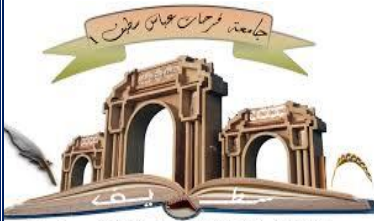


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Ferhat ABBAS Sétif 1

Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté de médecine
Thèse de doctorat en sciences médicales

Thème

Profil du cancer du sein chez la population âgée de
plus de 70 ans dans la wilaya de Sétif

Soutenu le :03/09/2020

Dr. Habib Zidane

Maitre-assistant en oncologie médicale

Composition du jury

Mr Slimane Laouamri	Professeur	Président	Faculté de médecine de Sétif
Mr Boubdellah Krelil	Professeur	Membre	Faculté de médecine d'Oran
Mr Abdelbaki Boukerche	Professeur	Membre	Faculté de médecine d'Oran
Mr Mohamed Benkada Benamar	Professeur	Membre	Faculté de médecine de Mostaganem
Mme Ilham Lahfa-Merad	Professeur	Membre	Faculté de médecine de Tlemcen
Mr Mohamed Amine Merbouh	M.C.A	Membre	Faculté de médecine de SBA

Directeur de thèse Professeur Blaha Larbaoui Faculté de médecine d'Oran

Année universitaire : 2019-2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

A Monsieur le professeur B. Larbaoui

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, d'avoir participé à sa réalisation et de m'avoir encadré.

Je tiens également à vous remercier pour votre confiance ainsi que pour le temps précieux que vous m'avez accordé malgré vos nombreuses occupations professionnelles.

Votre haute compétence, votre gentillesse et vos conseils m'ont facilité l'élaboration de ce travail.

Je vous serai toujours reconnaissant pour m'avoir enseigné les principes fondamentaux de l'oncologie médicale et pour m'avoir forgé à devenir l'oncologue que je suis aujourd'hui.

Très fier d'être votre élève.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A monsieur le professeur S. Laouamri

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse malgré la distance et vos obligations professionnelles et votre emploi du temps chargé.

Travailler sous votre direction lors de mon passage à la faculté de médecine de Sétif m'a permis de découvrir vos grandes qualités humaines et professionnelles.

Votre compréhension et disponibilité à l'égard des étudiants et des enseignants m'inspirent une grande admiration.

Merci pour le temps consacré à ce travail.

Veillez recevoir cher Maître, l'expression de mon respect et de ma considération.

A monsieur le professeur M.B. Benkada

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury.

Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers les étudiants et les enseignants que vous dirigez autant que doyen de la faculté de médecine de Mostaganem.

Je vous remercie également pour votre soutien au quotidien tant au niveau professionnel que personnel.

Veillez accepter ma profonde reconnaissance et admiration et mes remerciements les plus sincères.

A monsieur le professeur B. KRELIC

Votre présence dans ce jury, de par votre compétence en chirurgie carcinologique, est un grand honneur.

Je vous remercie sincèrement pour avoir accordé de votre temps à la lecture et à l'évaluation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A monsieur le professeur A. Boukerche

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse et de soumettre mon travail à votre haute compétence.

Votre présence est le témoin de l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez croire, cher Maître, à l'assurance de mon respect et ma grande reconnaissance.

A madame le professeur I. Lahfa-Merad

Je suis très sensible à l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail et je vous remercie d'avoir examiné ce manuscrit.

Permettez-moi d'exprimer mon admiration pour vos compétences et votre expérience clinique.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de la gratitude et de l'admiration que je vous porte.

*A tout le personnel médical et paramédicale du service
d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer de
Sétif et à sa tête le professeur H.A.Dib,*

*Avec une pensée toute particulière pour les docteurs
Bendjdia, Rahmani et Chbel pour leur soutien.*

*Et au Professeur M. Hamdi Cherif et Dr. L Kara pour
leur aide précieuse.*

Dédicaces

Je dédie cette thèse ...

A ma très chère Maman

Qui a sacrifié les plus belles années de sa vie pour le bonheur des siens, Ce travail est le fruit de tes efforts, de ton amour, de tes prières et de tes encouragements.

Aujourd'hui j'aimerais t'offrir la récompense de tes efforts en te disant toute la fierté et le bonheur que j'ai de t'avoir comme maman chérie.

Que dieu t'accorde longue vie auprès de moi.

Merci maman.

A mon adorable papa

Je ne saurais jamais t'exprimer mon amour et ma gratitude, tu t'es occupé de moi du mieux que tu pouvais.

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.

Ton souci majeur est le bonheur et la réussite de tes enfants.

Je l'ai toujours dit : je suis l'homme qui a le meilleur papa au monde.

J'espère que tu trouveras dans ce travail, une infime partie de ma reconnaissance éternelle.

Merci mon ami.

A ma très chère épouse

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi.

Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité.

Tu partages avec moi les meilleurs moments de ma vie et aux moments les plus difficiles tu es toujours à mes côtés.

Je te remercie de m'avoir supporté dans les moments difficiles lors de la réalisation de ce travail.

Aucun mot ne pourrait exprimer mon amour, ma gratitude et mon respect.

Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins.

Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.

A mon fils

Qui fêtera dans quelques jours inchallah son troisième anniversaire.

Tu me rends l'homme le plus heureux au monde depuis que tu es né.

Puisse le bon dieu, te protéger, te procurer santé, longue vie et prospérité.

Je t'aime mon champion.

Et à ma future fille

Dans quelques jours inchallah tu sera parmi nous.

Papa et maman t'attendent avec impatience.

Puisse le bon dieu, te protéger, te procurer santé, longue vie et prospérité.

A mes sœurs

Houda, Siham et Sarah

Vous êtes ma fierté.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection.

Je vous aime.

A mon précieux frère Mohamed

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et la gratitude, pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi.

Merci d'avoir été toujours là pour moi.

Que dieu te garde.

A ma grand-mère Halima

Je t'aime

A la mémoire de mes grands parents

Le chahid si Djilali, si Elhbib et djedda Fatna

Que vous reposiez dans le paradis du seigneur

A mes beaux-parents

Si Abdallah et son honorable épouse Fatiha et leurs enfants Amine, Hanane et Khadidja.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.

A mes beaux frères

Abdelkarim et Mohamed

Trouvez ici l'assurance de mon profond respect.

A mes amis et collègues

Dr merad, Pr Yekrou, Pr saïb, Pr braïkia, Dr regad, Dr boulfekhar, Dr kebbati, Dr belaledj, Dr bentata, Dr khettab, Dr Bentouati, Dr Bouazza.

Tout le personnel médical et paramédical du service d'oncologie médicale de l'EPH de Mostaganem.

Mes amis : Kamel, Mankour, Youcef, Fouad, Zouaoui, Malik.

A toute ma famille et à tous mes amis ;

Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement.

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Table des matières	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Préambule	1

Première partie : Revue de la littérature

I Introduction :	3
II Oncogenèse :	4
III Épidémiologie :	4
III.1 Epidémiologie descriptive :	4
III.1.1 Dans le monde :	4
III.1.2 En Algérie :	7
III.2 Epidémiologie analytique :	9
III.2.1 L'âge :	9
III.2.2 Les facteurs hormonaux :	9
III.2.3 Les facteurs génétiques :	10
III.2.4 Les facteurs histologiques :	10
III.2.5 La densité radiologique :	10
III.2.6 Autres facteurs de risque :	10
IV Dépistage :	10
IV.1 Introduction :	10
IV.2 Moyens du dépistage :	11
IV.2.1 Mammographie :	11
IV.2.2 L'échographie :	11
IV.2.3 L'IRM (l'imagerie par résonance magnétique) :	11
IV.2.4 Quel dépistage pour quelles femmes ?	11
V Prévention :	12
VI Anatomie pathologique :	12
VI.1 Macroscopie :	12
VI.2 Le siège :	12
VI.3 Microscopie :	12
VI.3.1 Tumeurs épithéliales non infiltrantes :	13
VI.3.2 Tumeurs épithéliales infiltrantes :	13
VI.3.3 Évaluation des récepteurs hormonaux :	14
VI.3.4 Évaluation du statut HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2):	14
VI.3.5 Évaluation de l'activité proliférative :	15
VI.3.6 Évaluation d'uPA/PAI-1 :	15
VI.4 Extension :	16
VI.4.1 Extension ganglionnaire :	16
VI.4.2 Extension à distance :	17
VII Diagnostic :	17
VII.1 Examen clinique :	17
VII.2 Le diagnostic différentiel :	18
VII.3 Le diagnostic positif :	18
VII.3.1 Imagerie :	18
VII.3.2 Histologie :	21
VIII Le bilan d'extension :	22

VIII.1 Bilan local :	22
VIII.2 Bilans d'extension à distance :	22
IX Classifications :	23
IX.1 Classification TNM :	23
IX.2 La classification moléculaire du cancer du sein :	25
X Facteurs pronostiques :	26
X.1.1 Âge :	26
X.1.2 Délai de traitement :	26
X.1.3 Type histologique :	27
X.1.4 Taille tumorale :	27
X.1.5 Envahissement ganglionnaire :	27
X.1.6 Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston & Ellis :	27
X.1.7 Présence d'embolies tumorales dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins :	27
X.1.8 Statut des récepteurs hormonaux (RH) :	28
X.1.9 Statut HER 2 :	28
X.1.10 Ki-67 :	28
X.1.11 L'index mitotique :	28
X.1.12 Carcinome in situ :	28
X.1.13 Qualité des limites d'exérèse chirurgicale :	28
X.1.14 Les facteurs biologiques :	29
XI Traitements :	29
XI.1 Moyens thérapeutiques :	30
XI.1.1 La chirurgie :	30
XI.1.2 Radiothérapie :	33
XI.1.3 Hormonothérapie :	34
XI.1.4 Chimiothérapie :	39
XI.1.5 Thérapie Ciblée :	45
XI.1.6 Immunothérapie :	55
XI.1.7 Traitements symptomatiques et soins de support :	56
XII Cancer du sein et femme âgée :	57
XII.1 Introduction :	57
XII.2 Définitions :	58
XII.2.1 Le sujet âgé :	58
XII.2.2 Histoire et définition de l'oncogériatrie :	58
XII.3 Particularités du cancer du sein chez la femme âgée :	59
XII.3.1 Particularités épidémiologiques :	59
XII.3.2 Problèmes psychologiques :	62
XII.3.3 Dépistage :	63
XII.3.4 Les changements biologiques :	64
XII.3.5 Les particularités histologiques :	64
XII.3.6 Évolutivité :	65
XII.3.7 La prise en charge diagnostique :	65
XII.3.8 La prise en charge thérapeutique :	65
XIII Conclusion :	89

Deuxième partie : Etude du profil du cancer du sein chez la population âgée de plus de 70 ans dans la wilaya de Sétif

Méthodologie

XIV Problématique :	89
XV Patients et méthodes :	90
XV.1 Objectifs :	90
XV.1.1 Objectif principal :	90

XV.1.2 Objectifs secondaires :	90
XV.2 Population de l'étude :	90
XV.2.1 Echantillon :	90
XV.2.2 Critères d'inclusion :	91
XV.2.3 Critères d'exclusion :	91
XV.3 Type d'étude :	91
XV.3.1 Modalité de recueil des données :	91
XV.3.2 Définition des variables :	92
XV.3.3 Sources d'informations :	95
XV.3.4 Analyse statistique des données :	95
XV.4 Plan d'analyse :	95

Résultats

XVI Étude descriptive de la population :	96
XVI.1 Caractéristiques socio-démographiques :	96
XVI.1.1 Population d'étude :	96
XVI.1.2 L'âge :	96
XVI.1.3 L'origine géographique :	97
XVI.1.4 Indice de masse corporelle (IMC) :	97
XVI.1.5 Situation matrimoniale :	98
XVI.1.6 Facteurs de risque :	98
XVI.2 Caractéristiques cliniques :	104
XVI.2.1 Classification de l'état général OMS :	104
XVI.2.2 Les antécédents personnels :	105
XVI.2.3 Les antécédents familiaux :	107
XVI.2.4 Index de Charlson :	108
XVI.2.5 Délai de diagnostic :	108
XVI.2.6 Délai de consultation en unité de sénologie :	109
XVI.2.7 Circonstances de découverte :	109
XVI.2.8 Répartition des Outils de diagnostic :	110
XVI.2.9 Données de l'examen :	110
XVI.3 Caractéristiques anatomopathologiques :	115
XVI.3.1 Classification post opératoire p TNM :	115
XVI.3.2 Grade SBR (Scarff-Bloom et Richardson) :	116
XVI.3.3 Multifocalité :	116
XVI.3.4 Type histologique de la tumeur :	117
XVI.3.5 Autres caractéristiques anatomopathologiques :	118
XVI.3.6 L'index de prolifération KI 67 :	118
XVI.3.7 L'étude immunohistochimique (IHC) :	119
XVI.3.8 Classification moléculaire :	119
XVI.4 Thérapeutiques :	120
XVI.4.1 Traitement locorégional :	120
XVI.4.2 Traitements systémiques :	123
XVI.4.3 Soins de supports :	131
XVII Etude de la tolérance et de l'observance :	135
XVII.1 La chirurgie :	135
XVII.1.1 Complications de la chirurgie :	135
XVII.1.2 Cause de non opérabilité :	136
XVII.2 La radiothérapie :	136
XVII.2.1 Les effets secondaires précoces :	136
XVII.2.2 Les effets secondaires tardifs :	136
XVII.3 L'hormonothérapie :	137
XVII.3.1 Répartition des patientes en fonction des effets secondaires :	137

XVII.3.2 Observance :	138
XVII.4 La chimiothérapie :	139
XVII.4.1 Tolérance de la chimiothérapie :	139
XVII.4.2 Grading des effets secondaires (OMS) :	140
XVII.4.3 Arrêt de la chimiothérapie :	141
XVII.5 La thérapie ciblée :	141
XVII.5.1 Tolérance (Trastuzumab) :	141
XVII.5.2 Arrêt de la thérapie ciblée :	142
XVII.5.3 Toxicité cardiaque :	142
XVII.6 Tolérance des biphosphonates :	142
XVIII Étude des Profils clinico-épidémiologiques de la population :	143
XVIII.1 Selon l'âge :	143
XVIII.1.1 Âge et OMS :	143
XVIII.1.2 Âge et Circonstance de découverte :	143
XVIII.1.3 Âge et Stadification :	144
XVIII.1.4 Âge et Classification pTNM :	144
XVIII.1.5 Âge et Type histologique :	145
XVIII.1.6 Âge et Grading SBR :	146
XVIII.1.7 Âge et récepteurs hormonaux (RE, RP) :	146
XVIII.1.8 Âge et HER (2) :	147
XVIII.1.9 Âge et embolies vasculaires :	147
XVIII.1.10 Âge et classification moléculaire :	147
XVIII.1.11 Âge et Type de chirurgie :	148
XVIII.1.12 Âge et curage ganglionnaire :	148
XVIII.1.13 Âge et radiothérapie :	149
XVIII.1.14 Âge et chimiothérapie :	149
XVIII.1.15 Âge et hormonothérapie :	149
XVIII.1.16 Âge et la thérapie ciblée :	150
XVIII.2 Selon la classe moléculaire :	150
XIX Etude de conformité aux recommandations de la SIOG :	152
XIX.1 Conformité selon les armes thérapeutiques :	152
XIX.2 Facteurs associés à la non-conformité :	152
XIX.2.1 A la chirurgie :	152
XIX.2.2 A la radiothérapie :	153
XIX.2.3 A la chimiothérapie :	155
XIX.2.4 A l'hormonothérapie :	157
XIX.2.5 Au trastuzumab :	159
XX Etude de la Survie :	161
XX.1 Survie globale :	161
XX.2 Survie sans rechute :	162
XX.3 Étude de la survie globale Selon l'âge :	162
XX.4 Étude de survie globale selon le stade :	163
XX.5 Survie selon la classe moléculaire :	164
XX.6 Étude de la survie selon la conformité aux recommandations de la SIOG :	166
XX.6.1 Survie globale :	166
XX.6.2 Survie sans rechute :	167

Discussion

XXI Description de la population :	168
XXI.1 Caractéristiques socio-démographiques :	168
XXI.1.1 Âge :	168
XXI.1.2 L'IMC :	168
XXI.1.3 Les facteurs de risque :	169

XXI.2 Dépistage :	173
XXI.3 Etude clinique :	174
XXI.3.1 Antécédents personnels :	174
XXI.3.2 Etude des délais :	175
XXI.3.3 Données de l'examen :	177
XXI.4 Examens paracliniques :	181
XXI.4.1 Imagerie :	181
XXI.4.2 Prélèvements histologiques :	181
XXI.5 Caractéristiques anatomopathologiques :	182
XXI.5.1 Type histologique :	182
XXI.5.2 Le Grade histo-pronostique SBR :	182
XXI.5.3 Multifocalité :	183
XXI.5.4 Classification pTNM :	184
XXI.5.5 Les emboles vasculaires et lymphatiques :	185
XXI.5.6 Le statut de la marge d'exérèse :	185
XXI.5.7 L'immunohistochimie (IHC) :	186
XXI.5.8 Classification moléculaire :	189
XXI.6 Thérapeutiques :	190
XXI.6.1 Traitement locorégional :	190
XXI.6.2 Traitements systémiques :	196
XXII Profils clinico-épidémiologiques de la population :	207
XXII.1 Profil des patientes selon l'âge :	207
XXII.1.1 Âge et statut OMS :	207
XXII.1.2 Âge et circonstance de découverte :	208
XXII.1.3 Âge et stadification :	208
XXII.1.4 Âge et classification pTNM :	210
XXII.2 Profil des patientes selon la classe moléculaire :	225
XXII.2.1 Caractéristiques tumorales :	225
XXII.2.2 Distribution thérapeutique :	229
XXIII Profil des patientes selon la conformité aux recommandations de la SIOG (société internationale d'oncogériatrie) :	231
XXIII.1 Non conformité à la chirurgie :	231
XXIII.2 Non conformité à la radiothérapie :	232
XXIII.3 Non conformité à la chimiothérapie :	234
XXIII.4 Non conformité à l'hormonothérapie :	236
XXIII.5 Non conformité au trastuzumab :	237
XXIV La survie :	238
XXIV.1 Evolution :	238
XXIV.2 Survie à 5 ans :	239
XXIV.3 Survie selon la tranche d'âge :	240
XXIV.4 Survie selon la stadification :	241
XXIV.5 Survie selon la classe moléculaire :	241
XXIV.6 Survie selon la conformité aux recommandations de la SIOG :	243
Conclusions et recommandations :	245
Références bibliographiques :	250
Annexes	

Liste des abréviations

ACR : l'American College of Radiology
ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group
ADN : L'acide désoxyribonucléique
AC : Adriamycine, Cyclophosphamide,
ACE : l'antigène carcino embryonnaire
AC-P : Adriamycine, Cyclophosphamide, Paclitaxel
ACR : American collège of radiology
l'AJCC/UICC : American joint committee of cancer, union internationale contre le cancer
AMM : autorisation de mise sur le marché
AT : Adriamycine-docétaxel
AVCF : Doxorubicine ; vincristine ; cyclophosphamide, 5 fluorouracile
BAF : La biopsie à l'aiguille fine
BRCA1 : Breast cancer 1
CAP : Collège des Pathologistes Américains
CCIS : Carcinome canalaire in situ
CLIS : Carcinome lobulaire in situ
CCI : Carcinome canalaire infiltrant
CLI : Carcinome lobulaire infiltrant
CDK : kinases dépendantes des cyclines
CMI : Chaîne mammaire interne
CISH : L'hybridation in situ colorimétrique
CMF : cyclophosphamide, methotrexate, 5 fluorouracile
CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
EBCTG : Early breast cancer trialist group
EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EC : Epirubicine-cyclophosphamide
EGA : Evaluation gériatrique approfondie
EUSOMA : la Société Européenne des Spécialistes du Cancer du Sein
FDA : food and drug administration
FAC : 5 fluorouracile ; adriamycine, cyclophosphamide
FEC : 5 fluorouracile ; epirubicine, cyclophosphamide
FISH L'hybridation fluorescente in situ
FOG : Filtre oncogériatrique
CISH Hybridation in situ par sonde chromogène
HER : Human epidermal receptor
HR : Hazard ratio
IA : inhibiteur de l'aromatase
IC : Intervalle de confiance

IHC : Immunohistochimie

IM : index mitotique

IMC : Indice pondéral calculé en divisant le poids d'une personne par le carré de sa taille.

Index de Charlson : évalue le niveau de comorbidité en considérant le niveau de sévérité de 19 troubles de comorbidité prédéfinis ainsi que le nombre de troubles présents parmi ceux-ci.

IPAS : Irradiation partielle et accélérée du sein

IRM : l'imagerie par résonance magnétique

LVI : Invasion lymphovasculaire

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

mTOR : Inhibitors: pleiotropic antiproliferative

MQSA :Mammography quality standards ACT

N+ : ganglions envahis au curage axillaire

N- : ganglions non envahis au curage axillaire

OMS : organisation mondiale de la santé

OR :Odds Ratio

PARP : poly-ADP-ribose-polymérase-1

pRC :réponse complète histologique

PD-1 : programmed cell death protein-1

RANKL : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RH : Récepteurs hormonaux

RO : Récepteurs à l'oestrogène

RP : Récepteurs à la progestérone

SBR : Scarf Bloom,Richardson

SEER : Surveillance, Epidemiology, End Results-Medicare

SIOG : La Société Internationale d'Oncogériatrie

SOR : Standard option recommandation

SSR : Survie sans récidence

SG : Survie globale,

TAC : Docétaxel,adriamycine,cyclophosphamide

TC : Docétaxel-cyclophosphamide

TCH :Taxol,carboplatine,trastuzumab

TEP : La tomographie par émission de positrons

TTP : temps jusqu'à progression

THS : traitement hormonal substitutif

uPA :L'activateur du plasminogène de type urokinase

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VES 13 : Vulnérable Elder Survey-13

Liste des figures

Fig. 1 : La glande mammaire	3
Fig. 2 : Incidence estimée du cancer du sein dans le monde (2018).....	5
Fig. 3 : Estimation de la mortalité par cancer du sein dans le monde	6
Fig. 4 : Taux d'incidence du cancer du sein en Algérie (2018).....	7
Fig. 5 : Taux de survie observé à 5 ans à Sétif (2000-2010)	8
Fig. 6 : L'extension ganglionnaire du cancer du sein.....	16
Fig. 7 : ACR 5 opacité spiculée	19
Fig. 8 : ACR 4 microcalcifications.....	19
Fig. 9 : Carcinome in situ sur la mammographie et IRM	21
Fig. 10 : Classification clinique c TNM du cancer du sein	24
Fig. 11 : Bénéfice de la chimiothérapie sur la mortalité par cancer du sein à 10 ans	41
Fig. 12 : Estimations de la survie sans maladie (A) et de la survie globale (B). Trastuzumab en adjuvant.....	43
Fig. 13 : Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées	46
Fig. 14 : Diagrammes de Kaplan-Meier et d'incidence cumulative pour la survie sans maladie (sur 12 mois).....	47
Fig. 15 : Soins de support	57
Fig. 16 : Algorithme pour la prise en charge du cancer du sujet âgé en fonction de l'évaluation gériatrique	59
Fig. 17 : Taux standardisés du cancer du sein par âge dans le monde (2016).....	60
Fig. 18 : prévalence du cancer du sein chez la femme de plus de 70 ans en Algérie (2018)	61
Fig. 19 : Répartition du cancer selon l'âge (Sétif 2016).....	62
Fig. 20 : La survie à 5 ans des patientes de 80 ans en fonction du traitement (Bouchardy)	67
Fig. 21 : Fonction physique et survie chez des malades de plus de 70 ans. D'après hyman et al	69
Fig. 22 : Cause du décès après environ 28 ans de suivi : femmes blanches âgées de 70 ans atteintes d'un cancer du sein (395 000 patientes 1973-2000).....	70
Fig. 23 : Etape de criblage ("screening") questionnaire G8	71
Fig. 24 : Réduction relative de la récurrence et de la mortalité par groupe d'âge avec le tamoxifène en adjuvant vs pas de traitement hormonal.....	78
Fig. 25 : Taux de récurrence relative et de réduction de la mortalité par groupe d'âge avec polychimiothérapie adjuvante vs sans chimiothérapie (méta-analyse EBCTCG).....	79
Fig. 26 : Estimations de la survie sans récurrence et survie globale selon le groupe de traitement	82
Fig. 27 : Répartition des patientes selon l'origine géographique.....	97
Fig. 28 : Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle.....	98
Fig. 29 : Répartition des patientes en fonction de l'âge de 1ère règles	99
Fig. 30 : Répartition des patientes selon la fréquence de contraception	100
Fig. 31 : Répartition des patientes en fonction du nombre de grossesse	101
Fig. 32 : Répartition des patientes en fonction du nombre de parité.....	102
Fig. 33 : Répartition des patientes selon la fréquence de stérilité.....	102
Fig. 34 : Répartition des patientes selon la durée d'allaitement	103

Fig. 35 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménopause.....	104
Fig. 36 : Répartition des patientes en fonction de la classification de l'état général	104
Fig. 37 : Répartition des patientes en fonction des antécédents personnels	105
Fig. 38 : Répartition des antécédents personnels	105
Fig. 39 : Répartition des patientes en fonction du nombre des comorbidités	106
Fig. 40 : Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux.....	107
Fig. 41 : Répartition des patientes en fonction du délai diagnostic	108
Fig. 42 : Répartition des patientes en fonction du délai de consultation en unité de sénologie	109
Fig. 43 : Répartition des patientes en fonction des circonstances de découverte	109
Fig. 44 : Répartition des patientes en fonction de taille tumorale (cT)	110
Fig. 45 : Répartition des patientes en fonction de l'envahissement ganglionnaire	111
Fig. 46 : Fréquence des métastases	111
Fig. 47 : Répartition des patientes en fonction du siège des métastases	112
Fig. 48 : Répartition des patientes en fonction du stade.....	113
Fig. 49 : Répartition des patientes en fonction de la latéralité de la tumeur.....	113
Fig. 50 : Répartition des patientes en fonction du quadrant atteint.....	114
Fig. 51 : Répartition des patientes en fonction du grade SBR	116
Fig. 52 : Répartition des patientes en fonction du type histologique de la tumeur	117
Fig. 53 : Fréquence des embolies vasculaires, rupture capsulaire et statut des berges de résection.....	118
Fig. 54 : Répartition des patientes selon les résultats de l'étude immunohistochimique	119
Fig. 55 : Répartition des patientes selon la classe moléculaire.....	120
Fig. 56 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie	120
Fig. 57 : Répartition des patientes en fonction du nombre de ganglions envahis	122
Fig. 58 : Répartition des patientes selon la faisabilité de la radiothérapie	122
Fig. 59 : Répartition des patientes en fonction du fractionnement de la radiothérapie.....	123
Fig. 60 : Répartition des patientes en fonction de la place de l'hormonothérapie	124
Fig. 61 : Répartition des patientes en fonction de la molécule administrée en adjuvant et néoadjuvant	124
Fig. 62 : Répartition des patientes en fonction de la place de la chimiothérapie.....	126
Fig. 63 : Répartition des patientes selon la place de la thérapie ciblée	129
Fig. 64 : Répartition des patientes selon la place des biphosphonates	130
Fig. 65 : Répartition des patientes selon le statut pondéral au cours du traitement	131
Fig. 66 : Répartition des patientes en fonction de poids au cours de la chimiothérapie adjuvante	132
Fig. 67 : Répartition des patientes en fonction de poids au cours de la chimiothérapie palliative	132
Fig. 68 : Répartition des patientes en fonction du type de la douleur	133
Fig. 69 : Répartition des patientes en fonction des antalgiques utilisés	133
Fig. 70 : Répartition des patientes en fonction de la transfusion sanguine	135
Fig. 71 : Répartition des patientes en fonction de l'observance du traitement hormonal	138
Fig. 72 : Répartition des patientes en fonction du grading des effets secondaires (OMS).....	140
Fig. 73 : Taux de non-conformité aux thérapeutiques.....	152
Fig. 74 : Survie globale.....	161

Fig. 75 : Courbe de la Survie sans rechute	162
Fig. 76 : Courbe de survie globale à 5 ans en fonction de l'âge	163
Fig. 77 : Courbe de survie globale selon le stade.....	164
Fig. 78 : courbe de survie selon la classe moléculaire	165
Fig. 79 : distribution des taux de survie globale à 5 ans selon l'arme thérapeutique et la conformité aux recommandations de la SIOG.....	167
Fig. 80 : Distribution des taux de survie sans rechute selon l'arme thérapeutique et la conformité aux recommandations de la SIOG.....	168
Fig. 81 : Organisation de la réunion de concertation en oncogériatrie.....	249

Liste des tableaux

Tableau 1 : Diagnostics différentiels d'une masse au sein selon l'âge.....	18
Tableau 2 : Méta-analyse de l'EBCTCG. Chimiothérapie (CT) avec taxane versus pas de CT, âge < 50 ans. SABCS 2007	39
Tableau 3 : Méta-analyse de l'EBCTCG. Chimiothérapie (CT) avec taxane versus pas de CT, âge 50 à 69 ans. SABCS 2007	41
Tableau 4 : Protocoles de la chimiothérapie adjuvante	42
Tableau 5 : Protocoles de la chimiothérapie néoadjuvante.....	42
Tableau 6 : Critères de définition de l'agressivité de la maladie métastatique	44
Tableau 7 : Taux de réponse des molécules en mono chimiothérapie (27)	44
Tableau 8 : Résultats des essais évaluant Lapatinib en néoadjuvant. D'après Coussy et al.	48
Tableau 9 : Résultats des essais du Bevacizumab en néoadjuvant. D'après Coussy et al.	51
Tableau 10 : Essais randomisés en phase métastatique avec le Bevacizumab. (Coussy et al.)	52
Tableau 11 : Essais cliniques en cours évaluant les immunomodulateurs.....	56
Tableau 12 : Résumé des différentes études comparant la chirurgie ± hormonothérapie chez les femmes âgées.. ..	72
Tableau 13 : Essais randomisés comparant le tamoxifène ou l'anastrozole à la radiothérapie après chirurgie conservatrice.	75
Tableau 14 : Répartition des patientes en fonction de l'âge (par 5 ans).....	96
Tableau 15 : Répartition des patientes en fonction du statut matrimoniale	98
Tableau 16 : Répartition des patientes selon l'âge de mariage	99
Tableau 17 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse.....	101
Tableau 18 : Répartition des patientes selon l'allaitement	103
Tableau 19 : Répartition des autres antécédents personnels	106
Tableau 20 : Répartition des antécédents familiaux	107
Tableau 21 : Répartition des patientes en fonction de l'index de CHARLSON	108
Tableau 22 : Répartition des patientes en fonction des outils de diagnostic.....	110
Tableau 23 : Répartition des patientes en fonction de la chronicité des métastases	112
Tableau 24 : Répartition des patientes en fonction de la taille pathologique de la tumeur (pT).....	115
Tableau 25 : Répartition des patientes en fonction de l'atteinte ganglionnaire pathologique (pN)	115
Tableau 26 : Répartition des patientes en fonction de la multifocalité tumorale	116
Tableau 27 : Répartition des autres types histologiques.....	117
Tableau 28 : Répartition des patientes selon la réalisation du KI 67	118
Tableau 29 : Répartition des patientes en fonction de la fréquence du curage ganglionnaire	121
Tableau 30 : Répartition des patientes en fonction du nombre de ganglions prélevés.....	121
Tableau 31 : Répartition des patientes en fonction de la faisabilité de l'hormonothérapie	123
Tableau 32 : Répartition des patientes sous hormonothérapie en fonction de la molécule administrée palliatif	125
Tableau 33 : Répartition des patientes en fonction de la faisabilité de la chimiothérapie	125
Tableau 34 : Place des anthracyclines dans les protocoles de chimiothérapie.....	126
Tableau 35 : Répartition des protocoles en fonction du nombre des molécules	127
Tableau 36 : Répartition des protocoles de polychimiothérapie	127
Tableau 37 : Répartition des voies d'administration	128

Tableau 38 : Répartition des patientes selon la cause de non faisabilité de la chimiothérapie	128
Tableau 39 : Répartition des patientes selon la molécule de thérapie ciblée utilisé.....	129
Tableau 40 : Répartition des patientes selon la place de thérapie ciblée	130
Tableau 41 : Répartition des patientes selon le changement de statut OMS au cours du traitement	131
Tableau 42 : Répartition des patientes en fonction des facteurs de croissances utilisés	134
Tableau 43 : Répartition des patientes en fonction de l'alimentation parentérale	134
Tableau 44 : Répartition des patientes en fonction des complications post opératoires.....	135
Tableau 45 : Répartition des patientes en fonction des complications post opératoires.....	136
Tableau 46 : Répartition des patientes en fonction des effets secondaires précoces de la radiothérapie	136
Tableau 47 : Répartition des patientes en fonction des effets secondaires tardifs de la radiothérapie	136
Tableau 48 : Répartition des patientes en fonction des effets secondaires de l'hormonothérapie	137
Tableau 49 : Répartition des patientes selon le moyen du rappel de la prise.....	138
Tableau 50 : Répartition des patientes selon leurs réactions face à la situation d'oubli.....	139
Tableau 51 : Répartition des effets secondaires de la chimiothérapie	139
Tableau 52 : Répartition des patientes en fonction du motif de l'arrêt de la chimiothérapie	141
Tableau 53 : Répartition des patientes selon la tolérance du trastuzumab	141
Tableau 54 : Répartition des patientes selon le taux d'arrêt du trastuzumab	142
Tableau 55 : Répartition des patientes selon la cardiotoxicité du trastuzumab	142
Tableau 56 : Statut OMS selon l'âge	143
Tableau 57 : Circonstance de découverte selon l'âge.....	143
Tableau 58 : Stadification selon l'âge.....	144
Tableau 59 : Taille tumorale pathologique selon l'âge.....	144
Tableau 60 : Envahissement ganglionnaire selon l'âge.....	145
Tableau 61 : Type histologique selon l'âge	145
Tableau 62 : Grading SBR selon l'âge	146
Tableau 63 : Statut des récepteurs hormonaux selon l'âge	146
Tableau 64 : Statut de l'HER (2) selon l'âge	147
Tableau 65 : Les emboles vasculaires selon l'âge	147
Tableau 66 : La classification moléculaire selon l'âge.....	148
Tableau 67 : Type de chirurgie selon l'âge	148
Tableau 68 : Curage ganglionnaire selon l'âge	148
Tableau 69 : Radiothérapie selon l'âge.....	149
Tableau 70 : Chimiothérapie selon l'âge	149
Tableau 71 : Hormonothérapie selon l'âge	150
Tableau 72 : Thérapie ciblée selon l'âge	150
Tableau 73 : Caractéristiques de population étudiée selon la classe moléculaire	151
Tableau 74 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la chirurgie	153
Tableau 75 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la radiothérapie.....	154
Tableau 76 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la chimiothérapie	156
Tableau 77 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à l'hormonothérapie	158

Tableau 78 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la thérapie ciblée (trastuzumab).....	160
Tableau 79 : Taux de survie globale à 5 ans	167
Tableau 80 : Taux de survie sans rechute à 5 ans.....	168
Tableau 81 : Comparaison des moyennes d'âge selon les séries	168
Tableau 82 : Répartition de l'IMC selon les séries	169
Tableau 83 : Facteurs de risque du cancer du sein chez la femme âgée selon les séries.....	172
Tableau 84 : Circonstances de découverte selon les séries	173
Tableau 85 : Répartition des comorbidités selon les séries	175
Tableau 86 : Index de Charlson selon les séries.....	175
Tableau 87 : Taille clinique de la tumeur selon les séries	178
Tableau 88 : Statut ganglionnaire clinique selon les séries	178
Tableau 89 : Fréquence des métastases selon les séries	179
Tableau 90 : Répartition des stades cliniques selon les séries	179
Tableau 91 : Siège de la tumeur selon les séries	180
Tableau 92 : Topographie de la tumeur selon les séries	180
Tableau 93 : Répartition des types histologiques selon les séries	182
Tableau 94 : Grading SBR selon les séries	183
Tableau 95 : La multifocalité tumorale selon les séries.....	183
Tableau 96 : Taille tumorale pathologique selon les séries	184
Tableau 97 : Envahissement ganglionnaire histologique selon les séries.....	184
Tableau 98 : Invasion lymphovasculaire selon les séries	185
Tableau 99 : Statut des marges d'exérèse selon les séries	186
Tableau 100 : Statut des récepteurs hormonaux selon les séries.....	188
Tableau 101 : Statut de l'HER (2) selon les séries	188
Tableau 102 : Pourcentage du KI 67 selon les séries	189
Tableau 103 : Classification moléculaire selon les séries.....	190
Tableau 104 : Type de chirurgie selon les séries.....	191
Tableau 105 : Chirurgie axillaire selon les séries.....	192
Tableau 106 : Complications de la chirurgie selon les séries	193
Tableau 107 : Place de la radiothérapie selon les séries	194
Tableau 108 : Taux des complications de la radiothérapie selon les séries	195
Tableau 109 : Taux de la chimiothérapie adjuvante selon les séries	196
Tableau 110 : Taux d'arrêt de la chimiothérapie selon les séries.....	201
Tableau 111 : Taux d'hormonothérapie néoadjuvante selon les séries	201
Tableau 112 : Taux d'hormonothérapie adjuvante selon les séries.....	202
Tableau 113 : Tolérance de l'hormonothérapie selon les séries	204
Tableau 114 : Fréquence du trastuzumab en adjuvant selon les séries.....	206
Tableau 115 : Classification OMS en fonction de l'âge selon les séries	207
Tableau 116 : Répartition des circonstances de découverte en fonction de l'âge selon les séries	208

Tableau 117 : Stadification en fonction de l'âge selon les séries.....	210
Tableau 118 : Taille tumorale pathologique en fonction de l'âge selon les séries.....	212
Tableau 119 : Envahissement ganglionnaire post opératoire selon l'âge selon les séries.....	213
Tableau 120 : Répartition des types histologiques en fonction de l'âge selon les séries	214
Tableau 121 : Grading SBR en fonction de l'âge selon les séries.....	215
Tableau 122 : Statut des récepteurs hormonaux en fonction de l'âge selon les séries	216
Tableau 123 : Statut de l'HER (2) en fonction de l'âge selon les séries	217
Tableau 124 : Invasion lymphovasculaire en fonction de l'âge selon les séries	217
Tableau 125 : Classification moléculaire en fonction de l'âge selon les séries	218
Tableau 126 : Type de chirurgie en fonction de l'âge selon les séries	219
Tableau 127 : Chirurgie axillaire en fonction de l'âge selon les séries	221
Tableau 128 : Radiothérapie en fonction de l'âge selon les séries	222
Tableau 129 : Chimiothérapie en fonction de l'âge selon les séries	224
Tableau 130 : Hormonothérapie en fonction de l'âge selon les séries	224
Tableau 131 : Thérapie ciblée en fonction de l'âge selon les séries.....	225
Tableau 132 : Caractéristiques histopronostiques des tumeurs lumineales A selon les séries	227
Tableau 133 : Caractéristiques histopronostiques des tumeurs lumineales B selon les séries	227
Tableau 134 : Caractéristiques histopronostiques des tumeurs HER enrichi selon les séries	228
Tableau 135 : Caractéristiques histopronostiques des tumeurs basales like selon les séries	228
Tableau 136 : Distribution des différentes armes thérapeutique en fonction de la classe moléculaire selon les séries	230
Tableau 137 : Taux de non-conformité à la chirurgie en fonction de l'âge selon les séries.....	232
Tableau 138 : Taux de non-conformité à la radiothérapie en fonction de l'âge selon les séries	233
Tableau 139 : Taux de non-conformité à la chimiothérapie en fonction de l'âge selon les séries.....	235
Tableau 140 : Taux de non-conformité à l'hormonothérapie en fonction de l'âge selon les séries.....	237
Tableau 141 : La survie globale à 5 ans selon les séries.....	239
Tableau 142 : La survie à 5 ans en fonction de l'âge selon les séries	240

Préambule

Le cancer du sein constitue de nos jours un problème de santé public majeur, il est le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans toutes les régions du monde, quel que soit le niveau socio-économique par habitant.

Dans le monde entier, plus de deux millions (2,1 millions) de personnes nouvellement diagnostiquées de cancer du sein en 2018, ce qui représente près de 1 cas sur 4 chez les femmes (1). Globalement, l'incidence du cancer du sein a augmenté et cette tendance devrait continuer. Il y a eu une augmentation annuelle de 3,1% en commençant avec 641 000 cas en 1980 à plus de 1,6 million en 2010 (2). D'ici 2030, le nombre de diagnostics de cancer du sein dans le monde devrait augmenter à près de 3,2 millions par an (3).

Aux USA, selon l'Américain Cancer Society 249 260 personnes ont été diagnostiquées avec cancer du sein invasif en 2016 (4).

En Europe, les incidences les plus élevées ont été répertoriées dans les pays d'Europe de l'ouest, surtout en Belgique (92,6 pour 100000 personnes années) (1).

En Afrique, les données compilées de 26 pays africains en 2012 indiquent que le cancer du sein représente 25% de tous les diagnostics de cancer et 20% de tous les décès par cancer chez les femmes (5,6), en 2018 l'incidence la plus élevée a été notée en Afrique du nord (48,9/ 100000 habitants) (1).

Le cancer du sein est également la principale cause de décès par cancer. Plus de 600000 décès ont été enregistrés dans le monde en 2018, ce qui représente un décès par minute et représente 6,6 % de tous les cancers.

Les taux de mortalité sont variables avec une survie qui est significativement plus faible dans les pays à revenu faible et intermédiaire par rapport aux pays à revenu élevé.

En Algérie le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge, au moment où l'on commence à enregistrer une diminution notable des maladies infectieuses grâce aux différents programmes nationaux instaurés, on assiste à une transition épidémiologique qui est marquée par : la modification démographique avec une augmentation de l'espérance de vie, la transformation de l'environnement et le changement de mode de vie.

Selon le réseau national des registres de cancer on estime le nombre de nouveaux cas enregistrés au 31 décembre 2015 à 11603 cas ce qui représente presque la moitié des cancers féminins, le taux brut est de 55,3/100 000 habitant, le taux standardisé est estimé à 62/ 100 000 habitants, 50% des femmes sont diagnostiquées avant 47ans (7).

À Sétif en 2016 : le nombre de cas était de 630 nouveau cas, taux brut :72.9 /100 000 et un taux standardisé 86.3/ 100 000 habitants ce qui représente 48.2% de tous les cancers (8).

Le risque d'être atteint d'un cancer du sein augmente avec l'âge et le nombre de patients âgés et atteints de cancer du sein est susceptible d'augmenter dans les prochaines années (9,10).

La fréquence du cancer du sein chez la femme âgée augmente au fil des années vue l'augmentation de l'espérance de vie dans notre pays, ce qui va constituer un problème de santé publique et qui nécessitera une prise en charge particulière.

L'organisation mondiale de la santé considère le sujet âgé toute personne de plus de 65 ans et le national institute of aging définit 3 catégories : les 65-74 ans ou youngold ; les 75-84 ans ou olderold et les plus de 85 ans ou oldestold (11). Les patientes âgées sont généralement exclues des politiques de dépistage et des essais cliniques et on assiste donc à une insuffisance de données prospectives concernant cette population de malades, en fait, c'est la très grande hétérogénéité de l'état de santé des personnes âgées de plus de 70 ans qui fait toute l'originalité de l'oncogériatrie.

Sous un angle différent, la limite d'âge des patientes a même bénéficié d'une réflexion oncogériatrique et est habituellement fixée à 70 ans, reflet de la limite d'âge des inclusions dans les essais thérapeutiques (12). Malheureusement, seulement 8 à 13 % des patients participant aux essais cliniques sont âgés de 70 ans ou plus (13). On a montré que les oncologues étaient réticents à offrir une participation aux essais cliniques aux patients âgés en raison de leur âge (14). Du fait de l'histoire naturelle souvent prolongée de la pathologie, la prise en charge du cancer du sein en plus de la mortalité spécifique de cette tranche d'âge rendent cette problématique pertinente, nécessitant par conséquent une approche particulière par des études prospectives dédiées à cette population.

Le but de ce travail est d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, histopronostiques et cliniques des patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein dans la wilaya de Sétif afin d'établir un profil le plus exhaustif possible.

Nous allons également rechercher les différences entre la population algérienne et mondiale ce qui permettra à la base de ces différences de proposer des recommandations pour instaurer une véritable prise en charge onco-gériatrique répondant aux normes.

En Algérie, l'augmentation de l'espérance de vie nous oblige l'introduction de la gériatrie dans le cursus des études médicales et ce travail s'inscrit donc dans cette optique et vise à contribuer à la prise en charge optimale des patientes atteintes de cancers du sein, âgées de plus de 70 ans.

Première partie :
Revue de la littérature

I Introduction :

Le sein c'est un organe présent chez les mammifères qui sont sous la dépendance des organes reproducteurs. Il représente un symbole de féminité.

A partir de la puberté et sous l'effet des changements hormonaux la glande mammaire commence à augmenter de volume et à subir la structuration nécessaire pour exercer sa fonction principale qui est l'allaitement.

En étant un organe hormonosensible ; le développement du cancer du sein est lié principalement aux facteurs hormonaux (l'hyperoestrogénie), cela s'ajoute à d'autres facteurs (génétique, environnemental.... etc.).

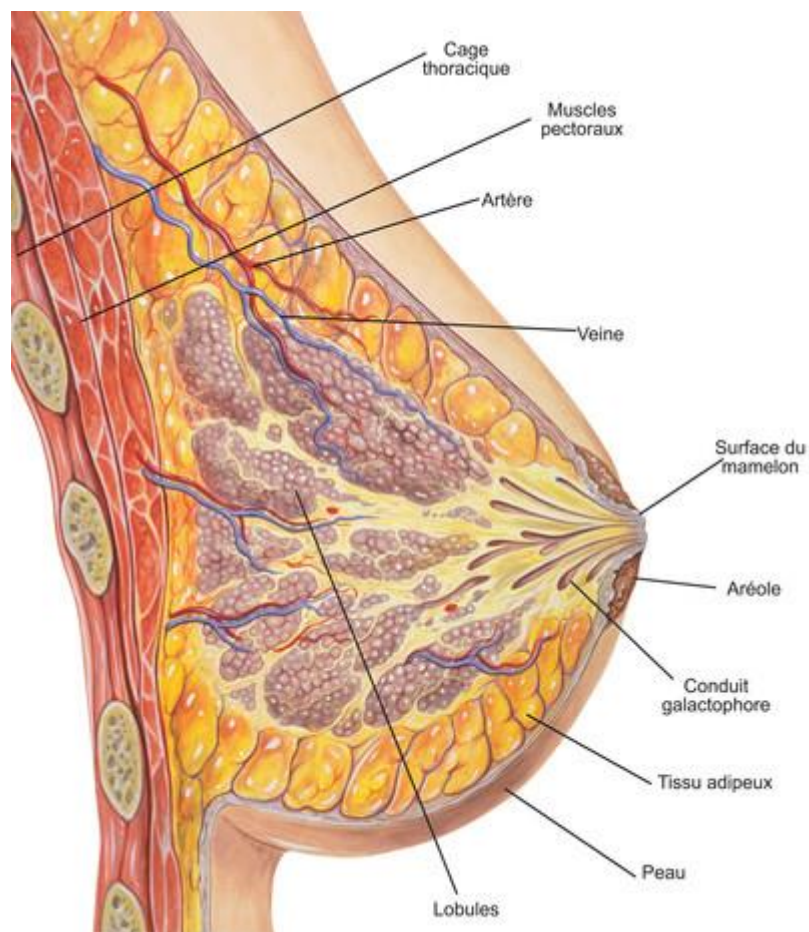


Fig. 1 : La glande mammaire (<https://siric.curie.fr/page/cancers-du-sein>)

II Oncogenèse :

Le cancer du sein est actuellement considéré comme une maladie génétique, grâce au développement de la biologie moléculaire on a identifié des anomalies génétiques qui évoluent de façon clonale conférant aux cellules concernées un phénotype prolifératif.

La cancérogénèse consiste donc en des altérations d'un ou plusieurs gènes-clés du fonctionnement cellulaire normal, appelés oncogènes et anti-oncogènes.

- Oncogènes : Ce sont des gènes normaux dominants dont l'activité excessive confère à la cellule concernée un avantage prolifératif sélectif. Cette activation excessive de l'oncogène peut être dû à : une translocation, une mutation ponctuelle, une amplification génique ou une surexpression.

- Anti-oncogènes : Ce sont des gènes dont l'activité doit être inhibée pour contribuer à la progression tumorale. Les mécanismes de cette inactivation sont le plus souvent liée à une délétion génique, ou à une mutation d'un ou plusieurs allèles.

Les principaux gènes et anomalies géniques impliquées dans le cancer du sein sont :

- L'oncogène MYC (myelocytoma) : code pour une protéine membranaire, qui régule l'expression de nombreux autres gènes ; il est amplifié dans plus de 30% des cancers du sein.

- L'anti-oncogène p53 : c'est un gène suppresseur de tumeurs ; il est muté dans 20 à 40% des cancers du sein.

- L'anti-oncogène RB (rétinoblastome) : code pour une protéine qui intervient dans la réplication de l'ADN, dans 15 à 30% des cancers du sein ce gène présente des délétions et des mutations.

- Les gènes BRCA1 et BRCA2 (BREast Cancer) sont des gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein : codent pour des protéines dont les fonctions ne sont pas encore connues et jouent probablement un rôle fondamental dans la carcinogénèse mammaire.

III Épidémiologie :

III.1 Epidémiologie descriptive :

III.1.1 Dans le monde :

III.1.1.1 Incidence :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale quel que soit la région ou le niveau économique, son incidence est en augmentation.

Le nombre de personnes nouvellement diagnostiquées du cancer du sein dans le monde en 2018 était de 2,1 millions, ce qui représente environ 1 cas sur 4 chez les femmes (Fig.2), les taux d'incidence les plus élevés sont en Australie / Nouvelle-Zélande, Europe du Nord (par exemple, le Royaume-Uni, la Suède, Finlande et Danemark), d'Europe occidentale, Europe du Sud (Italie) et Amérique du Nord (1).

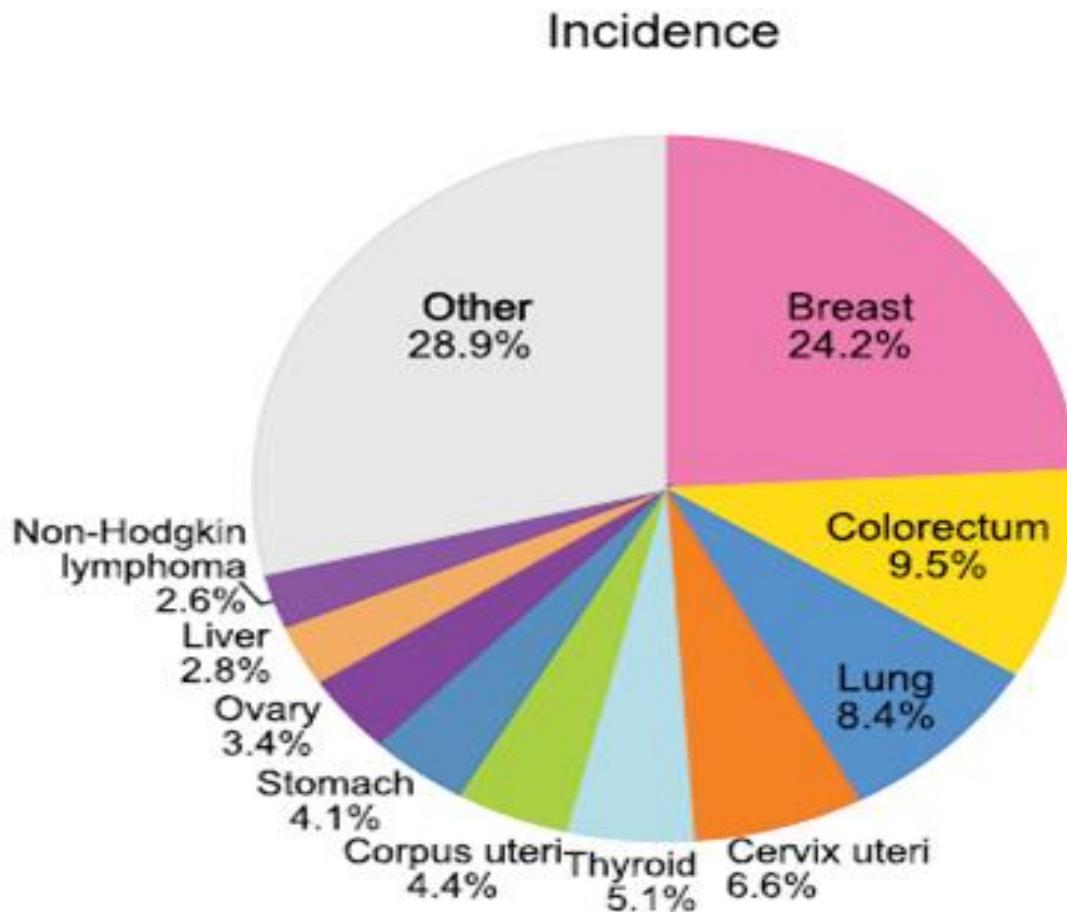


Fig. 2 : Incidence estimée du cancer du sein dans le monde (2018)

III.1.1.2 Mortalité :

Dans plus de 100 pays le cancer du sein est la principale cause de décès (Fig.3) ; contrairement aux pays développés (Australie / la Nouvelle-Zélande, Europe du Nord, Amérique du Nord) où il est précédé par le cancer du poumon et de nombreux pays d'Afrique subsaharienne (en raison des taux élevés de cancer du col utérin).

En 2018, on a enregistré 626679 décès représentant 6.6% de tous les cancers (1).

Les taux de mortalité les plus élevés au monde sont enregistrés en Mélanésie (les Fidj).

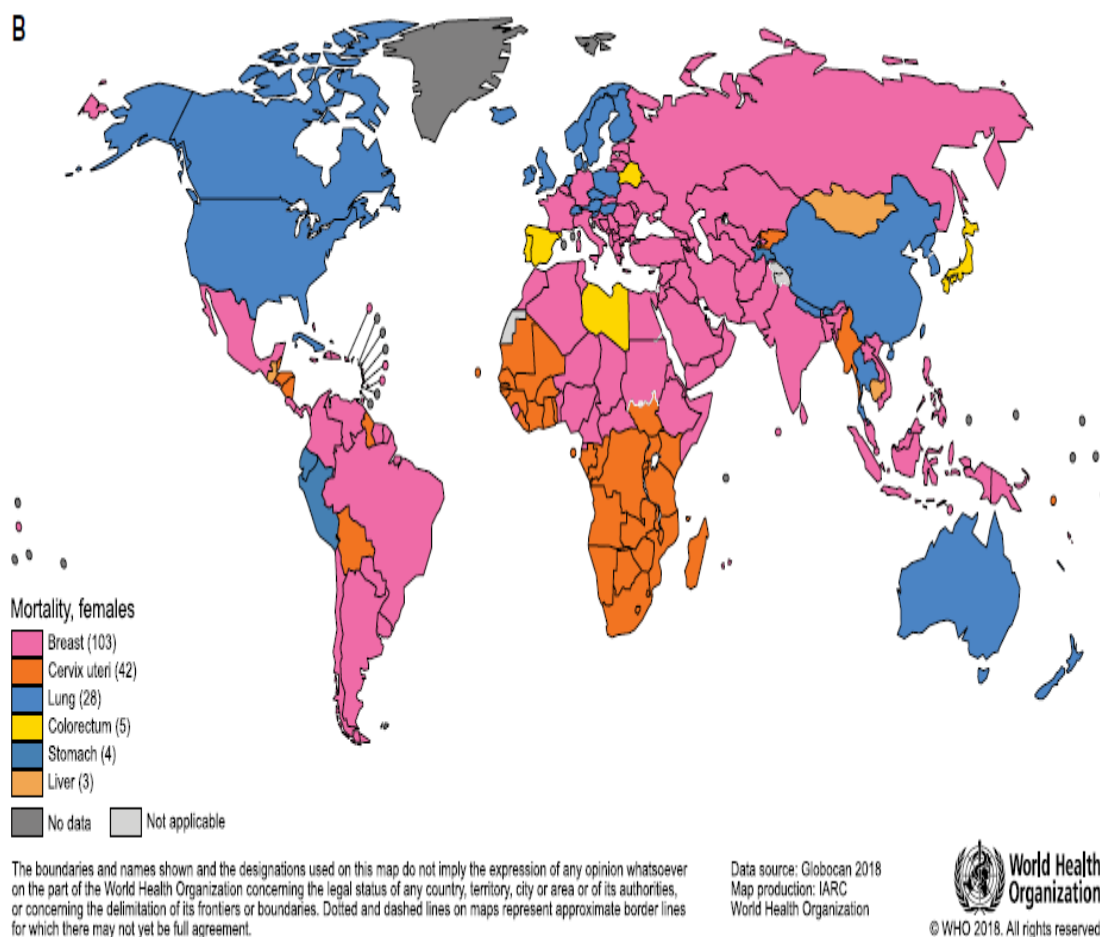


Fig. 3 : Estimation de la mortalité par cancer du sein dans le monde (Globocan 2018)

III.1.1.3 La survie :

La survie des patientes atteintes de cancer du sein en occident est nettement meilleure que dans les pays sous-développés en raison du développement économique et scientifique qui impactera positivement les systèmes de santé.

En effet, dans une méta analyse mené dans 12 pays différents répartie sur les 5 continents et qui a examiné 25 registres de cancer, la survie des femmes atteintes de maladies localisées et loco régionales était de 90% et 75% respectivement dans des pays ou les services de santé sont très développés alors qu'elle n'a pas dépassé les 76% (maladies localisées) 47% (maladies loco régionales) dans les pays ou les services de santé sont moins développés (16).

III.1.2 En Algérie :

En Algérie, le cancer du sein occupe la première place des cancers avec 11847 nouveaux cas en 2018 représentant 40,7% de tous les cancers (Fig. 4).

L'incidence est de 55,6/100 000 habitants (1).

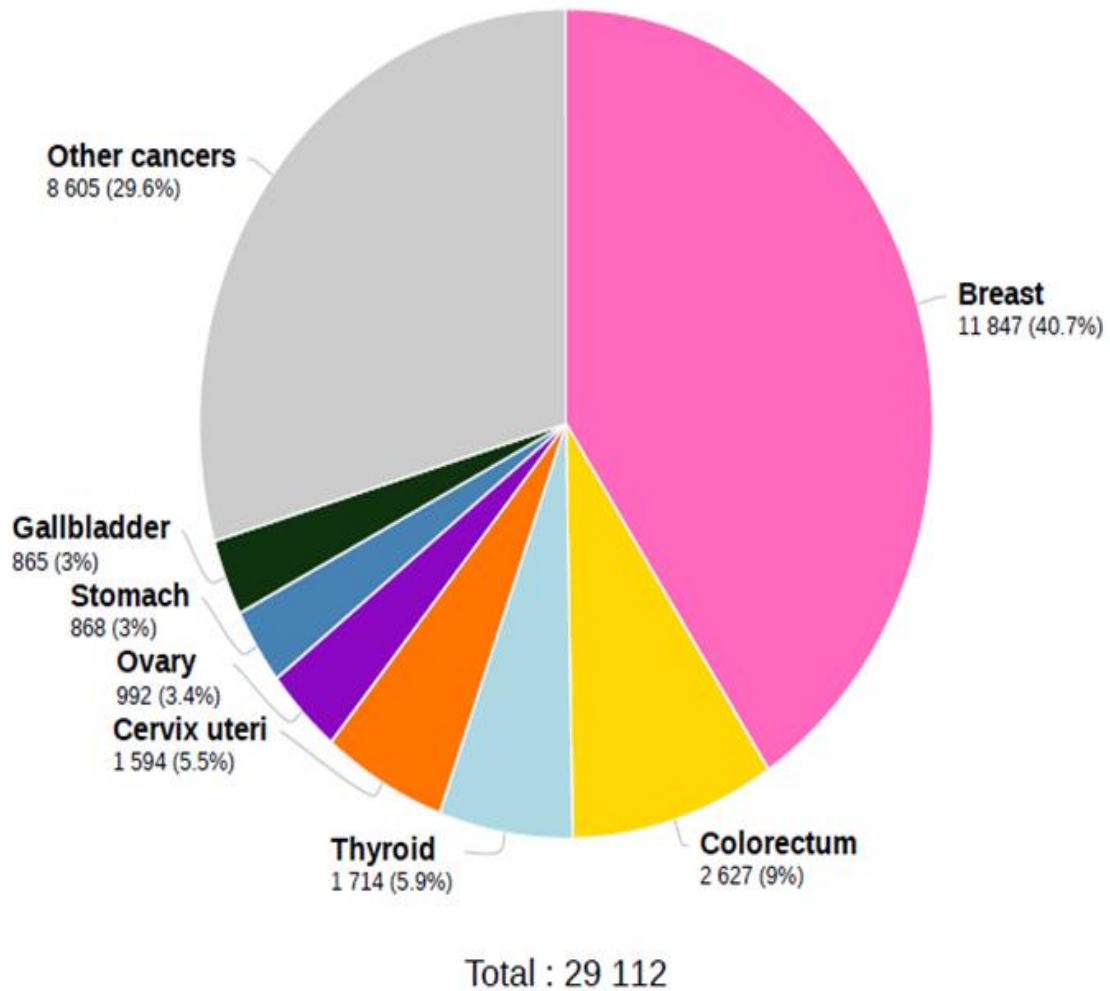


Fig. 4 : Taux d'incidence du cancer du sein en Algérie (2018)

L'incidence du cancer du sein augmente dès 30-34 ans et enregistre deux pics à 50-54 ans et 64-69 ans et diminue au-delà (17).

III.1.2.1 Mortalité

Selon les données de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) l'Algérie a enregistré 3367 décès en 2018 avec un taux de mortalité de 16,2 /100 000 (1).

Selon Hamdi Cherif M et al la survie moyenne en Algérie est de 59.8 ans (48.6-71.1) (95% CI) (15).

À Sétif en 2016 : le nombre de cas était de 630 nouveaux cas, un taux brut :72.9 /100 000 et un taux standardisé de 86.3/ 100 000, le cancer du sein représente 51.2% des cancers.

Il représente 44,5% de l'ensemble des tumeurs de la femme avec une moyenne annuelle de 388 nouveaux cas ce qui correspond à une incidence annuelle brute de 47,6/ 100.000 et une incidence standardisée de 55,4/100 000. Les cancers du sein de l'homme représentent moins de 1 %.

Le taux de survie observé à 5 ans est de 58,94 % avec un intervalle de confiance (IC 95% : 56,46 -61,34) (8).

