la production d'œstrogènes. (**Williams & Lin, 2013**)

b. Récepteurs des progestérones (RP)

Son Expression est habituellement considérée comme un bon indicateur de la fonctionnalité du récepteur des œstrogènes (RE) .A l'inverse, la négativité de son expression dans les tumeurs RE+ pourrait être un marqueur d'hyperactivité de la voie de signalisation des récepteurs des facteurs de croissance. Toutefois, dans le cas des cancers du sein, la valeur prédictive de l'expression du RP vis-à-vis de la réponse à une thérapie anti- hormonale reste à ce jour assez mal définie. (**Terral, 2015**)

IV.2.2.2 HER

HER-2 est surexprimée dans 15 à 30% des cancers du sein invasifs, ce qui a des implications à la fois pronostiques et prédictives. Les cancers du sein peuvent avoir jusqu'à 25 à 50 copies du gène HER2 et une augmentation jusqu'à 40 à 100 fois de la protéine HER2 résultant en 2 millions de récepteurs exprimés à la surface des cellules tumorales. (**Nida Iqbal & Naveed Iqbal, 2014**)

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 & Schiff, 2011).

IV.2.2.3 Marqueur de prolifération Ki67

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. La molécule a été nommée Ki en référence à l'université de Kiel ; le nombre 67 était le numéro du clone de l'anticorps capable de la détecter. Le gène codant pour Ki67 (MKI67) est situé sur le chromosome 10 en position 10q25 et est constitué de 15 exons et de 14 introns. (Penault-Llorca *et al.*, 2017)

Ki67 est un marqueur couramment utilisé de la prolifération des cellules cancéreuses et a une valeur pronostique significative dans le cancer du sein (Thakur *et al.*, 2018) la valeur pronostique du Ki-67 dans le CSTN n'est pas encore claire et aucun consensus n'a été atteint. (Wu *et al.*, 2019).

IV.3 Facteurs du risque de récurrence divers

Selon l'**institut national du cancer**, les principaux facteurs de risque de récurrence du cancer du sein sont :

- L'âge
- La taille de la tumeur
- La présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques axillaires ou sus-claviculaires
- Le type histologique de cancer
- La présence de signes inflammatoires locaux
- Le statut des récepteurs hormonaux
- Le statut du HER2

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : PATIENTS ET METHODES

I. Matériels et méthodes :

Il s'agissait d'une étude de type rétrospective qui s'est déroulée au niveau du service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer (CLCC) de la Wilaya de Sidi Bel Abbas où 730 patientes présentant un cancer du sein opérable, traités par chimiothérapie ont été pris en considération, soit 519 patientes en adjuvant et 211 en néoadjuvant dont 157 sont triple négatives, traitées par chimiothérapie néoadjuvante versus chimiothérapie adjuvante. Tous les dossiers éligibles de la période allant du 1^{er} Janvier 2012 au 31 Décembre 2018 ont été analysés.

OBJECTIF

L'objectif principal de notre étude était d'étudier les caractéristiques clinico-histologiques et thérapeutiques du cancer du sein triple négatif et leur influence sur la survie globale et sur la survie sans récurrence chez des patientes avec un cancer du sein Triple négatif (TNEG). L'étude de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) et à la chimiothérapie adjuvante (CTA) en relation avec le taux de survie.

Objectifs spécifiques

- Analyse univariée comparative des différentes variables pronostiques et prédictifs en fonction de CTA versus CTN.
- Appréciation de l'impact des traitements néoadjuvants et adjuvants sur SG et SSR chez les TNEG et les autres phénotypes .
- Analyse du statut de la SG et la SSR chez les patientes triples négatives selon le protocole du traitement CTA ou CTN.
- Répartition des types de récurrences en fonction de CTN versus CTA
- Appréciation de la survie chez des patientes avec un cancer du sein triple négatif en fonction du traitement chimiothérapique adjuvant ou néo-adjuvant

I.1. La population étudiée :

Une collecte des données a été effectuée entre Décembre 2019 et Février 2020 à partir des dossiers médicaux des patientes. La sélection des patientes pour cette étude s'est faite selon les critères suivants :

I.1.1. Critères d'inclusions :

- ✓ Cancer du sein confirmé par l'histologie et /ou cytologie.
- ✓ Les patientes bénéficiant d'une chimiothérapie néoadjuvante et / ou adjuvante durant la période de l'étude.
- ✓ Patiente atteinte d'un cancer du sein opérable stade II et stade III ou IV suivant les recommandations de l'union internationale contre le cancer (UICC).
- ✓ Fonction cardiaque normale.
- ✓ Fonctions biologiques (FNS, bilan hépatique, bilan rénal) normales.

I.1.2. Critères d'exclusions :

- ✓ Dossier incomplet ou le manque de données cliniques, anatomopathologiques et/ou thérapeutiques.
- ✓ Femme enceinte et / ou allaitante .
- ✓ Toutes les tumeurs d'emblée métastatiques .

I.2. Le recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé au moyen des fiches de renseignements préétablies dont leur validation a été faite sur base de la consultation des différents documents médicaux des patientes mis à notre disposition.

Les données ont été recueillies et analysées de manière anonyme .

1.2.2 Paramètres étudiés :

Dans notre analyse, les facteurs suivants sont considérés comme facteurs pronostiques, prédictifs :

- La taille de la tumeur , le grade SBR et le nombre de ganglions envahis. tous ses données sont obtenus par une analyse anatomopathologique d'une microbiopsie de la tumeur ou d'une pièce opératoire ou à partir d'un curage chirurgical des ganglions lymphatiques axillaires .
- Le stade clinique initial.
- L'expression des résultats des récepteurs hormonaux (RH) étaient exprimés en pourcentage. Les RH ont considérés positifs s'il y avait des récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone, par ailleurs les RH ont considérés comme négatifs s'ils trouvaient que RE que RP négatifs. Le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marqués.

- Le Ki-67 : c'est l'indice de prolifération de cellules tumorales, il a été considéré positif si plus de 15 de cellules sont marquées.

1.3 L'analyse des données :

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.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées sur le logiciel IBM SPSS Statistics IBM Corp. édité en 2013. IBM SPSS Statistics pour Windows, Version 22.0. Armonk, NY : IBM Corp.

En premier temps, nous avons réalisé une étude descriptive des caractéristiques des patientes selon les méthodes classiques de la statistique descriptive.

Dans un second temps, une étude analytique a été réalisée sur un échantillon de 157 patientes TNEG où nous avons étudié les facteurs pronostiques et prédictifs en comparant les caractéristiques cliniques et histopathologiques des patientes sous CTA versus CTN à l'aide des tests statistiques.

Les variables quantitatives continues ont été évaluées en utilisant le test t de Student pour la comparaison de deux moyennes, les résultats sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins déviation standard. Les variables catégorielles (qualitatives) ont été testées avec un test de Khi-2.

Puis une autre analyse comparative de SG et SSR sur un échantillon de 157 patientes présentant une tumeur Triple négative, en fonction du traitement chimiothérapie ADJ versus NDJ et ses molécules utilisées.

Les analyses ont été effectuées en utilisant la méthode de Kaplan Meier et la comparaison a été faite par le test du log-rank.

Dans tous les tests, le seuil de signification statistique a été fixé à ($p \leq 0,05$).

Chapitre II : résultats et discussion

II.1 Etude descriptive

1. Etude descriptive sur échantillon de patientes avec chimiothérapie néo-adjuvante

1.1. Répartition des patientes selon l'âge au diagnostic :

Sur 211 cas étudiés, l'âge de la population varie de 18 à 78 ans, avec une moyenne d'âge de 48 ans.

Les femmes dont l'âge est compris entre 39 et 48 ans était les plus représentées (37,44%). En outre, 17,66% des patientes sont des femmes jeunes (≤ 39 ans). (**Figure 13**)

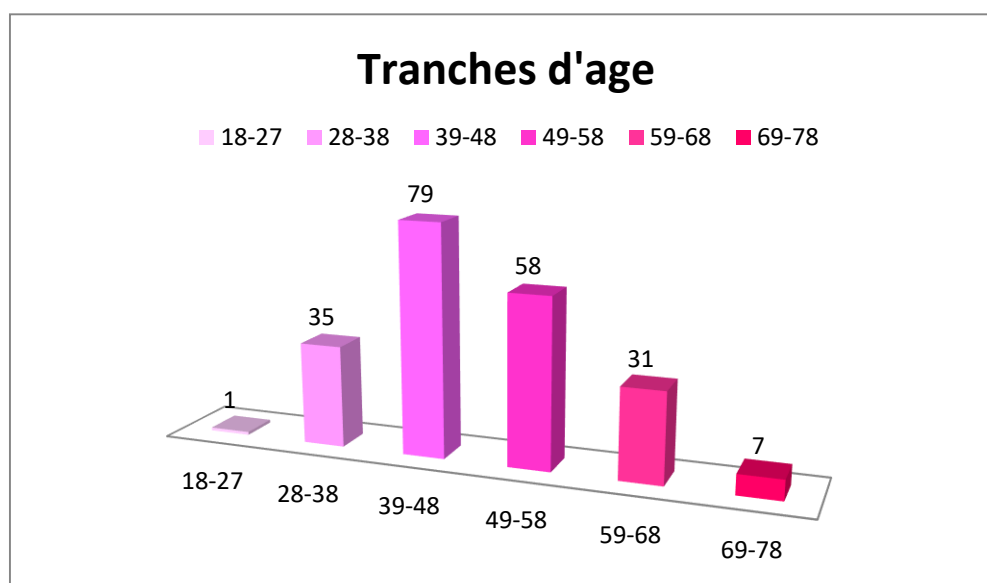


Figure 13 : Distribution de la fréquence de cancer du sein selon les tranches d'âge.

On note notamment que plus de la moitié (55,62%) des patientes étaient pré-ménopausées au moment du diagnostic. (**Figure 14**)

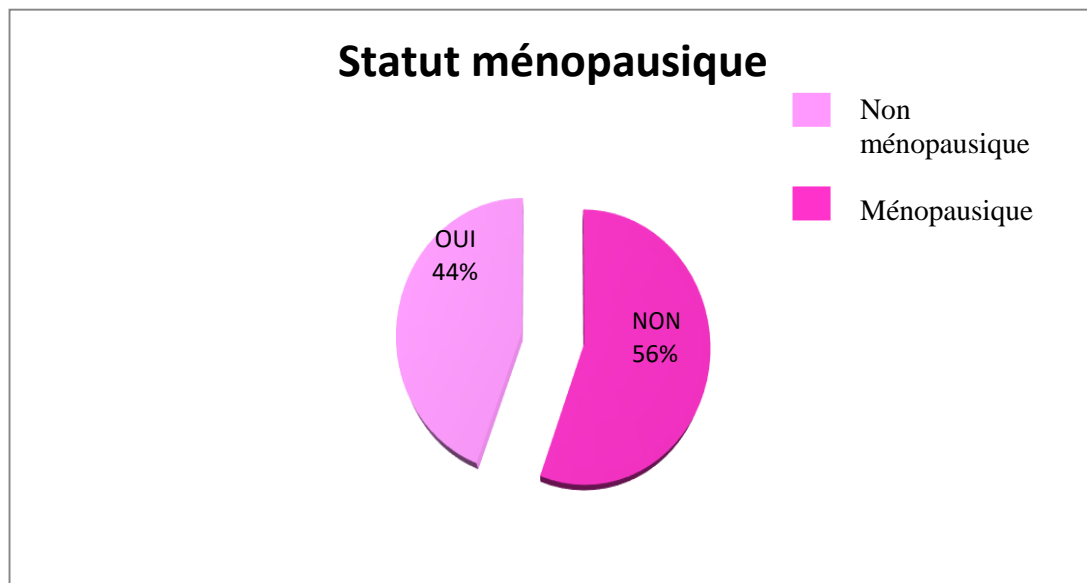


Figure 14 : Répartition des cancers du sein selon le Statut ménopausique.

1.2. Répartition des cancers du sein selon les caractéristiques cliniques de la tumeur :

- **La taille clinique**

Dans notre échantillon, les résultats indiquent que la taille clinique des tumeurs comprise dans des intervalles différents avec des pourcentages étroit $T > 5$ (34,52%) suivi par des tumeurs classées $T \leq 2$ (33.5%).

De plus, les tumeurs classées $2 < T < 5$ en troisième position avec un taux de 31.97%. (**Figure 15**)

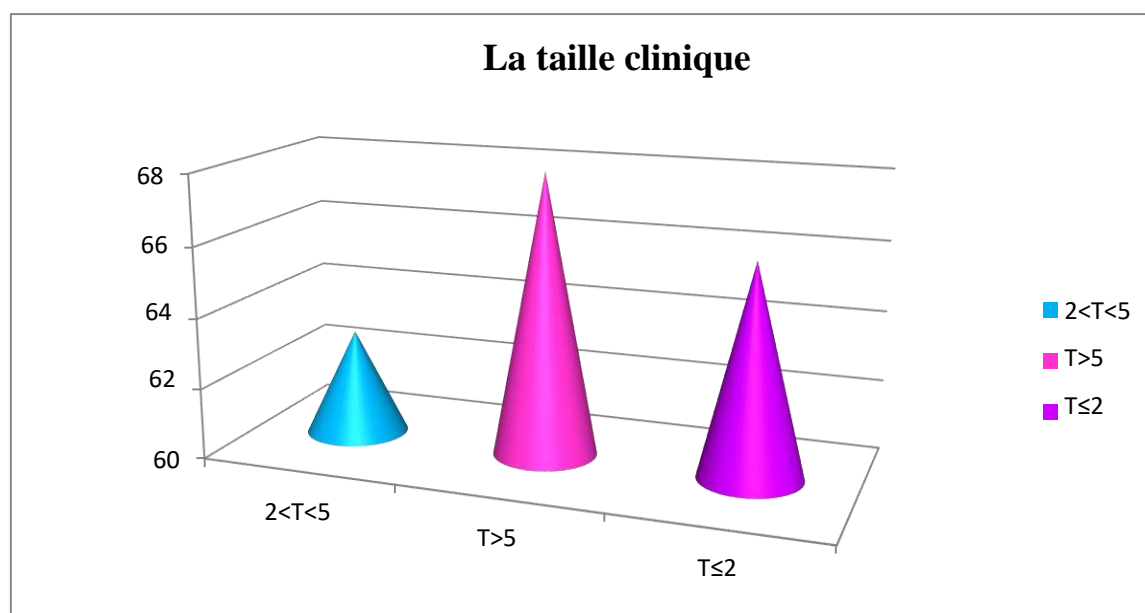


Figure 15 : Répartition des cancers du sein selon la taille clinique des tumeurs.

- **L'atteinte ganglionnaire**

Notre étude montre que l'atteinte ganglionnaire (N+) était présente dans 124 patientes avec un pourcentage de 59,05%.

