الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبي

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et populaire

Ministére de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

---

Badji Mokhtar Annaba University
Faculty of Medicine
Medicine department

جامعة باجي مختار -عنابة-
كلية الطب
دائرة الطب

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Elaboré et présenté par

KESSOUAR Amina Aya **DOGHMANE Souha**

Thème :

Cancer du Sein HER2 positif : Profil épidémiologique et prise en charge thérapeutique

Jury :

- Présidente : Pr. DJEDDI Hanene
- Encadrante : Pr. BOULOUH Ibtissem
- Examinatrice : Pr. ECHCHAOUI Nadia

Année Universitaire : 2025/2026

Le Prophète ﷺ a dit :

« Celui qui emprunte un chemin à la recherche du savoir, Allah lui facilitera par cela un chemin vers le Paradis. »

.



À toutes les femmes courageusement engagées dans le combat contre le cancer,

Nous vous adressons toute notre admiration et notre profond respect pour votre force et votre courage face aux épreuves.

Qu'Allah vous entoure de paix, de patience et de réconfort.

﴿ قَسَمُ الطَّبِيب ﴾

أُقْسِمُ بِاللهِ العَظِيمِ

أ نْ أُرَاقِبَ اللهَ فِي مِهْنَتِي وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَدْوَارِهَا
فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالأَحْوَالِ،
بَاذِلَة وُسْعِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الهَلَاكِ وَالمَرَضِ وَالأَلَمِ وَالقَلَقِ
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَاتِهِمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ،
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللهِ،
بَاذلة رِعَايَتِي الطِّبِّيَّةَ لِلْقَرِيبِ وَالبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالخَاطِئِ، وَالصَّدِيقِ وَالعَدُوّ

وَأَنْ أُثَابِرَ عَلَى طَلَبِ العِلْمِ وَأُسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهُ

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي،
وَأَكُونَ أُخْتا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي المِهْنَةِ الطِّبِّيَّةِ،
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى البِرِّ وَالتَّقْوَى،

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُها تجاه الله و رسوله و المؤمنين،

وَاللهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ »

Remerciements

Avant toute chose, nous tenons à remercier **Dieu**, le Tout-Puissant, source de toute force et toute sagesse, qui nous a guidés, soutenus et accordé le courage pour mener ce travail à son terme. Sans Sa miséricorde et son soutien, l'aboutissement de ce mémoire n'aurait pas été possible.

Nous adressons également nos plus sincères remerciements à tous nos enseignants qui nous ont accompagnés tout au long de notre parcours en médecine. Grâce à leur savoir, leur dévouement, ils ont contribué à notre formation aussi bien scientifique qu'humaine. Ils resteront pour nous une véritable source d'inspiration et des modèles à suivre dans notre future carrière médicale.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre encadrante, **Pr Boulouh I**, pour son immense engagement, sa rigueur, sa disponibilité et le grand sens des responsabilités dont elle a fait preuve durant toute la réalisation de ce travail. Ses conseils avisés, son accompagnement constant et son soutien ont été d'une valeur inestimable.

Nos sincères remerciements s'adressent également à **Pr Djedi H**, médecin cheffe service d'oncologie, qui nous a chaleureusement accueillis au sein du service d'oncologie, lieu de notre étude, et qui nous fait l'honneur de présider ce jury. Nous lui sommes reconnaissants pour sa confiance, sa bienveillance et son encouragement.

Nous remercions chaleureusement **Pr Echaoui N** d'avoir accepté d'examiner notre travail et de faire partie de notre jury. Nous lui exprimons notre profond respect et notre reconnaissance.

Enfin, nous remercions l'ensemble des médecins oncologues, médecins généralistes et médecins résidents du service d'oncologie du Centre de Lutte Contre le Cancer d'Annaba pour leur accueil, et pour nous avoir permis l'accès aux données des patientes nécessaires à la réalisation de cette étude.

À toutes les personnes ayant contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de ce mémoire, nous adressons nos remerciements les plus sincères.

Dedicaces :

وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

À moi-même,

qui a su rester forte, courageuse et optimiste malgré toutes les épreuves de la vie.

Merci pour chaque effort, chaque sacrifice et chaque nuit blanche.

Je suis fière du chemin parcouru.

À celui dont je continue de porter le nom avec fierté ....Tout ce que j'ai accompli aujourd'hui porte en lui cette volonté profonde de te faire honneur... Cette réussite est aussi la tienne.

À MA MERE DJAZOULI FATMA ,cette femme extraordinaire qui a fait de mes rêves une priorité avant les siens,

Tu as toujours été ma force quand je faiblissais, mon refuge dans les périodes de doute et la lumière qui m'a aidée à avancer.

Aucun mot ne pourra réellement exprimer tout ce que je ressens pour toi.

Merci pour ton amour immense, tes sacrifices silencieux, tes prières, ta patience et ta présence dans chacun des moments difficiles de ma vie.

Merci de m'avoir toujours choisie avant toi-même.

Tout ce que je suis aujourd'hui te revient Si .

À MON PERE KAMEL , Merci pour ton soutien, ta confiance et ta présence qui m'ont toujours donné la force d'avancer.

Je suis fière de tout ce que tu représentes pour moi.

merci pour ta présence, ton soutien et ta bienveillance au quotidien.

Merci pour tout ce que tu m'as apporté au fil des années.

À MON FRERE KESSOUAR ABDERRAOUF, mon premier soutien, mon repère et l'une des personnes les plus précieuses de ma vie ; Merci d'avoir toujours été présent dans mes moments de doute comme dans mes réussites.

Avoir un frère comme toi est une force que peu de personnes ont la chance de connaître.

À MES PETITS MOHAMED, MEHDI et DJANA ; vous avez grandi au milieu de mes années d'efforts, de stress et de fatigue, et malgré votre jeune âge, vous avez fait partie de cette aventure bien plus que vous ne l'imaginez.

Si j'ai toujours voulu devenir une meilleure version de moi-même, c'est aussi pour vous laisser une image dont vous pourrez être fiers un jour.

À l'âme de **MA GRAND-MERE ZIOUECH DAOU**, ton absence n'a jamais effacé ta présence dans nos cœurs ni le souvenir que tu as laissé derrière toi. Malgré ton départ, je souris toujours en repensant à l'amour que tu portais au savoir, à la réussite et à l'ambition.

À MES GRANDS-PARENTS KESSOUAR ABLA ET KESSOUAR MEBAREK , Vous avez toujours été une partie essentielle de la personne que je suis devenue aujourd'hui. Merci pour votre présence, votre douceur et toutes les valeurs que vous m'avez transmises au fil des années..

À MON ONCLE MOHAMED ET MES TANTES , AZIZA, HOURIA et FATIMA

Peu de personnes ont la chance d'être entourées d'un amour aussi vrai et aussi précieux que le vôtre , vous avez occupé dans ma vie une place bien plus grande que les mots ne peuvent décrire.

MERCI pour Votre présence, votre attention et votre manière de croire en moi qui m'ont toujours donné une force particulière .

À MES CHERES COUSINES ,BOUTHAINA , IMEN, SAFIA , Vous faites partie des personnes qui ont accompagné les plus belles étapes de ma vie ; Malgré le temps qui passe, certaines âmes restent liées d'une manière que les années ne peuvent ni changer ni effacer. Merci d'avoir été une partie de mes souvenirs.

À MES COPINES ,MAROUA MECHAIRIA , SOUHA DOGHMANE , MALEK KENOUNI , NESRINE MESIOUGHI , ABIR MERAH , AHLEM NACER ,

À celles qui ont su transformer les journées difficiles en souvenirs plus doux, Merci d'avoir été là chaque fois que j'avais besoin d'une personne pour me soutenir et d'un cœur sincère pour me conseiller. Votre présence, votre tendresse et votre fidélité ont été une véritable source de réconfort tout au long de ce parcours. Je vous porterai toujours avec affection dans mon cœur.

À MARAM KERNANI , AMINA BOUTERAA , ZOHOUR CHABIRA , SOUMAYA DJELOUAH , MANEL BOUAROURI , KHAOULA SALAOUATCHI

Même si le temps passé à vos côtés a été court, il a suffi pour laisser de très beaux souvenirs dans mon cœur.
Merci pour votre présence, votre générosité et votre soutien précieux. Vous avez toujours su tendre la main au bon moment, avec une attention et une bienveillance qui rappellent celles de grandes sœurs.

À ma chère encadrante,**Pr.BOULOUH** , Votre soutien et votre gentillesse resteront gravés dans ma mémoire avec beaucoup de respect et de reconnaissance.
Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre patience, votre disponibilité et votre précieux accompagnement tout au long de ce travail.

À **mes enseignants**, à **l'Académie Jil Tarjiih**, à ses enseignants, ses amis, ainsi qu'à toutes les personnes que je n'ai pas citées, mais qui ont contribué de près ou de loin à ce parcours,
je tiens à vous adresser mes sincères remerciements

merci pour tout ce que vous avez apporté à mon histoire, de près ou de loin.

AMINA KESSOUAR .

À ma très chère mère, Labiba Kherouf

À celle qui a illuminé nos vies par sa tendresse, sa patience et son immense générosité.

Tu nous as tout donné, l'amour sans limite, la présence rassurante, le soutien silencieux dans les jours difficiles et la force de continuer lorsque tout semblait lourd. Dans nos peines comme dans nos joies, tu as toujours été là, le cœur ouvert et les bras tendus.

Ton affection a apaisé nos blessures, tes prières ont accompagné chacun de nos pas, et ton sourire a été une lumière dans les moments les plus sombres.

Si aujourd'hui j'arrive au bout de ce chemin, c'est parce que tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même.

À mon cher père, Rachid DOGHMANE

Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et mon profond respect envers toi. Tu as consacré ta vie, tes efforts et tes sacrifices à notre éducation, portant toujours en toi ce rêve de me voir devenir médecin.

Par ton soutien, ta patience et ton courage, tu m'as appris la valeur du travail, de la dignité et de la persévérance. Tu m'as guidée sur le chemin du savoir et tu m'as transmis des principes et des valeurs qui resteront à jamais ma plus grande richesse.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices, de tes prières et de ta confiance en moi.

Puisse Dieu te préserver et te récompenser pour tout ce que tu as fait pour moi.

À **mes sœurs Lina et Hanine et mon frère Adem**, vous m'avez toujours soutenue à toutes les étapes difficiles, votre encouragement était une source d'espoir et de détermination.

À **ma très chère grand-mère Yamina**, à toi qui m'as toujours entourée d'un amour sincère et inconditionnel,

À toi dont la tendresse et la générosité ont rempli mon cœur depuis mon enfance, que dieu te protège et t'accorde une longue belle vie.

À la mémoire de mes grands-parents, Mohamed, Ammar et Khadoudja, votre sagesse et votre bienveillance ont marqué mon existence et continuent encore aujourd'hui d'éclairer mon chemin. Puisse Dieu vous accueillir dans Son infinie miséricorde et vous accorder les plus hautes demeures du Paradis.

À ma très chère enseignante Souad Ouhocine, Il est difficile de traduire par de simples phrases toute la reconnaissance et l'estime que je vous porte. Votre présence dans mon parcours a été une véritable grâce. Vous m'avez entourée d'une affection rare, d'une générosité de cœur qui m'ont profondément marquée, Puisse Dieu vous combler de paix, de lumière et de bénédictions pour tout le bien que vous avez apporté autour de vous.

À mes cheres amies, Khaoula Salaouatchi, Takoua Nouara, Abir Merah, Amina Djebiha, Amina Kessouar et Zina Ghedjati

Avec qui j'ai partagé le long et exigeant chemin de la médecine, Votre présence a rendu les jours les plus lourds plus légers, et les moments de doute plus supportables. À vos côtés, les révisions semblaient moins interminables, et les épreuves moins solitaires. Nous avons traversé ensemble les nuits de travail, les périodes de fatigue et les instants de stress, mais aussi les petits moments de rire et de répit qui redonnaient souffle et courage, Que nos chemins continuent à avancer avec la même bienveillance et que chacun de nous trouve la réussite qu'il mérite.

À la mémoire de Tata Saliha, *Tu m'as appris, par ta simple manière d'être, qu'un seul cœur peut suffire à aimer beaucoup, à soutenir sans compter et à accueillir chacun avec la même chaleur. Puisse Dieu t'accorder Sa miséricorde et t'ouvrir les portes de Son Paradis.*

Une pensée particulière est adressée **à l'Académie de Jil Tarjih** *, ainsi qu'à ses enseignants et amis, pour l'environnement éducatif profondément enrichissant qu'elle offre, fondé sur la transmission des valeurs humaines et morales. Leur accompagnement chaleureux et les principes qu'ils m'ont inculqués constituent un héritage précieux qui continuera à guider mon parcours personnel et professionnel tout au long de ma vie.*

Aux membres de ma famille, mes enseignants, mes amis et toutes les personnes, *de près ou de loin, qui ont cru en moi, m'ont encouragée ou simplement accompagnée par un mot, un geste ou une attention, je vous adresse ma profonde reconnaissance.*

Ce travail est le fruit d'un chemin parcouru ensemble, car aucune réussite ne s'accomplit seule.

DOGHMANE Souha

Sommaire :

INTRODUCTION : 1

CHAPITRE I : Généralités sur la glande mammaire

1. Anatomie du sein : 3

1.1 Situation du sein : 3

1.2 Structure du sein : 3

1.3 Vascularisation du sein : 5

1.3.1 Vascularisation artérielle : 5

1.3.2 Drainage veineux : 5

1.4 Drainage lymphatique du sein 6

2. Histologie de la glande mammaire : 7

2.1 Structure histologique de base : 7

2.2 Caractéristiques immunohistochimiques : 8

3. Physiologie de sein : 9

3.1 Développement et maturation physiologique de la glande mammaire *:* 9

3.2 Expression des récepteurs hormonaux dans la glande mammaire *:* 9

3.3 Rôle des œstrogènes et de la progestérone dans la prolifération mammaire : 10

3.4 Lactation : 10

3.5. Implications physiopathologiques : 11

CHAPITRE II : Généralités sur le cancer du sein

1. Epidémiologie du cancer du sein : 13

1.1 Dans le monde : 13

1.2 En Algérie : 14

2. Les facteurs de risque du cancer du sein : 14

2.1 L'âge : 14

2.2. Les facteurs reproductifs : 15

2.3 Les facteurs hormonaux : 15

2.4 Les facteurs génétiques : 15

2.5 Les facteurs comportementaux : 16

2.6 Autres facteurs de risque : 17

3.2 Mécanismes de la carcinogénèse : 18

3.3 Rôle du récepteur HER2 dans la tumorigénèse mammaire : 19

CHAPITRE III :Diagnostic de cancer du sein
1. Examen clinique 22
1.1. Circonstances de découverte 22
A. Examen clinique : 22
a) Anamnèse : 22
b) Examen physique : 22
2. Examen paraclinique : 23
2.1 Imagerie mammaire : 23
2.1.1 Mammographie : 23
2.1.3 Autres techniques d'imagerie : 26
2.2 Étude anatomopathologique du sein : 26
2.2.1 Classification et indications : 26
2.2.2 Modalités et techniques de prélèvement : 26
2.2.3 Conditions pré-analytiques : 27
2.2.4 Analyse histopathologique et morphologique : 27
2.3 Étude immunohistochimique et moléculaire : 28
2.3.1 Récepteurs hormonaux (RE, RP) : 28
3. Bilan d'extension : 29
3.2 Recherche de métastases à distance : 29
CHAPITRE IV: Classification du cancer du sein
1. Types histologiques : 31
1.1. Carcinome In Situ : 31
a- Le Carcinome canalaire in situ CCIS : 31
b- Carcinome lobulaire in situ CLIS : 32
1.2 Carcinomes infiltrants (invasifs) : 33
2. Grade Histopronostique SBR : 34
3 . Classification moleculaire du cancer de sein : 34
4. Classification Clinique-Anatomique (Système TNM) 35
4.1 Du TNM anatomique au Stade Pronostique : 35
4.2.1 Les paramètres du stade pronostique : 35
4.2.2 Impact du statut HER2 sur la stadification : 35
4.2.3 Intérêt clinique : 36

CHAPITRE V : Traitement du cancer du sein HER2+ localisé
1. Traitement loco-régionale :.....38
1.1 La chirurgie :.....38
1.1.1 La chirurgie conservatrice :.....38
1-1-2 La chirurgie radicale :.....38
1.1.3 La chirugie axillaire :.....39
1.2 La radiothérapie :.....40
1.2.1 Radiothérapie adjuvante :.....40
1.2.2 Radiothérapie néoadjuvante :.....42
2. Traitement systémique :.....43
2.1 Traitement spécifique :.....43
2.1.1 La chimiothérapie :.....43
2.1.2 Hormonothérapie :.....44
2.1.3 Hormonothérapie dans le cancer du sein :.....44
Indications de l'hormonothérapie :.....44
Classes thérapeutiques.....44
1. Tamoxifène.....44
2. Inhibiteurs de l'aromatase :.....45
3. Suppression ovarienne.....45
Suivi des patientes sous hormonothérapie.....46
2.1.3 La thérapie ciblée :.....46
2.1.3 Les thérapies ciblées antiHER2 utilisées dans le cancer du sein localisé :.....49
2.2 Les traitements symptomatiques et non spécifiques :.....52
3. Stratégie thérapeutique :.....53
CHAPITRE VI : Surveillance, Pronostic et survie
1. Surveillance :.....55
1.1 Objectifs :.....55
1.2 Modalités du suivi :.....55
2. Pronostic et survie :.....57
CHAPITRE VII: Dépistage du cancer du Sein HER2+
1. Dépistage du cancer du sein :.....59
1.1 Objectifs et intérêt du dépistage :.....59
1.2. Méthodes de dépistage :.....59
1.3 Stratégies de dépistage selon le niveau de risque :.....60

1.4 Particularités du dépistage du cancer du sein en Algérie : 60
2. Prevention du cancer du sein : 62
2.1. Prévention primaire : 62
2.2 Prévention secondaire : 63
2.3 Prévention tertiaire : 63
Partie pratique
I.INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE 66
II. OBJECTIFS 66
III. MÉTHODES 66
1. Type d'étude 66
2. Cadre de l'étude 66
3. Population et période d'étude 66
4. Critères d'inclusion 67
5. Critères d'exclusion 67
6. Recueil des données 67
7. Variables étudiées 67
8. Analyse statistique 67
IV. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES 67
V. RÉSULTATS ATTENDUS 68
Résultats
I.Les données sociodémographiques des patientes : 70
II. Caractéristiques clinique de la population de l'étude : 78
IV. Etude des données anatomopathologiques et immunohistochimiques : 85
III. Traitement : 91
IV . Évolution et toxicités 101
Discussion
1-Forces et limites de l'étude 104
2. Profil épidémiologique des patientes : 104
3. Présentation clinique et circonstances diagnostiques : 106
4. Données radiologiques : 107
5. Caractéristiques anatomopathologiques et biologiques : 107
6. Discussion thérapeutique 108
7. Toxicité et tolérance thérapeutique : 109
8. Évolution et pronostic : 109

9. Perspectives et recommandations :.....110
Conclusion.....111

Liste des acronymes et abreviations

ACR : American College of Radiology
ADCC : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ADP : Adénopathie
AICC / AJCC : American Joint Committee on Cancer
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ATCD : Antécédent
BIRADS / BI-RADS : Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1/2 : Breast cancer gene 1 et 2
CAP : College of American Pathologists
CCI : Carcinome canalaire infiltrant
CCIS : Carcinome canalaire in situ
CCR7 : C-C chemokine receptor type 7
CDK : Cyclines dépendantes des kinases
CII : Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS : Carcinome lobulaire in situ
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CIN : Néoplasie intra-épithéliale
CO : Contraceptifs oraux
DIEP : Lambeaux musculo-cutanés ou cutanéo-graisseux
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EUSOMA : European Society of Breast Cancer Specialists
FISH : Hybridation in situ par fluorescence
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HP : Trastuzumab + Pertuzumab
HR : Récepteurs hormonaux
HTA : Hypertension artérielle
IA : Inhibiteur de l'aromatase
IgG : Immunoglobuline G
IHC : Immunohistochimie
INCa / NCI : Institut National du Cancer
INRS : Institut national de recherche et de sécurité
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LH : Luteinizing Hormone
MAPK : Voie de la protéine kinase activée par mitogène
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
OMS : Organisation mondiale de la santé
PET scan / TEP : Tomographie par émission de positons
PID : Pneumopathie infiltrative diffuse
PPH3 : Phosphohistone H3
RCP : Réunion de concertation multidisciplinaire
RE : Récepteurs aux œstrogènes
RH : Récepteurs hormonaux

RP : Récepteurs à la progestérone
SBR : Scarff-Bloom-Richardson
TA : Docétaxel – Adriamycine
TC : Traitement conservateur
TC : Docétaxel – Cyclophosphamide
TCH : Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab
TCHP : Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab
TH : Docétaxel + Trastuzumab
THP : Docétaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
THS : Traitement hormonal substitutif
TMN : Tomosynthèse mammaire numérique
TNM : Tumeur – Nodule – Métastase
TP : Trastuzumab + Pertuzumab
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
USA : United States of America

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie macroscopique du sein : coupe sagittale et dissection antérolatérale montrant le parenchyme mammaire, les lobules glandulaires, les canaux galactophores, le tissu adipeux, les ligaments suspenseurs de Cooper et les rapports avec la paroi thoracique.
Figure 2 **:** Vascularisation et innervation du sein illustrant les branches de l'artère thoracique interne, de l'artère axillaire, les nerfs intercostaux et leurs rapports avec les muscles thoraciques et la paroi thoracique.
Figure 3 **:**Drainage lymphatique du sein montrant les réseaux lymphatiques mammaires et leur drainage vers les ganglions axillaires (antérieurs, postérieurs, latéraux, centraux et apicaux) ainsi que vers les ganglions mammaires internes

Figure 4 : Histologie du lobe et lobule mammaire (TC : Tissu conjonctif)

Figure 05 : Immunohistochimie du sein

Figure 6. Représentation schématique des hormones impliquées dans le développement de la glande mammaire (adapté d'après Laud K., 1999), tirée de

Figure 07 : incidence du cancer du sein dans le monde en 2022

Figure 8 : L'incidence et le taux de mortalité par cancer chez la femme en algérie

Figure 9 : Mécanismes de signalisation des récepteurs aux œstrogènes dans le cancer du sein

Figure 10 : Activation des voies PI3K/AKT et MAPK par HER2 dans le cancer du sein
Figure 11 : Vue MLO (oblique médiolatérale) normale des deux seins

Figure 12 : Grossissement localisé d'une mammographie montrant deux petites masses spiculées adjacentes et interconnectées

Figure 13 : Mammographie craniocaudale agrandie montrant des calcifications linéaires ramifiées à distribution segmentaire ; fortement évocatrices d'un carcinome, et leur aspect linéaire ramifié suggère une lésion canalaire

Figure 14 : Histologique du carcinome canalaire du sein : de la forme in situ à la forme infiltrante

Figure 15 : Aspect histologique du carcinome lobulaire in situ (CLIS) Source

Figure 16 : Arbre décisionnel de la chirurgie axillaire

Figure 17 : Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie

Figure 18 : Evolution temporelle des thérapies ciblées dans le cancer du sein.

Figure 19 : Cancers du sein HER2+ : traitement néoadjuvant

Figure 20 : Traitement adjuvant post néoadjuvant

Figure 21 : Répartition des patientes selon leur âge.
Figure 22 : Répartition des patientes selon leurs profession
Figure 23 : Répartition des patientes selon leurs habitats.
Figure 24 : Répartition des patientes selon leur statut matrimonial.
Figure 25 : Antécédents personnel de cancer du sein chez les patientes.

Figure 26 : Répartition des patientes selon leurs pathologies associées.
Figure 27 : Antécédents familiaux de cancer du sein chez les patientes.
Figure 28 : Répartition des patientes selon leurs ménarches
Figure 29 : Répartition des patientes selon leurs statuts ménopausiques
Figure 30 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménopause.
Figure 31 : Répartition des patientes selon leur parité
Figure 32 : Répartition des patientes selon l'âge de la 1ere grossesse.
Figure 33 : Répartition des patientes selon l'allaitement.
Figure 34 : Répartition des patientes selon la prise d'une contraception orale.
Figure 35 : Répartition des patientes selon le mode de révélation du cancer.
Figure 36 : Répartition des patientes selon le mode de découverte du nodule.
Figure 37 : répartition des patientes selon la topographie de la tumeur.
Figure 38 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur au niveau du sein
Figure 39 : caractère bifocal de la tumeur.
Figure 40 : Répartition de T des patientes selon la classification cTNM.
Figure 41 : Répartition de N des patientes selon la classification cTNM.
Figure 42 : Répartition des patientes selon le stade clinique.
Figure 43 : Répartition des patients selon la taille tumorale mammographique.
Figure 44 : Répartition des patientes selon la classification BI-RADS
Figure 45 : Répartition des patientes selon la réalisation d'une IRM mammaire
Figure 46 : Répartition des patientes selon l'obtention de PCR
Figure 47 : répartition des patientes selon la classification pTNM
Figure 48 : Répartition des patientes selon l'indication du traitement néoadjuvant
Figure 49 : Répartition des patientes selon le moment de la chirurgie
Figure 50 : Répartition des patientes selon le type de la chirurgie
Figure 51 : Répartition des patientes selon la gestion ganglionnaire axillaire.
Figure 52 : Repartition des patientes selon le schéma thérapeutique en néoadjuvant
Figure 53 : Répartition des patientes selon l'administration de TRASTUZUMAB en néoadjuvant
Figure 54 : Répartition des patientes selon l'administration de TRASTUZUMAB en neoadjuvant
Figure 55 : Paramètres descriptifs de la durée du traitement néoadjuvant
Figure 56 : Répartition des patientes selon l'administration du trastuzumab adjuvant
Figure 57 : Répartition des patientes selon la durée totale du traitement anti-HER2
Figure 58 : Répartition des patientes selon la molécule utilisée en cas de non pCR
Figure 59 : Repartition des patientes selon la diminution du FEVG
Figure 60 : Répartition des patientes selon l'arrêt ou l'adaptation du traitement
Figure 61 : Répartition des patientes selon la neutropénie.
Figure 62 : Répartition des patientes selon leur devenir au dernier suivi

Listes des tableaux

Tableau 01 : Répartition des patientes selon leurs professions
Tableau 02 : Répartition des patientes selon leur habitat.
Tableau 03 : Répartition des patientes selon la présence d'un antécédent personnel de cancer du sein
Tableau 04 : Répartition des patientes selon leurs pathologies associées
Tableau 05 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux du cancer du sein
Tableau 06 : répartition des patientes selon la présence d'un antécédent familial de cancer de l'ovaire ou autre cancer associé.
Tableau 07 : Répartition de T des patientes selon la classification cTNM
Tableau 08 : Répartition des patientes selon le type histologique, le grade de nottingham et la présence d'emboles vasculaires préopératoires
Tableau 09 : Répartition des patientes selon le statut hormonal, le Ki-67 pré-thérapeutique et le statut HER2 préopératoire
Tableau 10 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.
Tableau 11 : Répartition selon les données anatomopathologiques de la pièce chirurgicale
Tableau 12 : Répartition des patientes selon le statut immunohistochimique et le Ki-67 post opératoire
Tableau 13 : Répartition selon le statut des récepteurs hormonaux de la pièce chirurgicale.
Tableau 14 : Répartition des patientes selon l'obtention de PCR
Tableau 15 : Paramètres descriptifs du délai entre le diagnostic et la prise en charge.
Tableau 16 : Paramètres descriptifs de la durée du traitement néoadjuvant
Tableau 17 : Répartition des patientes selon la durée totale du traitement anti-HER2
Tableau 18 : Répartition des patientes selon la molécule utilisée en cas de non pCR
Tableau 19 : Repartition des patientes selon l'indication de la radiothérapie
Tableau 20 : Paramètres descriptifs du délai entre la chirurgie et la radiothérapie
Tableau 21 : Répartition des patientes selon l'indication de l'hormonothérapie

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION :

Le cancer du sein constitue actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme à l'échelle mondiale et représente un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence élevée, de son impact psychologique et socio-économique, ainsi que de sa mortalité importante. Parmi les différents sous-types moléculaires, le cancer du sein HER2 positif occupe une place particulière du fait de son comportement biologique agressif et de son évolution potentiellement défavorable en l'absence d'un traitement adapté.

La surexpression du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) est observée dans environ 15 à 20 % des cancers du sein. Ce sous-type est caractérisé par une prolifération tumorale importante, un risque accru de récidive et une évolution plus rapide comparativement aux autres sous-types moléculaires. Cependant, l'introduction des thérapies ciblées anti-HER2, notamment le trastuzumab, le pertuzumab et plus récemment le TDM1, a permis une amélioration significative du pronostic et de la survie des patientes.

La prise en charge du cancer du sein HER2 positif repose actuellement sur une stratégie thérapeutique multidisciplinaire associant chirurgie, chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie et hormonothérapie selon les caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques de chaque patiente.

En Algérie, les données relatives au profil épidémiologique et aux modalités thérapeutiques du cancer du sein HER2 positif demeurent limitées, notamment au niveau régional. Dans ce contexte, la réalisation d'études descriptives locales apparaît indispensable afin de mieux caractériser les patientes prises en charge et d'évaluer les pratiques thérapeutiques utilisées dans notre contexte hospitalier.

Ainsi, la présente étude a pour objectif d'étudier le profil épidémiologique, anatomopathologique et thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif suivies au Centre de Lutte Contre le Cancer d'Annaba.

CHAPITRE I :

Généralités sur la glande mammaire

1. Anatomie du sein :

Le sein est une glande exocrine et un organe accessoire de la peau, dont la fonction principale est la sécrétion du lait. Il est présent chez les deux sexes, mais atteint un développement fonctionnel et morphologique maximal chez la femme, notamment après la puberté et durant la grossesse.

L'anatomie du sein comprend plusieurs composantes essentielles : le tissu glandulaire, le tissu adipeux, le tissu conjonctif, les ligaments suspenseurs, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que l'innervation du mamelon et de l'aréole. La connaissance précise de ces structures est indispensable pour comprendre les processus physiologiques et les pathologies mammaires.

1.1 Situation du sein :

Le sein est situé dans le fascia superficiel de la partie antéro-supérieure de la paroi thoracique, en regard des muscles grand pectoral et dentelé antérieur de part et d'autre du sternum et en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situe en regard ou en dessous du 4ème espace intercostal. La limite inférieure du sein est nette, est le sillon inframammaire. La limite supérieure moins nette est la ligne supra-mammaire (1) Le sein se prolonge dans le quadrant supéro-latéral vers le creux axillaire sous la forme de la queue axillaire du sein (queue de spence), région où survient une proportion élevée de tumeurs mammaires. (2)

1.2 Structure du sein :

- La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire :

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole. Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle. Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant. En période de repos, hors grossesse et allaitement, ils sont habituellement comblés de kératine. Les variations de forme du mamelon sont nombreuses :

- Mamelon plat ou court
- Mamelon invaginé mais érectile lors de la contraction du muscle aréolaire
- Mamelon ombiliqué non érectile
- Plusieurs variations de largeur et de volume.

L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmentée. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse, sont plus volumineuses et plus nombreuses : les tubercules de Montgomery.
La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper.

- La glande mammaire :

Il s'agit d'une glande exocrine de masse et de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'acinus ou alvéole. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande.
Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire ou canal de troisième ordre.
Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre)

Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre.
Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon

- Le tissu adipeux et conjonctif :

Le tissu adipeux mammaire, étroitement associé au tissu glandulaire, détermine principalement le volume du sein, sans influencer la production ni la qualité du lait. Il est organisé en deux couches graisseuses.
La couche antérieure pré glandulaire, absente au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, est subdivisée par des travées conjonctives, les ligaments de Cooper, qui unissent la peau à la glande.
La couche postérieure, délimitée par le fascia superficiel, est séparée de l'aponévrose du muscle grand pectoral par du tissu conjonctif, permettant la mobilité de l'ensemble peau–glande–graisse sur le muscle sous-jacent. (3)

- Les moyens de fixité du sein :

Les moyens de fixité du sein sont représentés par les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, et les ligaments suspenseurs du sein (ligaments de Cooper) qui s'étendent du derme cutané jusqu'au fascia pectoral et assurent le soutien du sein. En cas d'envahissement carcinomateux de ces ligaments, ceux-ci peuvent se raccourcir, entraînant un aspect de capitons cutanés ou une inversion du mamelon. (4)

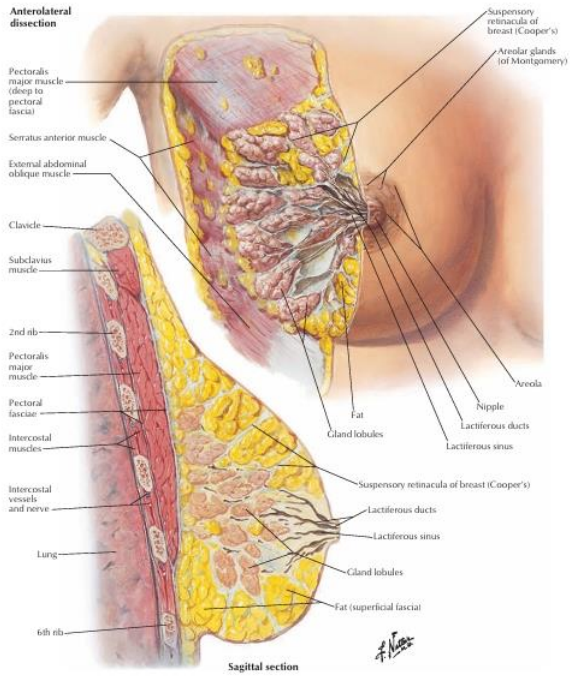


Figure 1 :Anatomie macroscopique du sein : coupe sagittale et dissection antérolatérale montrant le parenchyme mammaire, les lobules glandulaires, les canaux galactophores, le tissu adipeux, les ligaments suspenseurs de Cooper et les rapports avec la paroi thoracique.
(5)

1.3 Vascularisation du sein :

1.3.1 Vascularisation artérielle :

La vascularisation artérielle provient de trois troncs artériels :

- L'artère thoracique interne: artère principale issue de la subclavière ; aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- L'artère axillaire: vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses branches collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure.
- L'artère thoraco-acromiale: donne des rameaux thoraciques
- Les artères intercostales : se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds : qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
- Des rameaux superficiels : ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux la vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie.

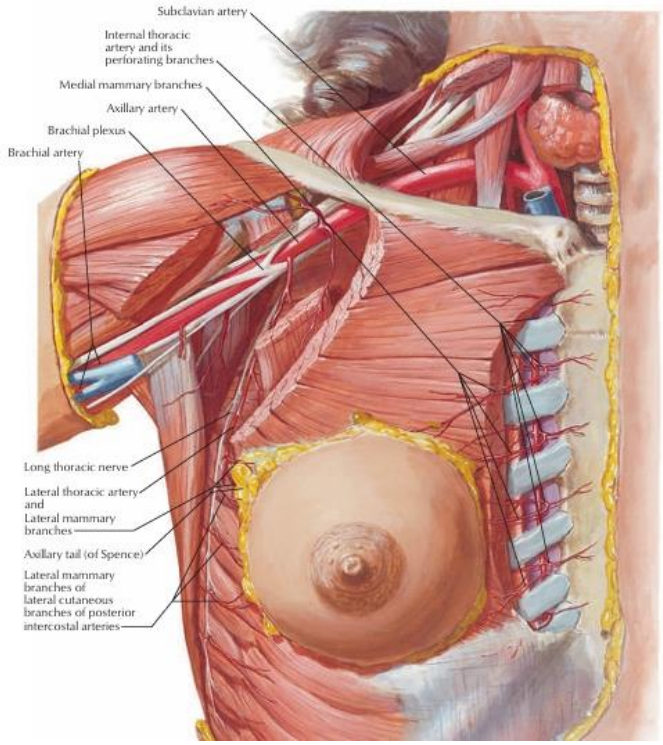


Figure 2 : Vascularisation et innervation du sein illustrant les branches de l'artère thoracique interne, de l'artère axillaire, les nerfs intercostaux et leurs rapports avec les muscles thoraciques et la paroi thoracique. (5)

1.3.2 Drainage veineux :

- Le réseau veineux profond assure un drainage vers :

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

- Le réseau superficiel péri-aréolaire et périmamelonnaire constitue le réseau de Haller.
  Particulièrement visible chez la gestante et la lactante.
  Tributaire des veines superficielles des régions voisines (6)

1.4 Drainage lymphatique du sein :

Le sein comporte plusieurs plexus lymphatiques communicants (circonaréolaire, périlobulaire, interlobulaire) convergeant vers le plexus sous-aréolaire profond, point central du drainage.

- Drainage lymphatique du quadrant latéral :

Plus de 75 % de la lymphe se draine vers les ganglions axillaires puis infra- et supraclaviculaires, rejoignant le tronc lymphatique sous-clavier. Le reste (≈ 25 %) passe par les ganglions interpectoraux, delto-pectoraux, supraclaviculaires et cervicaux profonds.

- Drainage lymphatique du quadrant médial :

La lymphe se draine principalement vers les ganglions parasternaux puis vers le tronc broncho-médiastinal, avec possibilité de drainage vers le sein controlatéral.

- Drainage lymphatique du quadrant inférieur :

La lymphe se draine vers les ganglions de la partie supérieure de l'abdomen, notamment phréniques inférieurs. (7)

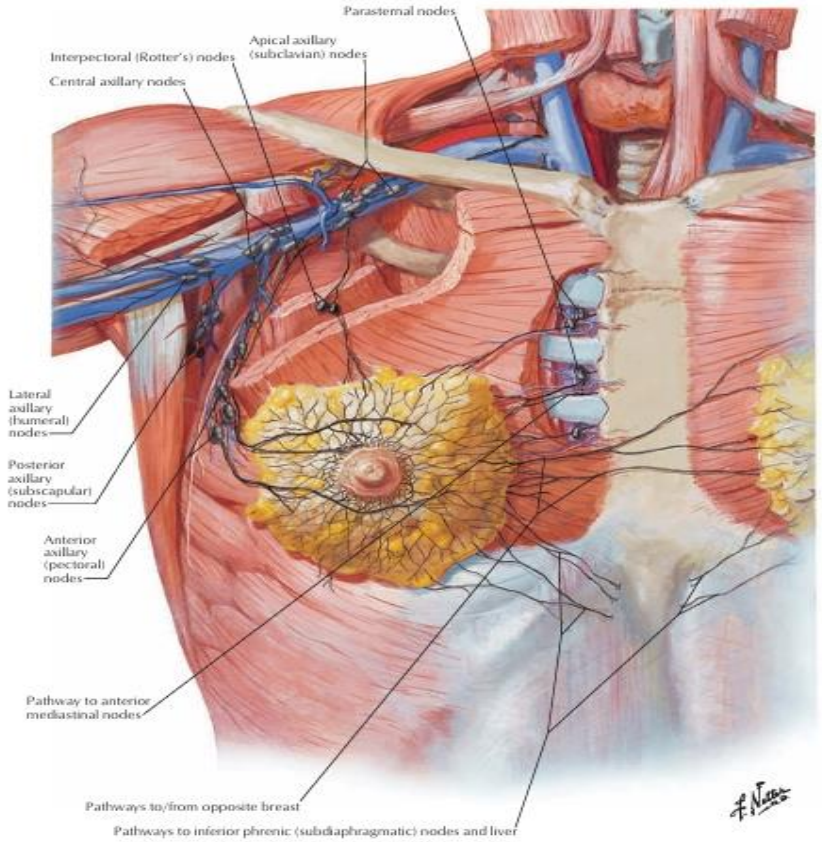


Figure 3 : Drainage lymphatique du sein montrant les réseaux lymphatiques mammaires et leur drainage vers les ganglions axillaires (antérieurs, postérieurs, latéraux, centraux et apicaux) ainsi que vers les ganglions mammaires internes.
(5)

1.5 Innervation du sein :

Les nerfs du sein proviennent des branches des 4e, 5e et 6e nerfs intercostaux et contiennent des fibres sensitives qui innervent les muscles lisses du mamelon et les vaisseaux sanguins.