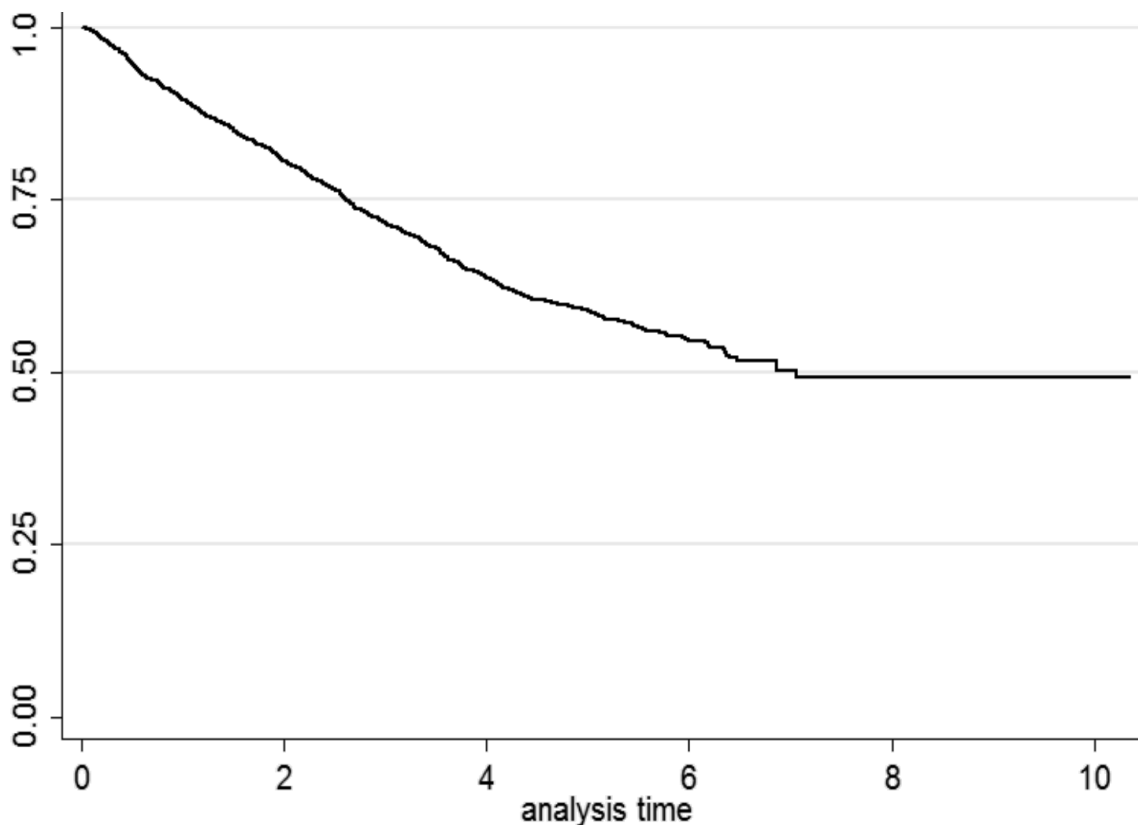


Fig. 5 : Taux de survie observé à 5 ans à Sétif (2000-2010)

III.1.2.2 Répartition selon l'âge :

L'incidence du cancer du sein varie en fonction de l'âge, elle augmente rapidement à partir de 15 ans pour atteindre un maximum entre 40-44 ans, un deuxième pic est enregistré entre 55-59 ans suivi d'une diminution rapide jusqu'à 70 ans.

L'âge médian lors du diagnostic est de 48 ans.

Projections de l'incidence du cancer dans la wilaya de Sétif :

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein va passer de 630 nouveaux cas en 2016 à 1097 nouveaux cas en 2025 (8).

III.2 Epidémiologie analytique :

Le cancer du sein est un cancer hormonosensible et sa cancérogénèse est très liée aux facteurs hormonaux et génétiques et par conséquent la plupart de ces facteurs sont peu modifiables, par ailleurs ; d'autres facteurs tels que les traitements hormonaux, la contraception orale, le surpoids, la sédentarité et la consommation d'alcool sont accessibles à la prévention primaire.

III.2.1 L'âge :

Il est considéré comme le principal facteur de risque. Le risque du cancer du sein augmente avec l'âge, la maladie est rare avant 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein).

III.2.2 Les facteurs hormonaux :

Le développement de la glande mammaire dépend en grande partie des œstrogènes qui constituent dans le même temps un facteur de risque du cancer du sein en cas d'exposition prolongée.

Plusieurs facteurs sont incriminés :

La puberté précoce (< 12 ans), la nulliparité, le premier accouchement après l'âge de 35 ans, l'absence d'allaitement, l'âge tardif de la ménopause (>54 ans), traitement hormonal substitutif de la ménopause.

L'obésité surtout après la ménopause augmente le risque du cancer du sein, cela peut être expliqué par les processus d'aromatation secondaire des stéroïdes dans le tissu adipeux.

III.2.3 Les facteurs génétiques :

Le facteur héréditaire est impliqué dans le cancer du sein, en effet, le risque relatif est d'environ 1,9 et ce risque est d'autant plus important que les parents atteints soient de 1^{er} degré (mère, fille ou sœur) et/ou avant l'âge de 50 ans.

Il est bien connu aujourd'hui que les femmes porteuses des mutations des gènes BRCA1 et BCRA2 présentent un risque accru de cancer du sein, ce risque est estimé à 80% à l'âge de 70 ans. En occident, il est recommandé actuellement une mastectomie prophylactique en cas de détection de ces mutations.

III.2.4 Les facteurs histologiques :

Certaines lésions histologiques sont reconnues comme facteurs de risque, en particulier :

- l'hyperplasie atypique.
- la néoplasie lobulaire (anciennement carcinome lobulaire in situ).

III.2.5 La densité radiologique :

La densité élevée est considérée comme un facteur de risque du cancer du sein en plus des difficultés qu'elle entraîne dans la détection radiologique des cancers.

III.2.6 Autres facteurs de risque :

L'incidence du cancer du sein est plus élevée dans les pays occidentaux par rapport au reste du monde et cela est lié au mode de vie de la femme occidentale et le niveau socio-économique élevé.

La consommation calorique élevée et l'obésité jouent un rôle défavorable dans le développement du cancer du sein et surtout en post ménopause.

IV Dépistage :

IV.1 Introduction :

Le dépistage du cancer du sein permet de détecter et identifier les femmes atteintes de lésions infracliniques et/ou précancéreuses du sein dont le but est de réduire la mortalité.

Le cancer du sein répond à tous les critères exigés par l'OMS pour un dépistage de masse : Problème majeure de sante publique ; histoire naturelle connue ; pronostic lié à son stade et

il existe un test de dépistage simple avec une sensibilité et une spécificité maximale applicable à la population générale facilement et sans danger qui est la mammographie.

IV.2 Moyens du dépistage :

IV.2.1 Mammographie :

C'est l'examen clé pour le dépistage, sa sensibilité varie entre 68 et 88 %.

Cette variation dépend de la densité du sein ; la sensibilité est maximale dans les seins graisseux et elle diminue dans les seins denses et chez les femmes les plus jeunes.

Dans le dépistage de masse il est recommandé de faire une double lecture ce qui va augmenter les chances de détecter des cancers non vus à la première lecture (6 à 8 % de cancers supplémentaires) (18).

IV.2.2 L'échographie :

L'échographie mammaire a montré son efficacité dans le dépistage du cancer du sein qu'elle soit utilisée seule ou couplée à la mammographie, la littérature a rapporté un taux de dépistage des cancers infracliniques et infra-mammographiques visualisés de novo par l'échographie de 0,35 % proche de celui du dépistage mammographique.

L'association de l'échographie à la mammographie chez les femmes jeunes et/ou celles qui ont des seins denses permet d'augmenter le taux de détection des cancers infracliniques qui varie entre 15 et 37 % (18).

IV.2.3 L'IRM (l'imagerie par résonance magnétique) :

Le recours à l'IRM dans le cadre de dépistage n'est pas fréquent, il a été rapporté que les taux annuels de cancers retrouvés par l'IRM sont entre 1 et 4 % et parallèles au risque.

Sa sensibilité varie de 71 à 100 % et la spécificité de 83 à 97 %, ce qui a permis un taux de biopsie compris entre 3 et 15,5 %. Les cancers détectés sont majoritairement invasifs de grade 3, infracentimétriques, sans envahissement ganglionnaire (18).

IV.2.4 Quel dépistage pour quelles femmes ?

Les résultats des essais et méta-analyses ont démontré que la réduction de mortalité n'est significative que dans le groupe des femmes de plus de 50 ans (35% chez les femmes de 50 à 69 ans) ; en se basant sur ces résultats, il a été recommandé de dépister les femmes entre âgées 50 à 74 ans (193).

V Prévention :

Prévention médicale :

Certains essais sont en cours afin d'évaluer le rôle de l'hormonothérapie dans la prévention du cancer du sein, cependant il n'existe aucune indication à ce jour de traitement médical préventif du cancer du sein hors essai.

Lutter contre le surpoids et la pratique régulière d'une activité physique sont encouragés pour réduire le risque du cancer du sein.

Prévention chirurgicale :

-Mutation BRCA1/2 :

La mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction immédiate optionnelle (ou controlatérale en cas de cancer du sein).

VI Anatomie pathologique :

VI.1 Macroscopie :

Plusieurs aspects sont retrouvés :

- Les formes étoilées et stellaires, Forme nodulaire sont les plus fréquentes.
- Formes moins fréquentes : Forme inflammatoire : mastite carcinomateuse.
- Cancer colloïde : tumeur nodulaire de consistance gélatineuse.
- Squirrhe atrophique : tumeur de la femme âgée avec rétraction des téguments.
- Forme ulcérée dans les stades avancés.

VI.2 Le siège :

Par ordre de fréquence, la tumeur peut se localiser au niveau du quadrant supéro- externe, quadrant supéro- interne, central puis quadrant inférieur.

VI.3 Microscopie :

Le type histologique des cancers est un élément important pour la conduite thérapeutique et le pronostic. La classification utilisée par les pathologistes est celle de l'OMS, mise à jour en 2012 (annexe 1).

VI.3.1 Tumeurs épithéliales non infiltrantes :

VI.3.1.1 Carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Encore appelé carcinome intra canalaire, ou carcinome intra ductal, il est défini par une prolifération de cellules épithéliales malignes de type canalaire, confinées à l'intérieur des structures canalaire. Il peut s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire sans signe d'invasion du tissu mammaire adjacent.

VI.3.1.2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Lésion caractérisée par la présence d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives. La distinction peut être difficile avec les hyperplasies lobulaires atypiques, d'où le terme de néoplasie lobulaire utilisé par certains pour désigner ces deux entités.

VI.3.2 Tumeurs épithéliales infiltrantes :

Elles représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein. La classification de l'OMS (annexe1) définit de nombreuses entités, pour certaines classiques, pour d'autres très rares.

- Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canaire TNS ou SAI)
- Carcinome lobulaire infiltrant

VI.3.2.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :

Il s'agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein, représentant environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes de « type non spécifique » (TNS) ou « sans autre indication » (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie. Ces tumeurs représentent donc un groupe hétérogène de morphologies très variables.

Macroscopiquement, on retrouve le plus souvent une tumeur à contours étoilés, d'aspect strié blanchâtre et dure à la coupe. Au microscope, les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, de la taille des cellules, des atypies nucléaires et de la quantité de stroma, conférant un aspect morphologique différent à chaque tumeur. La présence d'une composante intra canalaire parfois très développée modifie également l'aspect de la tumeur.

Le degré de différenciation, d'anisocaryose et le compte des mitoses interviennent dans l'établissement du grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston-

Ellis (annexe 2). L'agressivité de la tumeur est proportionnelle au grade SBR. L'évaluation du grade SBR est actuellement recommandée pour tous les sous-types histologiques de carcinomes mammaires infiltrants exceptés les carcinomes médullaires.

VI.3.2.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :

Ils représentent 5 à 15% des carcinomes infiltrants.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont mal définies, de contours irréguliers, palpables mais difficilement visibles.

Au microscope, il est défini par l'aspect morphologique des cellules invasives comparables aux cellules du carcinome lobulaire in situ : cellules de petite taille, peu cohésives, avec peu de mitoses, dispersées ou arrangées en file indienne au sein d'un stroma fibreux.

VI.3.2.3 Autres types : (Annexe 1)

VI.3.3 Évaluation des récepteurs hormonaux :

La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux). L'évaluation par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique. La détermination des RH s'effectue à partir de blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archive. L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, œstrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués.

Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal). Ce seuil est discuté par certains.

VI.3.4 Évaluation du statut HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2):

Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour établir le plan thérapeutique de la patiente. L'évaluation du statut HER2 est effectuée sur un bloc de paraffine représentatif de la tumeur. Elle peut être réalisée a posteriori sur du matériel d'archive. Une fixation permettant la réalisation des techniques d'hybridation est indispensable (formol ou substitut).

Trois méthodes sont disponibles, recherchant :

- La surexpression de la protéine HER2 par : Immunohistochimie.
- L'amplification du gène par : Hybridation in situ en fluorescence (FISH), Hybridation in situ par sonde chromogène (CISH) ou sonde marquée à l'argent (SISH).

VI.3.5 Évaluation de l'activité proliférative :

L'activité proliférative témoigne de la cinétique tumorale. Elle a une valeur prédictive de la réponse immédiate à une chimiothérapie. Elle repose sur le dénombrement des mitoses en HE/HES ou des techniques immunohistochimiques (Ki67 étant le plus utilisé).

Ki67 : la protéine est exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire. Ki67 permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. Les techniques IHC de révélation du signal demandent à être régulièrement évaluées par des contrôles qualité internes et externes. Le résultat (score) est exprimé en pourcentage de cellules infiltrantes marquées.

Il augmente tout au long de la division cellulaire pour atteindre un pic en S.

Un Ki67 de 9 correspond à 9% de cellules en phase S de division cellulaire.

La définition de valeur-seuil du Ki-67 est impossible. De très nombreuses tentatives de recommandations de cut-offs pour l'utilisation du Ki-67 ont été retrouvées et nous constatons une variabilité des valeurs proposées pouvant aller de 1 à 34%.

On peut ainsi citer : les recommandations de Cheang (194) pour un seuil à 14 % pour la distinction des cancers Luminal A et B, du panel de St Gallen pour des seuils supérieur à 15% et inférieur ou égal à 30% pour la définition de tumeurs à risque intermédiaire (195), alors que l'AGO Breast Committee (196) préconise un seuil de 20% pour la classification en Luminal A et B et des seuils supérieur ou égal à 15% et inférieur à 25% pour la caractérisation d'une tumeur de grade intermédiaire. Enfin, Aleskandarany (197) propose en 2010 un seuil de 10% pour distinguer les cancers de bon et de mauvais pronostic et De Azambuja (198) conseille d'utiliser un cut-off de 10% pour éviter les chimiothérapies excessives mais de 25% pour identifier les patientes dont la chimiosensibilité est plus probable.

VI.3.6 Évaluation d'uPA/PAI-1 :

Les uPA et PAI-1 sont des enzymes impliquées dans l'activation du plasminogène, ils jouent un rôle clé dans le remodelage tissulaire, la valeur pronostique est élevée.

VI.4 Extension :

Les carcinomes infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps.

VI.4.1 Extension ganglionnaire :

Le drainage lymphatique du cancer du sein se dirige essentiellement vers les ganglions axillaires. La diffusion ganglionnaire axillaire se fait de proche en proche à partir des ganglions les plus proches de la tumeur pour ensuite atteindre les ganglions situés sous la veine axillaire et gagner les ganglions sous-claviculaires. Ce type de progression a été illustrée par les travaux de Berg en 1955 (Fig.6).

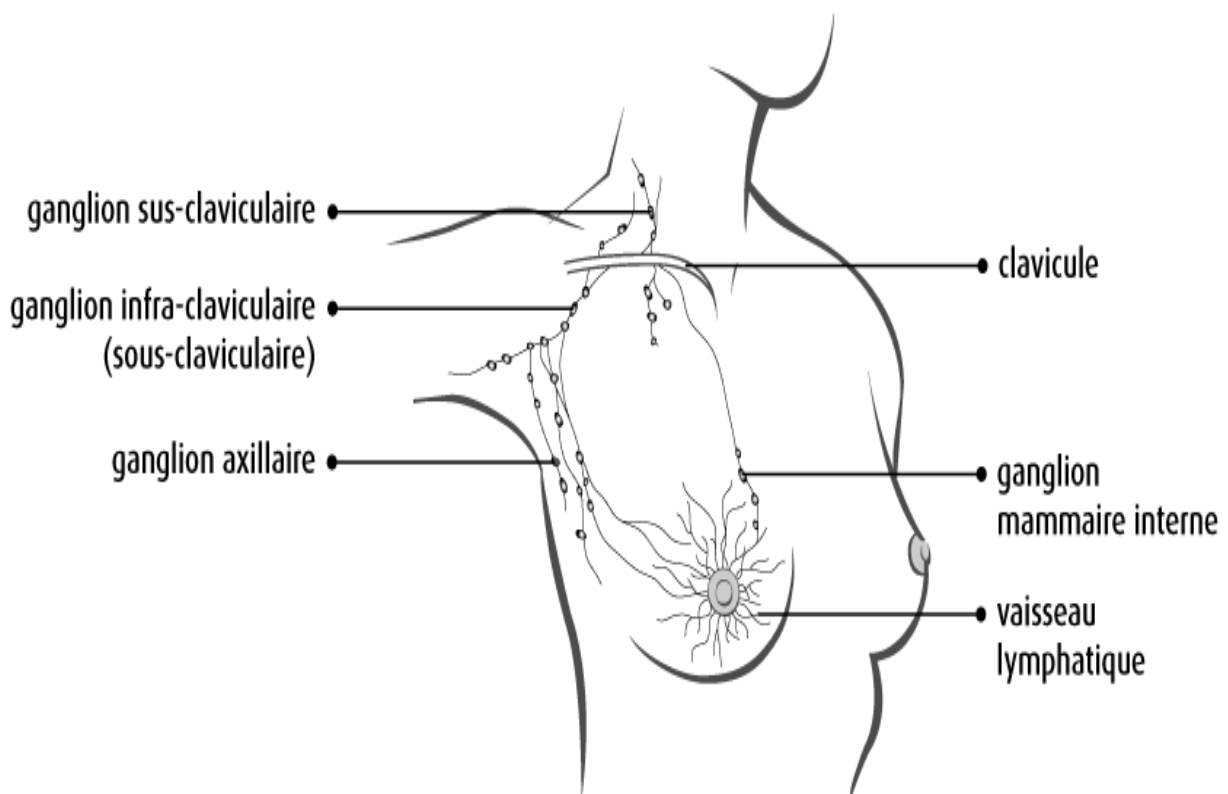


Fig. 6 : L'extension ganglionnaire du cancer du sein

VI.4.2 Extension à distance :

Elle passe par les étapes suivantes :

- le détachement cellulaire et l'invasion de la matrice extra-cellulaire.
- l'intravasation : passage dans la circulation.
- survie dans la circulation.
- extravasation.
- survie et prolifération dans un site étranger.

Les sites de métastases sont par ordre de fréquence : l'os (65%), le poumon (31%), le foie (26%), cerveau (9%).

La fréquence exacte des métastases de cancers du sein est difficile à évaluer.

Certaines particularités sont liées au profil des tumeurs : les cancers lobulaires font des métastases au niveau des séreuses (estomac, ovaires) ; les cancers hormonosensibles font des métastases osseuses (pelvis, rachis lombaires, côtes, fémur), ganglionnaires et cutanées ; les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux font des métastases hépatiques, pulmonaires et cérébroméningées ; les cancers surexprimant HER2 font des métastases cérébrales (199).

VII Diagnostic :

VII.1 Examen clinique :

A commencer par l'interrogatoire qui devra rechercher des signes permettant d'apprécier le potentiel évolutif de la tumeur, notion de prise de tout traitement oestroprogestatif ou progestatif (incluant le port d'un stérilet), le statut ménopausique, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire (mutation BRCA1 ou BRCA2), les comorbidités et l'ensemble des traitements en cours.

L'examen clinique commence par l'interrogatoire en précisant les antécédents personnels et familiaux de cancer.

L'examen sénologique (glande mammaire et aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires homo- et controlatérales).

En cas d'adénopathie axillaire isolée, compléter le bilan.

Un examen clinique complet à la recherche d'une hépatomégalie, points d'appel osseux, pulmonaire, autres.

La description de la tumeur avec schéma : Taille, mobilité, topographie (rayon horaire, distance au mamelon), revêtement cutané anomalie du mamelon (Paget, déviation, rétraction, écoulement mamelonnaire).

VII.2 Le diagnostic différentiel :

Tableau 1 : Diagnostics différentiels d'une masse au sein selon l'âge

Moins de 30 ans	30 à 50 ans	Plus de 50 ans
Fibroadénome	Kyste	Cancer
Maladie fibrokystique Maladie fibrokystique, kyste	Cancer (surtout > 40 ans)	Kyste
Nécrose graisseuse, Infection ou autre*	Fibroadénome, nécrose graisseuse, Papillome-intra canalaire ou autre*	Papillome-intra canalaire, lipome ou autre*
Cancer (très rare)		

* Autres diagnostics bénins d'une masse au sein : adénolipome, tumeur phyllode, adénose, sclérose, fibrose, hyperplasie stromale pseudoangiomateuse (PASH), mastopathie diabétique.

VII.3 Le diagnostic positif :

VII.3.1 Imagerie :

VII.3.1.1 Mammographie :

La mammographie est un examen essentiel, réalisé dans les dix premiers jours du cycle, elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, en oblique externe complété au besoin de profil ou d'agrandissement à la moindre anomalie, afin de rechercher des signes de multifocalité ou de bilatéralité dans le cadre du bilan locorégional pré opératoire, sa sensibilité est de 80%.

Il existe six types d'anomalies mammaires radiologiques :

- Les microcalcifications, les opacités spiculaires, les opacités rondes circonscrites, les effets stellaires sans centre dense, les distorsions de l'architecture glandulaire, les asymétries et hyperdensités focalisées.

Les évaluations mammaires finales sont mandatées par MQSA (MAMMOGRAPHY QUALITY STANDARDS ACT) et sont classées en utilisant les catégories d'évaluation ACR, BI-RADS, qui classent la probabilité de malignité en six catégories (19) (annexe 2).



Fig. 7 : ACR 5 opacité spiculée

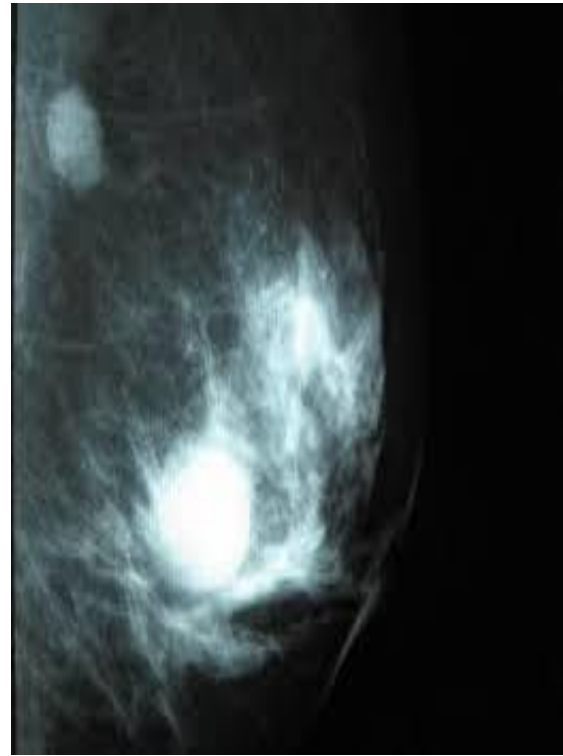


Fig. 8 : ACR 4 microcalcifications

VII.3.1.2 Echographie mammaire :

Elle représente un complément important pour le diagnostic, elle permet de mesurer la lésion, préciser localisation selon le rayon horaire, la distance au mamelon et la profondeur, indiquée :

- si anomalie clinique.
- si anomalie mammographique (masse).

Cependant, elle ne détecte pas la majorité des microcalcifications.

VII.3.1.3 Echographie ganglionnaire axillaire et sus-claviculaire :

Elle est indiquée en cas de suspicion de cancer du sein, elle permet les prélèvements percutanés guidés.

L'échographie axillaire est indiquée avant la réalisation des prélèvements dans la tumeur pour éviter les éventuelles modifications morphologiques ganglionnaires réactionnelles.

VII.3.1.4 IRM (Imagerie par résonance magnétique) :

- Suspicion de tumeur.
- Discordance radio-clinique (par exemple : anomalie douteuse à la palpation, maladie de Paget du mamelon.
- pour rechercher une lésion profonde.
- Sein inflammatoire sans lésion identifiée en imagerie.
- Asymétrie franche de densité ou anomalie mammographique visible sur une seule incidence et échographie normale afin de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion et d'en préciser la topographie.
- Adénopathie axillaire évoquant une origine mammaire sans lésion primitive retrouvée sur mammographie/échographie mammaire.
- Tumeur connue : dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique.
- Recherche de multifocalité lorsque l'imagerie classique est d'interprétation difficile.
- Indication possible en cas de chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre du bilan de l'extension locale et de l'évaluation de la réponse au traitement.
- Bilan d'extension locorégional d'un cancer du sein prouvé.
- En cas de discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique, notamment pour le CLI.
- En cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitements néoadjuvants) chez les femmes de moins de 40 ans.
- Chez les femmes à haut risque familial de cancer du sein.

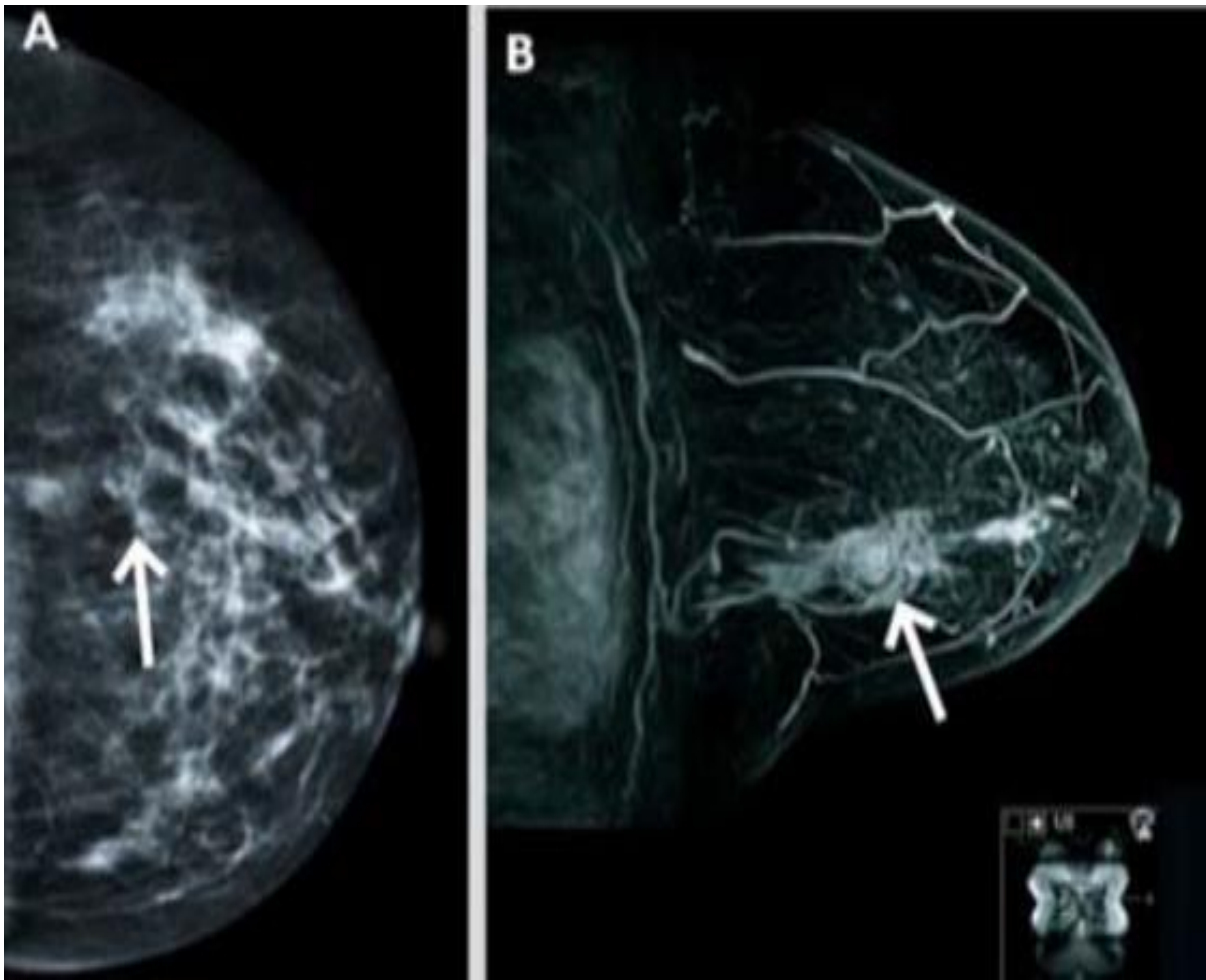


Fig. 9 : Carcinome in situ sur la mammographie et IRM

Carcinome in situ sur la mammographie (A), foyer localisé de micro calcifications hautement suspecte de malignité. L'IRM (B) montre une lésion tumorale beaucoup plus étendue.

VII.3.2 Histologie :

VII.3.2.1.1 Biopsie des tissus mammaires :

La biopsie mammaire est recommandée si les résultats d'imagerie diagnostique ou cliniques sont suspects ou très évocateurs d'une tumeur maligne.

VII.3.2.1.2 La biopsie à l'aiguille fine (BAF) :

Elle permet d'obtenir des échantillons cytologiques provenant d'une masse mammaire.

L'avantage de cette technique c'est qu'elle est minimalement invasive et de faible coût, cependant la nécessité d'avoir des éléments histopronostiques par biopsie tissulaire (en cas d'atypie ou d'une malignité) sont les inconvénients de cette procédure.

VII.3.2.1.3 Biopsie à l'aiguille de base :

C'est une procédure qui implique généralement l'obtention de plusieurs fragments de tissu solide en utilisant des techniques standards. Elle peut être réalisée sous imagerie (par exemple, échographie stéréotaxique mammographique ou IRM) ou dirigée par palpation.

VII.3.2.1.4 Biopsie exérèse :

Une biopsie exérèse implique l'ablation de toute la masse mammaire ou zone suspecte du sein par un chirurgien dans une salle d'opération. La localisation des aiguilles est effectuée par le radiologue immédiatement avant la biopsie d'un nodule non palpable trouvé à la mammographie ou l'échographie.

VIII Le bilan d'extension :

VIII.1 Bilan local :

Il comporte les examens suivants :

- un examen clinique loco- régional.
- une mammographie bilatérale (2 incidences/sein + profil strict du côté atteint).
- une échographie mammaire bilatérale (sauf si seins clairs et calcifications isolées).

Une IRM mammaire bilatérale sera proposée dans les cas suivants :

-Age < 40 ans, mutation BRCA avérée ou au 1er degré, haut risque familial, traitement néoadjuvant programmé (recommandé), suspicion de cancers multiples en imagerie standard, discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre clinique et imagerie ou entre mammographie et écho et impactant sur l'acte chirurgical, chirurgie avec oncoplastie programmée, cancer lobulaire infiltrant, au cas par cas dans autres contextes cliniques (avis pluri- disciplinaire).

VIII.2 Bilans d'extension à distance :

- 1- La scintigraphie osseuse : la plus sensible, pour détecter les métastases osseuses.
- 2- La radiographie standard : les radiographies du squelette sont orientées par la symptomatologie ou par la scintigraphie osseuse.

3- L'IRM et tomодensitométrie (TDM) osseuse sont utiles pour préciser les extensions nerveuses des lésions osseuses métastatiques, particulièrement les compressions médullaires.

4- L'échographie hépatique reste l'examen de première intention à la recherche de métastases hépatiques.

5- La tomодensitométrie abdomino-pelvienne apporte un élément diagnostique complémentaire en cas de suspicion et peut permettre la réalisation de biopsie hépatique.

L'IRM hépatique peut avoir une place dans la détection et la caractérisation des nodules.

6- La radiographie du thorax face et profil est pratiquée à la recherche de lésions pleuroparenchymateuses, ou médiastinales secondaires.

7- La TDM thoracique ne sera réalisé qu'en cas d'anomalie sur la radiographie simple du thorax ou à partir de T2 ou N1.

8- La tomographie par émission de positrons ou TEP au 18 Fluorodésoxyglucose : technique d'imagerie fonctionnelle de plus en plus utilisée en cancérologie, elle permet de détecter la plupart des tissus malins en raison de leur capacité à capter le 18F-F-DG, ce qui est habituellement la règle des tumeurs malignes du sein, couplée à la TDM ses performances sont supérieures à celles de la TEP et de la TDM séparée.

Elle est indiquée dans les tumeurs stade IIB (T2 N1 ou T3 N0) ou IIIA (T0,1,2 N2 ou T3 N1 ou N2 (200)).

IX Classifications :

IX.1 Classification TNM :

Tous les patients atteints d'un cancer du sein doivent se voir attribuer un stade clinique de la maladie.

Le système TNM de l'UICC (Union Internationale contre le Cancer ,8 ème édition 2017) (Annexe 3) distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" .

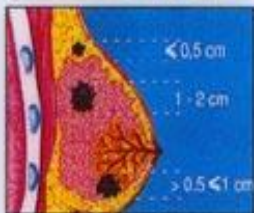
Classification clinique

Tumeur primitive



Tx : aucune information sur la tumeur
T0 : pas de tumeur primitive

Tis : carcinome in situ



T1 : tumeur de moins de 2 cm

T1a : < 0,5 cm
 T1b : 0,5 à 1 cm
 T1c : 1 à 2 cm



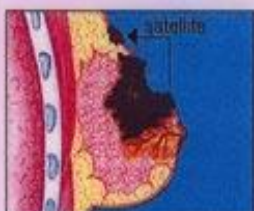
T2 : tumeur de 2 à 5 cm

T3 : tumeur de plus de 5 cm



T4a : tumeur étendue à la paroi thoracique, quelle que soit sa taille

Tumeur évoluée



T4b : tumeur étendue à la peau, quelle que soit sa taille : œdème, peau d'orange, ulcération, nodules internes sur le sein



T4c : T4a + T4b

T4d : cancer inflammatoire

Adénopathies régionales



Nx : aucune information sur les adénopathies
N0 : pas d'adénopathie régionale

N1 : adénopathie homolatérale mobile



N2 : adénopathie homolatérale fixée



N3 : adénopathie mammaire interne homolatérale

Métastases à distance



Mx : aucune information sur les métastases
M0 : pas de métastase

M1 : métastase(s) à distance (y compris adénopathie sus-claviculaire)

Fig. 10 : Classification clinique c TNM du cancer du sein

IX.2 La classification moléculaire du cancer du sein :

Les analyses moléculaires des profils d'expression transcriptomique des carcinomes infiltrants du sein ont depuis quelques années, modifié leur classification et tenté d'améliorer la compréhension de la carcinogenèse mammaire. Les données des profils d'expression ont permis d'individualiser quatre principaux sous-types moléculaires parmi les carcinomes infiltrants :

1. Le sous-type luminal A : représente 50 à 60 % des cancers du sein. Il s'agit de tumeurs de bas grade, avec un faible degré de polymorphisme nucléaire et une faible prolifération. Ce sous-type comprend des types histologiques spécifiques (tubuleux, cribriforme, mucineux. . .) de bon pronostic. Ces tumeurs sont également caractérisées par des taux de récepteurs hormonaux élevés et homogènes, la négativité de p53 et d'HER2. On retrouve également dans ce sous-groupe de faible niveau d'expression des gènes liés à la prolifération. Ces tumeurs expriment les CK 8, 18 et d'autres marqueurs luminaux (RE et gènes associés : LIV1, FOXA1, XBP1, GATA3, BCL2, Her3 et Her4). En immunohistochimie, le sous-type luminal A est défini par des RE et/ou RP positifs, un statut Her2 négatif et un index de prolifération Ki67 bas (<14%). Les tumeurs lumineales A sont de meilleur pronostic que les autres sous-types. Les patients présentant ces sous-types sont ceux qui bénéficient le plus d'une hormonothérapie.

2 Le sous-type luminal B : représente 15 à 20 % des cancers du sein et présente un phénotype plus agressif. Ces tumeurs sont souvent de plus haut grade histologique avec un index de prolifération plus élevé et un pronostic plus péjoratif. Ce sous-type présente un risque de récurrence plus élevé et un taux de survie après récurrence plus bas que pour le sous-type luminal A. Ces tumeurs présentent un certain degré d'instabilité génomique. Elles sont hormonosensibles mais bénéficient également de la chimiothérapie, voire d'une thérapie anti-Her2 quand elles surexpriment Her2. En immunohistochimie, le sous-type luminal B est défini comme RE positif, Her2 négatif et Ki67 élevé ou RE et Her2 positifs.

3. Les tumeurs Her2 like ou Her « enrichies » : représentent 15 à 20 % des cancers du sein. Le statut Her2 positif confère une agressivité biologique et clinique. Ces tumeurs sont caractérisées par une forte surexpression de plusieurs gènes de l'amplification Her2 et une négativité des récepteurs hormonaux. Ce sont des tumeurs hautement proliférantes avec un grade histopronostique élevé et fréquemment des mutations p53.

4. Les tumeurs basal-like : représentent 10 à 20 % des cancers du sein. Elles sont définies par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et d'Her2 et le raccourci « triple-négatif

» résume souvent ce sous-groupe. La dénomination triple négatif correspond à une définition immunohistochimique (RE, RP et Her2 négatifs) tandis que le sous-type basal-like est défini par un profil d'expression génique, il est souvent associé à un grade histopronostique élevé et à un mauvais pronostic.

Ces tumeurs expriment fortement les marqueurs myoépithéliaux (CK de haut poids moléculaire) et/ou le récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) et/ou cKit). Elles présentent une importante instabilité génétique. Elles semblent être plus sensibles à des molécules provoquant des cassures dans l'ADN (sels de platine, agents alkylants...) et à celles empêchant la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (inhibiteurs de PARP). Soixante-dix pour cent des cancers du sein chez les porteuses de mutations BRCA1 sont triple négatifs, souvent de sous-type basal-like. Parmi ces tumeurs basales, on retrouve donc les tumeurs avec mutation BRCA1 mais aussi les tumeurs métaplasiques (très agressives), les carcinomes médullaires et les carcinomes adénoïdes kystiques (de bon pronostic) (201).

X Facteurs pronostiques :

Plusieurs critères clinico- pathologiques et biologiques sont utilisés pour déterminer si un cancer du sein est à priori de bon ou de mauvais pronostic et déterminer si un traitement complémentaire systémique doit être administré (chimiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée), afin de diminuer le risque de récurrence et de décès.

X.1.1 Âge :

L'âge jeune (≤ 40 ans) est généralement associé à des taux de rechute et de mortalité plus élevés par rapport à la population générale.

X.1.2 Délai de traitement :

Selon Richards le taux de survie est réduit de 12% chez les patientes traitées dans un délai supérieur à trois mois par rapport à celles traitées précocement (166).

Les recommandations de la Société européenne des spécialistes du cancer du sein (EUSOMA) (167) préconisent un délai de quatre semaines entre le diagnostic et le premier traitement.

X.1.3 Type histologique :

Les formes tubuleuses, colloïdes et médullaires ont un meilleur pronostic, mais elles sont assez rares (5%). Une très grande majorité des cancers du sein est représentée par des carcinomes canaux et à un degré moindre par des formes lobulaires.

X.1.4 Taille tumorale :

La taille de la tumeur est corrélée au risque d'envahissement ganglionnaire et à la survie. Après exérèse chirurgicale, toutes les lésions sont mesurées macroscopiquement et /ou microscopiquement. En macroscopie, la tumeur est mesurée dans ses trois dimensions.

X.1.5 Envahissement ganglionnaire :

C'est le critère le plus important pour indiquer les thérapeutiques complémentaires ; la survie des patientes avec envahissement ganglionnaire est réduite (40% vs 72% chez les patientes N-) quelles que soient leurs autres caractéristiques (indépendants des autres facteurs).

Le risque de rechute ainsi que la survie sont influencés par le nombre de ganglion envahit ; au-delà de 10 ganglions envahis, la survie à 5 ans est globalement très faible, inférieure à 25% (20,21).

X.1.6 Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston & Ellis :

Plus le grade SBR est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic.

X.1.7 Présence d'emboles tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins :

La présence d'IVL chez les patientes N0 est considérée comme un risque intermédiaire de récurrence, en l'absence d'IVL, la patiente est considérée comme étant à bas risque. La présence d'IVL est donc un facteur pronostic indépendant, à la fois du risque de récurrence locale mais également à distance, et est prise en considération pour la décision du traitement adjuvant.

X.1.8 Statut des récepteurs hormonaux (RH) :

La positivité des récepteurs hormonaux est un critère pronostique important puisque seuls les patientes ayant un statut RH + tirent bénéfice de l'hormonothérapie.

Le pourcentage de cellules marquées est également un facteur pronostique et prédictif (plus de cellules marquées est corrélé à une meilleure hormonosensibilité).

X.1.9 Statut HER 2 :

La surexpression et / ou l'amplification de HER2 sont associés à un risque de récurrence important, les tumeurs sont généralement plus agressives, l'atteinte ganglionnaire est plus fréquente.

Selon Kallioniemi la surexpression de l'HER 2 a été associée à un grade histologique et nucléaire élevé ($p < 0,0001$), une aneuploïdie d'ADN ($p = 0,003$), une fraction de phase S tumorale élevée ($p < 0,0001$) (203).

X.1.10 Ki-67 :

C'est un marqueur de prolifération cellulaire, mesuré en IHC.

Plusieurs études ont montré qu'un taux élevé de Ki-67 est associé à un mauvais pronostic (SSM et SG) en analyse multivariée.

X.1.11 L'index mitotique :

C'est un autre marqueur de prolifération qui a une valeur pronostique majeure, puisqu'il est démontré que les patientes ayant une tumeur à fort IM sont généralement associées à une survie réduite.

X.1.12 Carcinome in situ :

La présence d'un contingent de CIS extensif est un facteur de risque de rechute locale. Il est primordial que le pourcentage du CIS par rapport au carcinome infiltrant soit précisé dans le compte-rendu anatomopathologique afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

X.1.13 Qualité des limites d'exérèse chirurgicale :

Des marges infiltrées en post opératoire augmentent le risque de récurrence locale. Une distance de 2 mm minimum est recommandée pour le CIS. Les lésions infiltrantes ne doivent pas être au contact des berges pour être considérées en exérèse complète.

X.1.14 Les facteurs biologiques :

X.1.14.1 Urokinase activatrice du plasminogène (uPA) et inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) :

Ces biomarqueurs sont impliqués dans l'hémostase et appartiennent au système fibrinolytique activateur du plasminogène. Il a été démontré qu'ils ont une valeur pronostique de la SSR à 10 ans chez les patientes pN0.

X.1.14.2 Angiogenèse :

La tumeur ne peut pas croître au-delà de 1 à 2 mm sans l'aide d'une riche vascularisation sanguine, l'angiogenèse est une prolifération vasculaire due au bourgeonnement vasculaire à partir de vaisseaux préexistants, puis à l'installation d'un réseau et à sa différenciation en différents secteurs fonctionnels, elle serait un facteur de mauvais pronostic.

X.1.14.3 Anti oncogène p 53 et Bcl 2 :

Ce sont des facteurs en cours d'évaluation en termes d'hormono et de chimiosensibilité. Le caractère pronostique de p53 est probablement moins intéressant, car son poids statistique n'est pas considérable par rapport aux autres facteurs.

Récemment il a été démontré qu'une surexpression de Bcl-2 serait associée à une meilleure réponse au tamoxifène avec une survie prolongée (203,204).

XI Traitements :

La prise en charge du cancer du sein est multidisciplinaire, elle comprend des traitements locaux (la chirurgie, la radiothérapie, ou les deux) et le traitement systémique (chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie biologique) ou des combinaisons de celles-ci.

L'indication de ces thérapeutiques est basée sur l'analyse des facteurs pronostiques et prédictifs sus cités avec recours dans certaines situations aux différents tests génomiques (PAM 50, Oncotype DX, MammaPrint,...).

XI.1 Moyens thérapeutiques :

XI.1.1 La chirurgie :

L'objectif de la chirurgie est l'exérèse de la tumeur avec un minimum de séquelles esthétiques, au niveau ganglionnaire le but est d'analyser les ganglions qui drainent la tumeur pour guider la thérapeutique en adjuvant.

XI.1.1.1 Chirurgie du sein :

XI.1.1.1.1 Chirurgie radicale (Mastectomie) :

La chirurgie du cancer du sein a évolué avec le temps tout en suivant l'évolution des techniques chirurgicales en offrant des interventions les moins mutilante possible.

Elle permet de retirer la tumeur, qui sera analysée par l'anatomopathologiste, pour faire sortir les facteurs pronostiques nécessaire pour une prise en charge ultérieure adéquate

L'intervention de Halsted (mastectomie radicale élargie) (1898) a été le traitement de référence jusqu'à 1950, puis Patey a décrit la mastectomie conservant le grand pectoral mais reséquant le petit pour permettre un curage des trois étages de Berg.

Madden en 1972 proposa la mastectomie telle qu'elle est pratiquée actuellement, c'est l'exérèse mono bloc de la glande mammaire en conservant les muscles grands et petit pectoral associée à un curage axillaire des deux premiers étages (minimum de 10 ganglions prélevés).

XI.1.1.1.2 Chirurgie conservatrice :

Cette technique est venue dans le but de réduire l'aspect mutilant de la mastectomie radicale, elle permet un contrôle local satisfaisant pour un résultat esthétique correct.

Le traitement conservateur emporte la tumeur en totalité avec des berges macroscopiquement saines.

L'exérèse est effectuée sur toute l'épaisseur du tissu mammaire jusqu'au plan musculaire.

Ce qui est recommandé c'est une marge de tissu sain de 2 mm au moins pour l'in situ et berge non envahie pour le carcinome infiltrant.

L'indication d'une reprise chirurgicale en cas d'infiltration de la marge de sécurité se fait dans le cadre d'une RCP.

XI.1.1.2 Chirurgie du creux axillaire (le curage ganglionnaire axillaire) :

Une chirurgie carcinologique du cancer du sein comporte impérativement la réalisation d'un curage axillaire (ou plus récemment du ganglion sentinelle) qui doit être systématique pour toutes les tumeurs infiltrantes du sein, car il participe au contrôle local de la maladie. Le curage se fait le plus souvent au niveau axillaire ensuite mammaire interne puis exceptionnellement en sus claviculaire.

En raison des complications multiples du curage ganglionnaire ; une nouvelle technique utilisée actuellement c'est la détection isotopique du ganglion sentinelle qui peut être associée à une seconde méthode, telle que la méthode colorimétrique.

XI.1.1.2.1 Indications du ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle est indiquée après exploration axillaire négative :

Clinique, échographique +/- cytoponction

Pour les lésions intra canalaire :

- micro-invasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- masse associée
- mastectomie
- à discuter en cas d'oncoplastie pour lésion étendue

Pour les lésions infiltrantes :

- Tumeurs unifocales T1 ou T2.
- Si multifocales, maximum deux tumeurs et situées dans le même quadrant ou étendues sur moins de 5 cm.

La technique du ganglion sentinelle est possible en cas de :

- Chimiothérapie néoadjuvante (avec lésion initiale < 5cm, unifocale et en l'absence d'atteinte ganglionnaire initiale (évaluée par clinique + imagerie + cytologie si écho suspecte).

- Antécédent de chirurgie et/ou radiothérapie mammaire sans chirurgie axillaire préalable.

La technique du ganglion sentinelle peut être proposée chez l'homme avec les mêmes indications.

La technique du ganglion sentinelle n'est pas indiquée en cas de lésion T3 – T4 et donc en cas de cancer inflammatoire (Indication de curage axillaire).

La non-détection de ganglion sentinelle fait poser l'indication d'un curage axillaire dans les cancers infiltrants.

Indications de curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement du GS :

- Macrométastases
- Micrométastases : très rarement, à discuter au cas par cas, si par ailleurs il n'existe pas d'indication de chimiothérapie ou de radiothérapie.

XI.1.1.3 La reconstruction mammaire :

La reconstruction mammaire fait partie intégrante du traitement carcinologique du cancer du sein. Elle peut se faire en même temps que le traitement conservateur (chirurgie oncoplastique) ou radical (reconstruction mammaire immédiate) ou à distance (reconstruction mammaire différée), la présence de métastases ne contre-indique pas la reconstruction, son impact sur la qualité de vie des patientes a été démontré puisque elle permet d'améliorer la satisfaction personnelle de la patiente mastectomisée sur l'aspect physique de la poitrine en plus de l'impact positif sur sa vie sexuelle et aussi elle diminue les douleurs et améliore les amplitudes articulaires et donc une intégration plus facile sur le plan socioprofessionnel .

XI.1.1.4 Chirurgie prophylactique mammaire :

Cette chirurgie peut être proposée au cas où une découverte d'une mutation délétère de BRCA, elle est généralement réalisée avant l'âge de 40 ans pour avoir un bénéfice maximal.

En étant une décision difficile, l'indication de cette chirurgie doit se faire dans le cadre de la RCP (oncogénéticien, psychologue, chirurgien).

XI.1.1.5 Complications de la chirurgie :

XI.1.1.5.1 Les effets secondaires précoces :

La douleur, la fatigue, l'œdème de la zone opérée, des problèmes lymphatiques (le curage axillaire), un hématome, la raideur ou la faiblesse du bras ou de l'épaule, des troubles de la sensibilité de la face interne du bras, une sensation de déséquilibre après une chirurgie mammaire non conservatrice (ou mastectomie totale) et exceptionnellement une nécrose de la peau.

XI.1.1.5.2 Les effets secondaires tardifs

Une rougeur de la cicatrice qui s'atténue progressivement, un lymphœdème du membre supérieur en cas de curage axillaire, des séquelles fonctionnelles, une douleur, une raideur de l'épaule ou du bras, ainsi qu'une diminution de la force musculaire sont fréquentes, un

changement de l'image corporelle et de l'estime de soi, en particulier après une chirurgie mammaire non conservatrice (ou mastectomie).

XI.1.2 Radiothérapie :

C'est un traitement local qui permet de réduire le risque de récurrence locale de 60% après un traitement conservateur ou radicale.

Son intérêt est encore plus important en cas de présence de facteurs de mauvais pronostics (pT3, pN+, R1, R2, ...).

XI.1.2.1 Aire mammaire :

- Après traitement conservateur : Sein

En raison de son bénéfice l'irradiation du sein est systématique en postopératoire après traitement conservateur, cela a été prouvé dans la méta-analyse de l'EBCTCG montrant une réduction du risque de récurrence chez ceux qui ont reçu une irradiation par rapport à ceux qui n'ont pas reçu (19% contre 35% ; RR 0,52 ; IC 95%, 0,48-0,56).

En outre, une réduction significative du risque de cancer du sein à 15 ans (21% vs 25% ; RR 0,82 ; IC à 95%, 0,75-0,90) a également été observée (22).

Schémas canadien ou anglais :

42,4 Gy/16 fr en 22 jours ou 41,6 Gy/13 fr en 5 semaines ou 40 Gy/15 fr en 3 semaines

+ surimpression dans le lit tumoral :16 Gy par photons ou électrons, en séquentiel ou concomitant.

Option : pas de surimpression, à discuter si patiente >70 ans, marges saines, T1, RH+.

La mise en place de clips dans le lit tumoral avant remodelage du sein est systématique, le chirurgien doit préciser dans le compte-rendu opératoire la position et le nombre de clips.

La cicatrice cutanée opératoire peut ne pas être incluse en totalité dans la surimpression, sauf dans certaines circonstances, comme la présence d'un envahissement cutané ou de lymphangite.

- Après traitement radical : Paroi

Envahissement ganglionnaire macro N+, l'irradiation de la paroi thoracique est systématique.

Pour les pN- elle est proposée :

Si T >5 cm (pT3), envahissement musculaire ou cutané (pT4), 2 cm <T ≤ 5 cm (pT2) et ayant au moins 1 facteur de risque supplémentaire (Âge <40 ans ou grade 3 ou présence d'embolies ou tumeur triple négative).

Pas d'indication pour les tumeurs de moins de 2 cm.

Discussion en RCP en cas de multicentricité diffuse ou en cas de surexpression d'HER2.

XI.1.2.2 Aires ganglionnaires :

pN- et tumeur interne : irradiation chaîne mammaire interne (CMI) et sus-claviculaire s'envisage uniquement si pT >2 cm et au moins un des critères suivants sont présents :

Âge <40 ans, grade 3, présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires, tumeur triple négative.

pN- et tumeur externe : à proposer pour les T3 et les T4, à discuter si multiples facteurs de risques :

Âge <40-50 ans, grade 3, présence d'emboles, tumeur triple négative.

pN+ macrométastase : irradiation CMI et sus-claviculaire systématique.

-Chaîne mammaire interne (CMI) :45 à 50 Gy.

Cette indication reste toujours débattue en raison de la difficulté de définir les sous groupes à risque qui peuvent en bénéficier.

D'après une récente revue, il s'agirait des patientes avec envahissement ganglionnaire axillaire (en particulier pN >3), et/ou avec une tumeur centrale avec des critères d'agressivité associés (femme jeune, grade SBR3, récepteurs négatifs, emboles vasculaires) (23).

- Irradiation sus-claviculaire :45 à 50 Gy.

Mixage photons et électrons ou photons seuls, champ plus ou moins large selon qu'on inclut ou pas le 3^{ème} étage de Berg.

-Irradiation axillaire :50 Gy, photons.

Indications à discuter en RCP en cas d'absence de curage, de curage insuffisant ou d'envahissement massif de l'aisselle.

Option : en cas de ganglion sentinelle positif, possibilité de ne pas faire de curage complémentaire au profit d'une irradiation : discussion en RCP.

XI.1.3 Hormonothérapie :

C'est grâce aux travaux du Sir Thomas Beatson En 1896 qu'on a démontré le caractère hormonosensible du cancer du sein.

Monsieur Beatson montrait l'effet de la suppression ovarienne sur des cancers du sein inopérables et venait de mettre en évidence le rôle des œstrogènes dans la cancérogénèse.

Les objectifs de l'hormonothérapie sont :

- améliorer la survie sans rechute et la survie globale en agissant sur la maladie micrométastatique.

- Réduire le risque de contralatéralisation.

XI.1.3.1 Les moyens :

XI.1.3.1.1 La suppression ovarienne :

La suppression ovarienne peut être réalisée de différentes façons :

XI.1.3.1.2 Suppression ovarienne définitive :

La chirurgie qui permet une suppression ovarienne immédiate et irréversible. Au début cette technique se caractérisait par un taux de mortalité élevé. Actuellement, avec l'avènement la coelioscopie ça a permis une réduction notable de la mortalité, de la morbidité et de la durée d'hospitalisation.

-La radiothérapie est une alternative à la chirurgie, elle nécessite un repérage échographique des ovaires.

Généralement on délivre une dose de 15 et 20 Gy ce qui permet un arrêt irréversible de la fonction ovarienne dans un délai de trois à six mois ; cependant, une dose supérieure peut être nécessaire chez les femmes de moins de 35 ans.

XI.1.3.1.3 Suppression ovarienne par analogues de LH-RH :

La suppression médicale de la fonction ovarienne grâce aux analogues de LH-RH qui sont administrés en continu bloquent la sécrétion ovarienne d'estrogènes et de progestérone, ce blocage peut être réversible surtout chez les femmes jeunes.

XI.1.3.1.4 Les anti œstrogènes :

Ils bloquent l'action des œstrogènes naturels par action directe sur leurs récepteurs soit par fixation ou dégradation.

-Le tamoxifène est un anti œstrogène mixte, se fixe sur les RE et empêche l'action des estrogènes. C'est un traitement qui est bien toléré. Les effets secondaires sont essentiellement les bouffées de chaleur, la prise de poids, les risques de thrombose. À long terme, il augmente le risque de cancer de l'endomètre. Il a un effet bénéfique sur la densité osseuse et le cholestérol.

-Le fulvestrant est un antiestrogène pur. Il est délivré par voie intramusculaire à raison de 500 mg par mois ; il dégrade les RE et diminue l'expression des récepteurs de progestérone. Des doses de charge permettent d'obtenir plus rapidement un taux plasmatique efficace.

Il est indiqué en 2^{ème} ligne après le tamoxifène dans le cancer du sein métastatique, le fulvestrant s'est montré aussi efficace que l'anastrozole (ANA). En revanche, en première ligne, il ne s'est pas montré supérieur au TAM.

Ses effets secondaires sont : l'infection du tractus urinaire, thrombopénie, réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique, anorexie, céphalée, bouffées de chaleur, thromboembolie veineuse.

La comparaison du fulvestrant aux TAM ou IA à travers quatre essais regroupant 2125 femmes n'a pas montré de différence statistique significative en termes de survie globale (HR : 1,047, 95 % CI : 0,688-1,592), le même constat concernant le temps jusqu'à progression (HR : 0,994, 95 % CI : 0,691-1,431), bénéfice clinique (OR : 1,044, 95 % CI : 0,828-1,315) ou taux de réponses objectives (OR : 0,949, 95 % CI : 0,736-1,224) (24).

Il est délivré par voie intramusculaire à raison de 500 mg par mois, on a tenté d'augmenter la dose dans l'espoir de renforcer la réponse clinique mais cet objectif n'a pas été atteint.

L'association du fulvestrant-ANA n'est pas supérieure au fulvestrant seul.

XI.1.3.1.5 Les inhibiteurs de l'aromatase :

Les inhibiteurs de l'aromatases stéroïdiens ou non stéroïdiens et par leur action périphérique ils empêchent la synthèse des estrogènes par inhibition du processus d'aromatation des androgènes surrénaliennes en œstrogène. Ils ne sont pas efficaces sur la synthèse ovarienne de l'estradiol et ne peuvent être donc utilisés que chez les femmes ménopausées. Les effets secondaires les plus importants sont les douleurs ostéoarticulaires et le risque accru de fracture ostéoporotique, les troubles cognitifs type confusion et les troubles de la mémoire qui sont décrits chez le sujet âgé. Trois molécules sont actuellement disponibles : anastrozole, létrozole et exémestane.

Certaines études cliniques sont en cours afin d'évaluer l'association inhibiteur de l'aromatase et analogue à la LH-RH (chez les malades N+ \geq 4) et qui entraîne une déplétion estrogénique plus marquée que les analogues seuls (205).

XI.1.3.1.6 Les progestatifs :

Deux molécules sont actuellement utilisées : L'Acétate de Médroxyprogestérone et l'Acétate de Megestrol.

Les progestatifs permettent une réponse objective d'environ 30 %.

Les effets secondaires les plus fréquents sont une prise de poids, aggraver un diabète de type 2 et un œdème.

XI.1.3.2 Place de l'hormonothérapie :

XI.1.3.2.1 Hormonothérapie adjuvante :

Patientes ménopausées

Le standard actuellement est un inhibiteur de l'aromatase (IA) pendant 5 ans en raison de la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase sur le tamoxifène, il est préférable de débiter le traitement par un inhibiteur d'aromatase afin de réduire le risque de récurrence précoce.

Options :

- Tamoxifène pendant 2 à 3 ans suivi d'une IA pendant 2 à 3 ans.
- Tamoxifène pendant minimum 5 ans (en cas de contre-indication aux IA)
- En cas d'intolérance aux IA, le relais par Tamoxifène pourra être proposé après 2 à 3 ans d'IA (à discuter en RCP au cas par cas).

-Patientes non ménopausées :

Le standard est le Tamoxifène pendant 5 ans.

Indiqué chez les patientes à haut risque (âge inférieur ou égal à 35 ans ou un taux d'estrogènes de pré ménopause après chimiothérapie adjuvante ou SBR grade III ou envahissement de 4 ganglions ou plus).

Exémestane + suppression de la fonction ovarienne pendant 5 ans ou Tamoxifène + suppression de la fonction ovarienne pendant 5 ans.

Switch : les patientes non ménopausées, n'ayant pas récidivé au bout de 2 à 3 ans de tamoxifène et qui sont devenues ménopausées, seront mises sous IA pendant 2 à 3 ans, pour une durée totale de 5 ans d'hormonothérapie. L'IA peut être donné pendant 5ans.

Prolongation du traitement :

Dans le cadre de la RCP une prolongation de traitement pour une durée totale de 10 ans peut être proposé chez les patientes à haut risque de rechute (envahissement ganglionnaire ou SBR grade III ou KI67 élevé) et qui n'ont pas récidivé au bout de 5 ans de tamoxifène.

L'analyse retrospective de l'étude MA.17 (206) a démontré que chez les patientes ménopausées ayant terminé environ cinq ans de tamoxifène, la prolongation par cinq ans d'IA diminuait de 48 % le taux de rechute et de 39 % la mortalité, surtout dans le sous-groupe des patientes avec atteinte ganglionnaire.

Les patientes initialement préménopausées, mais devenue ménopausées aux cours des cinq ans de tamoxifène bénéficiaient également de cette prolongation.

XI.1.3.2.2 Hormonothérapie palliative :

Les différents agents utilisés sont :

Les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdien et non-stéroïdien (IAs et IA), le tamoxifène, l'association exémestane + évérolimus, le fulvestrant ± palbociclib.

-Femme en pré-ménopausé :

Par tamoxifène + agonistes de la LHRH (en dehors de contre-indications).

En cas de progression sous tamoxifène, le relais par IA/IAs est proposé, associé à une suppression ovarienne chimique ou chirurgicale ou aux agonistes de la LHRH.

-Femme en postménopause :

Si pas de traitement d'hormonothérapie en adjuvant :

Traitement par IA/IAs

Si contre-indications aux IA/IAs : tamoxifène

Si tamoxifène utilisé en adjuvant : traitement par IA/IAs ou fulvestrant.

En cas d'évolution sous IA en adjuvant, prescription possible de :

Exémestane + évérolimus de préférence ou tamoxifène ou fulvestrant (± palbociclib).

En cas d'évolution sous tamoxifène et sous IA :

Association exémestane + évérolimus de préférence et si progression : fulvestrant (± palbociclib).

En cas d'évolution sous tamoxifène et un IAs :

Indication de fulvestrant (± palbociclib) ou IA ou l'association exémestane + évérolimus est possible.

XI.1.3.2.3 Hormonothérapie néoadjuvante :

Reste une option à discuter en RCP surtout chez les femmes âgées en cas d'une tumeur fortement hormonosensible.

L'indication d'hormonothérapie est sous réserve des mêmes dispositions et principes qu'en situation adjuvante.

XI.1.4 Chimiothérapie :

L'histoire de la chimiothérapie avec le cancer du sein a commencé d'abord en situation métastatique et les résultats très encourageants obtenus ont conduit à la tester en situation adjuvante (améliorer la survie sans métastase et globale), et enfin elle a été testée en néoadjuvant (but de conservation mammaire avec amélioration de la survie).

La chimiosensibilité relativement élevée a conduit à tester quasiment tous les médicaments et différents protocoles (mono ou polychimiothérapie).

XI.1.4.1 Chimiothérapie adjuvante :

Le but principal de la chimiothérapie adjuvante est d'augmenter la survie globale et la survie sans rechute, son indication est basée sur un certain nombre de facteurs pronostiques précisés par l'analyse histologique de la tumeur (Taille de la tumeur, le statut ganglionnaire, grade d'Eston-Ellis (importance particulière de l'index mitotique), statut des récepteurs hormonaux (RE et RP), le statut HER2, l'indice de prolifération (en particulier Ki67).