En revanche, les données cliniques ont mis en évidence l'absence de l'atteinte ganglionnaire (N-) chez 86 des patientes avec un pourcentage de 40,95%. (**Figure 16**)

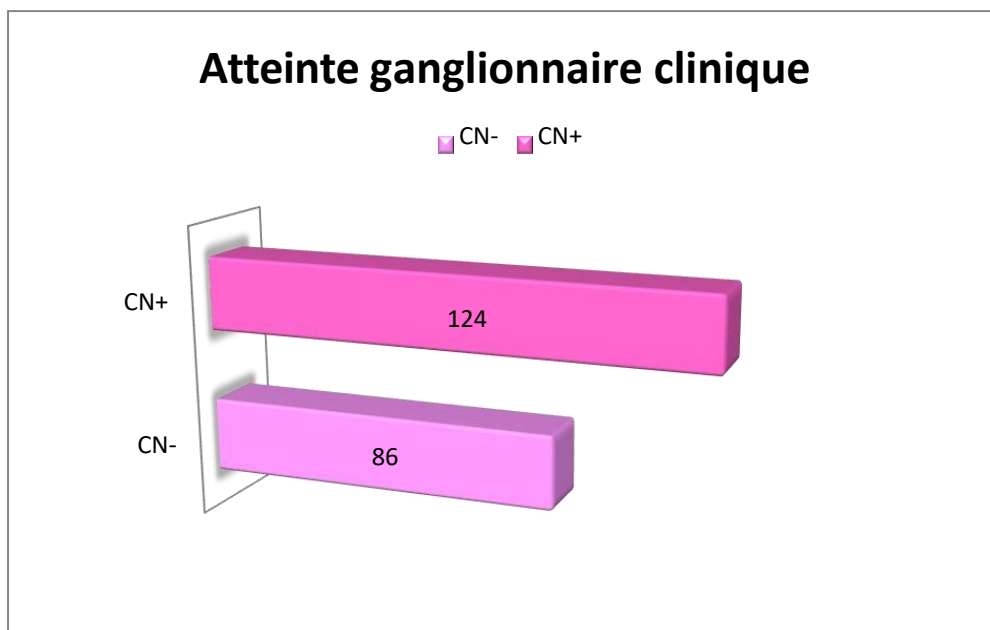


Figure 16 : Répartition des cancers du sein selon l'envahissement ganglionnaire Clinique.

- **Le stade clinique**

Les résultats illustrés dans la figure 18 montrent que la majorité des patientes 167 (81,46%) présentaient au moment du diagnostic une tumeur de stade III. On note notamment 31 patientes (15,12%) présentaient au moment du diagnostic une tumeur de stade II.

En outre, le reste de la population (7 patientes) présentaient la faible fraction avec un pourcentage de 3,41%. (**Figure 17**)

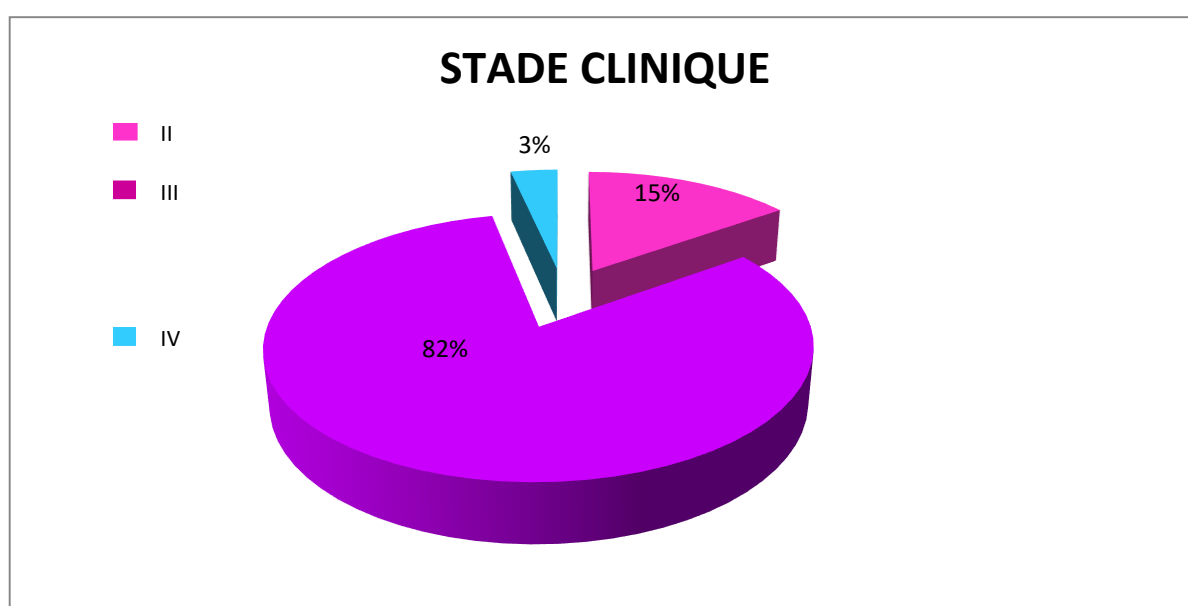


Figure 17: Répartition des cancers du sein selon le stade clinique.

1.3. Répartition des cancers du sein selon l'histologie de la tumeur :

- **Le type histologique**

La répartition des patientes selon l'histologie de la tumeur (**Figure 18**) montrait que le type le plus représentatif était le carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec un pourcentage de 45,71% des cas.

Suivi par un pourcentage de 42,39% des cas pour des autres types histologiques.

Néanmoins, une faible fréquence était représentée (11,9%) pour des carcinomes lobulaires (CLI).

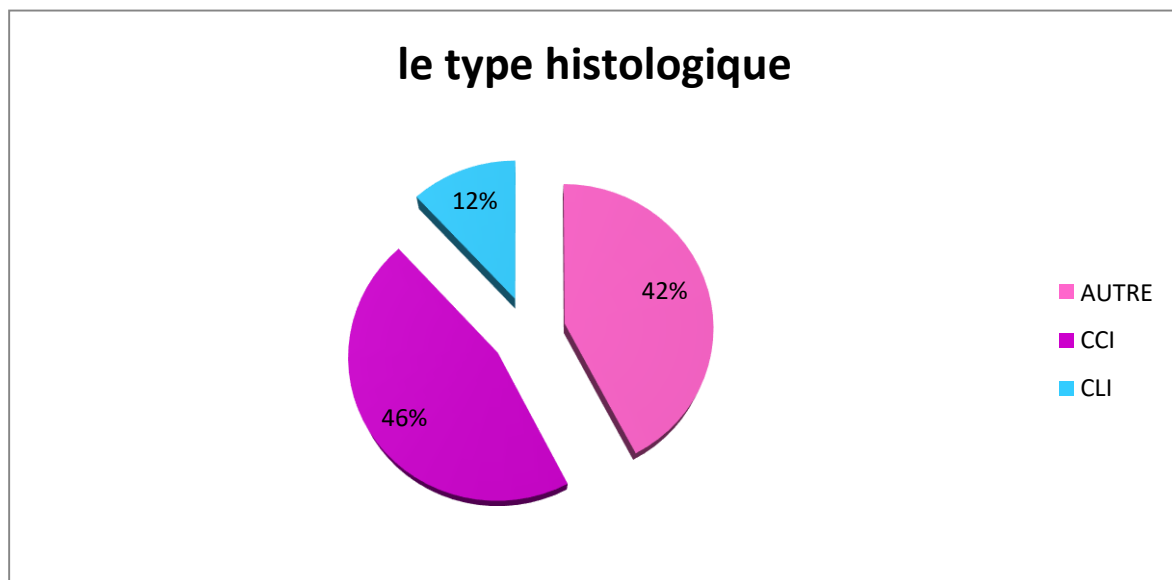


Figure 18 : Répartition des cancers du sein selon le type histologique.

- **Le grade SBR**

Notre étude a montré que le grade histopronostique (SBR) a été retrouvé dans 112 tumeurs dont 53,08% étaient de grade intermédiaire (SBR II) et 84 tumeurs avec un pourcentage de (39,81%) présentaient un grade SBR élevé (Grade SBR III).

Le bas grade (SBR I) n'a été retrouvé que dans 15 tumeurs avec un pourcentage de (7,1%).

(Figure 19)

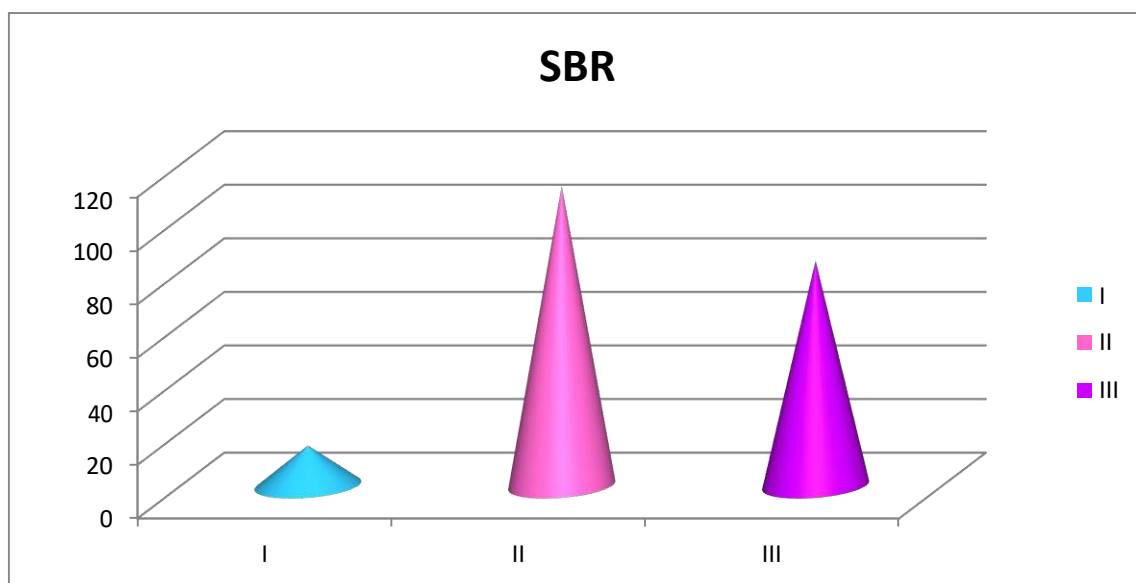


Figure 19 : Répartition des cancers du sein selon le grade SBR.

1.4. Répartition des patientes selon le profil d'expression des récepteurs hormonaux et de la protéine l'HER2 :

La répartition des patientes selon le profil d'expression des récepteurs hormonaux et le statut HER2 montre que les cancers luminaux étaient en première position, le taux d'expression des récepteurs hormonaux RH présente 63,16% des cas.

Les récepteurs aux œstrogènes (RE) sont exprimés dans 61,24% des cas, tandis que les récepteurs à la progestérone (RP) sont positifs dans 41,63% des cas.

En outre, la surexpression de la protéine HER2 est exprimée dans 64,11% des cas. (Figure 20)

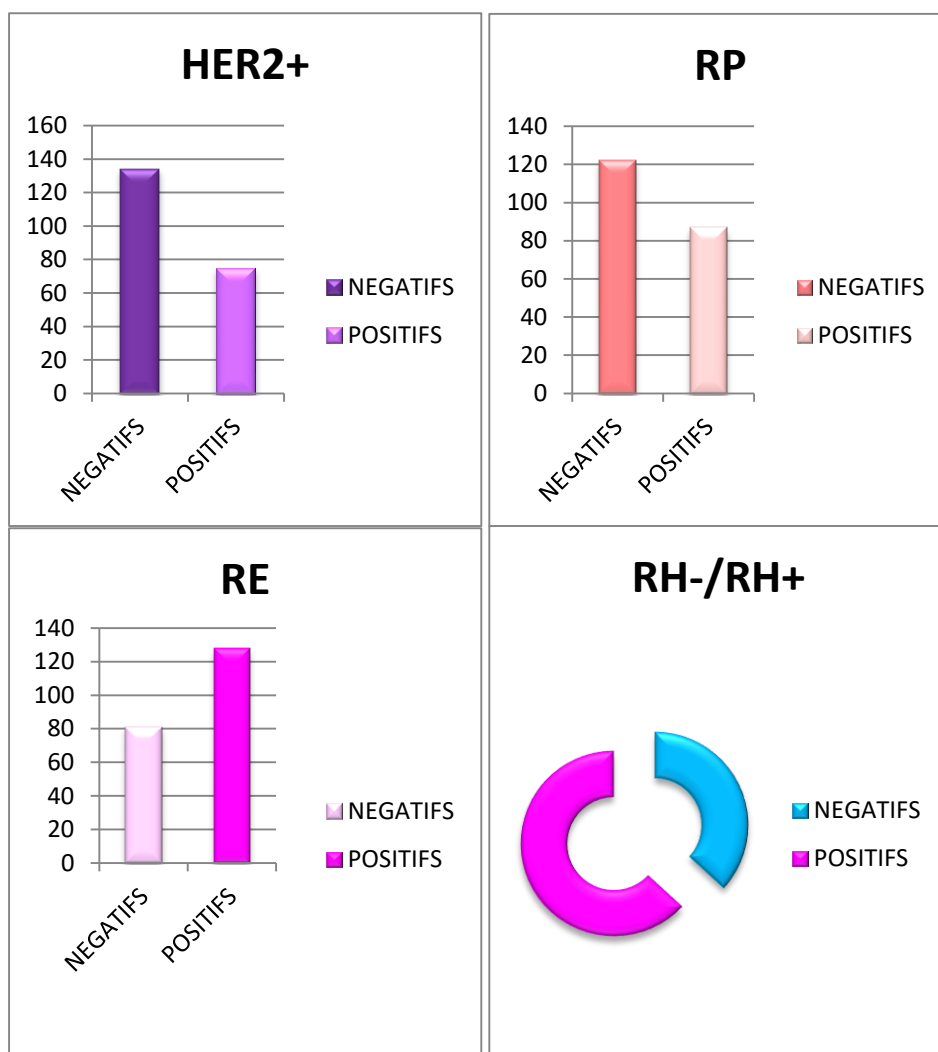


Figure 20 : Répartition des cancers du sein selon le profil d'expression des récepteurs hormonaux et de la protéine l'HER2.

2. Etude descriptive sur échantillon de patientes avec chimiothérapie adjuvante:

2.1. Répartition des patientes selon l'âge et le statut ménopausique :

Sur 519 cas étudiés, l'âge de la population étudiée varie entre 18 et 88 ans (**Figure 21**), l'âge médian du survenu du cancer du sein était de 51 ans. La tranche d'âge 39-48 ans a été la plus touchée dans (31,41%) des cas. En effet 13,68% des patientes jeunes d'un âge (< 39 ans).

Notons que plus de la moitié (55,01%) des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic. (**Figure 22**)

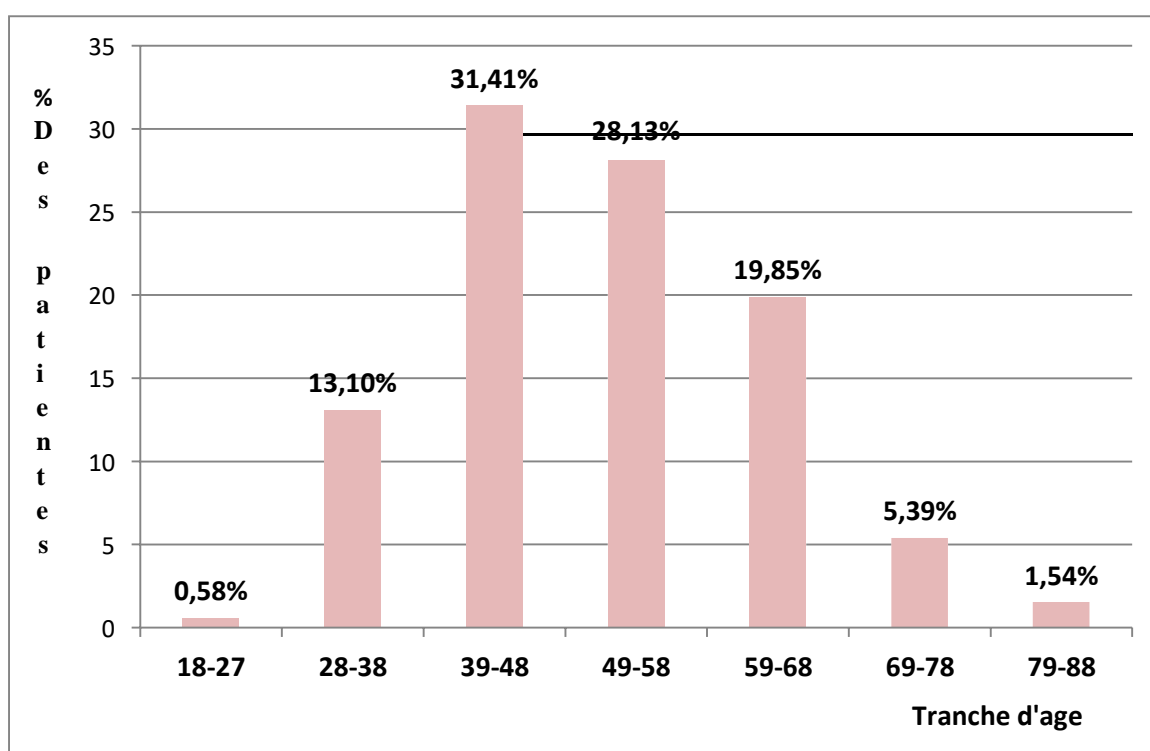


Figure 21 : Distribution de la fréquence de cancer du sein selon les tranches d'âge.