L'innervation sensitive du mamelon et de l'aréole est complète et comprend à la fois des fibres autonomes et sensitives.

Le complexe mamelon-aréole est principalement innervé par la branche cutanée latérale du 4e nerf intercostal, qui pénètre dans la partie postérieure du sein au niveau de l'intersection de l'espace intercostal 4 et du muscle grand pectoral.

Le nerf se divise en cinq faisceaux : un se dirige vers le mamelon, deux se dirigent vers le sommet, et deux branches inférieures respectivement sur le côté.

L'innervation du corpus mammae est essentiellement autonome, avec une contribution sensorielle limitée. Aucune fibre parasympathique ou cholinergique n'innerve le sein, et aucun ganglion n'est observé dans le tissu mammaire. (8)

- Glande mammaire chez l'homme :

Le sein chez l'homme est rudimentaire et ne comporte que de petits canaux, souvent constitués de cordons cellulaires, qui ne s'étendent normalement pas au-delà de l'aréole. Le cancer du sein peut également survenir chez l'homme.(4)

2. Histologie de la glande mammaire :

2.1 Structure histologique de base :

La glande mammaire est une glande exocrine tubulo-alvéolaire composée d'acini sécrétoires et de canaux galactophores, organisés en lobes et lobules au sein d'un tissu conjonctif cellulo-graisseux.

Architecture des différents éléments :

Elle comprend 15 à 25 lobes indépendants, chacun drainé par un canal galactophore s'abouchant au mamelon après formation des sinus lactifères. Chaque lobe est divisé en 20 à 40 lobules constitués de tubulo-alvéoles (acini) et de canaux intralobulaires, inclus dans un stroma conjonctif. Les lobules se drainent vers des canaux interlobulaires puis vers le canal principal.

L'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL) :

L'UTDL correspond à l'ensemble canaliculaire se terminant par les acini, entouré de tissu conjonctif. Sensible aux variations hormonales, elle constitue le site principal de développement des lésions mammaires bénignes et malignes.

Sur le plan histologique : formations glandulaires et conjonctives

Formation glandulaires (les acini mammaires) :

Les acini sont des structures sécrétrices tapissées d'un épithélium simple comprenant des cellules sécrétrices, des cellules basales peu différenciées et des cellules myoépithéliales reposant sur la membrane basale.

Les canaux excréteurs :

Les canaux intralobulaires sont bordés d'un épithélium cubique avec cellules myoépithéliales. Les canaux interlobulaires présentent un épithélium prismatique, tandis que les canaux collecteurs interlobaires sont tapissés d'un épithélium cylindrique, devenant malpighien au niveau des sinus et s'ouvrant par les pores du mamelon.

Les formations conjonctives :
Le tissu conjonctif intralobulaire est riche en fibres fines, fibrocytes, capillaires, lymphatiques et fibres nerveuses. Le tissu interlobulaire est plus dense, riche en collagène, vaisseaux et adipocytes, formant le support structural de la glande.(9)

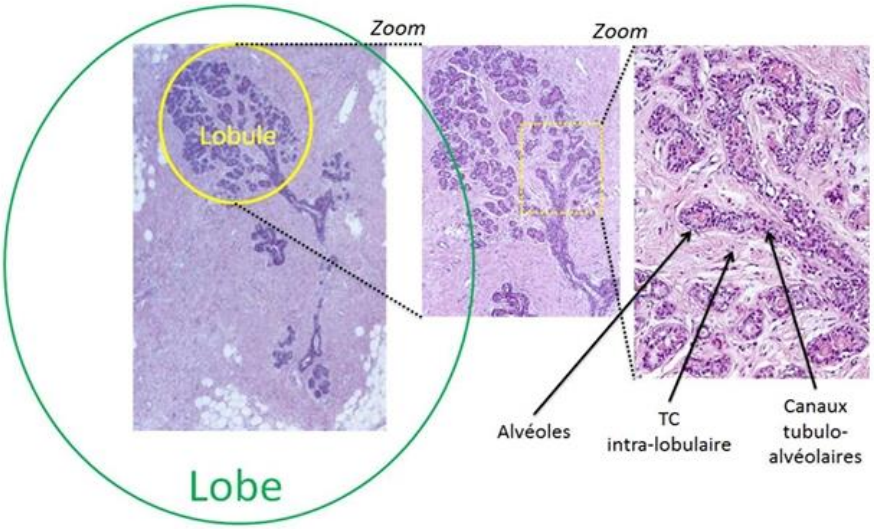


Figure 4 : Histologie du lobe et lobule mammaire (TC : Tissu conjonctif) (10)

2.2 Caractéristiques immunohistochimiques :

Les cellules épithéliales et myoépithéliales de la glande mammaire se distinguent par des profils immunohistochimiques bien spécifiques.
Les cellules épithéliales canalaires et lobulaires expriment principalement des cytokératines de faible poids moléculaire, notamment CK7, CK8, CK18 et CK19.

À l'inverse, les cellules myoépithéliales présentent une expression marquée de plusieurs marqueurs, parmi lesquels l'actine du muscle lisse (AML), le p63, les cytokératines de haut poids moléculaire (CK5/6, CK14 et CK17), ainsi que la myosine, la vimentine, l'antigène CALLA, la GFAP, la caldesmone, la calponine et la protéine S100 . Toutefois, en pratique courante, seuls l'AML et le p63 sont utilisés de façon routinière, les autres marqueurs étant soit peu spécifiques, soit dépendants de fixateurs autres que le formol.

La membrane basale se caractérise par une positivité des immunomarquages à la laminine et au collagène de type IV, confirmant son intégrité.
Dans des conditions physiologiques, les cellules épithéliales canalaires et lobulaires expriment les récepteurs hormonaux RE-α, RE-β et RP, tandis que les cellules myoépithéliales, stromales et endothéliales expriment essentiellement le RE-β.(10)

Au cours de la phase folliculaire du cycle menstruel, une augmentation significative de l'expression du RE-α est observée au niveau des cellules canalaires et lobulaires, alors que l'expression du RE-β et du RP demeure stable tout au long du cycle (11) . Le taux d'expression du RE-α varie de 1 à 100 %, mais se situe le plus souvent entre 1 et 10 % dans les cellules canalaires et entre 1 et 25 % dans les cellules lobulaires. (10)

Enfin, dans le sein normal, les cellules épithéliales n'expriment pas le récepteur HER2. (12)

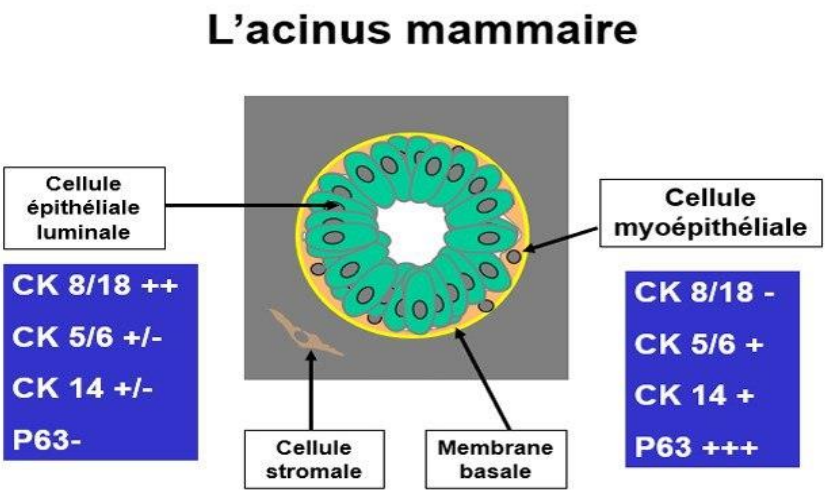


Figure 05 : Immunohistochimie du sein (10)

3. Physiologie de sein :

La glande mammaire est un organe exocrine dont la fonction principale est la production et la sécrétion du lait maternel, assurant à la fois la nutrition et la protection immunitaire du nouveau-né. Elle est constituée d'unités sécrétoires appelées alvéoles, reliées à un réseau de canaux excréteurs débouchant au niveau du mamelon. Son fonctionnement repose sur une organisation histologique spécialisée et une régulation hormonale finement coordonnée, impliquant des hormones ovariennes, hypophysaires ainsi que des mécanismes neuroendocriniens. Elle joue ainsi un rôle essentiel dans la reproduction et durant la période néonatale.

3.1 Développement et maturation physiologique de la glande mammaire *:*

La glande mammaire est un organe hautement dynamique dont le développement s'étend de la vie embryonnaire jusqu'à la fin de la période reproductive. Dès la vie embryonnaire, la formation de l'ébauche mammaire repose sur des interactions épithélio-mésenchymateuses permettant la mise en place des conduits primitifs, constituant l'architecture de base du tissu mammaire.

À la puberté, l'action des œstrogènes, associée à l'hormone de croissance (GH) et à l'IGF-1, induit une croissance importante et une ramification du réseau ductal. Cette expansion est médiée par plusieurs voies de signalisation moléculaire, notamment Wnt, Notch et PI3K/Akt, traduisant une phase de forte activité prolifératives du tissu mammaire.

La grossesse constitue une étape majeure de différenciation fonctionnelle. Les œstrogènes, la progestérone et la prolactine stimulent la prolifération épithéliale et la formation des alvéoles sécrétoires, la prolactine exerçant son action principalement via l'activation de la voie STAT5. Après l'accouchement, la chute de la progestérone, associée à l'élévation de la prolactine et de l'ocytocine, permet l'installation de la lactation. Le sevrage entraîne ensuite une involution mammaire, caractérisée par l'apoptose des cellules sécrétoires et le remodelage du tissu glandulaire sous l'action de STAT3 et du TGF-β.(13)

3.2 Expression des récepteurs hormonaux dans la glande mammaire *:*

Le développement et la maturation de la glande mammaire reposent sur la capacité des cellules épithéliales à répondre aux signaux hormonaux, rendue possible par l'expression de récepteurs nucléaires spécifiques. Les cellules épithéliales mammaires expriment les récepteurs des œstrogènes (ER) et de la progestérone (PR).

L'ER-alpha est principalement localisé dans les noyaux des cellules ductales et lobulaires, avec une expression plus marquée dans les lobules. L'ER-beta est exprimé à la fois dans l'épithélium mammaire et dans les cellules stromales. Le récepteur de la progestérone présente un profil d'expression nucléaire similaire à celui de l'ER-alpha. Cette distribution hétérogène des récepteurs traduit une régulation hormonale fine et spécifique au sein du tissu mammaire.(14)

3.3 Rôle des œstrogènes et de la progestérone dans la prolifération mammaire :

Les œstrogènes jouent un rôle central dans la prolifération de l'épithélium mammaire. L'estradiol agit localement en stimulant la synthèse de l'ADN et la formation de bourgeons épithéliaux, principalement par l'activation de l'ER-alpha, qui induit la transcription de gènes cibles spécifiques. Cette action hormonale explique la croissance ductale marquée observée à la puberté et au cours de certaines phases du cycle menstruel.

Le développement normal des structures ductales nécessite toutefois l'action conjointe des œstrogènes et de la progestérone. Cette dernière agit via son récepteur PR et potentialise l'effet des œstrogènes, notamment durant la phase lutéale du cycle menstruel, période au cours de laquelle la prolifération épithéliale mammaire est maximale. Cette synergie hormonale constitue un mécanisme fondamental de la physiologie mammaire cyclique.(13) (14)

3.4 Lactation :

La lactation correspond à la fonction physiologique essentielle de la glande mammaire, assurant la synthèse, la sécrétion et l'éjection du lait sous l'effet d'un contrôle neuroendocrinien déclenché par la succion. La sécrétion lactée se fait selon un mode méro-apocrine, combinant un mécanisme mérocrine pour les protéines, le lactose et les ions, libérés par exocytose sans altération cellulaire, et un mécanisme apocrine spécifique des lipides, impliquant une décapitation du pôle apical des cellules. Sur le plan hormonal, la prolactine sécrétée par l'antéhypophyse stimule la production du lait, tandis que l'ocytocine libérée par la post-hypophyse provoque la contraction des cellules myoépithéliales, permettant son éjection. Enfin, les facteurs psychiques, notamment le stress et l'anxiété, peuvent inhiber la sécrétion d'ocytocine et perturber l'éjection du lait sans affecter directement sa synthèse.(2)

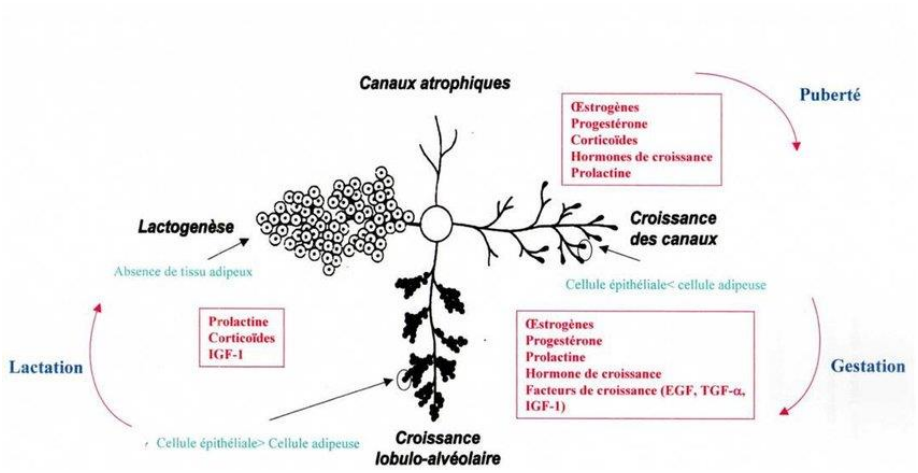


Figure 6. Représentation schématique des hormones impliquées dans le développement de la glande mammaire (adapté d'après Laud K., 1999), tirée de (15)

3.5. Implications physiopathologiques :

L'activité proliférative de l'épithélium mammaire dépend du degré de différenciation des lobules. Les lobules de type 1, peu différenciés et prédominants chez les femmes jeunes nullipares, présentent l'activité proliférative la plus élevée. Sous l'influence hormonale du cycle menstruel, ils évoluent vers des lobules de type 2 puis de type 3, plus différenciés, avec une diminution progressive de la prolifération cellulaire, traduisant la maturation physiologique de la glande mammaire.

Par ailleurs, les lobules de type 1 se caractérisent par une proportion plus importante de cellules exprimant les récepteurs hormonaux ER-α et PR, proportion qui décroît avec la différenciation lobulaire. Ces particularités biologiques expliquent leur plus grande susceptibilité à la transformation néoplasique, faisant des lobules de type 1 le principal site d'origine des carcinomes canalaires du sein. La dissociation observée entre cellules proliférantes et cellules exprimant les récepteurs hormonaux suggère un effet mitogène indirect des œstrogènes. Ces données physiologiques constituent un fondement essentiel pour la compréhension de la carcinogenèse mammaire. (14)

CHAPITRE II :
Généralités sur le cancer du sein

Le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Il représente le cancer le plus fréquent chez la femme et demeure une cause importante de morbidité et de mortalité féminine. Sa survenue résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et liés au mode de vie. La compréhension de l'épidémiologie de cette pathologie ainsi que l'identification de ses facteurs de risque et des mécanismes impliqués dans la carcinogenèse mammaire sont essentielles pour améliorer les stratégies de prévention, de dépistage et de prise en charge. Dans cette partie, nous aborderons les généralités relatives au cancer du sein, notamment son épidémiologie, ses principaux facteurs de risque ainsi que les mécanismes de la carcinogenèse mammaire.

1. Epidémiologie du cancer du sein :

1.1 Dans le monde :

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme à l'échelle mondiale, avec environ **2,3 millions** de nouveaux cas et plus **de 666 000** décès enregistrés en 2022, ce qui en fait le cancer le plus fréquent chez la femme et la 1ère cause de mortalité par cancer chez la femme. Environ une femme sur 12 développe un cancer du sein dans sa vie.(16)

La distribution mondiale du cancer du sein montre d'importantes variations géographiques. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Amérique du Nord, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Des incidences intermédiaires sont rapportées en Amérique latine et dans certaines régions d'Asie, tandis que les taux les plus faibles sont enregistrés dans plusieurs régions d'Afrique et d'Asie centrale.

En ce qui concerne la mortalité, les taux les plus élevés sont observés dans certaines régions d'Afrique et d'Asie, alors qu'ils sont relativement plus faibles en Amérique du Nord, en Europe occidentale et en Océanie.

Cette distribution met en évidence une variabilité géographique importante de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein à l'échelle mondiale. **(16)**

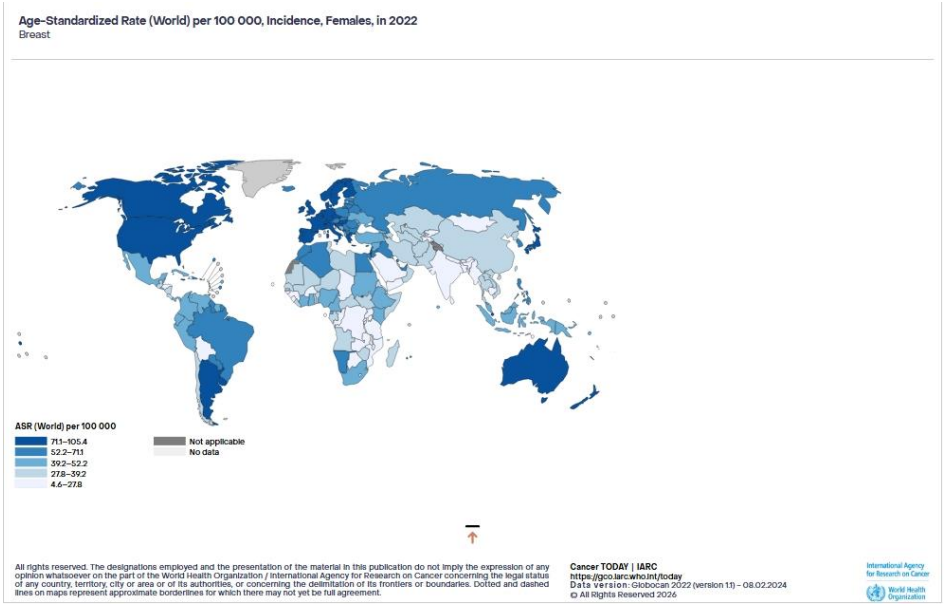


Figure 07 : incidence du cancer du sein dans le monde en 2022 **(16)**

1.2 En Algérie :

Le cancer du sein constitue le premier cancer chez la femme en Algérie avec environ 14 601 nouveaux cas diagnostiqués en 2022, représentant plus de 41 % de l'ensemble des cancers féminins. Il représente également la première cause de mortalité par cancer chez la femme, avec environ 4 400 décès enregistrés la même année.(16)

Dans l'Est et le Sud-Est algériens, le cancer du sein représente le premier cancer chez la femme. Selon les données des registres régionaux du cancer pour la période 2014-2018, il constitue environ 43 % des cancers féminins, avec un taux d'incidence standardisé de 65,1 pour 100 000 femmes et un âge médian au diagnostic de 47 ans. Une augmentation progressive de l'incidence a été observée, passant de 52 en 2014 à 69,4 en 2018. Les wilayas d'Annaba, Sétif, Constantine et Souk-Ahras enregistrent les incidences les plus élevées dans la région. (17)

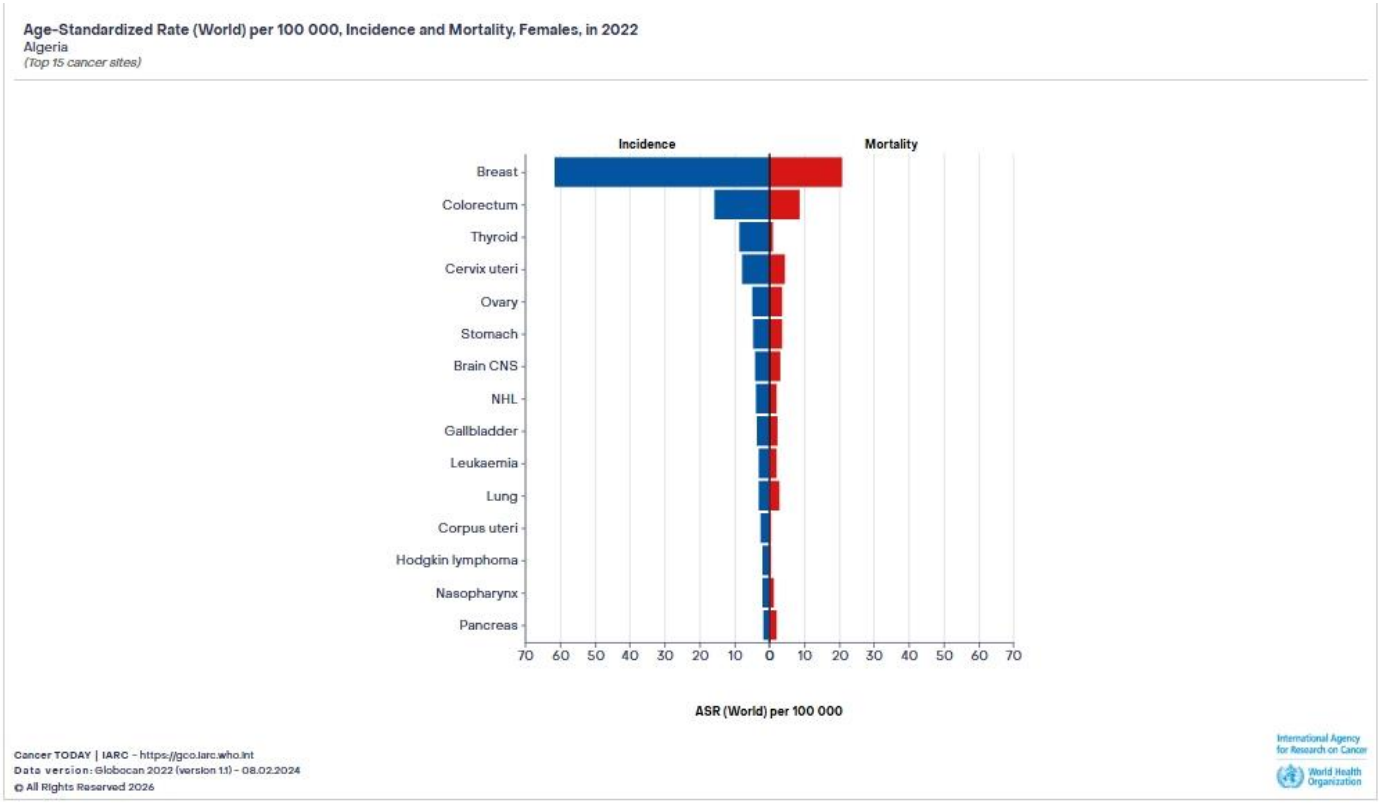


Figure 8 : L'incidence et le taux de mortalité par cancer chez la femme en algérie (16)

2. Les facteurs de risque du cancer du sein :

2.1 L'âge :

L'âge constitue le principal facteur de risque du cancer du sein. L'incidence de cette maladie augmente progressivement avec l'âge, ce qui traduit une relation étroite entre vieillissement et survenue du cancer. Le risque absolu de développer un cancer du sein est estimé à 0,54 % avant 40 ans, 1,8 % entre 40 et 49 ans, 2,5 % entre 50 et 59 ans et atteint environ 5 % entre 60 et 79 ans.

Deux profils épidémiologiques sont observés : dans les pays à forte incidence, le cancer du sein touche principalement les femmes ménopausées avec un pic autour de **60 ans**, tandis que dans les pays à faible

incidence il survient à un âge plus jeune, généralement entre 40 et 49 ans. En Algérie, l'âge moyen de survenue est de 47 ans, avec 12 % des patientes âgées de moins de 35 ans et 20 % de moins de 40 ans. (18)

2.2. Les facteurs reproductifs :

Ménarche précoce et ménopause tardive :

Une ménarche précoce et une ménopause tardive prolongent la durée d'exposition aux œstrogènes, ce qui augmente le risque de cancer du sein. Une ménarche avant 11 ans est associée à un risque plus élevé, tandis qu'une ménarche après 15 ans aurait un effet protecteur.

Nulliparité et grossesse tardive :

Les femmes nullipares ou ayant une première grossesse après 30 ans présentent un risque plus élevé de cancer du sein. La grossesse précoce aurait un effet protecteur en favorisant la différenciation des cellules mammaires, les rendant moins sensibles aux carcinogènes, notamment hormonaux.

Infertilité :

Les données scientifiques ne montrent pas d'association significative entre l'infertilité et le risque de cancer du sein.

Allaitement :

L'allaitement exerce un effet protecteur modeste, notamment grâce à la diminution du nombre de cycles ovulatoires liée à la suppression temporaire de l'activité ovarienne. (18)

2.3 Les facteurs hormonaux :

Les facteurs hormonaux jouent un rôle important dans la survenue du cancer du sein, la majorité des tumeurs étant hormonodépendantes et exprimant des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Ainsi, toute augmentation de l'exposition aux œstrogènes peut majorer le risque. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause peut légèrement augmenter ce risque, surtout selon la durée du traitement et le type de progestatif utilisé, ce qui justifie une utilisation limitée et bien encadrée. La contraception orale est associée à une augmentation minime du risque, qui diminue progressivement après l'arrêt. En revanche, les études n'ont pas démontré d'association significative entre l'utilisation des inducteurs d'ovulation et le risque de cancer du sein, sauf dans certaines situations à haut risque. (18)

2.4 Les facteurs génétiques :

La présence d'antécédents familiaux chez une parente du premier degré (mère, sœur ou fille) multiplie le risque par 2 à 3. Deux types de facteurs génétiques sont impliqués. Les gènes à haut risque, notamment BRCA1 et BRCA2, sont des gènes suppresseurs de tumeurs dont les mutations augmentent fortement le risque de cancer du sein, bien qu'elles ne soient retrouvées que dans 2 à 5 % des cas. Par ailleurs, des variants génétiques communes à faible pénétrance ont également été identifiés. Les études d'association pangénomique ont mis en évidence environ 70 variants génétiques associées à une légère augmentation du risque, mais qui contribuent collectivement au risque héréditaire du cancer du sein. (19)

2.5 Les facteurs comportementaux :

-Rôle alimentaire :

L'alimentation joue un rôle important dans le développement du cancer du sein. Une alimentation déséquilibrée, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, peut favoriser la survenue de tumeurs mammaires malignes. Plusieurs mécanismes biologiques impliqués dans la cancérogenèse sont influencés par la nutrition, notamment le stress oxydatif, les troubles de la méthylation de l'ADN et le déséquilibre entre les acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6. La compréhension de ces mécanismes souligne l'importance d'une alimentation équilibrée dans la prévention du cancer et justifie l'intégration de conseils nutritionnels dans la prise en charge des patients.(20)

-Les carences vitaminiques :

La carence en vitamine D :

Malgré certaines divergences dans les données de la littérature, de nombreuses études suggèrent qu'une carence en vitamine D pourrait constituer un facteur de risque potentiel du cancer du sein. En effet, les données accumulées mettent en évidence une relation inverse entre les niveaux ou l'apport en vitamine D et le risque de survenue du cancer du sein.

Sur le plan biologique, la vitamine D et ses analogues exercent des effets antitumoraux, notamment par l'induction de l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire, ainsi que par des propriétés anti-métastatiques démontrées sur plusieurs lignées cellulaires de cancer du sein.(21)

-L'Obésité :

Le surpoids et l'obésité, en forte augmentation dans le monde, sont des facteurs de risque établis pour de nombreux cancers, dont le sein, le côlon et l'endomètre, et peuvent aggraver le pronostic. Leur origine principale est un déséquilibre énergétique lié à une alimentation déséquilibrée et à l'inactivité physique. Les recommandations visent à adopter une alimentation saine et pratiquer régulièrement une activité physique pour réduire ce risque.(22)

-Activité physique :

L'ensemble des données épidémiologiques et biologiques confirme l'existence d'un lien entre l'équilibre pondéral, l'activité physique et le risque de cancer du sein. La pratique régulière d'une activité physique contribue au maintien d'un poids stable et représente un facteur important de prévention du cancer du sein, tant en prévention primaire qu'en prévention tertiaire. La promotion de l'activité physique tout au long de la vie, associée à des recommandations nutritionnelles adaptées, pourrait ainsi constituer une stratégie efficace pour réduire le risque de survenue et de récidive de ce cancer. (23)

-Tabagisme :

Plusieurs études ont suggéré une association entre l'exposition à la fumée du tabac et le risque de cancer du sein. Une étude cas-témoins réalisée au Centre Anti-Cancer de Batna, incluant 212 cas et 424 témoins, a montré que le tabagisme passif était significativement associé à une augmentation du risque de cancer du sein (OR = 1,58 ; IC 95 % : 1,056–2,369 ; p = 0,02) après ajustement pour plusieurs facteurs confondants tels que la parité, la contraception, l'allaitement, la ménopause et les antécédents familiaux de néoplasie. Ces résultats suggèrent que l'exposition passive à la fumée du tabac pourrait constituer un facteur de risque du cancer du sein.(24)

2.6 Autres facteurs de risque :

-La densité mammaire à la mammographie : Les femmes présentant des seins denses à la mammographie ont un risque multiplié par deux à six de développer cette maladie. Cette augmentation du risque est indépendante des autres facteurs de risque connus. Selon certaines études, environ 30 % des cas de cancer du sein seraient attribuables à une densité mammaire supérieure à 50 % à la mammographie. (19)

-La perturbation du cycle circadien :

Plusieurs études ont prouvé une augmentation du risque du cancer du sein chez les femmes qui travaillent la nuit surtout s'il s'agit d'une longue durée (plus de 20 ans) d'où la nécessité d'un suivi mammaire adéquat. (25)

-Rôle de l'irradiation :

L'irradiation constitue un facteur de risque reconnu du cancer du sein, la glande mammaire étant particulièrement radiosensible, surtout durant les trois premières décennies de la vie. Les enfants, adolescents et jeunes adultes exposés à une radiothérapie avant l'âge de 30 ans présentent un risque accru de développer un cancer du sein secondaire. Ce risque est notamment observé chez les femmes traitées pour un lymphome de Hodgkin, chez qui le cancer du sein représente l'un des cancers secondaires les plus fréquents. Le délai moyen de survenue est d'environ 15 ans, avec un risque particulièrement élevé chez celles irradiées avant l'âge de 20 à 25 ans. (18)

-Les lésions histologiques à risque :

Les maladies bénignes du sein peuvent constituer un facteur de risque de cancer du sein. Sur le plan histologique, on distingue deux groupes principaux. Les lésions prolifératives, qui comprennent les lésions sans atypie associées à un risque doublé, et les lésions avec atypie qui augmentent le risque d'au moins quatre fois. En revanche, les lésions non prolifératives, avec ou sans atypie, sont généralement associées à un risque nul ou très faible de cancer du sein. (19)

Facteurs de risque et sous-types moléculaire :

Certaines études montrent que les facteurs du risque liés au cancer du sein varient fortement selon le sous-type moléculaire. Les facteurs de risque classiques sont presque exclusivement associés aux cancers hormonodépendants (RE+), tandis que les cancers plus agressifs, notamment HER2+ et le triple négatif, semblent résulter de mécanismes biologiques distincts, moins influencés par l'exposition hormonale cumulative.(26)

3. La carcinogénèse mammaire :

3.1 Définition :

La carcinogenèse est un processus progressif en plusieurs étapes, reposant sur l'accumulation de mutations interdépendantes. Ces altérations peuvent conduire en une tumeur bénigne, à croissance limitée et contrôlée, à évoluer vers une tumeur maligne caractérisée par une prolifération incontrôlée et invasive. Au fil de cette évolution, les cellules cancéreuses acquièrent des propriétés qui les rendent de plus en plus agressives et résistantes pour l'organisme.(27)

3.2 Mécanismes de la carcinogénèse :

- L'initiation :

C'est une transformation génétique rapide et irréversible. Il est important de faire la différence entre une cellule initiée et une cellule tumorale. En effet, la cellule initiée n'a ni pouvoir de croissance ni autonomie, et elle conserve une morphologie identique à celle des cellules non initiées.
La modification la plus fréquente affecte le gène p53, entraînant une perturbation négative de ce dernier. Habituellement, le gène p53 régule l'apoptose cellulaire. Après sa mutation, les cellules acquièrent une résistance au processus d'apoptose.(28)

- La promotion :

C'est un phénomène durable et réversible dans lequel la cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer un carcinome in situ. (29) Les facteurs qui favorisent la promotion sont : les divisions cellulaires (d'où rôle promoteur de l'œstrogène dans les cancer hormono-dependants), inflammations ou infections (rôle du stress oxydant dans l'altération du génome dans les cellules voisines), l'instabilité génétique, l'amplification clonale, et la perturbation des communications intercellulaires. (28)

- La progression :

Au cours de la progression, des divisions successives ont lieu où les cellules filles issues des cellules transformées sont sélectionnées pour produire des clones plus malignes et acquérir des caractéristiques leur conférant un pouvoir invasif local et métastatique. (30)

L'hypoxie qui se développe au centre de la tumeur et la sécrétion des facteurs angiogéniques par les cellules tumorales provoquent la formation des vaisseaux sanguins qui vont irriguer la tumeur et permettront ainsi son développement. (31)

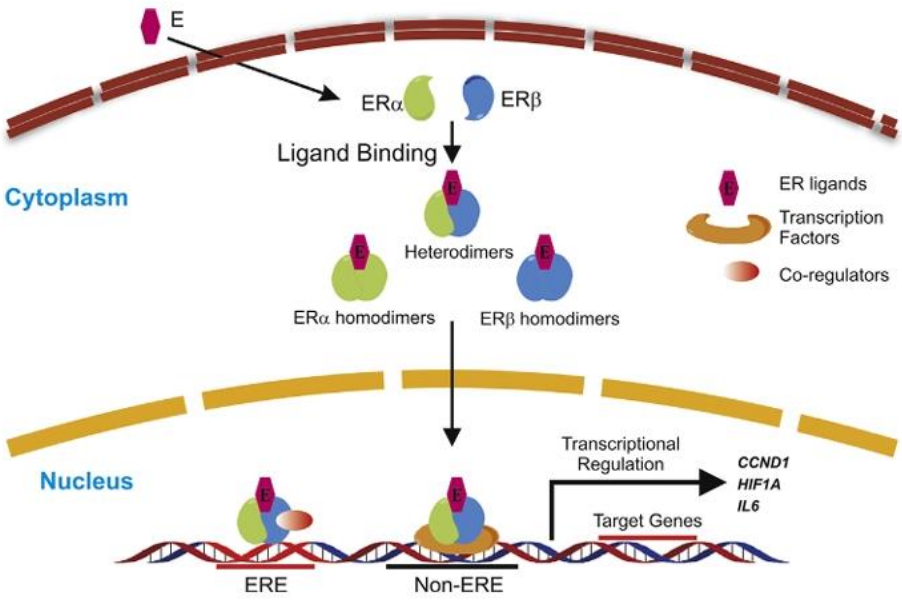


Figure 9 : Mécanismes de signalisation des récepteurs aux œstrogènes dans le cancer du sein. Après la liaison de l'œstrogène à ses récepteurs ERα et ERβ dans le cytoplasme, ceux-ci forment des homo- ou hétérodimères et migrent vers le noyau. Les dimères des récepteurs aux œstrogènes régulent ensuite la transcription génique soit par une liaison directe aux éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) présents sur l'ADN, soit par une interaction indirecte avec d'autres facteurs de transcription sur des régions non-ERE. Ce mécanisme implique le recrutement de co-régulateurs et conduit à l'activation de gènes cibles impliqués dans la prolifération, la survie cellulaire et la promotion tumorale.(32)

3.3 Rôle du récepteur HER2 dans la tumorigénèse mammaire :

Les récepteurs du facteur de croissance épidermique humain, également appelés HER ou EGFR, regroupent quatre membres (HER1 à HER4) appartenant à une même famille de récepteurs à activité tyrosine kinase. Ils sont exprimés aussi bien dans les tissus physiologiques que dans de nombreux types de cancers.

Le récepteur HER2 (HER2/NEU ou c-ERBB2) fait partie de cette famille. À l'instar des autres récepteurs EGFR, HER2 est une protéine transmembranaire constituée d'un domaine extracellulaire impliqué dans la reconnaissance du ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire doté d'une activité tyrosine kinase.

En raison de son activation constitutive, HER2 représente un partenaire privilégié pour la formation de dimères avec d'autres récepteurs de la famille EGFR. Cette propriété lui permet de moduler de nombreuses fonctions cellulaires via l'activation de différentes cascades de signalisation. La fixation du ligand, suivie de la dimérisation des récepteurs, induit la phosphorylation des résidus tyrosine du domaine intracellulaire de HER2, entraînant l'activation de plusieurs voies de signalisation en aval, notamment les voies MAPK et PI3K. Ces voies sont étroitement impliquées dans les processus de tumorigenèse mammaire.

Dans le cancer du sein, le gène HER2 est fréquemment amplifié dans diverses lignées cellulaires humaines. Cette amplification se traduit par une surexpression de la protéine HER2, laquelle est associée à une augmentation de la prolifération cellulaire tumorale et à la progression de la maladie.

Des avancées récentes ont permis de mieux comprendre les mécanismes liant HER2 au développement du cancer du sein. Bien que l'interaction entre HER2 et les récepteurs aux œstrogènes soit connue depuis longtemps, il a été récemment démontré qu'un facteur intermédiaire, MED1, joue un rôle clé dans la tumorigenèse dépendante de HER2. Par ailleurs, les effets précancéreux de HER2 ont été associés à des phénomènes inflammatoires ainsi qu'à l'expansion des cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein.