XI.1.4.1.1 Indications de la chimiothérapie adjuvante :

- Cancer avec envahissement ganglionnaire
- Cancer sans envahissement ganglionnaire (N- : pN0 ou pN0i+) avec au moins un des facteurs de mauvais pronostic suivants : Grade III quelle que soit la taille., grade II et RH+ si la prolifération est élevée, récepteurs hormonaux négatifs (RE et RP négatifs), tumeur \geq 5 mm si HER2 est positif quels que soient le grade et les RH, âge < 35 ans.

Tableau 2 : Méta-analyse de l'EBCTCG. Chimiothérapie (CT) avec taxane versus pas de CT, âge < 50 ans. SABCS 2007 - D'après Peto R et al

Protocole	Récidive (rate ratio [SE]), Années 0-4 seulement	Mortalité par cancer du sein (Rate ratio [SE])
CMF versus pas de CT	0,56 (0,05)	0,68 (0,05)
Anthracycline versus CMF	0,84 (0,05)	0,81 (0,05)
Taxane versus anthracycline	0,84 (0,04)	0,86 (0,05)
Taxane versus pas de CT	0,38 (0,07)	0,46 (0,08)

(X 3 du risque relatif [RR])	$2p < 0,00001$	$2p < 0,00001$
-------------------------------------	----------------	----------------

Tableau 3 : Méta-analyse de l'EBCTCG. Chimiothérapie (CT) avec taxane versus pas de CT, âge 50 à 69 ans. SABCS 2007 - D'après Peto R et al

Protocole	Récidive (rate ratio [SE]), Années 0-4 seulement	Mortalité par cancer du sein (Rate ratio [SE])
CMF versus pas de CT	0,75 (0,03)	0,91 (0,03)
Anthracycline versus CMF	0,89 (0,06)	0,90 (0,06)
Taxane versus anthracycline	0,82 (0,04)	0,84 (0,05)
Taxane versus pas de CT (X 3 du risque relatif [RR])	0,52 (0,07) 2p < 0,00001	0,66 (0,08) 2p = 0,00002

Breast cancer mortality

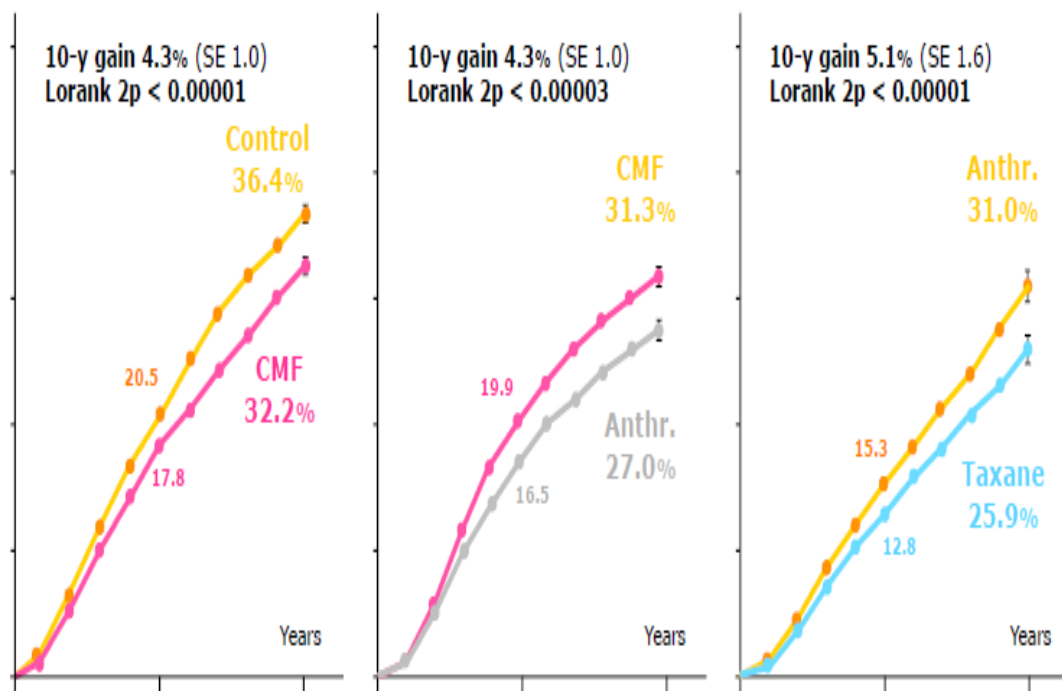


Fig. 11 : Bénéfice de la chimiothérapie sur la mortalité par cancer du sein à 10 ans. SABCS 2007

XI.1.4.2 Chimiothérapie néoadjuvante :

Elle est indiquée dans les cancers inflammatoires et pour faciliter l'acte chirurgicale (traitement conservateur).

Elle permet aussi de tester la chimiosensibilité de la tumeur.

Elle comporte au minimum 6 cycles et devra associer les anthracyclines et taxanes.

En cas de surexpression de HER2, le trastuzumab doit être débuté en néoadjuvant en même temps que les taxanes.

Tous les cycles de chimiothérapie seront administrés avant la chirurgie.

La réponse histologique complète est associée à une augmentation de la survie.

XI.1.4.3 Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante :

Pour les tumeurs HER2 négatif ; une chimiothérapie à base d'anthracyclines et taxanes est recommandée. Le schéma séquentiel est préféré au schéma concomitant.

Tableau 4 : Protocoles de la chimiothérapie adjuvante

Protocol	PFS (%)	OS (%)
PAC (hebdo) vs PAC (21j)	81.5 vs 76.9	89.7 vs 86.5
FEC vs FEC/T	73.2 vs 78.4	86.7 vs 90.7
TAC vs FAC	75 vs 68	87 vs 81
FEC vs CMF	16% (Hazard ratio 0.84;95% CI ; 0.71-0.99) FEC	21% (Hazard ratio 0.79; 95% CI ; 0.66-0.94) FEC
TC vs AC	86 vs 80	90 vs 87

Tableau 5 : Protocoles de la chimiothérapie néoadjuvante

Protocol	RC	RO	PCR (%)
AC/T vs AC	63.6 vs 40.1	85.5 vs 90.7	13.7 vs 26.1
FAC vs NA	–	74 vs 75	75 vs 75
AC vs AT	17 vs 20	61 vs 70	24 vs 21

RC: Réponse complete, RO: Réponse objective, PCR: Réponse pathologique complète

Pour les tumeurs HER2 positif : Trastuzumab pendant 1 an (fig.12)

- 4 AC /4 : Docetaxel + trastuzumab
- 4 AC/ : Paclitaxel + trastuzumab
- 3FEC/3 : Docetaxel + trastuzumab
- TCH (les tumeurs < 10mm) 12 cycles de paclitaxel 80mg /m²+ trastuzumb 2mg/ kg toutes les semaines ou 6 mg/kg toutes les 3 semaines.

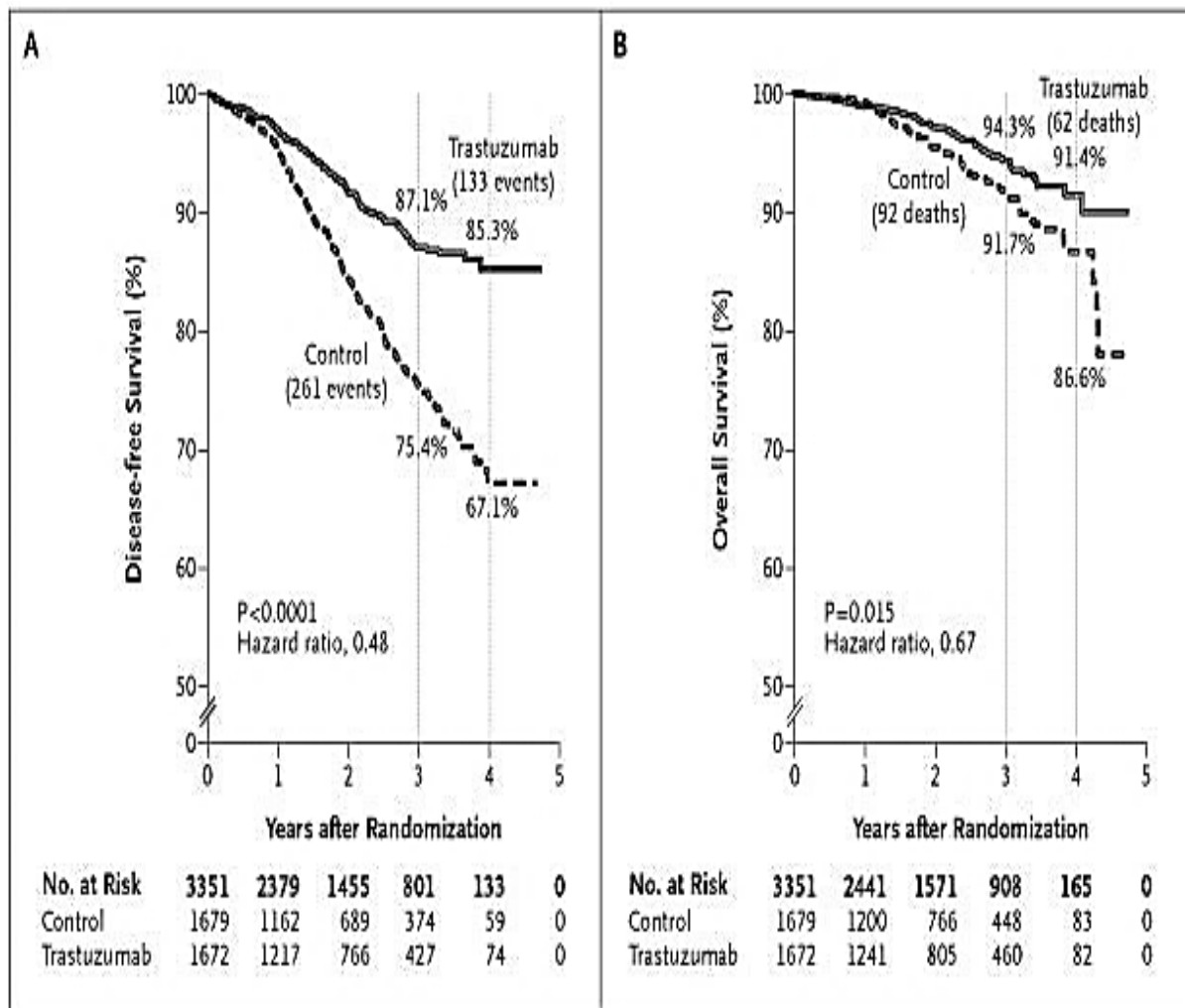


Fig. 12 : Estimations de la survie sans maladie (A) et de la survie globale (B). Trastuzumab en adjuvant. D'après Romond TH et al

XI.1.4.4 Chimiothérapie palliative :

Les objectifs thérapeutiques de la maladie métastatique sont :

- d'augmenter la survie.
- d'obtenir un contrôle tumoral durable.
- d'améliorer la qualité de vie.

L'indication de la chimiothérapie palliative dépend essentiellement de l'agressivité de la tumeur, ces critères sont définis dans le tableau ci-dessous.

Les critères de choix ont été basés sur un raisonnement pragmatique afin de correspondre au plus près à la pratique quotidienne.

On pourrait résumer les objectifs par ces mots :

Dans le cadre d'une maladie agressive, il faut agir vite pour vivre plus longtemps.

Pour la maladie non agressive, il faut agir longtemps pour vivre mieux.

Tableau 6 : Critères de définition de l'agressivité de la maladie métastatique

Critères	Maladie agressive	Maladie non agressive
Symptomatologie	Symptomatique	Peu ou pas symptomatique
Evolution	Rapide	Lente
Délai de rechute	< 2 ans	> 2 ans
Masse tumorale	Pluri métastatique	Pauci métastatique
Atteinte métastatique	Viscérale	Non viscérale (os, parties molles)

Généralement la polychimiothérapie donne de meilleurs résultats que la monochimiothérapie en offrant un taux plus élevé de réponse objective et plus de temps jusqu'à progression, cependant l'association de deux molécules ou plus va certainement exposer les malades à plus de toxicité et peut être même réduire leur survie globale.

L'évaluation de la toxicité avant chaque cure est primordiale pour un bon management et qui peut conduire même à une réduction de la dose ou un arrêt de la chimiothérapie avant la progression de la maladie dans le but de préserver la qualité de vie des malades.

Des données limitées suggèrent que la SSP peut être prolongée avec l'utilisation de chimiothérapie continue par rapport à la chimiothérapie de courte durée.

XI.1.4.4.1 Monochimiothérapie :

Les molécules potentiellement efficaces sont décrites dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Taux de réponse des molécules en mono chimiothérapie (27)

Agent (DCI)	Doses usuelles mg/m ²	Taux de réponse 1 ^{ère} ligne %	Taux de réponse 2 ^{ème} ligne %
Doxorubicine	50	38-52	15-25
Epirubicine	50-90	32-48	15-25
Mithoxantrone	10-14	28-40	15-25
Cyclophosphamide	400-600	34	-
Fluorouracile	500	34	-
Vinorelbine	30/7j	38-54	>20
Ifosfamide	4-6 g/m ²	30-40	-
Methotrexate	60	34	-
Vincristine	1,4/7j	21	-
Paclitaxel	175	29-63	19-57
Docetaxel	100	47-65	39-58
Capecitabine	2500	20-30	20-27
Gemcitabine	800/7j	23-37	13-41
Ixabepilone	40	29-54	4-24
Cisplatine	50-75	50	9
Carboplatine	AUC 5-7	28	3
Doxorubicine liposomale pégylée	50	33	-
Nab-paclitaxel	260	31,1	26,5

XI.1.4.4.2 Polychimiothérapie :

Patientes n'ayant reçu aucune chimiothérapie adjuvante : Les schémas combinant anthracyclines et taxanes apportent une augmentation de la réponse et du temps jusqu'à progression. Malgré cela, l'amélioration de la survie globale n'est pas majeure.

Patientes pré-exposées aux anthracyclines en situation adjuvante : les résultats de études montrent que l'association gemcitabine-Docetaxel a une efficacité comparable à l'association capecitabine-Docetaxel avec un meilleur ratio bénéfice/risque en termes de tolérance non hématologique.

La rechute après anthracyclines et taxanes pose un problème, ces deux molécules sont considérées en étant les plus efficace

Il n'existe pas de données cliniques actuelles en faveur d'une éventuelle réintroduction des taxanes après rechute surtout que le risque potentiel de toxicité cumulative en termes de neurotoxicité et d'œdèmes est plus important.

Il semble plus judicieux d'opter pour un protocole sans taxane en se basant sur se basant sur le 5FU, vinorelbine, gemcitabine, CDDP, ...etc (capecitabine-vinorelbine,gemcitabine-vinorelbine,gemcitabine-cisplatine,cisplatine-vinorelbine,gemcitabine-capecitabine, vinorelbine-cisplatine).

XI.1.5 Thérapie Ciblée :

Le concept de la thérapie ciblée est apparu à la fin des années 1990, il a permis de révolutionner la prise en charge des cancers de façon générale et particulièrement du cancer du sein.

Ce traitement vise les mécanismes ultimes de la prolifération cellulaire en ciblant les molécules responsables de la transmission des signaux de division cellulaire.

Les cibles privilégiées sont les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase, ou famille HER (human epidermal growth factor receptor), situés à la surface des cellules et la famille du VEGF (vascular endothelial growth factor). Le développement des inhibiteurs de PARP a été freiné par les derniers résultats négatifs en phase métastatique mais les essais se poursuivent chez des patientes plus ciblées. Enfin, l'évérolimus, inhibiteur de mTOR, permet de lever l'hormono-résistance après une première ligne d'hormonothérapie à base d'anti aromatasés.

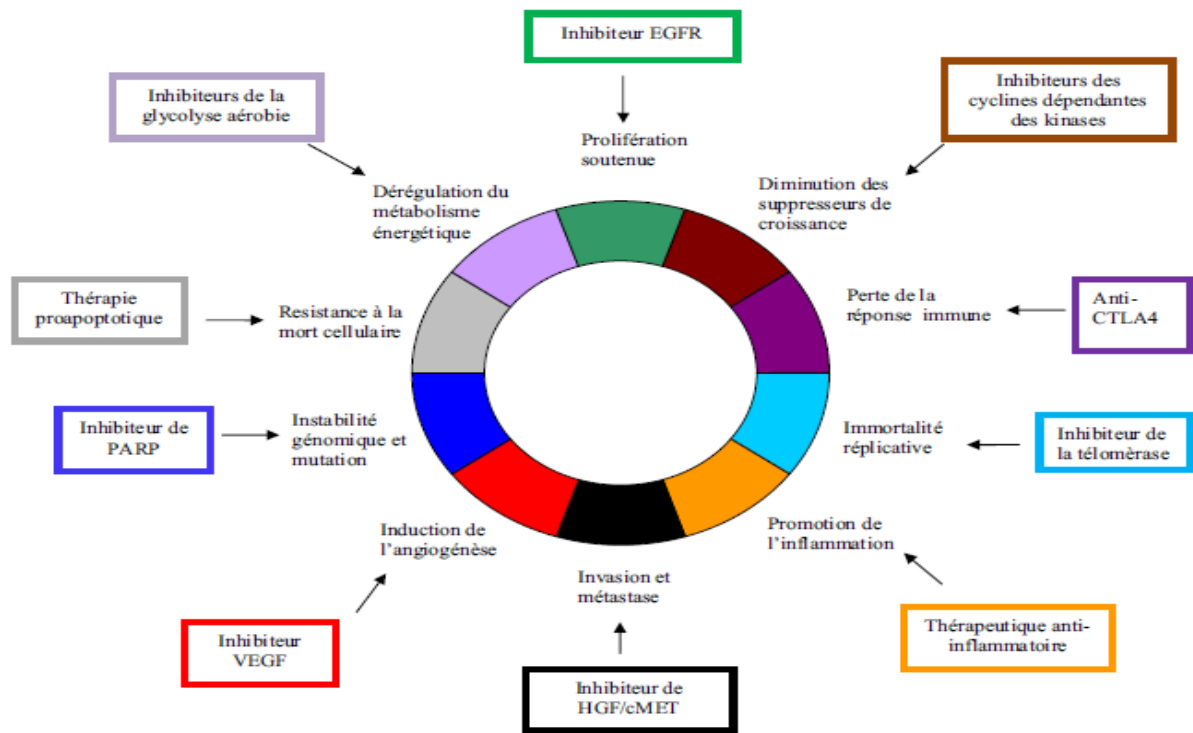


Fig. 13 : Mécanismes de la carcinogénèse et thérapies ciblées

EGFR : epidermal growth factor receptor ; PARP : poly ADP-ribose polymerase ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ;HGF :hepatocyte growth factor

XI.1.5.1 Thérapies ciblant l'Human epidermal growth factor receptor (HER)

XI.1.5.1.1 Trastuzumab :

XI.1.5.1.1.1 Trastuzumab en néoadjuvant :

Le trastuzumab a montré son efficacité en néoadjuvant à travers plusieurs études.

L'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie conventionnelle a permis d'augmenter le taux de réponse complète histologique (pRC) et survie sans récurrence (SSR) (étude NOAH) (29).

Des patientes atteintes de tumeurs localement avancées ou inflammatoires ont été randomisées entre une chimiothérapie (3 cycles de Doxorubicine-taxol puis 4 cycles de taxol puis 3 cycles de cyclophosphamide-méthotrexate- 5FU), associée ou non au trastuzumab. Après un suivi médian de 5,4 ans, cet essai a confirmé l'augmentation de la SSR (57,5 % versus 43,3 % ; $p = 0,016$) et une tendance pour la survie globale (28).

XI.1.5.1.1.2 Trastuzumab en adjuvant :

Le bénéfice majeur du trastuzumab en adjuvant a été démontré. Une méta-analyse comprenant les essais princeps en adjuvant (HERA, FinHer, PACS 04, NSABP B31, BCIRG 006...) a prouvé l'efficacité du trastuzumab en adjuvant en termes de SSR et de SG (30).

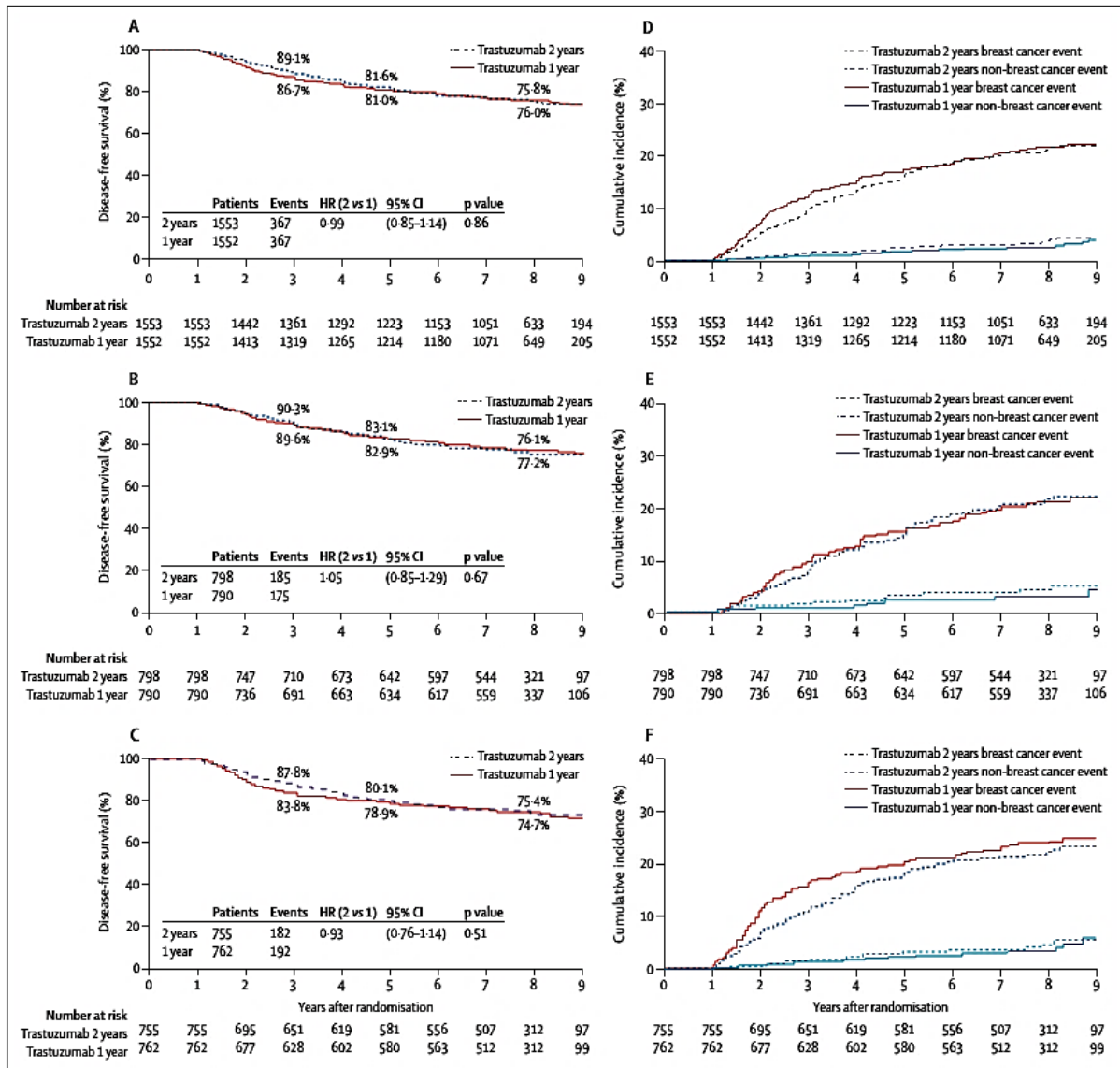


Fig. 14 : Diagrammes de Kaplan-Meier et d'incidence cumulative pour la survie sans maladie (sur 12 mois). D'après Goldhirsch et al

Le trastuzumab est administré en adjuvant pour une durée d'un an (17 à 18 cures), on a tenté de raccourcir cette durée à 6 mois mais qui s'est montré non concluante.

Les études PHARE et HERA ont confirmé la durée d'utilisation d'un an du trastuzumab en adjuvant (31,32).

XI.1.5.1.1.3 Trastuzumab en situation métastatique :

L'intérêt du trastuzumab en première ligne métastatique en association avec la chimiothérapie a été mis en évidence dans les deux études Slamon et Marty (33,34).

En effet selon de Slamon et al l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie a permis une amélioration de la SSR (7,4 mois versus 4,6 mois), cela a été prouvé par Marty et al (11,7 mois versus 6,1 mois).

La survie globale des patientes était également améliorée dans ces deux essais (25,1 mois versus 20,3 mois pour Salmon et al et 31,2 mois versus 22,7 mois pour Marty et al).

Le trastuzumab a été aussi testé en association avec de l'hormonothérapie (anastrozole) en en première ligne métastatique, chez les patientes ayant un cancer HER2+ et surexprimant les récepteurs hormonaux. Cette association n'a pas permis d'améliorer la SG.

XI.1.5.1.2 Lapatinib :

XI.1.5.1.2.1 Lapatinib en néoadjuvant :

L'essai Neo-ALLTO (35) a montré que l'association des 2 thérapies ciblées à la chimiothérapie permet d'améliorer le taux de pCR par rapport à l'utilisation d'une seule thérapie ciblée, reste le problème de la tolérance du Lapatinib : sa toxicité est souvent plus fréquente et l'observance moins bonne.

Tableau 8 : Résultats des essais évaluant Lapatinib en néoadjuvant. D'après Coussy et al.

Essai	Protocole	PCR (%)
Geparquinto	EC/DT vs EC/DL	30,3 vs 22,7
Neo-ALTTO	T vs L vs T+L	29,5 vs 51,3
CHERLOB	T vs L vs T+L	28 vs 32 vs 48
NSABP41	T vs L vs T+L	52,5 vs 53,2 vs 62
CALGB 40601	TP vs TPL vs PL	40 vs 51
TBCRC 006	TL	28

PCR : pathologic complete response, E : Epirubicine, C : cyclophosphamide, D : Docetaxel P : paclitaxel, T : trastuzumab, L : Lapatinib

XI.1.5.1.2.2 Lapatinib en adjuvant :

L'étude prospective ALTTO est en cours pour déterminer l'intérêt de l'association du trastuzumab au Lapatinib ainsi que la meilleure séquence d'administration.

XI.1.5.1.2.3 Lapatinib en situation métastatique :

Le lapatinib a été comparé au trastuzumab en première ligne métastatique.

En effet dans l'essai MA 31 l'ajout, soit du trastuzumab, soit du Lapatinib à un taxane a été en faveur du bras trastuzumab en termes de survie sans progression (SSP) (11,4 mois versus 8,8 mois, $p = 0,01$) (36).

L'étude de Blackwell (37) a randomisé des patientes métastatiques ayant progressé sous trastuzumab entre le maintien du trastuzumab associée au Lapatinib et le Lapatinib seul.

La double association a permis une amélioration de la SSP (12 semaines versus 8 semaines, $p = 0,008$) la survie globale (14 mois versus 9,5 mois, $p = 0,026$) (37).

Ces résultats ont permis à cette association d'avoir l'AMM en 2013 dans les cancers du sein métastatiques HER 2+ et RH négatifs.

XI.1.5.1.3 Pertuzumab :

XI.1.5.1.3.1 Pertuzumab en néoadjuvant :

Le pertuzumab a été testé en néoadjuvant dans l'étude NeoSphere qui a comporté 4 bras :

Docetaxel-trastuzumab-pertuzumab, Docetaxel-trastuzumab, Docetaxel-pertuzumab, pertuzumab-trastuzumab.

Les meilleurs résultats en termes de PCR ont été obtenu dans le bras Docetaxel-pertuzumab- trastuzumab (45,8 % vs 29 % dans le groupe Docetaxel trastuzumab et 24 % dans le groupe Docetaxel-pertuzumab) après 4 cycles de chimiothérapie.

L'association donc des deux thérapies ciblées +chimiothérapie permet un bénéfice statistiquement significatif avec un profil de toxicité acceptable (38).

XI.1.5.1.3.2 Pertuzumab en adjuvant :

L'essai de phase III, APHINITY, compare-le pertuzumab à son placebo, associé à une chimiothérapie (avec ou sans anthracycline) et au trastuzumab, chez des patients ayant un cancer du sein opérable HER2 + avec un risque élevé.

Selon une analyse à 6 ans de l'essai présenté au Symposium de San Antonio 2019 ; le pertuzumab a démontré une amélioration de 0,9% de la survie globale (SG) et a continué à réduire le risque de récurrence de la maladie (207).

XI.1.5.1.3.3 Pertuzumab en situation métastatique :

C'est grâce aux résultats de l'essai princeps CLEOPATRA (39) que le pertuzumab a obtenu son AMM actuelle.

Cet essai a étudié l'association pertuzumab-trastuzumab-Docetaxel versus placebo-trastuzumab-Docetaxel en première ligne métastatique. L'ajout du pertuzumab a permis une augmentation significative de la SSP (18,7 mois versus 12,4 mois, $p < 0,001$) mais aussi de la SG (médiane de SG dans le groupe placebo : 37,6 mois et non encore atteinte dans le groupe pertuzumab, $p = 0,0008$).

Le pertuzumab est évalué avec d'autres protocoles de chimiothérapie et d'hormonothérapie que ce soit en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne (VELVET, PHEREXA, PERTAIN).

XI.1.5.1.4 Trastuzumab-DM1 (T-DM1) :

XI.1.5.1.4.1 Trastuzumab-DM1 en néoadjuvant :

L'essai KRISTINE compare l'association Docetaxel-Carboplatine-trastuzumab-pertuzumab au T-DM1-pertuzumab.

Les résultats initiaux sur la réponse histologique ont conclu une infériorité du bras avec T-DM1 (44% contre 56% de pCR, $p = 0,016$). Les résultats en survie ont été présentés avec un suivi médian de 36 mois. On observe une survie sans événement significativement inférieure dans le bras T-DM1 (85,3 contre 94,2% à 3 ans, HR = 2,61 ; IC95 : 1,36-4,98).

XI.1.5.1.4.2 Trastuzumab-DM1 en adjuvant :

Plusieurs essais sont en cours : l'essai KATHERINE compare le trastuzumab versus T-DM1 après traitement néoadjuvant et chirurgie pour les cancers mammaires n'ayant pas de réponse complète histologique (sein et ganglion). L'essai KAITLIN compare l'association d'une chimiothérapie à base d'anthracycline (adriamycine-cyclophosphamide ou 5-FU-epirubicine-cyclophosphamide) suivie soit de taxane-trastuzumab-pertuzumab, soit de T-DM1-pertuzumab.

XI.1.5.1.4.3 Trastuzumab-DM1 en situation métastatique :

Les résultats très encourageants de l'étude EMILIA (40) ont permis au TDM 1 l'obtention de l'AMM actuelle en situation métastatique.

Cet essai a comparé le T-DM1 à l'association capecitabine et Lapatinib chez des patientes antérieurement traitées par trastuzumab et taxane, en 1ère ligne métastatique.

Les auteurs ont conclu un bénéfice significatif en SSP dans le bras T-DM1 (9,6 mois versus 6,4 mois, $p < 0,0001$) ainsi qu'en SG à 2 ans (64,7 % versus 51,8 %, $p = 0,0037$).

XI.1.5.2 Thérapie anti-angiogénique :

XI.1.5.2.1 Bevacizumab :

XI.1.5.2.1.1 Bevacizumab en néoadjuvant :

Plusieurs études ont testé le bévacizumab en association avec la chimiothérapie, en traitement néoadjuvant des cancers du sein. Ces études ont montré des résultats encourageants : réponse clinique globale comprise entre 68 et 89 %, réponse clinique complète comprise entre 16 et 54 %, réponse pathologique complète comprise entre 15 et 42 %, chirurgie conservatrice possible dans 5 à 83 % des cas. Cependant, les faibles effectifs de ces essais et leurs différences en termes de méthodologie, de chimiothérapie utilisée et de profil tumoral des patientes traitées, n'ont pas permis de fixer la place du bévacizumab en situation néoadjuvante.

Tableau 9 : Résultats des essais du Bevacizumab en néoadjuvant. D'après Coussy et al.

Essai	Protocole	PCR (%)
Geparquinto	EC vs EC+ beva → TXT ± beva	14,9 vs 18,4
NSABP	T-AC, TX-AC, TG-AC ± beva	34,5(beva) vs 28(sans beva)
BEVERLY 2	FEC/txt+T+beva	63,5
TBCRC002	Létrozol vs letrozol+beva	38 vs 64

Eepuribicine, C : cyclophosphamide, beva : bevacizumab, TXT:taxotere, A : adriamycine, T : trastuzumab, G : gemcitabine, F : 5fu.

XI.1.5.2.1.2 Bevacizumab en adjuvant :

Plusieurs études ont été faites dans le but de trouver une place au Bevacizumab en adjuvant mais pour le moment ces études n'ont pas atteint leurs objectifs.

En effet ; l'étude BETH, présentée au congrès de San Antonio en 2013, a comparé chez 3509 patientes ayant un cancer HER2+, une chimiothérapie (de type Docetaxel-Carboplatine-trastuzumab essentiellement) avec ou sans Bevacizumab délivré pendant 1 an. Il n'y a aucune

différence, à 3 ans, sur l'objectif principal, avec un taux de 92 % de SSR dans chaque bras (41).

L'étude BEATRICE (42) est un essai de phase III, réalisé chez 2591 patientes ayant un cancer du sein triple négatif, qui ont été randomisées entre chimiothérapie (au moins 4 cycles comportant des anthracyclines et/ou taxanes) associée ou non au Bevacizumab (1 an), la SSR à 3 ans est comparable dans les 2 groupes : 82,7 % dans le groupe chimiothérapie seule et 83,7 % dans le groupe chimiothérapie plus Bevacizumab. Il n'y pas de différence en termes de SG (RR = 0,84, IC95 % = 0,64–1,12 ; p = 0,23).

Les résultats de l'étude du NSABP 46, comparant une chimiothérapie de type Docetaxel-cyclophosphamide (TC) avec ou sans Bevacizumab et une chimiothérapie de type Docetaxel-adriamycine-cyclophosphamide (TAC), chez des patientes HER2-, sont en attente.

XI.1.5.2.1.3 Bevacizumab en situation métastatique :

L'ajout du Bevacizumab au paclitaxel a permis dans l'étude randomisée E2100 (43) un doublement de la SSP (11,8 mois versus 5,9 mois, p = 0,01). Ce résultat encourageant a été confirmé par d'autres études (AVADO, RIBBON 1 et RIBBON 2) ; reste la SG qui n'a pas été amélioré par le Bevacizumab (28).

L'hypertension artérielle, la toxicité thromboembolique, l'hémorragie et la néphrotoxicité sont les principaux effets secondaires du Bevacizumab qui ont conduit en 2011 la Food and Drug Administration à retirer l'AMM du Bevacizumab dans le cancer du sein, en évoquant une balance bénéfice-risque négative. En Europe, cette AMM est toujours valide.

Tableau 10 : Essais randomisés en phase métastatique avec le Bevacizumab. (Coussy et al.)

Essais	Randomisation	Patientes	Survie sans Progression	HR	P
E2100	Ptx vs ptx +béva	722	5.9 vs 11.8	0,48	0,01
Avado	Dcx vs dcx + béva 7,5mg/kg vs Dcx + béva 15 mg/kg	736	8,2 vs 9,0 vs 10,1	0,86 0,77	NS
Ribbon1	Chx (anthra, tax ou capéci) + Placebo vs Chx + béva (Anthra/tax)	Anthra/tax 622 Capéci : 615	8,0 vs 9,2 5,7 vs 8,6 5,1vs7,2	0,64 0,69 0,78	<0,01 <0,01 0,007
Ribbon 2	Chx + placebo vs chx + béva	684			

Ptx : paclitaxel; Dcx : docetaxel; béva : bévacizumab; chx : chimiothérapie; anthra : anthracycline; tax : taxanes; capéci : capecitabine.

XI.1.5.3 Inhibiteurs de tyrosine kinase :

Certains essais ont essayé d'évaluer le Sunitinib et le Sorafenib dans le cancer du sein. Une phase III a évalué l'intérêt de l'ajout du Sunitinib au Docetaxel dans le cancer du sein avancé. Cette association a amélioré la réponse objective qui était significativement meilleure dans le groupe Sunitinib (55 % versus 42 %, $p = 0,001$) mais il n'y avait pas de différence en termes de SSP (8,6 mois avec le Sunitinib versus 8,3 mois ; $p = 0,265$) alors que la toxicité était majorée lors de la prise du Sunitinib (44).

Le Sorafenib a été utilisé dans l'essai de RESILIENCE en première ou seconde ligne métastatique chez des patientes HER2(-). L'étude avait en effet montré des résultats encourageants, permettant une augmentation de la SSP de 6,4 mois versus 4,1 mois avec capecitabine seule (45).

Recentement ; la FDA (février 2020) a approuvé le nératinib en association avec la capécitabine pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif avancé ou métastatique qui ont reçu au moins deux lignes thérapeutiques (208).

XI.1.5.4 Inhibiteurs de mTOR (Évérolimus) :

XI.1.5.4.1 Évêrolimus en néoadjuvant :

L'ajout de l'évérolimus au paclitaxel chez les patientes n'ayant pas répondu à une chimiothérapie de type epirubicine-cyclophosphamide dans l'étude Giaquinto ne s'est pas montré très efficace en termes de pCR (3,6 % versus 5,6 % de pCR pour les bras paclitaxel-everolimus et paclitaxel seul respectivement ; $RR = 0,36$; $IC95 \% = 0,24-1,6$; $p = 0,34$) (46).

Selon Baselga et al, une étude de phase II randomisée comparant, l'association létrozole et évêrolimus au létrozole seul, a mis en évidence un meilleur taux de réponse clinique dans le groupe ayant reçu de l'évérolimus (68 % vs 59 % ; $p = 0,062$, $risque = 0,1$) (47).

XI.1.5.4.2 Évêrolimus en situation métastatique :

Des travaux ont été fait dans le but de lever la résistance à l'hormonothérapie palliative en inhibant la voie mTOR.

TAmRAD est une étude française de phase II, qui a évalué l'intérêt de l'everolimus en association au tamoxifène chez les patientes résistantes aux antiaromatases. L'ajout de l'everolimus a amélioré le bénéfice clinique à 6 mois (61 % avec l'association vs 42 % avec le tamoxifène seul), le temps jusqu'à progression passe de 4,5 mois (avec tamoxifène seul) à 8,6 mois avec l'association ($RR = 0,54$; $IC95 \% = 0,36-0,81$) (48).

BOLERO 2 est une étude de phase III, ayant évalué l'ajout de l'everolimus à l'exémestane, cette étude a montré un doublement de la SSP lors de l'ajout de l'everolimus (7,8 mois versus 3,2 mois, $p < 0,0001$) (49).

L'everolimus est actuellement indiqué dans le cancer du sein avancé, HER2-, exprimant les récepteurs hormonaux, en association avec l'exémestane chez les patientes ménopausées et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdiens de l'aromatase.

L'utilisation de l'everolimus est un petit peu freiné par sa toxicité non négligeable (hématologique, pulmonaire, métabolique, cutanée. . .).

XI.1.5.5 Inhibiteur de poly ADP-riboses polymérase (PARP) :

XI.1.5.5.1 Inhibiteur de PARP en néoadjuvant :

Les résultats de l'utilisation des Inhibiteur PARP en néoadjuvant sont décevants. En effet ; L'essai NeoPARP est une phase III randomisée qui a comparé, chez des patientes ayant un cancer du sein triple négatif, le paclitaxel seul hebdomadaire pendant 3 mois ($n = 47$) à du paclitaxel associé à l'iniparib ($n = 94$). L'ajout de l'iniparib n'a pas amélioré la PCR (50).

XI.1.5.5.2 Inhibiteur de PARP En situation métastatique :

Les résultats des études concernant les inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein métastatique sont mitigés.

Deux essais de phase II ont montré des résultats encourageants : le premier associant l'iniparib à une chimiothérapie par gemcitabine et Carboplatine (GC) a montré une SSP de 6,9 mois versus 3,3 mois avec chimiothérapie seule (51). Le deuxième a souligné l'intérêt de l'olaparib (SSP = 5,7 mois) chez des patientes présentant une mutation BRCA constitutionnelle (52).

Une autre étude positive qui a testé le talazoparib et qui a amélioré la SSP des malades.

A l'inverse ; l'ajout de l'iniparib (phase III) à une chimiothérapie de type GC n'a pas montré de bénéfice en SSP ou SG (53). Ces résultats négatifs ont considérablement ralenti le développement de ces molécules.

Actuellement on se dirige vers des études avec des sélections plus précises des patientes notamment celles qui portent une mutation constitutionnelle du gène BRCA.

XI.1.5.6 Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK 4/6) :

Cette nouvelle molécule a montré son efficacité dans le cancer du sein métastatique.

Il s'agit d'une nouvelle classe de médicament bloquant le cycle cellulaire, en inhibant les CDK.

Selon Finn et al (54) l'association letrozole-Palbociclib en première ligne a permis un taux de réponse objective de 45 % en faveur de l'association letrozole-Palbociclib.

L'amélioration de la SSP a été spectaculaire puisque on est passé de 7,5 mois de médiane pour le letrozole seul à 26 mois pour l'association (RR = 0,37 ; IC95 % = 0,21–0,63 ; $p < 0,001$).

La neutropénie de grade 3 était la toxicité principale du palbociclib mais sans complications infectieuses surajoutées. Cet essai a démontré donc l'efficacité des inhibiteurs de CDK4/6 dans le cancer du sein métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (54).

A l'image du palbociclib, il existe d'autres molécules qui se sont avérées efficaces comme le ribociclib et l'abemaciclib.

XI.1.6 Immunothérapie :

Les progrès récents en cancérologie ont conduit à la découverte de nouvelles façons de traitement entre autres l'immunothérapie qui permet de traiter le cancer en utilisant le système immunitaire du patient.

L'activation des lymphocytes T est contrôlée par des voies de signalisation activatrices ou inhibitrices, mettant en jeu les molécules immunomodulatrices ou immune checkpoints.

Certaines molécules (immunomodulateurs négatifs) sont impliquées dans la résistance à l'immunité antitumorale tels que PD-1 (programmed cell death protein-1) ou CTLA-4.

Ces dernières années on a développé certains anticorps monoclonaux anti-PD-1 et d'anti-CTLA-4 ou il est avéré qu'ils étaient très efficace dans le traitement de plusieurs cancers (mélanome, poumon, rein,...).

Plusieurs essais sont en cours afin d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie en associations avec la chimiothérapie et même la radiothérapie.

Tableau 11 : Essais cliniques en cours évaluant les immunomodulateurs

Molécules	Spécificité	Schéma	Phase	Population	Statut
Pembrolizumab (KEYNOTE012)	PD-1	Monothérapie	1	TNBC PD-L1+	ORR = 18 %
Atezolizumab (MPDL 3280A)	PD-L1	Monothérapie	1	TNBC 60 % de PD-L1 + 30 % PD-L1-	ORR = 24 %
Nivolumab (NCT02309177)	PD-1	Association avec Nab-paclitaxel	1	TNBC en 1 ^{re} ou 2 ^e lignes Métastatiques	En cours
Durvalumab + tremelimumab (NCT02536794)	PD-1 et CTLA-4	Association anti-PD-1 et anti-CTLA-4	2	TNBC	En cours
Pembrolizumab (NCT02555657)	PD-1	Monothérapie vs Chimiothérapie	3	TNBC PD-L1+ 2 lignes ou plus	En cours
Atezolizumab (NCT02425891)	PD-L1	Association avec Nab-paclitaxel	Approuvé (FDA) 2019	TNBC 1 ^{re} ligne métastatique	ORR= 56%

XI.1.7 Traitements symptomatiques et soins de support :

La prise en charge du cancer du sein est multidisciplinaire et les traitements locaux ou systémiques exposent les malades à des effets indésirables et des complications.

Ces effets indésirables peuvent être précoces (pendant le traitement ou dans les semaines qui suivent et sont dans la majorité des cas réversibles) ou tardifs (dans les mois voire les années qui suivent le traitement et peuvent être irréversibles).

Les soins de support est « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie, parallèlement aux traitements spécifiques (oncologiques ou hématologiques) ».

Le but principal des soins de supports est d'améliorer la qualité de vie physique, psychologique et faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.

Les soins de supports trouvent leur place tout au long de la maladie cancéreuse quel que soit le stade cela permettra aux malades de mieux supporter leur maladie.

Les soins de support répondent à des besoins qui concernent principalement la prise en compte de : La douleur, la fatigue, les troubles digestifs, les troubles nutritionnels, les troubles respiratoires et génito-urinaires, les troubles moteurs et les handicaps, les troubles odontologiques, les difficultés sociales, la souffrance psychique, les perturbations de l'image corporelle, l'accompagnement de fin de vie des patients ainsi que de leur entourage.

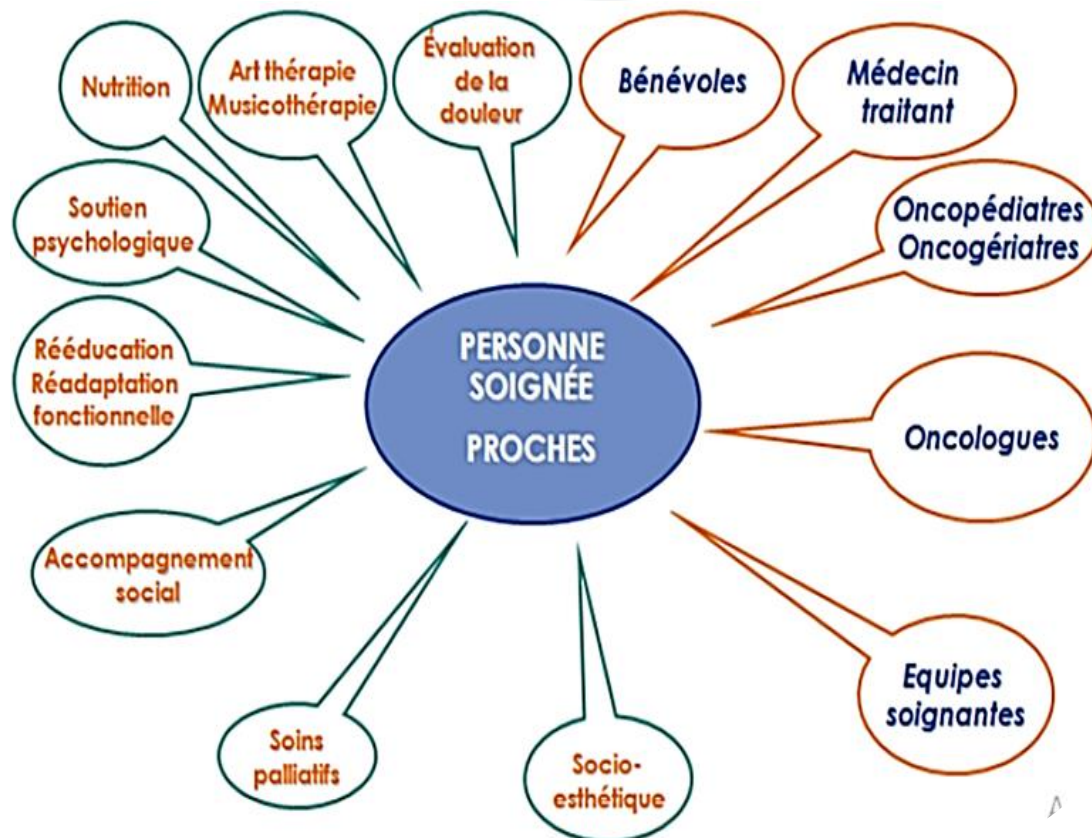


Fig. 15 : Soins de support

XII Cancer du sein et femme âgée :

XII.1 Introduction :

Le cancer du sein chez la femme âgée diffère de celui de la femme plus jeune en raison des particularités physiologiques de la femme âgée ce qui se reflète sur les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques.

La fréquence des comorbidités est l'une des raisons de l'exclusion des femmes âgées des essais cliniques et des politiques de dépistage ce qui se traduit généralement par un retard du diagnostic et une absence de recommandations propres à la prise en charge de cette tranche d'âge entraînant donc des disparités dans les attitudes thérapeutiques en comparaison avec la femme plus jeune.

C'est ce qui était la raison de l'émergence de l'oncogériatrie durant les 1980 afin d'améliorer la prise en charge et rapprocher les points de vue des cancérologues dans la prise de décision.

XII.2 Définitions :

XII.2.1 Le sujet âgé :

Définir le sujet âgé est difficile, dans la mesure où il n'existe pas de critères objectifs pour décrire le concept de vieillesse. L'organisation Mondiale de la Santé considère le sujet âgé à partir de 65 ans et le National Institute of Aging définit 3 catégories : les 65-74 ans, ou young old; les 75-84 ans ou older old et les plus de 85 ans ou oldest old (11).

XII.2.2 Histoire et définition de l'oncogériatrie :

La prise en charge du cancer chez les sujets âgés est complexe vu l'état de santé particulier que caractérise cette catégorie d'âge avec des malades généralement polyopathologiques en plus des répercussions du vieillissement sur le fonctionnement des organes ce qui rendent difficile la définition d'une stratégie thérapeutique claire.

La prise en charge doit donc impérativement tenir compte tous les aspects médicaux, psycho cognitifs et sociaux des malades ; ce qui représente l'objectif principal de l'oncogériatrie.

Selon l'Institut National contre le Cancer, l'oncogériatrie est la pratique visant à garantir à tout patient âgé atteint de cancer un traitement adapté à son état grâce à une approche multidisciplinaire et multiprofessionnelle. Elle résulte de la collaboration active entre oncologues, gériatres, médecins généralistes et d'une façon plus générale, entre tous les acteurs de soins auprès du malade âgé atteint de cancer.

Cette discipline qui est née en 1983 est le fruit de l'action commune du National Cancer Institute et du National Institute on Ageing qui a mené à une recommandation d'une prise en charge spécifique du patient âgé atteint de cancer justifiant des compétences particulières.

C'est grâce aux travaux de Lodovico Balducci aux USA qui a développé en 1994 un programme clinique d'oncogériatrie le plus proche de la réalité du terrain (le "Senior Adult Oncology Program" au Moffitt Cancer Center à Tampa, en Floride).

Ses travaux ont été consacré spécifiquement aux sujets âgés de plus de 70 ans atteints d'un cancer dont l'évaluation gériatrique représente une étape fondamentale qui précède n'importe quel traitement.

La Société Internationale d'Oncogériatrie (SIOG) a été créée en 2000, en France, sa mission principale est d'élaborer des recommandations sur les modalités thérapeutiques spécifiques et aux soins de support pertinents pour la population âgée atteinte d'un cancer.

L'hétérogénéité de cette catégorie de malades de point de vue physiologiques, médicaux, psychologiques et sociaux fait que l'âge chronologique diffère de l'âge physiologique réel de chaque patient.

L. Balducci et son équipe ont proposé une classification des patients en trois groupes en fonction de leur degré de vulnérabilité ou la prise en charge thérapeutique est adapté à cette classification (Fig.16).

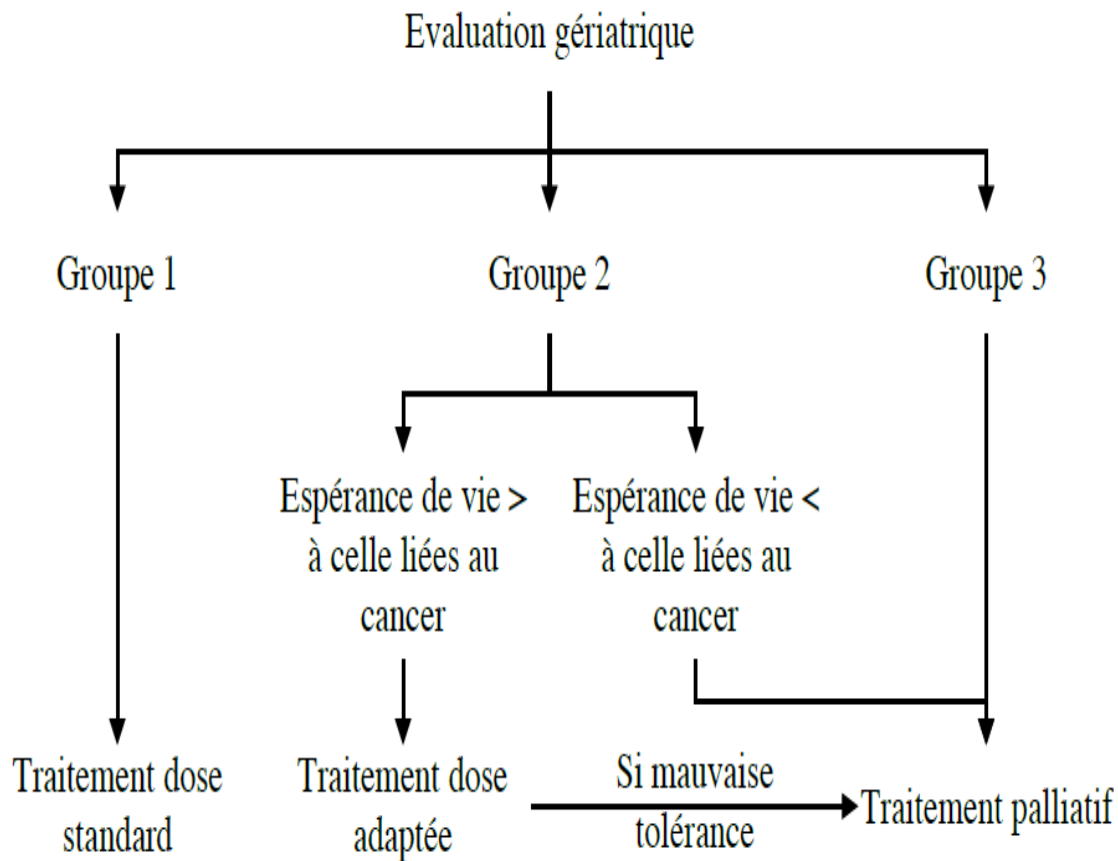


Fig. 16 : Algorithme pour la prise en charge du cancer du sujet âgé en fonction de l'évaluation gériatrique selon L. Balducci et M. Extermann

XII.3 Particularités du cancer du sein chez la femme âgée :

XII.3.1 Particularités épidémiologiques :

XII.3.1.1 Dans le monde :

Le taux standardisé du cancer du sein dans le monde augmente de façon exponentielle à partir 20-25 ans pour atteindre le pic vers l'âge de 55-59 ans.

L'estimation des cas prévalents du cancer du sein chez la femme de plus de 70 ans dans le monde en 2018 est de 1 671 041 cas, la fréquence la plus élevée est enregistrée en Europe avec 41,8% (1).

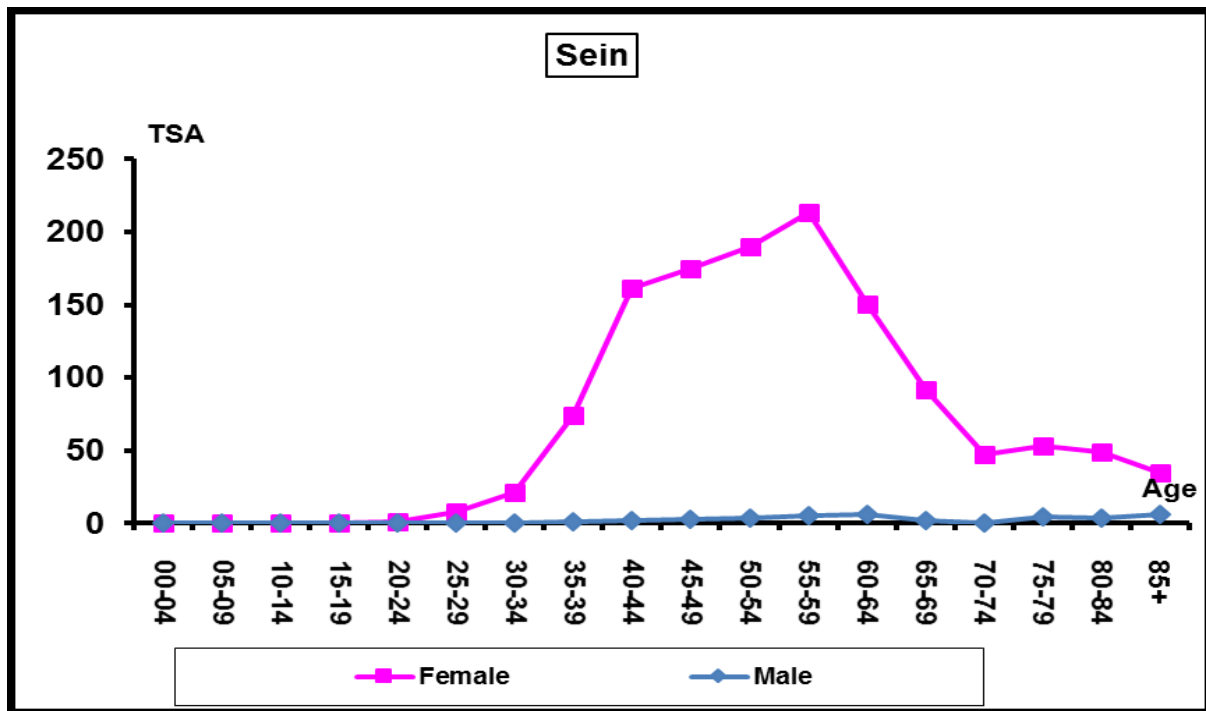


Fig. 17 : Taux standardisés du cancer du sein par âge dans le monde (2016)

XII.3.1.2 En Algérie :

En Algérie ; on note 2 pics, le premier à l'âge de 49 ans et le deuxième vers l'âge de 69 ans puis diminution rapide de l'incidence au delà de 70 ans (17).

En 2018, le nombre des cas prévalents du cancer du sein chez la femme de plus de 70 ans a atteint 2925 cas représentant 27,9% de tous les cancers (1) (Fig.18).

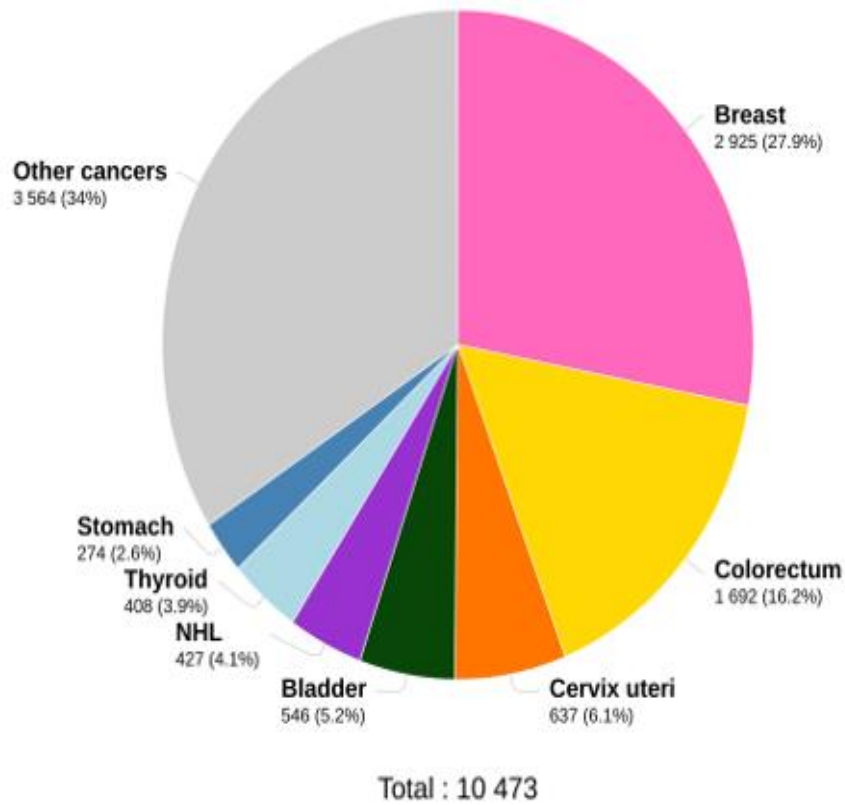


Fig. 18 : prévalence du cancer du sein chez la femme de plus de 70 ans en Algérie (2018)

XII.3.1.3 A Sétif :

L'incidence augmente rapidement à partir de 15 ans pour atteindre un maximum entre 40-44 ans puis un deuxième pic est enregistré entre 55-59 ans suivi d'une diminution rapide jusqu'à 70 ans.

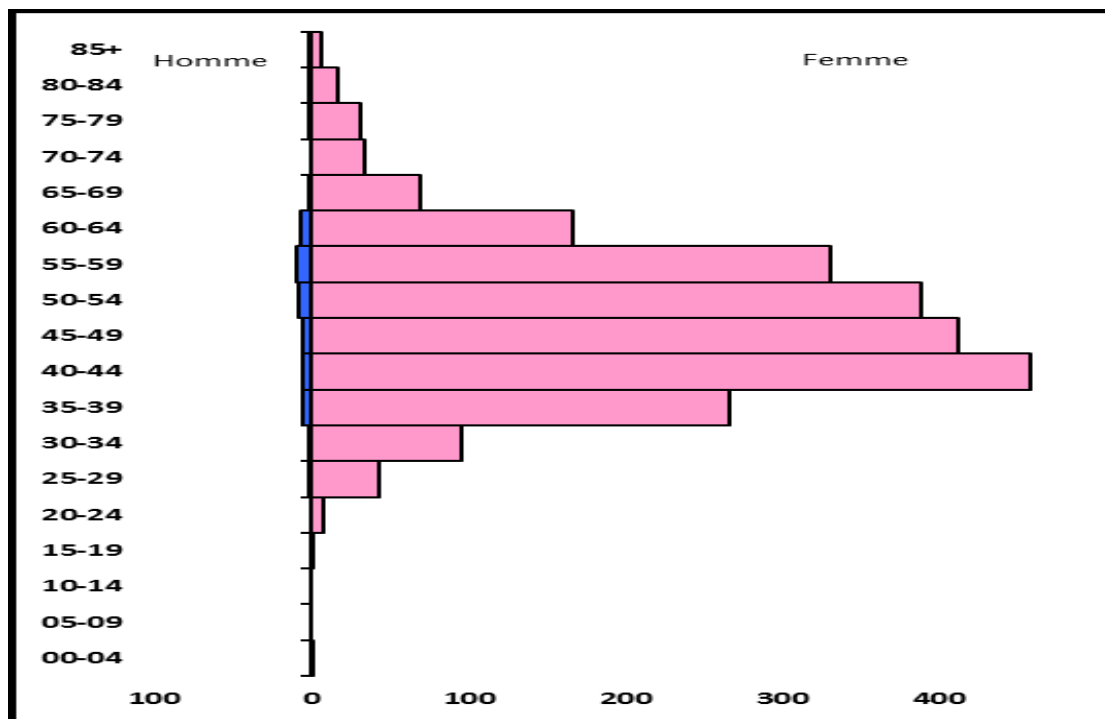


Fig. 19 : Répartition du cancer selon l'âge (Sétif 2016)

XII.3.2 Problèmes psychologiques :

Le vieillissement est souvent accompagné d'un état psychologique particulier et par conséquent la prise en charge des personnes âgées doit être adaptée à cette situation.

La collaboration doit être parfaite entre les acteurs impliqués dans le traitement (médecins spécialiste et généraliste, infirmière) et les proches des patients.