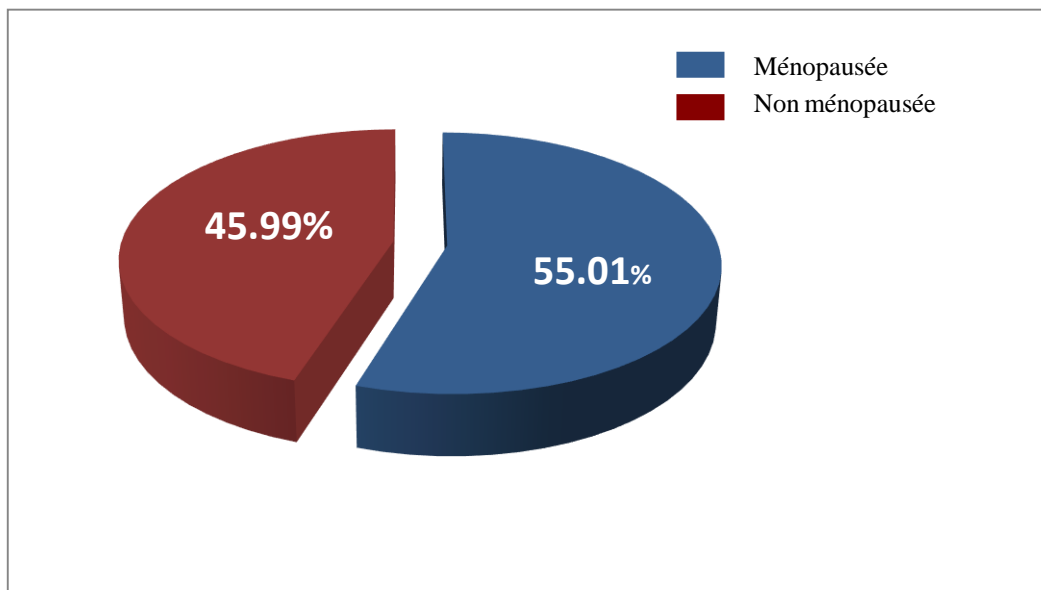


Figure 22 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique.

2.2. Distribution des tumeurs mammaires selon la taille clinique :

Dans notre série, après un traitement adjuvant de la tumeur, la taille clinique prédominante était classée entre 2 et 5 cm (58,91%), suivie de la taille ≤ 2 cm (32,54%). La tumeur de volume supérieur ou égal à 5 cm était classée en troisième position avec un taux de 8,55%.

(Figure 23)

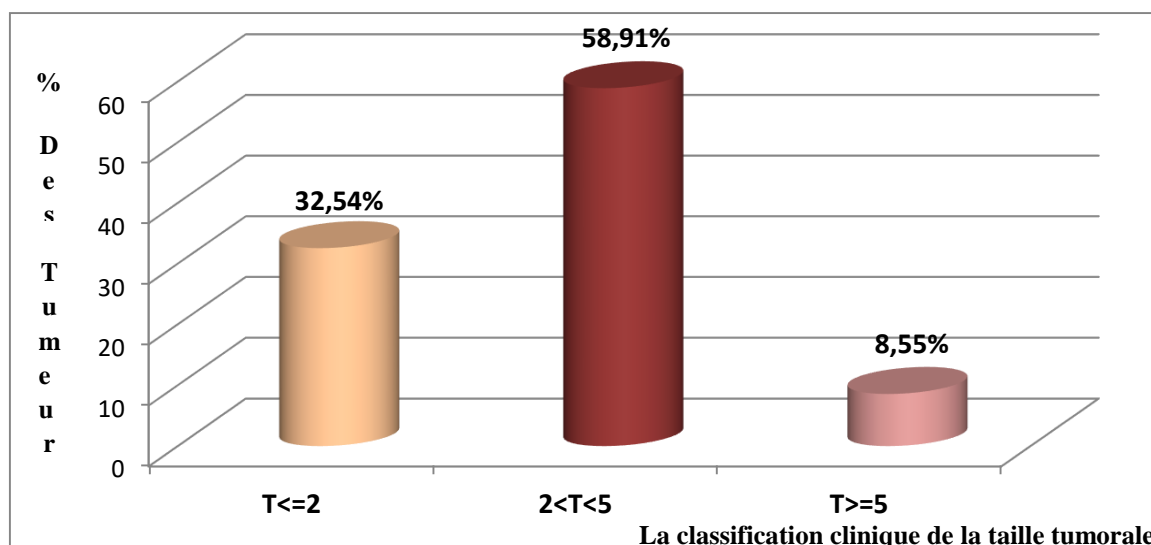


Figure 23 : Répartition des cancers du sein selon la taille clinique.

2.3. Répartition des cancers du sein selon l'histologie de la tumeur :

Dans notre population, Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le sous type histologique prédominant, il compte ainsi 42,19% des cas, suivi des autres types histologiques 41,42%, alors le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente seulement 16,38% des cas. (**Figure 24**)

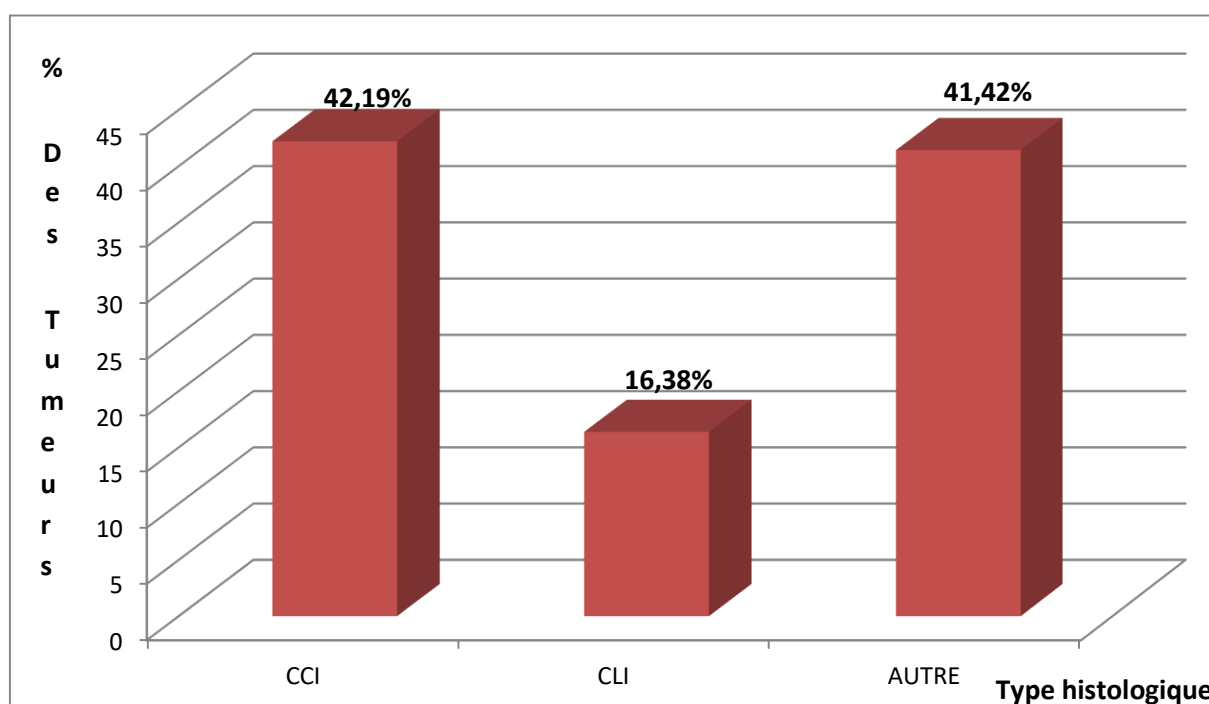


Figure 24 : Répartition des cancers du sein selon le type histologique.

2.4. Répartition des patientes selon le grade SBR

Les tumeurs de grade SBR II étaient majoritaires avec (66%) des cas. suivi les tumeurs de grade SBR III représente (30%) des cas .Le grade SBR I a occupé le dernier rang n'a été trouvé que dans (4 %) des cas. (**Figure 25**)

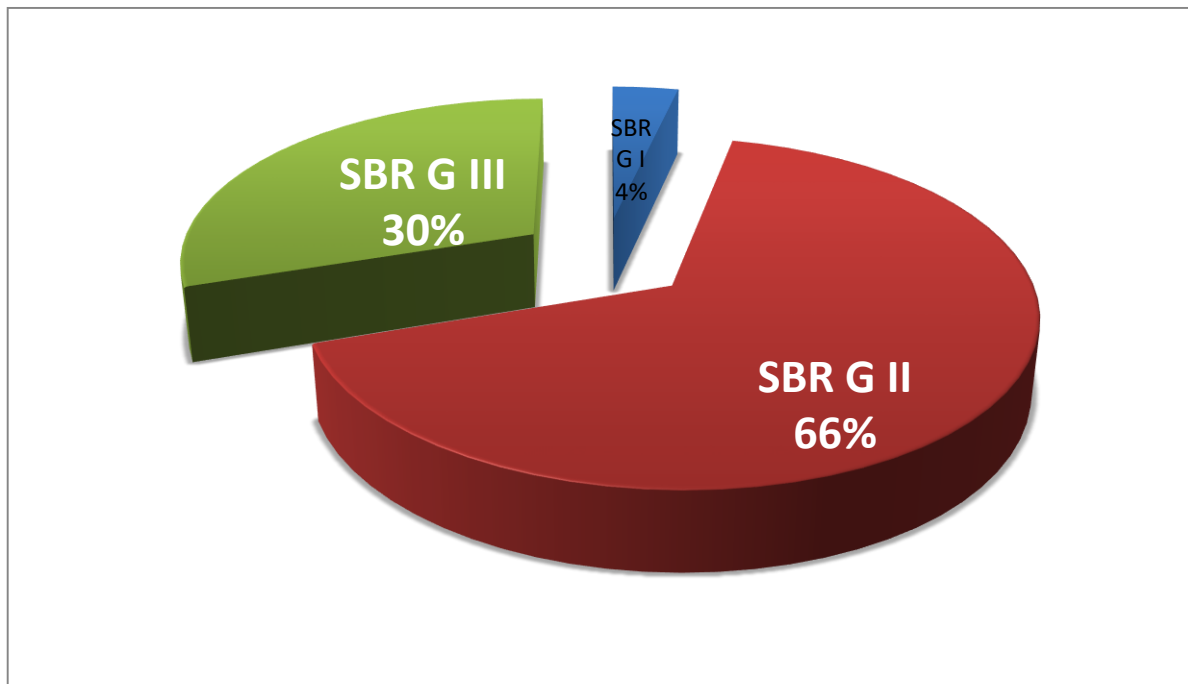


Figure 25 : Répartition des tumeurs selon le Grade SBR

2.5.Répartition des patientes selon le profil d'expression des récepteurs hormonaux :

Les cancers luminaux étaient majoritaires, puisque 69.56% des cas exprimaient les RH.

Pour les récepteurs négatifs notés chez 158 patientes représentent 30,44%. (Figure 26)

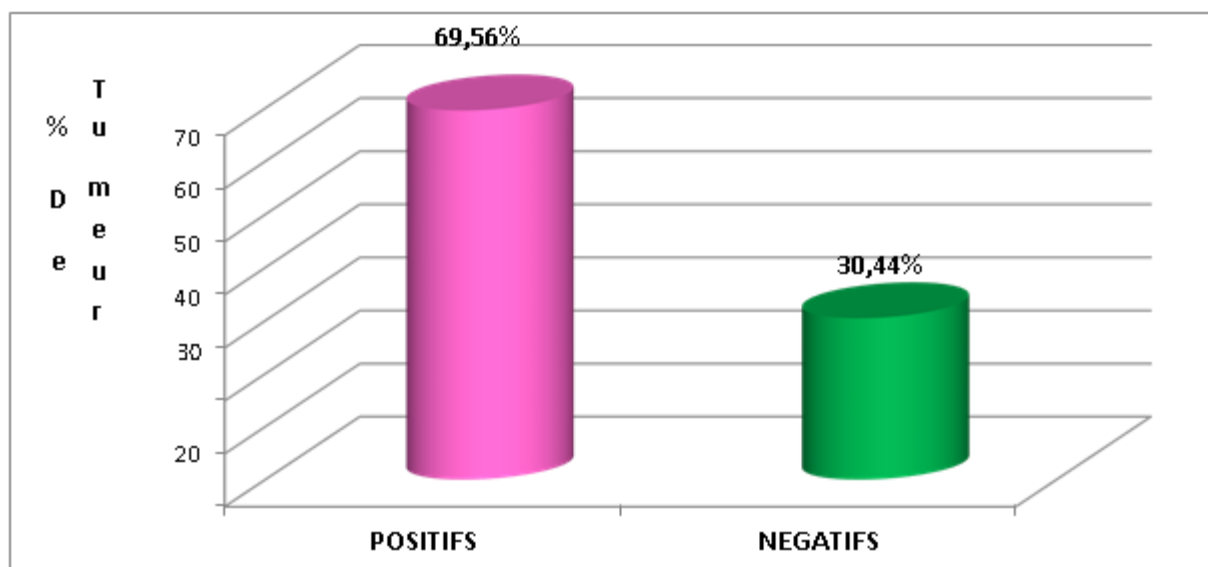


Figure 26 : Répartition des cancers du sein selon le profil d'expression des récepteurs hormonaux RH.