Un nouvel élément régulateur de type enhancer, localisé dans la région 3′ du gène HER2, a également été identifié comme une cible du facteur de transcription TFAP2C, connu pour réguler HER2. Enfin, des mécanismes épigénétiques, incluant la méthylation de l'ADN et les modifications des histones, participent également à la régulation de ce processus.(32)

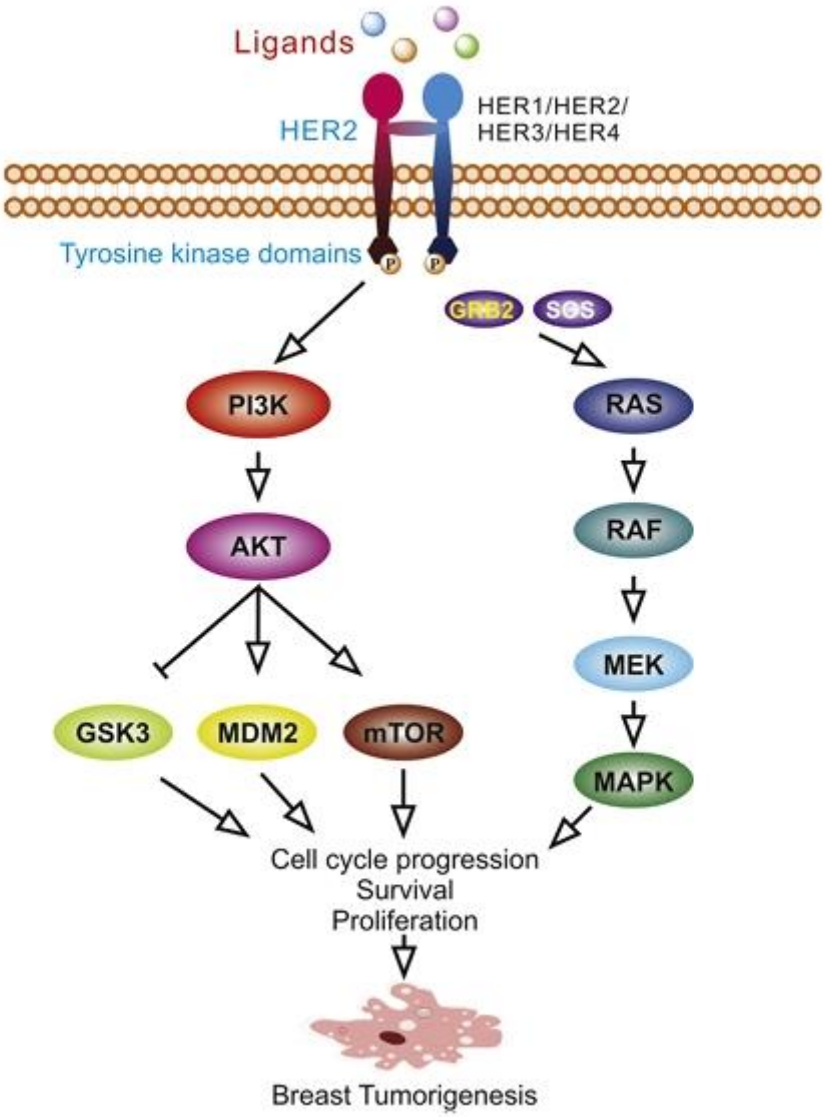


Figure 10 : Activation des voies PI3K/AKT et MAPK par HER2 dans le cancer du sein.
La dimérisation de HER2 entraîne l'activation des voies PI3K/AKT et RAS/RAF/MEK/MAPK, favorisant la prolifération, la survie cellulaire et la tumorigenèse mammaire.(32)

CHAPITRE III :

Diagnostic de cancer du sein

Le diagnostic du cancer du sein repose sur une approche combinant trois éléments essentiels : clinique, radiologique et anatomopathologique.
L'examen clinique permet de détecter les anomalies mammaires et ganglionnaires. L'imagerie, notamment la mammographie associée à l'échographie, précise les caractéristiques des lésions et peut être complétée par l'IRM dans certaines situations.
La confirmation diagnostique repose sur **l'analyse anatomopathologique,** permettant de déterminer le type tumoral, le grade et le profil biologique nécessaire à la prise en charge.
L'association de ces trois volets constitue la base du diagnostic moderne.

1. Examen clinique :

1.1. Circonstances de découverte :

Dans les pays disposant de programmes de dépistage, la majorité des cancers du sein sont diagnostiqués chez des patientes asymptomatiques à la mammographie. Toutefois, certains cas sont révélés par des signes cliniques (masse, écoulement mamelonnaire, anomalies cutanées ou adénopathies), y compris des formes mammographiquement occultes. Des cancers peuvent également apparaître entre deux dépistages (« cancers d'intervalle ») .(33)

La découverte peut concerner la femme comme l'homme, le plus souvent sous forme de nodule mammaire ou d'anomalies du mamelon .(34)

A. Examen clinique :

a) Anamnèse :

Elle permet de rechercher :

- Les antécédents personnels (pathologies mammaires, traitements hormonaux, exposition aux œstrogènes) .
- Les facteurs de risque (obésité, alcool, tabac, expositions environnementales).
- Les antécédents familiaux de cancers ou mutations BRCA .
- Les symptômes actuels (masse, modifications cutanées ou mamelonnaires, douleur, évolution) .(35)

b) Examen physique :

Inspection :
Réalisée dans différentes positions, elle recherche asymétrie mammaire, modifications cutanées (peau d'orange, rougeur, ulcération), anomalies du mamelon (rétraction, écoulement) et vascularisation anormale .(36)

Palpation :
Examen fondamental permettant d'identifier les masses, d'évaluer leurs caractéristiques (taille, consistance, mobilité) et d'examiner les aires ganglionnaires. Elle doit être réalisée de manière systématique et standardisée .(36)

Limites de l'examen physique :

L'examen clinique reste limité pour les petites lésions ou les seins denses, justifiant le recours à l'imagerie .(36)

2. Examen paraclinique :

Le diagnostic paraclinique du cancer du sein repose principalement sur l'imagerie et la biopsie, permettant de confirmer le diagnostic et d'orienter la prise en charge. Les examens principaux sont la mammographie, l'échographie et l'IRM, utilisés selon l'âge et le contexte clinique .(37)

2.1 Imagerie mammaire :

L'évaluation initiale repose sur la mammographie et/ou l'échographie, le choix dépendant de l'âge et du degré de suspicion. Les techniques avancées ont un rôle limité en première intention .(37)

Évaluation selon l'âge :

- < 30 ans : échographie en première intention ; mammographie rarement indiquée. La prise en charge dépend du type de lésion (kyste, masse solide ou complexe)
- 30–39 ans : échographie ± mammographie ; IRM en cas de suspicion élevée
- ≥ 40 ans : mammographie diagnostique bilatérale, complétée par échographie ou biopsie selon les résultats . (37)

Principe : toute masse suspecte doit être explorée, avec imagerie avant biopsie si possible.

2.1.1 Mammographie :

La mammographie est l'examen de référence pour le dépistage et le diagnostic du cancer du sein. Elle permet de détecter des lésions précoces, notamment chez les femmes de 50 à 74 ans dans le cadre du dépistage organisé (Institut national du cancer .(38)

Elle distingue :

- Mammographie de dépistage : chez les patientes asymptomatiques.
- Mammographie diagnostique : en présence de signes cliniques. (38)

- **Signes mammographiques :**

- Masse spiculée : fortement évocatrice de malignité (Stomper PC, 2000). (FIGURE 12)
- Microcalcifications : présentes dans environ 60 % des cancers(39) (Figure :13) . (ANNEXE I)
- Ganglions intramammaires : associés à un pronostic plus défavorable en cas d'atteinte métastatique .(40)



Figure 11 : Vue MLO (oblique médiolatérale) normale des deux seins (41)

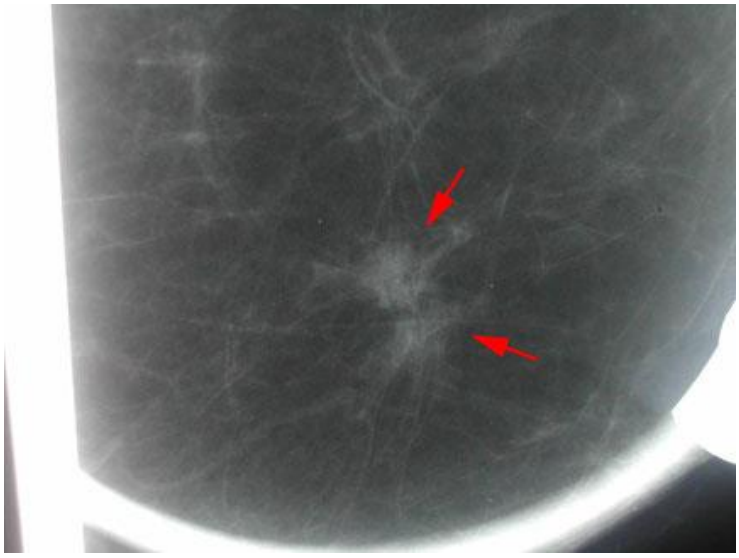


FIGURE 12 : Grossissement localisé d'une mammographie montrant deux petites masses spiculées adjacentes et interconnectées(41)

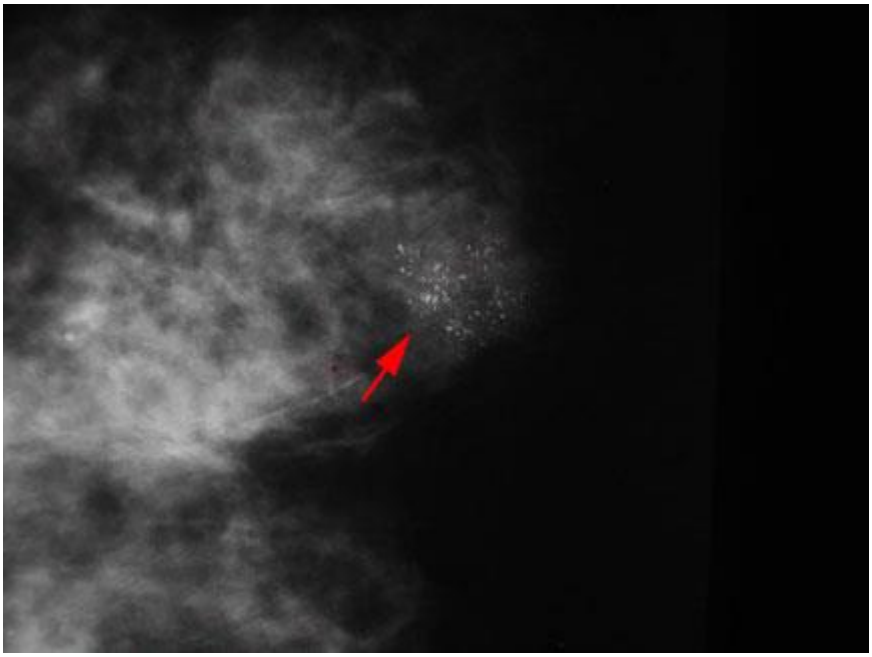


FIGURE 13 : Mammographie craniocaudale agrandie montrant des calcifications linéaires ramifiées à distribution segmentaire ; fortement évocatrices d'un carcinome, et leur aspect linéaire ramifié suggère une lésion canalaire (41)

- **Classification ACR (BI-RADS)** :

La classification ACR ou BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) est un système standardisé développé par American College of Radiology pour l'interprétation des examens d'imagerie mammaire. Elle permet d'évaluer le degré de suspicion de malignité des lésions mammaires et d'orienter la prise en charge diagnostique et thérapeutique. (ANNEXE 2)

- **Limites de la mammographie :**

La sensibilité diminue en cas de seins denses, pouvant nécessiter une IRM complémentaire . (42)

2.1.2 Échographie mammaire :

Elle complète la mammographie et permet de caractériser les lésions et guider les biopsies.

Points clés :

- Sensibilité élevée (98 %) .
- Utile pour seins denses et masses non visibles en mammographie.
- Permet de distinguer kystes et masses solides.
- Guide les biopsies et évalue les ganglions axillaires. (43)

2.1.3 Autres techniques d'imagerie :

L'IRM mammaire est l'examen d'imagerie le plus sensible pour la détection des lésions mammaires, avec une sensibilité estimée entre 88 et 100 %, bien que sa spécificité reste variable. Elle n'est pas réalisée de manière systématique et demeure indiquée dans certaines situations spécifiques, notamment les cancers occultes, les seins denses, l'évaluation de l'extension tumorale, le bilan préthérapeutique ou encore le suivi sous traitement.(37)

D'autres techniques complémentaires, telles que la tomosynthèse, la scintimammographie, la mammographie avec injection de produit de contraste (CEM) et l'élastographie, peuvent contribuer à améliorer la détection et la caractérisation des lésions mammaires

2.2 Étude anatomopathologique du sein :

L'étude anatomopathologique constitue l'étape essentielle du diagnostic de certitude du cancer du sein. Elle permet de confirmer la malignité, de préciser le type histologique et de déterminer les marqueurs biologiques nécessaires à la prise en charge thérapeutique .
La biopsie mammaire percutanée représente la méthode de référence, tandis que la cytoponction reste limitée à des indications spécifiques.(44)

2.2.1 Classification et indications :

- La décision de réaliser un prélèvement biopsique repose sur une corrélation clinico-radiologique rigoureuse, intégrant notamment la classification BI-RADS. Conformément aux recommandations de pratique clinique, une biopsie est systématiquement indiquée pour les lésions classées BI-RADS 4 et BI-RADS 5, en raison de leur suspicion significative de malignité.

2.2.2 Modalités et techniques de prélèvement :

Biopsie percutanée (CNB)
Méthode de référence pour les lésions suspectes, permettant une analyse histologique complète et la détermination des marqueurs (RE, RP, HER2, Ki-67) (45)

Cytoponction (FNA)
Utilisée dans des cas sélectionnés (kystes, évaluation ganglionnaire), mais limitée par l'absence d'analyse architecturale et une moindre fiabilité diagnostique (46)

Biopsie chirurgicale
Réservée aux situations de discordance ou d'inaccessibilité des lésions .

Recommandation :
Toute lésion suspecte doit bénéficier d'une biopsie percutanée, avec recontrôle en cas de discordance .(47)

2.2.3 Conditions pré-analytiques :

La qualité de l'analyse anatomopathologique dépend des conditions de fixation et d'acheminement du prélèvement. Une prise en charge rapide et une bonne communication clinico-radiologique sont essentielles pour garantir la fiabilité des résultats histologiques et immunohistochimiques (48)

2.2.4 Analyse histopathologique et morphologique :

L'analyse morphologique constitue l'étape fondamentale du diagnostic de certitude. Elle est réalisée sur des coupes tissulaires colorées par la technique standard à l'Hématoxyline-Éosine (H&E), permettant au pathologiste de caractériser l'architecture tumorale et les atypies cellulaires.

- Identification du Type Histologique :

L'examen microscopique permet de définir le type de carcinome selon la classification de l'OMS en vigueur [ANNEXE II]. Dans le cadre des cancers HER2-positifs, la forme prépondérante est le Carcinome infiltrant de type non spécifique (NST) (anciennement carcinome canalaire), représentant environ 80 % des cas .
L'analyse confirme également le caractère infiltrant de la tumeur en vérifiant le franchissement de la membrane basale.

- Évaluation du grade histopronostique (SBR) :

Outre la détermination du type histologique, l'analyse morphologique permet d'évaluer le grade d'Elston-Ellis (SBR modifié) (ANNEXE III).

Dans le phénotype HER2+, il est fréquent d'observer des grades élevés (Grade II ou III), traduisant une agressivité biologique marquée et une prolifération cellulaire rapide

- Éléments Complémentaires :

L'analyse morphologique recherche également des facteurs pronostiques additionnels tels que :

- La présence d'emboles vasculaires péri-tumoraux.
- L'existence d'une composante de carcinome *in situ* associée.
- L'importance de l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire, indicateur de la réponse immunitaire antitumorale

- Corrélation radio-clinico-pathologique

La concordance entre les données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques est essentielle pour assurer la fiabilité du diagnostic.
En cas de discordance, un complément d'exploration (nouvelle biopsie ou réévaluation en réunion multidisciplinaire) est recommandé afin d'éviter les erreurs diagnostiques et thérapeutiques (48)

2.3 Étude immunohistochimique et moléculaire :

L'étude immunohistochimique (IHC) constitue une étape fondamentale du diagnostic anatomopathologique du cancer du sein. Elle complète l'analyse morphologique en précisant le profil biologique tumoral, permettant ainsi une meilleure stratification pronostique et une orientation thérapeutique adaptée, conformément aux recommandations internationales .(46)

Cette analyse repose principalement sur l'évaluation des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone), du statut HER2 ainsi que de l'indice de prolifération Ki-67.

2.3.1 Récepteurs hormonaux (RE, RP) :

Si au moins 10% des cellules sont marquées, le récepteur est considéré, en France, comme positif. Le seuil est de 1% selon les recommandations de l'ASCO. Leur présence témoigne d'une tumeur hormonodépendante, prédictive d'une réponse à l'hormonothérapie.
Sur le plan moléculaire, leur statut contribue également à la classification des sous-types tumoraux

a) Statut HER2

L'évaluation du statut HER2 fait partie intégrante du bilan anatomopathologique du cancer du sein et repose principalement sur l'immunohistochimie (IHC). En cas de résultat équivoque (2+), une confirmation par hybridation in situ (ISH/FISH) est réalisée. La détermination du statut HER2 permet d'orienter l'indication des thérapies ciblées anti-HER2. (49)

b) Indice de prolifération Ki-67

Le Ki-67 est un marqueur de prolifération cellulaire reflétant l'activité mitotique tumorale. Il constitue un facteur pronostique et prédictif important. Une valeur faible (< 10 %) traduit une faible activité proliférative, tandis qu'un taux élevé (> 20 %) est associé à une agressivité tumorale accrue et est fréquemment observé dans les sous-types HER2 positifs et triples négatifs.

c) Compte rendu anatomopathologique

Le rapport doit inclure les éléments suivants :

- Type histologique
- Grade (SBR)
- Taille tumorale
- Marges chirurgicales
- Statut ganglionnaire
- Récepteurs hormonaux
- HER2 (± FISH)
- Ki-67

Cette standardisation permet une prise en charge optimale en réunion multidisciplinaire . (50)

3. Bilan d'extension :

Le bilan d'extension a pour objectif d'évaluer la dissémination loco-régionale et à distance du cancer du sein, afin de déterminer le stade selon la classification TNM et d'orienter la stratégie thérapeutique. Il ne doit pas être systématique et dépend du stade clinique initial et des facteurs de risque (50)

3.1 Évaluation loco-régionale :

Elle repose sur :

- L'examen clinique (aires ganglionnaires).
- L'imagerie mammaire (mammographie, échographie ± IRM).
- L'échographie axillaire, éventuellement associée à une cytoponction ou biopsie ganglionnaire.

3.2 Recherche de métastases à distance :

Les examens d'extension ne sont indiqués que dans les formes à haut risque (tumeurs localement avancées, atteinte ganglionnaire, signes d'appel cliniques) :

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) : évaluation pulmonaire, hépatique et ganglionnaire.
- Scintigraphie osseuse : recherche de métastases osseuses.
- TEP-scan (18F-FDG) : utile dans les formes localement avancées ou en cas de suspicion de métastases non documentées.

Selon les recommandations, ces examens ne sont pas indiqués dans les cancers du sein précoces asymptomatiques en raison du faible rendement diagnostique.(48)

4. Classification TNM :

À l'issue du bilan initial, le stade cTNM de la tumeur sera établi. Ce stade peut être complété par la suite par la classification pTNM sur la pièce opératoire.

Elle s'applique uniquement au carcinome. En cas de tumeurs multiples dans le même sein, c'est la tumeur ayant la classification (T) la plus importante qui sera retenue. Les cancers simultanés seront codifiés séparément pour permettre une codification par type histologique. (ANNEXE IV)

CHAPITRE IV:
Classification du cancer du sein

1. Types histologiques :

Permet de classer les tumeurs en fonction de leur nature anatomopathologique à ce jour utilisé par L'OMS (ANNEXE 5) ; la plupart des tumeurs malignes du sein proviennent des cellules épithéliales et sont classées comme des carcinomes. Les carcinomes du sein constituent un groupe hétérogène de lésions qui diffèrent par leur aspect microscopique et leur comportement biologique, bien que ces affections soient souvent considérées comme une seule et même maladie.

1.1. Carcinome In Situ :

Il correspond à une prolifération néoplasique épithéliale limitée à son compartiment d'origine (canalaire ou lobulaire), sans franchissement de la membrane basale.
Il s'agit d'une lésion pré-invasive, dépourvue d'extension au stroma adjacent, et donc sans capacité d'invasion locale ou métastatique.

Les carcinomes in situ du sein sont soit canalaires (également appelés carcinomes intraductaux), soit lobulaires. Cette distinction repose principalement sur le mode de croissance et les caractéristiques cytologiques des lésions, plutôt que sur leur localisation anatomique au sein du système ducto-lobulaire mammaire. (51)

a- Le Carcinome canalaire in situ CCIS :

Le carcinome canalaire in situ (CCIS) correspond à une prolifération intracanalaire de cellules épithéliales atypiques, confinée au système canalaire mammaire sans franchissement de la membrane basale. Il constitue une entité hétérogène sur les plans morphologique et biologique, dont la classification revêt une importance pronostique majeure, car elle est étroitement corrélée au risque de récidive locale et permet d'orienter la stratégie thérapeutique, notamment dans le cadre du traitement conservateur du sein.

- Sa classification repose sur :

Les caractéristiques architecturales, distinguant :
- Comédonien (nécrose centrale, haut grade)
- Cribriforme (bien différencié)
- Micropapillaire
- Papillaire
- Solide

Le grade nucléaire :
- Bas grade
- Grade intermédiaire
- Haut grade

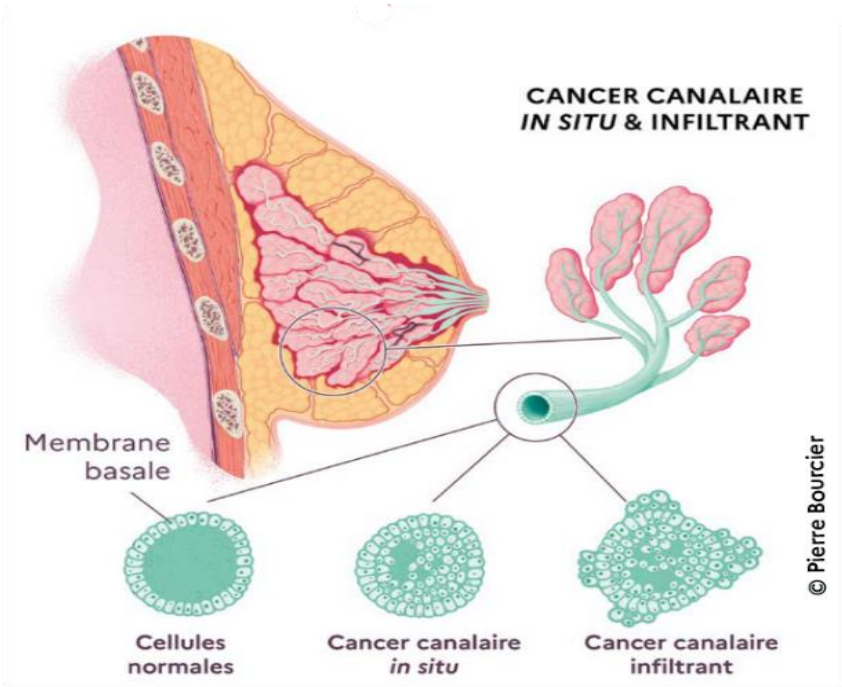


Figure 14 : Histologique du carcinome canalaire du sein : de la forme in situ à la forme infiltrante (52)

b- Carcinome lobulaire in situ CLIS :

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS), est une prolifération néoplasique des cellules épithéliales des lobules galactophoriques , caractérisée par le remplissage et la distension des acini par des cellules dyscohésives, sans franchissement de la membrane basale.

Il s'agit d'une lésion pré-invasive qui n'infiltre pas le stroma et ne possède pas de potentiel métastatique.

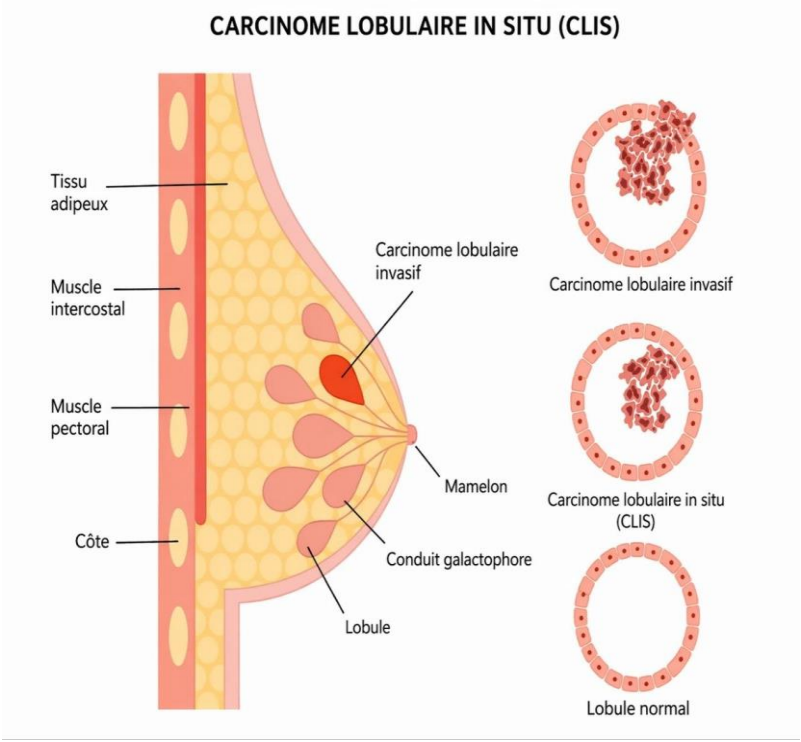


Figure 15 : Aspect histologique du carcinome lobulaire in situ (CLIS) Source :(53)

1.2 Carcinomes infiltrants (invasifs) :

Le carcinome infiltrant du sein correspond à une tumeur épithéliale maligne prenant naissance dans le parenchyme mammaire (canal ou lobule), avec franchissement de la membrane basale et invasion du stroma adjacent, et un potentiel de dissémination lymphatique et/ou hématogène

- Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

  Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, représentant environ 70 à 80 % des cancers invasifs du sein. Il est également appelé carcinome infiltrant non spécifique (NST).
  Macroscopiquement, il se présente sous forme de masses dures, irrégulières et mal limitées.
  Histologiquement, il est constitué de travées et amas cellulaires infiltrant le stroma, associés à une réaction fibreuse importante expliquant la consistance ferme de la tumeur.
  Le grade histopronostique repose sur trois critères (formation tubulaire, atypies nucléaires et activité mitotique), permettant de distinguer trois grades : bien différencié (grade 1), modérément différencié (grade 2) et peu différencié (grade 3) World Health Organization.
  La présence associée d'un carcinome canalaire in situ (CCIS) est fréquente et peut avoir une valeur pronostique, notamment en cas de traitement conservateur.(51)

- Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

  Le carcinome lobulaire infiltrant représente environ 5 à 10 % des cancers invasifs du sein. Il peut être macroscopiquement discret et difficile à détecter.
  Il est caractérisé histologiquement par une infiltration diffuse de petites cellules discohésives disposées en files indiennes au sein du stroma, avec une réaction fibreuse généralement faible.
  Il est fréquemment associé à un carcinome lobulaire in situ (CLIS) et présente souvent une positivité aux récepteurs hormonaux, notamment aux œstrogènes. Il est également plus souvent multifocal et bilatéral que le carcinome canalaire infiltrant. (54)

Autres types histologiques des carcinomes mammaires invasifs :

Outre les carcinomes canalaires et lobulaires infiltrants, il existe plusieurs autres sous-types histologiques de cancers du sein invasifs, généralement plus rares, caractérisés par des particularités morphologiques distinctes.

- Carcinome mucineux (colloïde)

Il se caractérise par des amas de cellules tumorales flottant dans d'abondantes quantités de mucus extracellulaire. Les cellules présentent généralement un faible degré d'atypies nucléaires.

- Carcinome médullaire

Il s'agit d'une tumeur bien limitée, constituée de cellules peu différenciées disposées en nappes syncytiales, associées à un infiltrat lymphoplasmocytaire dense. Son diagnostic repose sur des critères histologiques stricts.

- Carcinome tubulolobulaire

Cette variante présente des caractéristiques morphologiques mixtes, associant des structures tubulaires bien formées à une infiltration tumorale en file indienne de type lobulaire.

- Carcinome micropapillaire invasif

Il est défini par la présence de structures micropapillaires dépourvues d'axe fibrovasculaire, et se distingue par son agressivité histologique.

- Carcinome métaplasique

Il s'agit d'une tumeur hétérogène associant des composantes épithéliales et/ou mésenchymateuses, incluant des différenciations squameuses ou sarcomatoïdes.

- Carcinome adénoïde kystique

Tumeur rare morphologiquement identique à celle des glandes salivaires, caractérisée par une architecture cribriforme et tubulaire.

- Carcinome sécrétoire

Tumeur exceptionnelle, histologiquement similaire au carcinome sécrétoire des glandes salivaires, caractérisée par une sécrétion intracellulaire et extracellulaire abondante.

- Carcinome apocrine

Il est composé de cellules volumineuses à cytoplasme éosinophile granuleux abondant, avec des noyaux volumineux et des nucléoles proéminents.(51)

2. Grade Histopronostique SBR :

Le grade histopronostique d'Elston-Ellis (SBR modifié) (ANNEXE III) constitue un facteur pronostique majeur du cancer du sein. Il repose sur l'évaluation de trois critères histologiques : la formation tubulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique. La somme des scores obtenus permet de classer les tumeurs en trois grades histopronostiques (grades I, II et III), reflétant un degré croissant d'agressivité tumorale. Les tumeurs HER2 positives sont fréquemment associées à des grades élevés, traduisant une activité proliférative importante. Les détails de la classification sont présentés en annexe.(55)

Application au cancer HER2 positif : Les cancers du sein HER2 positifs sont fréquemment associés à des grades histopronostiques élevés, notamment les grades II et III, traduisant une forte activité proliférative et une agressivité tumorale accrue. Cette association constitue un élément pronostique important et participe à l'orientation thérapeutique.(56).

3 . Classification moleculaire du cancer de sein :

Initialement décrite par Perou *et al.* (57) (ANNEXE 6) , la classification moléculaire a profondément modifié la compréhension biologique du cancer du sein. Elle repose sur l'analyse du profil d'expression génique (Gene Expression Profiling, GEP), permettant d'identifier différents sous-types biologiques ayant des caractéristiques pronostiques et thérapeutiques distinctes. En pratique clinique, ces sous-types sont approximés grâce aux marqueurs immunohistochimiques, notamment les récepteurs hormonaux (RE, RP), le statut HER2 et l'index de prolifération Ki67. (58)

4. Classification Clinique-Anatomique (Système TNM)

La classification TNM (AJCC 8e édition) permet de stadifier la maladie en fonction de l'extension tumorale (ANNEXE IV)

4.1 Du TNM anatomique au Stade Pronostique :

Il est fondamental de souligner qu'à partir de la 8ème édition de l'AJCC (2018), toujours en vigueur en 2026, la description anatomique seule (TNM) ne suffit plus à définir la gravité de la maladie. Pour les patientes présentant un cancer du sein HER2-positif, le système de classification intègre désormais des facteurs biologiques majeurs : le grade histopronostique (SBR), le statut des récepteurs hormonaux (RE/RP) et le statut HER2.

Cette évolution vers le Stade Pronostique Clinique permet une personnalisation de la prise en charge : une tumeur classée anatomiquement comme étendue (par exemple T2 N0, stade IIA) peut être reclassée en un stade pronostique plus favorable (Stade IA) si elle est HER2-positive et de bas grade, reflétant l'efficacité remarquable des thérapies ciblées actuelles. À l'inverse, une petite tumeur (T1) avec des marqueurs biologiques agressifs pourra être classée dans un stade pronostique plus élevé, dictant une intensification thérapeutique précoce . (45)

4.2 Les Groupes de Stades Pronostiques (AJCC 8e édition) :

L'innovation majeure de la 8ème édition de l'AJCC, par rapport aux versions précédentes, réside dans le passage d'une stadification exclusivement anatomique à une stadification pronostique intégrée .(45)

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, et particulièrement dans les sous-types HER2-positifs, le stade final ne dépend plus uniquement de la taille de la tumeur (T) et de l'atteinte ganglionnaire (N), mais de la combinaison de ces facteurs avec les données biologiques de la tumeur. (45)

4.2.1 Les paramètres du stade pronostique :

Le groupe de stade pronostique clinique est déterminé au moment du diagnostic en associant (45) :

1. Le TNM anatomique (fondé sur l'examen clinique et l'imagerie).
2. Le grade histopronostique (Score de Nottingham / SBR).
3. Le statut des récepteurs hormonaux (RE et RP).
4. Le statut HER2 (déterminé par IHC ou FISH).
5. Le statut de la protéine HER2 (déterminé selon les critères ASCO/CAP)

4.2.2 Impact du statut HER2 sur la stadification :

Dans le cadre d'un cancer HER2-positif, la surexpression de l'oncoprotéine agit comme un modulateur de stade. Grâce à l'efficacité des thérapies ciblées (Trastuzumab, Pertuzumab, T-DXd), une tumeur anatomiquement avancée peut voir son stade pronostique être "diminué" (downstaging) par rapport à

l'ancienne classification, car les chances de survie globale ont été radicalement améliorées par ces traitements ciblés (59)

À l'inverse, l'absence de récepteurs hormonaux ou un grade histologique III peut conduire à un stade pronostique plus élevé, dictant une intensification thérapeutique (60)

4.2.3 Intérêt clinique :

Cette synthèse pronostique permet aux cliniciens de mieux prédire les résultats à long terme et de personnaliser la stratégie thérapeutique (choix de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante). Elle constitue aujourd'hui le "gold standard" pour la communication entre pathologistes, oncologues et chirurgiens. (45)

CHAPITRE V :
Traitement du cancer du sein HER2+ localisé

Les moyens thérapeutiques :

1. Traitement loco-régionale :

1.1 La chirurgie :

1.1.1 La chirurgie conservatrice :

Le traitement conservateur constitue actuellement la référence pour les tumeurs mammaires de moins de 2 cm et peut également être indiqué pour des tumeurs de taille supérieure lorsque le volume mammaire le permet, sans compromettre le résultat esthétique. Il est également proposé dans le cas de foyers de microcalcifications limités à 3 cm.(61)

L'intervention consiste en une exérèse large de la tumeur avec des marges macroscopiquement saines. L'étendue de ces marges dépend principalement de la taille de la tumeur et surtout de sa localisation au sein du sein. On distingue ainsi les tumorectomies réalisées pour les lésions palpables et les exérèses chirurgicales des lésions non palpables, telles que la segmentectomie ou la quadrantectomie.(61)

Lorsque la lésion est non palpable ou difficilement palpable notamment dans les carcinomes intracanalaires, les carcinomes lobulaires infiltrants ou après chimiothérapie néoadjuvante , un repérage préopératoire réalisé par le radiologue est nécessaire. Ce repérage consiste le plus souvent en la mise en place d'un fil métallique au sein de la lésion, plus rarement d'un clip magnétique. En cas de tumeur volumineuse et/ou mal limitée, deux à trois fils métalliques peuvent être utilisés afin de mieux délimiter la zone d'exérèse.(62)

Les complications sont essentiellement pariétales et comprennent principalement les abcès, les hématomes, les désunions cicatricielles, les nécroses cutanées ainsi que les lymphocèles.(61)

1-1-2 La chirurgie radicale :

Pendant plusieurs décennies, la mastectomie radicale a constitué le traitement de référence du cancer du sein. L'intervention décrite par William Stewart Halsted en 1898, connue sous le nom de mastectomie radicale élargie, consistait en l'exérèse en bloc de la glande mammaire, des muscles pectoraux ainsi que du curage ganglionnaire axillaire.

Par la suite, des techniques chirurgicales moins mutilantes ont été développées. En 1948, David H. Patey a décrit une mastectomie modifiée conservant le muscle grand pectoral tout en réséquant le petit pectoral afin de permettre un curage complet des trois étages ganglionnaires décrits par John Berg.

En 1972, John Madden a proposé une technique encore plus conservatrice, correspondant à la mastectomie modifiée telle qu'elle est largement pratiquée aujourd'hui. Cette intervention consiste en l'exérèse monobloc de la glande mammaire tout en préservant les muscles grands et petit pectoraux. (61)

Actuellement, la mastectomie simple est fréquemment associée à une reconstruction mammaire. Celle-ci peut être réalisée à l'aide de lambeaux autologues, notamment à partir du muscle grand dorsal ou du muscle grand droit de l'abdomen, parfois en association avec la mise en place d'une prothèse mammaire afin d'obtenir un résultat esthétique satisfaisant. (63)

1.1.3 La chirugie axillaire :

La chirurgie mammaire doit être complétée d'une exploration axillaire. Selon la taille tumorale et le bilan d'imagerie initial.(64)

cette exploration peut être un curage axillaire, celui-ci se fait d'abord au niveau axillaire puis mammaire interne puis sus claviculaire fait rarement(61), ou ça peut être un ganglion sentinelle. (64)

- Une procédure du ganglion sentinelle est envisageable chez les patientes présentant une tumeur de taille inférieure au stade T4 si l'examen clinique et radiologique du creux axillaire est normal.(64)

Cette technique a pour objectifs :

- Rechercher une atteinte métastatique axillaire. (61)

- diminuer la morbidité du membre supérieur liée au curage axillaire. (65)

- Les différentes méthodes de détection du ganglion sentinelle sont le bleu patenté, les radio-isotopes et le vert d'indocyanine. (64)

-L'échec de détection du ganglion sentinelle impose la réalisation d'un curage axillaire, qui sera nécessaire d'emblée si l'atteinte ganglionnaire clinique est confirmée par histologie ou cytologie, en présence d'une tumeur de taille supérieure ou égale au stade T4. En cas d'atteinte du ganglion sentinelle, un curage axillaire complémentaire peut être discuté .(64)

Les principales complications sont lymphorrhée et lymphocèle, troubles sensitifs (hypoesthésie, paresthésie), hématomes, abcès et parfois lymphangites.(61)

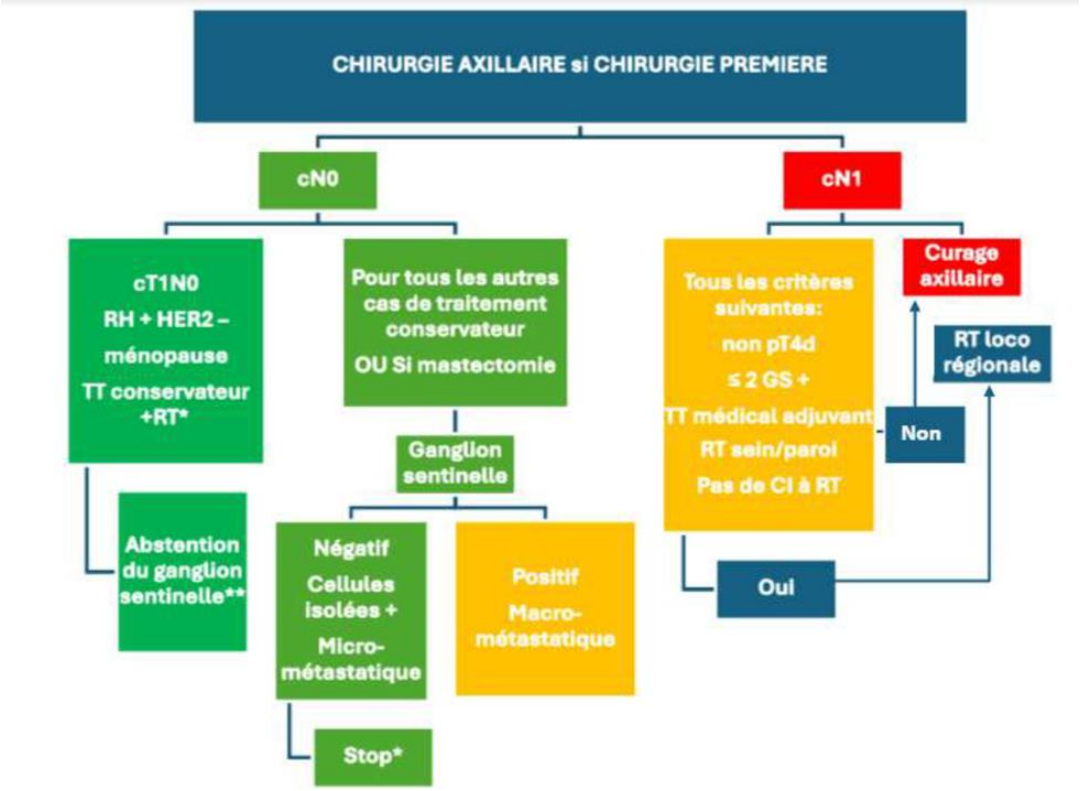


Figure 16 : Arbre décisionnel de la chirurgie axillaire (66)

1.2 La radiothérapie :

La radiothérapie occupe une place essentielle dans la prise en charge du cancer du sein et a connu d'importantes évolutions au cours des dernières décennies. Les progrès de l'imagerie médicale, de l'informatique et des techniques d'irradiation ont permis d'améliorer la précision du ciblage tumoral, de mieux protéger les organes à risque et d'optimiser la reproductibilité des traitements. (67)

1.2.1 Radiothérapie adjuvante :

Principe et indications :

La radiothérapie adjuvante est généralement réalisée après une chirurgie conservatrice du sein et permet d'améliorer le contrôle local de la maladie ainsi que la survie à long terme. Les données, notamment issues de la méta-analyse de l'EBCTCG, montrent une réduction significative de la mortalité spécifique à 20 ans d'environ 4,8 %, indépendamment des caractéristiques tumorales ou de l'âge. Toutefois, ce bénéfice est en partie contrebalancé par une augmentation de la mortalité liée à d'autres causes, estimée à 4,3 %, principalement d'origine cardiovasculaire.(61)

Après mastectomie, la paroi thoracique est un site fréquent de récidive, avec un risque variant de 2 à 12,5 % pour les tumeurs T1-T2 N0 et pouvant atteindre 19 à 35 % pour les formes plus avancées. La radiothérapie post-opératoire permet de réduire significativement ce risque, en particulier en cas de facteurs de mauvais pronostic tels qu'un envahissement ganglionnaire axillaire important ou une tumeur de grande taille. Elle peut également être indiquée dans des situations à risque intermédiaire, notamment en présence de caractéristiques tumorales défavorables ou de marges chirurgicales positives.(61)

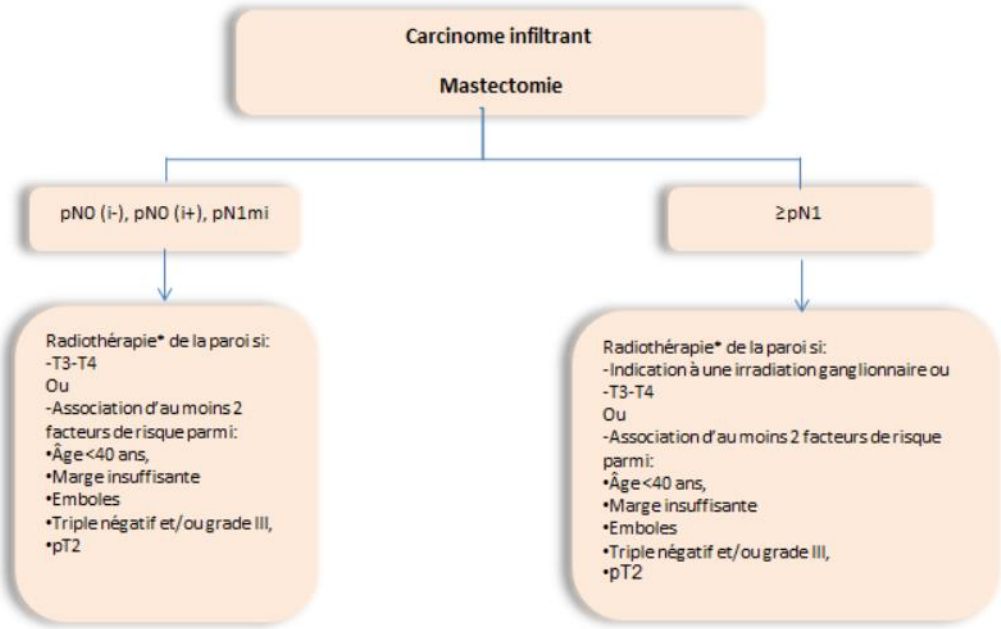


Figure 17 : Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie.(68)

Évolution des techniques de radiothérapie :

Les techniques de radiothérapie ont évolué des méthodes bidimensionnelles, exposant davantage les organes voisins, vers la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, aujourd'hui standard, permettant un meilleur ciblage tumoral tout en épargnant les tissus sains. Des techniques avancées comme l'IMRT et l'asservissement respiratoire améliorent encore la précision et réduisent l'irradiation cardiaque, notamment pour le sein gauche. Enfin, la protonthérapie est en cours d'évaluation pour optimiser davantage la protection des organes à risque, en particulier le cœur et les poumons.(67)

Hypofractionnement :

L'une des évolutions majeures de la radiothérapie mammaire concerne le fractionnement des doses. Traditionnellement, la radiothérapie était administrée en environ 25 fractions sur cinq à six semaines.