La personne âgée, Comme tout patient a le droit d'être clairement informé sur sa maladie et les modalités de traitement ainsi que ces complications et dans certain cas sur la médiane de survie estimé.

Le discours doit prendre en considération le niveau d'instruction et les caractéristiques culturelles de chaque patient et doit être adapté à ça. Les médecins doivent faire preuve d'une grande patience et prendre le temps d'informer.

Le rôle des proches est important pour faciliter toutes ces étapes, ils peuvent conseiller mais sans pression excessive et en laissant le libre arbitre au patient.

Les médecins ne doivent en aucun cas céder à la pression des parents des malades pour cacher le diagnostic de cancer, ce qui est contraire à l'intérêt du malade, sauf si celui-ci a exprimé la volonté express de ne pas savoir.

Si le malade est incapable de donner son avis en raison de son état de santé, la décision sera prise par l'équipe médicale en accord avec les proches. Il serait nécessaire que

systématiquement le malade désigne quelqu'un de confiance qui l'accompagnera durant sa maladie et s'exprimera à sa place dans les cas qui l'exige. Le médecin doit écouter attentivement ces positions et il prend en considération mais la décision finale lui appartient.

Le grand âge est souvent associé à une baisse des capacités cognitives et mentales ce qui facilite l'isolement et la dépendance, cela est aggravé par la perte du conjoint, l'absence de famille et les revenus modestes.

Il ne faut jamais infantiliser ces personnes âgées et les ignorer dans le processus d'annonce de la maladie ou la prise de décision thérapeutique.

Le sein pour la femme âgée tout comme celle qui est plus jeune est un symbole de la féminité et nous ne devons pas croire que la mastectomie sera plus facile à accepter chez une femme âgée, bien au contraire elles veulent être traitée de la même façon que la femme plus jeune.

XII.3.3 Dépistage :

L'examen clinique des seins chez la femme âgée est plus facile en raison de l'involution adipeuse que connaît le tissu mammaire qui devient moins dense avec l'âge, surtout que les lésions bénignes comme les adénofibromes sont beaucoup plus rares et donc tout nodule chez une femme âgée doit être suspect de malignité.

Par conséquent, la mammographie est plus efficace dans la détection des cancers du sein chez la femme âgée que chez la femme jeune et on tombe rarement sur des faux positifs.

Les avis divergent concernant le dépistage du cancer du sein chez la femme âgée.

En effet la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG) et la Société Européenne des Spécialistes du Cancer du Sein (EUSOMA) précisent qu'il n'y a pas de données solides permettant de recommander la mammographie de dépistage au-delà de 70 ans. Cependant ; pour la tranche d'âge 70-75 ans un dépistage peut être proposé au cas par cas selon les risques et bénéfices, les souhaits de la patiente, son âge physiologique et son espérance de vie.

Par contre ; l'American Cancer Society ne met pas de limite pour le dépistage clinique et mammographique du cancer de sein chez la femme âgée et considère que cette décision doit être individualisée en fonction de la balance bénéfique/risque, de l'état de santé et de l'espérance de vie. En d'autres termes le dépistage devrait donc être poursuivi aussi longtemps que la femme est en bonne santé et qu'un traitement du cancer du sein lui serait proposé.

La même opinion est partagée par la Canadian Medical Association qui n'exclut pas une éventuelle diminution de la mortalité par cancer du sein chez la femme âgée de 75 ans même si elle n'est pas très importante ; mais toujours revenir au problème du rapport bénéfice/risque chez les femmes ayant une faible espérance de vie ou le bénéfice est peu probable.

Malgré l'impact du cancer du sein chez la femme âgée, aucune preuve scientifique claire n'existe pour permettre de statuer sur l'intérêt du dépistage mammographique du cancer du sein après 74 ans.

XII.3.4 Les changements biologiques :

La biologie du cancer est modifiée par le vieillissement. Ces modifications portent sur l'activité de la tumeur, le risque et la réponse au traitement.

Les sujets âgés ont plus de risque de développer un cancer et cela être attribué à deux processus :

-L'accumulation des dommages de l'ADN ou ce qu'on appelle la promotion de cancer et cela suite aux phénomènes d'initiations produit des années avant ; le cumul donc d'exposition à ces produits cancérigènes (chimiques, physiques, biologiques) ainsi que l'affaiblissement du système immunitaire de la personne âgée font augmenter le risque d'apparition de cancer.

-La formation de réactifs d'oxygène qui est dû aux effets cumulatifs de processus endogènes, ces réactifs d'oxygène sont très dommageables pour les cellules.

Plus le patient est âgé plus le potentiel de dommages de l'ADN est important.

XII.3.5 Les particularités histologiques :

Globalement et d'un point de vue histologique, le cancer du sein de la femme âgée ne diffère pas de celui des femmes jeunes. Il s'agit en majorité d'adénocarcinomes galactophoriques invasifs.

Néanmoins ; il est à noter que le cancer du sein des femmes âgées présente des signes de moindre agressivité : moindre activité mitotique, une moindre expression de l'HER (2) avec un de grade (SBR) moins élevé que chez les jeunes femmes.

En outre ; les récepteurs hormonaux sont fortement positifs, 80 % des cas pour les œstrogènes et 70 % des cas pour la progestérone après 70 ans, ce qui augmente l'hormonosensibilité de ces tumeurs.

Les formes histologiques agressives (prolifération élevée, RH -, HER2 +++), triple négatif représentent 10-15 % des sujets de plus de 65 ans (56).

XII.3.6 Évolutivité :

Certaines études expérimentales ont nourri l'idée que le cancer chez les personnes âgées est plus lentement évolutif ; en effet en 1990, Kreisle a démontré cela mais in vitro.

Kreisle a inoculé des cellules tumorales (mélanome ou fibrosarcome) à deux groupes de souris, un groupe âgé de 9 semaines et l'autre de 19 mois.

Après trois jours, il s'est avéré qu'effectivement, l'angiogenèse se développa moins vite chez les souris les plus âgées. Le volume tumoral moyen était moindre pour les tumeurs mélaniques alors qu'il n'a pas été noté de différence entre les deux groupes de souris pour les tumeurs conjonctives (57).

Les résultats observés pour les tumeurs mélaniques dans ces conditions expérimentales n'ont pas été confirmés par l'expérience clinique pour le cancer du sein puisque selon Singh et al (58) à stade initial égal, le délai de survenue des événements métastatiques est le même si l'on compare des patientes de moins de 40 ans, de 40 à 70 ans ou au-delà de 70 ans.

Il n'y a aucune preuve médicale qui appuie l'opinion largement répandue selon laquelle un cancer du sein évoluerait moins vite chez une femme âgée que chez une femme plus jeune.

XII.3.7 La prise en charge diagnostique :

En raison de l'involution de la glande mammaire dans l'âge avancé l'examen mammographique devient plus facile à détecter des cancers précocement (sein adipeux radio-transparent).

Il semble que le suivi mammographique régulier soit tout à fait efficace chez les femmes âgées.

De ce fait toute opacité apparaissant chez une femme âgée est d'abord suspecte de malignité quel que soit son aspect.

Toutefois, les personnes âgées sont souvent exclues des actions de dépistage en raison de l'absence de recommandations claires qui soutiennent le dépistage au-delà de 70 ans.

XII.3.8 La prise en charge thérapeutique :

La sous-représentation des femmes âgées dans les essais cliniques est l'une des raisons de l'absence de recommandations spécifiques à cette catégorie.

Malgré cela la prise en charge thérapeutique du cancer du sein chez la femme âgée est globalement la même que chez les femmes plus jeunes avec certaines particularités qu'on doit prendre en considération.

En effet, la fréquence des comorbidités ainsi que les particularités psychologiques, sociales, mentales et cognitives font que l'approche thérapeutique doit être adaptée à cette situation.

Une évaluation gériatrique s'impose avant tout acte thérapeutique afin d'identifier les personnes vulnérables et adapter les thérapeutiques et l'âge ne doit pas être un facteur limitant des indications thérapeutiques car ni la morbidité ni la mortalité ne sont significativement augmentées lorsqu'on traite la femme âgée de façon habituelle.

L'approche thérapeutique de ces patientes repose sur une analyse précise des comorbidités (pathologies associées) qui seront des éléments discriminants à prendre en compte.

La décision de traitement doit être prise dans le cadre d'une RCP qui réunit tous les spécialistes impliqués dans le traitement (chirurgien, radiothérapeute et oncologue médical, gériatre, psychologue).

XII.3.8.1 Faisabilité des traitements chez le patient âgé :

Les données des rares essais cliniques dédiés spécifiquement aux patients âgés atteints de cancer suggèrent que la faisabilité des traitements anticancéreux est la même chez les sujets âgés et chez les sujets jeunes avec une tolérance comparable.

Cependant certaines études observationnelles rapportent que les médecins sont souvent réticents à offrir le traitement optimal à ces malades en raison de l'âge avancé.

En effet ; Une étude de 2003 a étudié les traitements des femmes âgées atteintes de cancer du sein. Il est montré que sur 407 patientes de plus de 80 ans, 12% des femmes n'avaient pas eu de traitements, 32% recevaient seulement du tamoxifène, 7% avaient eu un traitement conservateur seul par tumorectomie, 33% avaient eu une mastectomie et 14% avaient eu un traitement par tumorectomie et thérapie adjuvante.

Le taux de survie à 5 ans était de 46% pour les femmes non traitées, de 51% pour les femmes traitées par tamoxifène seul, de 82% pour les femmes traitées par mastectomie et de 90% pour les femmes qui ont reçu un traitement conservateur plus une thérapie adjuvante.

Ainsi, il a été retrouvé que la moitié des personnes âgées atteintes de cancer du sein étaient sous traitées, et ne bénéficiaient pas de traitement optimal (60).

La figure ci-dessous montre l'amélioration de la survie à 5 ans avec l'optimisation des différents traitements, les courbes de survie ajustées à l'âge, le grade, l'hormonosensibilité et seuls les décès dus au cancer du sein ont été considérés.

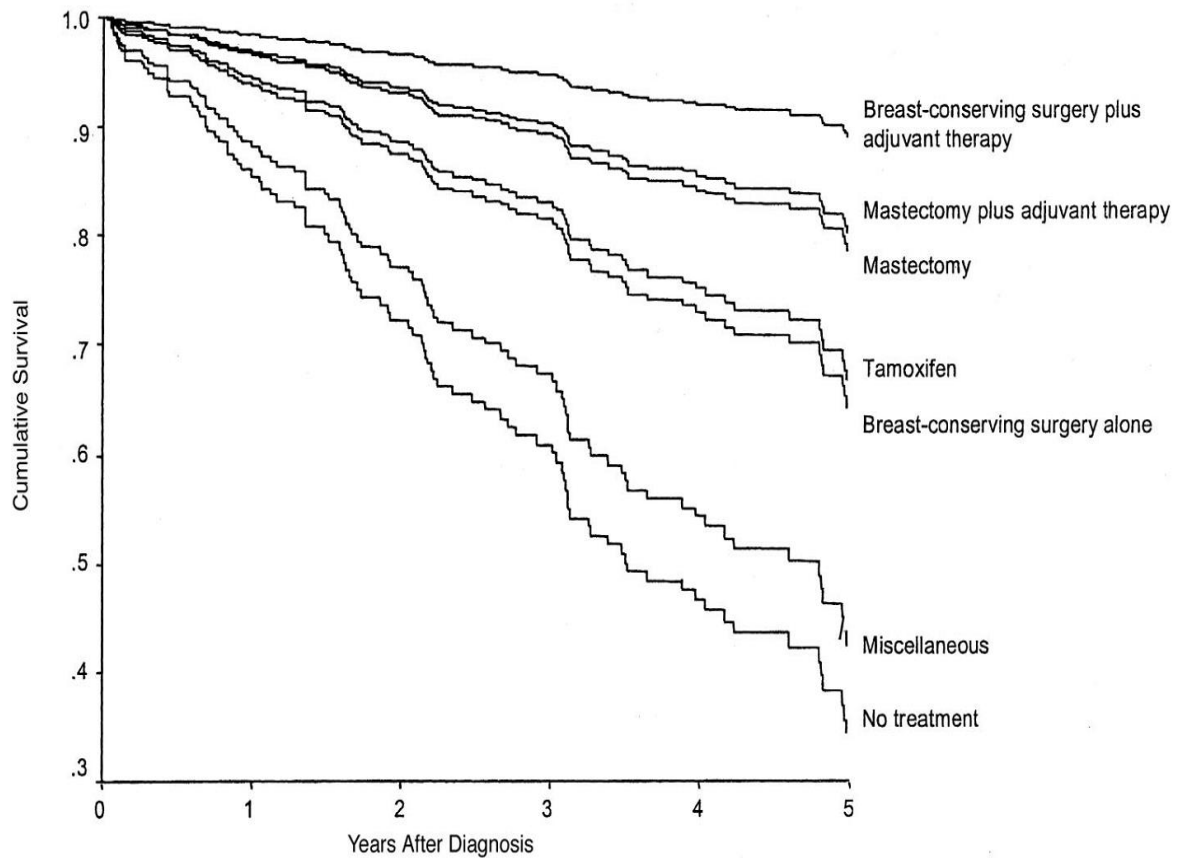


Fig. 20 : La survie à 5 ans des patientes de 80 ans en fonction du traitement (Bouchardy)

Dans la série de Giordano et al (61) qui a analysé la conformité aux recommandations des traitements proposés aux femmes âgées (la chirurgie, la chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie adjuvante et la radiothérapie postopératoire) ; il a été retrouvé que le taux de conformité aux traitements est significativement plus bas chez les femmes âgées de plus de 75 ans en comparaison avec les femmes plus jeunes (la chirurgie ($p < 0,001$), la chimiothérapie adjuvante ($p < 0,001$), l'hormonothérapie adjuvante ($p < 0,001$) et la radiothérapie postopératoire ($p = 0,03$)) (61).

L'âge ne doit jamais être un facteur limitant d'une prise en charge optimale surtout que souvent les patients âgés préfèrent être traité de la même façon que ceux plus jeunes.

Cela a été confirmé dans une étude en 1996 qui a interrogé des personnes âgées de 70 ans et plus atteintes de cancer du sein sur leur souhait d'être traité de façon optimale ou non.

La majorité a exprimé son souhait de bénéficier d'un traitement le plus complet possible et seule une minorité envisageaient la mise en route de traitements « allégés », ou en dessous des traitements standards, ou encore le fait d'abandonner leur autorité quant à leur prise en charge (62).

XII.3.8.2 L'évaluation oncogériatrique :

C'est une procédure diagnostique multidimensionnelle et pluridisciplinaire du sujet âgé qui permet d'identifier l'ensemble des problèmes médicaux fonctionnels, psycho-sociaux et les fragilités gériatriques des sujets âgés. Ces données doivent être intégrées dans le projet de prise en charge de la pathologie cancéreuse.

Cette évaluation permet de guider les thérapeutiques en fournissant une plateforme complète et solide pour lancer le projet multidisciplinaire de traitement.

Grace à cette évaluation nous pouvons apprécier l'âge fonctionnel du patient et son pronostic individuel. Les médecins référents doivent recourir aux résultats fournis par les gériatres afin d'adapter le traitement en fonction de ces résultats et cela se fait dans le cadre de la RCP.

L'évaluation gériatrique permet généralement d'identifier et scorer les comorbidités, les troubles cognitifs, psychosociaux, nutritionnels et de les prendre en charge ce qui se traduira certainement par une amélioration de la conformité, la tolérabilité du traitement, la qualité de vie et la survie

L'un des axes principaux de l'évaluation gériatrique est de définir la fonction physique de la patiente en déterminant son état fonctionnel et sa capacité à effectuer des tâches quotidiennes.

L'une des grandes limites du traitement est la fréquence des comorbidités qu'on doit identifier et prendre en charge afin de permettre le traitement le plus complet possible.

Les comorbidités augmentent considérablement avec l'âge ; par exemple, un patient de 70 ans a une moyenne de deux ou trois comorbidités. Ceci est important car des comorbidités communes telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), le diabète et l'hypertension artérielle peuvent tous indépendamment raccourcir l'espérance de vie. Les patients de plus de 80 ans ont une moyenne de cinq autres maladies importantes affectant la survie.

Une analyse des comorbidités chez les personnes âgées a été faite sur 4516 patientes âgées de ≥ 70 ans ; la notation a été basé sur la capacité de se baigner, faire du shopping, marcher plusieurs blocs, ou pousser ou tirer un objet.

L'étude a démontré que le taux de mortalité à 2 ans a été plus important chez les personnes présentant un degré élevé de perte fonctionnelle par rapport à celles avec une excellente fonction (Fig 21) (63).

Une autre analyse des données SEER a évalué la cause de décès chez les femmes atteintes d'un cancer âgés de ≥ 70 ans tous stades confondus.

Il s'est avéré dans cette étude que les femmes avec des comorbidités tels que la MPOC, le diabète, accident vasculaire cérébral, ou d'une maladie cardiaque ont le plus de risque de mortalité (Fig.22) (64).

Il est connu que les patientes âgées présentent généralement des signes de dénutrition qui peuvent conduire à la perte de la masse musculaire et une baisse de la performance du système immunitaire ce qui va se répercuter certainement sur le déroulement du traitement et peut même réduire la survie des malades.

Le vieillissement est généralement associé à des troubles cognitifs qui rendent la communication difficile avec le malade et qui peuvent donc entraver le traitement.

L'isolement, la dépendance et la baisse des revenus sont souvent présent dans la vie des seniors ; le soutien psychosocial est capital pour ces malades afin de les aider à surmonter les difficultés de traitement (63).

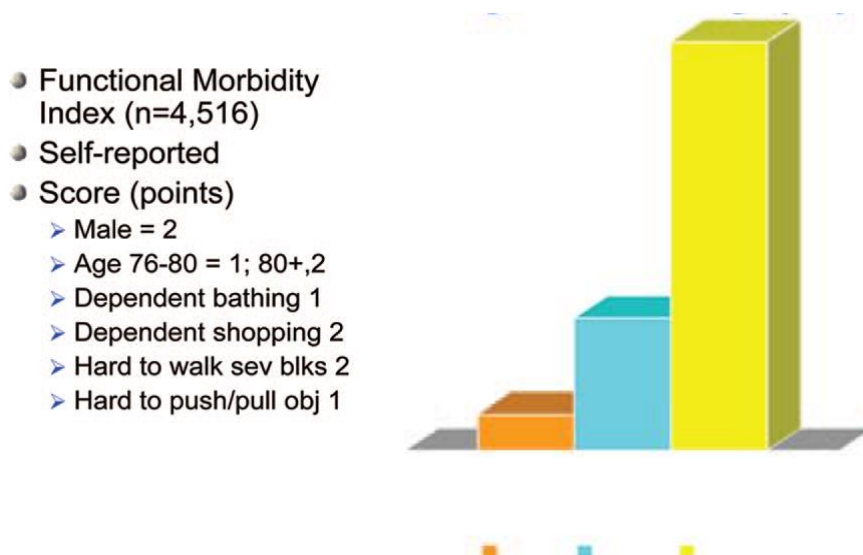


Fig. 21 : Fonction physique et survie chez des malades de plus de 70 ans. D'après hyman et al

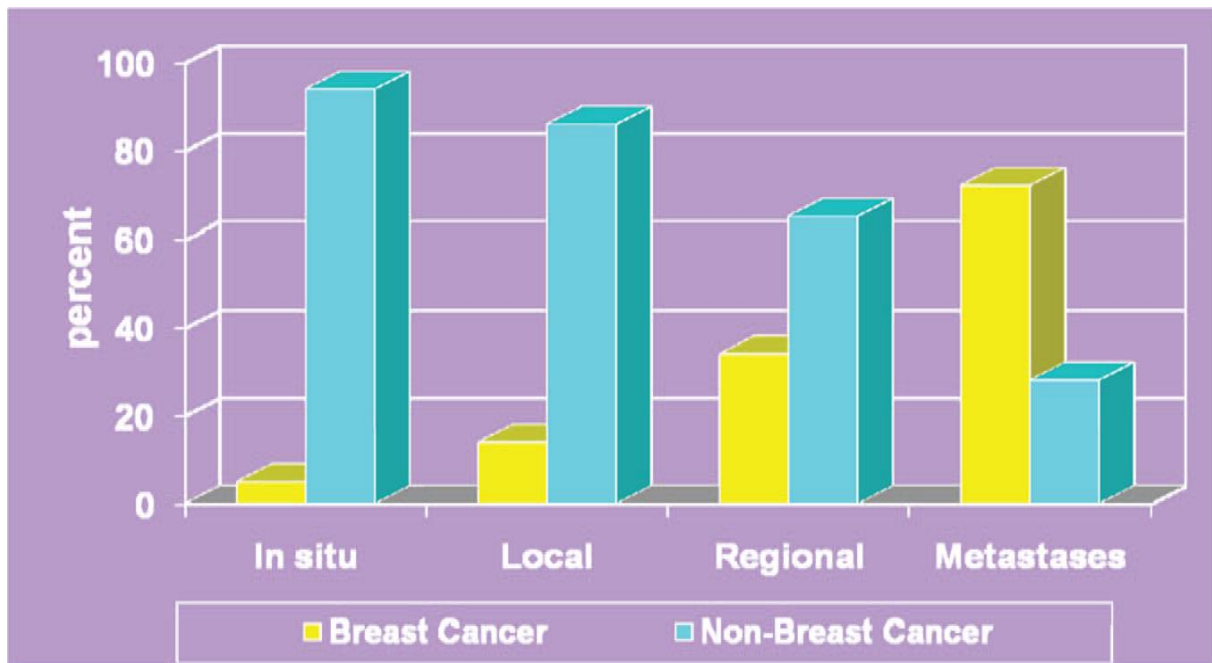


Fig. 22 : Cause du décès après environ 28 ans de suivi : femmes blanches âgées de 70 ans atteintes d'un cancer du sein (395 000 patientes 1973-2000). D'après schairer et al

Actuellement ; des études scientifiques évaluent des marqueurs moléculaires de vieillissement qui permettront de prédire la probabilité de rencontrer une myélosuppression ou d'autres problèmes. Par exemple ; le p16, un faible gène suppresseur de tumeur.

On a découvert que l'expression de ce gène se multiplie 10 fois entre les âges de 20 et 80 ans et est associée à la sénescence cellulaire dans presque tous les systèmes d'organes. Dans le futur on pourra donc par de simples prélèvements sanguins prédire des complications des traitements du cancer notamment les traitements systémiques ce qui permet un meilleur management de la maladie cancéreuse chez les personnes âgées.

XII.3.8.2.1 Outils de l'évaluation gériatrique (cf annexe 4) :

XII.3.8.3 Démarche clinique :

XII.3.8.3.1 Etape de criblage ("screening") :

Permet d'identifier parmi les sujets âgés atteints de cancer, ceux devant bénéficier de la procédure d'évaluation gériatrique approfondie. Les outils de dépistage de la fragilité les plus utilisés sont le G8 (annexe 5) et le Vulnérable Elder Survey-13 (VES 13, annexe 6). Une équipe française a validé un autre outil, le Filtre oncogériatrique (FOG).

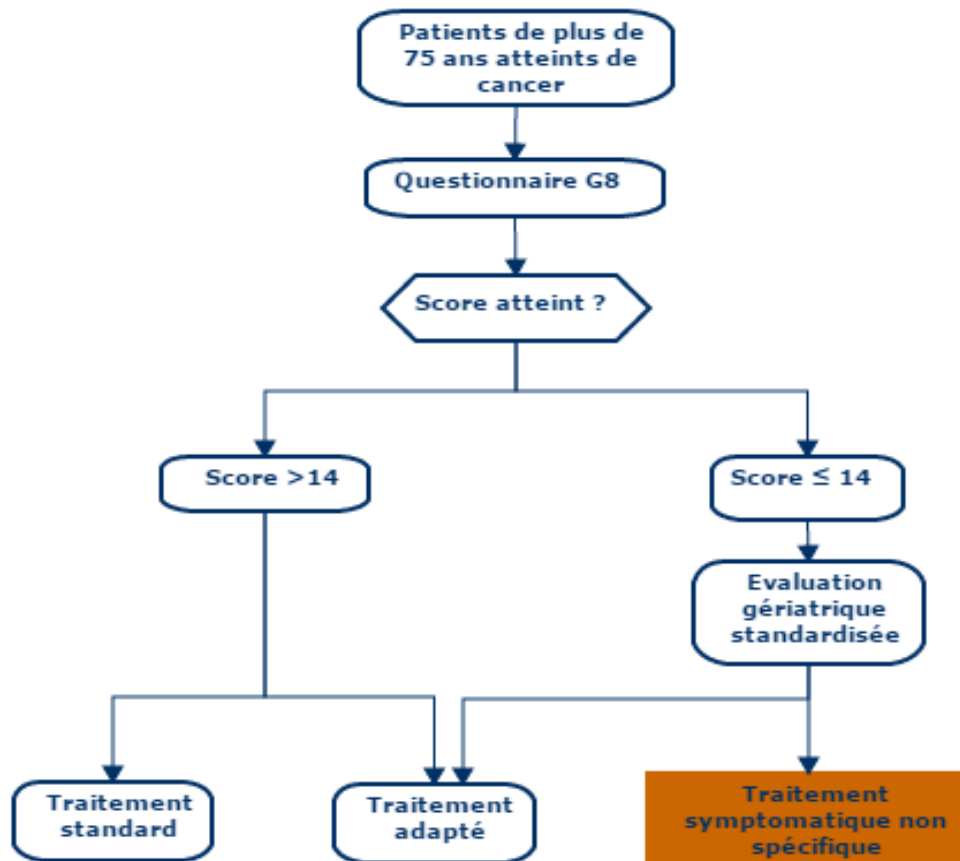


Fig. 23 : Etape de criblage ("screening") questionnaire G8

XII.3.8.4 Stratégies thérapeutiques :

XII.3.8.4.1 Chirurgie :

La chirurgie reste l'arme principale dans le traitement du cancer du sein et cela quel que soit l'âge de la patiente, la mortalité liée à la chirurgie du cancer du sein est faible.

En raison des spécificités de cette catégorie d'âge, il a été proposé une autre technique à la place de la chirurgie conventionnelle ; c'est la chirurgie ambulatoire ou même la chirurgie sous anesthésie locale surtout si le soutien de la famille est présent.

La fréquence des comorbidités notamment cardiovasculaires et l'espérance de vie limitée réduisent la possibilité d'opérer les patientes.

L'hormonosensibilité élevée des tumeurs du sein chez la femme âgée a fourni une alternative à la chirurgie ; c'est l'hormonothérapie première qui est considérée comme une option de traitement raisonnable surtout pour les personnes très âgées.

Plusieurs études ont été menées pour comparer l'hormonothérapie à la chirurgie chez la femme âgée (65) (Tableau 12).

En effet ; les études menées par Robertson et Gazet (66,67) comparant le tamoxifène à la chirurgie chez la femme âgée ont montré un meilleur contrôle locorégional en faveur du groupe chirurgie mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Cependant, il n'y avait pas d'avantage sur la survie dans les 2 groupes.

L'étude Greta a comparé le tamoxifène comme traitement principal du cancer du sein opérable avec une chirurgie suivie de tamoxifène en adjuvant chez les femmes de plus de 70 ans et qui n'a montré aucune différence en termes de survie (68).

En 2007 ; une revue Cochrane menée par Hind et coll a évalué l'efficacité clinique de l'hormonothérapie seul dans le cancer du sein opérable chez les femmes âgées de 70 ans ou plus ; cette étude n'a pas montré de différence significative en termes de mortalité, cependant on a démontré une amélioration de la survie sans progression en faveur de la chirurgie (69).

Même si la chirurgie semble être bien meilleure en termes de contrôle locale ; le recours à l'hormonothérapie première paraît une alternative intéressante chez les femmes âgées présentant des contraindications à la chirurgie (69).

Pour les inhibiteurs de l'aromatase il est connu qu'ils sont efficaces chez la femme âgée.

En situation néoadjuvante on a montré de meilleurs taux de réponse que le tamoxifène chez les patientes.

Tableau 12 : Résumé des différentes études comparant la chirurgie ± hormonothérapie chez les femmes âgées. D'après Elomrani et al (65).

Etude	Conception	PFS	OS
Gazet et al	chirurgie vs tamoxifen	60% vs 70%	28% vs 33%
Robertson et al	chirurgie vs tamoxifen	86,1% vs 86,3%	43% vs 42,4%
Mustacchi et al (GRETA)	chirurgie plus radiotherapy plus tamoxifen vs tamoxifen only		70.9 mois vs 71,2 mois

PFS : progression free Survival, OS : Overall Survival

XII.3.8.4.1.1 Traitement conservateur du sein :

Les études cliniques ont démontré que le traitement conservateur a une efficacité similaire à la mastectomie, il est actuellement recommandé surtout dans les stades précoces quel que soit l'âge de la patiente.

De grandes études randomisées ont clairement montré que, les bénéfices dans la survie sans maladie ou la survie globale étaient similaires entre les deux approches, bien qu'une augmentation significative des récurrences ait été vu dans le groupe traitement conservateur, en particulier chez les patientes plus jeunes.

Le peu d'études sur le traitement conservateur incluant des femmes âgées de plus de 70 ans rend l'application de ces résultats difficile ; néanmoins certaines d'entre elles ont rapporté une meilleure qualité de vie associée au traitement conservateur et que la plupart des personnes âgées le préfèrent. Ces dernières années on enregistre plus de femmes âgées candidates à un traitement conservateur suite à leur demande, cependant ce traitement reste toujours moins utilisé par rapport à la femme jeune (62).

XII.3.8.4.1.2 Chirurgie axillaire :

Le curage axillaire fait partie du traitement carcinologique du cancer du sein dans la mesure où l'envahissement ganglionnaire représente un facteur pronostic majeur.

Son impact sur la survie des patientes (surtout âgées) est toujours débattu et les résultats des études sont divergeant.

Dans l'essai prospectif randomisé Z11 mené par l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG, Durham, Caroline du Nord, États-Unis) et qui a comparé le curage ganglionnaire vs pas de chirurgie axillaire chez les femmes atteintes de cancer du sein infiltrant T1 et T2 et 1-2 ganglions lymphatiques sentinelles, tous subissant une tumorectomie et une irradiation totale du sein ; aucune différence significative n'a été trouvée en terme de récurrence locorégionale, après un suivi médian de 6,3 ans. Le risque de récurrence du cancer dans les ganglions lymphatiques était de 0,4% dans les groupes opérés et de 0,9% dans les groupes sans curage, avec moins de morbidité. Il n'y avait pas de différence de survie entre les deux groupes (71).

L'une des raisons qui freine le recours au curage c'est qu'il représente une cause de morbidité importante chez la femme âgée (lymphœdème, paresthésies, capsulites rétractiles, etc.) et peut aggraver une invalidité préexistante.

A la lumière de tout cela et afin de réduire le nombre de patientes subissant un curage axillaire, il est important d'explorer l'air axillaire en pré opératoire par un examen clinique et une échographie avec réalisation d'une cytoponction en cas de ganglions trouvés.

Lorsque négatif, la technique des ganglions lymphatiques sentinelles semble être une option prometteuse pour définir le statut ganglionnaire de la patiente.

Selon la SIOG, la biopsie des GS est une alternative sûre au curage ganglionnaire axillaire. Elle est indiquée chez les patientes âgées dont la taille de la tumeur est inférieure à 2-3 cm et présentant aucun signe clinique d'atteinte axillaire. Néanmoins, il existe une controverse envers la nécessité d'un curage ganglionnaire axillaire après une biopsie du ganglion sentinelle positive (70).

XII.3.8.4.2 La radiothérapie :

La radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de présence de certains facteurs de mauvais pronostic.

Sa place chez la femme âgée doit être discuté après une évaluation gériatrique dans le cadre d'une RCP afin d'éviter soit le sur-traitement chez les malades avec des comorbidités importantes ayant des difficultés de déplacement ou des contraintes géographiques importantes ou le sous traitement en cas de tumeurs agressives chez des patientes en bon état général global et avec une longue espérance de vie.

Selon la SIOG ; l'âge n'est pas un facteur limitant chez les personnes âgées (70).

-Après une chirurgie mammaire conservatrice

La radiothérapie après traitement conservateur diminue le risque de récurrence locale à 5 ans et permet un contrôle local de l'ordre de 95% chez la femme de 70 ans et plus.

Elle est difficilement réalisable en raison de la longueur de sa durée (5 semaines) en tenant compte le statut particulier des femmes âgées (fréquence de comorbidités, dépendances, difficultés de déplacement, etc...) (72).

En effet ; plusieurs études ont comparé le tamoxifène (ou l'anastrozole) à la radiothérapie après chirurgie conservatrice pour des tumeurs à bas risque (T1N0, RH+).

Les résultats en termes de récurrences locorégionales sont hautement significatifs en faveur de la radiothérapie (tableau 13).

Son impact sur la survie globale n'est pas démontré ; cela est plutôt corrélée à la comorbidité, au vieillissement, ou à la survenue de métastases à distance de la rechute locale.

Selon les recommandations de la SIOG ; La radiothérapie après une chirurgie mammaire conservatrice associée à un traitement adjuvant systémique diminue le risque de rechute locale de 5 ans (70).

Tableau 13 : Essais randomisés comparant le tamoxifène ou l'anastrozole à la radiothérapie après chirurgie conservatrice. D'après Kirova Y et al (72).

Etude	Suivi (mois)	Groupe	Âge	Récidive locale
Potter et al	54	Chirurgie conservatrice + tamoxifène / anastrozole : 414	> 50	5,1
		Chirurgie conservatrice + radiothérapie + tamoxifène/ anastrozole : 417		0,4
Fyles et al	66	Chirurgie conservatrice + tamoxifène : 383	> 50	7,7
		Chirurgie conservatrice + radiothérapie + tamoxifène : 386		0,6
Hughes et al	60	Chirurgie conservatrice + tamoxifène : 319	> 70	5
		Chirurgie conservatrice + radiothérapie + tamoxifène : 317		0,6

-Radiothérapie post mastectomie

Selon Smith et al (74) dans une analyse rétrospective, la radiothérapie postmastectomie était associée à une amélioration de la survie chez les femmes âgées à risque élevé (T3/T4 et / ou N2/3).

Il n'y a pas pour le moment d'étude prospective évaluant l'effet de la radiothérapie après traitement radical chez la femme âgée ; cependant l'essai SUPREMO est en cours, sans limite supérieure d'âge chez les patientes présentant un risque intermédiaire de récurrence locorégionale, soit 1-3 ganglions positifs (N1) ou T2 avec des facteurs de risque supplémentaires, c'est-à-dire histologie de grade 3 et/ou envahissement lymphovasculaire (75).

Selon les recommandations de la SIOG, on peut noter que la radiothérapie après mastectomie est indiquée si les patientes ont plus de quatre ganglions envahis ou une tumeur T3/T4.

Pour les patientes atteintes de tumeurs T1/T2 avec 1 à 3 ganglions positifs, la SIOG recommande la radiothérapie post-mastectomie en routine (70).

-Radiothérapie hypofractionnée

Cette technique permet de réduire la durée de traitement et trouve parfaitement sa place chez la femme âgée surtout en difficulté de déplacement, elle a montré son efficacité par rapport à la radiothérapie normofractionnée.

Deux études prospectives ont confirmé cela, en effet ; l'étude britannique START (76,77) et une étude canadienne randomisée (78) ont prospectivement validé deux schémas hypofractionnés délivrant respectivement 41,6 Gy en 13 fractions et 42,5 Gy en 16 fractions.

Les résultats n'ont pas montré de différence significative en termes de rechute locorégionale à 10 ans entre la radiothérapie standard et la radiothérapie hypofractionnée.

La toxicité était significativement moins fréquente dans le groupe traité par hypofractionnement au cours de l'essai START.

Courdi a rapporté les résultats à long terme de l'association hormonothérapie et radiothérapie hypofractionnée et l'a considéré comme bonne alternative à la chirurgie chez les patientes âgées non opérables et en cas de refus de subir une chirurgie (79).

-Irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS)

Elle consiste en une irradiation d'une seule partie du sein, c'est-à-dire de traiter exclusivement le lit de tumorectomie. Cette irradiation peut être hypofractionnée et accélérée, elle est de courte durée (quelques heures à 5 jours de traitement) sans sur-risque de récurrence locale, elle est indiquée dans les stades précoces et elle est actuellement considérée comme une nouvelle alternative possible et acceptable chez les femmes âgées de plus de 70 ans.

XII.3.8.4.3 Traitement systémique :

Les indications des différents traitements systémiques dérivent des données du cancer du sein de la population générale tout en prenant en considération les caractéristiques histopronostiques de la tumeur.

XII.3.8.4.3.1 Thérapie néoadjuvante :

Le traitement néo adjuvant est indiqué en cas de tumeur localement avancé afin de réduire la masse tumorale et permettre une chirurgie ou dans certains cas permettre un traitement conservateur.

Les données spécifiques chez les patientes âgées font défaut.

Il est connu que le cancer du sein chez la femme âgée est très hormonosensible et donc une hormonothérapie première peut s'avérer efficace surtout que ce traitement est bien

accepté par les malades en raison de sa simplicité et son profil de tolérance acceptable. Les inhibiteurs de l'aromatase sont meilleurs que tamoxifène en termes de PFS.

Même s'il y'avait plusieurs essais thérapeutiques qui ont évalué l'efficacité de l'hormonothérapie néoadjuvante chez la femme âgée ; il n'y a toujours pas de lignes directrices bien définies pour aider à la sélection des patientes pour en bénéficier.

Dans la base de données Cochrane l'examen systématique des essais randomisés comparant l'hormonothérapie première versus chirurgie (avec ou sans traitement hormonal adjuvant) chez les femmes de 70 ans et plus ayant un cancer du sein, la survie globale n'était pas significativement différente chez les femmes traitées par chirurgie ou hormonothérapie, cependant la chirurgie a bien améliorée la survie sans progression (PFS).

Les mêmes résultats ont été rapporté dans une autre revue Cochrane (2007) qui ont démontré un avantage pour la chirurgie en termes de contrôle de la maladie et un bénéfice de survie chez les patientes dont l'espérance de vie est estimée à 5 ans ou plus (69,80).

Au vu de ces résultats il est admis actuellement que l'hormonothérapie première peut être indiqué chez des patientes avec espérance de vie limitée et qui ne sont pas candidates à la chirurgie.

Néanmoins ; le recours à la chimiothérapie néoadjuvante seule ou avec le traitement ciblant HER2 devrait être envisagé dans les tumeurs triple négatifs ou HER2-positive.

XII.3.8.4.3.2 Thérapie adjuvante :

a) Hormonothérapie adjuvante :

L'hormonothérapie adjuvante est un traitement de référence pour les femmes ménopausées avec un cancer du sein hormonosensible, pour la femme âgée ; peu de données sont disponible raison de la rareté d'essais cliniques dédiés aux femmes de plus de 70 ans.

La méta-analyse du Groupe (EBCTCG) a confirmé l'efficacité du tamoxifène en termes de réduction du taux de rechute (28%) et de mortalité (21%) chez les femmes de 70 ans et plus.

Néanmoins, il est important de noter que parmi les patientes incluses (3700) : il n'y avait que 726 femmes âgées de plus de 70 ans ayant reçu du tamoxifène sur 2 ans, avec une réduction du risque annuel de rechute de $42\% \pm 8\%$ et 186 patientes pendant 5 ans, réduisant le risque annuel de rechute de $54\% \pm 13$ (81).

Une autre méta-analyse par le EBCTCG a montré que 5 ans de tamoxifène réduit le taux de mortalité annuel de 31%, indépendamment de l'âge, par rapport au placebo (70).

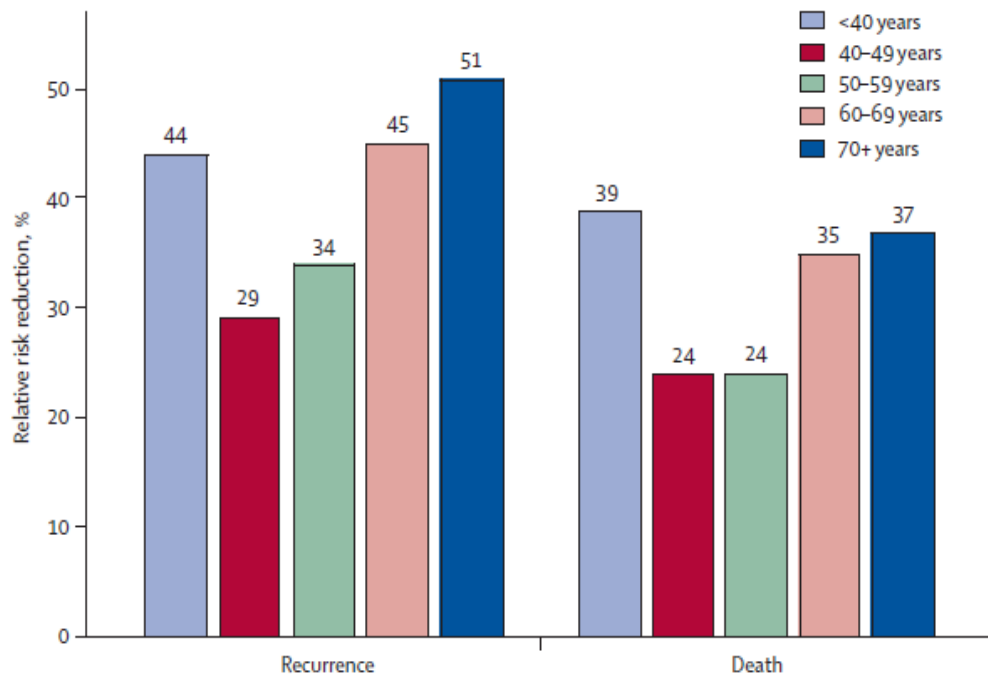


Fig. 24 : Réduction relative de la récurrence et de la mortalité par groupe d'âge avec le tamoxifène en adjuvant vs pas de traitement hormonal. D'après Hans wildiers et al

Deux grandes études ont évalué l'efficacité des anti aromatasés en comparaison avec le tamoxifène en adjuvant.

The Breast International Group (BIG, Bruxelles, Belgique) 1-98 est une étude randomisée de phase III en double aveugle comparant quatre protocoles de traitement hormonal sur 5 ans chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonosensible (groupe 1 : létrozole uniquement, groupe 2 : létrozole suivi de tamoxifène, groupe 3 : tamoxifène seul, groupe 4 : tamoxifène suivi de létrozole). À 5 ans, le taux de survie sans maladie a atteint 84% dans le groupe létrozole et 81,4% dans le groupe tamoxifène. Les complications, incluant les complications thromboemboliques veineuses, les cancers de l'endomètre et les saignements vaginaux, étaient plus fréquentes dans le groupe tamoxifène. En revanche, les femmes recevant du létrozole ont souffert d'hypercholestérolémie, d'événements cardiaques et de fractures osseuses (82).

L'anastrozole a été comparé au tamoxifène chez les femmes de plus de 65 ans dans l'étude ATAC ;27% des patientes avaient un âge supérieur à 70 ans.

L'étude ATAC a révélé un bénéfice en faveur de l'anastrozole en réduisant la récurrence à 9,7% dans les bras anastrozole contre 12,5% dans les bras tamoxifène à 5 ans, mais aucun effet de survie globale était noté. Dans l'analyse du sous-groupe, l'avantage de l'anastrozole était principalement observé chez les patientes n'ayant reçu aucune chimiothérapie adjuvante

et chez celles ayant une atteinte ganglionnaire, alors que dans l'étude BIG 1-98, le létrozole était plus bénéfique chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie et celles avec des métastases ganglionnaires (83).

b) Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie a montré son efficacité en adjuvant en améliorant les taux de survie et en réduisant le risque de récurrence et ce quel que soit l'âge de la patiente ; cela a été confirmé dans la méta-analyse EBCTCG des essais randomisés réalisés avant 1995 qui a montré des avantages substantiels de la chimiothérapie adjuvante chez les femmes ménopausées dans tous les groupes d'âge, par rapport à l'absence de chimiothérapie (84).

Dans cette étude on a remarqué que l'efficacité de la chimiothérapie est plus évidente chez la femme jeune (< 50 ans) (Fig.25), au-delà le gain était le même quel que soit l'âge (50-70 ans, plus de 70 ans) avec des différences non significatives en raison du nombre faible des inclusions.

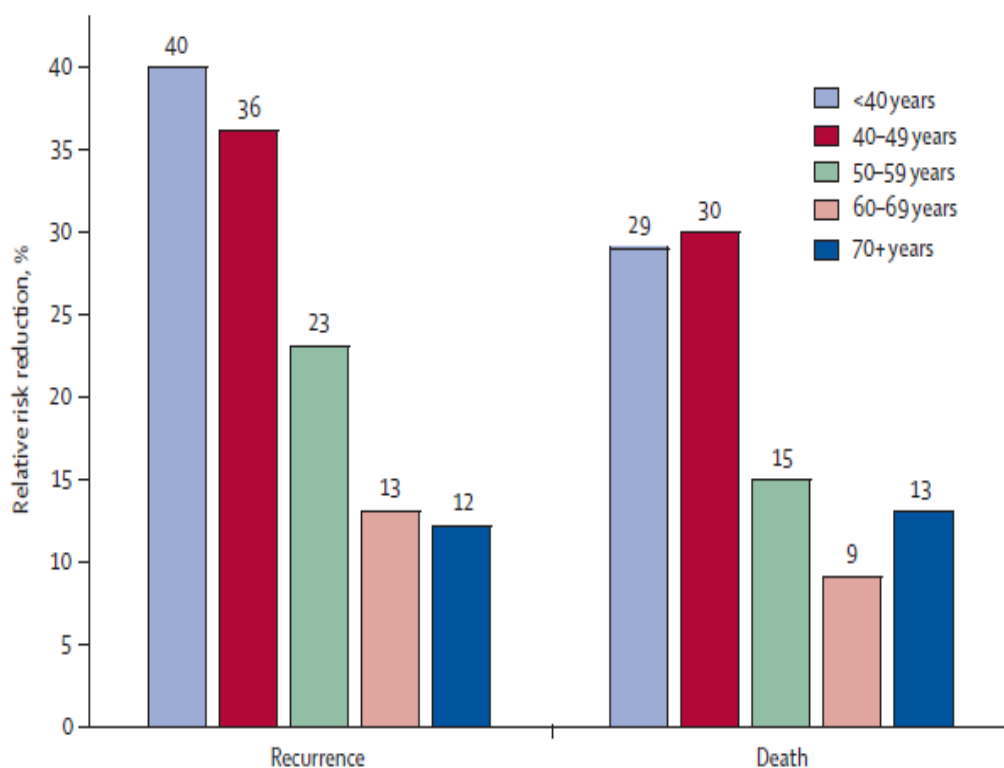


Fig. 25 : Taux de récurrence relative et de réduction de la mortalité par groupe d'âge avec polychimiothérapie adjuvante vs sans chimiothérapie (méta-analyse EBCTCG)

Les femmes âgées sont souvent exclues des essais cliniques, ceci est la raison d'une absence de recommandations claires concernant le rôle de la chimiothérapie adjuvante chez la femme âgée. Le plus grand défi donc est d'équilibrer le rapport bénéfice/risque.

Les cancers de sein chez la femme âgée sont généralement moins agressifs que ceux de la femme plus jeune, la majorité des femmes âgées de 70 ans et plus sont RH positifs et HER2 négatifs, c'est cette hormonosensibilité qui peut être la cause d'une diminution de la chimiosensibilité et par conséquent l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante n'est pas garantie.

La décision donc doit être prise en tenant compte de l'espérance de vie, le pronostic du cancer et de la réduction estimée du risque de récurrence et de mortalité spécifique, dans le cadre de la RCP et après une évaluation gériatrique.

Des programmes informatiques de traitement adjuvant ont été développés dans le but d'aider les oncologues à estimer le risque de rechute, la survie sans progression et la survie globale à 10 ans ; cela se fait par l'analyse par ces programmes des facteurs pronostiques et de sortir avec des présomptions sur la survie et le risque de récurrence de la maladie.

Il y a plusieurs points qui doivent être pris en considération en ce qui concerne la chimiothérapie chez la femme âgée.

Premièrement, la fréquence des comorbidités qui peuvent constituer une barrière à ce traitement.

Deuxièmement, les résultats de la réduction du risque de rechute et de la mortalité ne sont pas au niveau de ceux obtenus chez la femme jeune.

Troisièmement : l'un des plus grands obstacles est la toxicité de la chimiothérapie adjuvante qui est plus élevée chez la femme âgée.

En effet, dans une revue rétrospective de quatre essais randomisés (CALGB) les patientes âgées présentaient une mortalité liée à la chimiothérapie plus élevée (1,5% des patientes âgées de 65 ans et plus) et l'incidence de la mortalité liée au traitement a augmenté linéairement avec l'âge ; la polychimiothérapie adjuvante a des effets toxiques substantiels (environ 60% - 70% de grade 3 ou 4) de plus en plus de toxicité hématologique de grade 4, plus d'arrêt de traitement et plus de leucémie myéloïde aiguë / syndrome myéodysplasique (1,8%).

L'âge est un facteur de risque de myéodysplasie et de leucémie myéloïde aiguë après une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline.

Récemment, le phénomène de «chemobrain» (trouble cognitif à long terme induit par la chimiothérapie) a été décrit et associé à une altération de la qualité de vie et de la fonctionnalité. (85).

L'autre barrière à la thérapie adjuvante est la faisabilité de la chimiothérapie chez les personnes âgées.

En effet, comme indiqué ci-dessus, les chimiothérapies standard prescrites aux patientes jeunes, comme le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracile (CMF), entraînent des toxicités de grade 3 (hématologiques, les muqueuses...) et davantage de réductions de dose.

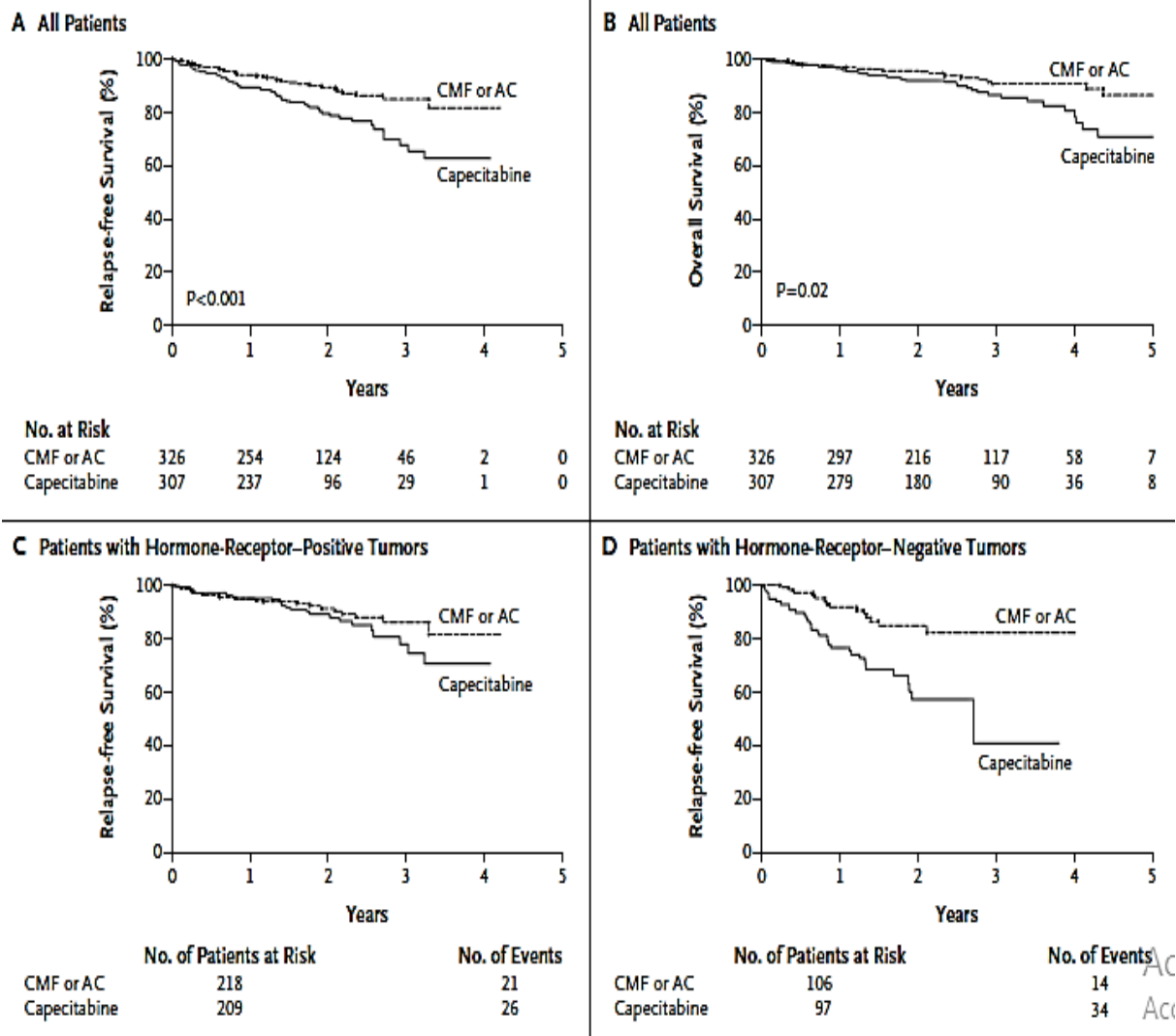
Il est connu que la chimiothérapie adjuvante est plus efficace dans les cancers du sein RH négatif quel que soit le statut pN son rôle dans les RH positif reste controversé.

Le groupe GERICO (Groupe Français d'Oncologie Gériatrique) a développé un essai pour évaluer le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en termes de survie globale chez les patientes âgées de plus de 70 ans, atteintes de cancer du sein HER2-négatif pN0 ou pN positive, RH positif et avec un indice de qualité génomique élevé évalué par la réaction en chaîne de la polymérase de la transcriptase inverse (identifiant ClinicalTrials.gov NCT01564056) (86).

La toxicité de la chimiothérapie peut être importante chez la femme âgée et le risque d'arrêt de traitement n'est pas négligeable, de ce fait les patientes doivent être informé sur les modalités de traitement et les complications possibles et leur participation dans la prise de décision est impérative.

L'étude CALGB 49907 a comparé les protocoles chimiothérapie adjuvante standard avec CMF ou doxorubicine plus cyclophosphamide vs capécitabine.

Le CMF et le AC était supérieure à la capécitabine seule chez les patients de plus de 65 ans (87) (Fig.26).



La survie sans récurrence (Panel A) et la survie globale (Panel B) pour tous les patients.

Le panel C : la survie sans rechute chez les patientes RH+, le panel D : la survie sans rechute chez les patientes RH-

Fig. 26 : Estimations de la survie sans récurrence et survie globale selon le groupe de traitement

Les anthracyclines représentent une molécule de base dans le traitement du cancer du sein en adjuvant ; cependant, chez la femme âgée, le risque d'être diagnostiqué avec une insuffisance cardiaque congestive est augmenté. À cet égard, la Société internationale d'oncologie gériatrique recommande l'utilisation de formulations d'anthracyclines liposomales.

Dans une étude multicentrique menée par le groupe GERICO, il a été rapporté que la chimiothérapie à base de doxorubicine liposomale non pégylée dans le cancer du sein RH négatif est faisable mais avec un certain impact sur la vie sociale ; cependant, l'autonomie était préservée et la toxicité était acceptable (88).

Pour pallier à ce problème, plusieurs essais ont été menés pour évaluer l'efficacité du protocole docétaxel plus cyclophosphamide (TC) en adjuvant (85).

En effet ; le Docetaxel plus cyclophosphamide a été comparé à doxorubicine plus cyclophosphamide chez les patientes âgées de 65-74 ans, le TC était supérieur au protocole AC en termes de DFS et OS, cependant, ce protocole se caractérise par des taux plus élevés de neutropénie fébrile chez les femmes âgées (85).

Romieu a mené un essai de phase deux qui évalué le protocole FEC chez les patientes âgées de 65 à 77 ans avec un cancer du sein à haut risque et qui est avéré efficace (89).

En conclusion, les chimiothérapies possibles sont le CMF (avec précautions), les anthracyclines plus le cyclophosphamide avec une préférence pour les anthracyclines liposomales et le docétaxel plus le cyclophosphamide. La capécitabine seule n'est pas recommandée. La prophylaxie primaire avec les facteurs de croissance devrait être discutée avant de commencer la chimiothérapie adjuvante.

Selon la SIOG, En l'absence de contre-indications cardiaques, quatre cures de traitement aux anthracyclines sont généralement préférables au CMF. Les taxanes peuvent remplacer les anthracyclines, plutôt que d'être ajoutés. Le docétaxel et le cyclophosphamide ou CMF peuvent remplacer les anthracyclines chez les patients à risque cardiaque (70).

c) Trastuzumab en adjuvant :

Il est difficile d'estimer l'efficacité et la tolérance du trastuzumab en adjuvant chez la femme âgée en raison des faibles inclusions dans les essais cliniques.

En effet ; dans l'étude pivot HERA, par exemple, seulement 16% des patientes étaient âgées de ≥ 60 ans (90).

Néanmoins ; certaines analyses rétrospectives ont été faites dans ce sens.

Une analyse de Cochrane a essayé de juger l'efficacité du trastuzumab selon l'âge en combinant les données de HERA et l'analyse conjointe du NCCTG N9831 et du NSABP B-31. Les auteurs ont trouvé que l'âge supérieur à 60 ans était associée à une très faible tendance à la diminution des avantages du traitement (rapport de risque relatif [HR] = 1,14 ; Intervalle de confiance à 95% [IC], 0,63-2,09). Il y avait une hétérogénéité significative entre les essais, avec un HR relatif de 0,82 dans les études NCCTG N9831 et NSABP B-31 par rapport à un HR relatif de 1,52 dans HERA.

Ces résultats étaient confirmés dans une étude observationnelle prospective allemande qui a inclus 1014 patientes âgées de plus de 65 ans traitées par le trastuzumab ou les patientes

âgées ne présentaient pas de survie sans rechute inférieure à celle des patientes plus jeunes ajusté en fonction d'autres facteurs pronostiques pertinents (HR = 1,01 par an, p= 0,24) (91).

Le risque de cardiotoxicité du trastuzumab est également difficile à définir chez les personnes âgées ; les résultats des auteurs sont divergents.

La mise à jour de cinq ans du NSABP B-31 (AC+paclitaxel vs AC+paclitaxel + trastuzumab) dans le cancer her2 +,pN+ a identifié l'âge comme facteur de risque d'insuffisance cardiaque chez les patientes traitées par le trastuzumab dans la mesure où le risque a augmenté de 5,1% (50-59 ans) à 5,4% (≥ 60 ans) (92) ; cependant dans l'essai HERA, aucune association entre l'augmentation de l'âge et les paramètres cardiaques (90) ; la limite de ces études était toujours le petit nombre de patients âgés inscrits.

En conclusion ; l'âge ne doit pas constituer une limite pour indiquer le trastuzumab chez la femme âgée à condition d'une évaluation prudente des risques et une surveillance cardiaque dans le cadre d'une évaluation gériatrique.

Des schémas ne contenant pas d'anthracycline ont été proposés en particulier chez les femmes présentant des cancers moins agressifs mais avec un risque élevé d'événements cardiaques indésirables. Le docétaxel, carboplatine, trastuzumab (TCH) ou le paclitaxel hebdomadaire plus le trastuzumab sont associés à une cardiotoxicité plus faible.

d) Bisphosphonates et inhibiteurs de RANKL en adjuvant :

L'utilisation des bisphosphonates en adjuvant s'est avérée efficace chez la femme âgée, cela a été confirmé dans la méta-analyse EBCTCG qui a montré une réduction de la récurrence et de la mortalité chez les femmes ménopausées utilisant un bisphosphonate pendant 2 à 5 ans (93), bien que peu de patientes étaient âgées de 70 ans et plus (environ 5%), il n'y a aucune suggestion que les bisphosphonates diffèrent par leur effet selon l'âge chez les femmes ménopausées.

La même chose pour les inhibiteurs de RANKL (Denosumab) qui ont également montré leurs efficacités dans le cancer du sein en adjuvant, mais les données de mortalité et les comparaisons avec les bisphosphonates ne sont pas encore disponibles.

XII.3.8.4.3.3 Cancer du sein métastatique :

a) L'hormonothérapie :

Le cancer du sein chez la femme âgée est caractérisé par son hormonosensibilité élevée et souvent la maladie à un caractère non agressif ce qui soutient le recours à l'hormonothérapie.

Les femmes âgées devraient être traitées comme des femmes ménopausées, indépendamment de l'âge.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont supérieurs au tamoxifène et mieux tolérés.

En première ligne, l'anastrozole, létrozole et l'exémestane ont montré leur supériorité en améliorant le temps jusqu'à progression.

En deuxième ligne, le fulvestrant et l'anastrozole se sont révélés similaires en termes de survie globale.

L'avènement des inhibiteurs de la m-TOR a permis de lever la résistance à l'hormonothérapie de 1ère ligne à base d'anti aromatasés non stéroïdiens.

En effet ; dans l'essai BOLERO 2, l'ajout de l'évérolimus à l'exémestane après progression sur les inhibiteurs de l'aromatase a amélioré la SSP, les patientes traitées par évérolimus présentaient des effets indésirables (stomatite, infections, éruptions cutanées, pneumopathie et hyperglycémie) semblables à ceux observés chez les patients plus jeunes, mais avaient plus de décès en cours de traitement.

L'association létrozole-Palbociclib en première ligne a permis d'améliorer la SSP et la réponse objective (54).

L'ajout de la chimiothérapie à l'hormonothérapie a été testé dans l'étude de phase II de Bottini et al qui a comparé le létrozole plus cyclophosphamide (métronomique) versus létrozole seul. Cette association a augmenté le taux de réponse globale (71,9% chez 57 patientes assignées au hasard au létrozole et de 87,7% chez 57 patientes assignées au hasard au létrozole plus le cyclophosphamide) (94).

b) Chimiothérapie :

En situation métastatique la chimiothérapie trouve sa place chez les femmes âgées atteintes d'un cancer du sein métastatique RH négatif ou évoluant rapidement, cela se fait dans le cadre d'une RCP après un screening des malades et une évaluation gériatrique.

En raison d'une meilleure tolérance ; il est préférable d'opter pour la monothérapie et les chimiothérapies orales et hebdomadaires.

En ce qui concerne les monothérapies, tout comme la femme jeune ; les anthracyclines sont des médicaments importants ; mais la fréquence des cardiopathies de l'âge avancé (insuffisance cardiaque congestive) limite leur utilisation, il est conseillé donc de proposer la doxorubicine liposomale pégylée ; même si elle semble être mal tolérée chez les patientes très âgées et chez les patientes vulnérables (95). Capécitabine à une dose réduite de 2 000 mg / m2

et de la vinorelbine par voie intraveineuse ou orale semblent être des monochimiothérapies acceptables avec de bons rapports bénéfice / risque, à condition qu'un suivi soit suffisant (85).

L'efficacité des taxanes chez la femme âgée a été démontré dans plusieurs études qui ont montré l'efficacité et la tolérance du paclitaxel hebdomadaire (96) et du docétaxel (97) chez les patientes âgées.

Enfin, Muss et al (98) a rapporté des résultats encourageants de l'utilisation de l'éribuline chez les femmes âgées de 70 ans et plus présentant un cancer métastatique lourdement prétraité, sans impact majeure de l'âge sur la tolérance au traitement.