2.6. Répartition de cancer du sein des patientes selon les antécédents familiaux :

Dans notre étude, les antécédents familiaux de cancer du sein a été retrouvé chez 54 des patientes soit 11,42%. (Figure 27)

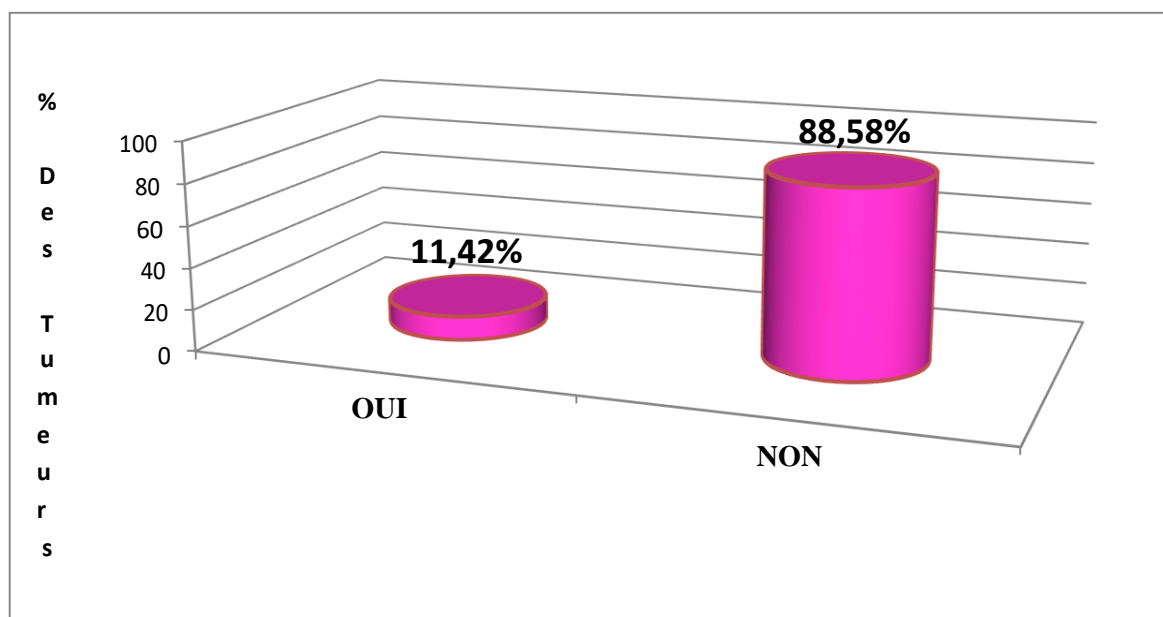


Figure 27 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.

2.7. Répartition des patientes selon le Protocol chimiothérapique :

La majorité des patientes de notre série sont traitées par l'Anthracycline +Taxane (75,63%), en revanche les 12,77% ont bénéficié de l'anthracycline, le reste des patientes soit 11,60% étaient sous le protocole des taxanes. (Figure 28)

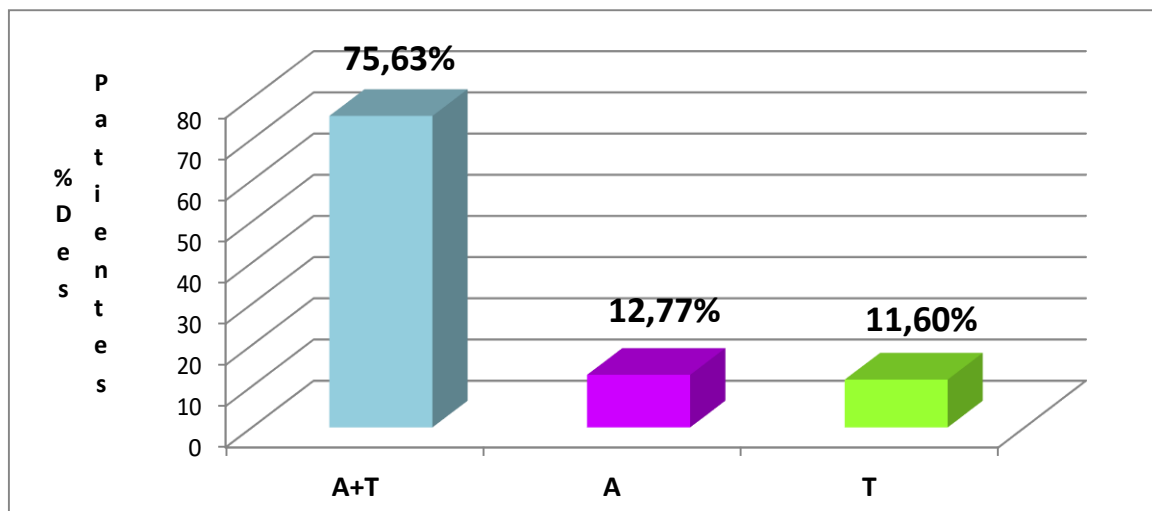


Figure 28 : Répartition des patientes selon le Protocol chimiothérapique.

2.8.Répartition des patientes selon le traitement chirurgicale :

Toutes les patientes incluses ont eu un traitement chirurgical. 442 des patientes soit 89,11% ont subi une chirurgie radicale, pour le reste 10,89% ont subi une chirurgie conservatrice.

(Figure 29)

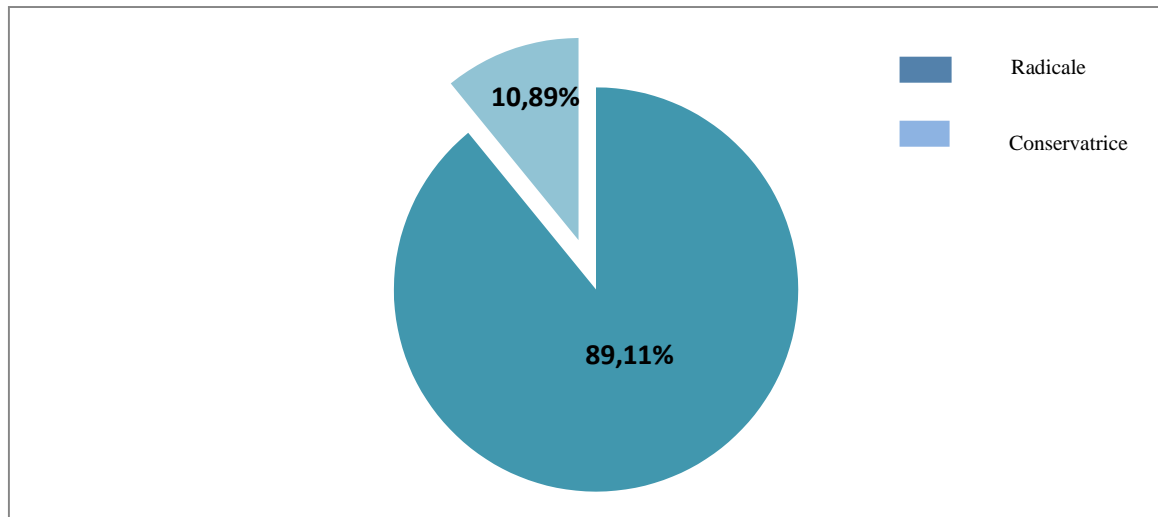


Figure 29 : répartition des patientes selon la chirurgie

II. ETUDE ANALYTIQUE

1. Association des caractéristiques cliniques des tumeurs triple négative pour des patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante versus adjuvante

Tableau 02 : L'âge en fonction des traitements.

Patientes avec tumeur triple négatif (n=157)			Valeur <i>p</i>
	CTA	CTN	
Age (moy± DS)	51 ± 1.26	49 ± 1.42	0.260
Tranches âge n=155			
<=39 ANS	19 (17.9%)	6 (12.2%)	0.529
40 - 50 ans	37 (34.9%)	21 (42.9%)	
>=51	50 (47.2%)	22 (44.9%)	

- La moyenne d'âge du global de notre échantillon (n=730) :

La moyenne d'âge global comparée chez la population des femmes traitées par CTN était de 48 ans ± 0.73 et pour celles du groupe qui sont traitées par CTA était de 51 ans ± 0.51, avec une différence significative (p=0.001*).

- Dans notre étude analytique (n=157) :

L'âge moyen est de 49 ans ± 1.42 pour les femmes qui ont reçu une CTN, alors que les patientes âgées en moyenne de 51 ans ± 1.26 ont bénéficié d'une CTA sans signification statistique (p=0.260).

Selon les diverses tranches d'âge, on compare le pourcentage de patientes qui ont été traitées par CTN à celles qui ont été traitées par CTA avec une différence non significative (p=0.529).

Nous avons noté que dans la tranche d'âges ≤ 39 ans, 6 patientes ont été traitées par un traitement CTN avec (12.2%), suivi par 19 patientes qui ont été traitées par CTA avec un pourcentage de (17.9%).

Dans le tableau, les patientes ayant un âge entre 40 et 50 ans, on estime que 21 des patientes ont été traitées par un traitement CTN avec (34.9%), suivi par 37 patientes traitées par CTA avec un pourcentage de (42.9%).

En outre, on remarque que le groupe de la tranche d'âge ≥ 51 , 22 patientes ont été traitées par CTN soit (44.9%), suivi par 50 patientes qui ont été traitées par CTA avec (47.2%).

Il semble que tranche d'âge ≥ 51 représente le taux de traitements le plus élevé.

Tableau 03 : Aspect clinique des tumeurs triple négatives.

	Patientes avec tumeur triple négatif (n=157)		Valeur p
	CTA	CTN	
Taille clinique			
T ₁	1(20,0%)	0(0,0%)	<0.001*
T ₂	3(60,0%)	2(4,0%)	
T ₃	1(20,0%)	17(34,0%)	
T ₄	0(0,0%)	31(62,0%)	
Stade clinique			
Stade I+II	80,0%	16,0%	0.001*
Stade III	20,0%	84,0%	
cN-	2(1,9%)	20 (40,0%)	0.000*
cN+	3(2,8%)	30(60,0%)	
ND	102(95,3%)	0(0,0%)	

ND .Non Déterminer ; *, valeur significative

Notre étude analytique montre que les patientes avec tumeur TN étaient caractérisées par les aspects cliniques suivants :

- **La taille clinique** : nous avons remarqué chez les patientes qui ont été traité par CTN, la taille la prédominante était T₄ 31 patientes soit 62%, suivi par la taille T₃ 17 patientes soit 34%, aucune patiente n'a présenté la taille T₁. Alors on a trouvé trois patientes qui ont été traité par CTA soit 60% de taille T₂, suivi par la taille T₁ et T₃ avec un pourcentage identique 20%, on a noté aucune patiente présente la taille T₄, avec une valeur fortement significative (p=0.001).
- **Stade clinique** : les patientes qui ont traité par CTN représente 16% des cas ayant stade I+II, et 84% des cas avaient le stade III. alors chez les patientes qui ont été traitées par CTA, On a trouvé 80% des cas ayant stade I+ II, et 20% des cas ayant stade III, avec une valeur p très significative (p=0.001).

- **Atteinte ganglionnaire** : on a trouvé chez les patientes traitées par CTN, 20 patientes soit 40% ont été présentés CN-, et 30 patientes soit 60% ont été présentés CN+. Tandis que, on a inscrit chez les patientes qui ont été traitées par CTA, 2 patientes (1.9%) de CN-, et 3 patientes (2.8%) de CN+, 102 patientes soit 95.3% non déterminées, Avec une valeur p significative $p < 0.001$.

Tableau 04 : Réponse pathologie aux traitements.

Patientes avec tumeur triple négatif (n=157)			
	CTA	CTN	Valeur p
Grade SBR			
I	4 (3,8%)	3 (6,0%)	0,675
II	53 (50,5%)	22 (44,0%)	
III	48 (45,7%)	25 (50,0%)	
Envahissement ganglionnaire			
pN 1-3	25 (24.5%)	9 (18.8%)	0.432
pN>=4	26 (25.5%)	7 (14.6%)	0.133
Histopathologie			
Non spécifique	40 (37,4%)	23 (46,0%)	0,305
Type spécifique	67 (62,6%)	27 (54,0%)	
Indice de prolifération			
Ki67<=15	45 (46,4%)	20 (44,4%)	0,828
Ki67 >15	52 (53,6%)	25 (55,6%)	

- **Grade SBR :** le grade SBR III est le plus présentatif chez les patientes traité par CTN 25 cas soit 50%, suivi par le grade SBR II représente chez 22 cas soit 44%, on a relevé peu de cas avec le grade SBR I seulement 3 patientes soit 6%. Alors chez les patientes qui ont traité par CTA, le grade SBR était de I dans 4 (3.8%), II dans 53 (50.5%) et III dans 48 (45.7%) tumeurs, (p=0.675).

- **Envahissement ganglionnaire :** les patientes traités par CTN avaient un taux d'envahissement ganglionnaire PN1-3 et PN \geq 4 (18.8%, 14.6%) moins que ceux traités par CTA, où nous avons observé PN1-3 (24.5%) et PN \geq 4 (25.5%), sans signification statistique (p=0.432, p=0.133).
- **Histopathologie :** les carcinomes de type non spécifique ont été trouvés chez 23 patientes qui ont été traités par CTN soit 46%, et 40 patientes qui ont été traités par CTA soit 37.4%. Alors que les carcinomes de types spécifiques représentent 27 patientes soit 54% qui ont été reçus CTN, et 67 patientes soit 62.6% qui ont été reçus CTA, sans signification statistique (p=0.305).
- **Indice de prolifération :** Le taux d'indice de prolifération chez les patientes traités par CTN était 44.4% de KI67 \leq 15 soit 20 cas, et 55.6% de KI67 $>$ 15 soit 25 cas. Tandis que, les patientes traités par CTA présente un taux plus élevé que CTN, 46.4% de KI67 \leq 15 soit 45 cas, et 53.6% de KI67 $>$ 15 soit 52, avec une valeur p non significative (p=0.828).

Tableau 05 : Comparaison analytique des patientes traitées par chimiothérapie en fonction de type de chirurgie et des événements de décès et de récurrence.

	Patientes avec tumeur triple négatif (n=157)		Valeur <i>p</i>
	CTA	CTN	
Chirurgie			
Radicale	89(83.2%)	38(76.0%)	0,120
Conservatrice	13(12.1%)	5(10.0%)	
ND	5(4.7%)	7(14.0%)	
Décès	6(5.6%)	7(14.3%)	0,069
Récurrence	20(18.7%)	22(44.0%)	0,001*

ND .Non Déterminer ; *, valeur significative

- **Chirurgie**

Dans notre étude le type de la chirurgie se divise en : chirurgie radicale et chirurgie conservatrice. On note également le terme ND pour chirurgie non déterminé.

La chirurgie radicale a été faite pour 38 patientes traitées par CTN avec un taux de 76%, les 89 patientes traitées par CTA présentent un taux de 83.2%. Les 5 patientes en CTN ont fait une chirurgie soit 10%, en parallèle on a 13 patientes en CTA soit 12.1%.

Le reste des patientes ont fait une chirurgie non déterminé comme type avec un taux de 14% pour la CTN, et 4.7% pour la CTA.

Les patientes ont reçu des cures de chimiothérapie (CTN ou CTA), on remarque que la plupart des patientes ont fait une chirurgie radicale par rapport à la chirurgie conservatrice

avec une différence non significative ($p= 0.120$), et donc cette comparaison montre que la tumeur triple négative est une tumeur agressive.

- **Décès**

Dans la comparaison décrite au tableau, il ya eu 7 (14.3%) décès traitées par CTN en effet, 6 décès avec (5.6%) traitées par CTA.

La comparaison entre le décès en tant qu'événement et la chimiothérapie était non significative ($p=0.069$).

Il y avait une incidence des décès augmenté chez les patientes du groupe CTN comparativement avec celles en CTA.

- **Récidives**

Les 22 patientes qui ont été traitées par CTN présentent un taux de récurrence de 44% tandis que, les 20 patientes qui ont bénéficié d'une CTA présentent un taux de 18.7%.

Les patientes en CTN versus CTA étaient plus susceptibles de récidiver avec un effet très significative ($p=0.001^*$).

Tableau 06 : Répartition des types de récurrences en fonction de la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante.

Patientes avec tumeur triple négatif (n=157)			Valeur p
	CTA	CTN	
Sans Récidive	86 (80,4%)	27 (54,0%)	
Récidive			
Locorégionale (LR)	4 (3,7%)	6 (12,0%)	0.006*
Métastases (M)	16 (15,0%)	15 (30,0%)	
M +LR	1 (0,9%)	2 (4,0%)	

*, valeur significative

Dans le tableau 5, la répartition de récurrences en fonction de la chimiothérapie se diffère d'un type de récurrence à un autre.