Des essais cliniques récents ont démontré que des schémas hypofractionnés, comportant moins de séances mais avec une dose plus élevée par fraction, offrent une efficacité comparable en termes de contrôle tumoral et de tolérance. Ainsi, des protocoles de 40 Gy en 15 fractions ou 42,5 Gy en 16 fractions sont aujourd'hui largement utilisés et recommandés dans certaines situations cliniques.

Des études plus récentes ont même montré la possibilité de réduire la durée totale du traitement à une semaine avec des schémas très hypofractionnés, sans augmentation significative de la toxicité à court terme.(67)

Surimpression du lit tumoral (boost) :

Une dose additionnelle de radiothérapie peut être délivrée au niveau du lit tumoral, correspondant à la zone où la tumeur a été retirée. Cette irradiation supplémentaire, appelée boost ou surimpression, est réalisée le plus souvent par radiothérapie externe, parfois par curiethérapie, et est facilitée par la mise en place de clips radio-opaques par le chirurgien. (69)

L'essai EORTC 22881-10882 (« boost/no boost ») a montré que l'ajout d'une surimpression sur le lit de tumorectomie réduit significativement le risque de récidive locale (HR = 0,59), quel que soit l'âge. Ce bénéfice est toutefois plus marqué chez les patientes jeunes. En revanche, le boost augmente légèrement le risque de fibrose mammaire et n'a pas démontré d'impact significatif sur la survie globale ni sur la survie sans récidive.(70)

Irradiation partielle du sein :

Le traitement standard consiste généralement à irradier la totalité du sein après chirurgie conservatrice. Toutefois, des recherches récentes ont introduit le concept d'irradiation partielle et accélérée du sein, qui consiste à cibler uniquement le lit tumoral, c'est-à-dire la zone où la tumeur a été retirée.

Cette approche permet de réduire le volume irradié ainsi que la durée du traitement. Elle peut être réalisée par différentes techniques, notamment la radiothérapie externe, la curiethérapie ou l'irradiation peropératoire. Elle est généralement réservée à des patientes soigneusement sélectionnées présentant des tumeurs de bon pronostic. (67)

Possibilité d'omission de la radiothérapie :

Chez certaines patientes âgées présentant des tumeurs de faible risque et traitées par hormonothérapie après chirurgie conservatrice, plusieurs essais ont montré que l'omission de la radiothérapie n'entraînait pas de diminution significative de la survie globale, bien que le contrôle local soit légèrement moins bon. Cette stratégie reste néanmoins réservée à des patientes bien sélectionnées. (67)

1.2.2 Radiothérapie néoadjuvante :

La radiothérapie peut également être utilisée avant la chirurgie dans certains cas, notamment dans le cadre de protocoles de recherche. L'irradiation préopératoire vise à réduire la taille tumorale, à améliorer les taux de chirurgie conservatrice et à étudier les modifications biologiques induites par l'irradiation.(67)

Les progrès des techniques d'irradiation de haute précision ont relancé l'intérêt pour cette approche, en particulier pour l'irradiation partielle ciblée sur la tumeur. Certaines études évaluent également l'association de la radiothérapie avec la chimiothérapie ou l'immunothérapie afin d'améliorer la réponse pathologique complète et potentiellement la survie à long terme.(67)

Association radiothérapie et thérapie ciblée :

L'association de la radiothérapie aux thérapies ciblées peut améliorer l'efficacité du traitement par un effet synergique augmentant la radiosensibilité tumorale, mais elle expose aussi à un risque accru de toxicité des tissus sains, notamment cutanée, pulmonaire et cardiaque. Les anti-HER2, comme le trastuzumab et le pertuzumab, sont généralement bien tolérés en concomitant, sous réserve d'une surveillance cardiaque. En revanche, pour les molécules plus récentes, les données restent limitées, justifiant une utilisation prudente en attendant des confirmations par des essais prospectifs.(71)

Les effets indésirables de la radiothérapie :

Les effets indésirables immédiats : une rougeur de la peau, une gene à avale, une fatigue et un oedeme du sein

Les effets indésirables tardifs : des troubles cutanées à type d'irritation ou changement de couleur, une douleur, un lymphoedème du bras, une modification de l'apparence du sein, une raideur de l'épaule, des troubles cardio-pulmonaire et exceptionnellement un risque de second cancer particulier chez les femmes ayant été traitées pour un cancer du sein avant 40 ans. (72)

2. Traitement systémique :

2.1 Traitement spécifique :

2.1.1 La chimiothérapie :

La chimiothérapie est un élément central dans la prise en charge des cancers du sein HER2 positifs localisés, intégrée dans une stratégie multimodale associant chirurgie, radiothérapie et thérapies ciblées. Elle vise à améliorer le contrôle locorégional et systémique, notamment en raison du risque de dissémination micrométastatique dès les stades précoces (73).

Malgré les avancées en biologie tumorale et la personnalisation des traitements, la chimiothérapie demeure un pilier essentiel, en particulier dans les cancers HER2 positifs où son association aux thérapies ciblées anti-HER2 permet de potentialiser l'effet antitumoral (73).

-En situation néoadjuvante :

la chimiothérapie est aujourd'hui largement utilisée dans les cancers du sein HER2 positifs localisés, en particulier pour les tumeurs de stade II et III. Cette approche permet une réduction significative de la taille tumorale, facilitant la réalisation d'une chirurgie conservatrice, tout en offrant une évaluation in vivo de la sensibilité tumorale aux traitements administrés. L'obtention d'une réponse complète pathologique est un objectif majeur, car elle constitue un facteur pronostique indépendant associé à une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans récidive (73). Les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante reposent principalement sur des associations incluant des anthracyclines et des taxanes. Les anthracyclines, telles que la doxorubicine, exercent leur action cytotoxique par intercalation dans l'ADN et inhibition de la topoisomérase II, induisant des cassures double brin et la mort cellulaire. Leur efficacité dans le cancer du sein a été largement démontrée, notamment en termes d'amélioration de la survie globale. Le cyclophosphamide, agent alkylant fréquemment associé aux anthracyclines, agit en formant des liaisons covalentes avec l'ADN, perturbant ainsi la réplication cellulaire. Les protocoles de type AC (Adriamycine-Cyclophosphamide) constituent ainsi une base thérapeutique essentielle dans la prise en charge des cancers du sein localisés à haut risque, en particulier en présence d'un envahissement ganglionnaire (61).

. L'introduction des taxanes, notamment le paclitaxel et le docétaxel, a marqué une avancée majeure dans le traitement du cancer du sein. Ces agents agissent en stabilisant les microtubules, bloquant ainsi la division cellulaire en phase mitotique. Leur utilisation en association ou en séquence avec les anthracyclines a permis une réduction significative du risque de rechute et de mortalité, comme cela a été démontré dans plusieurs essais cliniques et méta-analyses. (61)

Dans les cancers HER2 positifs, la chimiothérapie est systématiquement associée au trastuzumab, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2. Cette association permet une synergie thérapeutique importante, améliorant significativement les taux de réponse tumorale et la survie des patientes. L'étude APT a notamment montré que l'association du paclitaxel et du trastuzumab en situation adjuvante permettait d'obtenir des taux de survie à long terme très élevés, avec une survie sans maladie à 10 ans supérieure à 90 % (74).

- En situation adjuvante :

la chimiothérapie est administrée après la chirurgie afin d'éliminer les cellules tumorales résiduelles non détectables. Elle joue un rôle crucial dans la prévention des récidives locales et métastatiques, en particulier chez les patientes présentant des facteurs de mauvais pronostic tels que la taille tumorale élevée, le grade

histologique élevé ou l'envahissement ganglionnaire. Les schémas thérapeutiques adjuvants reposent généralement sur des protocoles séquentiels combinant anthracyclines et taxanes combinée à une thérapie antiHER2.

Ces protocoles ont démontré leur efficacité dans l'amélioration de la survie globale et de la survie sans récidive, constituant ainsi le standard de traitement dans de nombreuses situations cliniques.

Malgré tous les bienfaits apportés par la chimiothérapie elle associe des effets indésirables parfois importants. Les toxicités hématologiques, digestives et cardiaques, notamment avec les anthracyclines, nécessitent une surveillance rigoureuse et une adaptation des traitements. La prise en charge moderne vise à optimiser le rapport bénéfice/risque en adaptant les protocoles thérapeutiques au profil individuel de chaque patiente (61) .

2.1.2 Hormonothérapie :

2.1.3 Hormonothérapie dans le cancer du sein :

L'hormonothérapie constitue un pilier majeur dans la prise en charge du cancer du sein hormonosensible, représentant environ 70 % des cancers mammaires. Elle est indiquée chez les patientes présentant une expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone, notamment dans les cancers du sein luminal A et luminal B. Son objectif principal est de réduire le risque de récidive locale ou métastatique en inhibant l'action stimulante des hormones sexuelles sur la prolifération tumorale.

Indications de l'hormonothérapie :

Selon les recommandations de l'ESMO, toutes les patientes présentant un cancer du sein luminal doivent recevoir une hormonothérapie adjuvante, indépendamment de l'administration d'une chimiothérapie. Les tumeurs luminales A nécessitent généralement une hormonothérapie seule, tandis que les tumeurs luminales B, caractérisées par un risque de récidive plus élevé, requièrent souvent une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie.

Le choix de l'hormonothérapie dépend principalement de plusieurs facteurs :

- le statut ménopausique
- le risque de récidive
- la tolérance thérapeutique
- les comorbidités
- les préférences de la patiente

Chez les patientes à haut risque, une stratégie thérapeutique plus intensive incluant une suppression ovarienne ou l'ajout de thérapies ciblées peut être envisagée. (75)

Classes thérapeutiques

1. Tamoxifène

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM) qui agit en bloquant les récepteurs œstrogéniques dans le tissu mammaire. Il constitue le traitement de référence chez les femmes préménopausées et préménopausées à haut risque de recidive, présentant un cancer du sein hormonosensible.

Chez les patientes préménopausées à faible risque, le tamoxifène seul pendant 5 ans est généralement suffisant. Toutefois, chez les patientes présentant un risque élevé de récidive, l'association du tamoxifène avec une suppression ovarienne est recommandée.(75)

2. Inhibiteurs de l'aromatase :

Les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane) constituent le traitement de première ligne chez les femmes ménopausées. Ces molécules inhibent la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes, réduisant ainsi les taux hormonaux circulants.

Chez les patientes ménopausées, les recommandations suggèrent :

- inhibiteur de l'aromatase en première intention
- tamoxifène suivi d'un inhibiteur de l'aromatase
- tamoxifène seul en cas de contre-indication aux inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase ont montré une efficacité supérieure au tamoxifène en termes de réduction du risque de récidive, notamment chez les patientes à haut risque. (75)

3. Suppression ovarienne

La suppression ovarienne est indiquée chez les femmes préménopausées à haut risque de récidive. Elle est réalisée principalement par :

- Les analogues de la GnRH

D'autres techniques qui sont actuellement abondonnées :

- ovariectomie chirurgicale
- radiothérapie ovarienne

Cette suppression peut être associée soit au tamoxifène, soit à un inhibiteur de l'aromatase afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique.(75)

Durée de l'hormonothérapie :

La durée standard de l'hormonothérapie est de 5 ans. Toutefois, une prolongation du traitement est recommandée chez les patientes à haut risque de récidive. Selon les recommandations ESMO, une hormonothérapie prolongée au-delà de 5 ans, généralement entre 7 à 10 ans, peut être envisagée dans les formes à haut risque.

Cette prolongation permet de réduire le risque de récidive tardive, particulièrement fréquent dans les cancers du sein hormonosensibles.(75)

Thérapies combinées avec hormonothérapie :

Chez les patientes à haut risque, l'hormonothérapie peut être associée à des thérapies ciblées. L'ajout d'inhibiteurs de CDK4/6, tels que l'abemaciclib pendant deux ans, est recommandé chez les patientes présentant un cancer du sein hormonosensible à haut risque.

Ces nouvelles stratégies thérapeutiques permettent d'améliorer la survie sans récidive et représentent une avancée majeure dans la prise en charge des cancers du sein hormonodépendants.(75)

Effets secondaires de l'hormonothérapie :

Les effets secondaires varient selon la classe thérapeutique

Tamoxifène

- bouffées de chaleur
- risque thromboembolique
- hyperplasie endométriale
- cancer de l'endomètre

Inhibiteurs de l'aromatase

- arthralgies
- ostéoporose
- douleurs musculaires
- risque fracturaire

Une surveillance clinique et biologique régulière est nécessaire afin d'optimiser l'adhésion au traitement et de prévenir les complications.(75)

Suivi des patientes sous hormonothérapie

Le suivi des patientes sous hormonothérapie vise à :

- détecter les récidives
- surveiller les effets secondaires
- améliorer l'adhésion thérapeutique
- préserver la qualité de vie

L'hormonothérapie peut entraîner une ménopause précoce, une infertilité et des troubles sexuels, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire adaptée.(75)

2.1.3 La thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées représentent une avancée majeure dans la prise en charge du cancer du sein, notamment depuis les deux dernières décennies. Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, qui agit de manière non spécifique sur les cellules en division, les thérapies ciblées visent des anomalies moléculaires spécifiques impliquées dans la carcinogenèse. Leur objectif principal est d'inhiber sélectivement les voies de signalisation responsables de la prolifération, de la survie et de la dissémination tumorale. (76)

a- Définition et principes :

Une thérapie ciblée est un traitement dirigé contre une molécule ou une voie biologique spécifique jouant un rôle clé dans le développement tumoral. Ces cibles peuvent être localisées à différents niveaux de la cellule : récepteurs membranaires, protéines intracellulaires de signalisation, facteurs nucléaires ou encore composants du microenvironnement tumoral.

Le développement de ces thérapies repose sur une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires du cancer, notamment les « hallmarks of cancer » décrits par Hanahan et Weinberg, incluant la prolifération incontrôlée, l'évasion de l'apoptose, l'angiogenèse et l'invasion métastatique .(76)

b- Intérêt des thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées ont permis d'améliorer significativement le pronostic de certains sous-types de cancer du sein, en particulier les formes HER2 positives. Elles contribuent à :

- Augmenter la survie globale et la survie sans progression
- Réduire la toxicité par rapport aux traitements non spécifiques
- Permettre une médecine personnalisée adaptée au profil moléculaire tumoral (76)

Cependant, elles ne conduisent pas toujours à une guérison complète, et leur efficacité peut être limitée par l'apparition de mécanismes de résistance.(77)

c- Classification des thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées peuvent être classées selon leur mécanisme d'action et leur cible biologique.

- Thérapies ciblant les récepteurs membranaires :

Ces traitements agissent principalement sur les récepteurs de facteurs de croissance, tels que la famille HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor). Ces récepteurs possèdent une activité tyrosine kinase et jouent un rôle essentiel dans la transmission des signaux de prolifération cellulaire.

- Anticorps monoclonaux : ils se fixent sur la partie extracellulaire des récepteurs et bloquent leur activation.
- Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) : ils inhibent l'activité enzymatique intracellulaire des récepteurs. (76)

Dans le cancer du sein HER2+, le ciblage de ce récepteur a révolutionné la prise en charge des patientes .

- Thérapies anti-angiogéniques :

Ces traitements visent à inhiber la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance tumorale. Le facteur VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) constitue une cible majeure.

L'inhibition de l'angiogenèse permet de limiter l'apport en nutriments et en oxygène aux cellules tumorales, freinant ainsi leur développement .(76)

- Inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaires :

Plusieurs voies de signalisation intracellulaire sont impliquées dans la survie et la prolifération des cellules tumorales, notamment :

- Voie PI3K/AKT/mTOR
- Voie MAPK

Les inhibiteurs de ces voies permettent de bloquer la transmission des signaux oncogéniques et d'induire l'apoptose cellulaire .(76)

- Inhibiteurs de PARP :

Les inhibiteurs de PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) ciblent les mécanismes de réparation de l'ADN. Ils sont particulièrement efficaces chez les patientes présentant des mutations des gènes BRCA.

En empêchant la réparation de l'ADN, ces traitements induisent une accumulation de dommages génétiques conduisant à la mort cellulaire .(76)

- Thérapies ciblant le microenvironnement tumoral et l'immunité :

Certaines approches visent à moduler la réponse immunitaire ou l'inflammation associée à la tumeur. Elles incluent :

- Les immunothérapies (ex : inhibition des checkpoints immunitaires)
- Les thérapies anti-inflammatoires

Ces stratégies participent à restaurer la capacité du système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales .(76)

d- Limites des thérapies ciblées :

Malgré leurs bénéfices, les thérapies ciblées présentent certaines limites :

- Apparition de résistances primaires ou acquises
- Toxicités spécifiques (cardiaques, hépatiques, métaboliques)
- Coût élevé
- Nécessité d'une sélection rigoureuse des patientes (77)

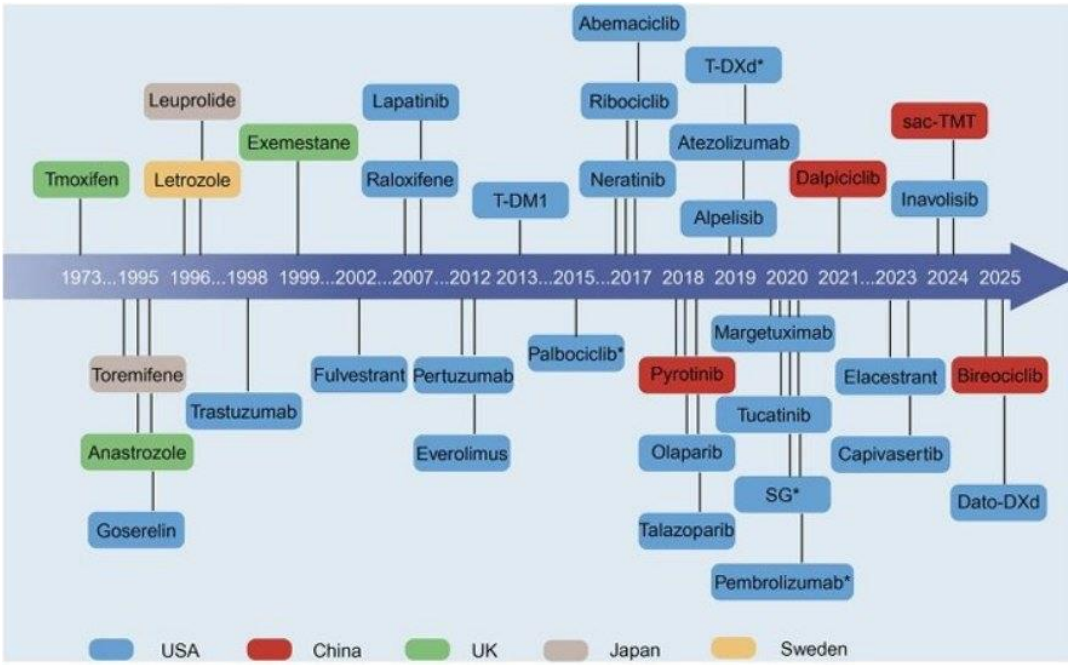


Figure 18 : Evolution temporelle des thérapies ciblées dans le cancer du sein. (77)

2.1.3 Les thérapies ciblées antiHER2 utilisées dans le cancer du sein localisé :

a- Le trastuzumab (Herceptin) :

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 spécifiquement dirigé contre le récepteur HER2, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (76).

La surexpression de HER2 concerne environ 20 % des cancers du sein et est associée à une agressivité élevée, une prolifération rapide et un risque accru de récidive (78).

Avant l'introduction du trastuzumab, ces cancers avaient un pronostic défavorable malgré les traitements classiques. L'arrivée de cette thérapie ciblée a profondément amélioré la prise en charge en ciblant spécifiquement l'anomalie moléculaire impliquée dans la progression tumorale (76)

Le trastuzumab agit en se liant au domaine extracellulaire du récepteur HER2, bloquant son activation et la cascade de signalisation intracellulaire responsable de la prolifération et de la survie tumorale. Son utilisation a permis une amélioration significative de la survie globale et sans progression, en faisant un traitement clé du cancer du sein HER2 positif (78).

Les mécanismes d'action :

Le mécanisme d'action du trastuzumab est complexe et multifactoriel. Il agit principalement en inhibant les voies de signalisation intracellulaire activées par HER2, notamment les voies PI3K/Akt/mTOR et MAPK, qui jouent un rôle clé dans la prolifération cellulaire et la survie tumorale (76),

En bloquant ces voies, le trastuzumab réduit la capacité des cellules tumorales à se multiplier et à échapper aux mécanismes de régulation physiologiques. Par ailleurs, le trastuzumab induit l'apoptose des cellules tumorales en perturbant les mécanismes anti-apoptotiques, contribuant ainsi à la réduction de la masse tumorale. Un autre mécanisme important est l'activation de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), permettant au système immunitaire de reconnaître et de détruire les cellules exprimant HER2. Le trastuzumab exerce également un effet antiangiogénique en limitant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance tumorale (76). L'ensemble de ces mécanismes contribue à un meilleur contrôle de la maladie et explique l'efficacité clinique observée chez les patientes traitées (78).

Indications et contre-indications :

Le trastuzumab est indiqué dans plusieurs situations thérapeutiques du cancer du sein HER2 positif. En situation néoadjuvante, il est utilisé en association avec la chimiothérapie afin de réduire la taille tumorale et d'augmenter le taux de réponse complète pathologique, facilitant ainsi la chirurgie. En situation adjuvante, il est administré après la chirurgie pendant une durée standard de 12 mois, permettant de diminuer le risque de récidive et d'améliorer significativement la survie globale. En situation métastatique, il constitue un traitement de première ligne en association avec la chimiothérapie ou l'hormonothérapie, améliorant la survie sans progression et la survie globale. Il peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, cette dernière offrant une meilleure tolérance et une facilité d'administration (76).

Concernant les contre-indications, le trastuzumab est contre-indiqué chez les patientes présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une altération significative de la fonction ventriculaire gauche. Il est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au médicament. Une évaluation cardiaque préalable, notamment par échocardiographie, est indispensable avant l'initiation du traitement, et une surveillance régulière doit être maintenue tout au long du traitement. (79)

Toxicité et effets secondaires :

La toxicité du trastuzumab est dominée par sa cardiotoxicité, qui constitue l'effet indésirable le plus redouté. Cette cardiotoxicité se manifeste principalement par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et peut évoluer vers une insuffisance cardiaque congestive. Le risque est particulièrement élevé lorsque le trastuzumab est associé à des anthracyclines, nécessitant une surveillance étroite. (79)

Les réactions liées à la perfusion représentent une autre forme de toxicité, incluant fièvre, frissons, hypotension et réactions allergiques. Ces réactions surviennent généralement lors des premières administrations et sont souvent transitoires. Une toxicité hématologique modérée peut également être observée, notamment en association avec la chimiothérapie. D'autres effets indésirables, tels que fatigue, troubles digestifs et éruptions cutanées, peuvent survenir mais restent généralement bien tolérés (79). Globalement, le trastuzumab présente une meilleure tolérance que les chimiothérapies classiques, ce qui contribue à son large usage en pratique clinique (78).

Résistance au trastuzumab :

La résistance au trastuzumab constitue un véritable enjeu dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif. On distingue une résistance primaire, où la tumeur ne répond pas initialement au traitement, et une résistance acquise, apparaissant après une réponse initiale. Plusieurs mécanismes de résistance ont été identifiés. L'activation de voies de signalisation alternatives indépendantes de HER2 permet aux cellules tumorales de contourner l'effet du trastuzumab. Des altérations du récepteur HER2 peuvent également empêcher la fixation du médicament (78) .

L'activation persistante de la voie PI3K/Akt constitue un mécanisme clé de résistance .Un échappement immunitaire peut également réduire l'efficacité de la cytotoxicité dépendante des anticorps (76)

Pour contourner ces résistances, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées, notamment l'association avec d'autres thérapies ciblées telles que le pertuzumab ou le T-DM1. Ces approches permettent d'améliorer la survie des patientes, notamment en phase métastatique. (78)

b- Le pertuzumab :

Le pertuzumab lui aussi est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur HER2, se liant à un dxépitope différent de celui du trastuzumab. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la dimérisation des récepteurs HER2, en particulier l'hétérodimérisation HER2-HER3, qui représente l'un des complexes les plus actifs dans l'activation des voies de signalisation impliquées dans la prolifération tumorale. Ainsi, le pertuzumab permet un blocage complémentaire de la voie HER2 lorsqu'il est associé au trastuzumab, réalisant un double blocage du récepteur HER2. (80)

Les données précliniques ainsi que les résultats de l'étude CLEOPATRA ont montré une synergie entre le pertuzumab et le trastuzumab, confirmant l'intérêt du double blocage anti-HER2. Dans cette étude, l'association pertuzumab-trastuzumab-docétaxel en première ligne métastatique a permis une amélioration significative de la survie sans progression (18,7 mois versus 12,4 mois ; $p < 0,001$) ainsi qu'une amélioration de la survie globale par rapport à l'association trastuzumab-docétaxel seule. Ces résultats ont conduit à l'autorisation d'utilisation du pertuzumab dans le cancer du sein HER2 positif. (76)

En situation néoadjuvante, l'étude NeoSphere a comparé plusieurs schémas thérapeutiques incluant le pertuzumab chez des patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif. L'association docétaxel-trastuzumab-pertuzumab a montré le taux de réponse complète pathologique le plus élevé, atteignant 45,8 %, contre 29 % avec docétaxel-trastuzumab et 24 % avec docétaxel-pertuzumab. Ces résultats démontrent le

bénéfice significatif du double blocage HER2 associé à la chimiothérapie dans l'amélioration du contrôle tumoral. (76)

Par ailleurs, l'étude TRYPHAENA a évalué la tolérance cardiaque de différents schémas associant pertuzumab, trastuzumab et chimiothérapie. Les résultats ont montré une faible incidence de cardiotoxicité, avec une fréquence des dysfonctions ventriculaires gauches inférieure à 5 %, confirmant le bon profil de tolérance du pertuzumab dans ces associations thérapeutiques.(76)

En situation adjuvante, l'étude de phase III APHINITY a comparé l'ajout du pertuzumab à une chimiothérapie associée au trastuzumab chez des patientes présentant un cancer du sein HER2 positif opérable. Cette étude vise à déterminer l'intérêt du double blocage anti-HER2 dans les formes précoces de la maladie. (76)

Ainsi, le pertuzumab constitue aujourd'hui un élément majeur du traitement des cancers du sein HER2 positifs, en particulier dans le cadre du double blocage anti-HER2, permettant d'améliorer les taux de réponse tumorale et les résultats de survie, tout en conservant un profil de tolérance acceptable.(80)

c- Le trastuzumab emtansine (T-DM1) :

Le trastuzumab emtansine (T-DM1), commercialisé sous le nom de Kadcyla®, est une thérapie ciblée innovante appartenant à la classe des anticorps conjugués à un agent cytotoxique (antibody-drug conjugate). Il associe les propriétés de ciblage du trastuzumab dirigé contre le récepteur HER2 à l'action cytotoxique d'un agent anti-microtubule dérivé de la maytansine (DM1) (80)

Sur le plan mécanistique, le T-DM1 se fixe spécifiquement sur le récepteur HER2 surexprimé à la surface des cellules tumorales. Après cette liaison, le complexe HER2–T-DM1 est internalisé dans la cellule cancéreuse, permettant la libération intracellulaire du DM1. Ce dernier agit en inhibant la polymérisation des microtubules, entraînant un arrêt du cycle cellulaire et la mort de la cellule tumorale (76). Ce mécanisme permet ainsi une délivrance ciblée de la chimiothérapie directement au sein des cellules HER2+, limitant l'exposition des cellules saines (80).

Grâce à cette approche ciblée, le T-DM1 présente une activité antitumorale importante, notamment dans les formes résistantes aux traitements classiques, avec un profil de tolérance globalement favorable (80). En effet, sa toxicité, en particulier cardiaque, est inférieure à celle observée avec l'association trastuzumab–taxane.(76)Toutefois, certaines toxicités spécifiques liées à l'agent cytotoxique DM1 peuvent être observées, notamment des effets indésirables hématologiques, hépatiques et digestifs.(76)

Sur le plan thérapeutique, le T-DM1 constitue actuellement le traitement de référence chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+ ayant déjà reçu une association de trastuzumab et de chimiothérapie à base de taxanes. (80) Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en novembre 2013 dans cette indication (76).

Par ailleurs, plusieurs essais cliniques ont été menés ou sont en cours afin d'évaluer l'efficacité du T-DM1 dans des stades plus précoces de la maladie. En situation néoadjuvante, l'essai KRISTINE compare l'association classique docétaxel–carboplatine–trastuzumab–pertuzumab à l'association T-DM1–pertuzumab . En situation adjuvante, l'essai KATHERINE évalue l'intérêt du T-DM1 par rapport au trastuzumab chez les patientes ne présentant pas de réponse complète histologique après traitement néoadjuvant (76,80)

2.2 Les traitements symptomatiques et non spécifiques :

La chimiothérapie agit sur les cellules tumorales mais aussi sur les cellules saines à renouvellement rapide, ce qui explique ses effets indésirables. La prise en charge symptomatique vise donc à **prévenir et traiter ces effets secondaires** afin d'améliorer la qualité de vie des patientes.(61)

Traitement antiémétique :

1. Neuroleptiques
Utilisés pour prévenir les nausées et vomissements pendant la chimiothérapie, notamment le Métoclopramide (Primpéran), administré par voie intraveineuse lors de la perfusion.(61)

2. Antisérotoninergiques (sétrons)
Ce sont les antiémétiques les plus efficaces. Ils bloquent l'action de la sérotonine libérée lors de la chimiothérapie. Ils sont souvent associés aux corticoïdes pour augmenter leur efficacité.
Exemples :

- Granisétron (Kytril)

- Ondansétron (Zophren) (61)

3. Anxiolytiques
Utilisés principalement pour les vomissements anticipés, notamment :Bromazépam (Lexomil) ,Lorazépam (Temesta) ,Clorazépate (Tranxène). (61)

Le traitement des atteintes hématopoïétiques :

Les toxicités hématologiques de la chimiothérapie peuvent nécessiter l'utilisation de facteurs de croissance ou de transfusions.

Facteurs de croissance hématopoïétiques :

G-CSF : Filgrastim et Lénograstim réduisent la durée de la neutropénie et le risque de neutropénie fébrile. Ils sont administrés 24 à 72 heures après la chimiothérapie, notamment lors des protocoles très myélotoxiques.

Érythropoïétine : stimule la production des globules rouges et permet de corriger l'anémie. En cas d'hémoglobine < 8 g/dl, une transfusion sanguine est indiquée.

Thrombopénie : en cas de plaquettes < 30 000/mm³ avec risque hémorragique, une transfusion de culots plaquettaires est recommandée. (61)

Le traitement de la douleur : La prise en charge repose sur l'échelle analgésique de l'Organisation mondiale de la santé en trois paliers :

- **Palier I (douleurs faibles à modérées)**
  Antalgiques non opioïdes : Paracétamol, Aspirine, AINS.
- **Palier II (douleurs modérées à intenses)**
  Opioïdes faibles : Codéine, Tramadol ± antalgiques du palier I.
- **Palier III (douleurs intenses)**
  Opioïdes forts : Morphine, Fentanyl, éventuellement associés aux AINS, corticoïdes ou antidépresseurs. (61)

3. Stratégie thérapeutique :

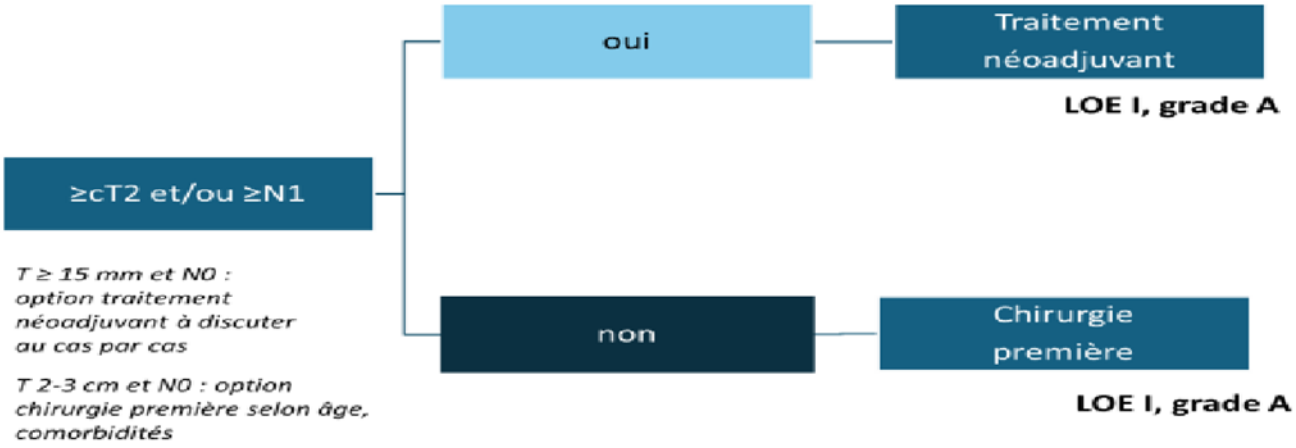


Figure 19: Cancers du sein HER2+ : traitement néoadjuvant (66)

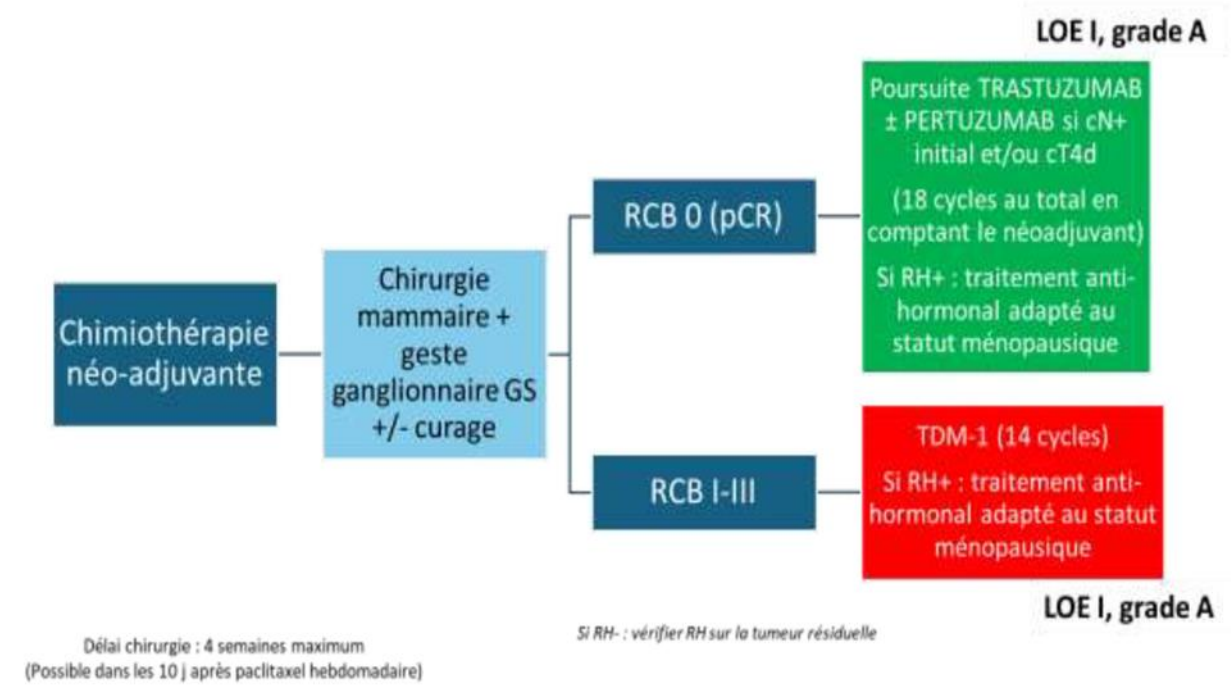


Figure 20 : Traitement adjuvant post néoadjuvant (66)

CHAPITRE VI : Surveillance, Pronostic et survie

1. Surveillance :

1.1 Objectifs :

- Dépister précocement une récidive locale ou métastatique.
  - Surveiller les effets secondaires et complications des traitements .
  - Evaluer la tolérance thérapeutique .
  - Assurer une surveillance cardiaque chez les patientes traitées par anti-HER2 .
  - Améliorer la qualité de vie et la réinsertion des patientes .
  - Accompagner psychologiquement et médicalement les patientes à long terme . (81)

1.2 Modalités du suivi :

Le suivi des patientes traitées pour un cancer du sein HER2 positif repose sur une surveillance clinique régulière associée à des examens complémentaires adaptés.