En ce qui concerne les polychimiothérapies et selon Dong et al (99) l'association gemcitabine et vinorelbine chez des patientes âgées traitées par anthracycline et prétraitées par un taxane a montré une activité et une bonne tolérance (taux de réponse de 33,3%, PFS 6,2 mois, SG 17,0 mois).

GERICO a évalué l'effet d'une association Capecitabine orale et de Vinorelbine chez des patientes atteintes d'un cancer avancé du sein, de la prostate ou du poumon (100). Après trois cycles, 42,9% avaient une maladie stabilisée. La conformité était excellente (68,8%). Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes étaient hématologiques (17,9%) et gastro-intestinales (7,7%).

Le traitement des patients cancéreux proche de la mort devient de plus en plus agressif au fil du temps ; l'efficacité de la chimiothérapie diminue au-delà de la 1ère ligne, par conséquent, l'avis de la patiente est très important dans la prise de décision de continuer avec la chimiothérapie et cela bien sur après information sur les bénéfices et risques potentiels.

c) Thérapie ciblée anti HER2 :

En situation métastatique le trastuzumab a montré son efficacité, cependant la principale préoccupation chez la femme âgée est sa tolérance, vu la fréquence des comorbidités notamment cardiaques, ce qui impose une évaluation pré thérapeutique rigoureuse dans le cadre d'une procédure oncogériatrique avec une surveillance stricte et continue lors de son administration.

Il a été démontré dans l'essai CLEOPATRA (population générale) que l'ajout du pertuzumab au tarstuzumab + decetaxel améliore les taux de réponse ainsi que la SG et la

SSP. Les analyses de sous-groupes, chez des patientes âgées (âge médian : 69 ans) ont été associées à un taux de réponse de 67% et un délai médian de progression de 8,7 mois et ont montré une SSP améliorée avec le pertuzumab plus le trastuzumab plus le docétaxel avec une bonne tolérance (une incidence plus élevée de diarrhée de grade 3 dans le bras pertuzumab et plus de fatigue, asthénie, perte d'appétit, vomissements et dysgueusie) (101). Le trastuzumab et le lapatinib ont également été évalués en association avec le traitement endocrinien et on a conclu un bénéfice clinique (85).

d) Thérapie anti angiogénique :

Dans les cancers du sein n'exprimant pas l'HER 2, l'ajout du Bevacizumab à la chimiothérapie en première ligne a permis une amélioration de la PFS mais aucun avantage sur la survie global et cela quel que soit l'âge de la patiente, bien que dans une moindre mesure chez les patientes âgées. Dans la méta-analyse de trois essais - E2100, AVADO et RIBBON-1 il n'y avait pas de différence de bénéfice en termes de PFS chez les patientes jeunes et âgées (< 65 ans :HR 0.62, 95% CI 0.56–0.70 ; ≥ 65 ans : HR 0.70, 0.56–0.88) (70)

Biganzoli a rapporté dans son analyse de sous-groupes de l'étude ATHENA que les femmes âgées de plus de 70 ans ayant reçu le bevacizumab plus chimiothérapie avaient plus d'effets indésirables de grade 3-4 que les femmes jeunes, en particulier l'hypertension, mais il n'y avait pas d'augmentation des événements thromboemboliques liée à l'âge (70).

e) Les bisphosphonates :

L'ostéoporose est un problème fréquent chez la femme âgée, pire encore quand elles sont atteintes de cancer du sein et traitées par des anti aromatasés. Le recours aux bisphosphonates est actuellement la meilleure solution.

Une étude a évalué l'impact de l'utilisation précoce des bisphosphonates sur 602 femmes ménopausées sous anti aromatasés (létrazole).

À un an ; la densité osseuse à la colonne lombo-sacrée était de 4,4% plus élevée que dans le groupe non traité, l'utilisation de l'acide zoledronique a aussi diminué le risque de fracture non pathologique (209), mais la fréquence des comorbidités chez les femmes âgées notamment les problèmes rénaux ainsi que la polymédication limitent leurs utilisations.

À cet égard, il pourrait y avoir un avantage pour le Denosumab chez les patientes âgées, l'hydratation adéquate est particulièrement importante pour minimiser la néphrotoxicité potentielle, mais elle est souvent négligée.

XII.3.8.4.3.4 Observance et tolérance des médicaments :

Sur le plan physiologique ; le vieillissement provoque des altérations de la pharmacocinétique ce qui va certainement affecter l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques systémiques, cela est aggravé par la fréquence des comorbidités ainsi que la polymédication ; de ce fait il est recommandé d'être très prudent dans la prescription des médicaments chez la femme âgée et l'évaluation gériatrique est plus que recommandé et pourra régler beaucoup de problèmes.

Avec l'âge ; la diminution du débit sanguin hépatique et l'altération de l'activité de métabolisation des enzymes ou des isoformes du cytochrome P450 entraînent une réduction du métabolisme des médicaments au niveau du foie.

L'évaluation de la fonction rénale est obligatoire si le traitement est excrété par voie rénale ou les médicaments sont néphrotoxiques, il faut savoir que la créatinine sérique ne reflète pas correctement la fonction rénale chez les personnes âgées. La clairance de la créatinine doit être calculée, l'hydratation ne doit pas être marginalisé surtout en pré thérapeutique.

La SIOG a établi des lignes directrices pour la mesure de la fonction rénale chez les personnes âgées et l'ajustement des doses de chimiothérapie en cas d'insuffisance rénale (70).

La population des malades âgées est hétérogène et ces différences peuvent se voir dans l'état physiologique des patientes, la fréquence et la nature des comorbidités ainsi que les caractéristiques tumorales et par conséquent l'attitude thérapeutique varie en fonction de ces profils et cela se fait dans le cadre d'une RCP et suite à une évaluation gériatrique.

Par exemple, l'omission des anthracyclines et du trastuzumab en cas de cardiomyopathie, et l'évitement du tamoxifène dans la maladie thromboembolique et la tolérabilité du traitement. Beaucoup de médicaments peuvent avoir des interactions importantes ex : néphrotoxicité des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et méthotrexate.

Le pharmacien clinique joue un rôle important dans l'établissement du choix thérapeutique et ce en participant à la détection des médicaments potentiellement inappropriés, des interactions médicamenteuses et des erreurs de prescription. L'examen approfondi des médicaments est recommandé avant de prendre les décisions de traitement.

L'observance est un problème majeur car elle peut compromettre l'efficacité.

La non-observance de la capecitabine adjuvante a été signalée chez 25% des femmes atteintes d'un cancer du sein dans l'étude CALGB 49907 (70).

Des résultats similaires ont été rapporté dans la série de owusu et al (102) chez des patientes âgées avec une hormonothérapie adjuvante (tamoxifène) et des bisphosphonates oraux.

La mauvaise tolérance des traitements est la cause principale de la non observance et il est recommandé une surveillance rigoureuse des patientes en inter cure ou lors de la prise traitements oraux afin de réduire l'impact des effets secondaires sur l'état général des patientes et donc assuré une meilleure efficacité.

Les interventions simples n'améliorent pas l'observance (fourniture d'information, rappels, autosurveillance, thérapie familiale, suivi téléphonique...) ; mais c'est le fruit de travail qui doit être multidisciplinaire comprenant les cliniciens, les infirmières et pharmaciens cliniques et les proches des malades.

XIII Conclusion :

Le cancer du sein chez la femme âgée mérite une attention particulière et adaptée en raison la fréquence des comorbidités, polymédication et les altérations physiologiques qui accompagnent le vieillissement.

L'évaluation gériatrique approfondie avant toute prescription médicale est une étape primordiale qui permettra de classer les malades en fonction de leurs degrés de vulnérabilité et d'adapter en conséquence les attitudes thérapeutiques.

Il est important d'inclure plus de patientes âgées dans les essais clinique et d'intégrer des outils gériatriques dans les études prospectives ce qui permettrait une meilleure compréhension des aspects de tolérance et d'observance liés aux différents traitements et qui va certainement améliorer la prise en charge, celle-ci se traduira par l'augmentation de la survie et l'amélioration de la qualité de vie des seniors.

Deuxième partie :
Etude du profil du cancer du
sein chez la population âgée de
plus de 70 ans dans la wilaya de
Sétif

Méthodologie

XIV Problématique :

Le cancer du sein est une affection fréquente et grave. Il représente la première cause de mortalité et de morbidité par cancer chez la femme dans toutes les tranches d'âge.

En 2018 ; il y avait environ 2,1 millions de personnes nouvellement diagnostiquées de cancer du sein dans le monde, ce qui représente près de 1 cas sur 4 chez les femmes (1).

D'ici 2030, le nombre de diagnostics de cancer du sein dans le monde devrait augmenter à près de 3,2 millions par an (3).

En Algérie, le cancer du sein chez les femmes occupe une position intermédiaire entre les pays industrialisés et les pays arabes, Selon le réseau national des registres de Cancer on estime le nombre de nouveaux cas enregistrés au 31 décembre 2015 à 11603 cas ce qui représente presque la moitié des cancers féminins (7).

Le risque d'être atteint d'un cancer du sein augmente avec l'âge et le nombre de patients âgés et atteints de cancer du sein est susceptible d'augmenter dans les prochaines années (9,10).

Selon l'office national des statistiques (www.ons.dz) le nombre des femmes âgées de 70 ans et plus va passer de 919 000 habitants en 2019 à 1 616000 habitants en 2030 pour atteindre les 2 622000 habitants aux vers l'année 2040 avec une espérance de vie qui passera de 78,4 ans en 2018 à 83 ans en 2040.

Ainsi et devant l'augmentation de l'espérance de vie de la femme algérienne et l'amélioration de la qualité de vie des sujets âgées, le cancer du sein chez la femme âgée devient un problème majeur de santé publique qui nécessitera une prise en charge particulière.

L'insuffisance des données prospectives concernant les femmes âgées en raison de leur exclusion des essais cliniques se traduit par un manque de recommandations claires pour leur prise en charge, en fait, c'est la très grande hétérogénéité de l'état de santé des personnes âgées de plus de 70 ans qui fait toute l'originalité de l'oncogériatrie.

La limite d'âge des patientes a bénéficié d'une réflexion oncogériatrique et est habituellement fixée à 70 ans, reflet de la limite d'âge des inclusions dans les essais thérapeutiques (12).

Seulement 8 à 13 % des patients participant aux essais cliniques sont âgés de 70 ans ou plus (13) ; cette réticence est généralement liée à l'âge ainsi qu'au profil clinique relativement compliqué des patientes âgées.

Le développement de l'oncogériatrie souligne l'importance d'une prise en charge globale, coordonnée, prenant en compte non seulement les spécificités médicales, mais aussi psychocognitives et sociales de cette population.

Notre étude a été menée dans le but de décrire les caractéristiques épidémiologiques, histo- pronostiques et cliniques des patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein dans la wilaya de Sétif afin d'établir un profil le plus exhaustif possible ainsi qu'une comparaison avec la population mondiale ce qui permettra de proposer des recommandations pour instaurer une véritable prise en charge oncogériatrique répondant aux normes.

XV Patients et méthodes :

XV.1 Objectifs :

XV.1.1 Objectif principal :

Établir les profils épidémiologiques, histopronostiques, cliniques et thérapeutiques du cancer du sein chez la femme âgée.

XV.1.2 Objectifs secondaires :

1. Evaluer la qualité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique par rapport aux recommandations de la SIOG (Société internationale d'oncogériatrie).
2. Evaluer l'observance et la tolérance des différentes armes thérapeutiques.
3. Etudier la survie selon la qualité de prise en charge et les sous-groupes.
4. Proposer une démarche qui va du dépistage, diagnostic, le traitement jusqu'au suivi.

XV.2 Population de l'étude :

Femmes âgées de 70 ans et plus atteintes de cancer de sein habitant dans la wilaya de Sétif.

XV.2.1 Echantillon :

Tous les cas répertoriés au cours de la période d'étude du premier janvier 2016 jusqu'au 31 décembre 2017 au niveau du service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer de la wilaya de Sétif.

XV.2.2 Critères d'inclusion :

- Age 70 ans et plus.
- Cas de cancer de sein confirmé par histologie.
- Les patientes présentant un cancer du sein et pris en charge au niveau du service d'oncologie médicale, CLCC de Sétif.
- Cas prévalant.
- Avec le consentement de la patiente.

XV.2.3 Critères d'exclusion :

- Cas habitants hors la wilaya de Sétif.
- Perdues de vue avant le début des traitements.
- Les patients du sexe masculin.
- Les patientes atteintes d'autres types de cancer.
- Refus de la patiente.

XV.3 Type d'étude :

Etude clinique prospective descriptive menée au service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer de la wilaya de Sétif au cours de la période d'étude du premier janvier 2016 jusqu'au 31 décembre 2017 et qui a inclus 109 patientes atteintes de cancer du sein avec un âge de 70 ans et plus.

XV.3.1 Modalité de recueil des données :

Les données ont été recueillies sur la base d'un questionnaire constitué de trois parties :

Données épidémiologiques

- Répartition des patientes en fonction de l'âge.
- Répartition de patientes en fonction du niveau d'instruction.
- Répartition de patientes selon la situation matrimoniale.
- Les antécédents personnels et familiaux de néoplasie.
- Répartition des patientes selon le type de consultation.
- Répartition des patientes selon les circonstances de découvertes, le délai de diagnostic et le délai de consultation initiale en sénologie.

Données cliniques et paracliniques

- Modalités du diagnostic.

-
- Classification histologique du cancer du sein.
 - Stadification et localisation cancéreuse, métastases et sites métastatiques.

Données thérapeutiques

- Traitement locorégional : chirurgie, radiothérapie.
- Traitement systémique : chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée,

bisphosphonates.

- Soins palliatifs.

L'élaboration d'un questionnaire d'évaluation de la tolérance et de l'observance des patientes

Nous avons divisé notre questionnaire en deux parties : la partie de la tolérance qui a été remplie à partir des dossiers des malades et la partie d'observance remplie à partir des réponses fournies par la patiente elle-même ou un des membres de sa famille, en leur posant la question directement ou par un contact téléphonique. (Le questionnaire est en détail dans l'annexe 11).

XV.3.2 Définition des variables :

1/les variables incluses :

1-Age : par vérification de la carte d'identité nationale.

2-Niveau d'instruction : sans, primaire, secondaire, universitaire.

3-Profession : femme au foyer, cadre moyen ou supérieure.

4-Poids : connu par la balance à la première consultation.

5-Taille : : connu par un ruban mètre à la première consultation.

6-IMC : indice de masse corporelle = Poids/Taille².

7-Situation matrimoniale : mariée, célibataire, veuve, divorcée.

8-Comorbidités : les comorbidités étaient évaluées par l'index de Charlson (Score de comorbidité prédictif de survie).

9-Antécédents familiaux :de cancer du sein 1^{er} et 2^{ème} degré et d'autres cancers 1^{er} et 2^{ème} degré

10-Vie gynécologique : âge aux premières règles, données de la contraception, les parités et la grossesse ainsi que l'âge au premier enfant, la présence d'une période d'allaitement et sa durée, le statut ménopausique.

11-Type de consultation :

Nouvelle consultation pour les malades incluses durant la durée de recrutement.

Consultation de contrôle : toutes les malades qui passent en consultation de contrôle en unité de sénologie (que ce soit celles qui ont terminé leur traitement ou celles qui sont toujours sous traitement) durant la période de recrutement.

12-Délai du diagnostic :

Délai entre le 1er symptôme et le diagnostic.

13-Délai de consultation en sénologie :

Délai entre le diagnostic et la 1ère consultation en sénologie.

14-Circonstances de découverte :

Autopalpation, lors d'un examen systématique, lors du dépistage

15-Modalités de diagnostics :

Les moyens utilisés pour poser le diagnostic de certitude dans le cadre de la triade cyto-histo-radio-clinique (Mammographie, échographie mammaire, cytoponction, microbiopsie, CA 15-3).

16-Présentation clinique :

Localisation précise de la tumeur, taille, présence d'adénopathies, classifications TNM et (y)p TNM (8^{ème} édition 2017).

17-L'anatomopathologie :

Type histologique : selon la classification OMS 2012.

Grade histologique SBR modifié par Elston et Ellis.

Présence ou l'absence d'invasion vasculaire (invasion des vaisseaux sanguins) ou lymphatique (invasion des vaisseaux lymphatiques-LVI).

Récepteurs hormonaux : déterminé par IHC. Résultats exprimés en pourcentage et en intensité de marquage. Seuil de positivité en France est de 10% Aux USA : 1%.

HER (2) : Trois méthodes : Immunohistochimie, hybridation in situ fluorescente (FISH) et chromogénique (CISH/SISH).

Score 0 : absence de marquage membranaire ou marquage < 10% des cellules.

Score 1+ : marquage membranaire faible et incomplet > 10% des cellules.

Score 2+ : marquage membranaire modéré et complet >10% des ou fort et complet < 30% des cellules.

Score 3+ : marquage membranaire fort et complet < 30% des cellules.

L'expression de Ki-67 a été définie comme « élevée » quand il est supérieur à 14%.

Le curage ganglionnaire : supérieur ou inférieur à 10 ganglions.

Le nombre de ganglion infiltrés.

18-Les traitements ont été regroupés dans les catégories suivantes :

Chirurgie (Patey ou traitement conservateur).

Hormonothérapie (néoadjuvante, adjuvante, palliative).

Chimiothérapie (néoadjuvante, adjuvante, palliative).

Radiothérapie (adjuvante, palliative).

Thérapie ciblée (néoadjuvante, adjuvante, palliative).

Les patients sans traitement constituaient la catégorie « pas de traitement ».

19-Stratégies thérapeutiques :

Traitements exclusifs : chirurgie seul, chimiothérapie seule, radiothérapie seule, hormonothérapie seule.

Association thérapeutique : différentes séquences thérapeutiques.

20-Complications de la chirurgie : lymphocèle, douleur, infections,..

21-Complications des traitements médicaux : diarrhée, alopecie, vomissement, nausée, asthénie, muscite, hépatotoxicité, anorexie, syndrome mais-pied,....

22-Complications de la radiothérapie : érythème, radiodermite, Œdème,...

23-Biphosphonate : en adjuvant ou en palliatif.

24-Tolérance des différents armes thérapeutiques utilisées : selon la classification OMS.

25-L'étude de la conformité aux thérapeutiques selon les recommandations de la Société Internationale d'Oncogériatrie (SIOG) (Annexe 10)

25-Delai entre fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie.

26-critères de jugements de la faisabilité des différents traitements utilisé et place des soins palliatifs :

Modification du statut de l'état générale selon la classification OMS, statut pondéral au cours du traitement, fraction d'éjection systolique avant et après anthracycline et trastuzumab, recours aux transfusions, recours aux antalgiques, recours aux facteurs de croissance, recours à l'alimentation parentérale.

27- Suivi : Date des dernières nouvelles, statut aux dernières nouvelles, existence d'une récurrence (date, localisation et type histologique le cas échéant), second cancer.

28-survie globale : Temps entre la randomisation et le décès.

29-survie sans rechute : Temps entre la fin de traitement et le 1er événement (progression loco-régionale ou à distance, décès).

30-Certaines variables n'ont pu être exploitées dans la totalité de l'échantillon eu égard au nombre important de données manquantes, C'est notamment le cas de certaines données concernant les antécédents (tabagisme ou alcoolisme, la présentation clinique au diagnostic,

l'anatomopathologie (Ki67, emboles vasculaire et lymphatiques), tolérance et grading des effets secondaires, valeurs de la FES avant et après anthracycline et trastuzumab.

XV.3.3 Sources d'informations :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux (une liste a été établie à partir du système informatisé au niveau de la salle d'archive du service d'oncologie médicale (CLCC Sétif), des fiches de traitements, des registres de la pharmacie du service, de l'unité d'épidémiologie du CLCC, des patientes lors des consultations ou par entretien téléphonique.

XV.3.4 Analyse statistique des données :

Nous avons utilisé le logiciel SPSS (21.0) pour la saisie et l'analyse des données.

La vérification des données ainsi que leur validation a été réalisée par un biostatisticien épidémiologue.

L'analyse statistique a utilisé tous les tests préconisés pour une étude descriptive et comparative :

Les pourcentages et les moyennes avec leurs intervalles de confiance, l'écart type et les cas standards, pour les comparaisons nous avons utilisé le test de khi-2 ou le test ANOVA à 1 facteur.

Analyse de régression logistique multivariée est utilisée pour établir l'association entre les différents facteurs et la conformité aux recommandations de la SIOG.

Les analyses de survies ont été également effectués, la probabilité P a été calculé par la méthode log Rank.

XV.4 Plan d'analyse :

1. Etude descriptive de la population
 - 1.1. Caractéristiques socio-démographiques
 - 1.2. Caractéristiques cliniques
 - 1.3. Caractéristiques anatomopathologiques
 - 1.4. Thérapeutiques
2. Etude de la tolérance et d l'observance.
3. Étude des Profils clinico-épidémiologiques de la population
 - 3.1. Selon l'âge
 - 3.2. Selon la classe moléculaire
4. Etude de conformité aux recommandations de la SIOG

4.1. Conformité selon les armes thérapeutiques

4.2. Facteurs associés à la non-conformité

5. Etude de la survie

Résultats

XVI Étude descriptive de la population :

XVI.1 Caractéristiques socio-démographiques :

XVI.1.1 Population d'étude :

Du premier janvier 2016 au 31 décembre 2017 ; nous avons inclus dans notre étude cent neuf patientes qui répondaient aux critères d'inclusion déjà cités.

XVI.1.2 L'âge :

La moyenne d'âge de notre série est de $77,9 \pm 5,15$ (70-93ans).

La répartition par cinq ans montre une fréquence stable entre 70 et 85 ans (30,3 % jusqu'à 24,8 %) et moins élevé à partir de 85 ans.

Tableau 14 : Répartition des patientes en fonction de l'âge (par 5 ans)

Age par 5 ans	Effectif	En %
70-74	33	30,3
75-79	36	33,0
80-84	27	24,8
85-93	13	11,9
Total	109	100

XVI.1.3 L'origine géographique :

73% des patientes sont originaires de la wilaya de Sétif.

L'origine géographique

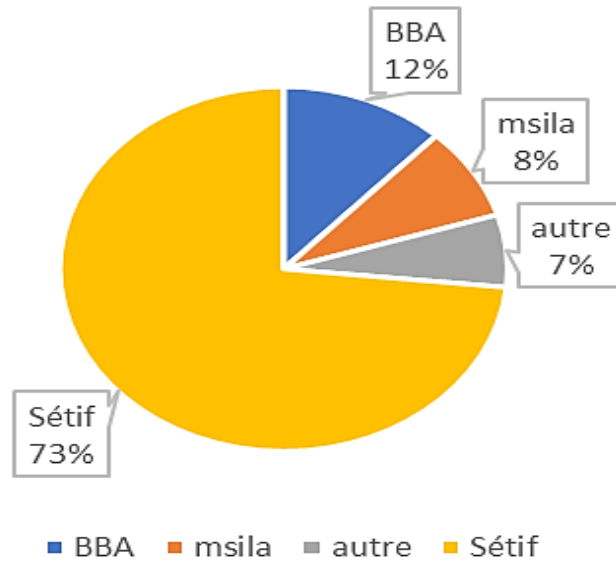


Fig. 27 : Répartition des patientes selon l'origine géographique

XVI.1.4 Indice de masse corporelle (IMC) :

Dans notre série ; 55% (33+22) des patientes sont en surcharge pondérale ou obèse.

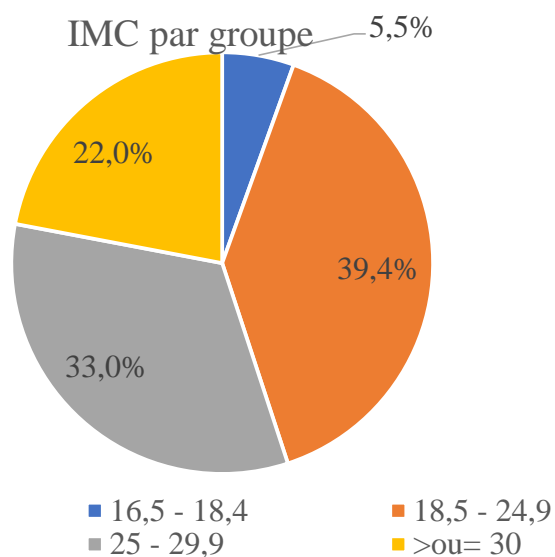


Fig. 28 : Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle

XVI.1.5 Situation matrimoniale :

Plus de 58% des patientes sont veuves, les femmes mariées représentent 38,5% des cas.

Tableau 15 : Répartition des patientes en fonction du statut matrimoniale

Situation matrimoniale	Effectif	En %
Veuve	64	58,7
Mariée	42	38,5
Divorcée	2	1,8
Célibataire	1	0,9
Total	109	100

XVI.1.6 Facteurs de risque :

XVI.1.6.1 Ménarchie :

68,8 % des patientes ont eu leurs premières règles entre 12 ans et 14 ans et 24,8% ont une ménarche précoce.

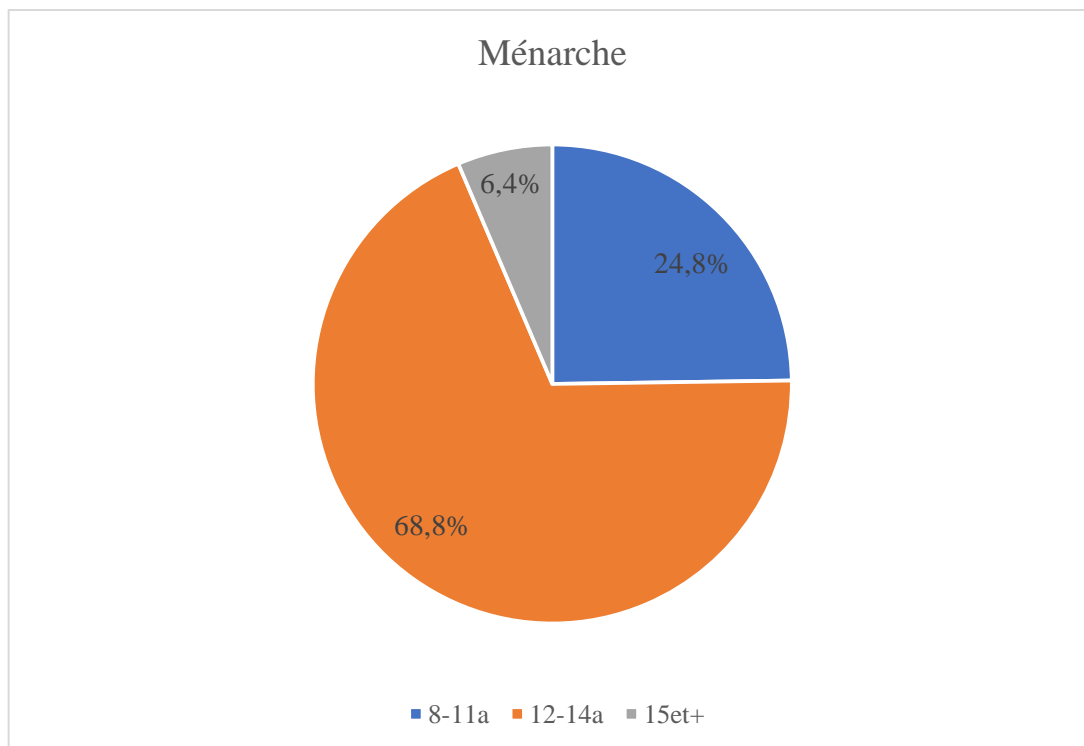


Fig. 29 : Répartition des patientes en fonction de l'âge de 1ère règles

XVI.1.6.2 Age de mariage :

Dans notre série, la plupart de nos patientes (69,7%) se sont mariées à l'âge de 14 à 19 ans.

Tableau 16 : Répartition des patientes selon l'âge de mariage

Age de mariage	Effectif	En %
< 13 ans	16	14,7
14-19 ans	76	69,7
20--31 ans	17	15,6
Total	109	100

XVI.1.6.3 Contraception :

La plupart de nos malades (91,7%) n'ont pas eu recours aux moyens de contraceptions.

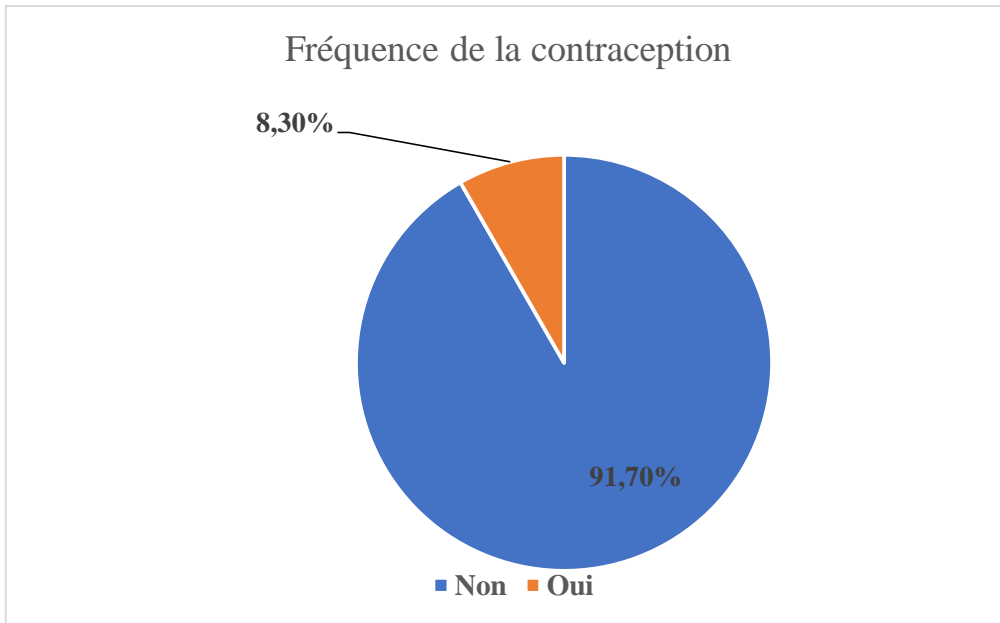


Fig. 30 : Répartition des patientes selon la fréquence de contraception

XVI.1.6.4 Grossesse et parité :

XVI.1.6.4.1 Age de la première grossesse :

L'âge moyen de la 1^{ère} grossesse dans notre série était de 18,3 ans.

La plupart des patientes (65,7%) ont eu leur première grossesse avant l'âge de 20 ans.

Tableau 17 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse

Age de la première grossesse	Effectif	En %
< 20 ans (13-19)	67	65,7
20-24 ans	27	26,5
25-29 ans	6	5,9
≥ 30 ans	2	1,9
Total	102	100
Non concernées*	7	
	109	

* : n'ayant jamais eu de grossesse

XVI.1.6.4.2 Nombre de grossesse :

16,7% des patientes de notre série ont eu moins de cinq grossesses menées à terme ainsi que 43,1% des patientes ont eu entre 5 et 8 grossesses à terme.

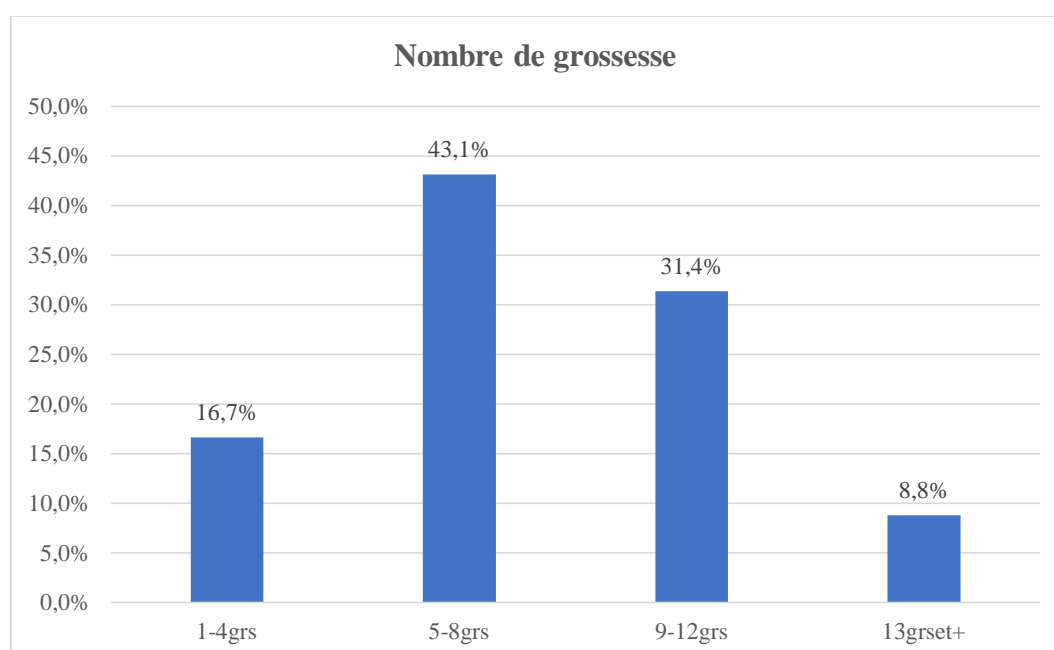


Fig. 31 : Répartition des patientes en fonction du nombre de grossesse

XVI.1.6.4.3 Nombre de parité :

Dans la population étudiée ; la majorité des patientes (87,3%) avaient une parité de 4 enfants ou plus.

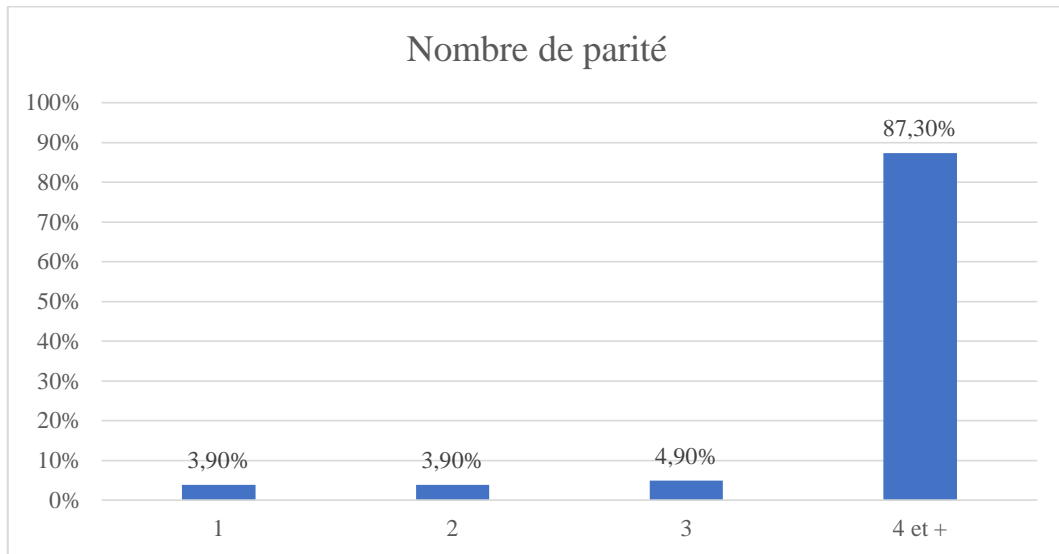


Fig. 32 : Répartition des patientes en fonction du nombre de parité

XVI.1.6.4.4 Stérilité :

Dans notre série ; 6,4% des patientes sont nullipares.

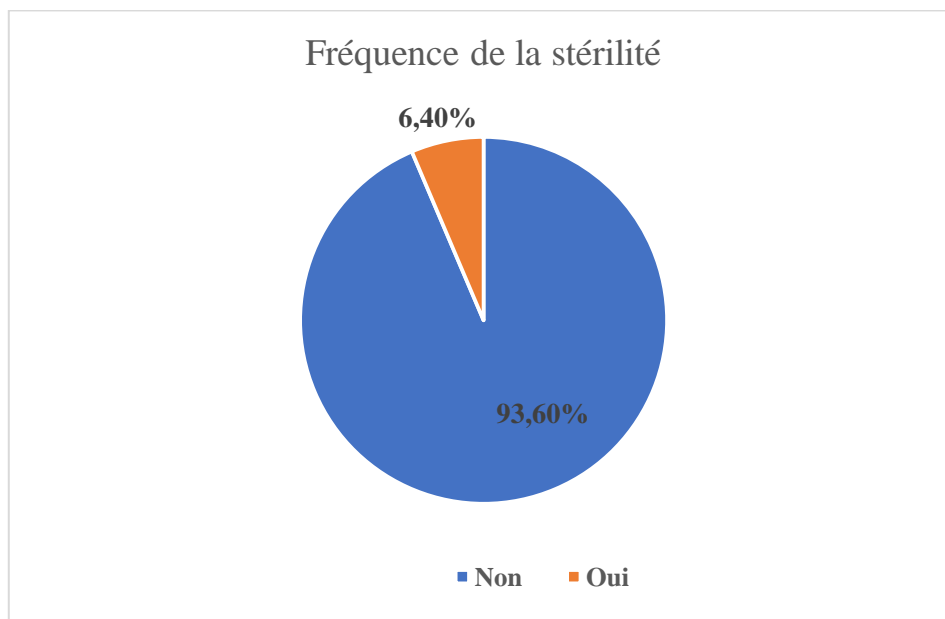


Fig. 33 : Répartition des patientes selon la fréquence de stérilité

XVI.1.6.5 Allaitement :

Seulement 2,9% des patientes de notre série n'avaient pas allaité.

Tableau 18 : Répartition des patientes selon l'allaitement

Allaitement	Effectif	En %
Oui	99	97,1
Non	3	2,9
Total	102	100
Non concernées	7	

XVI.1.6.5.1 Durée d'allaitement :

Seulement 6,1% des patientes ont allaitées plus de 2 ans.

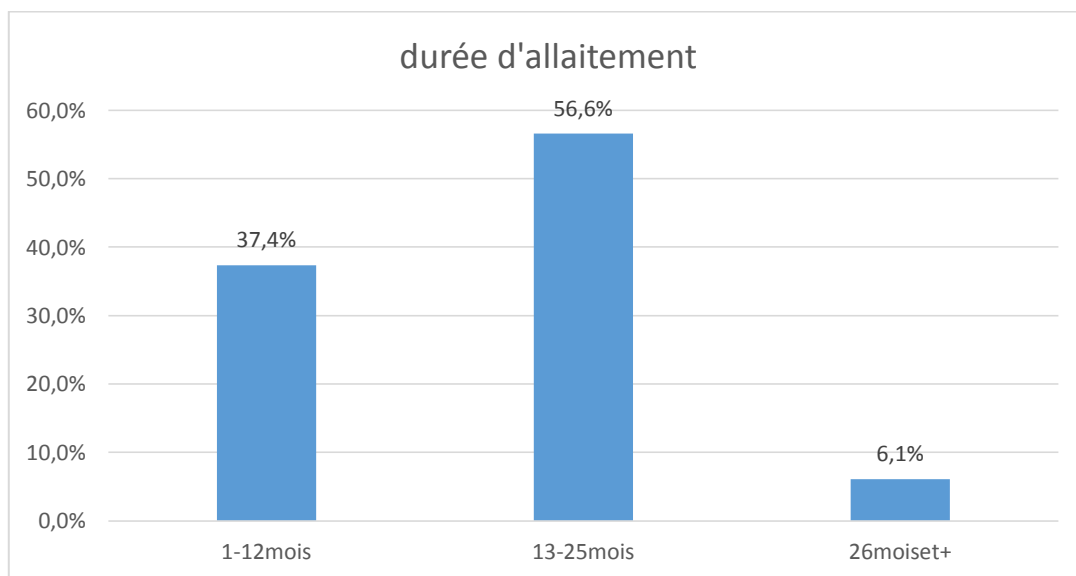


Fig. 34 : Répartition des patientes selon la durée d'allaitement

XVI.1.6.6 Ménopause :

L'âge moyen de la ménopause est de 46,7 ans dont 3,7% des malades ont eu une ménopause tardive (au-delà de 55 ans).

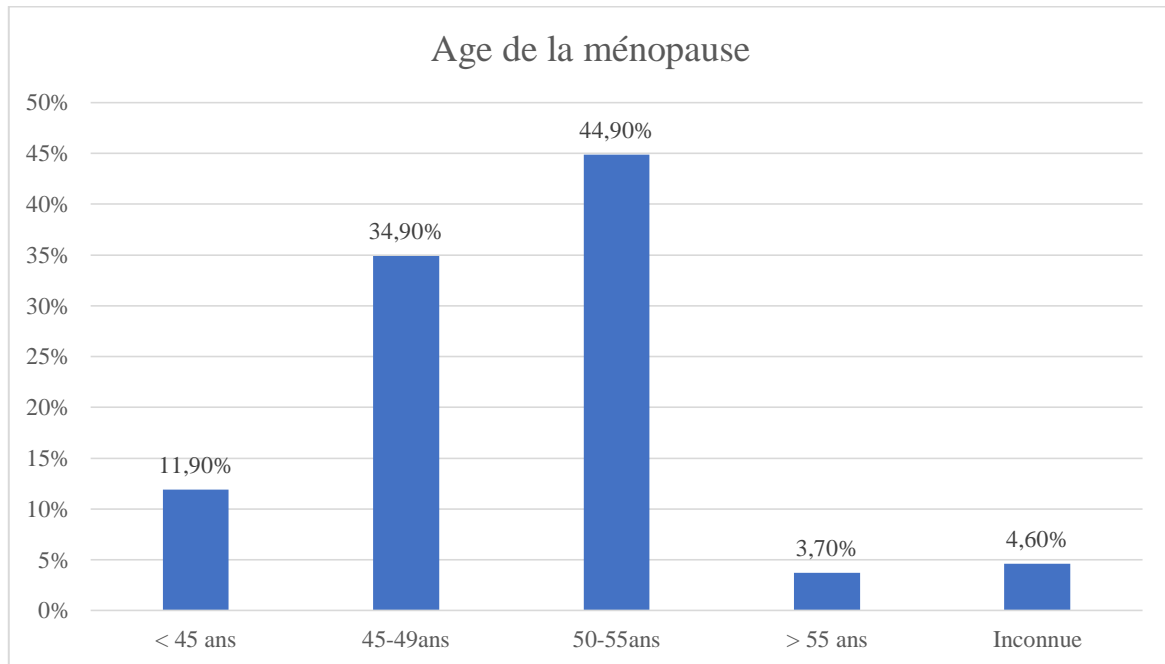


Fig. 35 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménopause

XVI.2 Caractéristiques cliniques :

XVI.2.1 Classification de l'état général OMS :

Plus de 56% des malades se sont présentés en consultation de sénologie avec un score OMS 0.

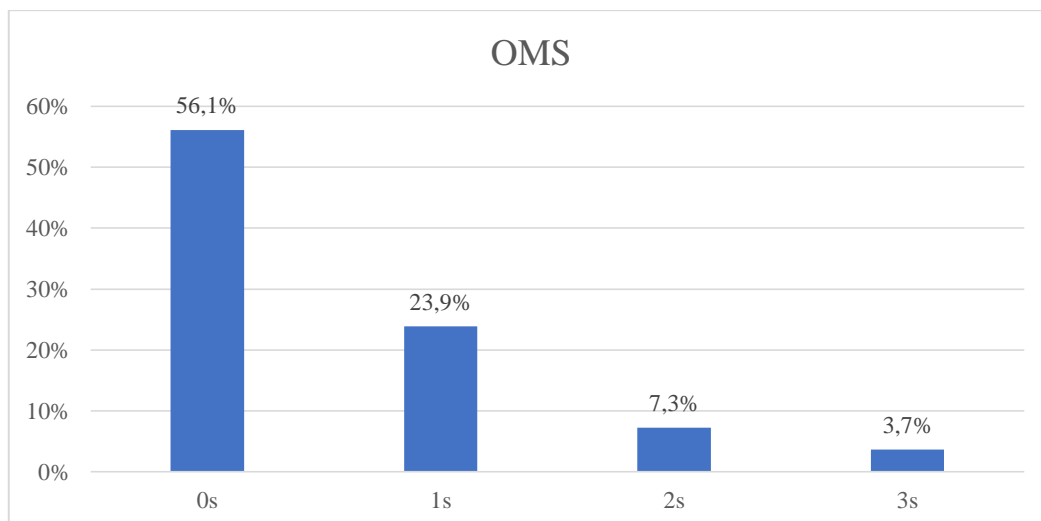


Fig. 36 : Répartition des patientes en fonction de la classification de l'état général

XVI.2.2 Les antécédents personnels :

XVI.2.2.1 Taux de comorbidités :

Plus de 20% (20,2%) des patientes n'avaient aucun antécédant personnel

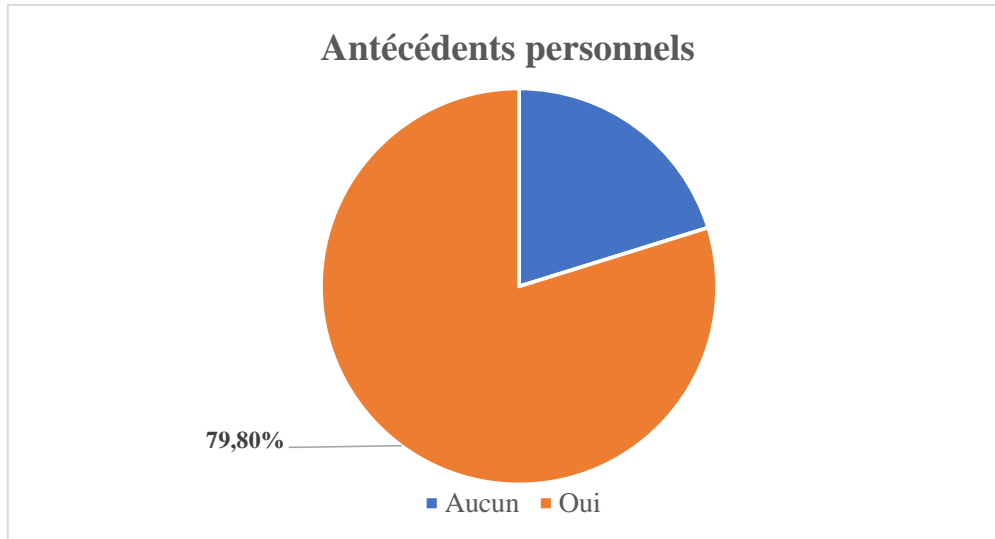


Fig. 37 : Répartition des patientes en fonction des antécédents personnels

XVI.2.2.2 Répartition des antécédents personnels (comorbidités) :

L'HTA et le diabète étaient les comorbidités les plus fréquentes dans notre série.

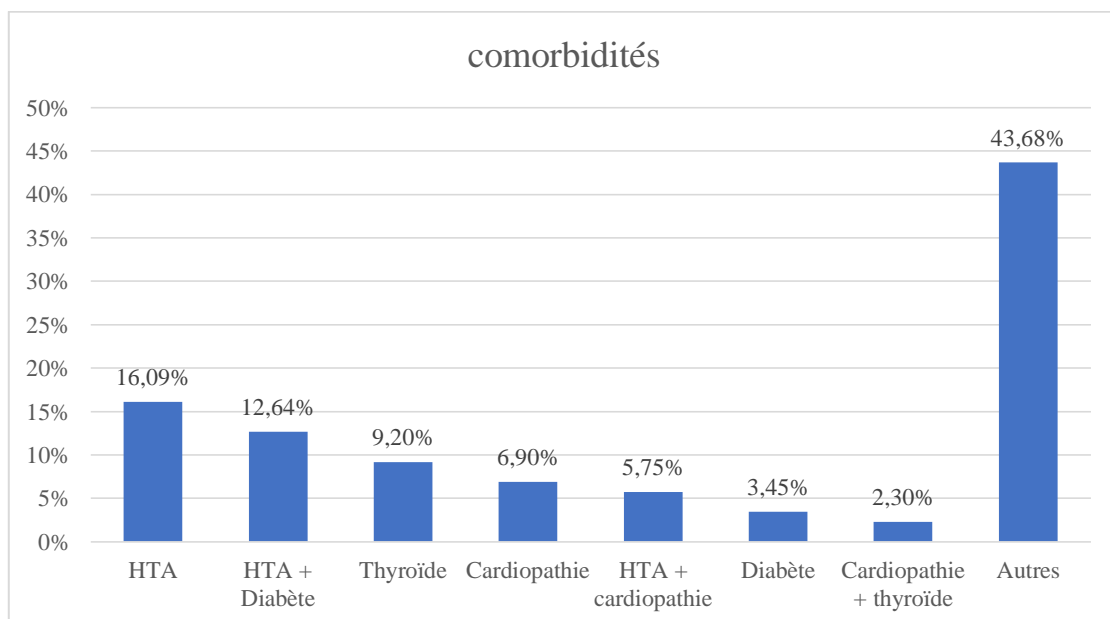


Fig. 38 : Répartition des antécédents personnels

XVI.2.2.3 Nombre de comorbidité :

Dans notre série, 35% des patientes avaient 2 comorbidités et 23% avaient trois comorbidités ou plus.

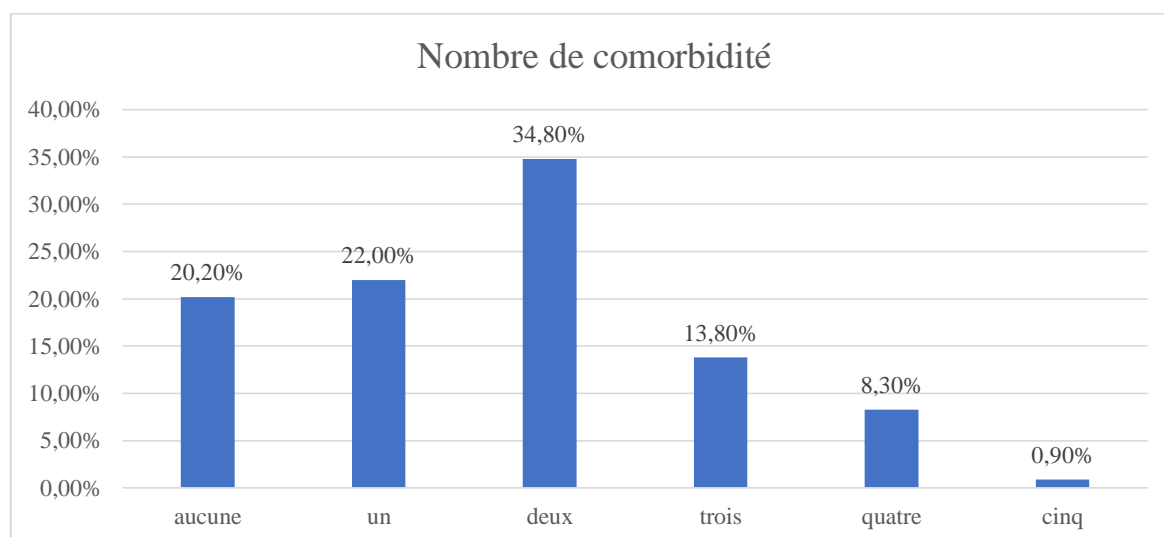


Fig. 39 : Répartition des patientes en fonction du nombre des comorbidités

XVI.2.2.4 Répartition des autres antécédents :

La chirurgie gynécologique et digestive représente 21,1% et 28,9% respectivement.

Le reste se constitue de troubles visuels, maladie de parkinson, des pneumopathies et arthrose.

Tableau 19 : Répartition des autres antécédents personnels

Autres antécédents	Effectif	En %
Chirurgie digestive	11	28,9
Arthrose	8	21,1
Chirurgie gynécologique	8	21,1
Troubles visuels	5	13,2
Parkinson	3	7,9
Pneumopathies	3	7,9
Total	38	100

XVI.2.3 Les antécédents familiaux :

XVI.2.3.1 Taux des antécédents familiaux de cancer :

Dans notre population étudiée, 20,2% des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer.

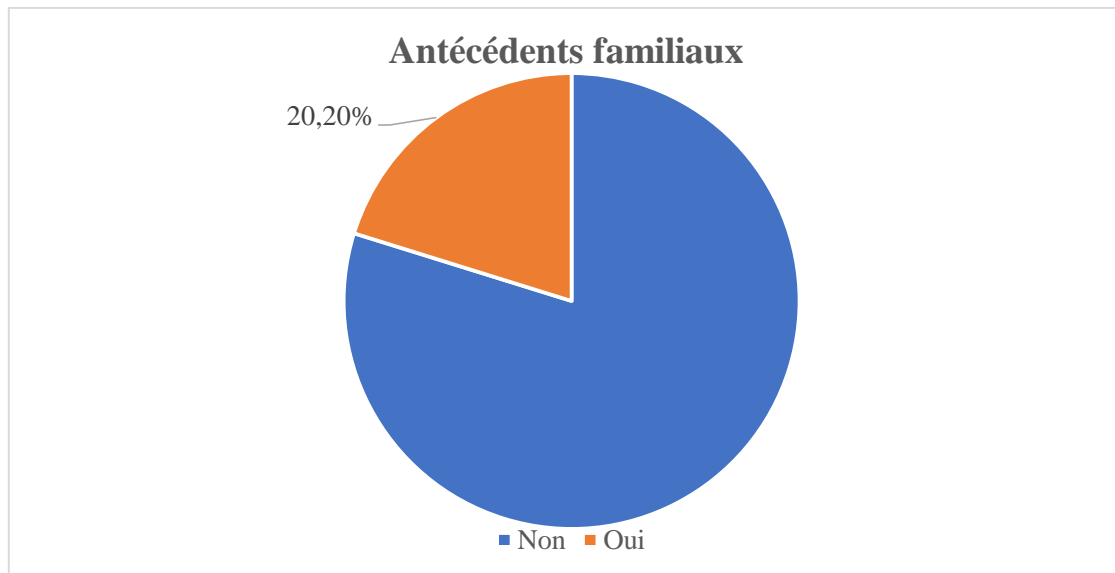


Fig. 40 : Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux

XVI.2.3.2 Répartition des antécédents familiaux de cancer :

La plupart des antécédents familiaux de cancer étaient des cancers du sein 1^{er} degré (63,6%).

Tableau 20 : Répartition des antécédents familiaux

Antécédents familiaux	Effectif	En %
Cancer du sein 1 ^{er} degré	14	63,6
Cancer du sein 2 ^{ème} degré	3	13,6
Autres cancers 1 ^{er} degré	2	9,1
Cancer du sein degré 1+2	3	13,6
Total	22	100,0

XVI.2.4 Index de Charlson :

30,3% des patientes avaient un index de Charlson de 2 ou plus.

Tableau 21 : Répartition des patientes en fonction de l'index de CHARLSON

Index de CHARLSON	Effectif	Pourcentage
0	54	49,5%
1	22	20,2%
2 et plus	33	30,3%
Total	109	100%

XVI.2.5 Délai de diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic est de 137 jours dont plus de la moitié des malades (50,5%) ont eu le diagnostic de certitude dans un délai de 3 mois ou moins.

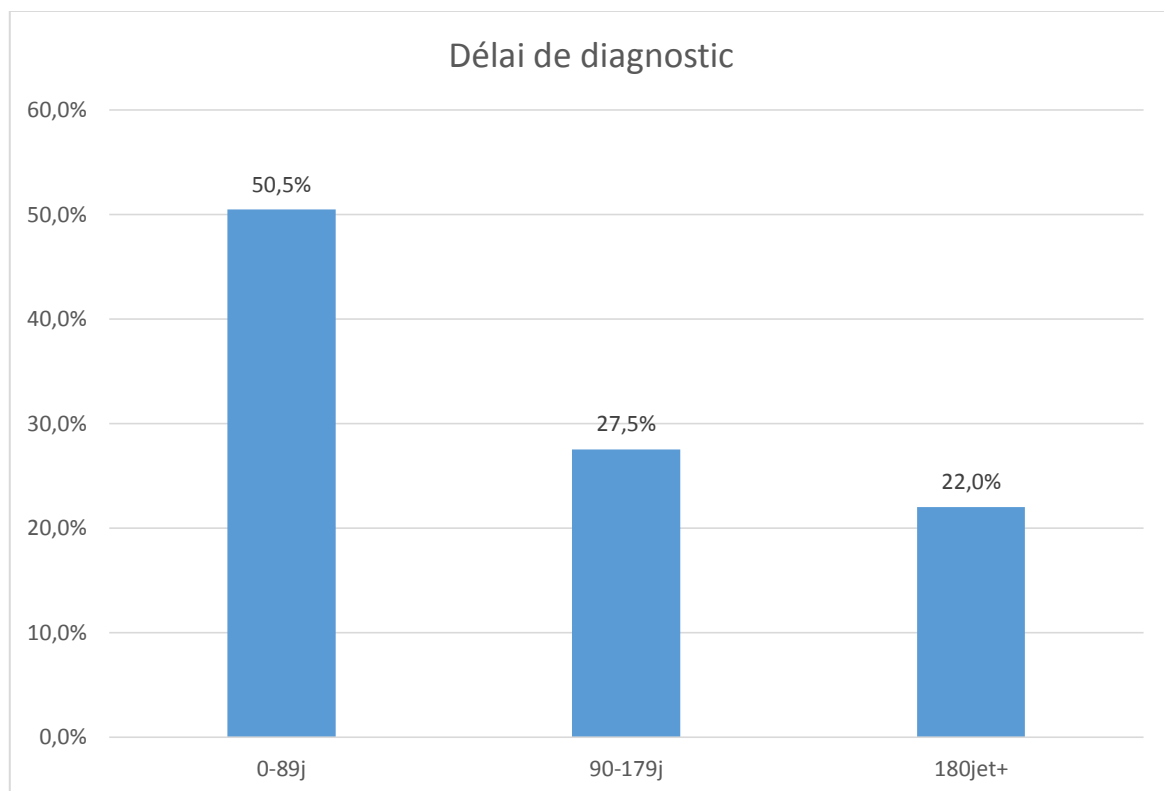


Fig. 41 : Répartition des patientes en fonction du délai diagnostic

XVI.2.6 Délai de consultation en unité de sénologie :

38,5% des patientes ont consultées en unité de sénologie dans un délai inférieur à un mois.

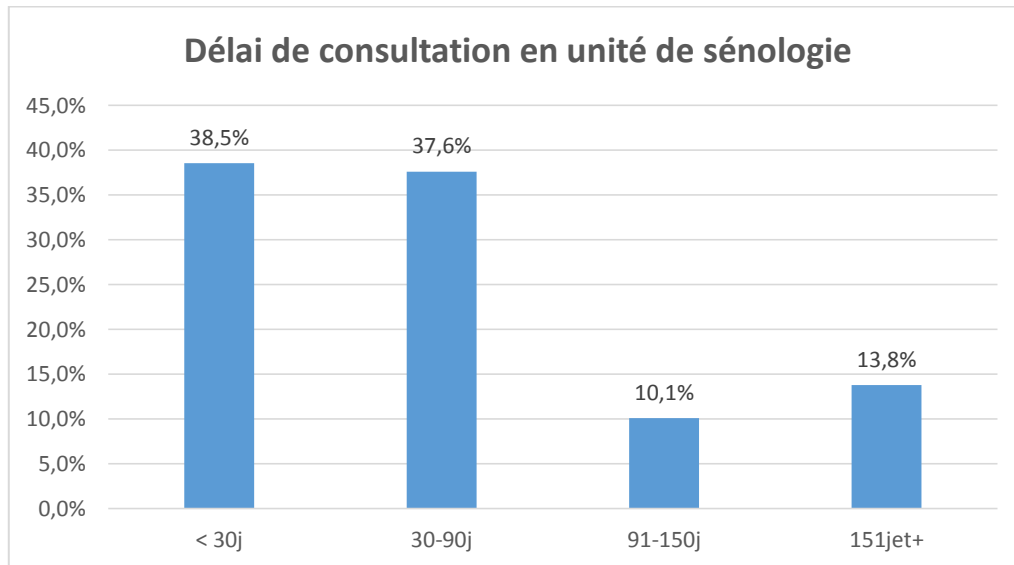


Fig. 42 : Répartition des patientes en fonction du délai de consultation en unité de sénologie

XVI.2.7 Circonstances de découverte :

La quasi-totalité des patientes (91,7%) ont découvert leurs maladies dans le cadre d'une autopalpation, seulement 4 malades l'ont découvert dans le cadre d'un dépistage.

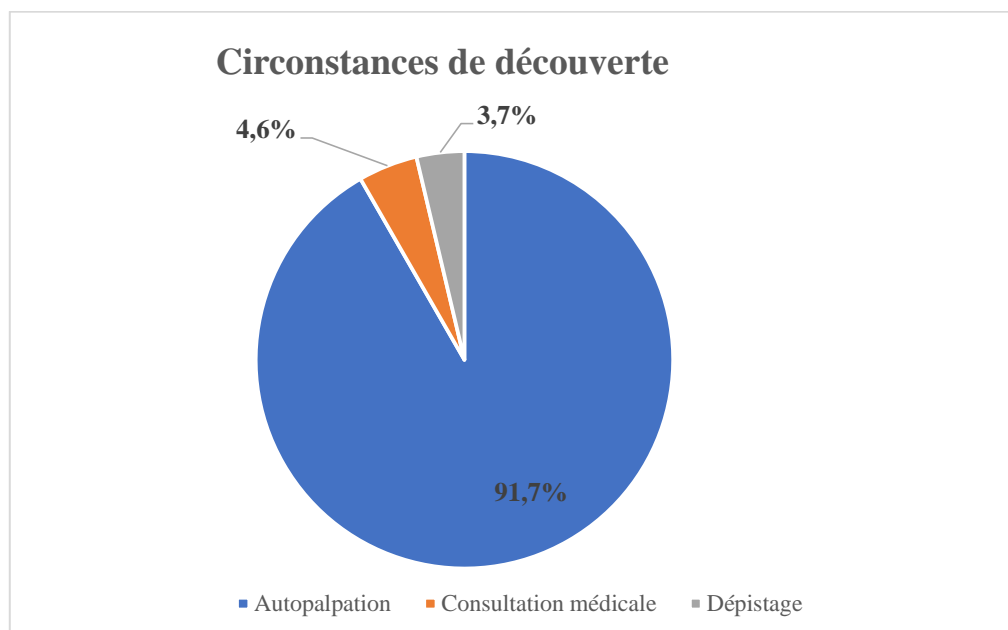


Fig. 43 : Répartition des patientes en fonction des circonstances de découverte

XVI.2.8 Répartition des Outils de diagnostic :

Le diagnostic positif a été posé via la triade histo-radio-clinique dans 91,7% des cas.

Tableau 22 : Répartition des patientes en fonction des outils de diagnostic

Outil de diagnostic	Effectif	En %
Mammographie	107	98,2
Echo mammaire	100	91,7
Microbiopsie	100	91,7
Cytoponction	36	33,01
CA15-3	28	25,7
Biopsie exérèse	7	6,4
TDM	2	1,8
Total	380	100,0

XVI.2.9 Données de l'examen :

XVI.2.9.1 Classification TNM :

XVI.2.9.1.1 Tumeur :

47,7% des malades avaient des tumeurs localement avancées (T3, T4).