Parmi les 157 patientes, un taux sans récurrence (54%) a été constaté chez 27 patientes traitées par CTN, de plus 86 patientes ont été traitées par CTA soit (80.4%). Avec une tendance significative $p=0.006$

La répartition des patientes selon le type de récurrence en fonction de la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante montre que : 6 patientes présentent des récurrences locorégionales (LR) et qui ont été traitées par CTN avec (12%), cependant, 4 patientes traitées par CTA présentent des récurrences locorégionales soit (3.7%). Selon type de rechute métastase, 15 patientes présentent des métastases (M) qui sont traitées par CTN avec un pourcentage de (30%), en outre, des métastases sont retrouvées chez 16 patientes qui ont bénéficiées d'une chimiothérapie adjuvante (CTA), soit 15%.

La récurrence (M+LR) présente un taux de 4% chez 2 patientes traitées par CTN tandis qu'une seule patiente présente un pourcentage de 0.9% qui a bénéficiée d'une CTA.

Les traitements CTN, CTA selon les différents types de rechute a un effet très significatif ($p=0.006^*$).

Après l'analyse du tableau on remarque que la chimiothérapie soit CTN ou CTA a un effet sur la survie sans rechute des patientes.

2. SURVIE

2.1. Survie sans récurrence des patientes triple négative sous CTN comparés aux autres phénotypes

La figure 31 présente la survie sans récurrence des patientes triple négative sous CTN comparés aux autres phénotypes.

Les patientes triple négative présentent un taux de survie sans récurrence (SSR) égale à 50%, tandis que pour les autres phénotypes 58,2%, en effet les patientes triple négative ont une médiane de SSR égale 27 mois (IC95% [7.086-64.914]), alors que les autres phénotypes ont une médiane de SSR égale 50 mois (IC95% [32,456-67,544]), la différence entre les patientes triple négative et les autres phénotypes est statistiquement non significative ($p=0.25$).

2.2. Survie sans récurrence des patientes triple négative sous CTA comparés aux autres phénotypes

Comme illustrée dans la figure 2 les patientes triple négative sous CTA accusent respectivement un pourcentage presque identique au pourcentage des autres phénotypes sous CTA (80.4% vs 81.9%), en effet la moyenne pour la durée de survie sans récurrence est égale à 63.75 ± 3.198 pour les patientes triple négative, alors que celle des autres phénotypes est de 66.67 ± 1.839 pour les autres phénotypes, la différence entre les deux groupes est non significative ($p=0.705$).

En comparant les figures 1 et 2, nous constatons que les patientes ayant des tumeurs triple négative, ont tendance à présenter de meilleurs délais de survie sans récurrence en étant sous traitement chimiothérapique adjuvant versus néo-adjuvant (27 mois vs 64 mois).

A cet effet, dans les figures 3 et 4, une analyse de survie est menée sur le phénotype triple négatif en fonction des deux approches thérapeutiques, adjuvante et néo-adjuvante.

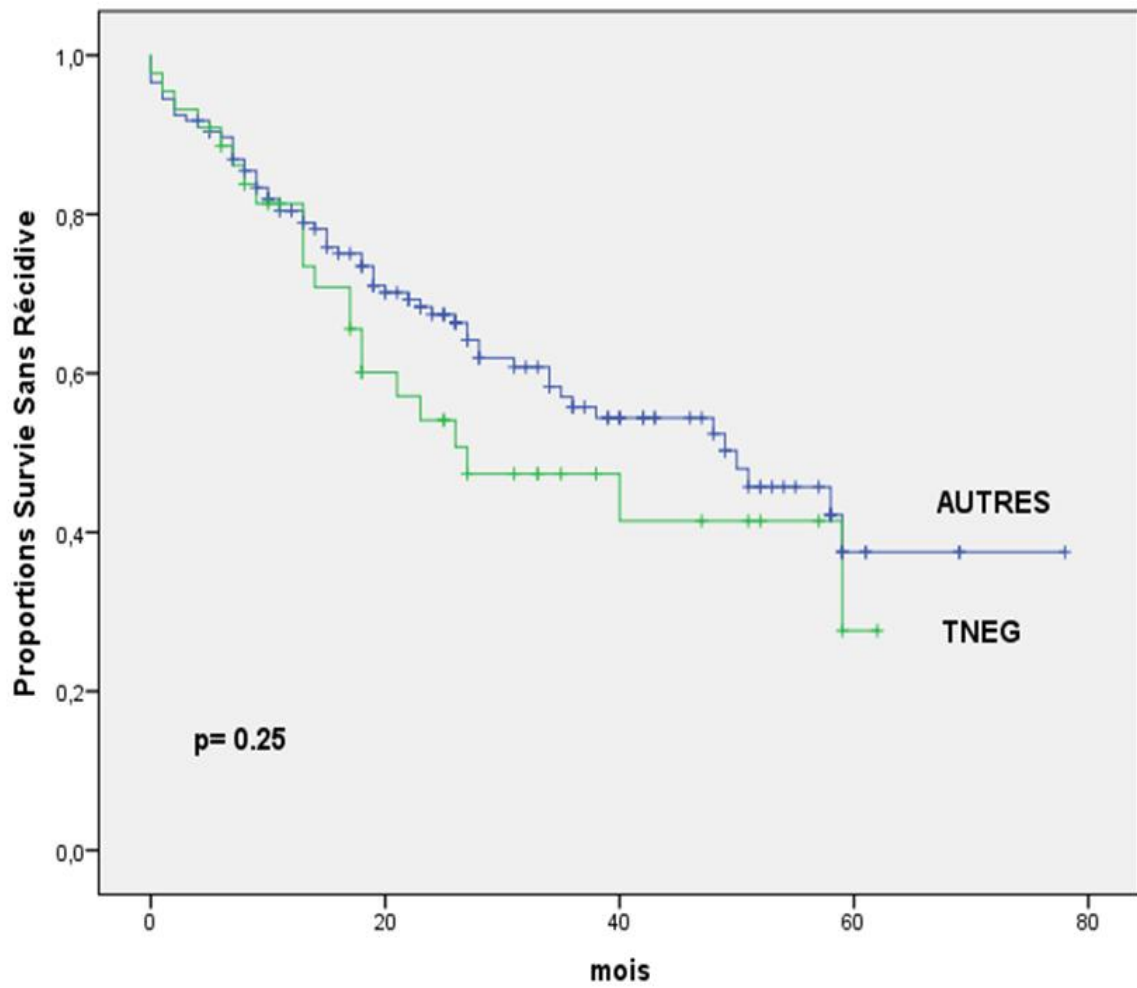


Figure 30 : Survie sans récurrence des patientes TNEG comparées aux autres phénotypes, traitées par CTN, par analyse Kaplan Meier.

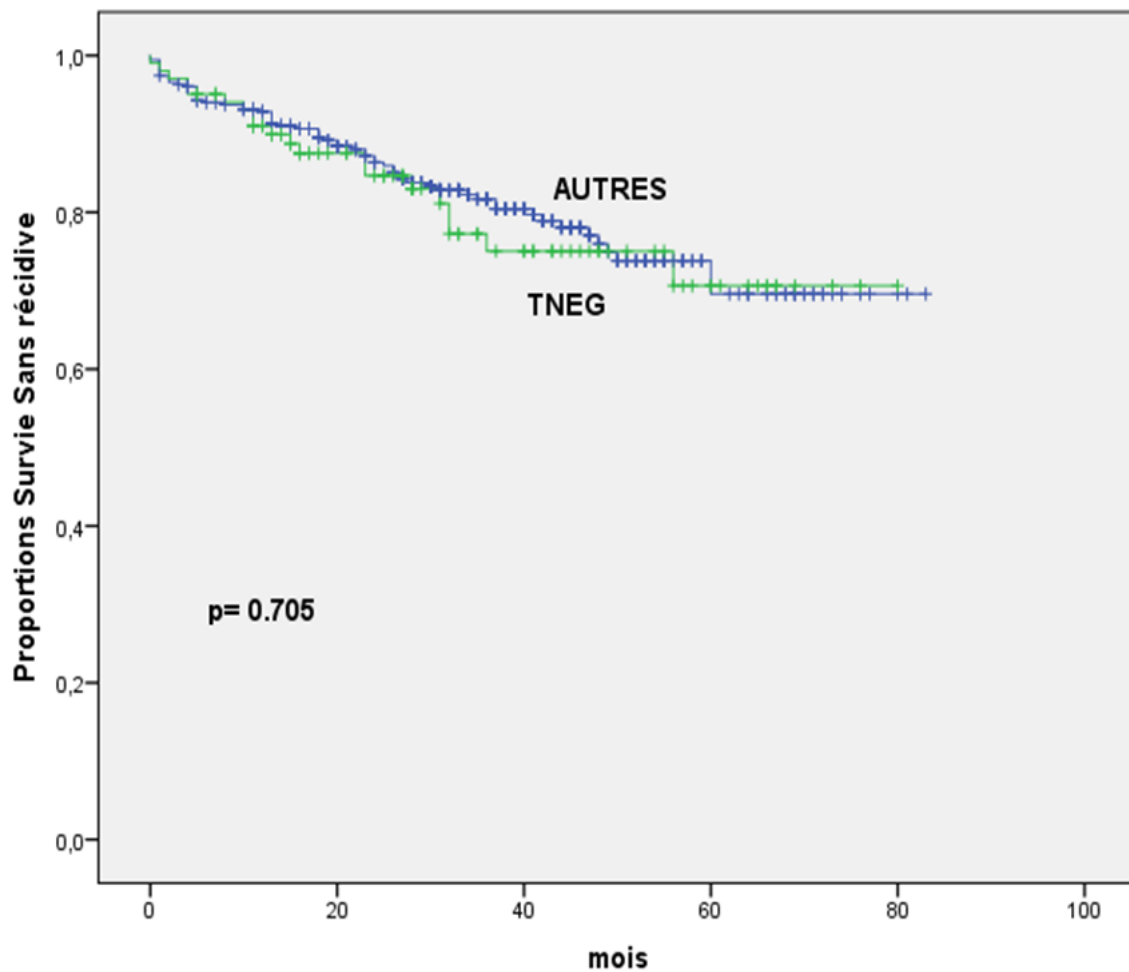


Figure 31 : Survie sans récédive des patientes TNEG comparées aux autres phénotypes, traitées par CTA, par analyse Kaplan Meier.

2.3. Survie globale des patientes triple négative : CTN versus CTA

Le taux des survivants en survie globale chez les patientes avec un cancer du sein triple négatif sous CTN comparé avec les patientes sous CTA était (85.4% vs 94.4%), la moyenne de survie globale pour le groupe sous CTN est égale à 63.7 ± 4.763 et à 74.9 ± 1.978 pour le groupe sous CTA.

Les patientes avec un cancer du sein triple négatif sous CTA ont montré une survie globale (la durée de vie) significativement meilleure que celles des patientes sous CTN ($p=0.034$).

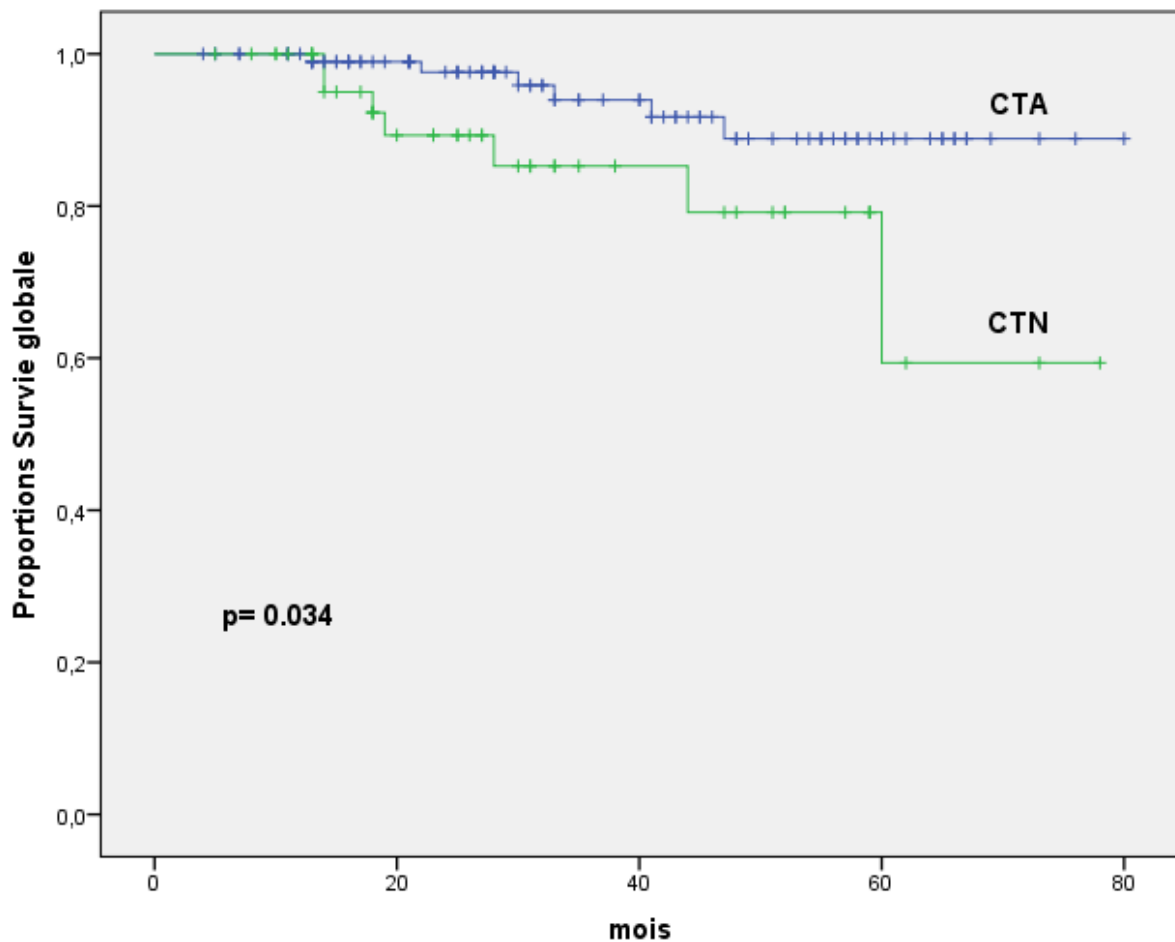


Figure 32 : Survie globale chez des patientes avec un cancer du sein triple négatif en fonction d'un traitement chimiothérapique adjuvant ou néo-adjuvant.

2.4. Survie sans récurrence des patientes triple négative : CTN versus CTA

L'analyse de la figure 4 indique une relation très significative dans la SSR des patientes avec tumeurs triple négatives en fonction du traitement chimiothérapique néo-adjuvant et adjuvant ($P < 0.001$).

Les taux de SSR chez les patientes avec CSTN sous CTN versus CTA étaient (50% vs 80.4%) de plus, la moyenne de SSR sous CTN était de 34.89 ± 3.934 alors que sous CTA était de 63.75 ± 3.198 .

Les patientes qui ont eu une bonne survie sans récurrence sont celles qui ont bénéficié d'un traitement de CTA alors que celles ayant reçu une CTN ont fait plus de rechutes.