1) Risque de récidive locale :

Les patientes traitées pour un cancer du sein HER2 positif peuvent présenter une récidive locale au niveau du sein traité, de la cicatrice opératoire ou de la paroi thoracique. La surveillance repose sur un examen clinique régulier tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel à vie associé à une mammographie annuelle (bilatérale si tumorectomie), complétée si nécessaire par une échographie mammaire ou une IRM.(82) (ANNEXE 10)

2)Risque de rechute métastatique :

Le cancer du sein HER2 positif peut évoluer vers une rechute métastatique touchant notamment les os, le foie, le poumon ou le cerveau. Le suivi repose principalement sur l'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche de signes d'appel tels que douleurs osseuses, dyspnée, céphalées ou troubles neurologiques.

Des examens d'imagerie complémentaires sont réalisés en cas de signes d'appel.

3)Cardiotoxicité des traitements anti-HER2 :

Les traitements anti-HER2, notamment le trastuzumab, exposent à un risque de cardiotoxicité pouvant se traduire par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Une surveillance cardiaque régulière par échocardiographie ou scintigraphie cardiaque est recommandée avant, pendant et après le traitement.

4) Complications liées à la chimiothérapie :

La chimiothérapie peut entraîner des effets secondaires hématologiques, neurologiques ou digestifs. La surveillance repose sur l'évaluation clinique régulière, la réalisation d'un bilan biologique et la recherche de signes de neuropathie périphérique ou de toxicité hématologique.

5) Lymphœdème et séquelles chirurgicales :

Les patientes ayant bénéficié d'un curage axillaire présentent un risque de lymphœdème et de limitation fonctionnelle du membre supérieur. (44)

-Le suivi repose sur l'examen clinique, l'évaluation de la mobilité de l'épaule ainsi que la recherche d'un œdème du bras homolatéral.

- La Prévention du lymphœdème : Pas de contre-indication à : réaliser un prélèvement sanguin, une injection intraveineuse, une mesure de la pression artérielle, un vol en avion, poursuivre les activités de la vie quotidienne, y compris le port de charge

- La recherche du Lymphœdème à l'examen clinique : par différence de périmètre brachial ou avant-brachial de 2 cm.

- Prise en charge du lymphœdème :(83)

- Correction d'un surpoids
- Kinésithérapie (massage, drainage lymphatique)
- Phase initiale :
    - Bandages peu élastiques 24h/24 pendant 1-3 semaines
    - Exercices sous bandages
- À long terme :
    - Manchon élastique du matin au soir
    - Bandages monotypes peu élastiques 3 nuits par semaine
- Désinfection immédiate si blessure
- Gants de protection si activité à risque de blessure
- Savoir identifier les signes de lymphangite et consulter en urgence devant : œdème augmenté, rougeur, chaleur, fièvre

6) Complications de la radiothérapie :

La radiothérapie peut être responsable de complications cutanées ou fibreuses au niveau de la zone irradiée (La surveillance repose sur l'examen clinique à la recherche de radiodermite, de douleurs ou de fibrose post-radique.(84)

7) Complications du traitement hormonal :

- Tamoxifène (SERM)
    - Informer sur le risque de prolifération/hyperplasie endométriale, de cancer de l'endomètre et de sarcome utérin (sauf préménopause)
    - Signaler tout symptôme vaginal (pertes, tâches, leucorrhée), tout symptôme doit être exploré
    - Échographie transvaginale initiale et suivi gynécologique annuel , renforcé si risque élevé de cancer de l'endomètre .(85)

- Antiaromatase
    - Ostéodensitométrie tous les 1-3 ans pour dépister le du risque d'ostéoporose .
    - Une surveillance régulière du bilan lipidique est donc recommandée afin de dépister précocement une dyslipidémie et de réduire le risque cardiovasculaire.

8) Retentissement psychologique et qualité de vie :

Le suivi doit comporter une évaluation psychologique régulière afin de dépister l'anxiété , la dépression , la baisse de l'estime de soi ou la difficulté de réinsertion sociale.

9)Impact socio-économique et accès aux soins :

La prise en charge du cancer du sein HER2 positif peut représenter un fardeau socio-économique important pour les patientes en raison du coût élevé des traitements, de la durée prolongée du suivi et des conséquences professionnelles et psychologiques de la maladie. Le niveau socio-économique ainsi que la couverture sociale et assurantielle peuvent influencer l'accès au diagnostic précoce, à la continuité des soins et aux thérapies ciblées anti-HER2. Ces facteurs peuvent également avoir un impact sur l'observance thérapeutique, la qualité de vie et le pronostic des patientes.

2. Pronostic et survie :

Le pronostic du cancer du sein HER2 positif dépend de plusieurs facteurs, notamment le stade de la maladie au moment du diagnostic, la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire ainsi que le statut des récepteurs hormonaux. Autrefois, ce sous-type était considéré comme agressif et associé à un risque élevé de récidive. Cependant, avec l'introduction des thérapies ciblées anti-HER2, en particulier le trastuzumab, la survie des patientes s'est nettement améliorée. Aujourd'hui, lorsqu'il est diagnostiqué précocement et pris en charge de manière adaptée, le cancer du sein HER2 positif peut avoir un pronostic favorable.

CHAPITRE VII:
Dépistage du cancer du Sein HER2+

1. Dépistage du cancer du sein :

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme à l'échelle mondiale, justifiant la mise en place de stratégies efficaces de dépistage et de prévention afin de réduire la mortalité associée.

Le dépistage repose sur la détection d'une maladie à un stade infraclinique chez des sujets asymptomatiques, permettant une prise en charge précoce et une amélioration significative du pronostic.

Selon les recommandations internationales, la détection précoce s'articule autour de deux axes : le diagnostic précoce basé sur les symptômes et le dépistage organisé chez les populations à risque .(86)

Dans le cadre du cancer du sein HER2+, bien que le dépistage ne soit pas spécifique de ce sous-type moléculaire, il permet d'identifier des tumeurs agressives à un stade précoce, améliorant considérablement la survie grâce à l'introduction rapide des thérapies ciblées anti-HER2 .(87)

1.1 Objectifs et intérêt du dépistage :

Le principal objectif du dépistage est la réduction de la mortalité liée au cancer du sein par un diagnostic à un stade précoce.

Le dépistage permet d'identifier les lésions avant l'apparition de symptômes cliniques, augmentant ainsi les chances de guérison.

Selon l'Institut National du Cancer (2022), la survie à 5 ans dépasse 90 % lorsque le cancer du sein est diagnostiqué à un stade précoce.

Les études menées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (2016) montrent une réduction de la mortalité de l'ordre de 23 % chez les femmes invitées au dépistage et jusqu'à 40 % chez celles qui y participent effectivement.

Dans le cas spécifique du HER2+, cette détection précoce est essentielle en raison de la forte agressivité tumorale mais aussi de la sensibilité aux traitements ciblés lorsqu'ils sont administrés précocement .(87)

1.2. Méthodes de dépistage :

Mammographie :

La mammographie constitue l'examen de référence dans le dépistage du cancer du sein en population générale.

Elle permet la détection de lésions infracliniques telles que les microcalcifications ou les masses non palpables .(86)

Les recommandations principales préconisent :

- Un dépistage systématique chez les femmes âgées de 50 à 69 ans
- Un intervalle de 2 ans (Haute Au.
- Certaines sociétés savantes recommandent un début plus précoce dès 40 ans (88)

La mammographie a démontré son efficacité dans la réduction de la mortalité, malgré certaines limites telles que les faux positifs et le surdiagnostic. (89)

Échographie mammaire :

L'échographie mammaire est utilisée comme examen complémentaire, notamment chez les femmes présentant une forte densité mammaire.

Elle permet de différencier les lésions solides des lésions kystiques, mais ne constitue pas une méthode de dépistage primaire. (90)

IRM mammaire :

L'imagerie par résonance magnétique est indiquée chez les patientes à haut risque, notamment celles porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2.

Elle présente une sensibilité élevée mais une spécificité plus faible .(91)

Examen clinique des seins :

L'examen clinique des seins n'est plus recommandé comme méthode de dépistage de masse. Cependant, il peut conserver un rôle dans le diagnostic précoce en cas de symptomatologie. (92)

1.3 Stratégies de dépistage selon le niveau de risque :

Femmes à risque moyen :

Chez les femmes à risque moyen, les recommandations incluent :

- mammographie tous les deux ans entre 50 et 74 ans (86)
- possibilité de débuter à 40 ans (88)

Femmes à haut risque :

Les patientes à haut risque comprennent :

- Les porteuses de mutations BRCA
- Celles ayant des antécédents familiaux importants
- celles ayant reçu une irradiation thoracique précoce (93)

Chez ces patientes, le dépistage est plus intensif :

- Début dès 30 ans
- Association IRM annuelle et mammographie(93)

1.4 Particularités du dépistage du cancer du sein en Algérie :

Il existe des différences majeures entre les stratégies de dépistage du cancer du sein en Algérie et celles mises en œuvre dans les pays européens, notamment en termes d'organisation, de couverture et d'accessibilité.

1. Absence de dépistage organisé en Algérie

Contrairement aux pays européens, l'Algérie ne dispose pas encore d'un programme national de dépistage organisé basé sur la population. Le dépistage y est essentiellement opportuniste ou individuel, souvent à l'initiative du médecin ou de la patiente .(94)

De plus, il n'existe pas de système d'invitation systématique des femmes ciblées, contrairement aux programmes européens (95)

2. Organisation du dépistage en Europe

Dans les pays européens, le dépistage est structuré sous forme de programmes organisés avec invitation systématique des femmes âgées de 50 à 69 ans, généralement tous les deux ans (96)

Ces programmes permettent une couverture élevée de la population, avec des taux de participation pouvant dépasser 70–80 % dans certains pays comme le Danemark.

3. Différences liées à l'épidémiologie

En Algérie, le cancer du sein survient plus fréquemment chez des femmes jeunes, avec un pic d'incidence à 47ans, ce qui complique la mise en place d'un dépistage standard basé uniquement sur la mammographie. (97)

De plus, la densité mammaire plus élevée chez les femmes jeunes réduit la sensibilité de la mammographie.

4. Accès et couverture du dépistage

En Europe, le dépistage est largement accessible, gratuit ou remboursé, et intégré dans des systèmes de santé structurés (96)

En Algérie, l'accès au dépistage reste inégal, notamment en zones rurales, ce qui a conduit au développement d'initiatives comme les unités mobiles de mammographie.

5. Stade au diagnostic

Historiquement, en Algérie, une grande proportion des cancers du sein était diagnostiquée à un stade avancé, en raison du retard au dépistage.

À l'inverse, en Europe, le dépistage organisé permet une détection plus précoce des tumeurs, améliorant significativement le pronostic

6. Sensibilisation et éducation

Le niveau de connaissance sur le cancer du sein et son dépistage reste insuffisant en Algérie, avec un recours encore limité aux pratiques de dépistage précoce (98)

En Europe, les campagnes de sensibilisation sont intégrées dans les programmes nationaux de santé publique, favorisant une meilleure participation au dépistage.

2. Prevention du cancer du sein :

La prévention du cancer du sein constitue un axe majeur de santé publique visant à réduire l'incidence, la mortalité et les complications liées à cette pathologie. Elle repose classiquement sur trois niveaux complémentaires : la prévention primaire, secondaire et tertiaire, chacune intervenant à une étape différente de l'histoire naturelle de la maladie.

2.1. Prévention primaire :

La prévention primaire a pour objectif **de réduire l'incidence** du cancer du sein en agissant sur les facteurs de risque identifiables. Elle repose sur une meilleure compréhension des déterminants environnementaux, hormonaux et comportementaux impliqués dans la carcinogenèse mammaire .(99)

a. Facteurs de risque non modifiables

Certains facteurs de risque ne peuvent être modifiés, mais leur identification permet de cibler les populations à haut risque :

- ✓ **L'âge** constitue le principal facteur de risque, avec une augmentation significative de l'incidence vers 50 ans .
- ✓ **La prédisposition génétique** joue également un rôle majeur, notamment en présence de mutations des gènes **BRCA1 et BRCA2**, associées à un risque cumulatif élevé de développer un cancer du sein au cours de la vie (83)

Par ailleurs, **les facteurs hormonaux** tels qu'une ménarche précoce, une ménopause tardive ou l'absence de grossesse contribuent à une exposition prolongée aux œstrogènes, favorisant ainsi la carcinogenèse mammaire .(86)

b. Facteurs de risque modifiables

Plusieurs facteurs de risque modifiables ont été clairement identifiés. La consommation d'**alcool** est associée à une augmentation dose-dépendante du risque de cancer du sein, en raison de son effet sur le métabolisme des œstrogènes . (83)

L'obésité, en particulier après la ménopause, constitue également un facteur de risque important, notamment via l'augmentation de la production périphérique d'œstrogènes dans le tissu adipeux .

La sédentarité et le manque d'activité physique sont associés à une augmentation du risque, tandis qu'une activité physique régulière permet une réduction significative de l'incidence .(86)

L'exposition prolongée aux traitements hormonaux substitutifs, en particulier les associations œstro-progestatives, est également associée à une augmentation du risque de cancer du sein.

Enfin, certains facteurs environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens et le travail de nuit ont été impliqués dans la carcinogenèse mammaire, bien que les données restent encore en cours d'évaluation (99)

c. Facteurs protecteurs :

Plusieurs facteurs protecteurs ont été identifiés :

L'allaitement maternel prolongé exerce un effet protecteur, avec une réduction du risque proportionnelle à sa durée. (99)

L'activité physique régulière joue également un rôle protecteur en modulant les niveaux hormonaux et en réduisant l'inflammation systémique

Par ailleurs, certaines stratégies pharmacologiques peuvent être envisagées chez les femmes à haut risque, telles que l'utilisation de modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (tamoxifène, raloxifène), qui ont montré une réduction significative du risque de cancer du sein. (50)

2.2 Prévention secondaire :

La prévention secondaire repose sur le dépistage du cancer du sein, permettant une détection précoce des lésions avant l'apparition de symptômes cliniques. Elle constitue un élément clé dans la réduction de la mortalité liée à cette pathologie (86)

Les programmes de dépistage organisés, basés sur la mammographie, ont démontré leur efficacité en termes de réduction de la mortalité, notamment chez les femmes âgées de 50 à 69 ans .

La prévention secondaire inclut également la sensibilisation des populations à la reconnaissance des signes précoces et à l'importance de la consultation médicale en cas d'anomalie mammaire .

Dans le contexte du cancer du sein HER2+, la détection précoce revêt une importance particulière en raison de l'agressivité tumorale, mais aussi de la disponibilité de traitements ciblés efficaces lorsqu'ils sont introduits à un stade précoce (50)

2.3 Prévention tertiaire :

La prévention tertiaire vise à réduire les complications, les récidives et les séquelles chez les patientes ayant déjà été traitées pour un cancer du sein. Elle repose sur un suivi régulier et une prise en charge globale incluant les dimensions médicales, psychologiques et sociales (83)

Le suivi post-thérapeutique permet de détecter précocement les récidives locales ou métastatiques, améliorant ainsi les possibilités de prise en charge (82)

Par ailleurs, les patientes ayant un antécédent de cancer du sein présentent un risque accru de développer un second cancer mammaire, justifiant une surveillance prolongée (83)

La prévention tertiaire inclut également la gestion des effets secondaires des traitements, notamment cardiotoxiques dans le cas des thérapies anti-HER2, ainsi que la promotion d'un mode de vie sain afin de réduire le risque de récidive (50)

4. Spécificités de la prévention dans le cancer du sein HER2+

Le cancer du sein HER2+ se caractérise par une agressivité biologique élevée, ce qui confère une importance particulière aux stratégies de prévention secondaire et tertiaire (50)

Bien qu'il n'existe pas de mesures spécifiques de prévention primaire ciblant directement le statut HER2, la réduction des facteurs de risque généraux reste essentielle.

En revanche, l'introduction des thérapies ciblées anti-HER2, telles que le trastuzumab, a permis une amélioration significative du pronostic et une réduction du risque de récidive, constituant ainsi un élément clé de la prévention tertiaire

Partie pratique

I.INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

Le cancer du sein HER2 positif est une forme agressive de cancer du sein associée à un mauvais pronostic. Toutefois, les progrès des thérapies ciblées anti-HER2 ont permis d'améliorer significativement la prise en charge et la survie des patientes, malgré la complexité thérapeutique de cette pathologie

Dans les pays en développement, notamment en Algérie, les données concernant le profil épidémiologique des patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif ainsi que les modalités de leur prise en charge thérapeutique demeurent limitées. De plus, la réponse aux traitements, les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques et l'évolution des patientes au cours du suivi représentent des éléments essentiels pour évaluer l'efficacité et la tolérance des stratégies thérapeutiques appliquées en pratique clinique. Dans ce contexte, il apparaît important de s'interroger sur les caractéristiques épidémiologiques des patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif prises en charge au niveau du Centre de Lutte Contre le Cancer d'Annaba, ainsi que sur les modalités thérapeutiques utilisées, leur efficacité, leurs toxicités et l'évolution clinique des patientes au cours du suivi**.**

II. OBJECTIFS

- Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le profil épidémiologique ainsi que les modalités de prise en charge thérapeutique du cancer du sein HER2 positif au niveau du Centre de Lutte Contre le Cancer d'Annaba.

- Objectifs secondaires

- Évaluer la réponse thérapeutique des patientes.

- Étudier les effets indésirables et les toxicités liées aux traitements administrés.

- Décrire les caractéristiques évolutives des patientes au cours du suivi.

III. MÉTHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive portant sur les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif localisé

2. Cadre de l'étude

Cette étude a été réalisée au niveau du service d'oncologie médicale du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) d'Annaba, établissement de référence dans la prise en charge des pathologies cancéreuses de la région Est algérienne.

3. Population et période d'étude

Notre étude a porté sur 50 cas de cancer du sein localisé HER2 positif, puis un cas a été exclu après 3ème relecture de l'immunohistochimie revenant négatif pour le HER2.

Sur des patientes prises en charge au niveau du CLCC d'Annaba entre le 01/01/2024 et 01/06/2025

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patientes répondant aux critères d'inclusion définis préalablement.

4. Critères d'inclusion

- Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif.

- Les patientes ayant bénéficié d'une confirmation histologique du diagnostic.

- Les patientes présentant une positivité HER2 confirmée par immunohistochimie et/ou hybridation in situ (FISH).

-Les patientes ayant un bilan d'extension négatif (M0).

- Les patientes ayant été prises en charge et suivies au niveau du CLCC d'Annaba.

- Les dossiers médicaux jugés exploitables et suffisamment renseignés.

5. Critères d'exclusion

- Les patientes présentant un cancer du sein HER2 négatif.

- Les patientes présentant un cancer du sein métastatique.

- Les dossiers médicaux incomplets ou inexploitables.

6. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux des patientes.

Le dépouillement a été réalisé dans la période du 15 janvier 2026 au 09 février 2026

Les informations ont été collectées à l'aide d'une fiche technique standardisée élaborée spécifiquement pour cette étude. (Annexe XI)

Les variables étudiées ont été codifiées afin de faciliter la saisie et l'analyse statistique des données.

7. Variables étudiées

Les variables étudiées comprenaient les données sociodémographiques, les antécédents, les données cliniques et radiologiques, les caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques, les modalités thérapeutiques ainsi que les données évolutives.

8. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages, tandis que les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes ± écart-type ainsi que de médianes.

Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de représentations graphiques adaptées.

IV. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Cette étude a été réalisée dans le respect des principes éthiques fondamentaux relatifs à la recherche médicale.

L’anonymat et la confidentialité des données des patientes ont été strictement respectés. Les informations recueillies ont été utilisées exclusivement à des fins scientifiques dans le cadre de ce travail de recherche.

V. RÉSULTATS ATTENDUS

Cette étude permettra d’obtenir une meilleure connaissance du profil épidémiologique et thérapeutique des patientes atteintes d’un cancer du sein HER2 positif au niveau du CLCC d’Annaba.

Elle contribuera également à évaluer les pratiques thérapeutiques utilisées, analyser les réponses aux traitements anti-HER2, identifier les principales toxicités observées et améliorer la qualité de la prise en charge des patientes dans notre contexte local.

Résultats

I.Les données sociodémographiques des patientes :

1-Age:

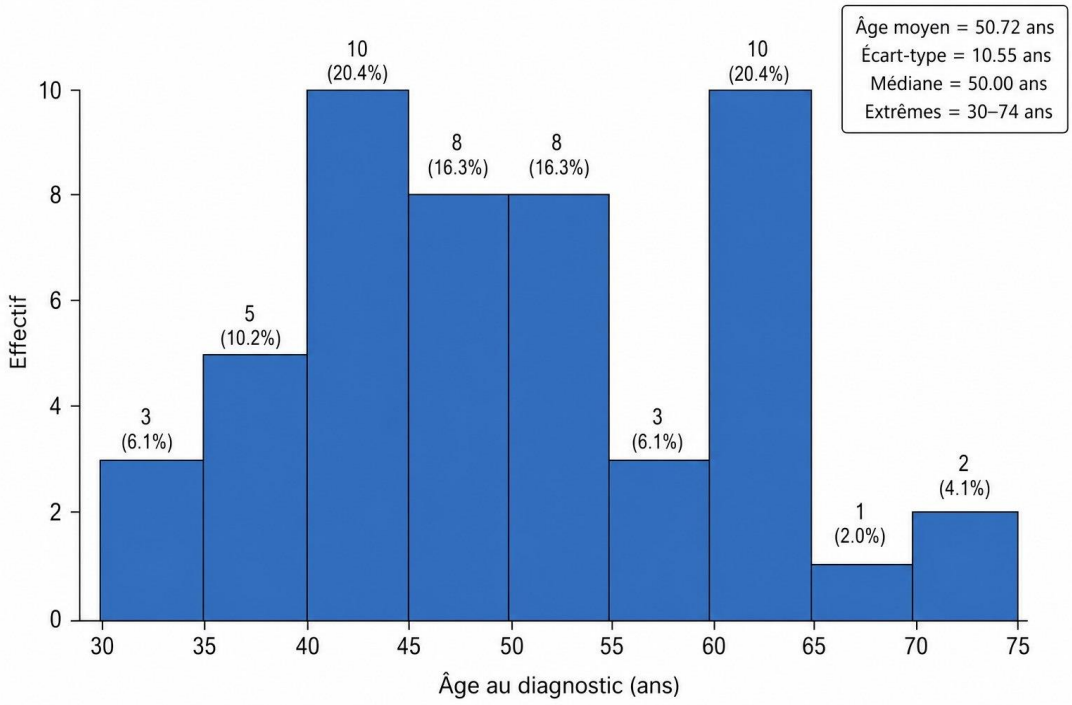


Figure 21 : Répartition des patientes selon leur âge.

La répartition selon les tranches d'âge chez les femmes a montré qu'il y'a 2 pic de

Fréquence atteint un maximum chez les femmes ayant un âge de [40-45] et [60-65] représentant chacun un pourcentage de **20.4%** de l'effectif total.

L'âge moyen de ces femmes est de 50.72 ans avec un écart-type de 10.55 ans (50, 72 ± 10,55

ans) avec des extrêmes de 30 et 74 ans, et la médiane d'âge était de **50ans**, représentées en histogramme.

2-Profession :

Tableau 01 : Répartition des patientes selon leurs professions

		Nombre (N)	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	Non	17	34.7	63.0
	Oui	10	20.4	37.0
	Total	27	55.1	100.0
Manquant	NA	22	44.9	
Total		49	100.0	

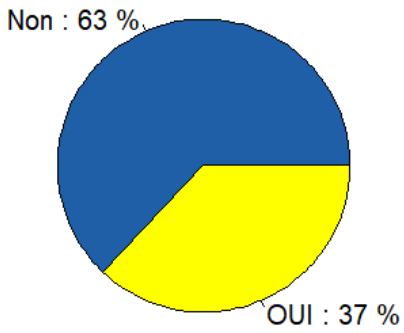


Figure 22 : **Répartition des patientes selon leurs profession**

Sur 49 patientes, 27 ont renseigné leur profession, parmi les données disponible, la répartition montre que 17 patientes **(63.00%)** n'exercent pas de profession, tandis que 10 patientes **(37.00%)** exercent une profession.

3-Lieu d'habitat

Tableau 02 : **Répartition des patientes selon leur habitat.**

		Nombre (N)	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	Rural	14	28.6	32.6
	Urbain	29	59.2	67.4
	Total	43	87.8	100.0
Manquant	NA	6	12.2	
Total		49	100.0	

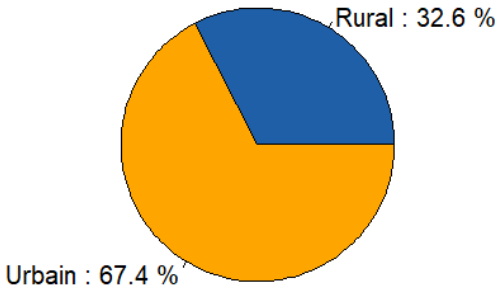


Figure 23 : **Répartition des patientes selon leurs habitats.**

Les résultats indiquent une surprésentation des patientes vivant en milieu urbain dans la population étudiée (29 patientes soient 67.4%), tandis que 14 patients habitaient en milieu rural (soient 32.6%).

4- Statut matrimonial :

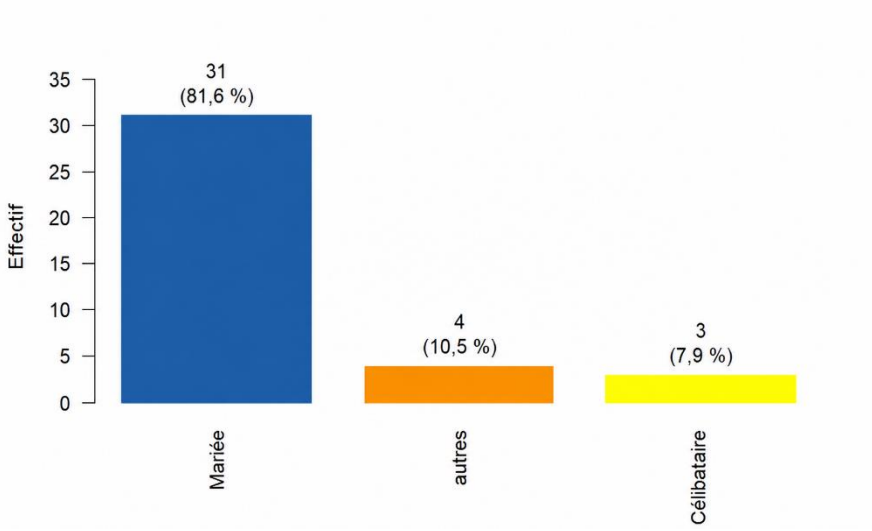


Figure 24 : Répartition des patientes selon leur statut matrimonial.

Parmi les patientes ayant renseigné leur statut matrimonial (n = 38), la répartition est la suivante :

31 patientes (**81,6 %** des données valides) sont mariées,

3 patientes **(7,9 %)** sont célibataires,

4 patientes **(10,5 %)** appartiennent à la catégorie « autres » (divorcées, veuves ou non précisées).

5- Antécédent personnel de cancer :

Tableau 03 : Répartition des patientes selon la présence d'un antécédent personnel de cancer du sein

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	NON	46	93.9	93.9
	Oui	3	6.1	6.1
	Total	49	100.0	100.0

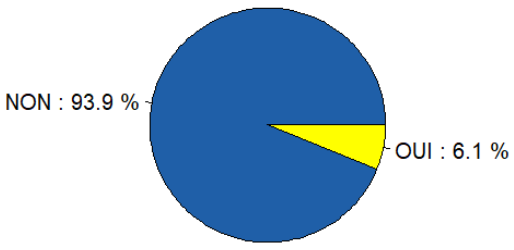


Figure 25 : Antécédents personnel de cancer du sein chez les patientes.

Les résultats mettent en évidence une prédominance marquée des patientes sans antécédents personnels de cancer, 46 patientes **(soient 93,9 %)**. La faible proportion de cas (**3** patientes soient **6,1 %)** avec antécédents suggère que cette caractéristique est peu fréquente dans la population étudiée.

6- Pathologies associées :

Tableau 04 : Répartition des patientes selon leurs pathologies associées

		Nombre (N)	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	Autres	4	8.2	8.2
	Diabète	5	10.2	10.2
	HTA	3	6.1	6.1
	HTA+autres	2	4.1	4.1
	HTA+Diabète	3	6.1	6.1
	HTA+Diabète+autres	1	2.0	2.0
	Sans Antécédents	31	63.3	63.3
	Total	49	100.0	100.0

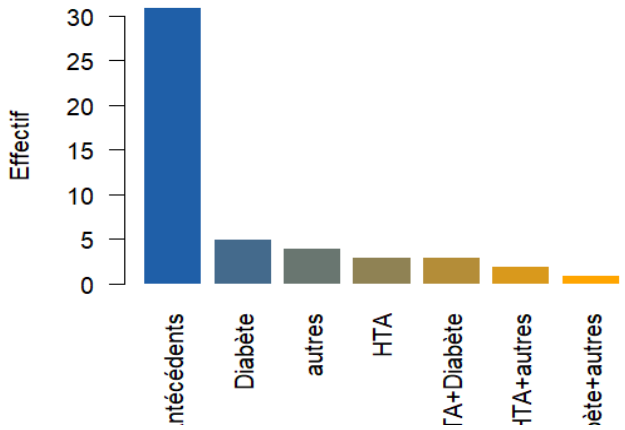


Figure 26 : Répartition des patientes selon leurs pathologies associées.

7- **Antécédents familiaux de cancer du sein :**

Tableau 05 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux du cancer du sein

		Nombre (N)	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	Non	34	69.4	69.4
	OUI	15	30.6	30.6
	Total	49	100.0	100.0

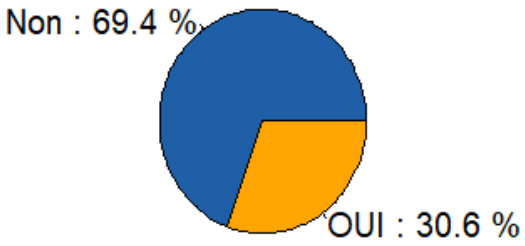


Figure 27 : Antécédents familiaux de cancer du sein chez les patientes.

Un antécédent familial de cancer du sein a été rapporté chez 15 patientes **(30,6 %)**, tandis que 34 patientes **(69,4 %)** n'en présentaient pas.

8- Antécédent familial de cancer de l'ovaire ou autre cancer associé :

Tableau 06 : répartition des patientes selon la présence d'un antécédent familial de cancer de l'ovaire ou autre cancer associé.

		Nombre (N)	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	Non	43	87.8	87.8
	OUI	6	12.2	12.2
	Total	49	100.0	100.0

La présence d'un antécédent de cancer de l'ovaire ou autre cancer associé a été retrouvée chez 6 patientes **(12,2 %)**, tandis que 43 patientes **(87,8 %)** n'en présentaient pas.

9-Ménarche :

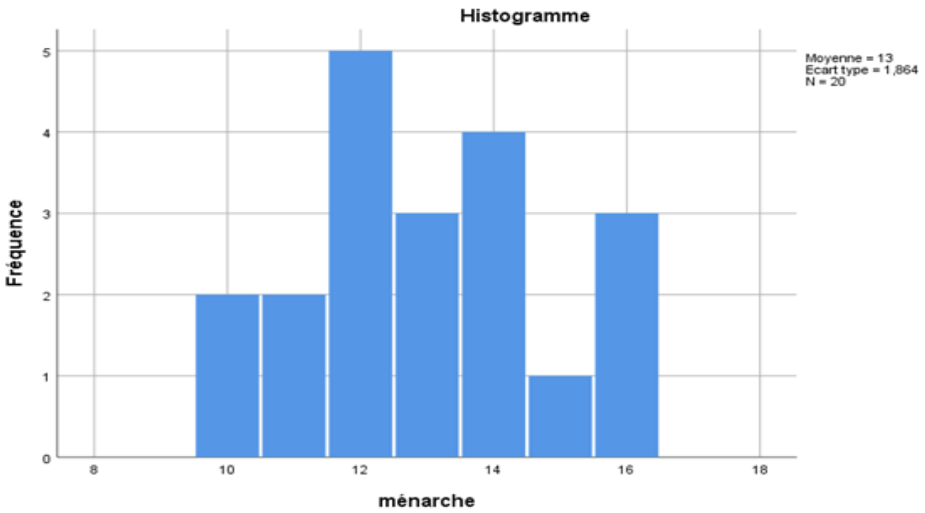


Figure 28 : Répartition des patientes selon leurs ménarches

L'âge moyen de ménarche était de **13 ans** avec un écart-type de 1.86 ans et une médiane de 13 ans.

10- Ménopause :

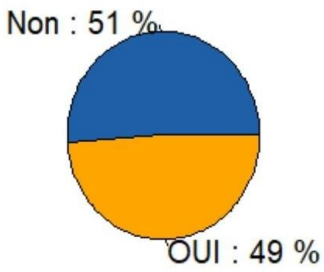


Figure 29 : Répartition des patientes selon leurs statuts ménopausiques

Le statut ménopausique était réparti de manière quasi équilibrée, avec 25 patientes non ménopausées **(51,0 %)** et 24 patientes ménopausées **(49,0 %)**.

11-Age de la ménopause :

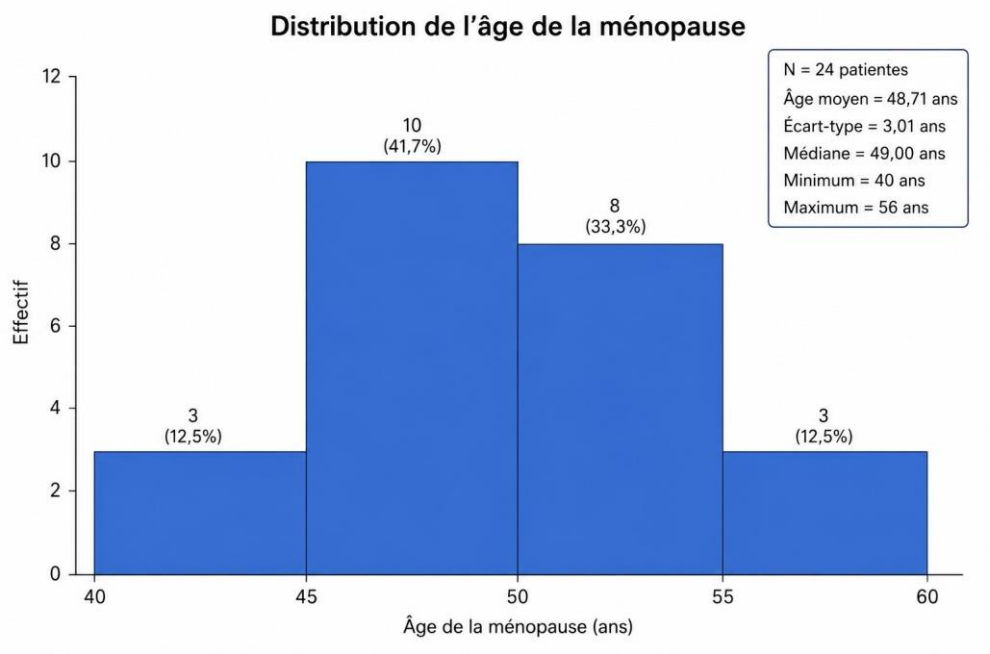


Figure 30 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménopause.

-l'âge moyen de la ménopause était de **48.71** ans avec un écart-type de 3.01 ans et une médiane de 49.00 ans.

-l'âge minimum de ménopause était de **40 ans** tandis que l'âge maximal était de **56 ans**.

12-Parité :

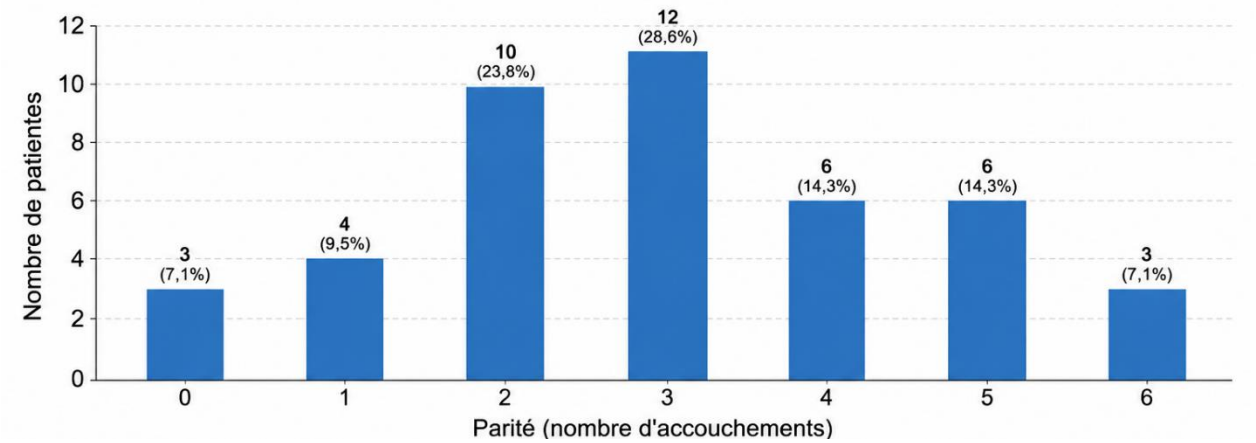


Figure 31 : Répartition des patientes selon leur parité

-Le nombre moyen d'enfant était de 2.97 avec une médiane de 3 et un écart-type de 1.668.