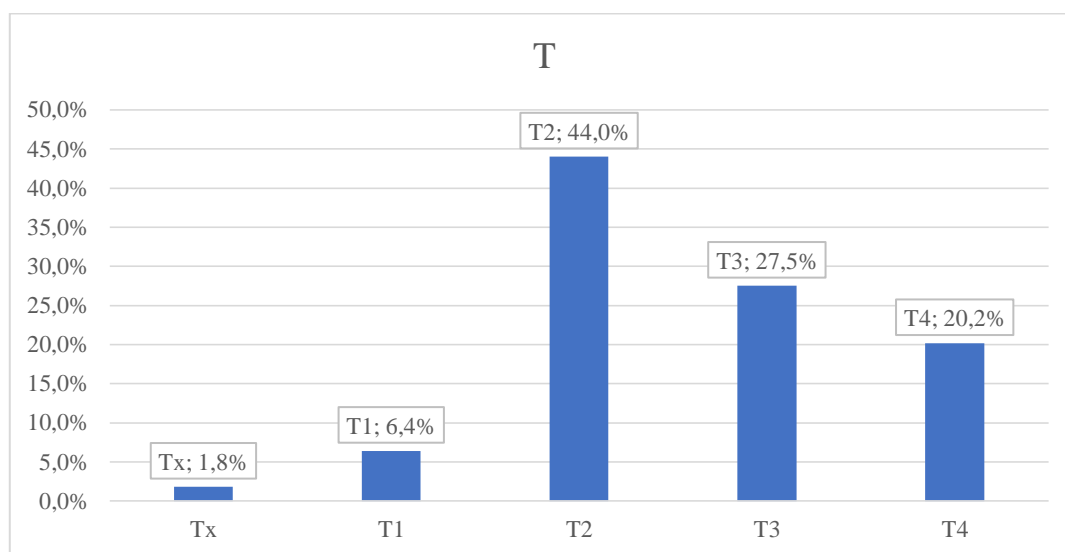


Fig. 44 : Répartition des patientes en fonction de taille tumorale (cT)

XVI.2.9.1.2 Ganglions (N) :

56% des malades n'avaient pas de ganglion palpable à l'examen clinique initiale.

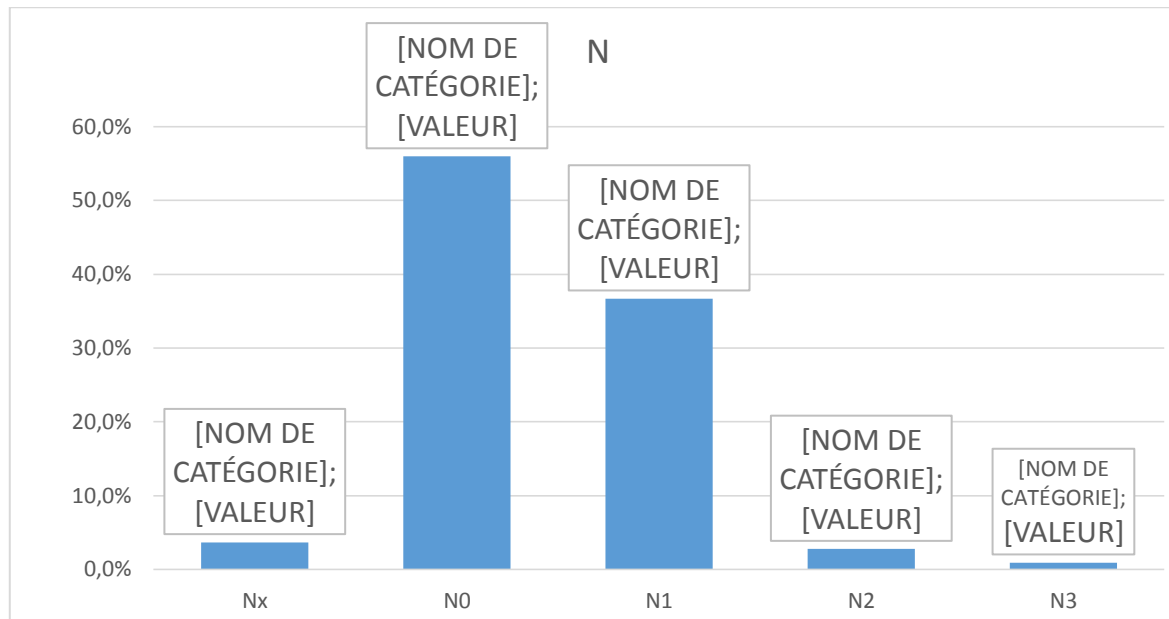


Fig. 45 : Répartition des patientes en fonction de l'envahissement ganglionnaire

XVI.2.9.1.3 Métastases :

Dans notre série, 22 patientes (20,2%) ont présenté des métastases à distance.

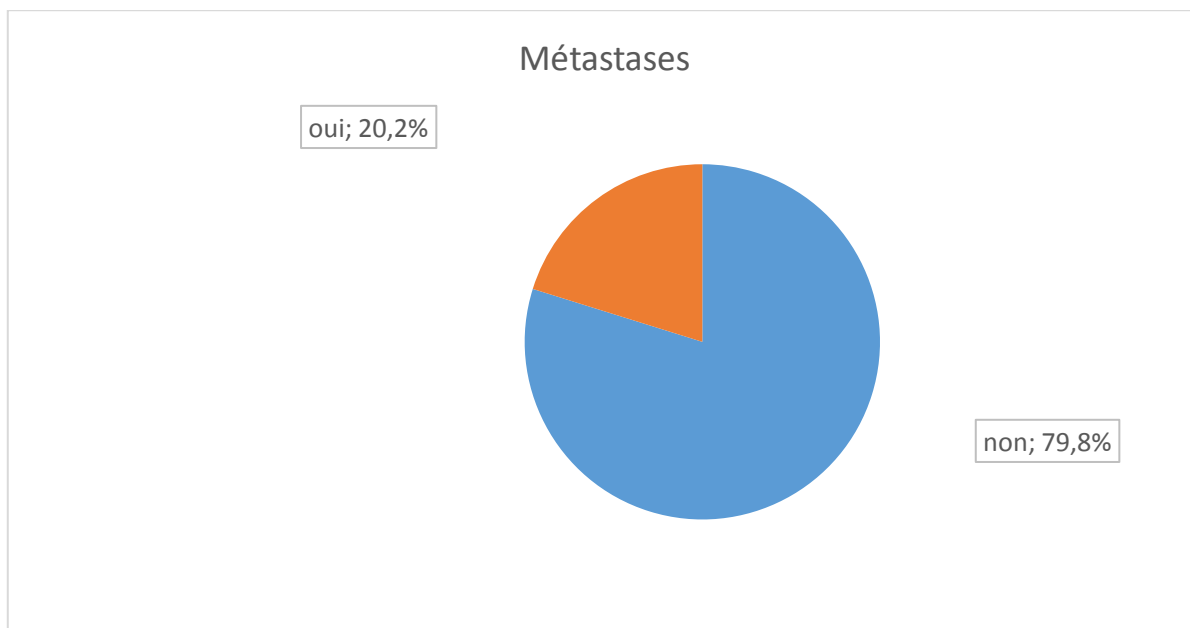


Fig. 46 : Fréquence des métastases

XVI.2.9.1.3.1 Chronicité des métastases :

Sur les 109 patientes, 11,9% ont présenté des métastases synchrones. (59,09% de toutes les métastases).

Tableau 23 : Répartition des patientes en fonction de la chronicité des métastases

Métastases	Effectif	En %
Synchrone	13	59,09
Métachrone	7	31,81
Au cours du traitement	2	9,1
Total	22	100

XVI.2.9.1.3.2 Sièges des métastases :

Le poumon et l'os étaient les sites de prédilection des métastases.

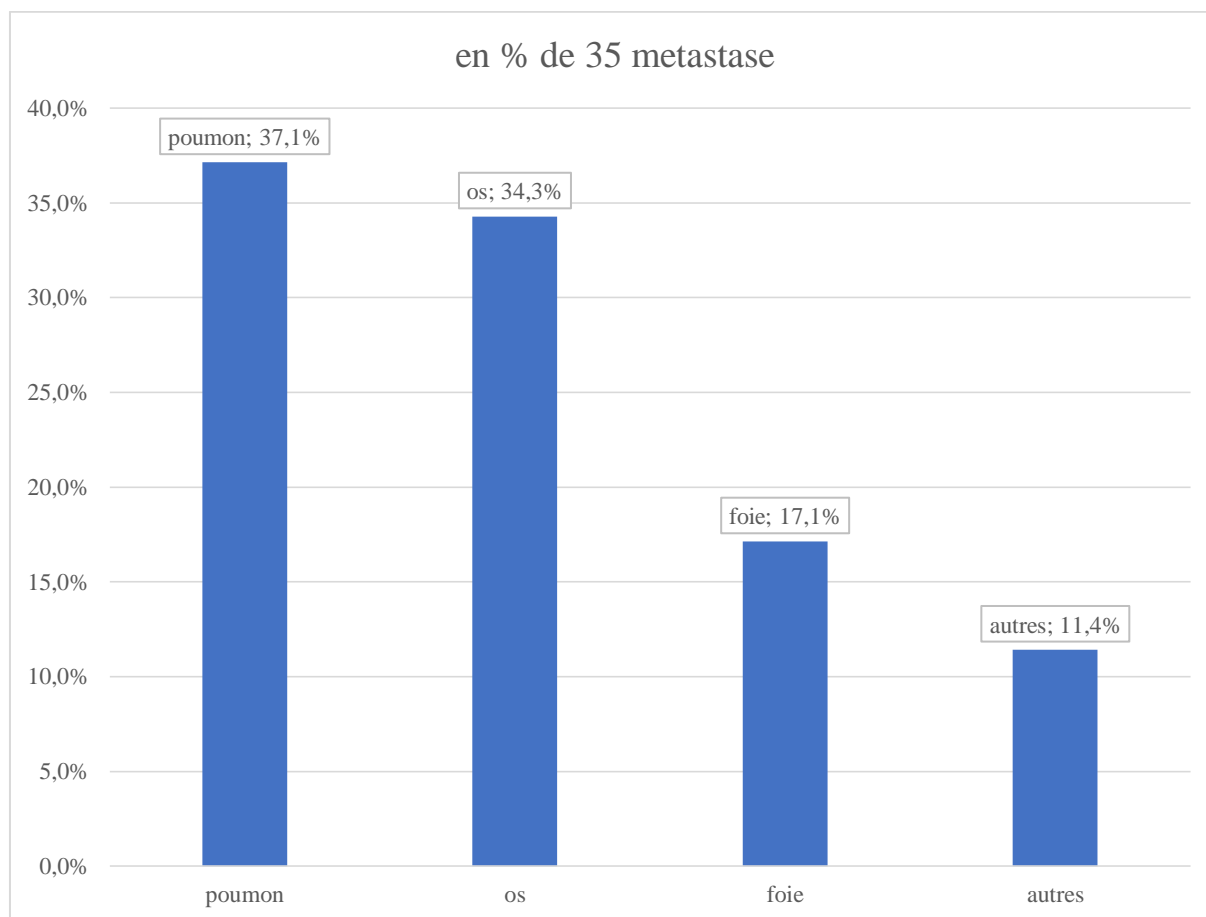


Fig. 47 : Répartition des patientes en fonction du siège des métastases

XVI.2.9.2 Stadification :

Le regroupement par stade retrouve 59,7% de stade précoce (I+II) et 20,1% de stade III.

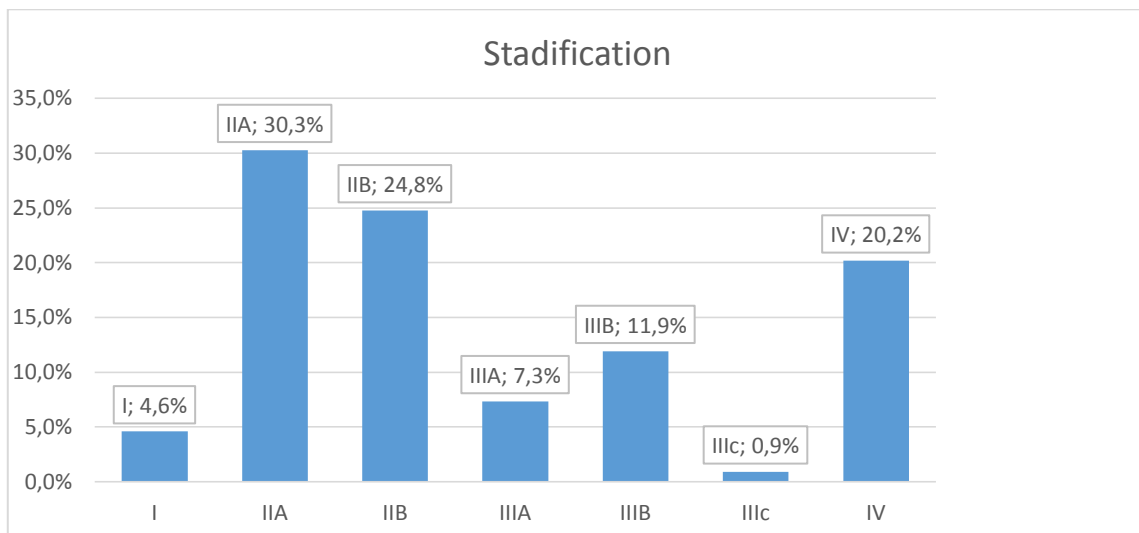


Fig. 48 : Répartition des patientes en fonction du stade

XVI.2.9.3 La latéralité :

Dans notre population étudiée, 55% des cas étaient des tumeurs du sein droit et 2,8% de bilatéralité.

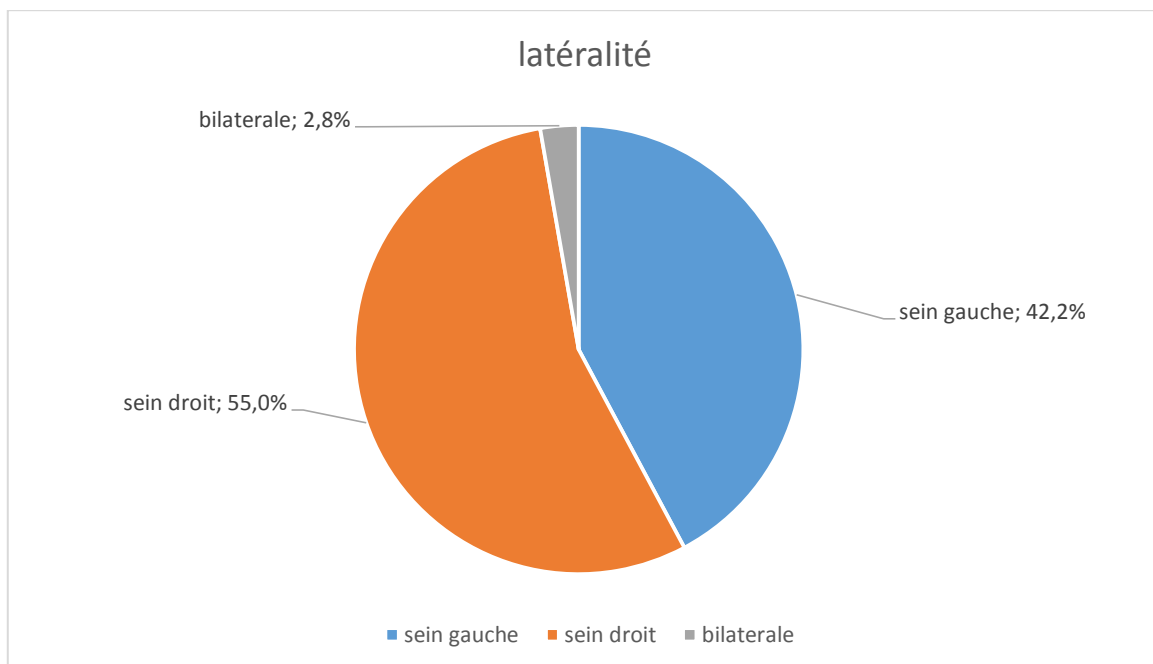
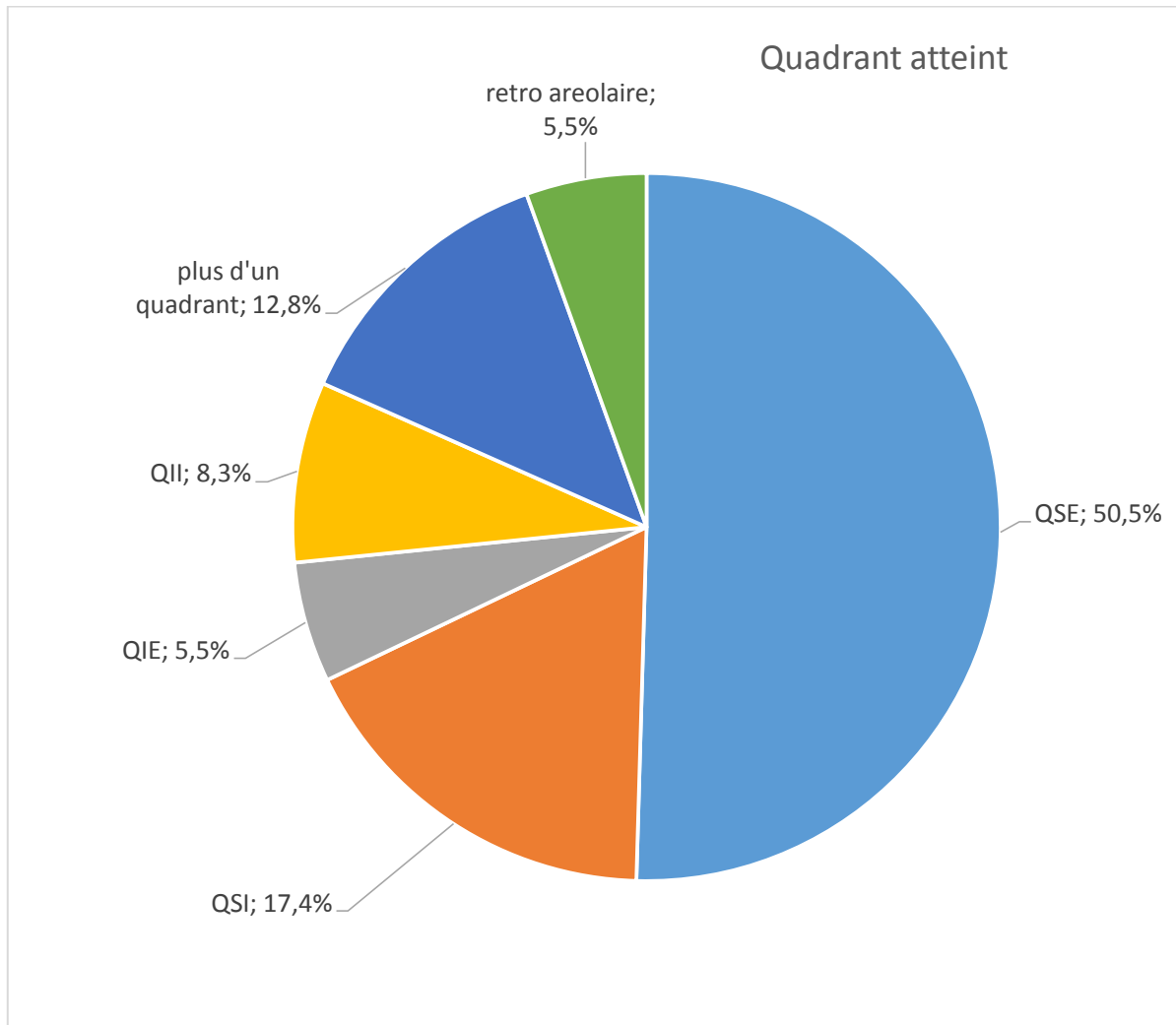


Fig. 49 : Répartition des patientes en fonction de la latéralité de la tumeur

XVI.2.9.4 Quadrants atteints :

Plus de la moitié des tumeurs étaient localisées au niveau du Quadrant supéro- externe (50,5%).



QSE : Quadrant supéro- externe, QSI : Quadrant supéro-interne, QIE : Quadrant inféro-externe, QII : Quadrant inféro-interne

Fig. 50 : Répartition des patientes en fonction du quadrant atteint

XVI.3 Caractéristiques anatomopathologiques :

XVI.3.1 Classification post opératoire p TNM :

XVI.3.1.1 Taille pathologique :

L'étude anatomopathologique post opératoire a révélé que 70,5% des tumeurs ont une taille pathologique inférieure à 5 cm.

Tableau 24 : Répartition des patientes en fonction de la taille pathologique de la tumeur (pT)

Taille pathologique	Effectif	En %
pT1	17	21,8
pT2	38	48,7
pT3	15	19,2
pT4	8	10,3
Total	78	100,0

XVI.3.1.2 Envahissement ganglionnaire :

Dans notre série 40,8% des malades avaient un statut ganglionnaire négatif en post opératoire.

24 malades dans notre série n'ont pas été opérées, 6 patientes ont subi une mastectomie ou une biopsie exérèse sans curage et 3 patientes avaient un statut ganglionnaire inconnu en post opératoire.

Tableau 25 : Répartition des patientes en fonction de l'atteinte ganglionnaire pathologique

(pN)

Envahissement ganglionnaire	Effectif	En %
pN0	31	40,8
pN1	22	28,9
pN2	18	23,7
pN3	5	6,6
Total	76	100,0

XVI.3.2 Grade SBR (Scarff-Bloom et Richardson) :

Le grade SBR II est le plus fréquent dans notre série avec 68,8% des cas.

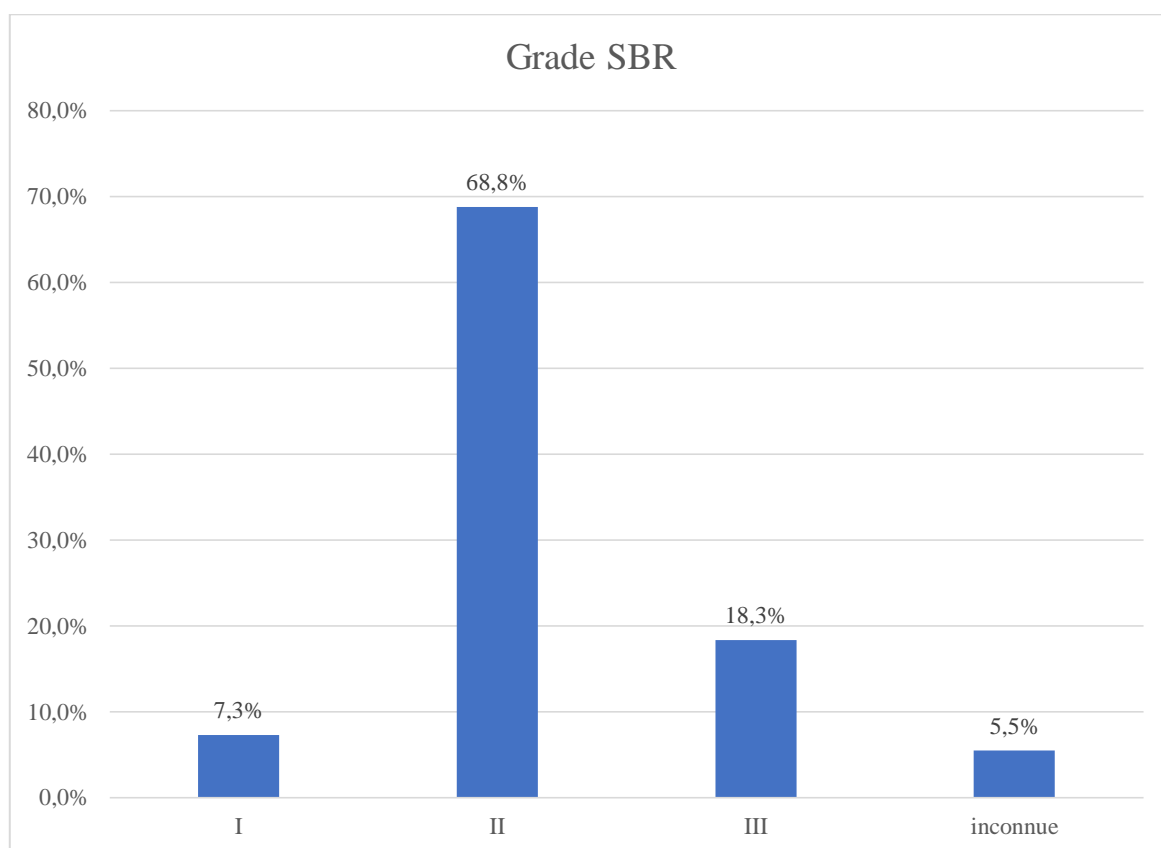


Fig. 51 : Répartition des patientes en fonction du grade SBR

XVI.3.3 Multifocalité :

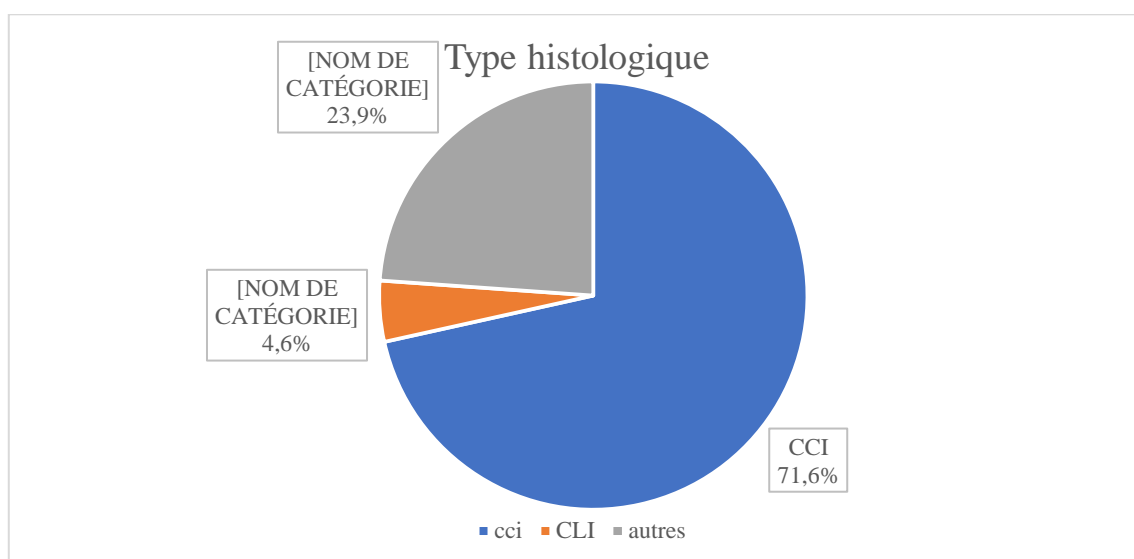
Plus de 68% (68,42%) des patientes avaient une tumeur unifocale après analyse post opératoire.

Tableau 26 : Répartition des patientes en fonction de la multifocalité tumorale

Multifocalité	Effectif	Pourcentage
Unifocale	52	68,42
Multifocale	17	22,36
Inconnu	7	9,22
Total	76	100

XVI.3.4 Type histologique de la tumeur :

La majorité des tumeurs étaient de type carcinome canalaire infiltrant (71,6%).



CCI : Carcinome canalaire infiltrant, CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

Fig. 52 : Répartition des patientes en fonction du type histologique de la tumeur

XVI.3.4.1 Autres types histologiques :

Les autres types histologiques se constituaient surtout de carcinome mixte, métaplasique et papillaire avec respectivement 50% et 11,5%.

Tableau 27 : Répartition des autres types histologiques

Autres type histologique	Effectif	En %
Mixte	13	50,0
Métaplasique	3	11,5
Papillaire	3	11,5
Mucineux	2	7,7
Adénoïde kystique	1	3,8
Carcinome a cellule claire	1	3,8
CCI + neuroendocrine	1	3,8
Mucineux + carcinome intra canalaire	1	3,8
Polymorphe	1	3,8
Total	26	100,0

XVI.3.5 Autres caractéristiques anatomopathologiques :

Dans notre population étudiée 22,9% des patientes avaient des embolies vasculaires en post opératoire, une rupture capsulaire a été retrouvée chez 33,8% des malades opérées et 13,8% des berges de résection sont infiltrées.

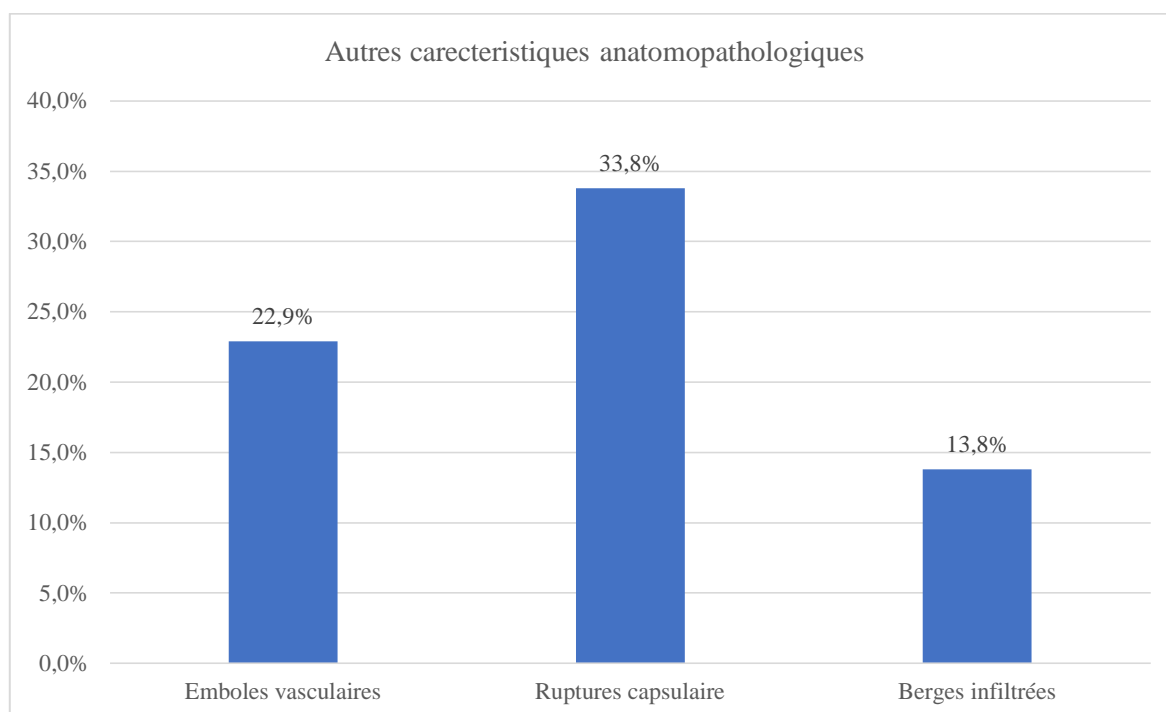


Fig. 53 : Fréquence des embolies vasculaires, rupture capsulaire et statut des berges de résection

XVI.3.6 L'index de prolifération KI 67 :

Le KI 67 a été fait et précisé dans le compte rendu anatomopathologique dans 67% des cas. La médiane est de 20% et le taux d'agressivité est de 58,9%.

Tableau 28 : Répartition des patientes selon la réalisation du KI 67

KI 67	Effectif	En %
Oui	73	67
Non	36	33
Total	109	100

XVI.3.7 L'étude immunohistochimique (IHC) :

Les récepteurs d'œstrogène (RE) étaient positifs dans 74,3% des cas, les récepteurs de progestérone (RP) dans 67% des cas et l'HER (2) a été exprimé dans 22% des cas.

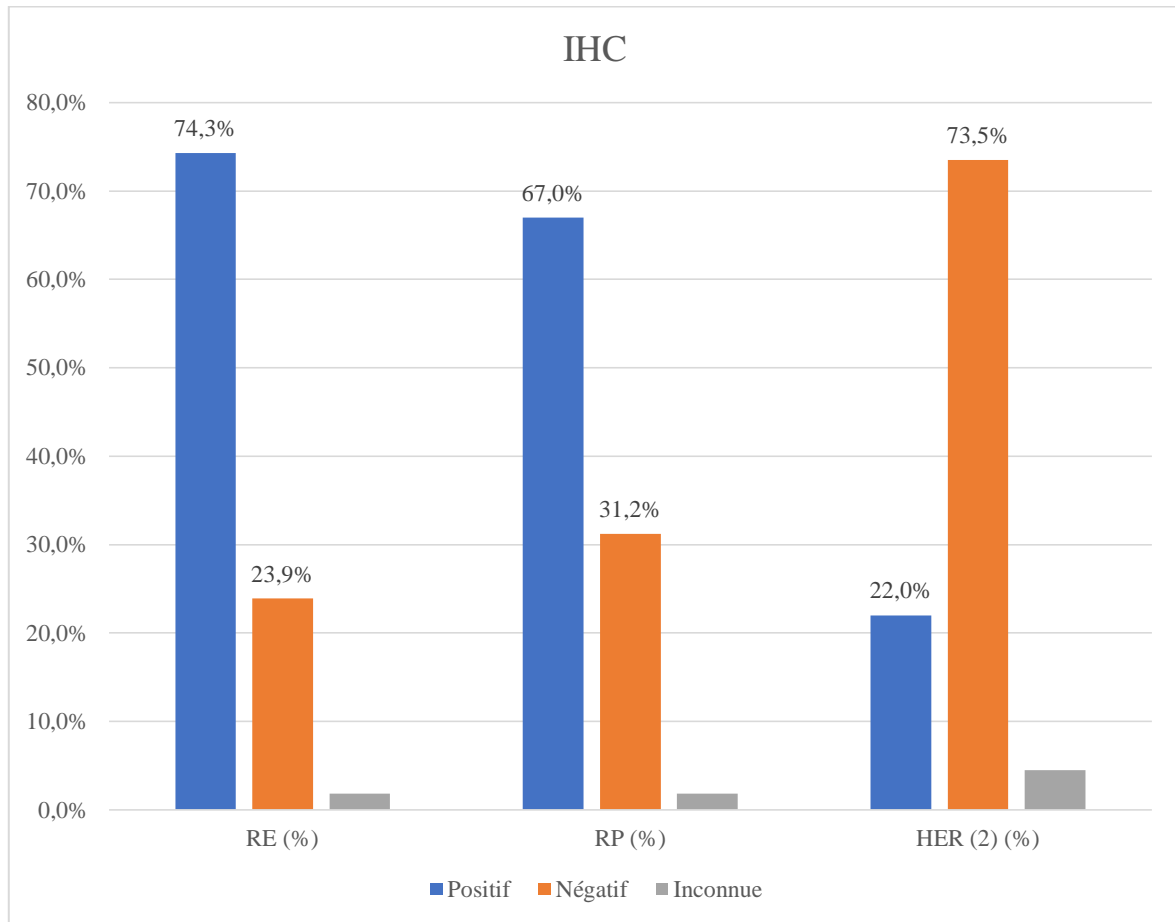


Fig. 54 : Répartition des patientes selon les résultats de l'étude immunohistochimique

XVI.3.8 Classification moléculaire :

Dans notre série, la majeure partie des tumeurs avaient un profil moléculaire de type luminal dont 25,7% de luminal A et 27,5% de luminal B.

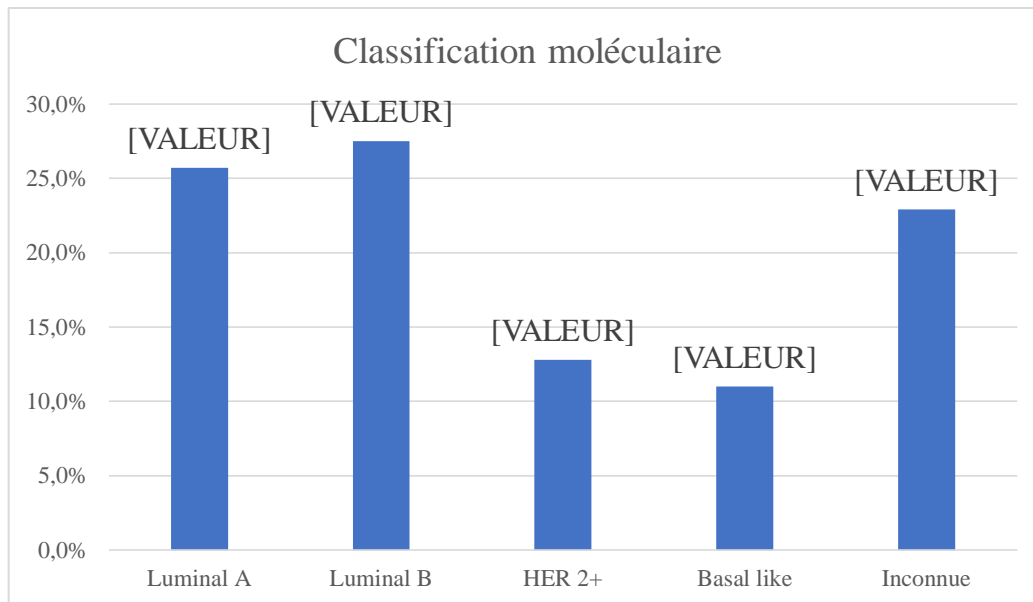


Fig. 55 : Répartition des patientes selon la classe moléculaire

XVI.4 Thérapeutiques :

XVI.4.1 Traitement locorégional :

XVI.4.1.1 Chirurgie :

XVI.4.1.1.1 Type de chirurgie :

Seulement 3,8% des malades ont bénéficié d'un traitement conservateur.

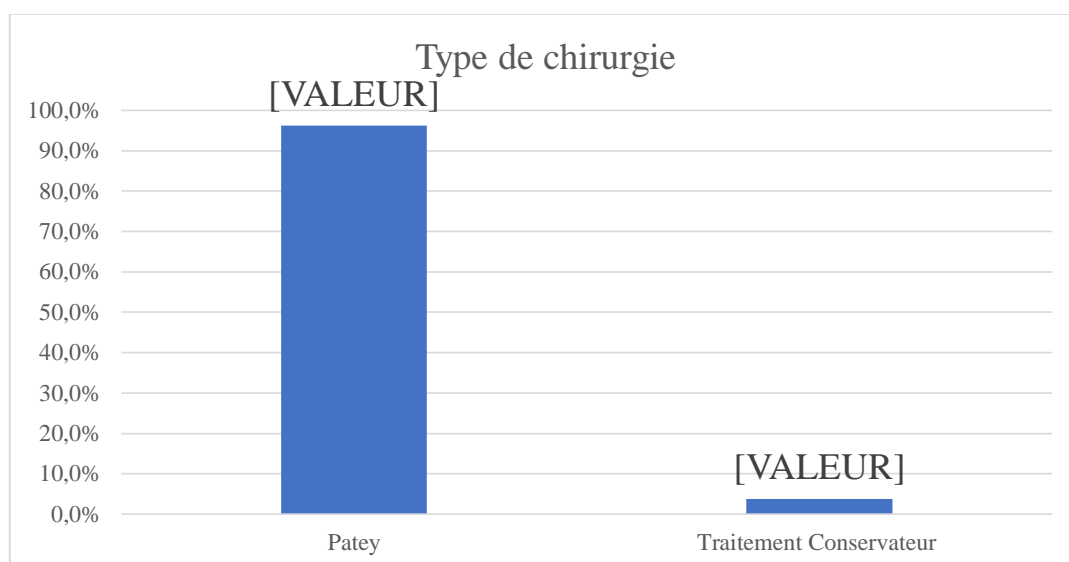


Fig. 56 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie

XVI.4.1.1.2 Curage ganglionnaire :

Dans notre population étudiée 72,5% des patientes ont subi un curage ganglionnaire.

Tableau 29 : Répartition des patientes en fonction de la fréquence du curage ganglionnaire

Curage ganglionnaire	Effectif	En %
Oui	79	72,5
Non	30	27,5
Total	109	100,0

XVI.4.1.1.2.1 Nombre de ganglions prélevés :

L'étude anatomopathologique post opératoire a montré que 68,4% des patientes ont subi un curage excessif (>10 ganglions) avec une moyenne de 12 ganglions.

3 patientes sur les 79 qui ont subi un curage avaient un statut ganglionnaire post opératoire inconnue.

Tableau 30 : Répartition des patientes en fonction du nombre de ganglions prélevés

Nombre des ganglions prélevés	Effectif	En %
< 10	24	31,6
10 et +	52	68,4
Total	76	100,0

XVI.4.1.1.2.2 Infiltration ganglionnaire :

59,2% des malades avaient des ganglions envahis en post opératoire avec une moyenne de 11,8 ganglions.

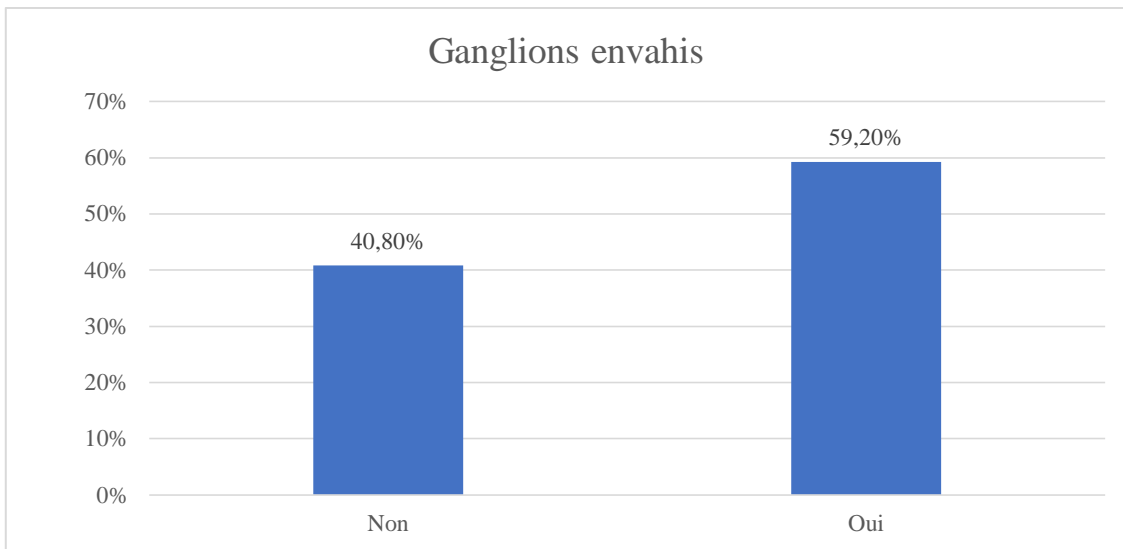


Fig. 57 : Répartition des patientes en fonction du nombre de ganglions envahis

XVI.4.1.1.2.3 Ganglion sentinelle :

Aucune malade n'a bénéficié de la technique de ganglion sentinelle.

XVI.4.1.2 Radiothérapie :

XVI.4.1.2.1 Faisabilité de la radiothérapie :

Dans notre série, la radiothérapie a été faite chez 54 patientes (49,5%).

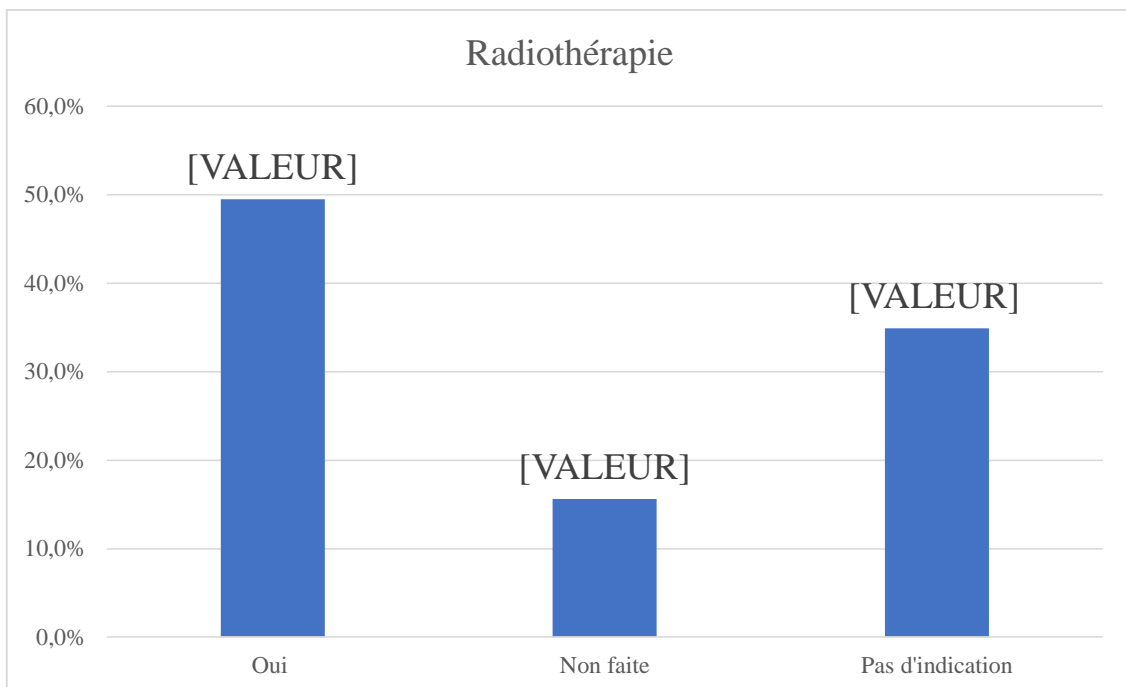


Fig. 58 : Répartition des patientes selon la faisabilité de la radiothérapie

XVI.4.1.2.2 Fractionnement des doses :

La radiothérapie était délivrée dans la majorité des cas en utilisant un schéma normofractionné.

Le schéma hypofractionné n'avait été utilisé que dans 25,5% des cas (<45 gy).

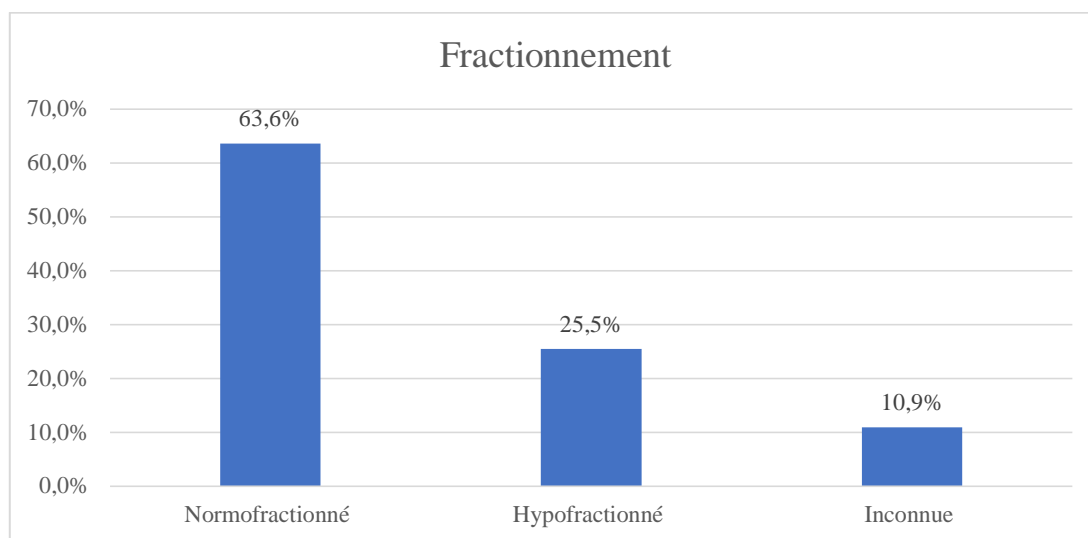


Fig. 59 : Répartition des patientes en fonction du fractionnement de la radiothérapie

XVI.4.2 Traitements systémiques :

XVI.4.2.1 Hormonothérapie :

XVI.4.2.1.1 Faisabilité de l'hormonothérapie :

L'hormonothérapie dans notre série a été faite dans 67,8% des cas.

Tableau 31 : Répartition des patientes en fonction de la faisabilité de l'hormonothérapie

Hormonothérapie	Fréquence	En %
Faite	74	67,8
Non faite	11	10,1
Pas d'indication	24	22,1
Total	109	100

XVI.4.2.1.2 Place de l'hormonothérapie :

L'utilisation de l'hormonothérapie a été le plus souvent en situation adjuvante (71,6%).

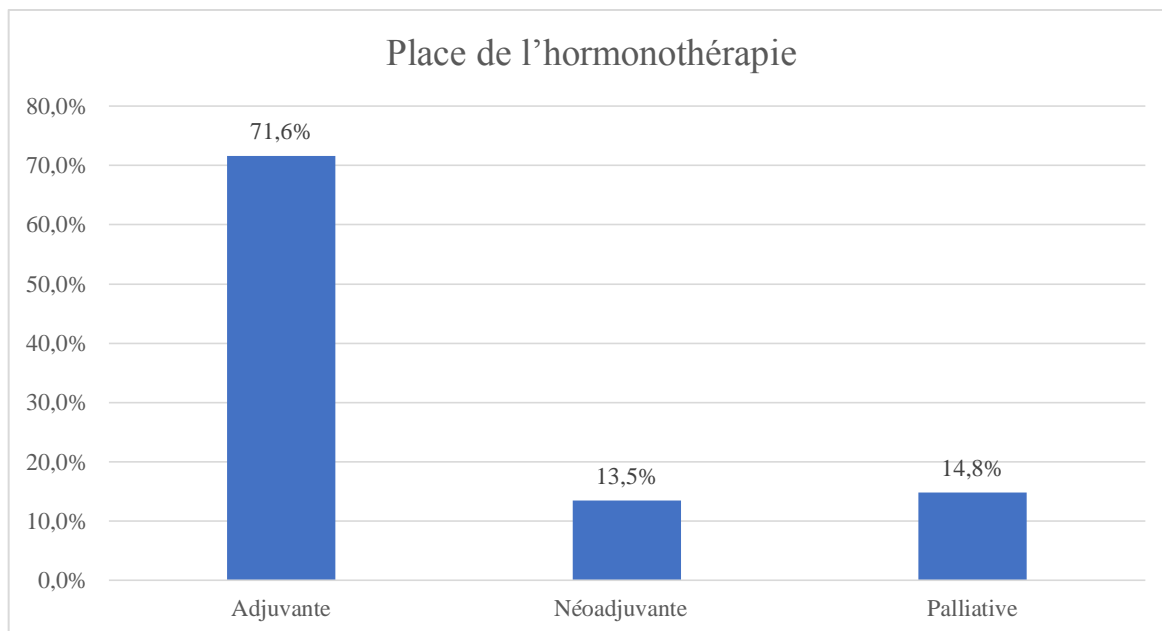


Fig. 60 : Répartition des patientes en fonction de la place de l'hormonothérapie

XVI.4.2.1.3 Répartition des patientes sous hormonothérapie en fonction de la molécule administrée en adjuvant et néoadjuvant :

Les antiaromatases ont été la molécule la plus utilisée en adjuvant ou en néoadjuvant avec respectivement 67,9% et 60,0% des cas.

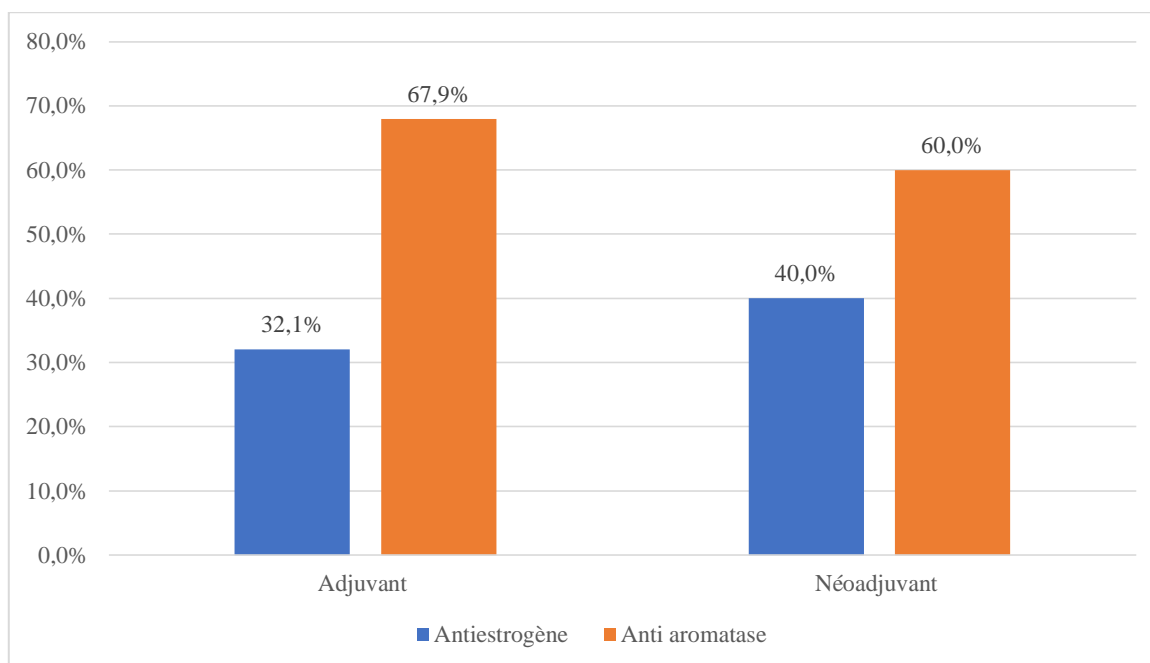


Fig. 61 : Répartition des patientes en fonction de la molécule administrée en adjuvant et néoadjuvant

XVI.4.2.1.4 Répartition des patientes sous hormonothérapie en fonction de la molécule administrée en situation métastatique :

En 1^{ère} ligne le Tamoxifène a été utilisé chez 5 patientes et les anti aromatasés chez 6 patientes.

En 2^{ème} ligne on a eu recours au fulvestrant chez 4 patientes et l'antiaromatases chez 3 patientes.

En 3^{ème} ligne le fulvestrant a été utilisée chez une patiente alors que l'anti aromatase stéroïdienne a été utilisée chez 2 patientes et une a bénéficiée de la progestérone en 3^{ème} ligne.

Tableau 32 : Répartition des patientes sous hormonothérapie en fonction de la molécule administrée palliatif (nombre de cas)

En palliatif	1ère ligne	2ème ligne	3ème ligne
Antiestrogène			
TAM	5	0	0
Fulvestrant	0	4	1
Anti aromatase			
Non stéroïdien	6	2	0
Stéroïdien	0	1	2
Progestérone	0	0	1
Total	11	7	4

XVI.4.2.2 Chimiothérapie :

XVI.4.2.2.1 Faisabilité de la chimiothérapie :

Dans notre série, la chimiothérapie a été faite dans 56% des cas.

Tableau 33 : Répartition des patientes en fonction de la faisabilité de la chimiothérapie

Chimiothérapie	Effectif	En %
Faite	61	56
Non faite	48	44
Total	109	100

XVI.4.2.2.2 Place de la chimiothérapie :

La chimiothérapie a été utilisée le plus souvent en situation adjuvante (57,4%).

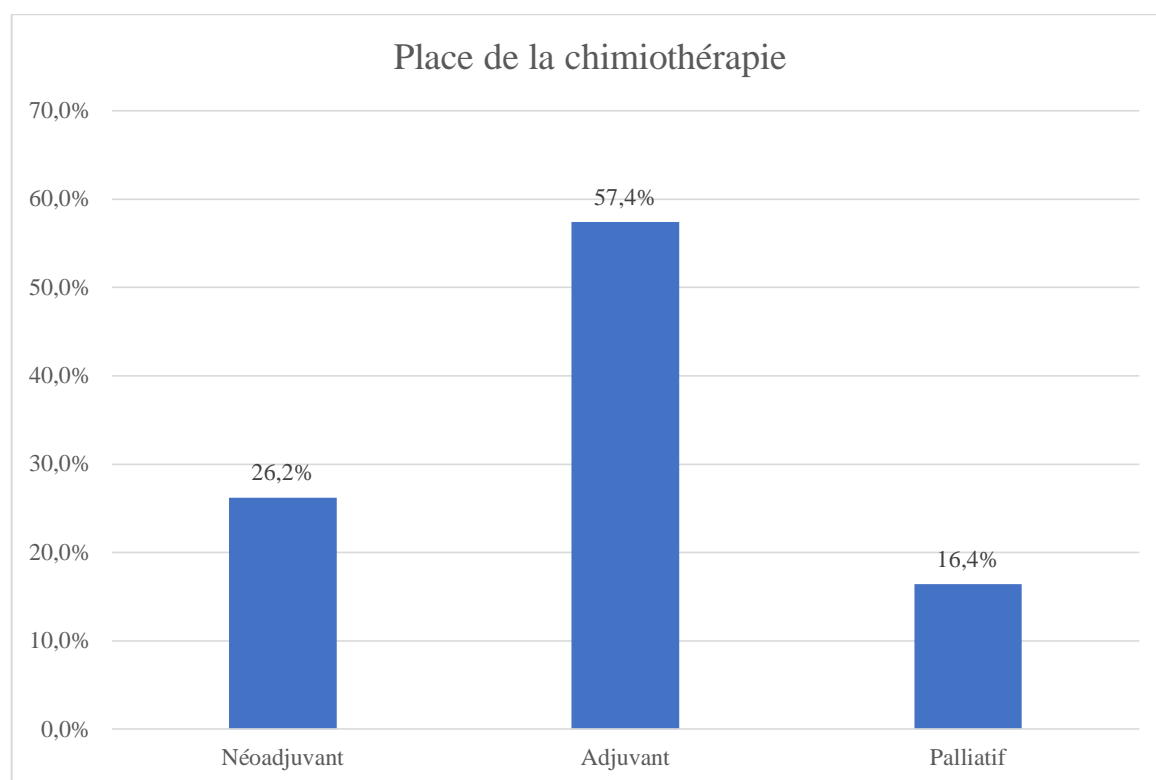


Fig. 62 : Répartition des patientes en fonction de la place de la chimiothérapie

XVI.4.2.2.3 Protocoles de chimiothérapie :

Les anthracyclines ont été inclus dans les protocoles de chimiothérapie dans 63,93% des cas.

La répartition de ces molécules en fonction des stades est comme suit :

38,4% en néoadjuvant /53,9% en adjuvant /7,7% en situation métastatique.

Tableau 34 : Place des anthracyclines dans les protocoles de chimiothérapie

Protocole	Effectif	En %
Avec anthracycline	39	63,93
Sans anthracycline	22	36,07
Total	61	100
Chimiothérapie non faite	48	
Total	109	

XVI.4.2.2.4 Monochimiothérapie :

La monothérapie utilisée dans seulement 6,56% des cas dont 4 molécules ont été utilisées chez 4 malades (Docetaxel, Vinorelbine, Adriamycine, Capecitabine). La majorité des schémas thérapeutiques ont été administrés sous forme de protocole trithérapeutique (59,02%).

Tableau 35 : Répartition des protocoles en fonction du nombre des molécules

Nombre	Effectif	En %
Monothérapie	4	6,56
Bithérapie	21	34,43
Trithérapie	36	59,02
Total	61	100
Chimiothérapie non faite	48	
Total	109	

XVI.4.2.2.5 Protocoles de polychimiothérapie :

Il a été retrouvé que les protocoles FEC/TXT et CMF ont été les plus utilisés (respectivement 10 et 8 patientes).

Tableau 36 : Répartition des protocoles de polychimiothérapie

Protocoles	Effectif	En %
FEC	3	2,8
CMF	8	7,3
Trasuzumab+TXT/TXT	5	4,6
TC	8	7,3
TAC	7	6,4
FAC	7	6,4
AT	4	3,7
EC	3	2,8
FEC/TXT	10	9,2
AC/TXT	2	1,8
Monothérapie	4	3,7
Chimiothérapie non faite	48	44,0
Total	109	100

XVI.4.2.2.6 Voies d'administration de la chimiothérapie :

La majorité des protocoles ont été administré par voie parentérale (96,72%), la chimiothérapie orale a été utilisé dans 3,28% des cas.

Tableau 37 : Répartition des voies d'administration

Voie	Effectif	En %
Orale	2	3,28
Parentérale	59	96,72
Total	61	100
Chimiothérapie non faite	48	
Total	109	

XVI.4.2.2.7 Contre-indications de la chimiothérapie :

L'âge a été la principale cause de non faisabilité de la chimiothérapie (64,6%)
8,3% des patientes ont refusé ce traitement.

Tableau 38 : Répartition des patientes selon la cause de non faisabilité de la chimiothérapie

Cause	Effectif	En %
État général altéré	3	6,3
Pas d'indication	7	14,6
Refus de la patiente	4	8,3
Contraindication absolue	3	6,3
Age	31	64,6
Total	48	100

XVI.4.2.3 Thérapie ciblée :

La thérapie ciblée a été utilisé dans 46,2% des cas en situation adjuvante.

Seulement une patiente (3,8%) en a bénéficié en néoadjuvant et 30,8% en situation métastatique.

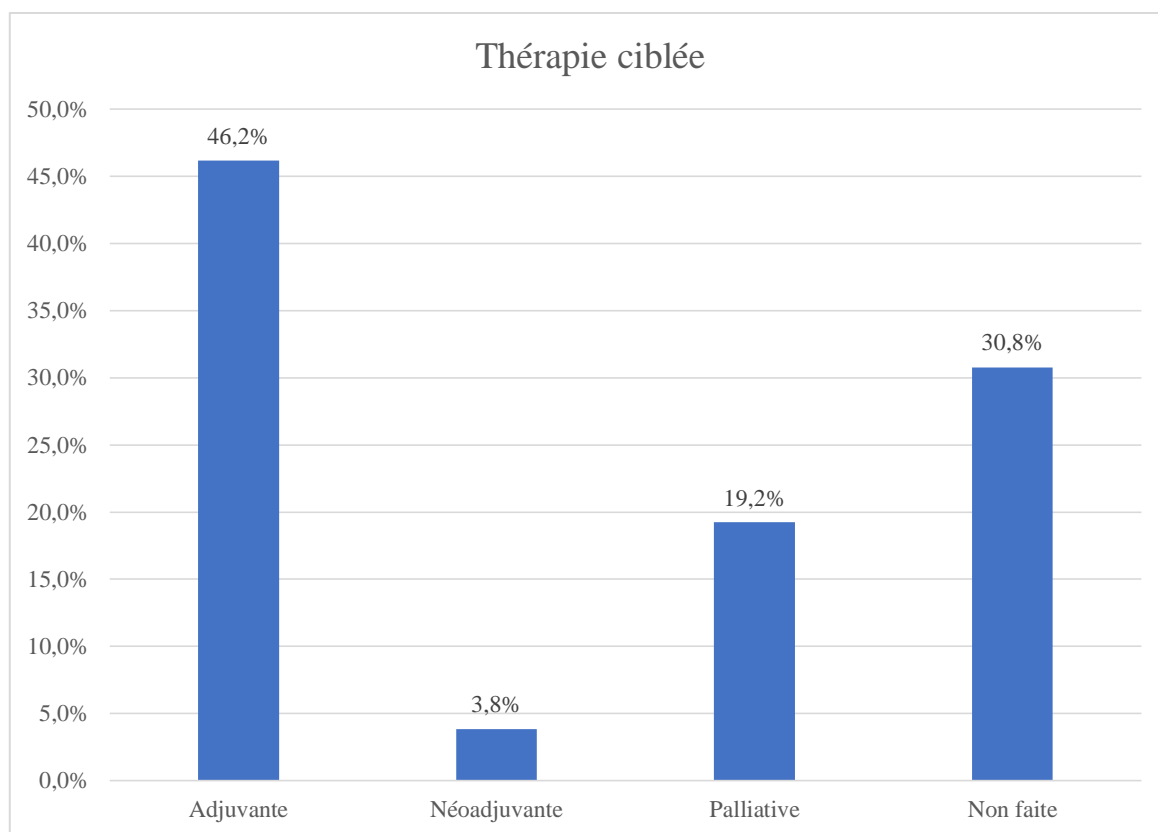


Fig. 63 : Répartition des patientes selon la place de la thérapie ciblée

XVI.4.2.3.1 Molécules utilisées :

Trois thérapies ciblées ont été utilisées dans notre série : le trastuzumab, Lapatinib et Evérolimus.