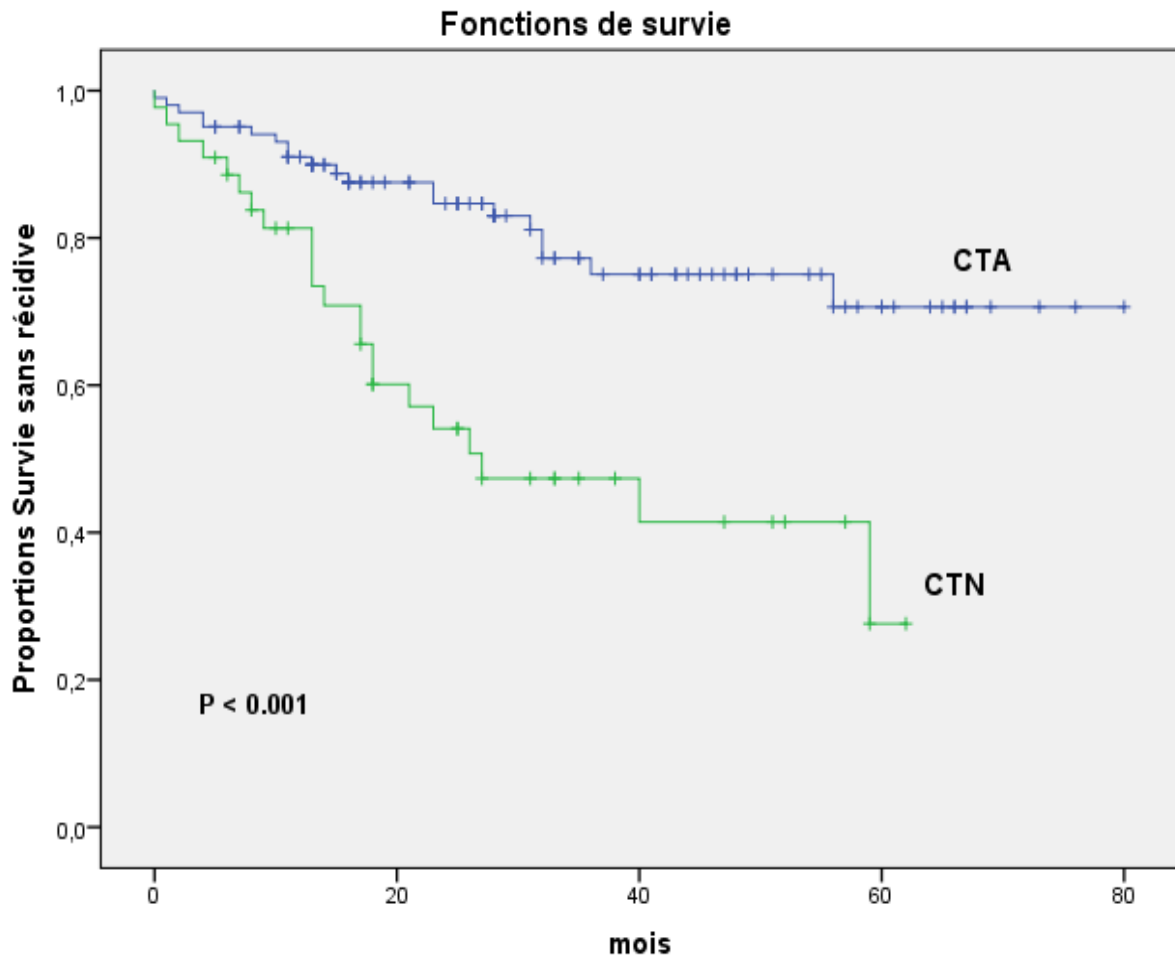


Figure 33 : Survie sans récurrence chez des patientes avec un cancer du sein triple négatif en fonction d'un traitement chimiothérapique adjuvant ou néo-adjuvant

Discussion

Le cancer du sein est une maladie complexe d'évolution imprévisible. Cliniquement, les cancers du sein sont très hétérogènes dans leur présentation, leur pronostic et leur réponse aux traitements.

La classification moléculaire a permis le dénombrement d'au moins quatre sous-types dont la détermination du sous-type « triple-négatif » (**bekkouche et al., 2013**). Plusieurs études ont mis en évidence l'agressivité du cancer sein triple négatif par comparaison aux autres phénotypes (**Lin et al., 2012 ; Wu et al., 2016**).

Tout d'abord, il s'agit d'une étude descriptive, comparative réalisée sur échantillon de patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante (groupe CTN) et adjuvante (groupe CTA), où la moyenne d'âge de survenu du groupe CTN est de 48 ans, tandis que celle du groupe CTA est de 51 ans. Différentes études rapportent des moyennes d'âge de 48 ans, et 51 ans respectivement en Tunisie et en Amérique (**Hajji et al., 2020 ; Banke et al., 2019**), Notons que plus de la moitié (55.62% vs 55,01%) des patientes avec CTN et CTA étaient ménopausées au moment du diagnostic, ces résultats sont en concordance avec l'étude de (**Tradieu et al., 2018**).

Les patientes du groupe CTN avaient une tendance à présenter des tailles cliniques $T > 5$ cm alors que celles traitées par CTA avaient des tumeurs de tailles réduites ($2 < T < 5$ cm) Dans le protocole de la CTN nos résultat sont discordant avec ceux de la littérature pour (**Hajji et al., 2020**) 26.4% de T2 et 23.6% de T3 mais concordant avec ceux de **Boufettal et al., (2010)** pour le protocole CTA.

Dans notre série le taux des antécédents familiaux était de 11.42%, cette fréquence basse d'antécédents familiaux de cancer mammaire est proche de celui de (**Boufettal et al., 2010**), sur les 286 dans cette série 29 patientes (10.1%) avaient un antécédent de cancer du sein.

Dans notre étude, on note l'atteinte ganglionnaire (N+) présente dans 59.05% des patientes avec CTN et 40.95% avaient l'absence d'une atteinte ganglionnaire (N-). Ces résultats sont similaires aux autres études en Algérie, telle que l'étude de **(Benchihha, 2016)** (59,5% N+ vs 40,5%N-).

La majorité des patientes de notre étude présentaient au moment du diagnostique un tumeur du stade III (82%), cette résultat similaire avec ceux de l'étude **(Buchhloz et al., 2002)**.

Dans les séries, le type histologique le plus retrouvé est le carcinome canalaire (CCI), suivi du autre type et le carcinome lobulaire (CLI). Dans notre série, le carcinome canalaire à été retrouvé chez 46% des patientes traités par CTN, 58.3% pour l'étude de **(Benchihha, 2016)** .et 42.19% chez les patientes traités par CTA ,88.2% pour l'étude de **(EL m'hadi et al., 2016)**, alors les deux groupes CTN et CTA montrent la prédominance du carcinome canalaire infiltrant.

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade SBR. On note une nette prédominance de grade SBR II et III chez les deux groupe CTN et CTA retrouvés respectivement dans (53.08% ; 39.1% vs 66% ; 30%). Le grade SBR II et III chez le groupe CTN présente dans 39.2% et 41.3% respectivement selon **(Cirier et al., 2017)**.et pour la CTA présente dans 62.3% et 27.2 respectivement selon **(Boufettal et al., 2010)**.

Notre série a montré que le taux d'expression des récepteurs hormonaux RH présente 63.16% des cas traités par CTN, et 69.56% des cas traités par CTA. Aucune différence significative entre les deux groupes CTN vs CTA, ce qui concorde avec les résultats de **(Hajji et al., 2020)** ou 68% des cas étaient sous CTN .

Sur le volet thérapeutique la majorité des patientes ont reçu une chirurgie radicale, la chirurgie était conservatrice seulement dans 10.89% des cas. Cependant, nos résultat sont cohérents avec la plupart des études de **(Boufettal et al., 2010; Bouzid et al., 2013)** qui notent une dominance de taux de la chirurgie radicale par rapport à la conservatrice.

La chimiothérapie augmente significativement l'espérance de vie chez les patientes atteintes de cancer du sein (**Kroman et al., 2000**). Dans notre série elle a administré en situation adjuvante chez 519 patientes avec une dominance du protocole Anthracycline + Taxane, ces résultats ne sont pas en concordance avec ceux de (**Boufettal et al., 2010**) qui ont observé chez la totalité des patientes que le protocole le plus utilisé était l'AC 60.

Partie analytique

Dans l'étude analytique, nous avons analysé les facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein triple négatif, aussi nous avons analysé le statut de la survie global et survie sans récurrence selon le traitement CTA ou CTN et les et comparer avec les autres phénotypes.

Nos résultats montrent que la majorité des patientes sous le traitement chimiothérapique étaient âgées alors que dans ceux des travaux de (**Fisher et al., 2011**) les patientes subissant une chimiothérapie néo-adjuvante étaient plus jeune ($P < 0,05$) que ceux subissant une chimiothérapie adjuvante ($P < 0,0001$), donc nos résultats sont discordant avec cette étude.

La taille clinique la prédominante étaient T3 et T4 dans les cas sous CTN (34%, 62% respectivement), et T2 dans les cas sous CTA (60%) avec une différence significative ($p < 0,001$), ces résultats se rapprochent avec l'étude (**Fisher et al., 2011**) qui ont trouvé que les patients subissant une chimiothérapie néo-adjuvante étaient avec des tumeurs de plus grande taille que ceux subissant une chimiothérapie adjuvante ($p < 0,0001$).

Le stade clinique III est le plus élevé chez le groupe CTN avec un pourcentage de 84%, par contre une dominance significative du stade I et II (80%) est constatée chez les patiente qui ont reçu CTA ($p = 0,001$). Nos résultat ne coïncide pas avec les travaux de **Kennedy et al. (2010)** qui mentionnent dans le groupe CTN un faible stade clinique III 34% versus stade I et II 60%. Une similarité dans les résultats concernant le groupe CTA, 86% des cas avec stade I et II.

Dans notre étude, la moitié de nos patientes avec tumeur triple négative sous la chimiothérapie présentent l'atteinte ganglionnaire. Nous avons démontré une tendance significative entre l'atteinte ganglionnaire en fonction des protocoles CTN versus CTA ($p < 0.001$).

La majorité des tumeurs triple négative de notre étude était de grade SBR II et III, le groupe CTN représente 44% et 50% respectivement, alors que l'autre groupe en présentait 50.5% et 45.7% ($P = 0.675$). Ceux-ci sont en accord avec les résultats de **Bouallagui, (2017)** qui ont trouvé que la plupart des patientes sous CTN et CTA présentaient un grade III 80.6% et 79.9% respectivement, Sans différence statistique ($p = 0,93$).

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique essentiel, notre série montre que 33% des patientes sous CTN avaient un envahissement ganglionnaire positif versus 60% pour les patientes sous CTA, ces résultats sont contreversé avec ceux de l'étude **Bouallagui et al. (2017)** qui ont trouvé que 74,6% de cas d'envahissement ganglionnaire dans le groupe CTN. tandis que le groupe CTA présente 34,1% de cas d'envahissement ganglionnaire.

L'histopathologique des tumeurs des patientes triple négative sous CTN versus CTA présentait une prédominance du type spécifique (54% de CTN et 62.6% de CTA), alors que le type non spécifique était de 46% pour CTN et 37.4% pour CTA. Nous n'avons pas eu de résultats similaires à ceux de l'étude de **(Fisher et al., 2011)** qui avait pour les deux groupe CTN et CTA un taux élevé de carcinome canalaire infiltrant (80%) suivi par le carcinome lobulaire (3%) et les autres types (16%) .

Parmi les patientes subissant une chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante, 55.6% et 53.6% avaient un indice de prolifération élevé $ki67 \geq 15$, la différence entre les deux groupe n'a pas été significative $p = 0.828$, ces résultats sont discordants avec une étude française de **(Bouallagui, 2017)** qui ont trouvé 56,7% de cas sous CTN d'activité proliférative élevée

$Ki67 > 30$, alors que dans le groupe CTA 63,4% de cas d'activité proliférative élevée. La différence entre les deux groupes n'est pas significative avec $p = 0,37$.

Toutes les patientes ont bénéficiées d'un acte chirurgical sur le sein, soit radical ou bien conservateur. La chirurgie radicale de type PATEY était l'opération la plus fréquemment utilisée ($p=0,120$). Nos résultats sont en concordance avec d'autres études (**Kennedy et al., 2010 ; Clifton., 2019**).

Dans cette étude la comparaison de traitement chimiothérapique en fonction des événements de décès et de récurrence était significative pour la récurrence ($p=0,001^*$). Nous avons constaté que les patientes traitées par CTA avaient des taux inférieurs de décès et de récurrence par rapport à celles du groupe CTN. Certains chercheurs ont eu un résultat de décès similaire qui notent que les patientes subissant une CTA étaient moins susceptibles de mourir pendant la période de suivi par rapport aux patientes sous CTN (**Philipovskiy et al., 2019 ; Staff, B. (s. d.), 2020**). Bien que statistiquement significative, un risque réduit de récurrence a également été observé dans le groupe CTA, donc ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par (**Philipovskiy et al., 2019**) qui ont trouvé que pendant la période de 2006-2016 un total de 20% des patientes ont eu une récurrence dans le groupe CTA alors que 40% dans le groupe CTN.

De meilleurs taux de survie sans récurrence ont été relevés chez les patientes ayant reçu des cures CTA (80.4%) comparés à celles sous cures de CTN (54%). Concernant la répartition des types de récurrences de notre série, on a trouvé que les patientes qui ont bénéficié de la CTN présentent un taux plus élevé de rechute que les patientes sous CTA. Nos résultats rejoignent ceux de (**Steward et al., 2014**), dans l'ensemble de 304 patientes 73.4% n'avaient aucun signe de récurrence, alors que 110 (26.6%) avaient une récurrence, dont 19 (17.3%) avec uniquement récurrence locorégionale, 70 (63.6%) avec récurrence à distance seulement et 21 (19.1%) toutes ensemble.

Les patientes avec des tumeurs triple négatives sous CTA présentaient une meilleure survie globale avec une moyenne de (74.9 mois \pm 1.978) et délais de survie sans récurrence (63.75 mois \pm 3.198) par rapport aux patientes sous CTN (SG: 63.7 mois \pm 4.763; SSR: 34.89 mois \pm 3.934). Cependant, la différence de la SG et de la SSR entre les deux approches était respectivement significative ($p=0.034$, $p<0.001$).

Nos résultats de la survie globale sont en accord avec une étude à grande échelle faite par **Philipovski et al.,(2019)** qui a également démontré un taux de SG plus élevé (95% CI=0.41-1.04) chez le groupe des patientes traitées par CTA, comparé à celles du groupe CTN.

Une autre étude de **Kennedy et al.,(2010)** avait également montré que les femmes triple négatives qui avaient subi des cures de CTA avaient 52% moins de chance de mourir globalement par rapport à ceux qui avaient reçu la CTN.

Nous avons retrouvé un autre résultat fort intéressant : Le taux de survie globale était significativement supérieur pour les patients recevant CTA par rapport à la CTN, 76,8% (rang 75,5–77,8%) contre 73,4% (rang 71,6–75,1%) avec une valeur de $p < 0,0001$. Ces résultats concordent avec ceux d'une étude récente (**Bagegni et al., 2019**).

D'après **Kinichi et al.(2019)**, le groupe CTN des patientes qui avaient un taux de survie sans récurrence moyen de 53,4% (IC95%, de 46,6 - 72,5) présentaient des taux de SSR à 3 et à 5 ans de 53,4% et 52,3%, respectivement. Parallèlement à ça, le groupe des patientes sous chimiothérapie adjuvante postopératoire avec des anthracyclines ou des taxanes, le taux moyen de SSR étaient de 85,7% (IC95%, 70,9 - 100,4); les taux de SSR à 3 et 5 ans étaient de 84,2% chacun.