-Le nombre de patientes nullipares était de 3 soit **6%** des patientes**.**

13-Age de la première grossesse :

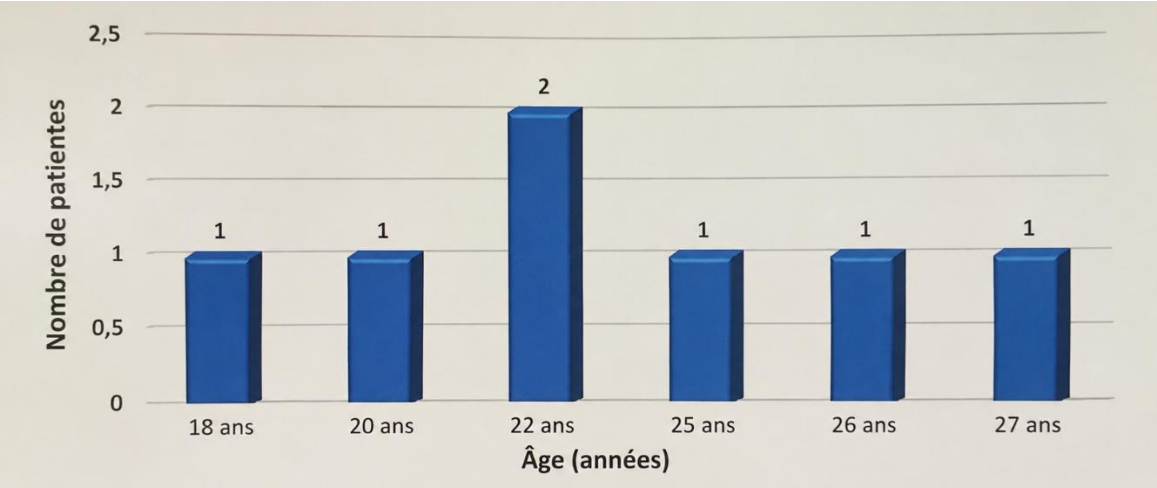


Figure 32 : Répartition des patientes selon l'âge de la 1ere grossesse.

L'âge moyen de la première grossesse était **22.86** ans avec un écart-type de 3.28 ans et une médiane de 22.00 ans.

14- Allaitement :

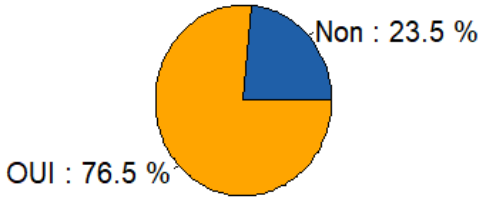


Figure 33 : Répartition des patientes selon l'allaitement.

Sur 49 patientes, 17 ont renseigné l'information concernant l'allaitement. Parmi les données disponibles, la répartition montre que 13 patientes **(76.5 %)** allaitaient, tandis que 4 patientes **(23.5 %)** n'allaitaient pas.

15-Contraception orale :



Figure 34 : Répartition des patientes selon la prise d'une contraception orale

Sur 49 patientes, 23 ont renseigné l'information concernant la contraception orale (CO). Parmi les données disponibles, la répartition montre que 17 patientes **(73.9 %)** utilisaient une contraception orale, tandis que 6 patientes **(26.1 %)** n'en utilisaient pas.

II. Caractéristiques de la population de l'étude :

1-Mode de révélation du cancer :

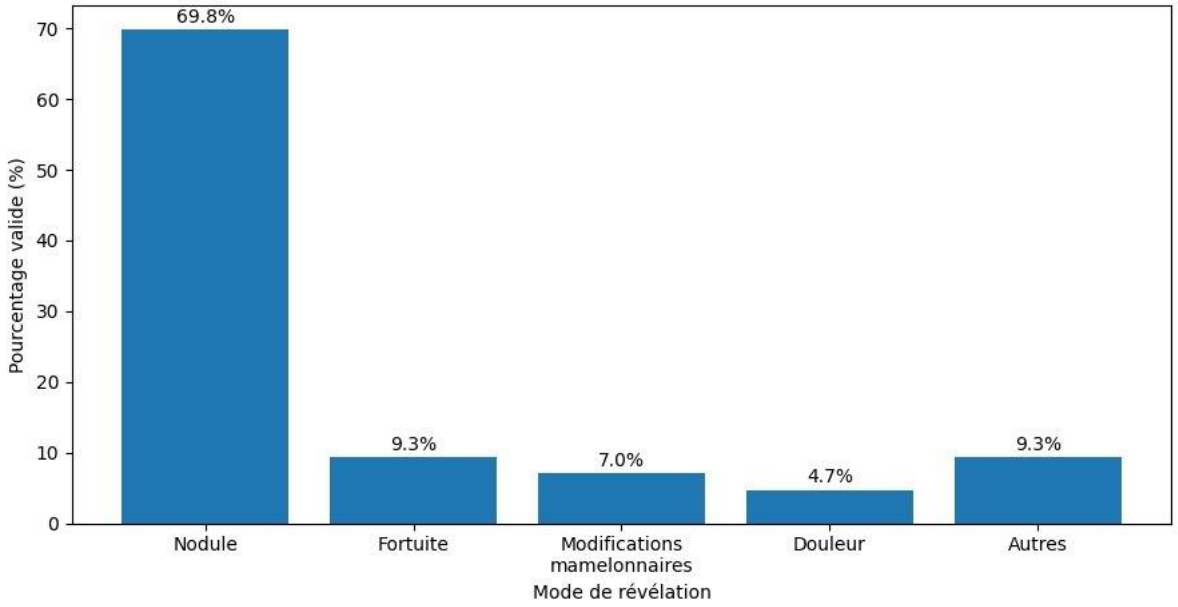


Figure 35 : Répartition des patientes selon le mode de révélation du cancer.

Les données concernant le mode de révélation étaient disponibles pour 43 patientes. La découverte de la pathologie s'est faite principalement par la présence d'un nodule chez 30 patientes **(69.8 %)**. D'autres modes de révélation ont également été observés, notamment les modifications mammelonnaires et les découvertes fortuites avec respectivement 3 **(7.0 %)** et 4 patientes **(9.3 %)**. La douleur représentait le mode de révélation le moins fréquent avec 2 patientes **(4.7 %)**, tandis que 4 patientes **(9.3 %)** présentaient d'autres circonstances de révélation.

2--Mode de découverte du nodule :

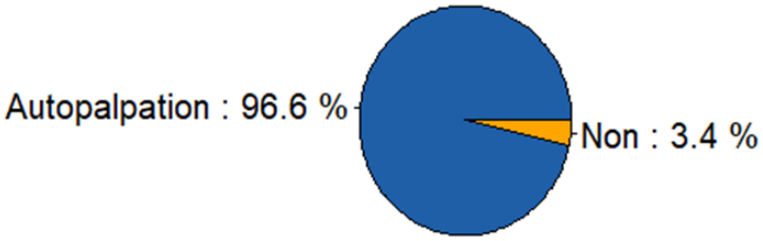


Figure 36 : Répartition des patientes selon le mode de découverte du nodule.

Parmi les patientes présentant un nodule et ayant renseigné cette information, la découverte du nodule s'est faite majoritairement par autopalpation chez 28 patientes **(96.6 %)**. Une seule patiente **(3.4 %)** n'a pas découvert le nodule par autopalpation.

3- Topographie de la tumeur :

La répartition montre une prédominance de l'atteinte du sein gauche chez 27 patientes **(55.1 %)**, suivie de l'atteinte du sein droit chez 21 patientes **(42.9 %)**. Une atteinte bilatérale a été observée chez une seule patiente **(2%).**

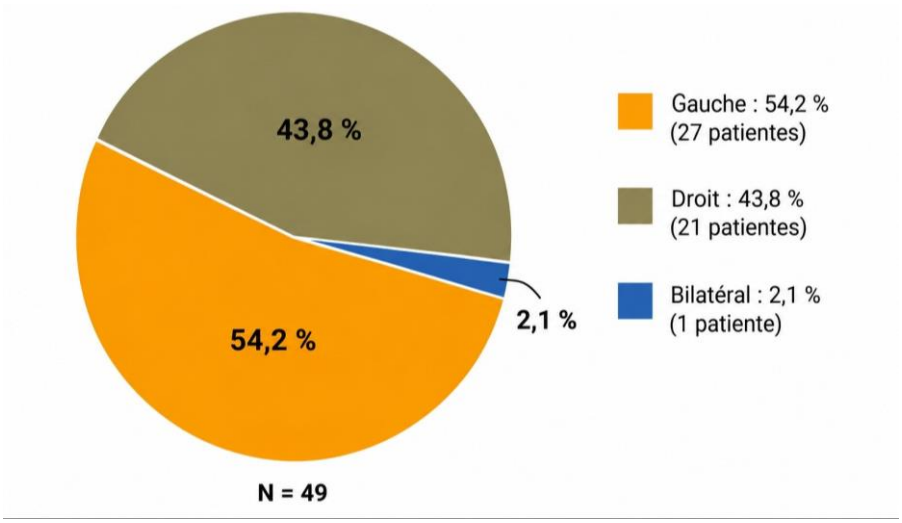


Figure 37 : répartition des patientes selon la topographie de la tumeur.

4-Siège de la tumeur au niveau du sein :

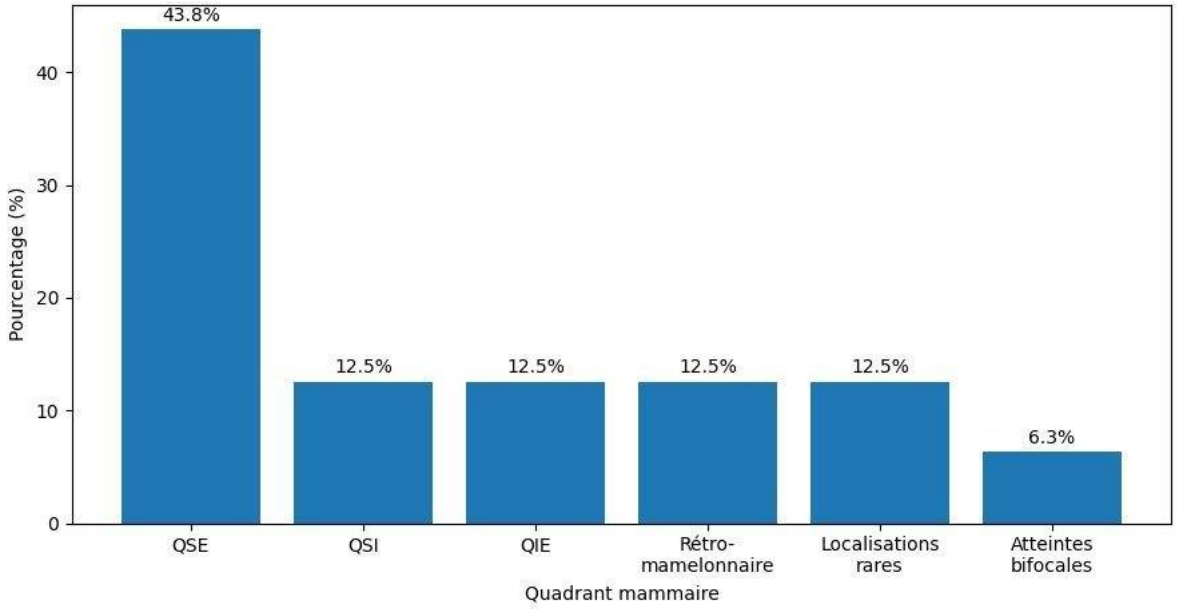


Figure 38 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur au niveau du sein

21 patients (soient **43.8%**) avaient une tumeur dans le quadrant supero-externe suivait par le quadrant supéro-interne, quadrant inféro-externe et la jonction des quadrants externes avec **12.5%** chacun.

5-Caractère bifocal :

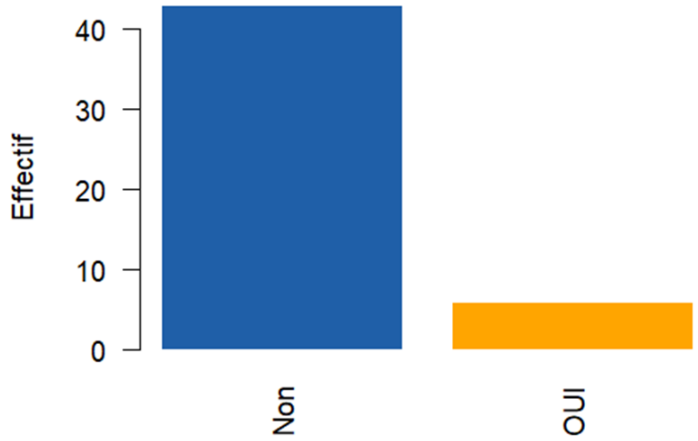


Figure 39 : caractère bifocal de la tumeur.

La totalité des patientes a renseigné l'information concernant le caractère bifocal ou multifocal de la lésion. La grande majorité des cas n'était pas bifocale, soit 45 patientes **(91.8 %)**, tandis que 4 patientes **(8.2 %)** présentaient une atteinte bifocal, le caractère multifocal **n'a pas été retrouvé** dans la population de l'étude.

6-Répartition de T selon la classification TNM clinique (cTNM) :

Tableau 07 : Répartition de T des patientes selon la classification cTNM :

		Nombre(N)	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	1	6	12,2	12,2
	2	21	42,9	42,9
	3	11	22,4	22,4
	4	11	22,4	22,4
	Total	49	100,0	100,0

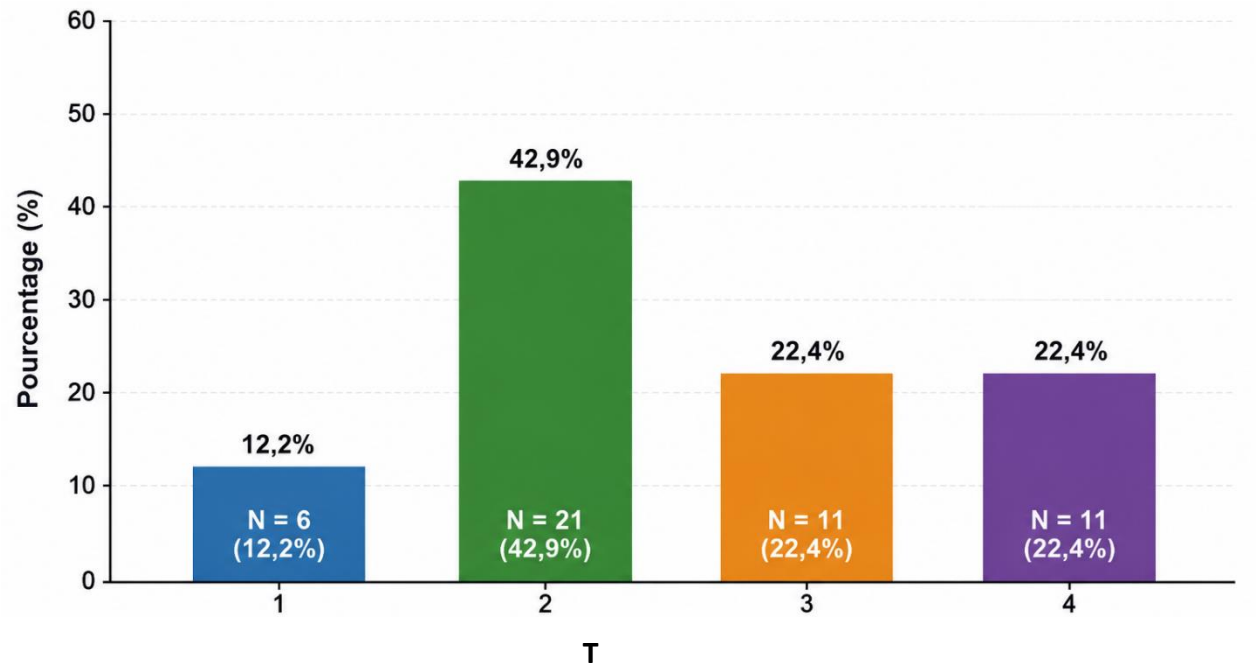


Figure 40 : Répartition de T des patientes selon la classification cTNM .

La répartition des patientes selon le stade clinique tumoral (cT) montre une prédominance du stade cT2, observé chez 21 patientes, soit 42,9 % des cas. Les stades cT3 et cT4 représentaient chacun 11 patientes (22,4 %). Le stade cT1 était le moins fréquent, retrouvé chez 6 patientes (12,2 %). Au total, l'effectif étudié comprenait 49 patientes.

7-Répartition de N selon la classification TNM Clinique (cTNM):

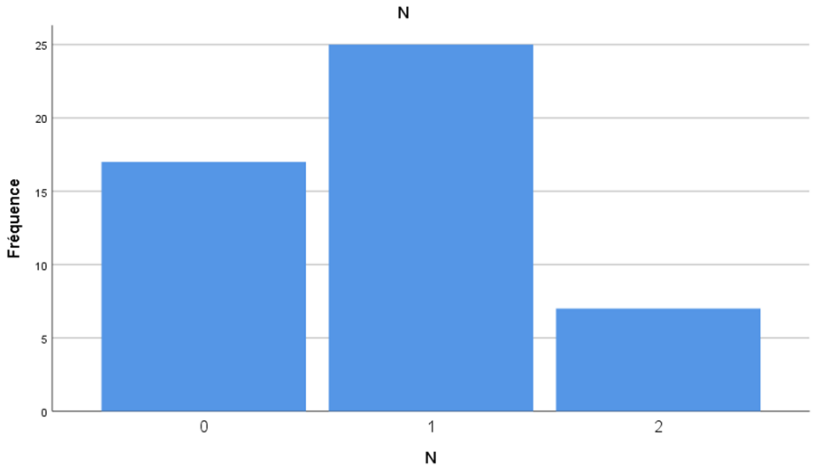


Figure 41 : Répartition de N des patientes selon la classification cTNM.

L'ensemble des patientes a été classé selon le statut ganglionnaire clinique (cN). La majorité des cas étaient classés cN1 chez 25 patientes **(51.0 %)**, suivis des cN0 chez 17 patientes **(34.7 %)**. Le stade cN2 était retrouvé chez 7 patientes **(14.3 %)**.

8-Stade clinique :

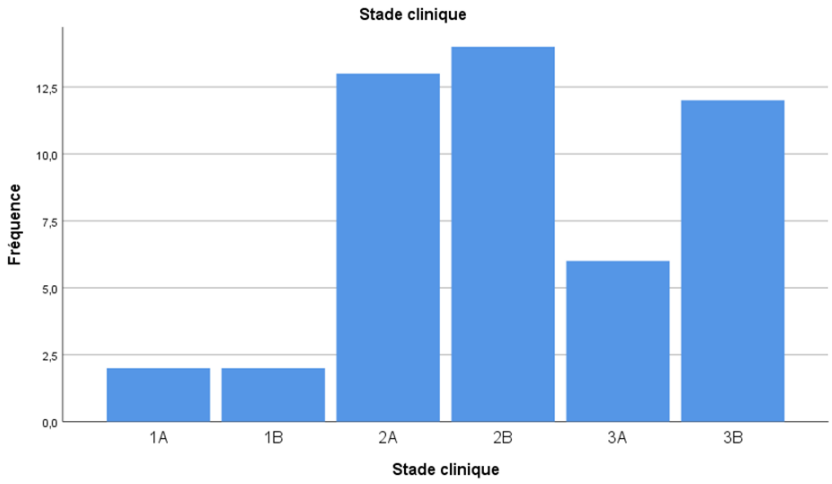


Figure 42 : Répartition des patientes selon le stade clinique.

L'ensemble des patientes a été classé selon le stade clinique. La répartition montre une prédominance des stades localement avancés, notamment le stade 2B chez 14 patientes **(28.6 %)**, suivi du stade 2A chez 13 patientes **(26.5 %)**. Le stade 3B concernait 12 patientes **(24.5 %)**, tandis que le stade 3A était observé chez 6 patientes **(12.2 %)**. Les stades précoces étaient moins fréquents, avec 2 patientes **(4.1 %)** au stade 1A et 2 patientes **(4.1 %)** au stade 1B.

III. Etude des données radiologiques de la tumeur :

1-Taille tumorale mammographie

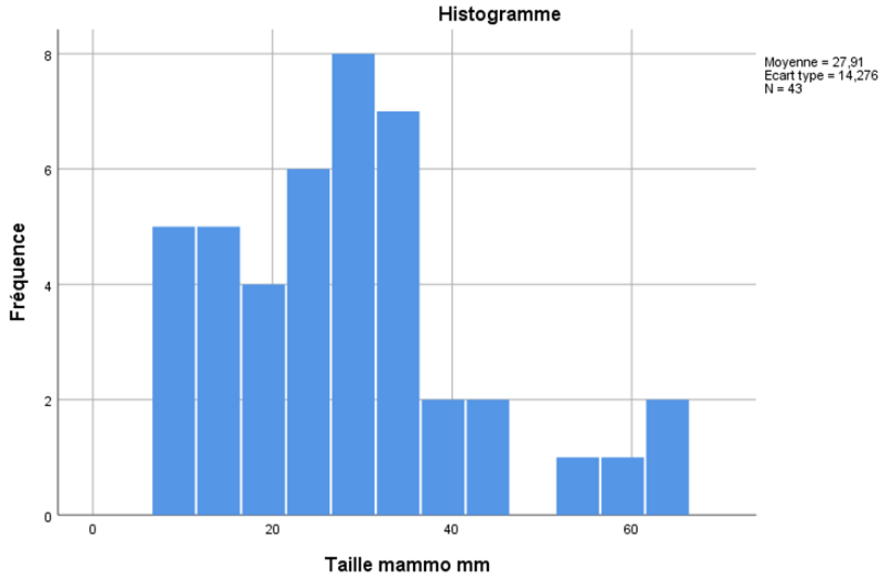


Figure 43 : Répartition des patients selon la taille tumorale mammographique.

La taille tumorale mammographique était disponible pour 43 patientes. La taille moyenne était de 27,91 mm avec un écart-type de 14,28 mm, indiquant une variabilité relativement importante des tailles tumorales. La médiane était de 27,00 mm.

2-Classification BI-RADS :

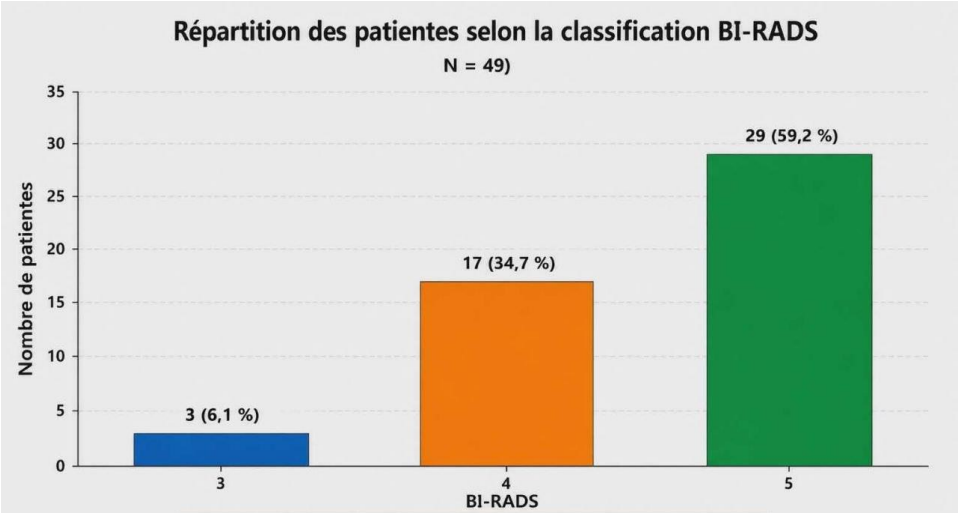


Figure 44 : Répartition des patientes selon la classification BI-RADS

La moyenne du score BI-RADS était de 4,53 avec un écart-type de 0,62, traduisant une prédominance de lésions suspectes. La médiane était de 5,00. Le pourcentage des lésions fortement suspectes (4 et 5) était respectivement **34,7%** et **59,2%**. Tandis que les lésions classées BI-RADS 3 avaient un pourcentage minime de **6,1%.**

3-IRM mammaire :

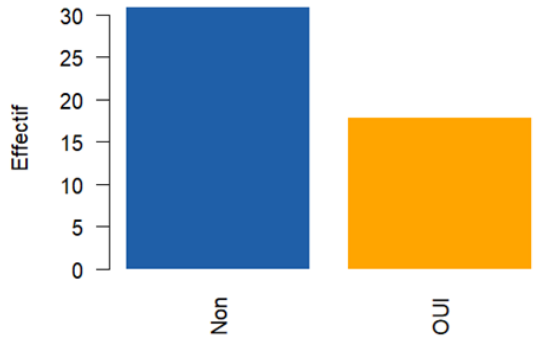


Figure 45 : Répartition des patientes selon la réalisation d'une IRM mammaire

La majorité des patientes, soit 31 cas (63.3 %), n'ont pas réalisé d'IRM mammaire, tandis que 18 patientes (36.7 %) en ont bénéficié.

IV. Etude des données anatomopathologiques et immunohistochimiques :

1-Données de la microbiopsie : (pré-opératoire)

1-1-Données anatomopathologiques :

Tableau 08 : Répartition des patientes selon le type histologique, le grade de nottingham et la présence d'emboles vasculaires préopératoires.

Variable	**Modalités**	**Effectif (n)**	**Pourcentage (%)**
Type histologique préopératoire	Carcinome canalaire in situ (CINS)	44	89.8
	Type lobulaire	3	6.1
	Autres types	2	4.1
Grade de Nottingham préopératoire *(n = 48)*	Grade 2	37	77.1
	Grade 3	11	22.9
Emboles vasculaires préopératoires *(n = 46)*	Absence d'emboles vasculaires	41	89.1
	Présence d'emboles vasculaires	5	10.9

L'ensemble des patientes a bénéficié d'une classification histologique préopératoire. Le carcinome infiltrant non spécifique constituait le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 44 patientes (89.8%), suivi du type lobulaire chez 3 patientes (6,1 %) et d'autres types histologiques chez 2 patientes (4,1 %). Le grade de Nottingham préopératoire était disponible chez 48 patientes et montrait une prédominance des tumeurs de grade 2 avec 37 cas (77,1 %), tandis que 11 patientes (22,9 %) présentaient des tumeurs de grade 3. Concernant les emboles vasculaires, l'information était disponible pour 46 patientes ; leur absence était notée chez 41 patientes (89,1 %), alors que 5 patientes (10,9 %) présentaient des emboles vasculaires.

1-2-Données immunohistochimiques:

Tableau 09 : Répartition des patientes selon le statut hormonal, le Ki-67 pré-thérapeutique et le statut HER2 préopératoire.

Variable	Modalités / Paramètres	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Récepteurs aux œstrogènes (ER) préopératoires	ER positifs	23	46.9
	ER négatifs	26	53.1
Récepteurs à la progestérone (PR) préopératoires	PR positifs	22	44.9
	PR négatifs	27	55.1
Ki-67 pré-thérapeutique *(n = 46)*	Moyenne ± écart-type	45.26 ± 21.42	—
	Médiane	50.00	—
HER2 préopératoire	HER2 surexprimé (3+)	48	98.0
	HER2 non amplifié	1	2.0

L'évaluation immunohistochimie préopératoire a montré une légère prédominance des tumeurs négatives pour les récepteurs hormonaux. En effet, les récepteurs aux œstrogènes (ER) étaient négatifs chez 26 patientes **(53.1 %)** et positifs chez 23 patientes **(46.9 %).** De même, les récepteurs à la progestérone (PR) étaient négatifs dans 27 cas **(55.1 %)** contre 22 cas positifs **(44.9 %).**

Le taux de prolifération tumorale évalué par le Ki-67 pré-thérapeutique, disponible chez 46 patientes, montrait une moyenne de **45.26 ± 21.42 %,** avec une médiane de **50.00 %**, traduisant une activité proliférative tumorale élevée et variable au sein de la population étudiée.

Concernant le statut HER2, une très forte prédominance des tumeurs HER2 positives (3+) a été observée, retrouvée chez 48 patientes **(98.0 %)**, tandis qu'une seule patiente **(2.0 %)** présentait un statut HER2 non amplifié.

Tableau 10 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.

Statut des récepteurs hormonaux	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Récepteurs hormonaux positifs (RH+)	24	49.0
Récepteurs hormonaux négatifs (RH−)	25	51.0
Total	**49**	**100.0**

Les tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs (RE− et RP−) qui sont associées à un mauvais pronostic représentaient 25 cas (**51,0 %),** tandis que les tumeurs à récepteurs hormonaux positifs, définies par la positivité d'au moins un des deux récepteurs hormonaux (RE et/ou RP), concernaient 24 patientes (**49,0 %).**

2-Les données anatomopathologiques et immunohistochimiques de la pièce chirurgicale (mastectomie/tumorectomie) :

2-1-Données anatomopathologiques :

Tableau 11 : Répartition selon les données anatomopathologiques de la pièce chirurgicale

Paramètre	Modalités	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Type histologique postopératoire (n = 25)	Lobulaire	2	8,0
	CINS	23	92,0
	Total	**25**	**100,0**
Grade de Nottingham postopératoire (n = 21)	Grade 2	19	90,5
	Grade 3	2	9,5
	Total	**21**	**100,0**
Emboles vasculaires postopératoires (n = 23)	Absence	6	26,1
	Présence	17	73,9
	Total	**23**	**100,0**
Taille tumorale postopératoire (n = 25)	Moyenne ± ET	12,17 ± 9,20 mm	—
	Médiane	10,00 mm	—

L'analyse anatomopathologique postopératoire montre une prédominance nette du carcinome infiltrant non spécifique, représentant **92,0 %** des cas valides (n = 23), tandis que le carcinome lobulaire ne concernait que **8,0 %** des patientes (n = 2). Concernant le grade de Nottingham, le grade 2 était largement majoritaire avec **90,5 %** des cas (n = 19), contre **9,5 %** pour le grade 3 (n = 2), traduisant une prédominance des tumeurs de grade intermédiaire. La taille tumorale postopératoire présentait une moyenne de 12,17 ± 9,20 mm avec une médiane de 10,00 mm, indiquant une variabilité importante des dimensions tumorales. Enfin, les emboles vasculaires étaient fréquents, retrouvés chez **73,9 %** des patientes (n = 17), tandis que **26,1 %** des cas (n = 6) ne présentaient pas d'invasion vasculaire, suggérant une proportion élevée de tumeurs à potentiel évolutif plus agressif dans cette série.

2-2-Données immunohistochimiques :

Tableau 12 : Répartition des patientes selon le statut immunohistochimique et le Ki-67 post-opératoire.

Variable	Modalités / Paramètres	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Récepteurs aux œstrogènes (ER) *(n = 12)*	ER positifs	8	66.7
	ER négatifs	4	33.3
Récepteurs à la progestérone (PR) *(n = 12)*	PR positifs	8	66.7
	PR négatifs	4	33.3
Statut HER2 *(n = 12)*	HER2 surexprimé (3+)	7	58.3
	HER2 non amplifié	4	33.3
	HER2 intermédiaire (non amplifié +)	1	8.3
Ki-67 *(n = 11)*	Moyenne ± écart-type	25.45 ± 13.13	—
	Médiane	20.00	—

L'évaluation immunohistochimique était disponible pour un nombre limité de patientes. Concernant les récepteurs hormonaux, les récepteurs aux œstrogènes (ER) étaient positifs chez 8 patientes **(66.7 %)** et négatifs chez 4 patientes **(33.3 %)**. Des résultats similaires ont été observés pour les récepteurs à la progestérone (PR), avec 8 cas positifs **(66.7 %)** contre 4 cas négatifs **(33.3 %)**.

L'analyse du statut HER2 sur la pièce chirurgicale a montré une persistance de la surexpression HER2 (3+) chez 7 patientes **(58.3 %)**, tandis que 4 patientes **(33.3 %)** présentaient un statut HER2 non amplifié. Un profil intermédiaire (non amplifié +) a été retrouvé chez une patiente **(8.3 %).**

Le Ki-67, disponible chez 11 patientes, présentait une moyenne de **25.45 ± 13.13 %,** avec une médiane de **20.00 %**, traduisant une diminution de l'activité proliférative tumorale après traitement, malgré une variabilité interindividuelle persistante.

Tableau 13 : Répartition selon le statut des récepteurs hormonaux de la pièce chirurgicale.

Statut des récepteurs hormonaux post-opératoire	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Récepteurs hormonaux positifs (RH+)	8	66,7
Récepteurs hormonaux négatifs (RH-)	4	33,3
Total	**12**	**100**

Le statut des récepteurs hormonaux évalué sur la pièce chirurgicale était positif dans **66,7 %** des cas (n = 8), tandis qu'un profil double négatif (RE−/RP−) était retrouvé dans **33,3 %** des cas (n = 4), aucun profil mixte

(l'un des récepteurs est positif et l'autre est négatif) n'a été retrouvé. Cela montre une prédominance des tumeurs exprimant au moins un récepteur hormonal dans notre série.

Ce résultat a concerné seulement 12 patientes, après exclusion des patientes qui ont obtenu la PCR et celles qu'on a pas le résultat immunohistochimique qu'il soit non demandé par le médecin traitant ou bien non disponible dans le dossier de la patiente.

3-Réponse pathologique complète (PCR) :

Tableau 14 : Répartition des patientes selon l'obtention de PCR

		Nombre (N)	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	NON	22	44.9	47.8
	OUI	24	49.0	52.2
	Total	46	93.9	100.0
Manquant	NA	3	6.1	
Total		49	100.0	

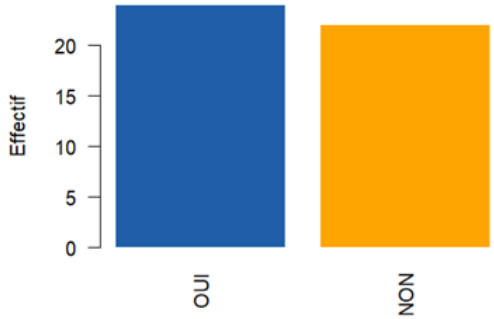


Figure 46 : Répartition des patientes selon l'obtention de PCR

La réponse complète pathologique était évaluée chez 46 patientes. Une PCR a été obtenue chez 24 patientes **(52.2 %)**, tandis que 22 patientes **(47.8 %)** n'ont pas présenté de réponse complète.

Classification pTNM :

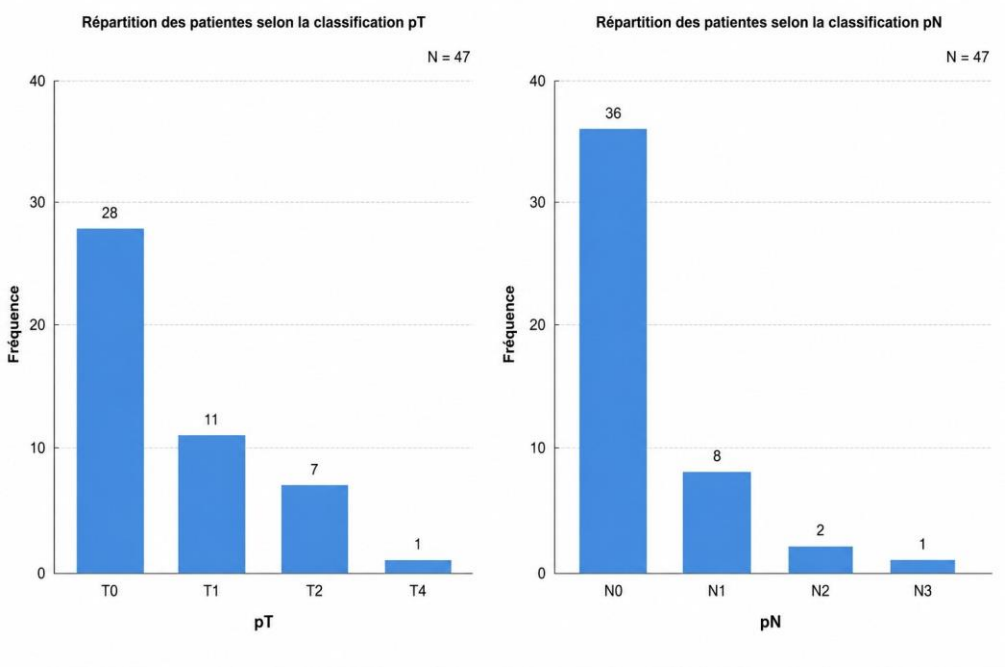


Figure 47 : répartition des patientes selon la classification pTNM

Les données anatomopathologiques concernant la classification pTNM étaient disponibles pour 47 patientes. Concernant la classification pT, la majorité des patientes présentaient une disparition tumorale complète avec un stade pT0 observé chez 28 patientes, soit **59,6 %** des cas. Le stade pT1 était retrouvé chez 11 patientes **(23,4 %),** suivi du stade pT2 chez 7 patientes **(14,9 %).** Une seule patiente présentait un stade pT4, représentant **2,1 %** des cas.
Concernant l'atteinte ganglionnaire, le stade pN0 prédominait largement avec 36 patientes **(76,6 %).** Les stades pN1, pN2 et pN3 étaient observés respectivement chez 8 patientes **(17,0 %),** 2 patientes **(4,3 %)** et une patiente **(2,1 %).**

III. Traitement :

1. Stratégie thérapeutique initiale :

Delai entre : DIAGNOSTIC-PRISE EN CHARGE :

Tableau 15 : Paramètres descriptifs du délai entre le diagnostic et la prise en charge.

Delai DIAGNOSTIC-PRISE EN CHARGE	Effectif (N)	Pourcentage (**%**)
1-3 Semaines	**13**	**26,5**
4-6 Semaines	**23**	**46,9**
7-10 Semaines	**12**	**24,5**
>10 Semaines	**1**	**2,1**
Total	**49**	**100**

Les délais observés variaient entre 1 et 15 semaines ; le délai entre le diagnostic et la prise en charge était le plus souvent compris entre 4 et 6 semaines, retrouvé chez 23 patientes (46,9 %)..

Indication du traitement néoadjuvant

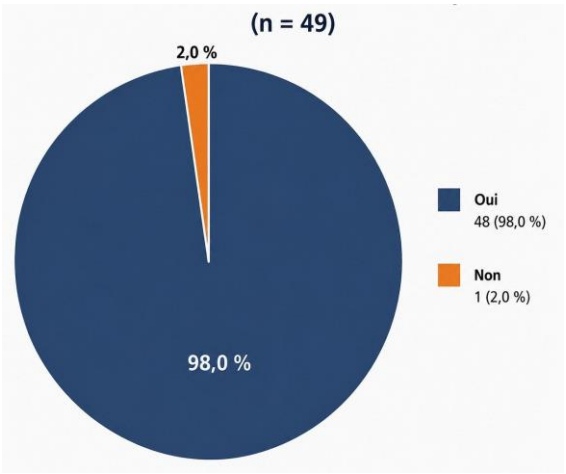


Figure 48 : Répartition des patientes selon l'indication du traitement néoadjuvant

L'indication du traitement néoadjuvant était retrouvée chez 48 patientes (98,0 %) ; toutes ces patientes présentaient des tumeurs classées au minimum T2 plus au moins une atteinte ganglionnaire.

Alors qu'une seule patiente (2,0 %) n'a pas fait le traitement néoadjuvant car elle a été opérée d'emblée en ambulatoire pour une tumeur classée T2N1M0.

2. Chirurgie :

2.1. Moment de la chirurgie :

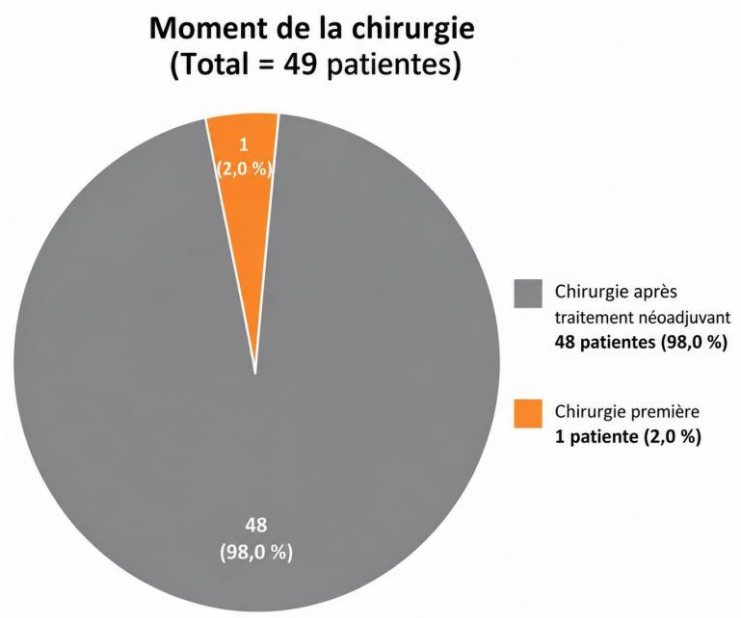


Figure 49 : Répartition des patientes selon le moment de la chirurgie

La chirurgie a été réalisé après traitement néo adjuvant pour 48 patientes soit (98%) , tandis qu'une patiente à bénéficier d'une chirurgie première.