Tableau 39 : Répartition des patientes selon la molécule de thérapie ciblée utilisée

Thérapie ciblée	Nombre de cas
Trastuzumab	16
Evérolimus	1
Trastuzumab puis Lapatinib	1
Non faite	8
Pas d'indication	83
Total	109

XVI.4.2.3.2 Place de la thérapie ciblée :

La thérapie ciblée la plus utilisée était le trastuzumab chez 16 malades dont 12 en adjuvant, trois en situation métastatique et une patiente en a bénéficiée en néoadjuvant.

Tableau 40 : Répartition des patientes selon la place de thérapie ciblée

Indication	Trastuzumab	Lapatinib	Évérolimus
Adjuvant	12	0	0
Néoadjuvant	1	0	0
Palliative	3	1	1
Total	16	1	1

XVI.4.2.4 Biphosphonates :

Les biphosphonates ont été utilisés chez 40 patientes dont 67,5% en ont bénéficié comme traitement complémentaire à l'hormonothérapie (anti aromatases) et 32,5% dans le cadre d'un traitement des métastases osseuses.

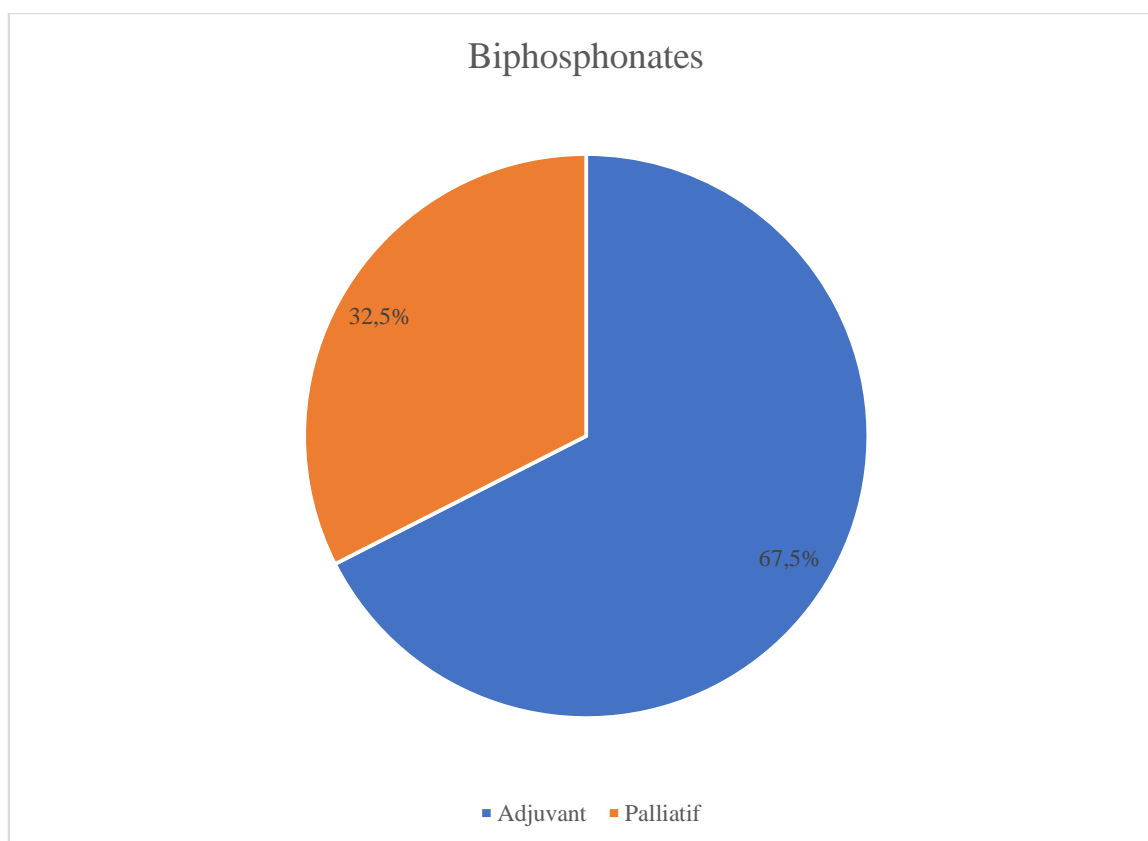


Fig. 64 : Répartition des patientes selon la place des biphosphonates

XVI.4.3 Soins de supports :

XVI.4.3.1 Evaluation de l'état général au cours du traitement (classification OMS) :

Dans notre population étudiée, la classification OMS de l'état général des patientes a été modifié dans 33% des cas (36 patientes) dont la majorité (35 patientes) a présenté une dégradation du statut OMS au cours du traitement et une seule patiente s'est vu son état général s'améliorer.

Tableau 41 : Répartition des patientes selon le changement de statut OMS au cours du traitement

Changement	Effectif	En %
Oui	36	33
Non	72	66,1
Inconnue	1	0,9
Total	109	100

XVI.4.3.2 Statut pondéral au cours du traitement :

La plupart des patientes avaient un statut pondéral stable au cours du traitement (69,7%), 22% des malades ont perdu du poids au cours de la période de traitement. La moyenne de perte de poids était de 11,37%.

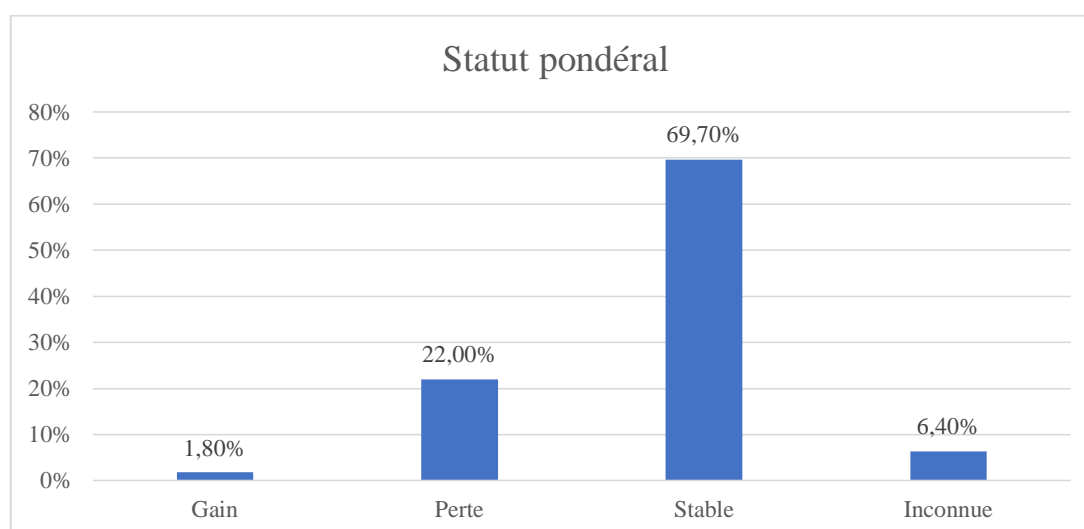


Fig. 65 : Répartition des patientes selon le statut pondéral au cours du traitement

XVI.4.3.2.1 Répercussion sur le poids :

XVI.4.3.2.1.1 Evaluation des patientes en fonction de poids au cours de la chimiothérapie :

Avant le traitement, la moyenne des poids des patientes qui ont perdu leurs poids pendant la chimiothérapie adjuvante était 65 kg. Cette moyenne a diminué de 9% après 6 mois.

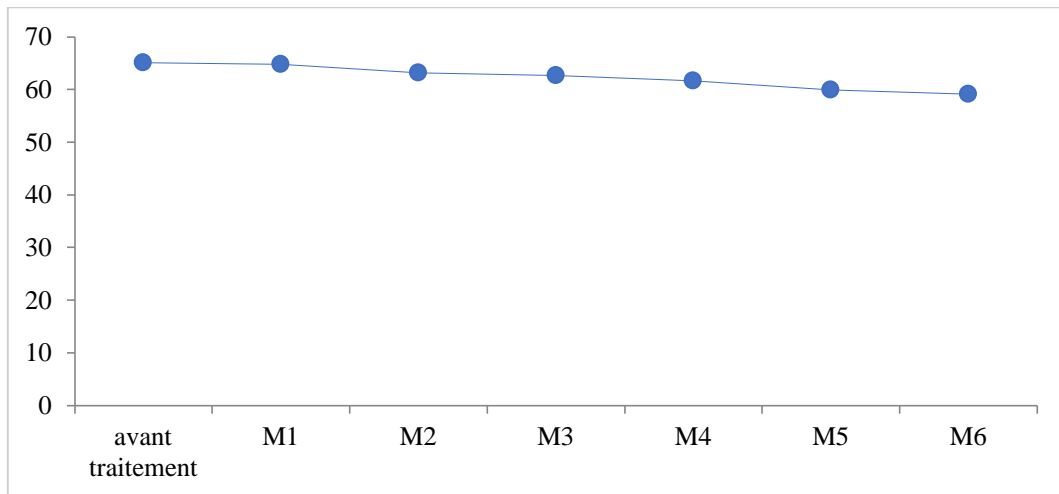


Fig. 66 : Répartition des patientes en fonction de poids au cours de la chimiothérapie adjuvante

Avant le traitement, la moyenne des poids des patientes qui ont perdu leurs poids pendant la chimiothérapie palliative était 54kg. Cette moyenne a diminué de 30% après 6 mois.

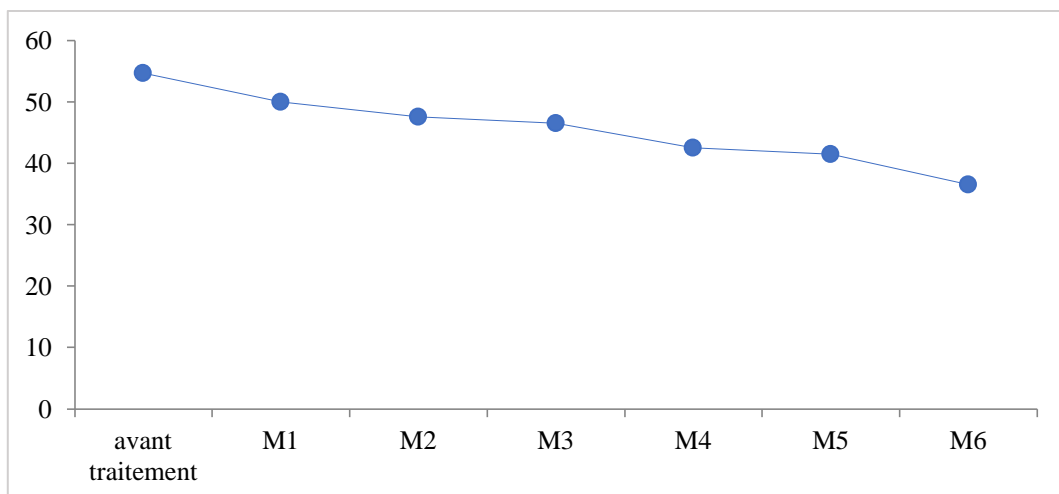


Fig. 67 : Répartition des patientes en fonction de poids au cours de la chimiothérapie palliative

XVI.4.3.3 La douleur :

Dans notre série, 32 patientes (29,4 %) ont présenté une symptomatologie douloureuse.

La douleur osseuse était la plus fréquente avec 21,8% des cas suivie de la douleur articulaire et abdominale avec respectivement 18,7% et 15,6 %.

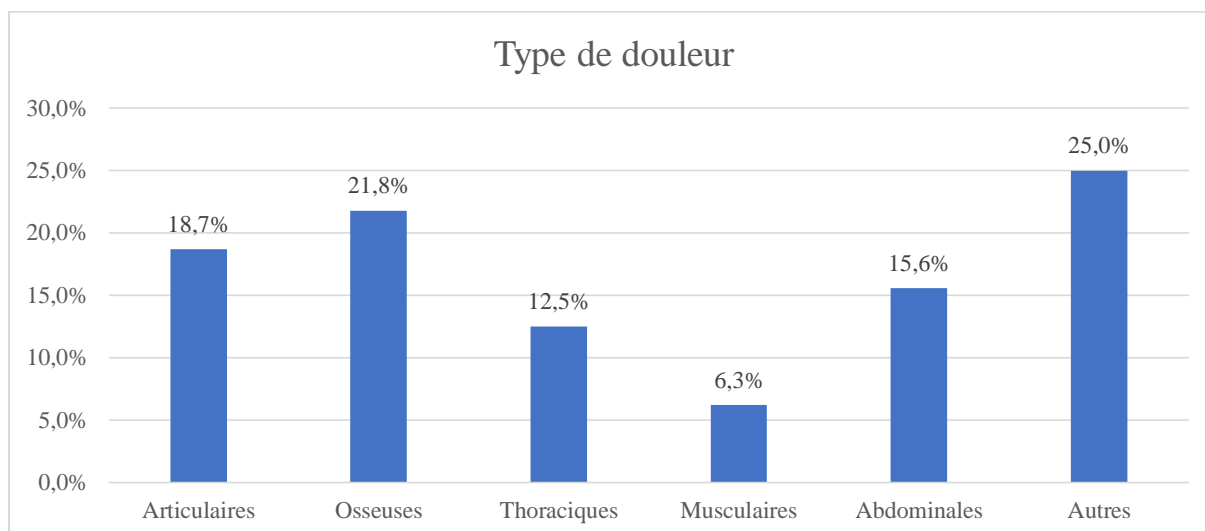


Fig. 68 : Répartition des patientes en fonction du type de la douleur

XVI.4.3.3.1 Les antalgiques :

Les antalgiques ont été utilisés dans 29,4% des cas (32 patientes).

Le pallier 2 est le plus utilisé dans notre série, le recours aux morphiniques n'a pas dépassé les 9,4%.

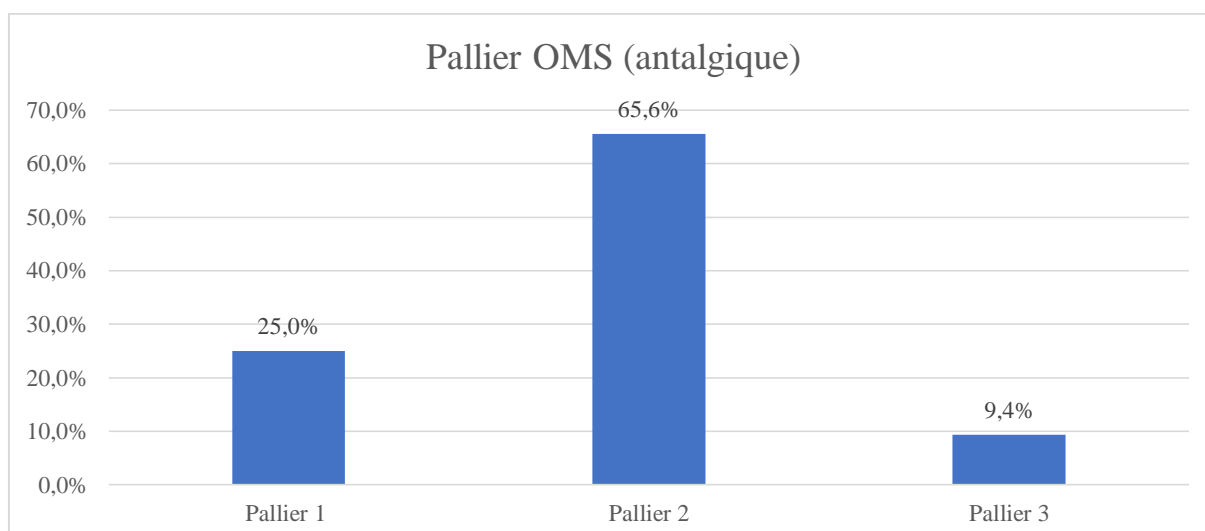


Fig. 69 : Répartition des patientes en fonction des antalgiques utilisés

XVI.4.3.4 Les facteurs de croissance :

Dans notre série, 22 patientes (20,2%) ont bénéficié de facteurs de croissances pour pallier à l'hémato toxicité.

Les GCSF ont été majoritairement utilisés pour prévenir et traiter les neutropénies (81,81%).

Tableau 42 : Répartition des patientes en fonction des facteurs de croissances utilisés

Type	Effectif	En %
Érythropoïétine	4	18,18
GCSF	18	81,81
Total	22	100

XVI.4.3.5 Alimentation parentérale :

Sur les 109 patientes, 28,4% ont reçu une alimentation parentérale au cours de la période de traitement.

Tableau 43 : Répartition des patientes en fonction de l'alimentation parentérale

Alimentation parentérale	Fréquence	En %
Oui	31	28,4
Non	78	71,6
Total	109	100

XVI.4.3.6 Transfusion :

Dans notre population, 7 patientes (6,4%) ont bénéficié d'une transfusion sanguine.

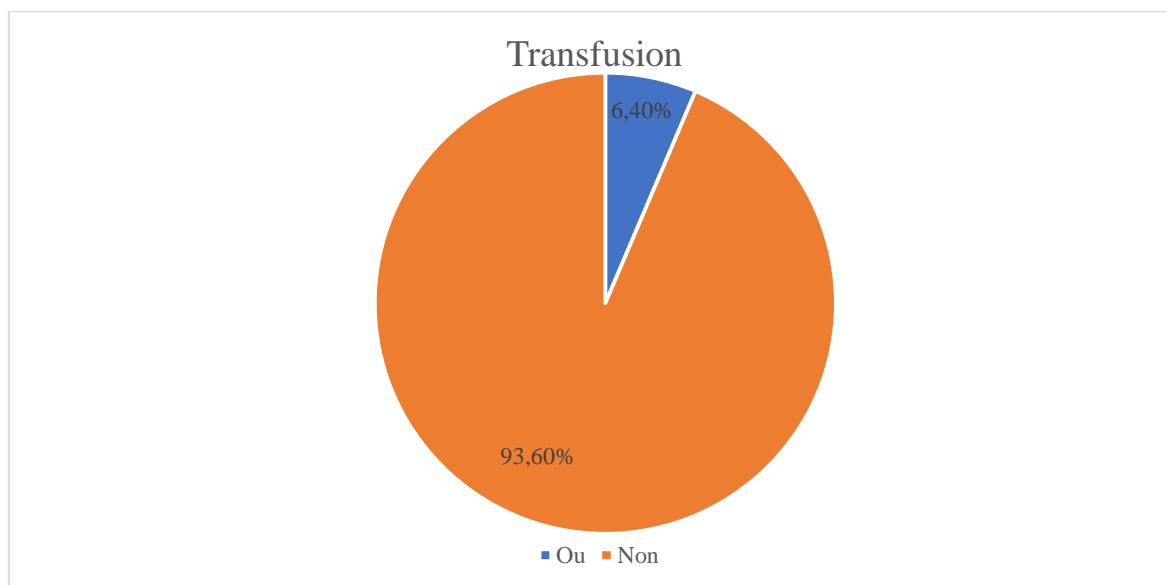


Fig. 70 : Répartition des patientes en fonction de la transfusion sanguine

XVII Etude de la tolérance et de l'observance :

XVII.1 La chirurgie :

XVII.1.1 Complications de la chirurgie :

Les principales complications en post opératoires étaient le lymphocèle, la douleur et les infections avec des fréquences respectivement de 11,76 %, 10,59 % et 3,53%.

Tableau 44 : Répartition des patientes en fonction des complications post opératoires

Complication	Effectif	En %
Lymphocèle	10	11,76
Douleur	9	10,59
Infection	3	3,53
RAS	63	74,12
Total	85	100
Non opéré	24	
Total	109	

XVII.1.2 Cause de non opérabilité :

La principale cause de non opérabilité a été attribuée à l'âge de la malade (75% des cas).

Tableau 45 : Répartition des patientes en fonction de la cause de non opérabilité

Cause	Effectif	En %
Age	18	75
Pas d'indication	4	16,7
Refus de la patiente	1	4,2
Indéterminé	1	4,2
Total	24	100

XVII.2 La radiothérapie :

XVII.2.1 Les effets secondaires précoces :

Le principal effet secondaire précoce de la radiothérapie était l'érythème avec 66,6% des cas.

Tableau 46 : Répartition des patientes en fonction des effets secondaires précoces de la radiothérapie

Effets secondaires précoces	Effectif	En %
Erythème	36	66,6
Radiodermite	3	5,5
Œdème	7	12,9

XVII.2.2 Les effets secondaires tardifs :

Les principaux effets secondaires tardifs de la radiothérapie étaient l'hyperpigmentation et la fibrose sous cutané (20,37%).

Tableau 47 : Répartition des patientes en fonction des effets secondaires tardifs de la radiothérapie

Effets secondaires Tardifs	Effectif	En%
Hyperpigmentation	11	20,37
Fibrose sous cutané	11	20,37
Douleur	5	9,25
Fibrose pulmonaire	1	1,85

XVII.3 L'hormonothérapie :

XVII.3.1 Répartition des patientes en fonction des effets secondaires :

Pour les antiaromatases (AA), les effets secondaires les plus fréquents étaient les arthralgies, la fatigue et les maux de tête (21,3/17 et 14,9%).

Pour le tamoxifène (TAM) les principaux effets secondaires étaient les bouffées de chaleurs et les maux de tête avec 20% ainsi que la fatigue (16%).

Par ailleurs ; nous avons remarqué l'absence total de certains effets secondaires chez les malades sous AA (saignements vaginaux et TTE).

Tableau 48 : Répartition des patientes en fonction des effets secondaires de l'hormonothérapie

Effet secondaire	Effectif	En %
Fatigue	Tamoxifène	4 16
	Antiaromatases	8 17
Insomnie		3 12
		2 4,3
Nausée		2 8
		3 6,4
Arthralgie		2 8
		10 21,3
Diarrhée		1 4
		2 4,3
Saignements vaginaux		2 8
		0 0
TTE		1 4
		0 0
Maux de tête		5 20
		7 14,9
Vertiges		4 16
		6 12,8
Bouffé de chaleur		5 20
		4 8,5

XVII.3.2 Observance :

Sur les 74 patientes qui ont reçu un traitement hormonal ; le taux de non adhérence au traitement a atteint 8,1% (6 patientes).

L'intolérance était la principale cause d'arrêt de l'hormonothérapie (5 patientes) et nous avons noté un seul refus de traitement.

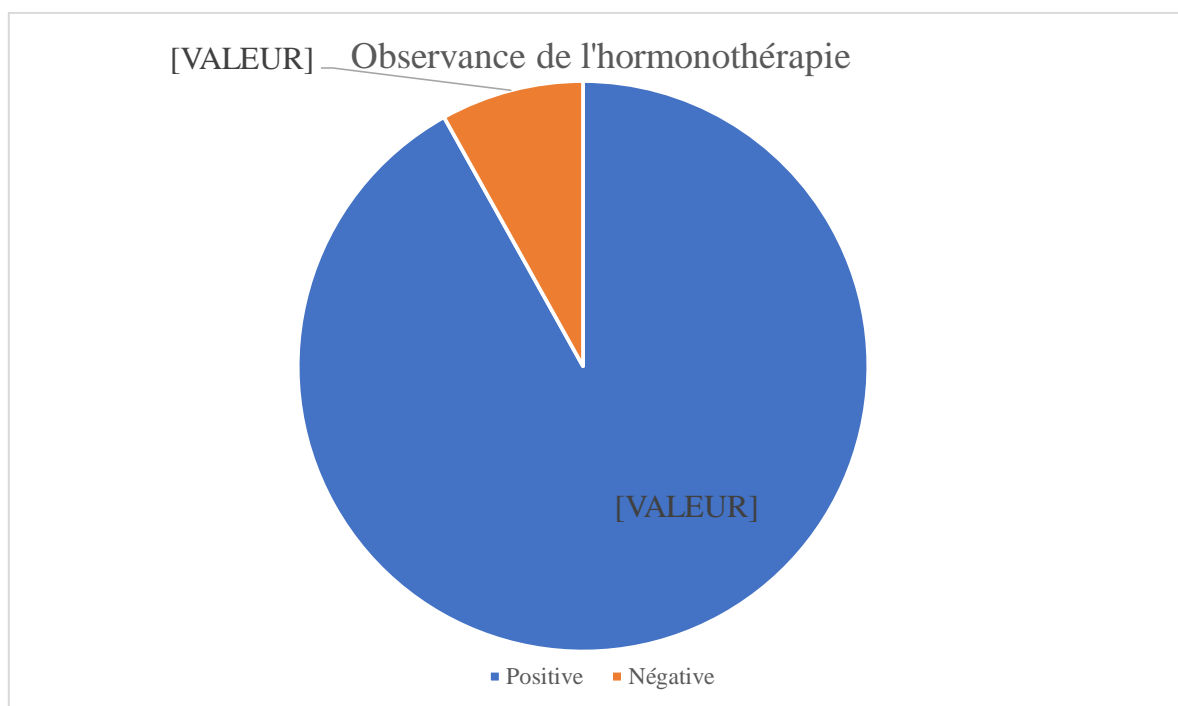


Fig. 71 : Répartition des patientes en fonction de l'observance du traitement hormonal

XVII.3.2.1 Le moyen du rappel de la prise :

Pour les 68 patientes qui ont pris leur traitement de manière régulière, la mémoire et la famille étaient les moyens de rappel les plus utilisés (83,82%).

Tableau 49 : Répartition des patientes selon le moyen du rappel de la prise

Moyen	Effectif	En %
La mémoire	4	5,88
La famille	3	4,42
Mémoire+ Famille	57	83,82
Sans réponse	4	5,88
Total	68	100

XVII.3.2.2 Réactions face à la situation d'oubli :

Sur les 6 patientes qui n'ont pas adhéré au traitement hormonal ; seulement deux patientes avaient consulté leur médecins ou pharmacien face à la situation d'oubli.

Tableau 50 : Répartition des patientes selon leurs réactions face à la situation d'oubli

Réactions	Nbre de cas
Doubler la prise	1
Continuer sans rattraper la prise	2
Consulter l'oncologue ou le pharmacien	2
Sans réponse	1
Total	6

XVII.4 La chimiothérapie :

XVII.4.1 Tolérance de la chimiothérapie :

Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie étaient l'asthénie, l'alopécie, nausée et vomissement et à un degré moindre la diarrhée, mucite et anorexie. L'hématotoxicité se présentait surtout sous forme de neutropénie et d'anémie (respectivement 24,6% et 18%).

Tableau 51 : Répartition des effets secondaires de la chimiothérapie

Effet secondaire	Effectif	En %	En % patientes (61)
Diarrhée	24	8,6	39,3
Constipation	6	2,2	9,8
Alopécie	48	17,2	78,7
Vomissement	34	12,2	55,7
Nausée	46	16,5	75,4
Asthénie	53	19	86,9
Muscite	21	7,5	34,4
Anémie	11	3,9	18
Neutropénie	15	5,4	24,6
thrombopénie	3	1,1	4,9
Anorexie	14	5	23
Syn. main pied	4	1,4	6,6
Total	279	100	

XVII.4.2 Grading des effets secondaires (OMS) :

Dans notre série, la majorité des effets secondaires ont été classé 1 à 2 selon la classification OMS.

Les principaux effets secondaires G2 ont été l'alopecie, l'asthenie et les nausées et cela s'applique au G3.

Le grading de la constipation, le Sd main pied, l'anorexie, mucite et anémie s'est limité au G2 (aucune patiente de G3) et aucune patiente n'a présenté une thrombopénie de G2 ou 3.

Nous n'avons noté aucun effet secondaire G4.

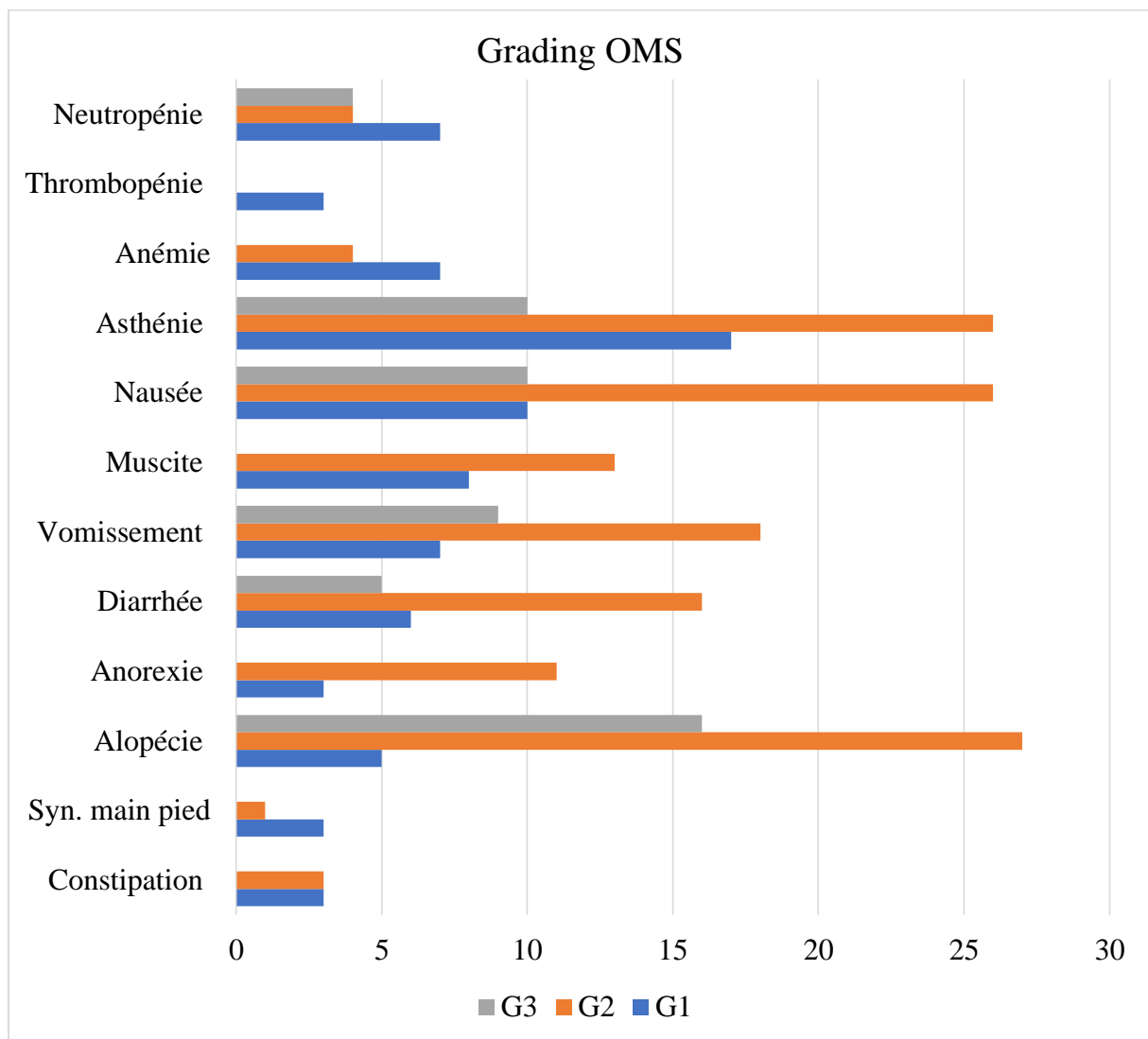


Fig. 72 : Répartition des patientes en fonction du grading des effets secondaires (OMS)

XVII.4.3 Arrêt de la chimiothérapie :

Sur les 61 patientes qui ont reçu une chimiothérapie nous avons noté un taux d'arrêt de 21,3% (13 patientes).

Sur ces 13 patientes, la quasi-totalité (12 patientes) ont arrêté leur traitement pour intolérance et une qui a refusé la chimiothérapie.

Tableau 52 : Répartition des patientes en fonction du motif de l'arrêt de la chimiothérapie

Motifs	Effectif	En %
Intolérance	12	92,3
Refus de traitement	1	7,7
Total	13	100

XVII.5 La thérapie ciblée :

XVII.5.1 Tolérance (Trastuzumab) :

Les deux principaux effets secondaires du trastuzumab étaient la fatigue et les nausées.

La cardiotoxicité a été enregistré chez 3 patientes

Tableau 53 : Répartition des patientes selon la tolérance du trastuzumab

Effet secondaire	Nombre des cas
Maux de tête	02
Nausée	05
Vomissement	02
Allergie	03
Diarrhée légère	04
Fatigue	09
Neutropénie	02
Cardiotoxicité	03

XVII.5.2 Arrêt de la thérapie ciblée :

Sur les 18 patientes qui ont reçu le trastuzumab, trois ont arrêté leur traitement (deux par intolérance et une pour des raisons non déterminées).

Tableau 54 : Répartition des patientes selon le taux d'arrêt du trastuzumab

Arrêt	Effectif	En %
Oui	3	16,6
Non	15	83,4
Total	18	100

XVII.5.3 Toxicité cardiaque :

Sur les 18 patientes qui ont reçu le trastuzumab, trois ont présenté une toxicité cardiaque avec une diminution de la FEV de 13 points chez une malades et 15 points chez les deux autres.

Aucun arrêt cardiaque n'a été enregistré.

La médiane de la FEV avant le traitement était de 69,5% pour diminuer à 64,2% après la fin de traitement.

Tableau 55 : Répartition des patientes selon la cardiotoxicité du trastuzumab

Toxicité	Nombre de cas
Cardiotoxicité	3
Reduction de la FEV (13 p)	1
Reduction de la FEV (15 p)	2
Arrêt cardiaque	0

FEV : fraction d'éjection ventriculaire.

XVII.6 Tolérance des biphosphonates :

Trois patientes ont présenté des complications après utilisation des biphosphonates :

Deux ostéonécroses de la mâchoire et une insuffisance rénale.

XVIII Étude des Profils clinico-épidémiologiques de la population :

XVIII.1 Selon l'âge :

XVIII.1.1 Âge et statut OMS :

Le taux des patientes avec un statut OMS 0 diminue avec l'âge, alors que celui des patientes avec un statut OMS 2 augmente pour passer de 3% entre 70-74 ans à 12,5% pour les patientes au delà de 80 ans ($p=0,49$).

Tableau 56 : Statut OMS selon l'âge

OMS	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
0	66,7%	69,4%	60,0%	65,1%	0,49
1	24,2%	19,4%	27,5%	23,9%	
2	3,0%	5,6%	12,5%	7,3%	
3	6,1%	5,6%	0,0%	3,7%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.2 Âge et Circonstance de découverte :

Dans notre série, le cancer a été découvert dans la plupart des cas par autopalpation ; par ailleurs ce taux diminue avec l'âge (93,9% [70-74] ans à 90% [80 ans et plus]).

Tableau 57 : Circonstance de découverte selon l'âge

Circonstance de découverte	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
Dépistage	0,0%	2,8%	7,5%	3,7%	0,38
Autopalpation	93,9%	91,7%	90,0%	91,7%	
Consultation médicale	6,1%	5,6%	2,5%	4,6%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.3 Âge et Stadification :

Nous avons constaté que le stade II est le plus fréquent quel que soit la tranche d'âge. Le stade IV se voit beaucoup plus dans la tranche d'âge 75-79 ans (25%), pas de différence significative dans la répartition des stades en fonction des tranches d'âge.

Tableau 58 : Stadification selon l'âge

Stadification	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
I	3,0%	2,8%	7,5%	4,6%	0,65
IIA	24,2%	36,1%	30,0%	30,3%	
IIB	33,3%	22,2%	20,0%	24,8%	
IIIA	9,1%	5,6%	7,5%	7,3%	
IIIB	6,1%	8,3%	20,0%	11,9%	
IIIC	3,0%	0,0%	0,0%	0,9%	
IV	21,2%	25,0%	15,0%	20,2%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.4 Âge et Classification pTNM :

XVIII.1.4.1 Taille pathologique :

En post opératoire nous n'avons pas retrouvé de relation directe entre la taille pathologique de la tumeur et l'avancement de l'âge à l'exception des tumeur sup à 5 cm (pT3) ou il existe une différence significative dans la répartition selon l'âge : moins de pT3 chez les patientes âgées de plus 80 ans (p=0,048).

Tableau 59 : Taille tumorale pathologique selon l'âge

Taille pathologique	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
pT1	15,2%	8,3%	22,5%	15,6%	0,048
pT2	39,4%	41,7%	25,0%	34,9%	
pT3	21,2%	16,7%	5,0%	13,8%	
pT4	6,1%	5,6%	10,0%	7,3%	
Tis	0,0%	0,0%	2,5%	0,9%	
non opéré	12,1%	16,7%	35,0%	22,0%	
Opéré (pT inconnue)	6,1%	11,1%	0,0%	5,5%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.4.2 Infiltration ganglionnaire :

Dans notre série, nous avons constaté que le taux de pN0 diminue avec l'âge ($p=0,18$).

Il n'a pas dépassé le 20% chez les malades âgées de 80 ans et plus.

Tableau 60 : Envahissement ganglionnaire selon l'âge

Infiltration ganglionnaire	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
pN0	36,4%	30,6%	20,0%	28,4%	0,18
pN1	21,2%	22,2%	17,5%	20,2%	
pN2	24,2%	13,9%	12,5%	16,5%	
pN3	3,0%	5,6%	5,0%	4,6%	
Non opéré	12,1%	16,7%	35,0%	22,0%	
Mastectomie sans curage	0,0%	0,0%	7,5%	2,8%	
Biopsie exérèse	3,0%	2,8%	2,5%	2,8%	
Inconnue	0,0%	8,3%	0,0%	2,8%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.5 Âge et Type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent quel que soit l'âge de la malade avec une tendance à la diminution de sa fréquence au delà de 80 ans.

Le lobulaire infiltrant est complètement absent dans la tranche 70-74 ans, son taux augmente dans les autres catégories mais il ne dépasse pas les 7,5% ($p=0,11$).

Tableau 61 : Type histologique selon l'âge

Type histologique	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
CCI	75,8%	77,8%	60,0%	70,6%	0,11
CLI	0,0%	5,6%	7,5%	4,6%	
Autres	24,2%	16,7%	32,5%	24,8%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.6 Âge et Grading SBR :

Le grade SBR II est le plus fréquent dans toutes les catégories d'âge avec un taux moins élevé chez les malades entre 75 ans et 79 ans par rapport aux autres catégories.

Le taux le plus élevé de SBR III a été noté chez les malades âgées entre 75 ans et 79 ans.

Tableau 62 : Grading SBR selon l'âge

Grading SBR	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
I	15,2%	8,3%	0,0%	7,3%	0,086
II	72,7%	61,1%	72,5%	68,8%	
III	12,1%	25,0%	17,5%	18,3%	
Inconnue	0,0%	5,6%	10,0%	5,5%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.7 Âge et récepteurs hormonaux (RE, RP) :

Les récepteurs hormonaux positifs sont les plus fréquents dans les 3 catégories d'âge.

Les malades entre 70 et 74 ans se caractérisent par le taux le plus élevé des récepteurs hormonaux (RE=84,4%, RP=75,8%), la fréquence la plus basse concerne la tranche d'âge de 75-79 ans (p=0,22 pour les RE).

Tableau 63 : Statut des récepteurs hormonaux selon l'âge

	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
RE					
Positif	84,8%	66,7%	72,5%	74,3%	0,22
Négatif	15,2%	33,3%	22,5%	23,9%	
Total	100,0%	100,0%	95,0%	98,2%	
RP					
Positif	75,8%	61,1%	65,0%	67,0%	0,43
Négatif	24,2%	38,9%	30,0%	31,2%	
Total	100,0%	100,0%	95,0%	98,2%	

XVIII.1.8 Âge et HER (2) :

Le taux de l'HER (2) positif est stable dans toutes les catégories d'âge (la différence n'est pas significative $p=0,93$).

Le taux le plus élevé concerne la tranche d'âge de 80 ans et plus (22,5%).

Tableau 64 : Statut de l'HER (2) selon l'âge

HER (2)	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
Exprimé	21,2%	22,2%	22,5%	22,0%	0,93
Non exprimé	78,8%	75,0%	70,0%	74,3%	
Inconnue	0,0%	2,8%	7,5%	3,7%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.9 Âge et embolies vasculaires :

Le taux d'envahissement lymphovasculaire est moins élevé chez les femmes de plus de 75 ans par rapport aux plus jeunes (30,3% vs 19,4% et 20%) ($P= 0,66$).

Tableau 65 : Les embolies vasculaires selon l'âge

Embolies vasculaires	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
Oui	30,3%	19,4%	20,0%	22,9%	0,66
Non	42,4%	47,2%	30,0%	39,4%	

XVIII.1.10 Âge et classification moléculaire :

Les tumeurs luminales ont été les prédominantes dans les 3 catégories d'âge par rapport aux sous classes moléculaires basal like et HER (2) enrichi sans différence significative ($p=0,24$).

Le taux le plus élevé des tumeurs luminales a été enregistré dans la catégorie d'âge de 70-74 ans.

Les entités HER 2 enrichi et basal like se voient beaucoup plus dans la tranche d'âge de 75-79 ans.

Tableau 66 : La classification moléculaire selon l'âge

Classe moléculaire	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
Luminal A	28,0%	25,9%	21,9%	25,0%	0,24
Luminal B	56,0%	29,6%	46,9%	44,0%	
HER 2 +	4,0%	25,9%	18,8%	16,7%	
Basal like	12,0%	18,5%	12,5%	14,3%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.11 Âge et Type de chirurgie :

La fréquence de la chirurgie diminue avec l'âge ; l'augmentation de l'âge dans notre série est caractérisée par une diminution de la fréquence du traitement radical (en allant de 84,8% pour la tranche de 70-74 ans jusqu'à 52,2% pour la tranche de 80 ans et plus).

Tableau 67 : Type de chirurgie selon l'âge

Type de chirurgie	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
Patey	84,8%	75,0%	52,5%	69,7%	0,03
Conservateur	0,0%	5,6%	2,5%	2,8%	
Non opéré	12,1%	16,7%	35,0%	22,0%	
Mastectomie de propreté	0,0%	0,0%	7,5%	2,8%	
Biopsie exérèse	3,0%	2,8%	2,5%	2,8%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.12 Âge et curage ganglionnaire :

Plus de 72% (72,5%) des malades opérées ont subi un curage axillaire. Le taux de curage tend à diminuer avec l'âge, il n'a pas dépassé les 55% chez les malades de 80 ans et plus.

Tableau 68 : Curage ganglionnaire selon l'âge

Curage ganglionnaire	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
Oui	84,8%	80,6%	55,0%	72,5%	0,029
Non opéré	12,1%	16,7%	35,0%	22,0%	
Biopsie exérèse	3,0%	2,8%	2,5%	2,8%	
Mastectomie	0,0%	0,0%	7,5%	2,8%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XVIII.1.13 Âge et radiothérapie :

Dans notre population étudiée, le recours à la radiothérapie diminue avec l'âge.

Ce taux était de 66,7% pour les femmes âgées entre 70-74 ans pour arriver à 35% pour les malades âgées de 80 ans et plus.

Tableau 69 : Radiothérapie selon l'âge

Radiothérapie	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total
Faite	66,7%	50%	35%	49,5%
Non faite	33,3%	50%	65%	50,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

XVIII.1.14 Âge et chimiothérapie :

Le taux de la chimiothérapie adjuvante diminue de façon significative avec l'âge ($p=0,00017$).

Le taux le plus élevé était enregistré dans la tranche d'âge de 70-74 ans (72,7%) pour ne pas dépasser le 30% chez les patientes âgées de 80 ans et plus.

Tableau 70 : Chimiothérapie selon l'âge

Chimiothérapie	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
Faite	72,7%	69,4%	30,0%	56,0%	0,00017
Non faite	27,3%	30,6%	70,0%	44,0%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100%	

XVIII.1.15 Âge et hormonothérapie :

La majorité des patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs ont reçu une hormonothérapie adjuvante et ce quel que soit la catégorie d'âge.

La fréquence de l'hormonothérapie a été plus importante dans les catégories 70-74 ans et plus de 80 ans (respectivement 87,5% et 88,9%).

Tableau 71 : Hormonothérapie selon l'âge

Hormonothérapie	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total
Faite	87,5%	80%	88,9%	85,5%
Non faite	12,5%	20%	11,1%	14,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100%

XVIII.1.16 Âge et la thérapie ciblée :

Sur les 25 patientes avec un HER (2) positif, 59,9% ont reçu du trastuzumab en adjuvant, les malades âgées de plus de 80 ans ont été les moins concernées par le trastuzumab (25%).

Tableau 72 : Thérapie ciblée selon l'âge

Thérapie ciblée	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et +	Total	P
Faite	71,4%	83,3%	25%	59,9%	0,06
Non faite	28,6%	16,7%	75%	40,1%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100%	

XVIII.2 Selon la classe moléculaire :

Pour les tumeur luminal A et B, la population étudiée a un âge médian respectivement de 76,79 ans et 78,43 ans, le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent quel que soit le groupe moléculaire sans différence significative ($p=0,73$), la taille tumorale pathologique prédominante variait entre 2 cm et 5 cm dans les 3 groupes moléculaires luminal A, B, HER (2) enrichi, le groupe basal like est le plus touché par l'envahissement ganglionnaire ou le de pN0 ne dépasse pas les 8,3%, par contre les tumeurs lumineales A se caractérisent par un le taux le plus élevé de pN0 (39,3%) ($p=0,78$). Le groupe moléculaire luminal A, dans notre étude, s'associe avec la plus faible proportion de grade histologique III (0%).

En ce qui concerne la chirurgie, il n'y avait pas de différence entre les quatre sous-types de cancer du sein ($p=0,46$), les patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif ont reçu plus de chimiothérapie que les patientes avec un luminal A, luminal B et HER 2 + ($p=0,56$), les Patientes avec une RH positif (luminal A et B) ont reçu significativement plus de traitement hormonal que les patientes avec un statut basal like ou HER (2) + ($p=0,0001$). Pour le trastuzumab ; il a été prescrit exclusivement chez les patientes avec un statut HER (2) + (53,85%) et luminal B (30,8%) ($p=0,001$).

Tableau 73 : Caractéristiques de population étudiée selon la classe moléculaire

Age moyen	Luminal A	Luminal B	HER 2 +	Basal like	Total	P
Moyenne (ans)	76,79	78,43	78,36	77,75	77,77	0,56
Type histologique						
CCI	78,6%	70,0%	85,7%	75,0%	76,2%	
Autres	21,4%	30,0%	14,3%	25,0%	23,8%	0,73
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
pT						
pT1	21,4%	16,7%	21,4%	8,3%	17,9%	
pT2	46,4%	30,0%	35,7%	16,7%	34,5%	
pT3	10,7%	23,3%	14,3%	41,7%	20,2%	0,54
non concerne	21,4%	30,0%	28,6%	33,3%	27,4%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
pN						
pN0	39,3%	23,3%	21,4%	8,3%	26,2%	
pN1	21,4%	23,3%	28,6%	33,3%	25,0%	
pN2	17,9%	20,0%	14,3%	16,7%	17,9%	0,78
non concerne	21,4%	33,3%	35,7%	41,7%	31,0%	
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
SBR						
I	10,7%	10,0%	7,1%	8,3%	9,5%	
II	89,3%	66,7%	50,0%	50,0%	69,0%	
III	0,0%	23,3%	42,9%	41,7%	21,4%	0,003
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Chirurgie						
Non	21,4%	25,0%	30,8%	20,0%	24,1%	
Oui	78,6%	75,0%	69,2%	80,0%	75,9%	0,46
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Radiothérapie						
Non	42,9%	63,3%	64,3%	58,3%	56,0%	
Oui	57,1%	36,7%	35,7%	41,7%	44,0%	0,39
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Chimiothérapie						
Non	52%	50%	35,7%	27,3%	42,7%	
Oui	48%	50%	58,3%	72,7%	57,3%	0,56
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Hormonothérapie						
Non	25,0%	36,7%	92,9%	100,0%	51,2%	
Oui	75,0%	63,3%	7,1%	0,0%	48,8%	0,0001
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Thérapie ciblée						
Non	100%	69,2%	46,2%	100,0%	81,0%	
Oui	0%	30,8%	53,8%	0,0%	19,0%	0,001
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

XIX Etude de conformité aux recommandations de la SIOG :

XIX.1 Conformité selon les armes thérapeutiques :

Dans l'étude de la distribution des patientes en fonction de la conformité aux recommandations ; nous avons retrouvé un taux de non-conformité à la thérapeutique variant : la chimiothérapie (40,2%), la thérapie ciblée (30,8%), la radiothérapie (23,9%), l'hormonothérapie (12,9%) et la chirurgie (11,9%).

Le taux de non-conformité pour les 5 thérapeutiques est de 23,9% en moyenne.

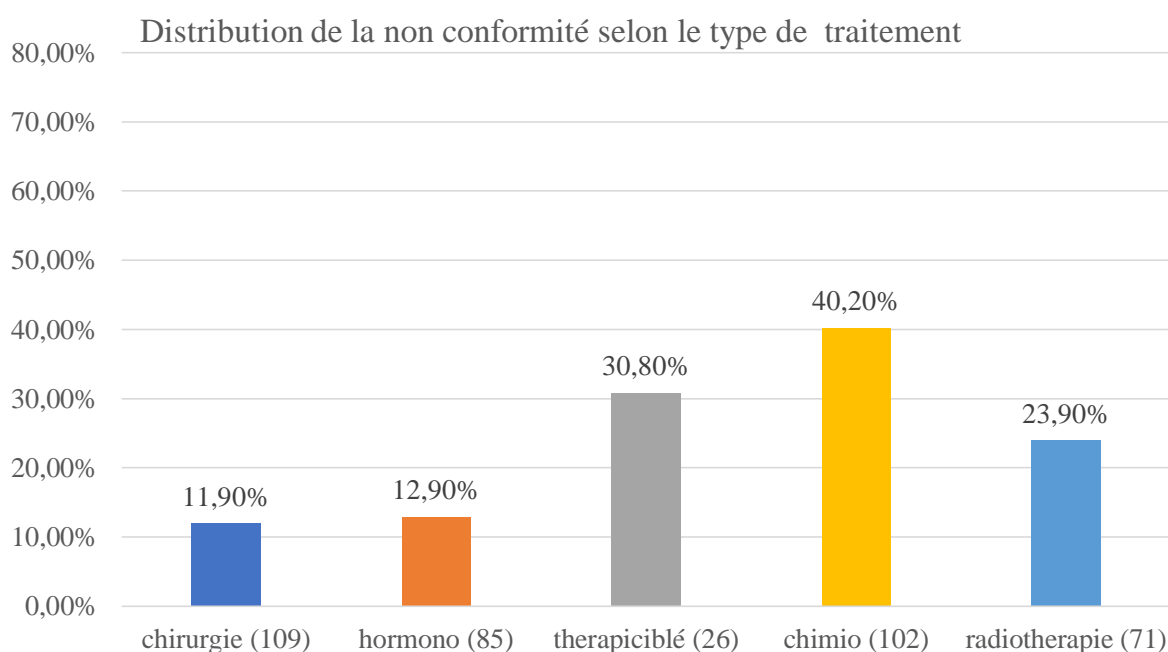


Fig. 73 : Taux de non-conformité aux thérapeutiques

XIX.2 Facteurs associés à la non-conformité :

XIX.2.1 A la chirurgie :

Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la chirurgie

L'âge supérieur à 80 ans et l'absence d'envahissement ganglionnaire étaient associés à un risque élevé de non-conformité à la chirurgie avec des différences significatives (respectivement $P=0,028$ et $0,04$).

Le nombre de comorbidités de 2 ou plus, la taille tumorale supérieur à 5cm et les patientes avec un statut OMS 0 à 1 sont associés à un risque de non-conformité élevé.

Un taux de non-conformité de 12,4% a été retrouvé chez les patientes avec un statut OMS 0 à 1 alors que les patientes ayant un statut OMS 2 à 3 avaient un taux de non-conformité de 8,3%, la différence n'est pas significative.

Tableau 74 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la chirurgie

	Conforme	Non conforme	Total	Taux de non-conformité	P	OR
Age						
70-74 ans	32	1	33	3,0%		1
75-79 ans	33	3	36	8,3%	0,366	2,91
80 ans et +	30	10	40	25,0%	0,028	10,67
Total	95	14	109	12,8%		
Comorbidités						
Aucune	21	1	22	4,5%		
1	22	2	24	8,3%	0,608	1,9
2 et +	52	11	63	17,5%	0,166	4,4
Total	95	14	109	12,8%		
OMS						
0-1	85	12	97	12,4%		
2-3	11	1	12	8,3%	0,68	0,64
Total	96	13	109	11,9%		
Taille tumorale						
T1-T2	49	6	55	10,9%		
T3-T4	45	7	52	13,5%	0,68	1,2
Total	94	13	107	12,1%		
Envahissement ganglionnaire						
N-	53	11	64	17,2%	0,04	3,8
N+	43	2	45	4,4%		
Total	96	13	109	11,9%		

XIX.2.2 A la radiothérapie :

Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la radiothérapie

Nous constatons que la tranche d'âge 75-79 ans est la plus touchée par la non-conformité. La différence est non significative ($p=0,19$) ; nous remarquons aussi qu'il y a plus de cas de non conformité quand le statut OMS est 2 à 3 par rapport à l'OMS 0-1 ou la différence était significative (66,7% ; $p=0,02$; $OR=8$). La présence ou l'absence de comorbidité n'a pas permis d'expliquer la non-conformité à la radiothérapie, quand la taille histologique de la

tumeur est >5 cm, le taux de non-conformité est plus élevé, la différence est presque significative.

Tableau 75 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la radiothérapie

	Conforme	Non conforme	Total	En %	P	OR
Age						
70-74 ans	22	4	26	15,4%		
75-79 ans	18	8	26	30,8%	0,19	2,4
80 ans et +	14	5	19	26,3%	0,37	1,9
OMS						
0a1	52	13	65	20,0%		
2a3	2	4	6	66,7%	0,02	8
Comorbidité						
Aucune	11	4	15	26,7%		
1	11	4	15	26,7%		
2 et +	32	9	41	22,0%	0,71	
Taille tumorale						
< 5 cm	32	10	42	23,8%		
5 et+	22	7	29	24,1%	0,97	
Taille histologique						
pT1	11	1	12	8,3%		
pT2	26	6	32	18,8%	0,41	2,54
pT3	14	9	23	39,1%	0,08	7,07
Envahissement ganglionnaire						
pN0	19	6	25	24,0%		
pN1	13	6	19	31,6%	0,57	
pN2	18	4	22	18,2%		
SBR						
I	5	2	7	28,6%		
II	37	11	48	22,9%		
III	12	4	16	25,0%	0,7	
RH						
Négatif	12	6	18	33,3%		
Positif	42	11	53	20,8%	0,28	
HER 2						
Exprimé	11	4	15	26,7%		
Non exprimé	43	12	55	21,8%	0,69	
KI67						
< 14	16	3	19	15,8%		
14 et plus	21	5	26	19,2%	0,77	
Emboles						
Non	30	7	37	18,9%		
Oui	15	7	22	31,8%	0,26	2

XIX.2.3 A la chimiothérapie :

Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la chimiothérapie

La non-conformité aux recommandations est observée surtout chez les patientes âgées de 80 et plus. La différence avec les autres âges est significative.

Cette non-conformité est très liée à l'âge, car l'OR est presque de 7, une femme âgée de 80 et plus, risque de ne pas être traitée par chimiothérapie 7 fois plus que celle âgée moins de 80 ans.

Les patientes dont le statut OMS est 2 à 3, sont plus exposées à la non-conformité que les patientes avec un statut OMS de 0 à 1 (OR = 4,69) ; le statut positif des récepteurs hormonaux a été associé à la non-conformité à la chimiothérapie ; même si la différence n'a pas été significative entre les 2 groupes (RH+, RH-).

Tableau 76 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la chimiothérapie

Age	Conforme	Non conforme	Total	En %	P	OR
70-74 ans	24	7	31	22,6%		
75-79 ans	25	10	35	28,6%	0,58	1,37
80 ans et +	12	24	36	66,7%	0,001	6,8
Total	61	41	102	40,2%		
OMS						
0 à 1	58	33	91	36,3%		
2 à 3	3	8	11	72,7%		
Total	61	41	102	40,2%	0,02	4,69
Comorbidités						
0	11	11	22	50,0%		
1	14	8	22	36,4%	0,36	0,57
2 et plus	36	22	58	37,9%	0,33	0,61
Total	61	41	102	40,2%		
pT						
pT1	5	5	10	50,0%		
pT2	28	10	38	26,3%	0,16	0,36
pT3	16	8	24	33,3%	0,37	0,5
Total	49	23	72	31,9%		
pN						
pN0	16	9	25	36,0%		
pN1	14	7	21	33,3%		0,89
pN2	17	6	23	26,1%		0,63
Total	47	22	69	31,9%		
SBR						
I	5	6	11	54,5%		
II	43	26	69	37,7%		0,30
III	13	9	22	40,9%		0,46
Total	61	41	102	40,2%		
RH						
Négatif	19	7	26	26,9%		
Positif	42	32	74	43,2%	0,14	2,07
Total	61	39	100	39,0%		
HER 2						
Exprimé	16	8	24	33,3%		
Non exprimé	45	29	74	39,2%	1,29	0,61
Total	61	37	98	37,8%		
KI 67						
< 14	18	11	29	37,9%		
15 et plus	24	15	39	38,5%		0,96
Total	42	26	68	38,2%		
Emboles						
Oui	28	10	38	26,3%		
Non	15	9	24	37,5%	1,68	0,35
Total	43	19	62	30,6%		

XIX.2.4 A l'hormonothérapie :

Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à l'hormonothérapie

Nous remarquons que le taux de non conformité le plus élevé touche la tranche d'âge de 75-79 ans ; la différence est non significative par rapport aux moins de 75 ans.

Nous observons aussi un taux de 22,2% de non conformité parmi le groupe des patientes avec un statut OMS 2 à 3, qui représente le double de celui du groupe OMS 1-2 (différence non significative $p=0,38$) ; la taille tumorale supérieure à 5 cm a été associée à un taux de non-conformité de 20% contre 8% pour les tumeurs inférieures à 5cm (OR=2,88, P=0,105).

La présence d'embolies vasculaires est associée à un taux de non-conformité de 9,4%, significativement élevé par rapport à l'absence d'embolies (OR=2,18/P=0,017).

Tableau 77 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à l'hormonothérapie

Age	Conforme	Non conforme	En %	P	OR
70-74 ans	25	3	28	10,7%	
75-79 ans	20	5	25	20,0%	
80 ans et +	29	3	32	9,4%	
Total	74	11	85	12,9%	
OMS					
0à1	67	9	76	11,8%	
2à3	7	2	9	22,2%	0,38
Total	74	11	85	12,9%	
Comorbidité					
0	12	3	15	20,0%	
1	18	2	20	10,0%	
2 et plus	44	6	50	12,0%	0,41
Total	74	11	85	12,9%	
Taille tumorale					
< 5 cm	46	4	50	8,0%	
5 et+	28	7	35	20,0%	0,10
Total	74	11	85	12,9%	2,88
pT					
pT1	13	0	13	0,0%	
pT2	29	1	30	3,3%	
pT3	16	3	19	15,8%	0,12
Total	58	4	62	6,5%	
Envahissement ganglionnaire					
pN0	24	3	27	11,1%	
pN1	16	0	16	0,0%	
pN2	17	1	18	5,6%	0,35
Total	57	4	61	6,6%	
SBR					
I	8	1	9	11,1%	
II	56	8	64	12,5%	
III	10	2	12	16,7%	0,8
Total	74	11	85	12,9%	
HER (2)					
Exprimé	9	2	11	18,2%	
non exprimé	62	8	70	11,4%	0,53
Total	71	10	81	12,3%	
KI 67					
≤ 14	24	3	27	11,1%	
15 et plus	28	2	30	6,7%	0,55
Total	52	5	57	8,8%	
Embols vx					
Oui	29	3	32	9,4%	
Non	22	0	22	0,0%	0,017
Total	51	3	54	5,6%	2,18

XIX.2.5 Au trastuzumab :

Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la thérapie ciblée (trastuzumab).

Un taux élevé de non-conformité à la thérapie ciblée chez les patientes âgées de 80 ans et plus, avec un OR= 8, la différence avec les autres tranches d'âge est significative.

Chez les patientes avec deux comorbidités ou plus, le taux de non conformité est plus élevé que chez les patientes avec 1 ou sans comorbidités, la différence n'est pas significative.

La non-conformité a été plus importante dans les tumeurs de plus de 5cm (33,3% vs 28,6%) avec un OR=1,25 même si la différence n'est pas significative ($p=0,79$).

Le taux de non-conformité augmente avec le nombre de ganglions envahit.

Nous constatons aussi que le taux de non-conformité est plus important dans les tumeurs avec un KI 67 >14 (45,5 % vs 16,7%, OR=4,17, P=0,24).

Tableau 78 : Analyse de régression logistique multivariée des facteurs associés à la non-conformité à la thérapie ciblée (trastuzumab)

Age	Conforme	Non conforme	Total	En%	P	OR
70-74 ans	7	0	7	0,0%		
75-79 ans	8	2	10	20,0%		
80 ans et +	3	6	9	66,7%	0,05	8
Total	18	8	26	30,8%		
OMS						
0 à1	18	7	25	28,0%		
2 à 3	0	1	1	100,0%		
Total	18	8	26	30,8%		
Comorbidité						
0	8	2	10	20,0%		
1	3	1	4	25,0%	0,80	
2 et plus	7	5	12	41,7%	0,29	2,86
Total	18	8	26	30,8%		
Taille tumorale						
< 5 cm	10	4	14	28,6%		
5 et+	8	4	12	33,3%	0,79	1,25
Total	18	8	26	30,8%		
pT						
pT1	1	2	3	66,7%		
pT2	9	3	12	25,0%	0,199	0,167
pT3	3	2	5	40,0%	0,472	0,333
Total	13	7	20	35,0%		
Envahissement ganglionnaire						
pN0	4	1	5	20,0%		
pN1	5	2	7	28,6%	0,736	1,600
pN2	4	3	7	42,9%	0,417	3,000
Total	13	6	19	31,6%		
SBR						
I	1	1	2	50,0%		
II	11	3	14	21,4%		
III	6	4	10	40,0%		
Total	18	8	26	30,8%		
RH						
Négatif	9	4	13	30,8%		
Positif	9	4	13	30,8%	0,99	
Total	18	8	26	30,8%		
HER (2)						
Exprimé	16	8	24	33,3%		
Non exprimé	2	0	2	0,0%		
Total	18	8	26	30,8%		
KI 67						
< 14	5	1	6	16,7%		
14 et plus	6	5	11	45,5%	0,24	4,17
Total	11	6	17	35,3%		

XX Etude de la Survie :

XX.1 Survie globale :

Nous avons choisi la date de point au 21/01/2019, date sur laquelle nous avons commencé l'analyse de survie.

Dans notre population, la probabilité de survie moyenne calculée était de 12,4 ans (IC à 95 % :11,02-13,79).

Nous retrouvons un taux de survie globale à 3 ans 76,6%, soit 81 patientes vivantes et 21 décédées avec 7 cas qui se sont perdu de vue.

La courbe montre une chute du taux de survie dans le temps.