La comparaison de la survie sans récurrence chez les patientes avec tumeurs triple négative aux autres phénotypes, qu'elles soient sous CTN ou sous CTA a montré que les patientes triple négatives sous CTN présentaient une SSR égale à 27 mois inférieure que les autres phénotypes qui présentaient une médiane égale à 50 mois, tandis que les patientes triple négatives sous CTA comparées aux autres phénotypes, présentaient à eux seules un taux de SSR de 80.4% (64 mois) presque identique au taux de SSR de l'ensemble des autres phénotypes (81.9%).

Des études antérieures ont montré que les tumeurs triples négatives avaient une survie sans récurrence médiocre par rapport aux autres phénotypes. L'étude de (**Gonçalves et al., 2018**) note une médiane de survie sans récurrence égale à 43 mois pour les TNEG (IC 95% : 38-48) et 53 mois pour les non- TNEG (IC 95% : 41-54).

Nos résultats confirment que les patientes avec tumeurs triple négatives avaient une réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante plus faible que la chimiothérapie adjuvante.

Quelques limites sont à noter dans notre étude notamment, son profil rétrospective par conséquent, le manque des données spécifiques sur la chimiothérapie ainsi que l'absence de certaines informations telle que les dates de consultation et de déclaration de décès. Les courbes de survie n'ont pas été assez enrichies par voie de conséquences.

Conclusion

Le cancer du sein triple négatif est un sous-type associé à un comportement particulièrement agressif et aussi à un mauvais pronostic. Il ne bénéficie actuellement d'aucun traitement ciblé et la seule thérapeutique systémique validée est la chimiothérapie.

Notre travail a confirmé que l'étude des caractéristiques clinico-histologique et thérapeutiques du cancer du sein triple négatif avait une influence sur la survie globale et sur la survie sans récurrence chez les patientes avec un TNEG. La réponse à la chimiothérapie adjuvante (CTA) est plus efficace en terme de relation avec le taux de survie. De plus l'impact des traitements néoadjuvants et adjuvants sur la survie globale SG et la survie sans récurrence SSR chez les TNEG était plus faible par rapport aux autres phénotypes.

Les résultats que nous avons obtenus ont souligné l'existence d'une diversité de rechutes chez les patientes avec tumeurs triple négatives, à savoir métastases (M), locorégionales (LR) et M+LR. En général, la chimiothérapie est efficace pour réduire les rechutes, la CTA pourrait diminuer le taux de récurrence et présente le taux de rechute le plus faible par rapport à la CTN.

A l'évidence, les études futures qui devront se concentrer à déterminer une stratégie thérapeutique exacte qui puisse cibler le cancer du sein triple négatif pour pouvoir proposer aux patientes la meilleure prise en charge qui leur garantisse les meilleurs chiffres de survie à long terme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

A

Albregues.J., Meneguzzi.G., Gaggioli.C.(2014). L'invasion des cellules tumorales Quand les fibroblastes s'en mêlent. médecine/sciences , 4(30) ,391-7

Anatomie de la glande mammaire .Comité éditorial pédagogique UVMaF . Disponible sur : Wikinu Médecine <http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/index.php?title=Wikinu-Maieutique>. [Consulté le 22/06/2020].

B

BAB HAMED Ep YELLES CHAUCHE, 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 ABOUBEKR BELKAID, 2018, 218p. Format PDF. Disponible sur : < file:///C:/Users/AC%20ER/Downloads/guide_redaction_biblio%20(5).pdf > (consulté le 03/08/2020)

BAB HAMED Ep. YELLES CHAUCHE.S.N. Contribution de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire au diagnostic anatomo-pathologique des cancers du sein. These Pour l'obtention du titre de docteur en science médicale . UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID FACULTE DE MEDECINE,2018,p54

BADID, Naima. Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat en biologie, Tlemcen, université ABOU BEKR Belkaid, 2012, 200p.

Bagegni, N. A., Tao, Y., & Ademuyiwa, F. O. (2019). Clinical outcomes with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer : A report from the National Cancer Database. *PLOS ONE*, 14(9), e0222358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222358>

Banke, A., Fosbøl, E. L., Ewertz, M., Videbæk, L., Dahl, J. S., Poulsen, M. K., Cold, S., Jensen, M.-B., Gislason, G. H., Schou, M., & Møller, J. E. (2019). Long-Term Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab. *JACC: Heart Failure*, 7(3), 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.09.001>

Bekkouche, Z., Guedouar, Y., Ben Ali, F., & El Kebir, F. Z. (2013). Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*, 5(3), 155-161. <https://doi.org/10.1007/s12558-013-0282-9>

Benchiha, N. N. (2016). Carcinogenese mammaire et chimiotherapie neo-adjuvante chez des patientes de l'ouest Algerien [These de doctorat en sciences biologiques]. Djillali Liabes.

BICARE, Ayse. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. Thèse de doctorat en pharmacie, Limoges, université de Limoges, 2018, 153p.

Bouallagui, I. (2018). Le cancer du sein triple négatif, une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire : Ou comment définir le rôle central de l'onco-sénologue pour une prise en charge optimale [These de doctorat en médecine, université de lorraine]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932333>

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

BOUTEILLE, Catherine. Récidives locorégionales. In : MIGNOTTE, Hervé. Maladies du sein. [En ligne]. 2e édition. Issy-les-Moulineaux –France : Elsevier Masson SAS, 2011, 198p. Disponible sur : <https://libgen.lc/ads.php?md5=ce512c50b6e1de09193342d76321132e> (consulté le 25 juillet 2020)

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>

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018.

Brian, D. Lehmann , Bojana Jovanović , Xi Chen , et al . Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection *PLoS ONE*2016, 11(6):2

Buchholz, T. A., Katz, A., Strom, E. A., McNeese, M. D., Perkins, G. H., Hortobagyi, G. N., Thames, H. D., Kuerer, H. M., Singletary, S. E., Sahin, A. A., Hunt, K. K., Buzdar, A. U., Valero, V., Sneige, 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*Biophysics*, 53(4), 880-888. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02850-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02850-X)

BURSTEIN. H.J., TEMIN. S., ANDERSON. H., BUCHHOLZ. T.A., DAVIDSON.N.E.,GELMON .K.E.,GIORDANO .S.H.,HUDIS .C.A.,ROWDEN. D.,SOLKY A.J.,STEARNS. V.,WINER. E.P.,GRIGGS J.J.Adjuvant Endocrine Therapy for!Women With HormoneReceptor–Positive!Breast Cancer:!American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update, *Journal of Clinical Oncology*,2014,Vol.32 (21),p.2255-2270.

C

Chaudhary ,LN., Wilkinson, KH., Kong, A., Kong, A. Triple-Negative Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*2018, 27(1), 141–153.

Cirier, J., Body, G., Jourdan, M.-L., Bedouet, L., Fleurier, C., Pilloy, J., Arbion, F., & Ouldamer, L. (2017). Impact de la réponse histologique complète à la chimiothérapie néo-

adjuvante pour cancer du sein selon le sous-type moléculaire. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 45(10), 535-544. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.08.002>

Clifton, K., Gutierrez-Barrera, A., Ma, J., Bassett, R., Litton, J., Kuerer, H., Moulder, S., Albarracin, C., Hortobagyi, G., & Arun, B. (2018). Adjuvant versus neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients with BRCA mutations. *Breast cancer research and treatment*, 170(1), 101-109. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4727-9>

COUTURAUD, B ; FITOUSSI, A. Anatomie. In : FITOUSSI, A ; COUTURAUD, B et al. Chirurgie du cancer du sein traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction. [En ligne].paris : ELSEVIER MASSON, 2011, 2-7p. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/ebook/ebook_extrait.pdf?fbclid=IwAR0BcFnty1VLFutFGzgqjvHiwKnCtnSgzcILX4jWwou3pE7oJbsevHRB_ls (Consulté le 23/06/2020)

D

Dent ,R., Trudeau, M., Pritchard, KI., Hanna, WM., Kahn, HK., Sawka ,CA., Lickley, LA., Rawlinson ,E., Sun, P., Narod ,SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt1):4429-4434.

Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, KI., et al.— Triple-negative breast cancer : clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007, 13, 4429-4434.

Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, KI., et al. Triple-negative breast cancer : clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007, 13, 4429-4434.

Diane, P. Evaluation des Single Nucleotide POLymorphisms comme facteurs prédictifs de réponse histologique complète à la chimiothérapie néoadjuvantedans le cancer du sein. THESE POUR LE DIPLOME D'ETATDE DOCTEUR EN MEDECINE , LILLE, UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE,2014 ,18

E

Elm'Hadi, C., Moumen, A., Khmamouche, M. R., Toreis, M., Mahfoud, T., Tanz, R., Errihani, H., & 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. *Annales d'Endocrinologie*, 77(4), 454-455. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.597>

Encyclopédie : médecine et santé. Disponible sur : https://causam.fr/index.php/medecine-et-sante-encyclopedie/1056-le-sein-et-les-hormones?fbclid=IwAR1gNj21Inr22lQA6hg6UmkYnPIYiMHsZ6HAh01LHQyk47s__bpjG2Pdi14

Eric, Sebban. (2019). Cancer du sein triple négatif : diagnostic et traitements .consulté le 11 juin 2020 de <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/cancer-du-sein-triple-negatif-diagnostic-et-traitements/>.

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

Fisher, C. S., Ma, C. X., Gillanders, W. E., Aft, R. L., Eberlein, T. J., Gao, F., & Margenthaler, J. A. (2012). Neoadjuvant Chemotherapy Is Associated with Improved Survival Compared with Adjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Only after Complete Pathologic Response. *Annals of surgical oncology*, 19(1), 253-258. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1877-y>

Freres,P. , Collignon ,J. , Gennigens,C. ,et al . le cancer du sein «triple négatif». Med Liège 2010; 65 : 3 : 120

G

Gonçalves, H., Guerra, M. R., Duarte Cintra, J. R., Fayer, V. A., Brum, I. V., & Bustamante Teixeira, M. T. (2018). Survival Study of Triple-Negative and Non–Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 12. <https://doi.org/10.1177/1179554918790563>

GUIU née LAHAYE, Séverine. Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant. Thèse de doctorat : sciences de la vie et de la santé, Dijon, Université de Bourgogne – Franche-Comté U.F.R de médecine, 2015, 159p.

Gutierrez.C ., Schiff.R .(2011). HER 2: Biology, Detection, and Clinical Implications. *Arch Pathol Lab Med* ;135:55–62.consulté le 13/07/2020 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242418/>

H

Hajji, A., Toumi, D., Daldoul, A., Njima, M., Mhabrech, H. E., & Faleh, R. (2020). Cancer du sein traités par chimiothérapie première : Facteurs prédictifs du traitement radical (étude retrospective à propos de 72 cas). *The Pan African Medical Journal*, 36(174), Article 174. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.174.24036>

Hery M., Ramaioli T. et al. Facteurs pronostiques des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire pN0. *Oncologie* 2002 ; 2 : 255 ; 261.

Institut national du cancer. Facteurs de risque de récurrence.(cité 2013,décembre).disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque-de-recidive>.

Institut national du cancer. Les cancers du sein [Internet]. Institut national du cancer. [Cited 2015 Dec 19]. Available from : <http://www.e-cancer.fr/patients-et-proches/les-cancers/cancer-du-sein/les-maladies-du-sein/cancers-du-sein>.

Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : cancer du sein [En ligne]. Saint-Denis La Plaine ; 2010 [Cité le 08 juillet 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_lap_ksein_vd.pdf

Institut national du cancer. (s. d.).*Facteurs de risque de récurrence—Cancer du sein*. Consulté 21 septembre 2020, à l'adresse <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque-de-recidive?fbclid=IwAR1KiHWWmfJqImg8zAhfap-DphW9I5A8jDRg9IAbiDeXymEvc5RDjivwTto>

Institut national du cancer, (s. d.). *Définition récurrence*. Consulté 21 septembre 2020, à l'adresse <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/recidive?fbclid=IwAR3Wa0O615R-c0ZpN-AfMWKmxJRLm97xYphfnbyYFHL6jUM7FRs1NFRRrXM>

Iqbal.N ., Iqbal.N.(2014). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers:

J

Judith, PASSILDAS JAHANMOHAN. LES CANCERS DU SEIN AGRESSIFS : CONSÉQUENCES DE LA MÉNOPAUSE CHIMIO-INDUITE CHEZ LES FEMMES JEUNES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN NON MÉTASTATIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA RECHUTE DU CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF. Thèse l'obtention du grade de Docteur. Biologie Santé - Physiologie, Pathologie (Oncologie), Université Clermont Auvergne, 2019,34.

KALLURI, Raghu ; ZEISBERG, Michael. Fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6, 392-401.

K

KEITA,Marie Mariem. Cancer du sein chez les femmes de moins de 35ans au Mali profils épidémiologiques et histopathologiques. Thèse de doctorat en médecine, BAMAKO, université des sciences, des techniques et des technologies (USTTB), 2018, 79p.

Kennedy, C. R., Gao, F., & Margenthaler, J. A. (2010). Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy for Triple Negative Breast Cancer. *Journal of Surgical Research*, 163(1), 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.04.015>

Kroman, N., Tutt, A., Jensen, M.-B., Wohlfahrt, J., Mouridsen, H. T., Andersen, P. K., Melbye, M., & Ross, G. (2000). Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer : Population based studyCommentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. *BMJ*, 320(7233), 474-479. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7233.474>

L

La fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Cancers du sein infiltrants non métastatiques. [En ligne]. 2e édition. Montrouge, France : John Libbey Eurotext, 2001, 353p. disponible sur :

<https://books.google.dz/books?id=ninjMv6Pu30C&pg=PA79&lpg=PA79&dq=Le+grade+SB+R+cancer+du+sein+livre&source=bl&ots=o47hLKIIwj&sig=ACfU3U0QiOQvmViwgdhRunIBMrBvHphLiA&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjuyInNqsjqAhXF3oUKHUv9B1UQ6AEwC3oECAoQAQ#v=onepage&q&f=false> (consulté le 11 juillet 2020)

LE GOGNE, Aude. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire. Thèse de doctorat en pharmacie, Dijon, université de Bourgogne, 2016, 125p.

Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Chen, X., Sanders, M.E., Chakravarthy, A.B., Shyr, Y., and Pietenpol, J.A. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 121, 2750–2767.

Le sein et les hormones , dans Encyclopédie Médecine et santé, sur le site CAUSAM. Consulté le 25/06/2020. https://causam.fr/index.php/medecine-et-sante-encyclopedie/1056-le-sein-et-les-hormones?fbclid=IwAR1gNj21Inr221QA6hg6UmkYnPIYiMHsZ6HAh01LHQyk47s__bpjG2Pdi14

Lin, N. U., Vanderplas, A., Hughes, M. E., Theriault, R. L., Edge, S. B., Wong, Y.-N., Blayney, D. W., Niland, J. C., Winer, E. P., & Weeks, J. C. (2012). Clinicopathological Features, Patterns of Recurrence, and Survival Among Women With Triple-Negative Breast Cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*, 118(22), 5463-5472. <https://doi.org/10.1002/cncr.27581>

Lund, MJ., Butler, EN., Hair, BY., et al. Age/race differences in HER2 testing and in incidence rates for breast cancer triple subtypes: a population-based study and first report. *Cancer* 2010;116(11):2549-59.

M

MacMahon B, Pugh TF, Ipsen J. *Epidemiologie Methods*. Epidemiologie Methods. 1960.

Marine GEFFROY. TRAITEMENT CHIRURGICAL DES RECIDIVES MAMMAIRES APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR INITIAL DU CANCER DU SEIN Y a-t-il une

place pour un second traitement conservateur ?. These pour obtenir le grade de docteur en médecine, Nancy, UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1, 2010,52.