2.2. Type de chirurgie

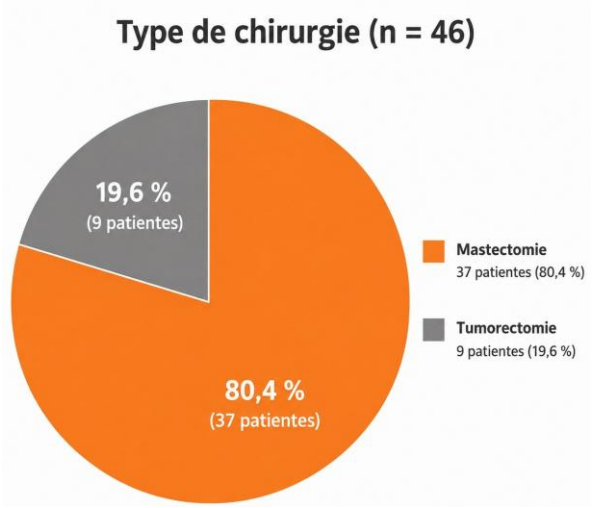


Figure 50 : Répartition des patientes selon le type de la chirurgie

Parmi les 49 patientes incluses dans l'étude, trois n'ont pas été prises en compte dans l'analyse du type de chirurgie : deux patientes présentant des tumeurs classées T4 sont décédées suite à une progression rapide de la maladie, tandis qu'une patiente a été perdue de vue avant de compléter son schéma thérapeutique. Ainsi, l'analyse a porté sur 46 patientes opérées. La mastectomie représentait le type de chirurgie le plus fréquent, réalisée chez 37 patientes (80,4 %), tandis qu'une tumorectomie a été pratiquée chez 9 patientes (19,6 %)

2.3. La Gestion ganglionnaire axillaire :

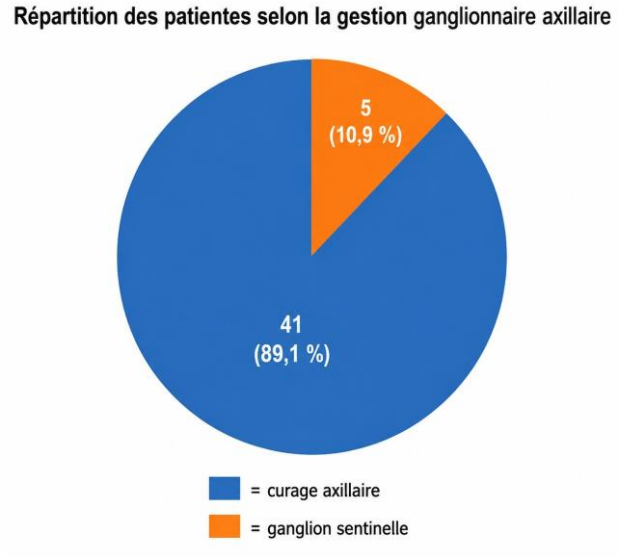


Figure 51 : Répartition des patientes selon la gestion ganglionnaire axillaire.

Les données concernant la Gestion ganglionnaire axillaire étaient disponibles chez les 46 patientes déjà opérées ; Un curage axillaire a été réalisé chez 41 patientes (89,1 %), tandis que 5 patientes (10,9 %) ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle.

3. Traitement systémique néoadjuvant :

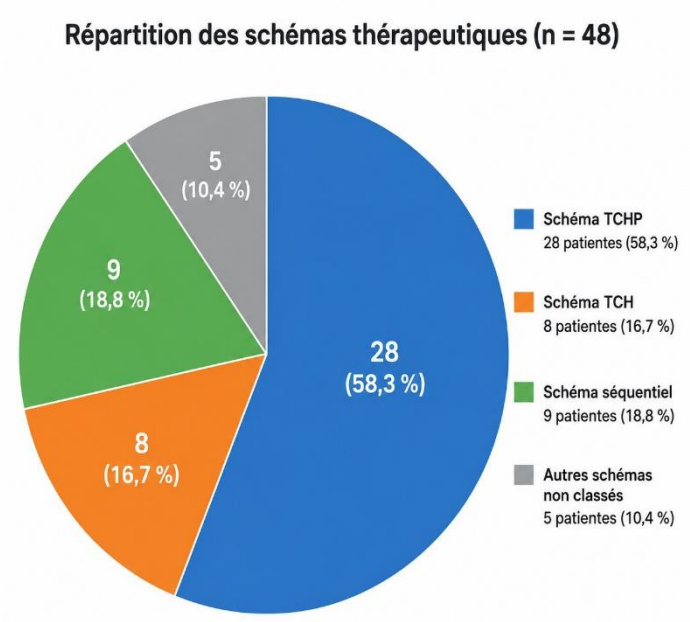


Figure 52 : Répartition des patientes selon le schéma thérapeutique en néoadjuvant

Parmi les 48 patientes ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant, le schéma **TCHP** représentait le protocole le plus utilisé, administré chez 28 patientes (58,3 %). Le schéma **TCH** a été retrouvé chez 8 patientes (16,7 %), tandis qu'**un schéma séquentiel** a été utilisé chez 9 patientes (18,8 %). Par ailleurs, cinq patientes (10,4 %) ont reçu des schémas thérapeutiques non standards.

3.4. Thérapie ciblée anti HER2 associée en néoadjuvant :

- ✓ **trastuzumab**

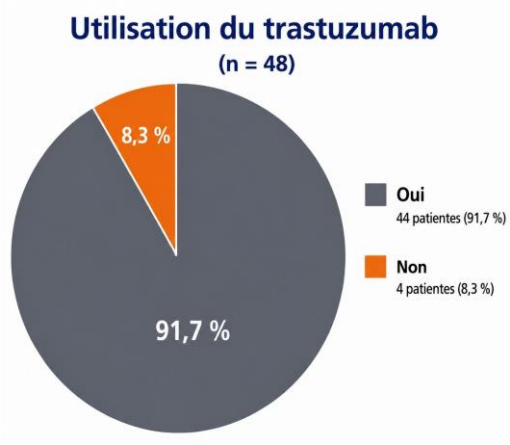


Figure 53 : Répartition des patientes selon l'administration de TRASTUZUMAB en néoadjuvant

L'information concernant l'utilisation du trastuzumab était disponible pour 48 patientes. La majorité des patientes, soit 44 cas (91.7 %), ont bénéficié d'un traitement par trastuzumab, tandis que 4 patientes n'en ont pas reçu .

- ✓ **pertuzumab**

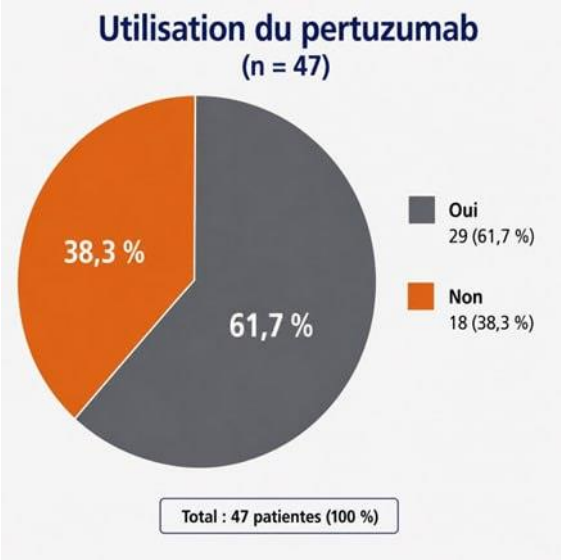


Figure 54 : Répartition des patientes selon l'administration de TRASTUZUMAB en neoadjuvant

L'information concernant l'utilisation du pertuzumab était disponible pour 47 patientes. La majorité des patientes, soit 29 cas (61.7 %), ont bénéficié d'un traitement par pertuzumab, tandis que 18 patientes (38.3 %) n'en ont pas reçu.

3.5. Durée du traitement néoadjuvant :

Tableau 16 : Paramètres descriptifs de la durée du traitement néoadjuvant

Durée du traitement Neoadjuvant	Effectif (N)	Pourcentage (%)
≤ 3 Mois	10	20.8
4-5 Mois	24	50.0
6-7 Mois	7	14.6
≥ 8 Mois	7	14.6
Total	**48**	100

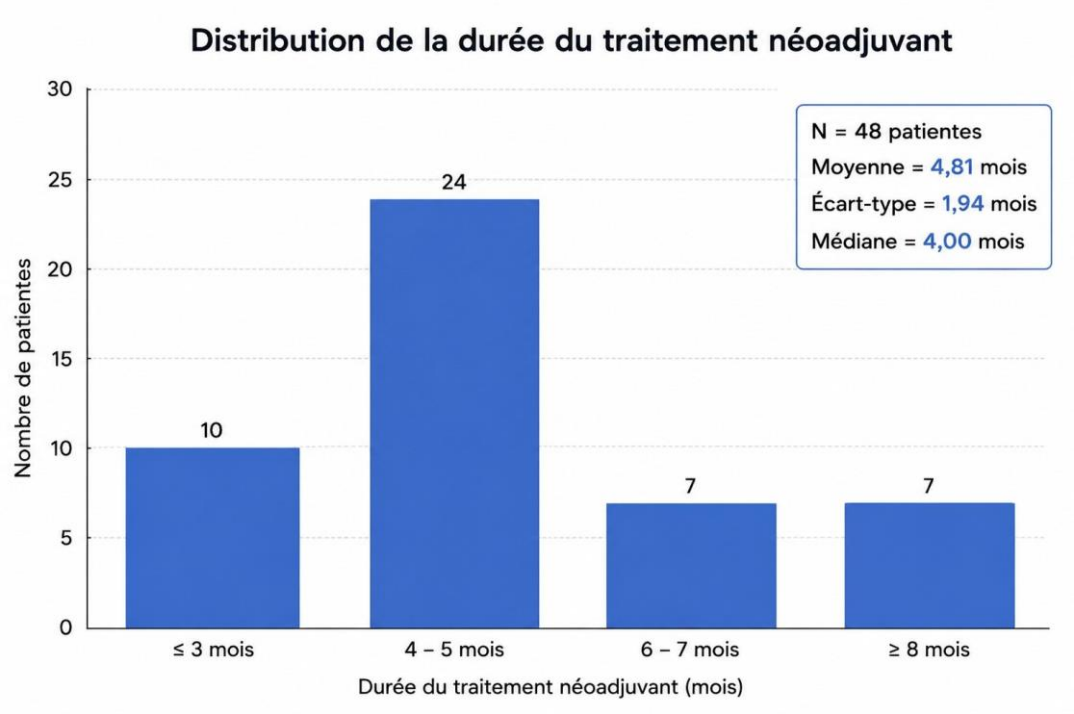


Figure 55 : Paramètres descriptifs de la durée du traitement néoadjuvant

La durée du traitement néoadjuvant était le plus souvent comprise entre 4 et 5 mois, retrouvée chez la moitié des patientes , avec des extrêmes allant de 1 à 11 mois.

4. Traitement Adjuvant :

4.1. Trastuzumab Adjuvant :

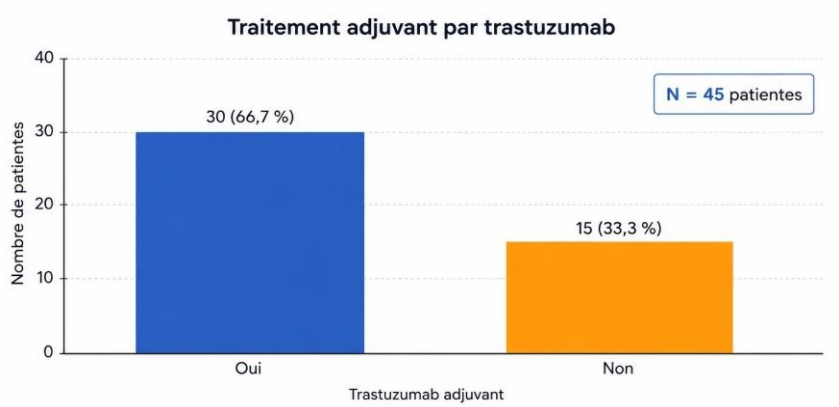


Figure 56 : Répartition des patientes selon l'administration du trastuzumab adjuvant

L'information concernant le traitement adjuvant par trastuzumab était disponible pour 45 patientes . La majorité des patientes, soit 30 cas (66.7 %), ont reçu un traitement adjuvant par trastuzumab, tandis que 15 patientes (33.3 %) n'en ont pas bénéficié .

À noter que, parmi les 49 patientes incluses dans l'étude, deux patientes sont décédées suite à une progression rapide de la maladie et deux autres ont été perdues de vue .

4.2. Durée totale du traitement anti-HER2

Tableau 17 : Répartition des patientes selon la durée totale du traitement anti-HER2

Duree totale du traitement anti-HER2	Effectif (N)	Pourcentage (%)
> 12 Mois	33	73 .3
12 Mois	12	26.7
< 12 Mois	4	8.9

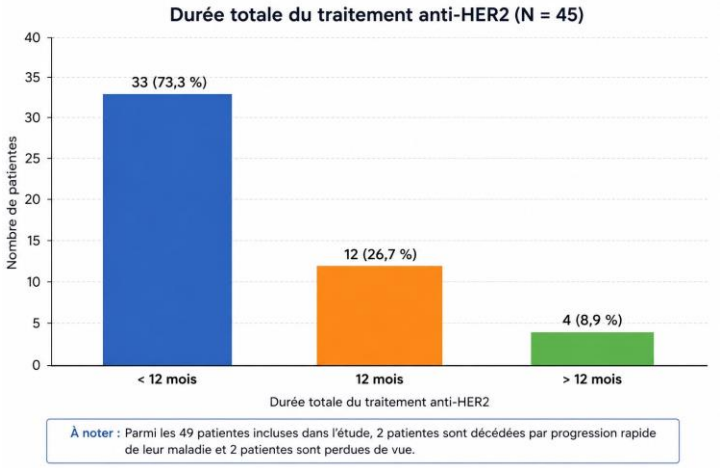


Figure 57 : Répartition des patientes selon la durée totale du traitement anti-HER2

La durée totale du traitement anti-HER2 était disponible chez 45 patientes. Parmi elles, 33 patientes (73,3 %) ont reçu un traitement d'une durée inférieure à 12 mois, tandis que 12 patientes (26,7 %) ont complété une durée de traitement de 12 mois. Par ailleurs, 4 patientes ont bénéficié d'un traitement prolongé au-delà de 12 mois.

À noter que, parmi les 49 patientes incluses dans l'étude, deux patientes sont décédées suite à une progression rapide de la maladie et deux autres ont été perdues de vue.

4.3. Molécule utilisée en cas de non pCR

Tableau 18 : Répartition des patientes selon la molécule utilisée en cas de non pCR

Molecule enc as de non PCR	Effectif (N)	Pourcentage (%)
TDM-1	16	80
Autre	4	20

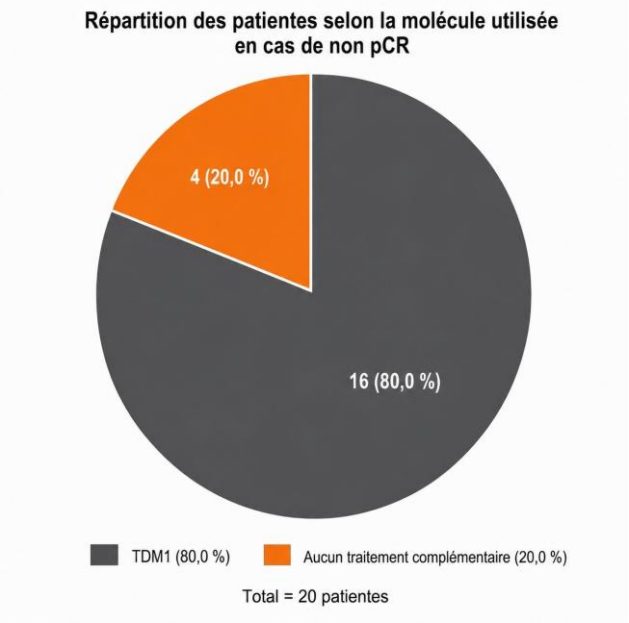


Figure 58 : Répartition des patientes selon la molécule utilisée en cas de non pCR

La majorité des cas, soit (80.0 %) ont reçu du TDM1, tandis que (20.0 %) des patientes étaient encore en cours de radiothérapie et étaient programmées pour recevoir le TDM-1 après la fin de celle-ci. .

5. Radiotherapie :

5.1 Indication de la radiothérapie

Tableau 19 : Repartition des patientes selon l'indication de la radiothérapie

Radiotherapie	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Faite	26	61.9
Information non diponible sur dossier	16	38.1
Total	42	100

La radiothérapie a été indiquée chez la majorité des patientes, soit 42 cas (61,9 %). Parmi elles, 26 patientes (61,9 %) ont effectivement bénéficié d'un traitement par radiothérapie. En revanche, les informations relatives à la radiothérapie étaient absentes dans 38,1 % des dossiers.

5.2 Délai entre chirurgie et radiothérapie :

Tableau 20 : Paramètres descriptifs du délai entre la chirurgie et la radiothérapie

Delai Chirurgie-Radiotherapie	Effectif (N)	Pourcentage (%)
< 12 semaines	7	26,9
12–20 semaines	9	34,6
> 20 semaines	10	38,5
TOTAL	26	100

Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie était disponible chez 26 patientes. Le délai moyen observé était de 18 semaines, avec une médiane de 20 semaines. Les délais variaient entre 6 et 32 semaines, traduisant une variabilité relativement importante des délais de prise en charge.

6.Hormonotherapie :

6.1. Indication de l'Hormonothérapie :

Tableau 21 : Répartition des patientes selon l'indication de l'hormonothérapie

Type d'hormonothérapie	EFFECTIF (N)	Pourcentage (%)
INHIBITEUR DE L'AROMATASE	12	50.0
TAMOXIFENE seul	5	20.8
TAMOXIFENE +ANALOGE GnRH	7	29.2
TOTAL	24	100

L'hormonothérapie était indiquée chez 24 patientes. Les inhibiteurs de l'aromatase représentaient le traitement le plus utilisé, administré chez 12 patientes (50,0 %). Le tamoxifène associé à un analogue de la GnRH a été retrouvé chez 7 patientes (29,2 %), tandis que 5 patientes (20,8 %) ont reçu du tamoxifène seul.

IV . Évolution et toxicités

VII.1 Toxicités du traitement

A. Toxicité cardiaque : diminution de la FEVG

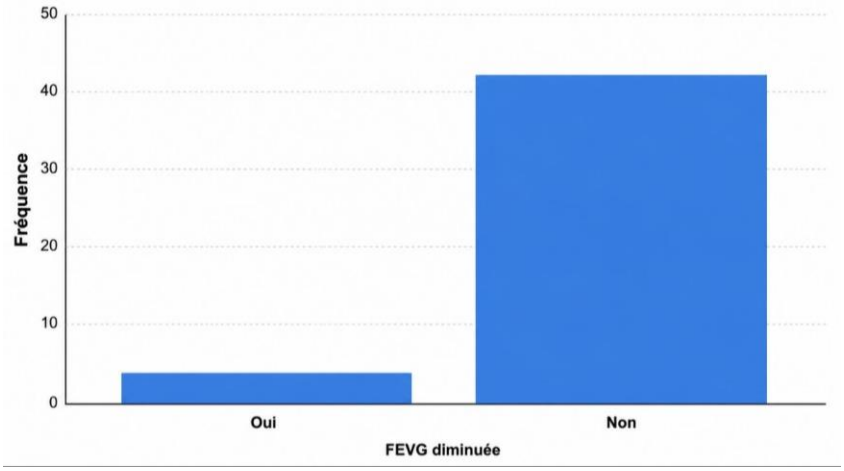


Figure 59 : Répartition des patientes selon la diminution du FEVG

L'information concernant la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était disponible pour 46 patientes. La grande majorité des patientes, soit 42 cas (91,3 %), n'a pas présenté de diminution de la FEVG, tandis que 4 patientes (8,7 %) ont présenté une diminution de la FEVG.

B. Arrêt ou adaptation du traitement

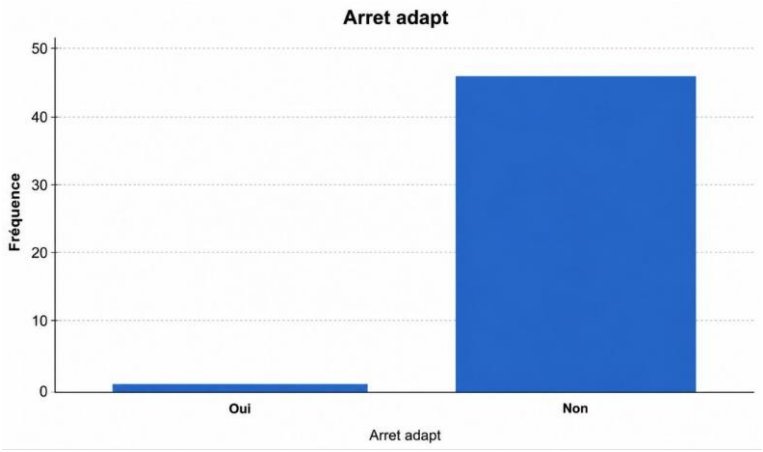


Figure 60 : Répartition des patientes selon l'arrêt ou l'adaptation du traitement

L'information concernant l'arrêt ou l'adaptation du traitement était disponible pour 47 patientes. Une interruption ou une adaptation thérapeutique a été observée chez une seule patiente, soit 2,1 % des cas.

C. Toxicité hématologique : neutropénie

L'information concernant la survenue d'une neutropénie était disponible pour 47 patientes. Une neutropénie a été observée chez 8 patientes, soit 17,0 % des cas, tandis que 39 patientes (83,0 %) n'ont pas présenté cette toxicité. Parmi les patientes ayant présenté une neutropénie, les formes de grade III étaient les plus fréquentes, représentant 62,5 % des cas de neutropénie.

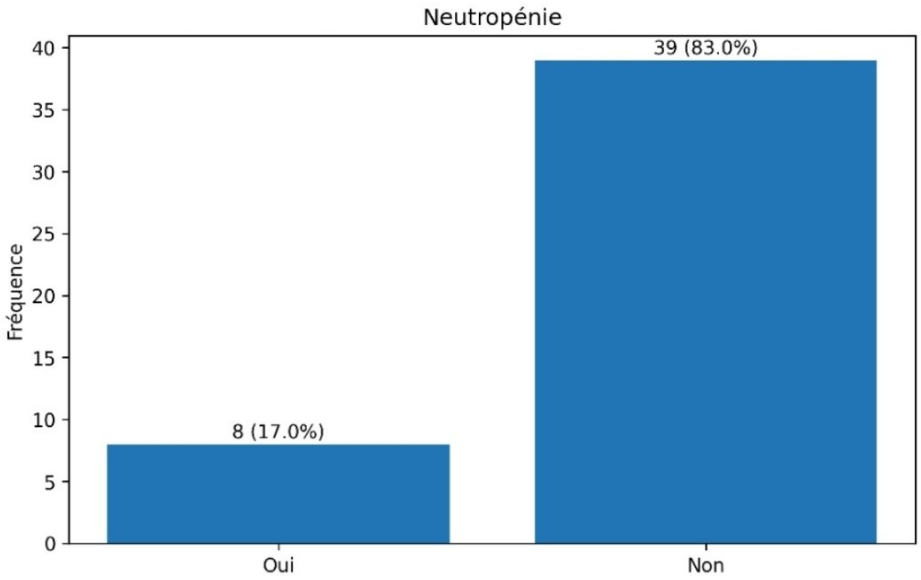


Figure 61 : Répartition des patientes selon la neutropénie.

VIII.2 Réponse thérapeutique

DEVENIR CLINIQUE DES PATIENTES :

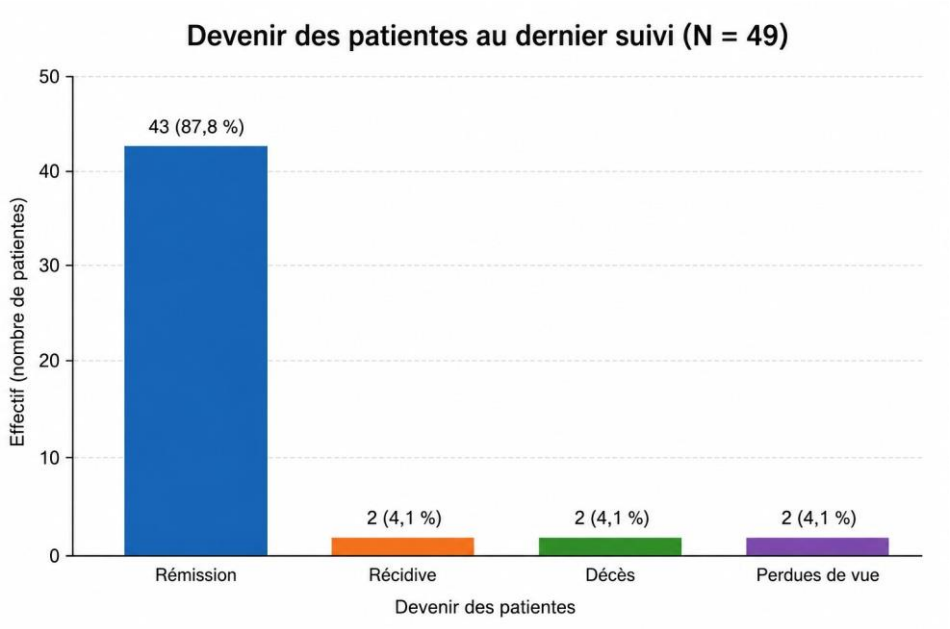


Figure 62 : Répartition des patientes selon leur devenir au dernier suivi

Au dernier suivi, 43 patientes (87,8 %) étaient en rémission. Par ailleurs, deux patientes ont présenté une récidive de la maladie, deux étaient décédées et deux autres étaient perdues de vue.

Discussion

1-Forces et limites de l’étude

Elles sont principalement liées aux conditions dans lesquels cette étude a été réalisée :

1.1 Les point fort de l’étude :

-Le premier point fort de ce travail réside dans son ancrage dans la réalité de notre pratique quotidienne. En nous intéressant spécifiquement au sous-type HER2 positif, nous traitons d'une entité biologique agressive mais pour laquelle les avancées thérapeutiques (thérapies ciblées) ont radicalement transformé le pronostic. Cette étude permet d'évaluer la prise en charge réelle au niveau du service d’oncologie médicale- centre de lutte contre le cancer CLCC Annaba, offrant ainsi une "photographie" locale de la conformité aux protocoles internationaux.

- Homogénéité de la population : Contrairement à beaucoup d'études qui mélangent tous les stades, nous avons ciblé uniquement le HER2+ localisé. Cela permet une analyse précise des stratégies à visée curative, sans le "bruit" statistique des cas métastatiques.

1-2 Les points faibles de l’étude :

Toutefois, cette étude comporte des limites inhérentes à sa nature rétrospective. Le recueil de données sur supports papiers a été confronté à un taux important de données manquantes, notamment concernant les données anamnestiques des patientes tel que l’âge de la ménopause, la ménarche, l’allaitement et sa durée…etc). Ce caractère lacunaire peut induire un biais de sélection ou limiter la puissance statistique de certaines analyses. Par ailleurs, l'absence de numérisation systématique des dossiers a rendu l'accès à l'information laborieux, augmentant le risque d'erreurs de retranscription.

2. Profil épidémiologique des patientes :

2.1. L ‘âge :

Dans notre étude, l’âge moyen au diagnostic était de 50ans, ce qui rejoint les données rapportées dans plusieurs séries maghrébines et algériennes où le cancer du sein survient à un âge relativement plus jeune comparativement aux séries occidentales.

Plusieurs études réalisées en Algérie, notamment à Alger (Guendouz et al., 2024)

et à Oran (Dr NAIT BEHLOUL, 2018), rapportent des moyennes d’âge comprises entre 47 et 52 ans, alors que dans les séries européennes et nord-américaines l’âge moyen dépasse souvent 60 ans (Ferlay J. et al ., 2024). Cette différence pourrait être expliquée par la structure démographique plus jeune de la population maghrébine, mais également par certains facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux encore insuffisamment élucidés.

Concernant spécifiquement les cancers HER2 positifs, plusieurs auteurs soulignent une fréquence relativement élevée chez les patientes jeunes et préménopausées, ce qui concorde avec nos résultats où plus de la moitié des patientes étaient non ménopausées.

2.2. Le statut ménopausique :

Le statut ménopausique occupe une place importante dans l'étude du cancer du sein, notamment dans les sous-types moléculaires agressifs tels que le HER2 positif.

Dans notre série, la prédominance des patientes non ménopausées (51%) rejoint plusieurs études africaines et maghrébines retrouvant une atteinte plus fréquente des femmes jeunes comparativement aux pays occidentaux. Cette particularité pourrait être liée à des facteurs hormonaux, reproductifs et génétiques propres à notre population.

Plusieurs travaux suggèrent également que les cancers HER2 positifs et les formes biologiquement agressives surviennent plus fréquemment chez les patientes jeunes, avec des taux de prolifération élevés et des grades histologiques plus importants.

2.3. Les facteurs de risques :

Concernant les facteurs de risque, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein retrouvée chez une proportion non négligeable de nos patientes et surtout jeunes confirme le rôle majeur des facteurs génétiques dans la carcinogenèse mammaire. L'histoire familiale demeure en effet l'un des facteurs de risque les plus solidement établis dans la littérature, particulièrement lorsque plusieurs apparentés du premier degré sont atteints.

2.4. Le lieu de résidence :

La majorité de nos patientes provenaient du milieu urbain (67,4%), ce qui pourrait s'expliquer par une meilleure accessibilité aux structures hospitalières spécialisées ainsi qu'aux moyens diagnostiques disponibles. Néanmoins, il reste probable qu'un nombre important de patientes vivant en zones rurales soient sous-diagnostiquées ou consultent à des stades avancés en raison des difficultés d'accès aux soins, du retard diagnostique et du manque de sensibilisation au dépistage.

2.5. Les facteurs hormonaux :

Les facteurs hormonaux et reproductifs occupent également une place importante dans l'étude du cancer du sein.

Dans notre série, l'utilisation des contraceptifs oraux était retrouvée chez une proportion importante des patientes (73,9%). Les données de la littérature concernant le rôle des contraceptifs oraux restent controversées ; Les données récentes confirment une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une légère augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans ;toutefois, la recherche souligne une variabilité selon les molécules, les formulations à base de lévonorgestrel présentant un profil de risque plus favorable que celles contenant du désogestrel **(Zettermark, S .et al ., 2025).**

2.6. Les facteurs protecteurs :

La multiparité et l'allaitement sont généralement considérés comme des facteurs protecteurs vis-à-vis du cancer du sein. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés, notamment la diminution de l'exposition prolongée aux œstrogènes ainsi que les modifications hormonales induites par la grossesse et la lactation. **(Guendouz et al., 2024)**

Dans notre étude, les résultats observés n'étaient pas très concluantes par manque de données ce qui nous incite à encourager le dossier électronique dans le service d'oncologie avec prototype d'observation de cancer du sein.

3. Présentation clinique et circonstances diagnostiques :

3.1. Les circonstances de découverte :

Dans notre série, la découverte de la tumeur était dominée par l'autopalpation d'un nodule mammaire (69,8%), ce qui rejoint les données retrouvées dans la majorité des séries algériennes **(Guendouz H et al., 2020).**

Cette prédominance du diagnostic symptomatique traduit encore l'insuffisance du dépistage organisé dans notre contexte.

Dans les pays occidentaux, la généralisation du dépistage mammographique a permis une augmentation importante des diagnostics précoces ainsi qu'une diminution des formes localement avancées ; en revanche, dans les pays en développement, le diagnostic reste souvent tardif en raison du manque de sensibilisation, des difficultés d'accès aux soins et parfois de la crainte psychologique liée au diagnostic du cancer.

3.2. Stade de la maladie au moment du diagnostic :

La majorité des patientes de notre étude présentaient des tumeurs de taille relativement importante au moment du diagnostic, avec une prédominance des stades T2 et T3 (44,8%). Ces résultats traduisent un retard diagnostique encore fréquent dans notre contexte. Plusieurs études maghrébines retrouvent également une fréquence élevée des formes localement avancées au diagnostic **(MOULAY.H et al., 2015).** Les recommandations internationales insistent pourtant sur l'importance du diagnostic précoce, celui-ci étant directement corrélé à l'amélioration du pronostic et de la survie.

L'atteinte ganglionnaire retrouvée chez une proportion importante de nos patientes (65,3%) constitue également un élément de mauvais pronostic fréquemment rapporté dans les cancers HER2 positifs. L'envahissement ganglionnaire reflète généralement une maladie plus agressive ainsi qu'un risque accru de récidive loco-régionale et métastatique **(MOULAY.H et al., 2015)**

3.3. Localisation tumorale :

Concernant la localisation tumorale, nos résultats montrent une prédominance des tumeurs siégeant au niveau du quadrant supéro-externe (43,8%), cette localisation préférentielle pourrait être liée à la richesse glandulaire de cette région mammaire.

4. Données radiologiques :

La mammographie demeure l'examen de référence dans le diagnostic du cancer du sein. Dans notre étude, la majorité des lésions étaient classées BI-RADS 4 (34,7%) ou 5 (59,2%), traduisant un fort degré de suspicion radiologique.

L'échographie mammaire a également occupé une place importante dans le bilan initial de nos patientes, notamment chez les femmes jeunes présentant des seins denses.

L'IRM mammaire n'a été réalisée que chez une proportion limitée des patientes (36,7%), essentiellement dans le cadre de l'indication d'un traitement conservateur, rendu possible par le caractère localisé de la tumeur.

5. Caractéristiques anatomopathologiques et biologiques :

5.1. Type histologique :

Le carcinome Infiltrant Non Spécifique (CINS) représentait le type histologique prédominant (89,8%) dans notre série, ce qui concorde avec plusieurs études nationales et internationales qui retrouvent une fréquence largement majoritaire du carcinome Infiltrant Non Spécifique parmi les cancers du sein HER2 positifs . En effet, **(budzik et al 2020).** Ont rapporté le CINS constituait le sous-type histologique le plus fréquent, représentant environ 76% ,tandis que le carcinome lobulaire infiltrant qui occupe (6,1%) dans notre série, occupait une place nettement moins importante avec un pourcentage de 4%.

5.2. Grade SBR :

Concernant le grade histopronostique SBR, la majorité de ces patientes présentaient des grades II (77,1%) et III (22,9%). Cette prédominance des hauts grades est classiquement décrite dans les cancers HER2 positifs en raison de leur forte agressivité biologique et de leur activité proliférative élevée. Plusieurs travaux montrent que les tumeurs HER2 positives sont souvent associées à des grades histologiques élevés, un index Ki67 important et une prolifération tumorale accélérée (Burstein et al., 2021).

5.3. Immunohistochimie :

Le Ki67 moyen retrouvé dans notre série était relativement élevé (45,26%) traduisant une activité proliférative importante. Cet index constitue actuellement un marqueur majeur d'agressivité tumorale et possède également une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Plusieurs recommandations internationales, notamment les consensus de Saint-Gallen, considèrent le Ki67 comme un élément utile dans la stratification pronostique des cancers du sein.

La présence de récepteurs hormonaux négatifs chez une proportion importante de patientes (51%) rejoint les données de la littérature décrivant les formes HER2 enrichies comme biologiquement plus agressives ; les tumeurs RH négatives associées à HER2 positif sont souvent caractérisées par une prolifération rapide et une meilleure sensibilité à la chimiothérapie.

6. Discussion thérapeutique :

La prise en charge thérapeutique des cancers du sein HER2 positifs a connu une évolution majeure au cours des deux dernières décennies grâce au développement des thérapies ciblées anti-HER2. Dans notre étude, la quasi-totalité des patientes a bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (98%) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (91,7).'' Alors qu'une seule patiente dans notre série n'a pas bénéficié d'un traitement néoadjuvant car elle a été opérée d'emblée en ambulatoire, d'où l'obligation d'insister sur la discussion de tous cas de cancer en RCP. ''

Ce traitement systémique néo-adjuvant reflète l'évolution actuelle des standards thérapeutiques internationaux ; Les recommandations ESMO et ASCO préconisent en effet une approche néoadjuvante pour les tumeurs HER2 positives localisées de taille supérieure à 2 cm ou présentant une atteinte ganglionnaire.

L'objectif principal du traitement néoadjuvant est d'obtenir une réduction tumorale permettant une chirurgie plus conservatrice, tout en évaluant la sensibilité tumorale au traitement systémique et d'améliorer la survie globale sans récidive . Dans notre série, les protocoles à base de taxanes et d'anthracyclines étaient les plus utilisés, souvent associés au trastuzumab et parfois au pertuzumab. Cette stratégie est actuellement considérée comme le standard thérapeutique dans les formes localement avancées.

Le trastuzumab a profondément modifié le pronostic des cancers HER2 positifs avec une amélioration significative de la survie globale ainsi qu'une diminution importante du risque de récidive grâce à cette molécule. Dans notre série, la majorité des patientes ont bénéficié du trastuzumab conformément aux recommandations internationales.

Bien que le Pertuzumab soit désormais un standard du traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2 positif, son introduction récente en Algérie explique qu'il n'ait pu être prescrit de manière systématique à l'ensemble de nos patientes (uniquement 61,7% on en bénéficiait). Cette disparité d'accès aux thérapies innovantes constitue un facteur limitant dans l'optimisation des taux de réponse histologique complète.

Le taux de réponse complète pathologique constitue actuellement un facteur pronostique majeur dans les cancers HER2 positifs, particulièrement dans les formes RH négatives avec un taux de survie significativement meilleurs ainsi qu'un risque réduit de récidive la pCR observé dans notre étude était satisfaisant représentant (52,2%), ce qui concorde avec plusieurs études notamment **NeoALTTO 2013** respresentait pat 51,3 %

La chirurgie conservatrice occupait une place relativement limitée (19,6%) dans notre étude, avec une prédominance de la mastectomie représentant (80,4 %). Cette situation pourrait être expliquée par la fréquence élevée des formes localement avancées au diagnostic ainsi que par certaines contraintes organisationnelles et culturelles. Néanmoins, les recommandations internationales encouragent actuellement la conservation mammaire lorsque celle-ci est oncologiquement possible.

Le curage ganglionnaire était réalisé chez une majorité de patientes (89,1%),quant à la technique du ganglion sentinelle qui a été faiblement utilisée (10,9%), bien que plusieurs recommandations récentes tendent vers une désescalade chirurgicale axillaire grâce à l'utilisation du ganglion sentinelle. Cette évolution vise à réduire la morbidité postopératoire, notamment le lymphœdème.

La radiothérapie faisait partie intégrante de la stratégie thérapeutique chez la majorité des patientes de notre étude, tandis qu'un retard de prise en charge en radiothérapie a été observé chez plusieurs patientes, avec des délais parfois prolongés entre la chirurgie et l'initiation du traitement, variant entre 6 et 32 semaines. Ces délais peuvent avoir un impact sur le contrôle locorégional de la maladie et augmenter le risque de récidive. Une réduction de ces délais permettrait ainsi d'optimiser la prise en charge thérapeutique et de diminuer le risque de récidive locorégionale.

Les recommandations internationales insistent sur son importance après chirurgie conservatrice ainsi que dans certaines situations après mastectomie **(NCCN (National Compréhensive Cancer Network 2024).**

L'hormonothérapie était indiquée chez les patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs. Les inhibiteurs de l'aromatase et le tamoxifène constituent actuellement les principaux traitements utilisés selon le statut ménopausique.

7. Toxicité et tolérance thérapeutique :

La toxicité des traitements anti-HER2 représente un élément important de la prise en charge. Dans notre étude, la cardiotoxicité observée restait relativement faible (8,7%) et généralement réversible ce qui peut être expliqué en partie par l'utilisation limitée des anthracyclines, connues pour leur toxicité cardiaque cumulative, au profit de protocoles plus fréquemment utilisés à base de taxanes associés aux traitements anti-HER2. Cette stratégie thérapeutique permet de maintenir une efficacité antitumorale tout en réduisant le risque de toxicité, notamment cardiaque.

La neutropénie représentait également une complication fréquente liée essentiellement à la chimiothérapie ; sa prise en charge repose actuellement sur les facteurs de croissance granulocytaires ainsi que sur l'adaptation des protocoles thérapeutiques.

8. Évolution et pronostic :

Les résultats évolutifs observés dans notre étude restent globalement satisfaisants, avec un faible taux de récidive (4,1%) et une majorité de patientes vivantes (87,8%) au moment du suivi. Ces résultats traduisent l'amélioration considérable du pronostic des cancers HER2 positifs depuis l'introduction des thérapies ciblées anti-HER2. Historiquement considérés comme des cancers de mauvais pronostic, les cancers HER2 positifs bénéficient aujourd'hui d'une survie nettement améliorée grâce aux progrès thérapeutiques récents.

9. Perspectives et recommandations :

Les résultats de notre travail soulignent l'importance du diagnostic précoce du cancer du sein ainsi que la nécessité d'améliorer les stratégies de dépistage dans notre contexte. Le renforcement de la sensibilisation des femmes, l'amélioration de l'accès aux moyens diagnostiques et thérapeutiques ainsi que la généralisation des réunions de concertation pluridisciplinaire, pourraient permettre une optimisation de la prise en charge.

L'accès élargi aux nouvelles thérapies ciblées anti-HER2 représente également un enjeu majeur. Les avancées thérapeutiques récentes, notamment le T-DM1, le trastuzumab et les nouvelles stratégies de désescalade thérapeutique, ouvrent des perspectives importantes dans l'amélioration du pronostic des patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif.

Recommandations pour l'avenir :

- Parmi les perspectives d'amélioration, il serait souhaitable de mettre en place un système informatisé de gestion des dossiers médicaux, permettant une meilleure traçabilité des données, une optimisation du suivi des patientes ainsi qu'une facilitation de l'exploitation des informations à visée clinique et scientifique.
- Ainsi , il serait souhaitable de renforcer l'accessibilité à la radiothérapie à travers la création de nouveaux centres spécialisés répartis sur l'ensemble du territoire national, afin de réduire les délais de prise en charge et d'optimiser le pronostic des patientes atteintes de cancer du sein.
- Enfin, la réalisation d'études multicentriques nationales comportant des effectifs plus importants et un suivi prolongé permettrait de mieux caractériser les spécificités épidémiologiques et thérapeutiques du cancer du sein HER2 positif dans notre population.

Conclusion

Le cancer du sein HER2 positif représente une entité particulière du cancer du sein en raison de son agressivité biologique et de ses implications pronostiques et thérapeutiques. À travers cette étude portant sur le profil épidémiologique et la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes de cette pathologie, nous avons mis en évidence plusieurs caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques importantes. Les carcinomes infiltrants de haut grade étaient prédominants, confirmant le caractère agressif de ce sous-type tumoral.

L'évaluation des récepteurs hormonaux et du statut HER2 occupe une place essentielle dans le diagnostic et l'orientation thérapeutique. La prise en charge repose sur une approche multidisciplinaire associant chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie dans certains cas, ainsi que les thérapies ciblées anti-HER2 qui ont permis une nette amélioration du pronostic et de la survie des patientes.

Malgré les avancées thérapeutiques actuelles, le cancer du sein HER2 positif demeure un problème majeur de santé publique, notamment en raison du risque de rechute, du retard diagnostique et des difficultés d'accès à certains traitements spécialisés. Ainsi, le renforcement du dépistage précoce, l'amélioration des moyens diagnostiques et l'accès aux thérapies innovantes restent indispensables afin d'optimiser la prise en charge et d'améliorer la qualité de vie des patientes.

Références bibliographiques

1. Wineski LE, Snell RS. Snell's clinical anatomy by regions. Tenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.

2. Boukabache. Cours de médecine La-glande-mammaire-Pr-Boukabache-2022. In: Université 3 constantine. 2022.

3. Université médicale virtuelle francophone [Internet]. 2011 [cité 17 janv 2026]. Anatomie de la glande mammaire. Disponible sur: http://www.umvf.org/

4. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Tibbitts R, Richardson P, Horn A, et al. Gray's anatomy for students. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1153 p.

5. FRANK H, NETTER M. Netter's Atlas of Human Anatomy 7ed. 7ème. Elsevier; 2019.

6. CHENAFA. Anatomie des glandes mammaires. In: Laboratoire d'anatomie normale CHU ORAN. 2020.

7. Dudek RW, Louis T. High-yield gross anatomy. Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.

8. Rehan Haider. Anatomy of the Breast. IJSMR. 30 juin 2023;1(5):401-22. doi:10.55927/ijsmr.v1i5.4394

9. Belhout S. HISTOLOGIE-DE-LA-GLA-NDE-MAMMAIRE [Cours]. Faculté de médecine de constantine; 2025.

10. Bab Hamed SN. Contribution-de-limmunohistochimie-et-de-la-biologie-moleculaire. 2018.

11. Jolicoeur F. Caractérisation de la cellule myoépithéliale du sein foetal, adulte normal et pathologique. mai 2004.

12. Atkins KA, Kong C. Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach E-Book: A Volume in the Pattern Recognition Series. Elsevier Health Sciences; 2012. 351 p.

13. Zhou X, Ullah A, Shi L, Dou M, Wang C, Khan MZ, et al. Molecular Regulatory Mechanisms of Mammary Gland Development: A Review. Animals. 2 déc 2025;15(23):3480. doi:10.3390/ani15233480

14. Malini HM, Kamaljeete SM. Up to date [Internet]. 2024 [cité 7 févr 2026]. Breast development and morphology. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/breast-development-and-morphology?search=mammary%20development%20&source=search_result&selectedTitle=2~117&usage_type=default&display_rank=2#

15. Hue-Beauvais C. Périodes critiques pour la croissance et le développement mammaire lors d'une alimentation obésogène chez la lapine et la souris : implication de la leptine. 16 déc 2014.

16. GLOBOCAN 2022. Cancer Today [Internet]. 2022 [cité 14 mars 2026]. Disponible sur: https://gco.iarc.who.int/today/

17. FERMAS N, MOUSSAOUI H, HAMDI CM, BEKAKRIA FZ, BEKAKRIA A, MAHNANE A, et al. Incidence, trends and geographical variation of breast cancer in the eastern, southeast region of Algeria (2014-2018) [Internet]. 3 janv 2023. doi:10.5281/ZENODO.7501916

18. Guendouz H, Illimi F, Rahal L. Cancer du sein : Facteurs de risque. MISE AU POINT. 2024.

19. Frikha N, Chlif M. Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. mai 2021;205(5):519-27. doi:10.1016/j.banm.2020.10.018

20. Castronovo V. alimentation et cancer. Med liege; 2003.

21. Benarba B, Gouri A. Role of Vitamin D in Breast Cancer Prevention and Therapy: Recent Findings. J Medicine. 17 nov 2019;21(1):46-50. doi:10.3329/jom.v21i1.44099

22. Béatrice LS, Laure D, Claire MM, Mathilde H. Obésité et cancer. Bulletin de cancer [Internet]. août 2019. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455119302188

23. Maître C. Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein. Annales d'Endocrinologie. mai 2013;74(2):148-53. doi:10.1016/j.ando.2013.02.006

24. Benbrahim W, Aouragh S, Benbrahim W, Ayachi S, Bouzid K. Passive Smoking and Risk of Breast Cancer: A Case-control study in Batna Cancer Center [Internet]. 11 déc 2020. doi:10.5281/ZENODO.4202083

25. Benabu JC, Stoll F, Gonzalez M, Mathelin C. Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 déc 2015;43(12):791-9. doi:10.1016/j.gyobfe.2015.10.004

26. Reeves G, Pirie K, Floud S, Black J, Baker K, Gathani T. The aetiology of breast cancer subtypes: results from the Million Women Study. Breast Cancer Res. 28 déc 2025;28(1):30. doi:10.1186/s13058-025-02197-1

27. Larousse É. carcinogenèse ou cancérogenèse ou oncogenèse - LAROUSSE [Internet]. 2026 [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/carcinogen%C3%A8se/11770

28. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse☆☆Ce texte est très largement inspiré par l'appendice sur la cancérogenèse rédigé par R. Monier et moi-même pour le rapport sur les causes du cancer en France. L'auteur remercie beaucoup R. Monier pour les nombreuses et fructueuses discussions qu'il a eues avec lui. Comptes Rendus Biologies. 16 avr 2007;331(2):114-25. doi:10.1016/j.crvi.2007.03.003

29. NAIT BEHLOUL N. Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran. Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella; 2018.

30. AZAOUI K, Ben Sidhoum A. Synthèse bibliographique sur le cancer du sein. Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou; 2021.

31. BEN FODIL A, BENCHIKH M, BELGRINE A, Kaddache S. Le profil biologique des patientes atteintes par le cancer du sein traitées par chimiothérapie au centre de lutte contre le cancer de Draa Ben Khedda. 2022.

32. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes & Diseases. juin 2018;5(2):77-106. doi:10.1016/j.gendis.2018.05.001

33. Esserman, L. J., Shieh, Y., Rutgers, E. J., Knauer, M., Retèl, V. P., Mook, S., et al. Impact du dépistage mammographique sur la détection des cancers du sein de bon et de mauvais pronostic. Breast Cancer Research and Treatment. 2011;130(3):725-34.

34. CHRU de Tours. Présentation des cancers du sein [Internet]. CHRU de Tours; [cité 10 déc 2025]. Disponible sur: https://www.chu-tours.fr/cancerologie/les-cancers-du-sein/

35. Poma S, Longo A. The clinician's role in the diagnosis of breast disease. Journal of Ultrasound. juin 2011;14(2):47-54. doi:10.1016/j.jus.2011.04.002

36. Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé : Dépistage et prévention du cancer du sein. HAS; 2015.

37. Klein KA; Kocher M; et al. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses: 2022 Update. 2023.

38. Institut national du cancer (INCa). Mammographie [Internet]. [cité 10 déc 2025]. Disponible sur: https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/diagnostic/mammographie

39. Diagnostic evaluation of suspected breast cancer [UpToDate]. Wolters Kluwer.

40. Shen J et al. Les métastases ganglionnaires intramammaires sont un facteur prédictif indépendant d'un mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'un carcinome mammaire. 2004.

41. Slanetz, P. J., Lee, C. I. Breast imaging for cancer screening: mammography and ultrasonography. In. 2025.

42. Mandelson MT et al.

43. American College of Radiology (ACR). ACR Practice Parameter for the Performance of Screening and Diagnostic Mammography. 2023.

44. Institut National du Cancer INCa. Boulogne-Billancourt, France: INCa; 2021.

45. AJCC (American Joint Committee on Cancer). Cancer Staging Manual. In. 2017.

46. ASCO / CAP (American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists). Biopsy and cytology in breast cancer.

47. Institut National du Cancer (INCa). Standards de diagnostic histologique [Internet]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr

48. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology — Breast Cancer, Version 2024. 2024.

49. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. JCO. 1 nov 2013;31(31):3997-4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984

50. European Society for Medical Oncology (ESMO) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer

51. Bleiweiss, I. J. Pathology of breast cancer. In. 2024. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer

52. Centre Léon Bérard. Aspect histologique du Cancers du sein [Page web] [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-sein/

53. Aspect histologique du carcinome lobulaire [Page web] [Internet]. Disponible sur: https://ishh.fr/cancer-du-sein/le-cancer-du-sein-lobulaire/

54. Orvieto, E., Maiorano, E., Bottiglieri, L., Maisonneuve, P., Rotmensz, N., Galimberti, V., et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. 2008.

55. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th edition. In. 2019.

56. Haibe-Kains, B., et al. A comparison of prognostic gene expression signatures in breast cancer. BMC Genomics. 2010.

57. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 17 août 2000;406(6797):747-52. doi:10.1038/35021093

58. Prat, A., et al. PAM50 intrinsic subtypes and the “normal-like” breast tumor. Breast Cancer Research and Treatment. 2010.

59. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours. 8e éd. In. 2017.

60. Institut National du Cancer (INCa). Classification et facteurs pronostiques du cancer du sein [Page web].

61. Lahfa-Merad I. Maitre ñAssistante en Oncologie MÈdicale. ABU BEKR BELKAID TLEMCEN; 2012.

62. Millochau JC, Nos C, Couturaud B, Sarfati I, Clough KB. Chirurgie oncoplastique des cancers du sein. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. nov 2025;70(6):528-38. doi:10.1016/j.anplas.2025.06.018

63. Abdelkarim BH, Walid A, Abderrahmane D, El-amine YM, Mohammed S. Etude Descriptive Rétrospective Des cas de cancer du sein pris en charge au niveau du service de gyneco-obstétrique. Université Abu Bekr Belkaid Tlemcen; 2014 2013.

64. Vincent L. Prise en charge locorégionale des cancers du sein : chirurgie, radiothérapie et reconstruction mammaire. Sages-Femmes. sept 2025;24(5):16-20. doi:10.1016/j.sagf.2025.06.005

65. Djilat K. Parcours de soins du cancer du sein etats des lieux et perspectives. Farhat Abbas; 2019.

66. Paul cottu, Suzette D, Joseph G. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN – SENORIF 2025–2026. SENORIF; 2026 2025.

67. Belkacemi Y, Debbi K, Loganadane G, Ghith S, Hadhri A, Hassani W, et al. Radiothérapie adjuvante et néoadjuvante des cancers du sein : mise au point sur les données de la littérature disponibles en 2020. Cancer/Radiothérapie. oct 2020;24(6-7):482-92. doi:10.1016/j.canrad.2020.06.018

68. BOULOUH I. Cancer du sein chez la femme jeune d’âge inférieur à 40 ans : particularités clinique-anatomopathologique et thérapeutique. Université Badji Mokhtar Annaba; 2022.

69. Cancer IND. Institut national du cancer (INCA) [Internet]. 2020 [cité 18 mars 2026]. Radiothérapie. Disponible sur: https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/les-traitements-des-cancers-du-sein/radiotherapie

70. Bollet MA, Racadot S, Rivera S, Arnaud A, Bourgier C. Radiothérapie des cancers du sein : questions d’actualité en 2023. Cancer/Radiothérapie. sept 2023;27(6-7):524-30. doi:10.1016/j.canrad.2023.07.005

71. Beddok A, Cottu P, Fourquet A, Kirova Y. Radiothérapie et thérapie ciblée pour la prise en charge du cancer du sein : mise au point. Cancer/Radiothérapie. sept 2023;27(5):447-54. doi:10.1016/j.canrad.2023.02.002

72. Cancer IND. Effets indésirables [Internet]. 2020 [cité 18 mars 2026]. Disponible sur: https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/les-traitements-des-cancers-du-sein/radiotherapie/effets-indesirables

73. Pierga JY. Le traitement médical du cancer du sein en 2025. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. nov 2025;70(6):556-61. doi:10.1016/j.anplas.2025.06.014

74. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Parè L, Villacampa G, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. The Lancet Oncology. mars 2023;24(3):273-85. doi:10.1016/S1470-2045(23)00051-7

75. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. févr 2024;35(2):159-82. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016

76. Coussy F, Teixeira L, Giacchetti S, Cuvier C, Hocini H, Espié M. Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. nov 2014;42(11):787-94. doi:10.1016/j.gyobfe.2014.09.007

77. Asma B, Aya B, Iskander M. Exploration des mécanismes de résistances à l'HERCEPTIN (Trastuzumab) dans le cancer du sein. [université frères mentouri constantine1]; 2022.

78. Chennaq M. La therapie ciblée en oncologie : cancer du sein [Pharmacie]. [Rabat]: Université Mohamed V; 2023.

79. MARDAS A. Trastuzumab efficacité et tolérance dans le traitement du cancer HER2-positif à l'ino sidi mohamed benabdallah [Pharmacie]. [Rabat]: Université Mohamed V; 2011.

80. Diéras V. Thérapie ciblée anti-HER2 : principes, validation, indication. In: cancer du sein [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 16 avr 2026]. p. 89-94. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294744495000113 doi:10.1016/B978-2-294-74449-5.00011-3

81. ONCO AURA. Referentiel Cancer du sein. ONCO AURA -Dispositif scientifique regional du cancer du sein Auverge-Rhone-Alpes; 2023.

82. Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer du sein – recommandations et guides (HAS) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr

83. Institut National du Cancer (INCa). Cancer du sein : dépistage et prise en charge. 2022.

84. Darmon, Ilan. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann. Les effets secondaires possibles de la radiothérapie [Internet]. 2021. Disponible sur: Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann

85. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2020.

86. World Health Organization. Breast cancer [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

87. European Society for Medical Oncology. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines (eUpdate) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer

88. American College of Radiology (ACR). ACR Appropriateness Criteria® Breast Cancer Screening. 2017.

89. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer Screening. In. 2016. Disponible sur: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016

90. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, De Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology. déc 2021;32(12):1475-95. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019

91. American Cancer Society. Breast Cancer Screening Guidelines [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.cancer.org

92. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org

93. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.nccn.org

94. Bounedjar A, Melzi MA, Idir H, Heba N. General Oncology Care in Algeria. In: Al-Shamsi HO, Abu-Gheida IH, Iqbal F, Al-Awadhi A, éditeurs. Cancer in the Arab World [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2022 [cité 5 mai 2026]. p. 15-30. Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-7945-2_2 doi:10.1007/978-981-16-7945-2_2

95. Manzano A., Gralén K., Wilking N., Hofmarcher T. Improving Breast Cancer Care in the Middle East and Africa – Algeria (Country Card) [Internet]. 2024. Disponible sur: https://ihe.se/app/uploads/2024/04/IHE-REPORT-2024_6-country-cards-Algeria_.pdf

96. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a Glance 2023: Cancer Screenin. 2023.

97. Guendouz H, Illimi F, Rahal L. Cancer du sein : Facteurs de risque. MISE AU POINT. 2024.

98. Lounis M, Belkessa S, Abdelhadi S, Bencherit D, Samara KA, Barqawi HJ. Breast cancer knowledge and practices amongst women in Algeria. J Cancer Res Clin Oncol. sept 2023;149(11):8843-52. doi:10.1007/s00432-023-04786-z

99. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer Screening. In. 2016. Disponible sur: https://publications.iarc.fr/

100. Pigne, A., Deval, B., Liou, Y., Fritel, X., Moyal, M. Microcalcifications mammaires. éalité en Gynécologie-Obstétrique. avr 1996.

101. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 8th edition. In. 2018.

102. Canadian Breast Cancer Network. Subtypes of Breast Cancer [Page web].

103. Guide thérapeutique en Oncologie Médicale [Guideline]. Algérie: Ministère de la Santé; 2026.

ANNEXE I :

Classification de Le Gal des microcalcifications mammaires (100)

Type Le Gal	Aspects mammographiques	Interprétation
Type 1	Microcalcifications annulaires rondes à centre clair radio-transparentes.	Elles correspondent dans tous les cas à une pathologie bénigne de galactophorite ectasiante, de microkyste, de liponécrose, dépôts calciques stratifiés circulaires dans l'épaisseur de la paroi de galactophores dilatés.
Type 2	Microcalcifications punctiformes, rondes, pleines, radio-opuques, aux contours réguliers et arrondis,	Dans 20% des cas, il s'agit de lésions malignes ; dans 20% des cas, il s'agit de lésions frontières ; dans 60% des cas, il s'agit de lésions bénignes.
Type 3	Microcalcifications poussiéreuses, trop fines pour préciser leur forme elles donnent une image de semis de poudre calcaire.	Des lésions bénignes (50%) ; des lésions malignes (50%
Type 4	Microcalcifications punctiformes irrégulières aux contours anguleux, différents d'une microcalcification à l'autre.	Dans 70% des cas, il s'agit de lésions malignes
Type 5	Microcalcifications vermiculaires, elles ont la forme d'un bâtonnet souvent irrégulier.	l00 % de lésions malignes; dans la majorité des cas, il s'agit d'un comédo-carcinome

Annexe II : Catégorisation BI-RADS selon l'American College of Radiology

Catégorie	Description
ACR 0	Examen incomplet, nécessite des examens complémentaires
ACR 1	Normal
ACR 2	Anomalie bénigne
ACR 3	Probablement bénin (<2% malignité), surveillance
ACR 4	Suspicion de malignité (biopsie recommandée)
ACR 5	Très suspect de malignité (>95%)
ACR 6	Cancer confirmé histologiquement

ANNEXE III : Score histopronostique SBR (Elston-Ellis)

Le score SBR est utilisé pour évaluer l'agressivité des carcinomes mammaires invasifs. Il repose sur trois critères morphologiques notés chacun de 1 à 3.

Critère	Score 1	Score 2	Score 3
Formation de tubules	> 75 %	10 – 75 %	< 10 %
Pléomorphisme nucléaire	Noyaux réguliers	Atypies modérées	Atypies marquées
Index mitotique	Faible	Modéré	Élevé

Interprétation du score

Score total	Grade	Signification
3 – 5	Grade I	Faible agressivité
6 – 7	Grade II	Agressivité intermédiaire
8 – 9	Grade III	Forte agressivité

ANNEXE IV : Classification TNM (101)

T : Tumeur primitive

TX	Tumeur non évaluable
T0	Absence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ (DCIS, LCIS, Paget sans masse)
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic	≤ 1 mm
T1a	>1 mm et ≤5 mm
T1b	>5 mm et ≤10 mm
T1c	>10 mm et ≤20 mm
T2	>2 cm et ≤5 cm
T3	>5 cm
T4	Extension à la paroi thoracique et/ou peau
T4a	Atteinte de la paroi thoracique
T4b	Atteinte cutanée (ulcération, peau d'orange, nodules)
T4c	T4a + T4b
T4d	Cancer inflammatoire

N : Ganglions lymphatiques régionaux

Classification	Définition
NX	Non évaluables
N0	Pas d’atteinte ganglionnaire
N1	1–3 ganglions axillaires mobiles ou ganglions mammaires internes microscopiques
N2a	4–9 ganglions axillaires
N2b	Ganglions mammaires internes cliniquement détectables
N3a	≥10 ganglions axillaires ou infraclaviculaires
N3b	Ganglions mammaires internes + axillaires
N3c	Ganglions sus-claviculaires

- 3. M : Métastases à distance

Classification	Définition
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases (os, foie, poumon, cerveau, etc.)

Cette classification permet de définir les stades :

Stade	Définition simplifiée (TNM)
Stade 0	Tis N0 M0 (carcinome in situ)
Stade I	T1 N0 M0 (tumeur ≤ 2 cm, sans atteinte ganglionnaire ni métastase)
Stade II	T0–T2 N1 M0 ou T2 N0 M0 (tumeur ≤ 5 cm avec atteinte ganglionnaire limitée ou non)
Stade III	T3 ou T4 et/ou N2–N3, M0 (tumeur localement avancée, atteinte ganglionnaire importante)
Stade IV	M1 (présence de métastases à distance, quel que soit T et N)

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable – Tis : carcinome *in situ* Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ* Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ* Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
T1 : tumeur ≤2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic : micro-invasion <1 mm dans sa plus grande dimension
– T1a : 1 mm < tumeur <5 mm dans sa plus grande dimension
– T1b : 5 mm < tumeur <1 cm dans sa plus grande dimension
– T1c : 1 cm < tumeur <2 cm dans sa plus grande dimension
T2 : 2 cm < tumeur ≤5 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 : oedème (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

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 ≤0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction)*
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

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

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

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

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

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

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

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

– N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ;T3 N1 M0 ; T3N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

ANNEXE V : Classification anatomopathologique des tumeurs du sein selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS, 5e édition 2020

Tumeurs épithéliales malignes :

Carcinomes non infiltrants in situ :

-intracanalaires sans autre indication

-lobulaire in situ

Carcinomes infiltrants :

- canalaire infiltrant sans forme commune
- canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante
- lobulaire infiltrant
- mucineux
- médullaires
- papillaire
- tubuleux
- adénoïde kystique
- sécrétant
- apocrine

Carcinomes métaplastiques :

- riche en glycogène
- à cellules en bague à chatons
- à cellules riches en lipides
- à différenciations neuro-endocrine

Maladie de Paget de mamelon

Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives :

- Sarcome phyllode
- Carcinosarcome

Autres tumeurs malignes :

- Mélanome
- Angiosarcome
- Sarcomes
- Lymphomes

Métastases intra-mammaires

ANNEXE VI : Classification moleculaire du cancer du sein HER2 positif (102)

Sous-type moléculaire	Profil IHC	Particularités biologiques / pronostiques
Luminal A	ER+ et/ou PR+, HER2 négatif, faible prolifération cellulaire indice mitotique bas (Ki-67 < 20 %)	Croissance lente, meilleur pronostic, bonne réponse à l'hormonothérapie, grade histologique souvent bas (I–II) Faible risque de récidive.
Luminal B (HER2-)	ER+ (et/ou PR+), HER2 négatif ou parfois HER2 positif, Ki-67 élevé	Croissance plus rapide que Luminal A, pronostic un peu moins favorable, peut nécessiter un traitement plus agressif (hormonothérapie ± chimiothérapie) Risque de récidive modéré à élevé
HER2-enrichi (HER2+)	Surexpression du récepteur HER2, généralement ER et PR négatifs	Tumeurs souvent plus agressives, croissance rapide, mais bénéficient des thérapies ciblées anti-HER2 → amélioration du pronostic
Basal-like / Triple négatif	Absence d'ER, PR et HER2 (ER- / PR- / HER2-)	Groupe hétérogène, souvent plus agressif, métastases précoces mauvais pronostic, recherche génétique BRCA recommandée . Réponse moins favorable à l'hormonothérapie ou aux traitements ciblés classiques — nécessite souvent chimiothérapie ou approches spécifiques
Rare / Non classé / "Normal-like"	Tumeurs ne rentrant pas clairement dans les groupes précédents, ou avec des profils atypiques	Moins bien définies, peu fréquentes, données pronostiques variées selon les études

ANNEXE VII : Stade pronostic clinique (AJCC 8th edition)

When TNM is…	And Grade is…	And HER2 Status is…	And ER Status is	And PR Status is	The Clinical Prognostic Stage Group is…
Tis N0 M0	Any	Any	Any	Any	0
T1* N0 MO T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	1	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IA
			Negative	Positive	IA
				Negative	IA
		Negative	Positive	Positive	IA
				Negative	IA
			Negative	Positive	IA
				Negative	IB
	2	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IA
			Negative	Positive	IA
				Negative	IA
		Negative	Positive	Positive	IA
				Negative	IA
			Negative	Positive	IA
				Negative	IB
	3	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IA
			Negative	Positive	IA
				Negative	IA
		Negative	Positive	Positive	IA
				Negative	IB
			Negative	Positive	IB
				Negative	IB

*Includes T1mi

When TNM is…	And Grade is…	And HER2 Status is…	And ER Status is	And PR Status is	The Clinical Prognostic Stage Group is…
T0 N1** MO T1 N1** M0 T2 N0 M0	1	Positive	Positive	Positive	IB
				Negative	IIA
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIA
		Negative	Positive	Positive	IB
				Negative	IIA
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIA
	2	Positive	Positive	Positive	IB
				Negative	IIA
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIA
		Negative	Positive	Positive	IB
				Negative	IIA
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIB
	3	Positive	Positive	Positive	IB
				Negative	IIA
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIA
		Negative	Positive	Positive	IIA
				Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
				Negative	IIB

**Does not include N1mi

40 Copyright © 2017 AJCC All Rights Reserved

When TNM is…	And Grade is…	And HER2 Status is…	And ER Status is	And PR Status is	The Clinical Prognostic Stage Group is…
T2 N1 MO T3 N0 M0	1	Positive	Positive	Positive	IB
				Negative	IIA
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IIA
				Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
				Negative	IIB
	2	Positive	Positive	Positive	IB
				Negative	IIA
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IIA
				Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
				Negative	IIIB
	3	Positive	Positive	Positive	IB
				Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
				Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IIB
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
				Negative	IIIB

When TNM is…	And Grade is…	And HER2 Status is…	And ER Status is	And PR Status is	The Clinical Prognostic Stage Group is…
T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	1	Positive	Positive	Positive	IIA
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
				Negative	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IIA
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
				Negative	IIIB
	2	Positive	Positive	Positive	IIA
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
				Negative	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IIA
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
				Negative	IIIB
	3	Positive	Positive	Positive	IIB
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
				Negative	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IIIA
				Negative	IIIB
			Negative	Positive	IIIB
				Negative	IIIC

Copyright © 2017 AJCC. All Rights Reserved.

When TNM is…	And Grade is…	And HER2 Status is…	And ER Status is	And PR Status is	The Clinical Prognostic Stage Group is…
T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	1	Positive	Positive	Positive	IIIA
				Negative	IIIB
			Negative	Positive	IIIB
				Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	IIIB
				Negative	IIIB
			Negative	Positive	IIIB
				Negative	IIIC
	2	Positive	Positive	Positive	IIIA
				Negative	IIIB
			Negative	Positive	IIIB
				Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	IIIB
				Negative	IIIB
			Negative	Positive	IIIB
				Negative	IIIC
	3	Positive	Positive	Positive	IIIB
				Negative	IIIB
			Negative	Positive	IIIB
				Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	IIIB
				Negative	IIIC
			Negative	Positive	IIIC
				Negative	IIIC
Any T Any N M1	Any	Any	Any	Any	IV

Annexe VIII : Chimiothérapie néoadjuvante +/- Trastuzumab et Pertuzumab et le traitement post neoadjuvant en fonction du PCR.(103)

Prise en charge des tumeurs Her2 + RH +/- au stade I

Option	Pour les tumeurs T1a (< 5 mm), la chimiothérapie adjuvante + trastuzumab si facteurs péjoratifs (RH -, SBRIII, emboles, Ki 67 élevé)

Attitudes	**Recommandations**
Standard	Chimiothérapie adjuvante et trastuzumab adjuvant si taille > 5 mm (> pT1a).

Prise en charge des tumeurs Her2 + RH +/- au stade II

Attitudes	**Recommandations**
Standards	Chimiothérapie néoadjuvante + Trastuzumab + Pertuzumab Si Tumeur ≥ 2 cm ou N+ Protocoles : - TCHP Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab - THP : Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab - AC ⟶ THP : Doxorubicine/Cyclophosphamide suivis de Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab (option : association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée)
	Après chirurgie Si pCR et N0 initialement poursuivre le Trastuzumab pour une durée 12 mois +/- Hormonothérapie (selon RH+ ou RH -) Si pCR et N1 initialement poursuivre le Trastuzumab + Pertuzumab pour une durée 12 mois (**option** : association Trastuzumab + Pertuzumab sous cutanée) +/- Hormonothérapie (selon RH+ ou RH -) Si pas de pCR traitement adjuvant avec TDM1 à raison de 14 cycles +/- Hormonothérapie (selon RH+ ou RH -)
Option	- Si pas de pCR (RH+) traitement adjuvant par Nératinib pendant12 mois après la fin du traitement adjuvant - Chirurgie première puis chimiothérapie adjuvante avec Trastuzumab pour les T2N0 lorsque le traitement néoadjuvant n'est pas possible +/- Hormonothérapie (selon RH+ ou RH -) après la fin de la chimiothérapie.

Annexe IX : Effets secondaires des differentes molécules anti HER2 : (European society, 2018)

THERAPY*	POSSIBLE SIDE EFFECT	HOW THE SIDE EFFECTS MAY BE MANAGED
T-DM1 (Kadcyla SPC, 2013)	• Abdominal pain • Anaemia • Arthralgia • Asthenia • Bleeding • Chills • Constipation • Diarrhoea • Dry mouth • Dyspnoea • Fatigue • Fever • Headache • Increased hepatic enzymes • Insomnia • Low potassium • Musculoskeletal pain • Myalgia • Nausea • Nose bleeds • Peripheral neuropathy • Rash • Stomatitis • Thrombocytopenia • Urinary tract infection • Vomiting	• Effects on the gastrointestinal system (nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, stomatitis) may result feelings of weakness (asthenia). Your doctor will be able to help you to prevent or manage these side effects. • Let your doctor know if you experience respiratory problems. Troublesome dyspnoea can be treated with drugs called opioids or benzodiazepines, and in some cases steroids are used *(Kloke and Chemy 2015)*. • To prevent and treat stomatitis, you can maintain good oral hygiene using a steroid mouthwash and mild toothpaste. Steroid dental paste can be used to treat developing ulcerations. For more severe (grade 2 and above) stomatitis, your doctor may suggest lowering the dose of treatment, or delaying therapy until the stomatitis resolves, but in most cases, symptoms will be mild and will subside once you have finished treatment. • Report any signs of peripheral neuropathy to your doctor, who will help you to manage this side effect. • Let your doctor know if you experience arthralgia, myalgia, pain or insomnia – they will help you to manage these side effects.
Trastuzumab (Herceptin SPC, 2017)	• Anorexia • Arthralgia • Cardiac disorders • Conjunctivitis • Dizziness • Gastrointestinal effects • Headache • Hot flushes • Insomnia • Myalgia • Nasopharyngitis • Nose bleeds or mucus-filled nose • Paraesthesia • Rash and other skin effects • Respiratory effects including dyspnoea • Tremor • Watery eyes • Weight loss	• Your cardiac function will be assessed before starting treatment with trastuzumab and will be monitored every 3 4 months during treatment. If your cardiac function is affected, your doctor may decide to reduce or pause trastuzumab treatment or prescribe you another drug to treat the cardiac side effects *(Curigliano et al. 2012)*. • Effects on the gastrointestinal system (nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, dyspepsia, lip swelling, abdominal pain, stomatitis, disguesia) may result in loss of appetite (anorexia). Your doctor will be able to help you to prevent or manage these side effects. • Let your doctor know if you experience respiratory problems. Troublesome dyspnoea can be treated with drugs called opioids or benzodiazepines, and in some cases steroids are used *(Kloke and Chemy 2015)*. • It is important that you tell your doctor if you suffer from paraesthesia, tremor, dizziness or insomnia. • Let your doctor know if you experience arthralgia, myalgia or pain – they will help you to manage these side effects. They can also give you advice on skin reactions, eye problems and nasal symptoms.

Pertuzumab (Perjeta SPC, 2017)	• **Anaemia** • **Anorexia** • **Arthralgia** • Cough • **Dysgeusia** • **Fatigue** • Fever • **Gastrointestinal** effects • Headache • Hypersensitivity reaction • Infusion reaction • Insomnia • **Mucositis**/mucosal inflammation • **Myalgia** • Nail disorder • **Nasopharyngitis** • **Oedema** • Pain • Rash • Upper respiratory tract infection	• Effects on the **gastrointestinal system** (nausea, vomiting, diarrhoea, **stomatitis**, constipation, **dyspepsia**, **dysgeusia**) may result in loss of appetite (**anorexia**). Your doctor will be able to help you to prevent or manage these side effects. • To prevent and treat **stomatitis/mucositis**, you can maintain good oral hygiene using a steroid mouthwash and mild toothpaste. Steroid dental paste can be used to treat developing ulcerations. For more severe (grade 2 and above) **stomatitis**, your doctor may suggest lowering the dose of treatment, or delaying therapy until the **stomatitis** resolves, but in most cases, symptoms will be mild and will subside once you have finished treatment. • Let your doctor know if you experience any insomnia, **myalgia**, **arthralgia**, pain, skin reactions, inflammation or fluid retention/ swelling – they will help you to manage these side effects.

ANNEXE X : Strategie de surveillance post therapeutique des patientes

Examens	Entre 1ère et 5ème année	> 5ème année
• **Interrogatoire** • **Examen clinique**	Tous les 6 mois	1 fois par an Sans limitation de durée
• **Mammographie**	Mammographie de référence maximum 1 an après la chirurgie, puis 1 fois par an	
• **Echographie (en option)**	1 fois par an pour : seins denses, femmes jeunes, femmes à risque, paroi thoracique, sein reconstruit (lambeau ou prothèse)	
• **IRM**	Annuelle pour les femmes à risque ou mutées Surveillances difficiles de traitement conservateur (séquelles radio chirurgicales, seins denses) en option	
• **Densitomètre osseuse**	De référence si prise d'antiaromatase puis en fonction des résultats de celle-ci et des ATCD	
• **Autres examens**	En fonction de la symptomatologie Pas de dosage de marqueurs	

ANNEXE XI : FICHE TECHNIQUE

I. Identification	II. Données sociodémographiques
Code dossier: …… Année diagnostic: ……	Âge: …… Profession: …… Résidence: Urbain/Rural Situation: Célibataire/Mariée/Autre
III. Antécédents médicaux	**IV. Données cliniques**
Perso: Cancer Oui/Non HTA/Diabète/Autres /sans antécédents Familiaux: Sein Oui/Non Degré : 1er/2ème Cancer de l'ovaire ou autre cancer : Oui/Non Gynéco: Ménarche… Ménopause… age de la ménopause Parité… Age de la 1ère grossesse… Allaitement Oui/Non Contraception hormonale Oui/Non	Mode: Nodule/Douleur/Ecoulement/Découverte fortuite/Modification mammelonnaire Si nodule : découvert par : Autopalpation/Fortuite Sein: Droit/Gauche/Bilatéral Quadrant: … Taille: … cm Adénopathies: Oui/Non Stade: T… N… M…
V. Imagerie	**VI. Anatomopathologie**
Mammographie: taille… BI-RADS 1–5 Écho: Oui/Non (suspect Oui/Non) IRM: Oui/Non (indication…)	Type: Canalaire/Lobulaire/Autre Grade SBR I/II/III Emboles vasculaires Oui/Non
VII. Immunohistochimie (pré et post)	**VIII. Stade**
ER ± PR ± HER2 3+/2+ amplifié? FISH Oui/Non Ki67 …% pCR Oui/Non Classification Luminal B/ HER2+	TNM: T… N… M… cTNM / pTNM Stade I/II/III/IV
IX. Prise en charge thérapeutique	**X. Évolution et suivi**
Néoadjuvant Oui/Non (T≥2/N+/Autre) Chirurgie: Tumorectomie/Mastectomie Curage Oui/Non Ganglion sentinelle Oui/Non Chimiothérapie: taxanes ± platine ± anthracyclines Anti-HER2: Trastuzumab ± Pertuzumab Durée… mois pCR…oui/non Adjuvant : Trastuzumab (12 mois) Si non-pCR: T-DM1/Non applicable Radiothérapie Oui/Non (site…) Hormonothérapie Oui/Non (Tamoxifène/IA) Délai entre le diagnostic et la prise en charge .	Toxicité cardiaque : FEVG diminiuée : oui/non Toxicité hématologique : Neutropénie : oui/non Grade : 3/4 Cure : Réponse: Complète/Partielle/Stable/Progression Récidive : Oui/Non Statut à la dernière nouvelle : Vivante/Décédée/Perdue de vue
XI. Remarques	
……	