Maudelonde.T.(2008). Progestatifs et cancer du sein : Les récepteurs de la progestérone. [Dossier thématique]. La Lettre du Sénologue, n° 41,p06. consulté sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14612.pdf>

Mayer, IA., Abramson, VG., Lehmann, BD., Pietenpol, JA. (2014). New strategies for triple-negative breast cancer--deciphering the heterogeneity. Clin. Cancer Res. Off. J. Am.Assoc. Cancer Res. 20, 782–790.

MORERE, J-F ; PENAULT-LLORCA, F et al. Le cancer du sein. [En ligne].France : SPRINGER, 2007, 313p.disponible sur :
http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=0210E77442C604541FC95CD94E461CD5&fbclid=IwAR2Ng4OI_pUTcGufpGEN5TzA3oTe6FEmVI3ehmJTUV-KjtYLOG5N5JYXf8Q
(consulté le 24/06/2020)

N

NAMER, Moïse ; HERY, Michel ; SERIN, Daniel ; SPIELMANN, Marc ; GLIGOROV, Joseph. Cancer du sein, compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie. [En ligne]. Verlag France, Paris : Springer, 2007, 551p. Disponible sur : <https://sci-hub.tw/https://link.springer.com/book/10.1007/978-2-287-71478-8?no-access=true&page=1>
(consulté le 13 juillet 2020)

Nonneville, A. de, & Gonçalves, A. (2019). Cancers du sein triple-négatifs : Données actuelles et perspectives d'avenir. *Oncologie*, 21(1-4), 33-39. <https://doi.org/10.3166/onco-2019-0039>

O

OUTIFA,M . cancer du sein bilatéral synchrone : (à propos de 11 cas).thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, Maroc ,université sidi Mohamed Ben Abdallah ,2019,18.

Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int,2014,p02.

P

PASSILDAS JAHANMOHAN, Judith. Les cancers du sein agressif : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif.thèse de doctorat en biologie, AUVERGNE France, université Clermont-Ferrand Auvergne, 2019, 157p.

Penault-Llorca.F .,Bayol.B., Radosevic-Robin.N.(2017). Prolifération et cycle cellulaire: L'évaluation de Ki67 dans le cancer du sein : actualités. [Dossier thématique]. Correspondances en Onco-Théranostic, Vol 6(01).p17.consulté sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25292.pdf>

Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen, H., Akslen, L.A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S.X., Lønning, P.E., Børresen-Dale, A.L., Brown, P.O., and Botstein, D. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406(6797): 747–752. doi:10.1038/35021093.

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. <https://doi.org/10.21873/invivo.11594>

Priyanka Sharma, M.D Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist* 2016;21:1

ROUESSE J. cancer du sein : étape pré-thérapeutique. John Libbey Eurotext ; 2002. 156p.

S

SAGLIER J. cancer du sein : questions et réponses au quotidien. Paris : Elsevier Masson ; 2009.

Saha, P., Nanda, R. (2016). Concepts and targets in triple-negative breast cancer: recent results and clinical implications. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 8, 351–359.

STACOFFE, M. (2016). Etude de l'hétérogénéité des cancers du sein triple négatif et de l'impact de l'infiltration tumorale par les lymphocytes (TILs), des lymphocytes T CD4+, CD8+, des lymphocytes T régulateurs et des macrophages sur le pronostic de 105 patientes traitées en situation adjuvante au CHU de Tours [Université François-Rabelais]. http://www.applis.univ-tours.fr/scd/Medecine/Theses/2016_Medecine_StacoffeMarion.pdf

Staff, B. (s. d.). *Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy Survival in Triple-Negative Breast Cancer*. Consulté 9 septembre 2020, à l'adresse <https://www.uspharmacist.com/article/neoadjuvant-versus-adjuvant-chemotherapy-survival-in-triplenegative-breast-cancer>

Steward, L., Conant, L., Gao, F., & Margenthaler, J. A. (2014). Predictive Factors and Patterns of Recurrence in Patients with Triple Negative Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 21(7), 2165-2171. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3546-4>

Stockmans, G., Deraedt, K., Wildiers, H., Moerman, P., Paridaens, R. Triple-negative breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20, 614-620.

T

TADLER, M. Lésions du sein de découverte fortuite lors de mammoplasties de réduction: un échantillon histopathologique de 534 patientes. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en médecine, Genève, Université Genève, 2016,9.

Tardieu, A., Mesnard, C., Margueritte, F., Mollard, J., Lacorre, A., Aubard, Y., Deluche, E., & Gauthier, T. (2018). Récidive axillaire après prélèvement du ganglion sentinelle avant

chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 46(6), 509-513. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.05.002>

TERRAL .M.Approches thérapeutiques des cancers du sein hormonodépendants et conseil à l'officine. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, Bordeaux, U.F.R.DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES,2015,p.44

Thakur. S.S., Li .H., Chan .A.M.Y., Tudor. R., Bigras. G., Morris .D., et al. (2018) .L'utilisation de l'analyse automatisée Ki67 pour prédire les catégories de risque de récurrence d'Oncotype DX dans le cancer du sein à un stade précoce. *PLoS ONE* .13 (1): e0188983.p01.

V

VERBEKE, Stéphanie. Etude des voies de signalisation du récepteur p75NTR impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein. Thèse de doctorat en biologie. Lille, université des sciences et technologies, 2010, 160p.

W

Weymuller, V., Caille, A., Diguisto, C., Chas, M., Jourdan, M. L., Arbion, F., Body, G., & Ouldamer, L. (2019). Influence des facteurs hormonaux sur le pronostic des cancers du sein triple négatifs. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 47(5), 471-477. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.006>

Williams.C ., Lin.C-L. (2013).Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedicalscience*,7:370,p 01 .

WITTEKIND, CH ; GREENE, F.L. TNM Atlas guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes. [En ligne]. 5e Édition. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2005, 332p. Disponible sur : [file:///C:/Users/AC%20ER/Downloads/C.%20Wittekind,%20F.L.%20Greene,%20R.V.P.%20Hutter,%20L.H.%20Sobin,%20M.%20Klimpfinger,%20J.-L.%20Breau,%20G.%20des%20Guetz,%20P.%20-%20TNM-Atlas_%20Guide%20illustr%C3%A9%20de%20la%20Classification%20TNM%20%20%20pTNM%20des%20tumeurs%20malignes%20%20French%20\(2005\)%20-%20libgen.lc.pdf](file:///C:/Users/AC%20ER/Downloads/C.%20Wittekind,%20F.L.%20Greene,%20R.V.P.%20Hutter,%20L.H.%20Sobin,%20M.%20Klimpfinger,%20J.-L.%20Breau,%20G.%20des%20Guetz,%20P.%20-%20TNM-Atlas_%20Guide%20illustr%C3%A9%20de%20la%20Classification%20TNM%20%20%20pTNM%20des%20tumeurs%20malignes%20%20French%20(2005)%20-%20libgen.lc.pdf) (consulté le 10 juillet 2020)

Wu .Q., Ma. G., Deng. Y., Luo. W., Zhao. Y., Li. W., Zhou .Q. (2019). Prognostic Value of Ki-67 in Patients With Resected Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front. Oncol.*9:1068.p02.

Wu, X., Baig, A., Kasymjanova, G., Kafi, K., Holcroft, C., Mekouar, H., Carbonneau, A., Bahoric, B., Sultanem, K., & Muanza, T. (s. d.).(2016) Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. *Cureus*, 8(12). <https://doi.org/10.7759/cureus.924>

Y

Yao, H., He, G., Yan, S., Chen, C., Song, L., Rosol, T. J., & Deng, X. (2016). Triple-negative breast cancer : Is there a treatment on the horizon? *Oncotarget*, 8(1), 1913-1924.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12284>

Yu, Z-G., Jia ,C-X., Geng ,C-Z., Tang ,J-H., Zhang ,J., Liu, LY. Risk factors related to female breast cancer in regions of Northeast China: a 1:3 matched case-control population-based study. *Chin. Med. J.* 2012 mars;125(5):733–40.

Annexes

Annexe 01

Classification des tumeurs malignes du sein de l'OMS

Tumeurs épithéliales malignes
<p>Carcinomes non infiltrants (in situ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome intracanauxaire sans autre indication (SAI) • Carcinome lobulaire in situ <p>Carcinomes infiltrants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome canalauxaire infiltrant de forme commune • Carcinome canalauxaire infiltrant avec composante intracanauxaire prédominante • Carcinome lobulaire infiltrant • Autres carcinomes : mucineux (colloïde), médullaire, papillaire, tubuleux, adénoïde kystique, sécrétant (juvénile), apocrine, métaphasiques, riche en glycogène, à cellules en bague à chatons, à cellules riches en lipides, à différenciation neuro-endocrine, maladie de Paget du mamelon.
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
<p>Sarcome phyllode</p> <p>Carcinosarcome</p>
Autres tumeurs malignes
<p>Mélanome</p> <p>Angiosarcome</p> <p>Autres sarcomes (sans autre indication)</p> <p>Lymphomes.</p>
Métastases intramammaires

Annexe 02

Tumeur primaire T

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.

T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable.

- Tis : carcinome in situ

- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

(La maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur)

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

Ganglions lymphatiques régionaux pN

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

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

N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

- N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RTPCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RTPCR)

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

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

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

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

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions 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 CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Classification histopathologique pTNM

pT - Tumeur primitive

La classification histopathologique nécessite l'examen de la tumeur primitive sans tumeur macroscopique au niveau des limites de l'exérèse. Une tumeur associée à une tumeur microscopique à cette limite sera classée pT.

La classification pT correspond à la classification T. (Dans la classification pT, la taille de la tumeur mesure la composante invasive. S'il existe une grande composante in situ (4 cm) avec une petite composante invasive (0,5 cm), la tumeur est codée pT1a).

pN – Adénopathies régionales

La classification histopathologique nécessite l'exérèse et l'examen d'au moins tous les ganglions axillaires inférieurs (niveau 1). Une telle exérèse comporte en général au moins six ganglions. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint la tumeur est classé comme pN0. L'examen d'un (ou plusieurs) ganglion(s) sentinelle(s) peut être utilisé pour la classification anatomopathologique. Si la classification ne se fonde que sur la seule analyse du ganglion sentinelle non suivie d'un curage ganglionnaire axillaire, elle sera codée (sn) pour « sentinel node », p. ex., pN1(sn).

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) homolatérale(s) et/ou mammaire(s) interne(s) homolatérale(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 métastase 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 métastase 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(s) 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-claviculaires 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 catégorie pM correspond à la catégorie M. (WITTEKIND ; GREENE *et al*, 2006 2004)

Annexe 03

Nottingham pronostic index (NPI) (GALANT ; BERLIERE *et al*, 2010)

Le grade tumoral ou tumeur grade (G) auquel est attribué un score de 1-3 :
--

<ul style="list-style-type: none"> • 1 Bien différencié • 2 Modérément différencié • 3 Peu différencié 															
<p>L'envahissement ganglionnaire ou lymph node involvement (L) auquel est attribué un score de 1-3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Absence d'envahissement ganglionnaire • 2 1-3 ganglions métastatiques • 3 > 3 ganglions métastatiques 															
<p>Avec la taille tumorale exprimée en cm (S), le NPI est calculé par la formule :</p> <ul style="list-style-type: none"> • $NPI = G+L+ (S \times 0.2)$ 															
<p>Le score NPI a permis d'établir les pronostics et durées de survies suivantes :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NPI score</th> <th>pronostic</th> <th>suivie à 5 ans (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.0-2.4</td> <td>Excellent</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>2.4-3.4</td> <td>Bon</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>3.4-5.4</td> <td>Moyen</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>> 5.4</td> <td>Mauvais</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>	NPI score	pronostic	suivie à 5 ans (%)	2.0-2.4	Excellent	93	2.4-3.4	Bon	85	3.4-5.4	Moyen	70	> 5.4	Mauvais	50
NPI score	pronostic	suivie à 5 ans (%)													
2.0-2.4	Excellent	93													
2.4-3.4	Bon	85													
3.4-5.4	Moyen	70													
> 5.4	Mauvais	50													

Annexe 04

Gradation de la tumeur infiltrante. (GALANT ; BERLIERE *et al*, 2010)

A. Formation de tubules (glandes)
<ul style="list-style-type: none"> • 1 La majorité de la tumeur (>75%) forme des glandes

<ul style="list-style-type: none">• 2 10-75% de la tumeur forme des glandes• 3 Peu (<10%) ou pas de formation de glandes
B. Pléomorphisme nucléaire
<ul style="list-style-type: none">• 1 Noyaux petits, uniformes, réguliers• 2 Pléomorphisme modéré (variabilité et taille accrue)• 3 Variation marquée des noyaux
C. Comptage mitotique par 10 champs microscopiques à fort grossissement
<ul style="list-style-type: none">• 1 Faible nombres de mitoses• 2 Mitoses en nombre modéré• 3 Mitoses en nombre élevé

Résumé

Contexte et objectif : Le cancer du sein triple négatif (TNEG) est un sous type agressif de cancer du sein connu pour être chimiosensible. L'intérêt de cette étude est d'étudier les caractéristiques clinico-histologiques et thérapeutiques du cancer du sein triple négatifs et leur l'influence sur la survie globale (SG) et sur la survie sans récurrence (SSR) ainsi que la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) comparée à la chimiothérapie adjuvante (CTA) afin de voir un quelconque bénéfice de survie entre ces deux approches thérapeutiques.

Matériels et méthode : une étude rétrospective comparative a été menée du premier janvier 2012 au 31 décembre 2018 chez 730 patientes présentant un cancer du sein opérable dont 157 sont triples négatives traitées par chimiothérapie néo-adjuvante versus chimiothérapie adjuvante admises au niveau du service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer (CLCC) de la Wilaya de Sidi Bel Abbas.

Résultats : les patientes avec un cancer du sein triple négatif avaient un âge médian de 49 ans pour le groupe CTN et 51 ans pour le groupe CTA. Les aspects clinico-pathologiques montraient une différence fortement significative entre les deux groupes ($p= 0.001$). La réponse pathologique aux traitements CTN vs CTA était non significative où le grade SBR III et II étaient respectivement les plus représentés (50% vs 50.5%, $p=0.657$). Les événements de décès et de récurrence étant respectivement moins récurrents dans le groupe CTA que le groupe CTN (5.6% ,14.3% vs 18.7%,44.0% $p= 0,069$, $p=0,001$). Les patientes du groupe CTA étaient moins susceptibles de récidiver avec un effet très significatif. Les patientes qui ont reçu CTA comparées à celle du groupe CTN, sont significativement associées à un moindre risque de rechute locorégionale (3,7% vs 12%) et de métastases (15,0% vs 30%) avec $p=0.006$. Une meilleure SG et SSR a été retrouvée chez les patientes qui ont bénéficié d'une CTA (74.9 ± 1.978 vs 63.75 ± 3.198) par rapport au groupe CTN (SG : 63.7 ± 4.763 ; SSR : 34.89 ± 3.934) avec une différence significative ($p=0.034$, $p<0.001$). La SSR des tumeurs triple négative sous CTN versus CTA comparés aux autres phénotypes était respectivement (27 mois (IC95% [7.086-64.914]) vs 50 mois (IC95% [32,456-67,544])) et (63.75 ± 3.198 vs 66.67 ± 1.839).

Conclusion : nos résultats suggèrent que la chimiothérapie adjuvante pourrait représenter une bonne approche thérapeutique chez les tumeurs triple négatives en effet, elle permet d'améliorer la qualité de survie globale et sans récurrence de ces patientes.

Mots clés : cancer du sein triple négative – chimiothérapie néo-adjuvante – chimiothérapie adjuvante – rechute – survie.