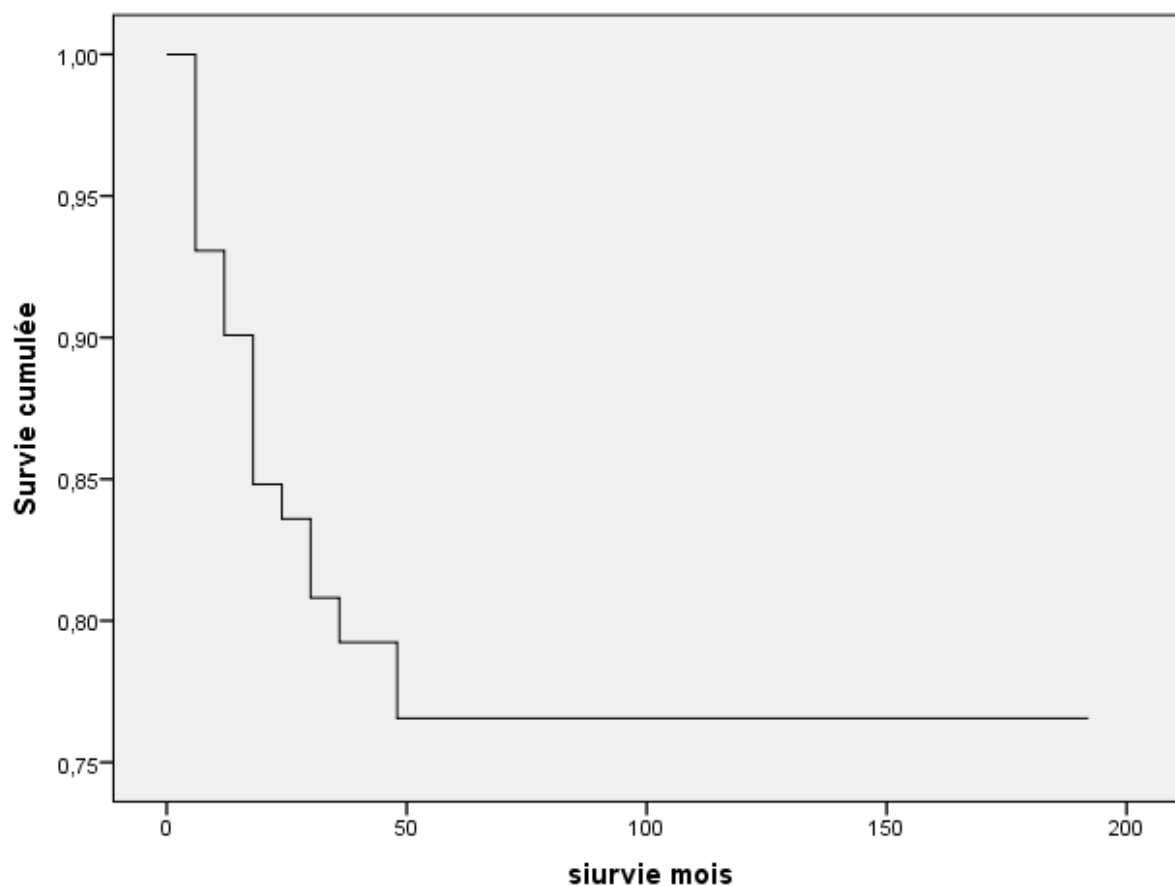


Fig. 74 : Survie globale

XX.2 Survie sans rechute :

Dans notre série, le taux de mortalité en fonction de la rechute était de 13,3% (patientes sans rechute) et 40% pour les patientes avec rechute ($P=0,16$).

La durée médiane de survie était de 105 jours.

La survie moyenne était de 94,22 mois parmi les patientes sans rechute (Intervalle de confiance à 95 % :86,503 - 101,928).

La survie sans rechute à 3 ans était de 87% (Fig.76)

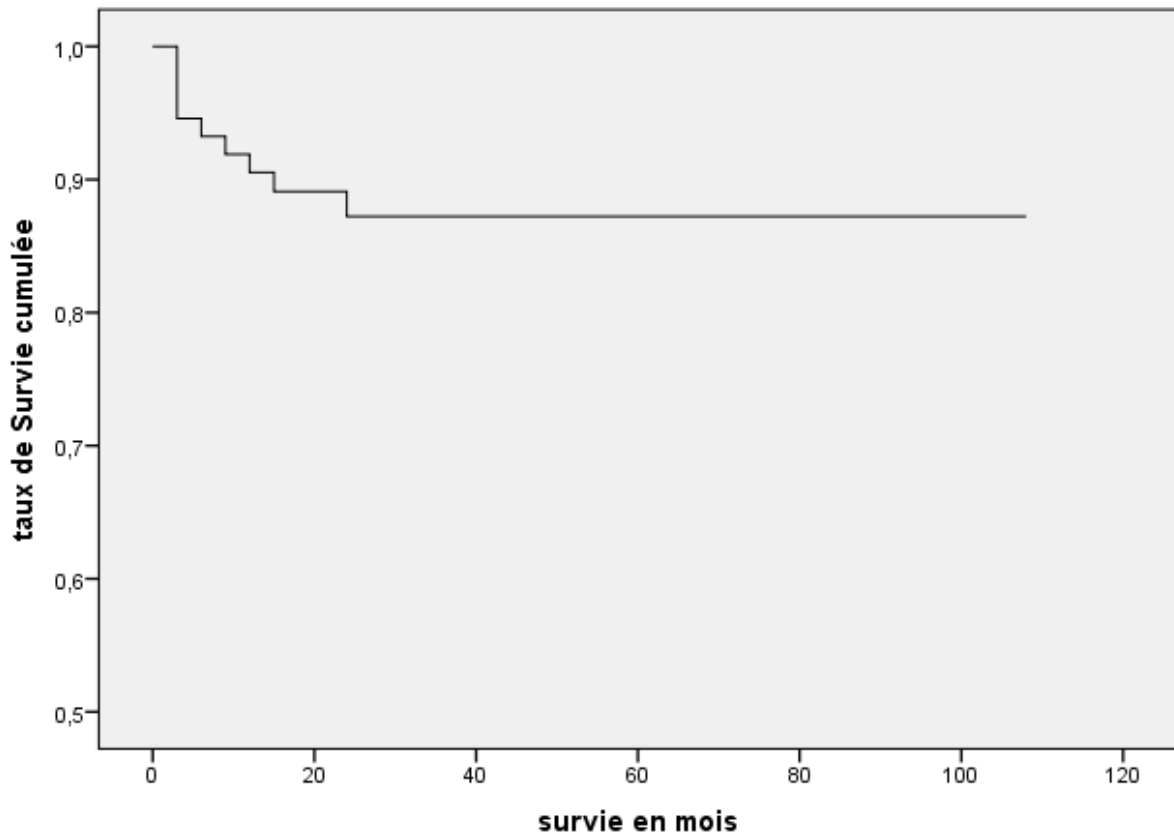


Fig. 75 : Courbe de la Survie sans rechute

XX.3 Étude de la survie globale selon l'âge :

Dans notre série, la distribution selon l'âge montre que 31 patientes sont âgées entre 70-74 ans et 32 patientes ont un âge entre 75-79 ans et 39 patientes sont âgées de 80 ans et plus.

Le taux de mortalité était variable en fonction de l'âge : 12,9% parmi les patientes âgées de 70-74 ans, 28,1% (75-79 ans) et 20,5% parmi les patientes âgées de plus de 80 ans .la différence n'est pas significative ($P=0,14$).

Le taux de la survie globale selon la tranche était de :85% (70-74 ans), 61% (75-79 ans), 78% (80 ans et plus).

Nous remarquons donc que le taux le plus élevé a été enregistré chez les patientes âgées de 70-74 ans.

La comparaison entre les moyennes de survie par le test de Log rank a donné une signification de 0,54 (Khi-deux 0,366) (différence non significative).

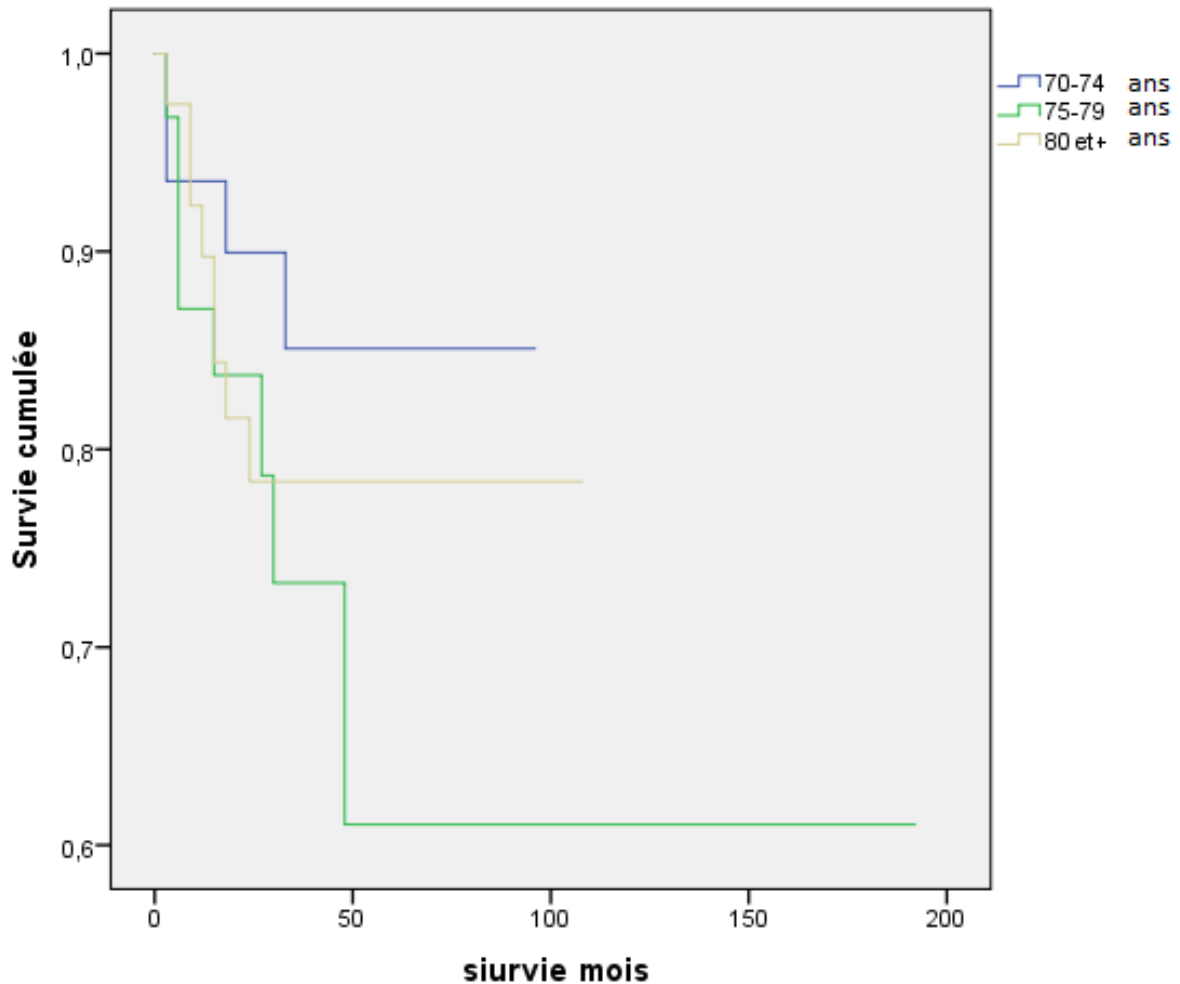


Fig. 76 : Courbe de survie globale à 3 ans en fonction de l'âge

XX.4 Étude de survie globale selon le stade :

La distribution des patientes selon le stade a montré qu'il y'avait 8 patientes avec un stade I, 36 patientes avec un stade II, 24 patientes avec stade III et 22 patientes avec un stade IV.

Le taux de mortalité selon le stade était de 0% pour le stade I, 8,3% pour le stade II ,12,5% pour le stade III et 40,9% pour le stade IV (p=0,001).

La durée de la médiane de survie était de 90 mois pour le stade I, 102 mois pour le stade II, 105 mois pour le stade III et 47,7863 mois pour le stade IV.

Le taux de survie globale à 3 ans était de 100% (stade I), 90,7% (stade II), 90% (stade III) et 49,3% (stade IV), la différence est significative ($p=0,01$).

L'analyse montre une survie presque semblable des stades II et III.

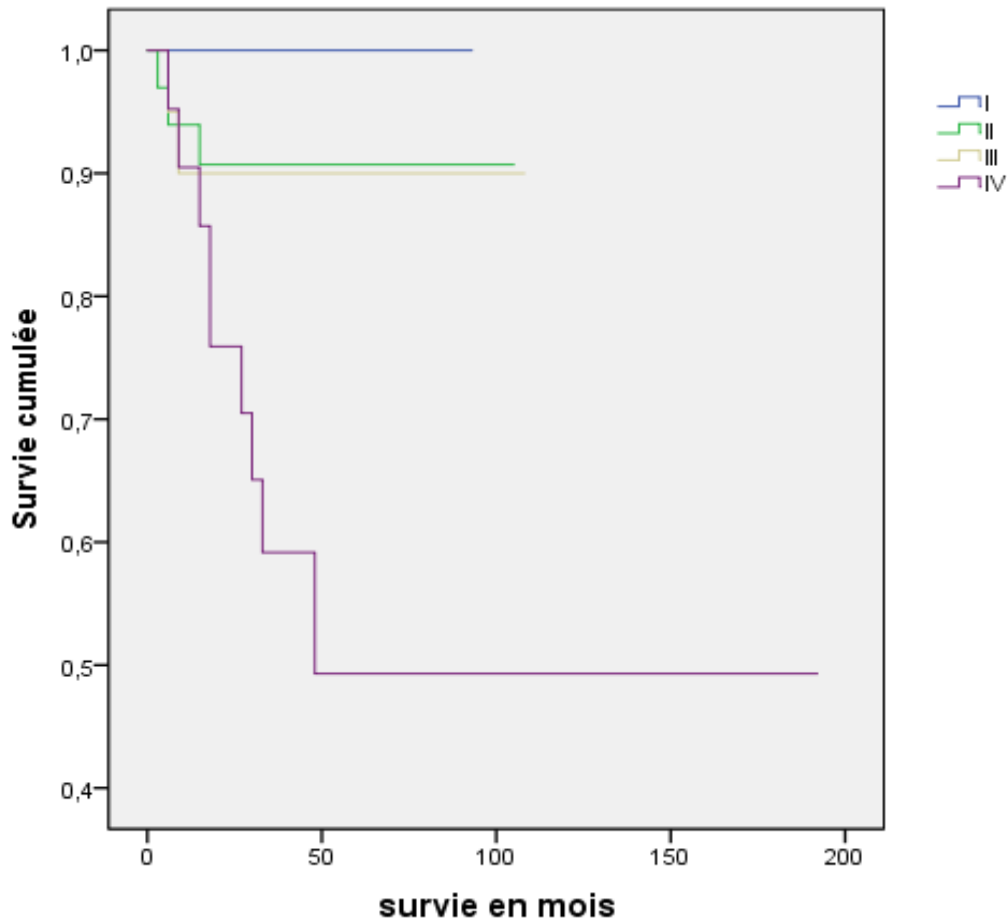


Fig. 77 : Courbe de survie globale selon le stade

XX.5 Survie selon la classe moléculaire :

La distribution des patientes selon la classe moléculaire donne les résultats suivants :

58 patientes dans le sous groupe luminal, 14 patientes dans le sous groupe HER enrichi et 12 dans le sous groupe Basal like.

Le taux de mortalité est de 12,1% pour les tumeurs luminal, 21,4% pour les tumeurs HER (2) enrichi et 33,3% pour les tumeurs Basal like).

La moyenne pour la durée de survie était : Groupe luminal : 93,55 mois (84,328 - 102,771 : Intervalle de confiance à 95 %), groupe HER (2) enrichi : 46,2 mois (31,982 -

60,418 : Intervalle de confiance à 95 %), groupe basal like : 61,9 mois (36,276 - 87,651: Intervalle de confiance à 95 %).

La moyenne de la durée de survie chez les patientes de la classe moléculaire HER (2) et basal like est inférieure à celle des patientes avec des tumeurs lumineales.

La médiane pour la durée de survie était de 105 mois (groupe luminal), 60 mois (groupe HER (2) enrichi) et 93 (groupe Basal like).

L'analyse de la survie globale à 3 ans a montré un taux inférieur dans les classes HER (2) et basal like (85,2% pour le groupe luminal, 68,8% pour le groupe HER (2) enrichi et 63,6% pour le groupe Basal like (P=0,12).

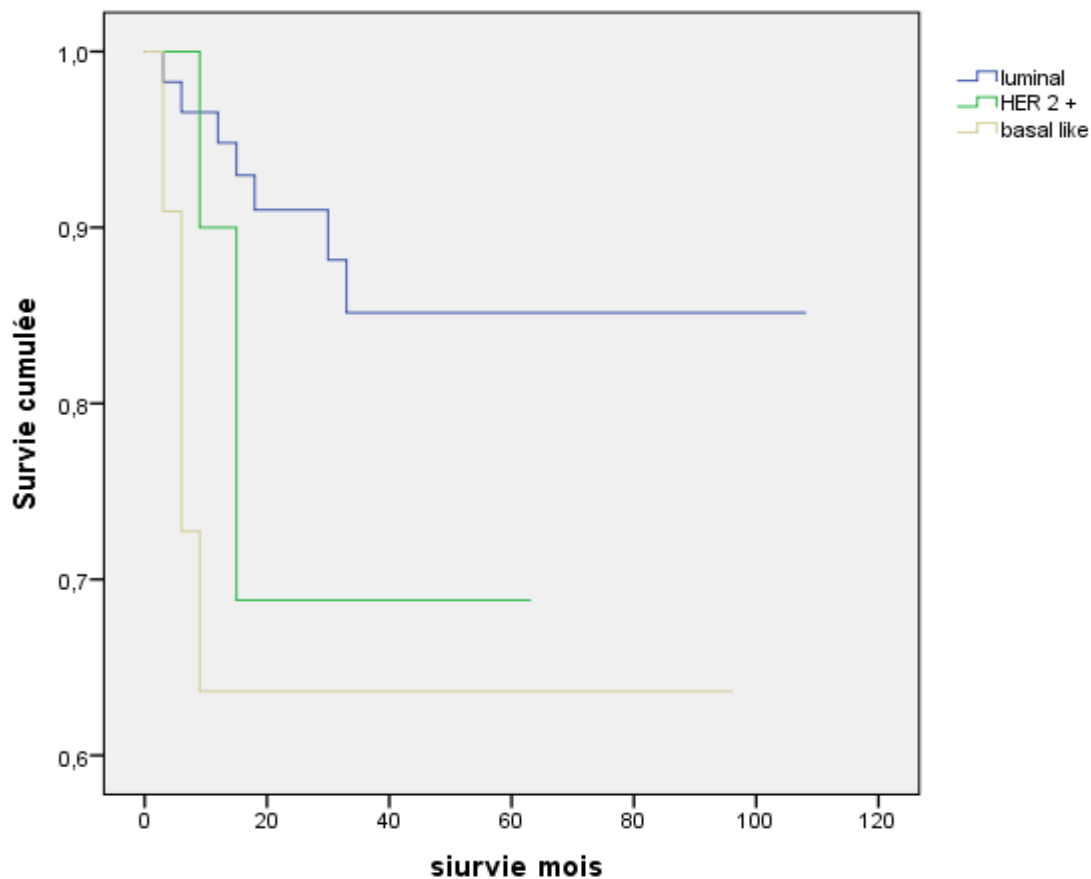


Fig. 78 : courbe de survie selon la classe moléculaire

XX.6 Étude de la survie selon la conformité aux recommandations de la SIOG :

XX.6.1 Survie globale :

Selon la conformité à la radiothérapie, nous avons trouvé un taux de survie globale à 3 ans de 100% (patientes conformes) vs 80% (patientes non conformes) $p=0,003$. Nous n'avons noté aucun décès dans le groupe des patientes conformes.

Selon la conformité à la chimiothérapie ; dans notre population étudiée la non-conformité à la chimiothérapie a été caractérisé par un taux de mortalité de 27,3% vs 7,3% pour les patientes conformes.

La moyenne pour la durée de survie en fonction de la conformité à la chimiothérapie était de 88,21 mois (81,04 – 95,39 : Intervalle de confiance à 95 %) pour les patientes conformes contre 80,38 mois (64,50 – 96,25 : Intervalle de confiance à 95 %).

Le taux de survie globale à 3 ans chez les patientes conforme à la chimiothérapie était supérieure à celles non conforme (92,7% vs 72,6%) ($P=0,033$).

Selon la conformité à l'hormonothérapie ; 4 patientes sont décédées sur les 61 qui sont conformes alors que toutes les patientes non conformes sont décédées (4 patientes) ce qui se traduit par un taux de mortalité de 6,6% dans le groupe des patientes conformes contre 100% dans le groupe des patientes non conformes.

La survie globale à 3 ans pour les patientes conformes à l'hormonothérapie est de 92,7% (pas de malades non conformes).

Selon la conformité à la thérapie ciblée ; la moyenne pour la durée de survie en fonction de la conformité à la thérapie ciblée était de 63,48 mois pour les patientes conformes (52,10 - 74,86 : Intervalle de confiance à 95 %) contre 91,2 mois (63,29 -119,11 : Intervalle de confiance à 95 %).

Le taux de mortalité était de 10% dans le groupe des patientes conformes contre 16,7% dans le groupe des patientes non conformes.

Le taux de survie globale à 3 ans pour les patientes conformes à la thérapie ciblée était supérieure à celles des patientes non conformes (90% vs 83,3%) ($P=0,74$).

Tableau 79 : Taux de survie globale à 3 ans

Arme thérapeutique	Conforme	Non conforme	*P
Radiothérapie	100,0%	80,0%	0,003
Chimiothérapie	92,7%	72,6%	0,033
Hormonothérapie	92,7%	Pas de cas	
Thérapie ciblée	90,0%	83,3%	0,74

* la probabilité P a été calculé par la méthode log Rank de l'analyse de survie

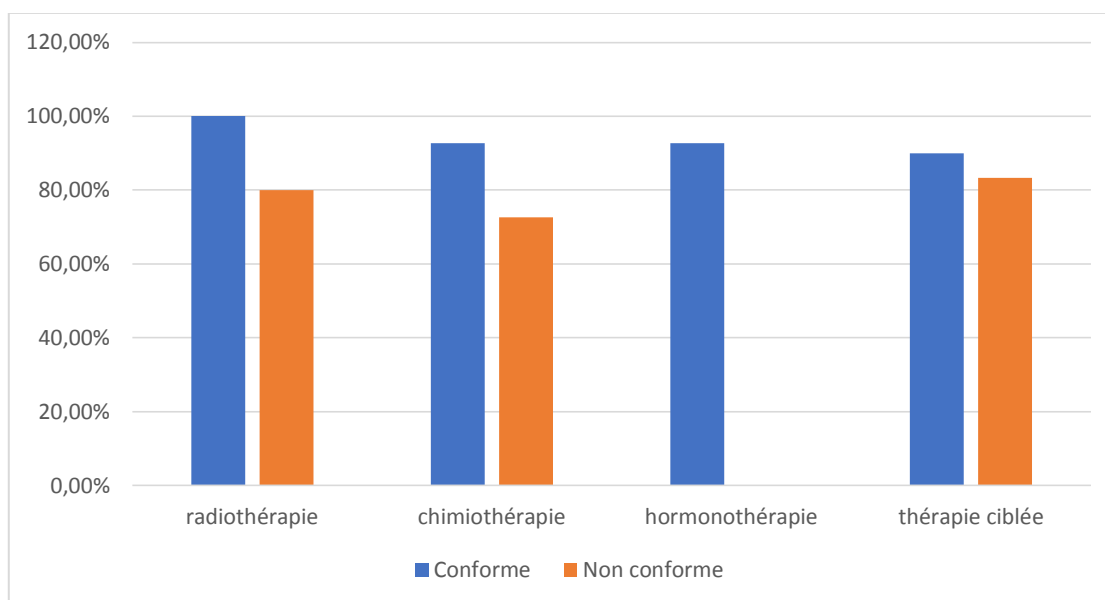


Fig. 79 : distribution des taux de survie globale à 3 ans selon l'arme thérapeutique et la conformité aux recommandations de la SIOG

XX.6.2 Survie sans rechute :

Selon la conformité à la radiothérapie ; le taux de survie sans rechute est supérieur chez les patientes conformes à la radiothérapie (100% vs 80%) (P=0,004).

Selon la conformité à l'hormonothérapie ; le taux de survie sans rechute est 93,9% chez les patientes conformes (pas de malades non conformes).

Selon la conformité à la chimiothérapie ; le taux de survie sans rechute à 3 ans est plus élevé chez les patientes conformes à la chimiothérapie par rapport aux patientes non conformes (92,5% vs 75,8%) (0,084).

Selon la conformité à la thérapie ciblée ; le taux de survie sans rechute est de 100% chez les patientes conformes et de 88,9% chez les patientes non conformes (p=0,50).

Tableau 80 : Taux de survie sans rechute à 3 ans

Arme thérapeutique	Conforme	Non conforme	*P
Radiothérapie	100,0%	80,0%	0,004
Chimiothérapie	92,5%	75,8%	0,084
Hormonothérapie	93,9%	Pas de cas	
Thérapie ciblée	100,0%	88,9%	0,50

La probabilité P a été calculé par la méthode log Rank de l'analyse de survie

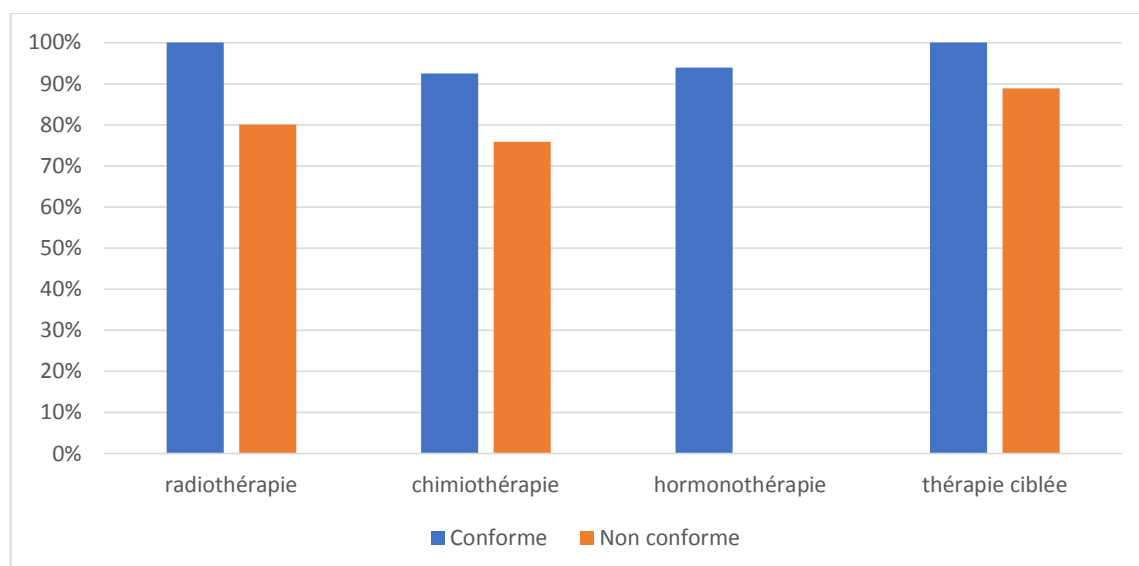


Fig. 80 : Distribution des taux de survie sans rechute selon l'arme thérapeutique et la conformité aux recommandations de la SIOG

Discussion

XXI Description de la population :

XXI.1 Caractéristiques socio-démographiques :

XXI.1.1 Âge :

Dans notre série, la répartition par cinq ans montre une fréquence stable entre 70 et 85 ans (30,3 % jusqu'à 24,8 %) et moins élevé à partir de 85 ans alors que la moyenne d'âge était de 77,9 ans.

L'âge moyen retrouvé dans la littérature est de 75 ans à 77,6 ans si les femmes sont âgées de plus de 70 ans.

L'âge le plus élevé rapporté dans la littérature est de 105 ans dans la série de Muy-Kheng en chine (104) ou la moyenne d'âge était de 75,3 ans.

Tableau 81 : Comparaison des moyennes d'âge selon les séries

Auteur/Pays/Année	Moyenne d'âge (année)
César et al Chili 2013 (122)	76,8 (70-88)
Aydin et al Turquie 2016 (115)	75 (70-92)
Brunello et al Grèce 2005 (110)	75,6 (70-97)
Montroni et al Italie 2014 (112)	77,6 (70-92)
Nava et al USA 2006 (128)	76 (70-102)
Muy-Kheng M Chine 2012 (104)	75.3 (70-105)
Notre série	77,9 (70-93)

XXI.1.2 L'IMC :

Dans notre série 55% des patientes sont en surcharge pondérale ou obèse ce qui rejoint la littérature.

En effet dans la série de Bradshaw et al 2016 (173) 54% des patientes était en surcharge pondérale.

Selon Tangalakakis et al USA 2018 (175) 65% des patientes étaient en surcharge pondérale dont 33% en obésité.

Tableau 82 : Répartition de l'IMC selon les séries

Auteur/Pays/Année	<18,5 (kg/m ²)	18,5 - 24,9 (kg/m ²)	25 - 29,9 (kg/m ²)	≥ 30 (kg/m ²)
Bradshaw et al USA 2016 (173)	1,8	44	32	22
Haque et al USA 2014 (174)	5,44	52,68	-	21,38
Tangalakis et al USA 2018 (175)	34	-	32	33
Notre série	5,5	39,4	33	22

XXI.1.3 Les facteurs de risque :

XXI.1.3.1 La ménarchie :

Dans les séries occidentales l'âge de la puberté se retrouve beaucoup plus entre 12 et 13 ans avec une moyenne entre 52,2% à 57,4% (105-107) ce qui rejoint les résultats trouvés dans notre série mais avec une fréquence plus élevée dans la nôtre (52,2% à 57,4% vs 68,8%).

Par ailleurs nous avons remarqué un taux de puberté précoce nettement plus élevé que les séries occidentales notamment américaines ; en effet Li et al USA 2003 (106) a trouvé un taux de puberté précoce aux alentours de 18,8% alors que ce taux a été de 13,5% dans la série de Sweeney et al USA 2004 (107).

XXI.1.3.2 La ménopause :

L'âge moyen de la ménopause dans notre série était de 46,7 ans dont 3,7% des malades ont eu une ménopause tardive (au delà de 55 ans) ce qui est nettement inférieur des résultats de la littérature, en effet selon Sumitra et al USA 2006 (105) ; le taux des patientes ayant eu une ménopause tardive a atteint les 26,8%.

Dans la série de Li et al USA 2003 (106) 14,7% était le taux de ménopause tardive.

Des chiffres qui sont nettement plus élevé que les nôtres et cela peut être expliqué par les différences des caractéristiques physiologiques entre nos patientes et leurs homologues occidentales.

XXI.1.3.3 Âge de la première grossesse et la parité :

L'âge moyen de la 1ère grossesse était de 18,3 ans, cette moyenne est inférieure à celle trouvée dans la série de Cummings et al USA 2005 (108) ou l'âge moyen de la 1ère grossesse était de 25,4 ans.

Par contre nos résultats sont proches de ceux de Jedidi et al Tunisie 2011 (159) (20,5 ans).

Plus de 65% (65,7%) de nos patientes ont eu leur première grossesse avant l'âge de 20 ans, ce qui est nettement plus élevé à ce qui a été trouvé dans les séries occidentales (17,2% dans la série de Li et al et 16,1% dans la série de Sweeney et al (106,107) et très proches de la série tunisienne de Jedidi et al (159).

Ce taux élevé s'explique par l'âge de mariage très jeune pour les femmes nées vers les années 1930-1940, donc la fréquence faible du cancer du sein chez la femme âgée dans notre pays attire l'attention sur le rôle impactant de l'âge précoce de la 1ère grossesse.

Nous avons trouvé aussi que 87,3% des patientes ont une parité de 4 enfants ce qui représente presque 2 à 3 fois le résultat trouvé dans les série américaines et européennes.

En effet ; dans la série de Li et al USA 2003 (106) 32,7% ont eu 4 parités et plus, Sumitra et al USA 2006 (105) a conclu un taux de 27,8%.

Nous pouvons expliquer cela par les différences socioculturelles et démographiques entre la femme algérienne et celle de l'occident ou on note souvent une baisse de la croissance démographique.

XXI.1.3.4 Allaitement :

Dans notre série, 62,6% des femmes ont allaité 1 ans ou plus, un taux nettement plus élevé que les séries occidentales.

Dans la série de Li et al USA 2003 (106) 18,4% des patientes ont allaité plus de 12 mois et seulement 4,6% dans la série de Sumitra et al USA 2006 (105).

Ce qui reflète assez la réalité dans les deux sociétés puisque l'allaitement maternel fait défaut chez la femme occidentale, ce résultat rejoint celui des études qui sont en faveur de l'effet protecteur de l'allaitement (108).

XXI.1.3.5 Contraception orale et cancer du sein :

Dans notre série, la plupart de nos patientes (91,7%) n'ont pas eu recours aux moyens de contraceptions, un taux un peu plus important que la série de Ilham H.A (86,2%) (55) et celle de li et al (76%) (106).

XXI.1.3.6 Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) :

Aucune de nos patientes n'a eu recours à ce traitement, le même constat dans les séries de Ilham H.A et al Maroc 2011(55) et Jedidi et al Tunisie 2011 (159).

A l'inverse ; en occident ce traitement est souvent utilisé chez les femmes ménopausées ; en effet dans la série de Cummings et al USA 2005 (108) 35% des patientes ont eu recours à ce traitement, la même chose pour Li et al USA 2003 (106) ou ce taux a atteint le 26,2%.

Cette différence est expliquée par les différences socioculturelles entre les deux sociétés.

XXI.1.3.7 Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux de nos patientes représentent 20,2% des cas dont 12,84% de 1er degré et 2,75% de 2ème degré ce qui rejoint globalement les résultats de la littérature.

En effet, selon Sweeney et al USA 2004 (107) 12,5% des patientes avaient des antécédents de 1er degré et 9,9% de 2ème degré, ce taux a atteint les 16,5% dans la série de Cummings et al USA 2005 (108).

Dans la série de Jedidi et al Tunisie 2011 (159), 13,23% a été le taux des ATCD familiaux 1er et 2ème degré.

Tableau 83 : Facteurs de risque du cancer du sein chez la femme âgée selon les séries

Auteur/pays/année	Li et al USA 2003 (106)	Sweeney et al USA 2004 (107)	Sumitra et al USA 2006 (105)	Jedidi et al Tunisie 2011 (159)	Cummings et al USA 2005 (108)	Ilham et al Maroc 2011 (55)	Notre série
Ménarche (ans)							
<11 (%)	18,8	13,5	22,5	11,1*	12,9*	13,13*	12,4*
12-13 (%)	54,2	57,4	52,2	8,6			24,8
>14 (%)	27	29,03	23,9	5,2			68,8
Age de la 1^{ère} grossesse (ans)							
<20	17,2	16,1		20,5*	25,4*		18,3*
20-24	48,9	41,4		66,8			65,7
25-29	23,3	24,6					26,5
≥30	10,5	8,1					5,9
Contraception							
Oui	24					13,8	8,3
Non	76					86,2	91,7
Duré de contraception							
< 5ans (%)	14,4						
>5 ans (%)	9,6						
Parité					2,8*		
1	9,9	36,2 (1-2)	9,4				3,9
2	29,1	37,3 (3-4)	28,5				3,9
3	28,3	16,8 (5 et +)	22,4				4,9
4 et +	32,7		27,8				87,3
Allaitement(mois)							
Jamais	39,2		67,4	20		9	2,9
1-2	12,1		10,7				
2-5	17,2		7				
6-12	13,2		10,3				<12 mois
+ 12	18,4		4,6				37,4
							>12 mois
							62,6
Nulliparité (%)	9	10,9	12	13		19	6,4
Ménopause (ans)							
<45	18,6	22,6	29,1	49,2*		51*	46,7*
45-49	29,8	24,8	27,2(48-51ans)				11,9
50-55	36,9	36,9	26,8 (≥52ans)	10,8			34,8
>55	14,7	12,8					44,9
Traitement hormonal substitutif (%)							
Oui	26,2			0	35	0	0
Non	73,8			-	-	-	-
Antécédents familiaux de cancer du sein							
1 ^{er} degré		12,5		13,23 (1 ^{er} +2 ^{ème} degré)	16,2	5,55	12,84
2 ^{ème} degré		9,9					2,75

*: moyenne

XXI.2 Dépistage :

Dans notre série, seulement quatre malades (3,7%) ou le diagnostic a été posé dans le cadre d'un dépistage ; un taux très faible si on le compare avec les séries occidentales, américaines ou même celle de César (Chili), ce qui reflète la réalité sur le terrain, même si les pays maghrébins vivent le même problème (Bouzid et al, Jedidi et al).

La littérature rapporte que 16% à 46% des femmes âgées ont subi un dépistage par mammographie au cours des années qui précèdent le cancer.

En effet ; plus de 44% (44,5%) des patientes ont été diagnostiquées dans le cadre d'un dépistage dans la série de Cyr et al USA 2011 (118).

Dans la série de César et al Chili 2013 (122) on a trouvé un taux de 33%.

A l'inverse au Maghreb et dans les séries de Jedidi et al Tunisie 2006 (159) et Bouzid et al Maroc 2018 (113) ; aucune patiente n'a bénéficié de dépistage.

Dans notre pays on accuse un retard important dans la concrétisation de la politique de dépistage du cancer du sein chez la femme de façon générale et encore plus chez les femmes âgées (qui sont complètement exclus des programmes de dépistage).

Tableau 84 : Circonstances de découverte selon les séries

Auteur/Pays/Année	Dépistage (%)	Autopalpation, consultation ou autres (%)
Eaker et al Suède 2006 (103)	19,2	80,2
Dialla et al France 2012(120)	16	69,2
Cyr et al USA 2011 (118)	44,5	55,5
César et al Chili 2013 (122)	33	65
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	0	100
Bouzid et al Maroc 2018 (113)	0	100
Notre série	3,7	96,3

XXI.3 Etude clinique :

XXI.3.1 Antécédents personnels :

XXI.3.1.1 Nombre de comorbidités :

L'étude des comorbidités dans notre série a démontré que le taux des patientes sans comorbidités était de 20,2%.

Dans la littérature ce taux est variable puisqu'il se situe entre 13% et 25% dans certaines études (122,127,128), alors qu'il atteint les 82,5% dans la série de Hebert-Croteau et al Canada 1999 (126).

Au Maroc ; Ilham H.A et al Maroc (2011) (55) a trouvé un taux de 38,9%.

Dans notre série, nous avons constaté que 34,8% des patientes ont 2 comorbidités ce qui est relativement plus élevé que les séries occidentales ou même maghrébines.

Dans la série de Marije et al Pays bas 2009 (127), on a trouvé un taux de 26,6% de patientes qui ont 2 comorbidités et 23,3% avec 3 comorbidités et plus.

César et al Chili 2013 (122) a rapporté que 29% des patientes se présentaient avec 2 comorbidités ainsi que 14% de 3 comorbidités et plus.

Au Maghreb ; dans la série de Ilham H.A et al Maroc 2011(55) le taux de patientes avec 2 comorbidités était de 16,6%.

Devant cette situation nous sommes obligés d'évaluer rigoureusement ces comorbidités car cela constitue un facteur pronostic indépendant du cancer, elles peuvent être donc des contre-indications au traitement ou encore être sources de mauvaise tolérance thérapeutique avec altération de la qualité de vie ce qui engage le pronostic vital.

L'HTA et le diabète étaient les comorbidités les plus fréquentes dans les séries maghrébines (55,159) ce qui rejoint nos résultats.

Dans l'étude de NAVA et al (128) les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension, l'obésité, cardiopathies, antécédents de cancer et le diabète et ont été enregistrés respectivement dans 58%,29%,21%,20% et 18% des cas.

Selon Gironès (Espagne) (172) ; la pathologie cardio-vasculaire et le diabète étaient les comorbidités les plus souvent retrouvées sur les 91 patientes âgées de plus de 70 ans atteintes de cancer du sein.

Tableau 85 : Répartition des comorbidités selon les séries

Auteur/Pays/Année	0	1	2	3 et plus
Hebert-Croteau et al Can 1999(126)	82,5%	13,2%	4,3%	-
Marije et al Pays bas 2009 (127)	24%	25,6%	26,6%	23,3%
Nava et al 2006 (128)	13%	44% (1à 2 comorbidité)	-	44%
César et al Chili 2013 (122)	25%	32%	29%	14%
Ilham H.A et al Maroc (2011) (55)	38,9%	41,7%	16,6%	2,8%
Notre série	20,2	22	34,8	22,9

XXI.3.1.2 Index de Charlson :

Dans notre série, 26,8% des patientes avaient un index de Charlson de 2 et plus, un taux relativement plus élevé que les séries occidentales.

Le taux des patientes avec un index de Charlson de 2 et plus dans la série de Schonberg et al USA 2010 était 19,68% (145), ce taux a atteint les 12% au pays bas (Marije et al 2009 (127) et seulement 1,2% dans l'étude de Adjogatse et al UK 2014 (176). Ces différences sont expliquées par le mauvais état de santé de nos patientes âgées.

Tableau 86 : Index de Charlson selon les séries

Auteur/Pays/Année	0	1	2 et plus
Schonberg et al USA 2010 (145)	55,86%	22,54%	19,68%
Marije et al Pays bas 2009 (127)	88%(0à1)	-	12%
Adjogatse et al UK 2014 (176)	54,7%	14,1%	1,6%
Notre série	49,5%	23,9%	26,8%

XXI.3.2 Etude des délais :

XXI.3.2.1 Délai du diagnostic :

Nous avons enregistré un délai moyen de diagnostic plus ou moins long (137 jours dont 11% des malades ont eu le diagnostic de certitude dans un délai de plus d'un an).

Le diagnostic tardif des cancers du sein constitue un problème majeur dans la prise en charge des malades, il est considéré comme un facteur clé et qui reflète le niveau de performance du système de soins. En effet une bonne santé d'un système de soins doit

mesurer le temps que prend le patient pour passer entre les points clés de soin ; ceci afin de fournir un service de soin efficace.

Nos résultats sont nettement meilleurs que ceux conclus dans les études maghrébines de Ilham H.A et al au Maroc (55) (15,3 mois avec 41% des malades qui ont consulté après un an) et landolsi et al en Tunisie (164) (11,6 mois).

Nos résultats restent loin de ceux trouvés en Europe, en effet dans une étude faite par l'Institut national du cancer en France (165) le délai moyen d'accès au diagnostic était de 17,7 jours, en Angleterre 1/3 des patientes consulte après 3 mois et 1/4 après 6 mois (166).Même si les résultats trouvés dans notre étude sont très encourageants si on les compare avec les pays du Maghreb et qui témoignent de l'ampleur du travail fait dans le cadre du dépistage mais qui reste insuffisants du fait qu'on est très loin de ce qui est fait en occident, cela peut être expliqué par l'insuffisance de l'information des femmes âgées sur l'utilité du diagnostic précoce et du dépistage malgré les efforts déployés dans ce sens et les problèmes psychologiques fréquents chez elles , les difficultés économiques et la dépendance de la personne âgée limitant l'accès aux centres de soins, les habitudes socioculturelles représentées par une fréquentation en première intention de la médecine traditionnelle et le problème de qualification du personnel constituent également des raisons pour un diagnostic tardif .

XXI.3.2.2 Le délai global de la première prise en charge thérapeutique :

Dans notre série, le délai moyen de la première prise en charge thérapeutique était de 47,6 jours.

Les recommandations de la société européenne des spécialistes du cancer du sein (EUSOMA) (167) préconisent un délai de quatre semaines entre le diagnostic et le premier traitement.

Nos résultats sont proches de ceux de Limam et al en Tunisie (160) (52 jours), mais ce délai est largement plus long que celui trouvé en occident ; en France, le délai moyen était de 22,9 jours dans l'étude de Pourcel et al (161),12 jours dans l'étude de Revaux et al (162) et 10 jours dans l'étude du réseau Francim entre 1999 et 2008(163).

La mesure des délais de prise en charge peut être un facteur important dans l'inégalités d'accès aux soins, cette mesure est devenue une priorité dans les politiques de santé. C'est pour cette raison qu'en Europe actuellement et à l'image de plusieurs pays comme la France, le Royaume-Uni et le Canada, ils se sont engagés à réduire ces délais et en ont fait un objectif de leurs plans cancer.

XXI.3.2.3 Délai de radiothérapie :

Le délai moyen d'accès à la radiothérapie après fin de la chimiothérapie était de 2,44 mois.

Il est recommandé que si une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvantes sont indiquées, la chimiothérapie est le plus souvent réalisée en premier. La radiothérapie donc doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie (168).

Il existe peu d'études dans la littérature qui se sont concentré sur le délai d'accès à la radiothérapie concernant la femme âgée.

Dans l'étude de l'institut national du cancer en France le délai moyen d'accès à la radiothérapie était de 57,4 jours (165) mais en absence de chimiothérapie adjuvante chez les femmes âgées de plus de 75 ans ; ce qui rend la comparaison difficile. Le manque d'accélérateurs linéaires pour couvrir le nombre important de malades est la cause principale de l'allongement de ce délai et la création de nouveaux centres anti cancer va certainement régler ce problème dans l'avenir.

XXI.3.3 Données de l'examen :

XXI.3.3.1 La classification c TNM :

XXI.3.3.1.1 Taille tumorale :

Nous avons enregistré dans notre série des taux de cT3 de 27,5% et de cT4 de 20,2%.

La littérature indique que dans les séries occidentales le taux des tumeurs cT3 ne dépasse pas le 5,1% (117,201) et les cT4 varie entre 3,8% et 16,1% à l'inverse nos résultats corroborent totalement avec ceux des études maghrébines ou on constate plus de tumeurs localement avancé (113,159).

Nous constatons aussi que le cT2 est le plus fréquent avec un taux de 44%, résultat proche de celui de jedidi et al (47,8%) mais avec plus de tumeurs localement avancées en comparaison avec les séries européennes (tableau 87).

Ces constatations témoignent de l'insuffisance du diagnostic précoce des cancers du sein.

Tableau 87 : Taille clinique de la tumeur selon les séries

Auteur/Pays/Année	T0 (%)	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	Inconnue (%)
Dialla et al France 2012 (120)	1,2	31,4	27,3	2,8	15,9	21,4
Lodi et al France 2017 (117)	-	47,2	42,9	5,1	4,2	0,6
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	5,8	4,3	47,8	17,4	23,2	1,4
Bouزيد et al Maroc 2018 (113)	-	2,85	20	51,43	25,72	-
Notre série	-	6,4	44	27,5	20,2	1,8

XXI.3.3.1.2 Envahissement ganglionnaire :

Dans notre série 56% des patientes avaient un statut ganglionnaire négatif.

Ces résultats sont proches de ceux de Ilham H.A (55) et Jedidi (159).

Dans la série de 1143 femmes de plus de 70 ans de Garbay (169), 46,6% des patientes n'avaient pas d'adénopathie, plus de la moitié avait une adénopathie axillaire mobile et seulement 1,8% présentait une adénopathie axillaire fixe.

Etant un facteur pronostique important, l'examen clinique des aires ganglionnaires axillaire et sus-claviculaire est une étape importante dans le bilan d'extension loco-régionale d'une tumeur mammaire.

Tableau 88 : Statut ganglionnaire clinique selon les séries

Auteur/Pays/Année	N0 (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	Inconnue (%)
Dialla et al France 2012 (120)	66,2	16,4	1,5	0,3	21,4
Garbay et al France 1998 (169)	46,6	51,6	1,8	-	-
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	51,5	45,6	2,9	-	-
Ilham H.A et al (2011) (55)	50	39	5,5	5,5	-
Notre série	56	36,7	2,8	0,9	3,7

XXI.3.3.1.3 Métastases :

Le taux des métastases a atteint 11,9% (métastases au moment du diagnostic).

Dans la littérature ce taux varie entre 8,8% et 15% (tableau 89).

Le poumon et l'os ont été les sites de prédilection des métastases avec respectivement 59,1% et 54,5%, un résultat proche de celui de Jin Hyun Park et al (131) avec respectivement

49,1% et 48,4% ainsi que dans la série de Bouzid et al (113) sur les 35 malades ; les métastases à distance ont été d'emblée diagnostiquées chez 5 patientes (14,28%) dont 2 localisations hépatiques et une pulmonaire, la scintigraphie osseuse a été réalisée pour 14 patientes et a objectivé des lésions secondaires pour 2 cas. Dans la série de Zeeneldine (170) ;39% des malades avaient des métastases viscérales et 61% de métastases non viscérale ; l'os et le poumon les 2 sites les plus fréquemment atteint avec respectivement 62% et 28%.

Tableau 89 : Fréquence des métastases selon les séries

Auteur/Pays/Année	Métastases au moment du diagnostic (%)
Hua et al USA 2011 (129)	15
Nava et al 2006 (128)	10
Ilham H.A et al (2011) (55)	13,9
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	8,8
Notre série	11,9

XXI.3.3.1.4 Répartition en stades :

Le taux des stades localement avancés et métastatiques (III, IV) dépasse les 40% (40,3%), la même chose pour Ilham H.A et al (50%) ce qui est nettement plus élevé que les séries occidentales ou il varie entre 27% et 31%.

Ceci serait dû à l'absence d'une politique de dépistage et à un diagnostic plus tardif dans les pays maghrébins. Cependant, dans notre pays, des efforts sont faits dans ce sens, afin d'améliorer la prise en charge du cancer du sein, notamment grâce au plan cancer.

Tableau 90 : Répartition des stades cliniques selon les séries

Auteur/Pays/Année	Stade I (%)	Stade II (%)	Stade III (%)	Stade IV (%)
Hua et al USA 2011 (129)	24	39	14	15
Angarita et al Canada 2015 (114)	50,1	31,9	2,5	—
Nava et al 2006 (128)	42	31	17	10
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	16,7	33,3	36,1	13,9
Aydin et al Turquie 2016 (115)	24,8	42,9	27,3	—
Notre série	4,6	55,1	20,1	20,2

XXI.3.3.2 Siège de la tumeur :

Dans notre série, le cancer du sein a atteint beaucoup plus le côté droit (55%) à l'inverse de la plupart des études (tableau 91)

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée. Il ne semble pas exister de grandes différences en fonction de l'âge (171).

Tableau 91 : Siège de la tumeur selon les séries

Auteur/Pays/Année	Sein gauche (%)	Sein droit (%)	Localisation bilatérale (%)
Hong Ji et al Chine 2014 (171)	56	37,5	–
Ilham H.A et al Maroc (2011) (55)	51,7	44,4	2,8
Zeeneldin et al Egypte 2012 (170)	51,8	47,2	0,8
Notre série	42,2	55	2,8

XXI.3.3.3 Topographie :

Le quadrant supéro-externe était le plus souvent atteint dans 50,5% des cas, un résultat proche de celui de Ilham H.A et al (55,5%).

Le siège habituel des cancers du sein est par ordre de fréquence : quadrant supéro-externe, quadrant supéro-interne, central puis quadrant inférieur. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la supéro-externe du sein.

Dans la série de Bräutigam et al 26,7% des patientes âgées ont présenté des lésions primaires situées dans les quadrants médians ,9 % avec une localisation centrale et 64,3% ayant des tumeurs situées latéralement.

Tableau 92 : Topographie de la tumeur selon les séries

Auteur/Pays/Année	Quadrants externes (%)	Quadrants internes (%)	Centrales (%)
Bouchardy et al Suisse 2003 (60)	35	16	10
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	63,8	16,7	11,1
Bräutigam et al Autriche 2009 (177)	64,3	-	9
Notre série	56	25,7	5,5

XXI.4 Examens paracliniques :

XXI.4.1 Imagerie :

XXI.4.1.1 Mammographie :

Dans notre série, plus de 98% (98,2%) des malades ont bénéficié d'une mammographie dans le cadre du diagnostic et 91,7% d'une mammographie couplée à l'échographie mammaire.

La sensibilité et la valeur prédictive positive de la mammographie dans la détection du cancer du sein augmentent avec l'âge. La performance de la mammographie chez la femme âgée est largement démontrée par une étude de San Francisco, qui a montré que le taux de détection des cancers du sein chez la femme âgée de plus de 65 ans est de 9,2 pour 1000 femmes alors qu'il n'est que de 5,7 pour 1000 pour celles âgées de moins de 65 ans (178).

XXI.4.1.2 IRM mammaire :

Il n'a pas eu recours dans notre série à l'IRM dans le cadre du diagnostic.

Elle représente l'examen le plus sensible pour le diagnostic de cancer du sein. Elle permet d'orienter les décisions diagnostiques en cas de doute après le bilan clinique-mammographie-échographie.

Malheureusement, le recours de l'IRM mammaire est actuellement limité par son coût, ainsi que par le faible nombre de machines disponibles.

XXI.4.2 Prélèvements histologiques :

XXI.4.2.1 Biopsies :

L'étude anatomopathologique dans notre série s'est majoritairement faite sur matériel de biopsie (91,7%).

La biopsie mammaire est recommandée si les résultats d'imagerie diagnostique ou cliniques sont suspects ou très évocateurs d'une tumeur maligne. Elle peut se faire soit par la biopsie à l'aiguille fine (BAF) ou Biopsie à l'aiguille de base.

XXI.4.2.2 Biopsie exérèse :

Dans notre série, on a eu recours à cette méthode dans 6,4% des cas.

La biopsie exérèse est incluse dans les guidelines du NCCN en option lorsque la biopsie tissulaire est nécessaire. Bien que la biopsie exérèse est plus invasive que la biopsie à l'aiguille et nécessite une localisation de l'aiguille lorsque les lésions ne sont pas palpables, il y a des situations où des échantillons de tissus plus grands peuvent être nécessaires. Dans la plupart des cas, la biopsie exérèse est recommandée après le diagnostic par biopsie de base d'une lésion suspecte, une hyperplasie atypique, un LCIS ou une image bénigne et lésion discordante.

XXI.5 Caractéristiques anatomopathologiques :

XXI.5.1 Type histologique :

L'étude anatomopathologique dans notre série a montré que 71,6% des tumeurs étaient des carcinomes canaux infiltrants.

Le taux du CLI ne dépasse pas les 4,6% avec (11,9% de carcinome mixte).

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien pour les femmes âgées que celles plus jeunes, suivi par le carcinome lobulaire infiltrant.

Sa fréquence varie entre 64% et 86% selon les séries, ceci rejoint nos résultats.

La fréquence des carcinomes lobulaires varie de 6,6% à 18,2%, le reste étant composé de tumeurs rares considérées de bon pronostic (tubuleux, mucineux, médullaire).

Tableau 93 : Répartition des types histologiques selon les séries

Type histologique	CCI (%)	CLI (%)	Autres (%)
Chagpar et al USA 2006 (109)	75,7	10,5	13,8
Brunello et al Grèce 2005 (110)	73,1	13,1	13,9
Durbecq et al Belgique 2008 (111)	64	16	19
Montroni et al Italie 2014 (112)	79,6	18,2	2,2
Bouزيد et al Maroc 2018 (113)	86,68	6,66	6,67
Notre série	71,6	4,6	11,9

XXI.5.2 Le grade histo-pronostique SBR :

Les tumeurs classées SBR III dans notre série ne dépasse pas le 18,3%.

Dans la littérature les résultats divergent.

Les séries maghrébines de Ilham H.A (Maroc) et Jedidi (Tunisie) ont trouvé des taux relativement élevés de SBR III (respectivement 41,6% et 33,3%) (tableau 94) à l'inverse dans la série de Chagpar et al USA 2006 le taux du grading SBR III ne dépassait pas 8,8%.

Concernant le grading SBR II, dans la série de Jedidi, il représente 56,7% des cas et il atteint le 47,3% dans la série de Ilham H.A (Maroc), des chiffres moins importants puisque le taux de grading SBR II dans notre série a atteint le 68,8% ce qui est relativement élevé et c'est l'une des limites de ce grading, d'où la nécessité d'autres marqueurs immunohistochimiques pour étudier la prolifération cellulaire, notamment le Ki67.

Tableau 94 : Grading SBR selon les séries

Grading SBR (%)	Chagpar et al USA 2006 (109)	Brunello et al Grèce 2005 (110)	Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	Notre série
SBR I	18.8	21.1	10	11,1	7,3
SBR II	37.4	40.4	56,7	47,3	68,8
SBR III	8.8	27.3	33,3	41,6	18,3

XXI.5.3 Multifocalité :

Dans notre série, la majorité des tumeurs (68,42%) avaient un caractère unifocale ce qui rejoint les résultats des séries de Aydin, Angarita et Gal ou les tumeurs unifocales prédominaient (même si notre résultat est moins important en comparaison avec la littérature) (tableau 95).

Tableau 95 : La multifocalité tumorale selon les séries

Auteur/Pays/Année	Unifocale (%)	Multifocale (%)
Aydin et al Turquie 2016 (115)	94,1	5,9
Angarita et al Canada 2015 (114)	76,6	23,4
Gal et al 2017 (119)	93	7
Notre série	68,42	22,36

XXI.5.4 Classification pTNM :

XXI.5.4.1 La taille tumorale histologique :

Dans notre série et à l'image de la classification cT nous constatons une prédominance des tumeurs pT2 (48,7%) ce qui est proche des résultats de Aydin, par contre le taux des petites tumeurs <2cm (pT1) ne dépasse pas les 21,8% ce qui est loin des résultats trouvés dans la littérature qui varient entre 35,3% et 72% et cela est dû comme déjà cité précédemment à l'absence de dépistage surtout chez la femme âgée.

Tableau 96 : Taille tumorale pathologique selon les séries

Auteur/Pays/Année	pT1 (%)	pT2 (%)	pT3 (%)	pT4 (%)	Inconnue (%)
Aydin et al Turquie 2016 (115)	35,3	46,2	8,4	8	2,1
Durbecq et al Belgique 2008 (111)	49	42	9	–	–
Brunello et al Grèce 2005 (110)	53,4	42,7	2,7	–	1,2
César et al Chili 2013 (122)	45	42	9	–	4
Manmeet et al USA 2012 (121)	72	20	3,7	–	4,5
Notre série	21,8	48,7	19,2	10,3	-

XXI.5.4.2 Envahissement ganglionnaire histologique :

Nous avons trouvé un taux d'envahissement ganglionnaire de 59,2%, un résultat qui concorde avec ceux trouvés dans les séries maghrébines (Jedidi en Tunisie et Bouzid au Maroc avec 54,68% et 62,85% respectivement) (tableau 97) et qui est nettement plus élevé que celui des séries européennes.

En effet ; en occident ce taux varie entre 27,9% et 36,5% pour atteindre le 42% dans la série de César (Chili).

Cela peut être corrélé au retard du diagnostic dans nos populations maghrébines.

Tableau 97 : Envahissement ganglionnaire histologique selon les séries

Auteur/Pays/Année	pN – (%)	pN+ (%)	Inconnue (%)
César et al Chili 2013 (122)	49	42	9
Grumpelt et al Allemagne 2016 (123)	63,5	36,5	–
Brunello et al Grèce 2005 (110)	53,5	36,1	10,4
Angarita et al Canada 2015 (114)	72,1	27,9	16,5

Bouzid et al Maroc 2018 (113)	37,15	62,85	—
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	45,3	54,68	—
Notre série	40,8	59,2	—

XXI.5.5 Les embolies vasculaires et lymphatiques :

Le taux d'embolies vasculaires et lymphatiques (EVL) positifs a atteint le 22,9%, un résultat proche de celui de Jedidi et al Tunisie 2006 (159) (23,5%).

Dans la littérature ce taux est variable et diffère selon les séries, en effet dans la série de Lodi et al France 2017 (117) le taux d'EVL positif a atteint 24,4%, Brunello et al Grèce 2005 (110) a trouvé un taux de 28,4%. Le taux le plus bas a été enregistré par Chagpar et al USA 2006 (6,1%) (109).

Au Maroc, Ilham H.A et al Maroc 2011 (55) a rapporté un taux de 15,6%.

La présence de ces embolies vasculaires est un facteur pronostique défavorable. On peut raisonnablement penser que le plus mauvais pronostic des lésions avec embolies est à rattacher au fort pouvoir de dissémination des cellules tumorales mais également à une sous-estimation de la taille tumorale et à une mauvaise appréciation des limites chirurgicales d'exérèse (récidive).

Tableau 98 : Invasion lymphovasculaire selon les séries

Auteur/Pays/Année	EVL présente (%)	EVL absente (%)	Inc (%)
Aydin et al Turquie 2016 (115)	25,6	74,4	—
Chagpar et al USA 2006 (109)	6,1	64,5	—
Lodi et al France 2017 (117)	24,4	75,6	—
Brunello et al Grèce 2005 (110)	28,4	35,8	35,8
Angarita et al Canada 2015 (114)	27,6	72,4	—
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	15,62	—	—
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	23,5	—	—
Notre série	22,9	60,8	16,3

XXI.5.6 Le statut de la marge d'exérèse :

La majorité des malades dans notre série avaient des berges saines (86,3%), ce qui rejoint les résultats des différentes séries.

En effet ; Chagpar et al USA 2006 (109) a trouvé un taux de 96,2% proche de celui de Ilham H.A et al Maroc 2011 (55).

L'atteinte des berges d'exérèse chirurgicale augmente le risque de récurrence locale.

Le degré d'atteinte (minime / focale / massive), la topographie et le type d'atteinte (infiltrant ou in situ) doivent être connus de même que la distance en mm entre la tumeur et la limite chirurgicale la plus proche. Les lésions infiltrantes ne doivent pas être au contact des berges pour être considérées en exérèse complète.

Tableau 99 : Statut des marges d'exérèse selon les séries

Auteur/Pays/Année	Marges saines (%)	Marges infiltrées (%)
Manmeet et al USA 2012 (121)	–	13
Chagpar et al USA 2006 (109)	96,2	3,2
Angarita et al Canada 2015 (114)	–	16,9
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	93,75	0
Notre série	86,3	13,7

XXI.5.7 L'immunohistochimie (IHC) :

XXI.5.7.1 Récepteurs hormonaux :

Nous avons trouvé un taux de RE + de 74,3% et celui de RP + de 67%.

Nos résultats corroborent globalement avec la littérature. Selon Angarita et al Canada (114) le taux de RE, RP + a atteint respectivement les 75,1% et 66,9%.

Aydin et al en Turquie (115) a rapporté un taux de positivité de RE de l'ordre de 79% et celui de RP de 70,2%. Les taux les plus élevés ont été enregistrés dans la série de Chagpar et al USA (109).

Les séries maghrébines se caractérisent par les taux les plus bas d'expression des RE et RP (un taux de RE+ de 60% dans la série de Bouzid et al Maroc (113) et un taux de RP + de 52,9% dans la série de Jedidi et al Tunisie 2011 (159)).

Ces différences peuvent être expliquées par les différences histologiques et biomoléculaires des tumeurs entre les différentes séries et probablement à la qualité des analyses au niveau des laboratoires dans ces pays.

Tableau 100 : Statut des récepteurs hormonaux selon les séries

Auteurs/ pays/ Année	Angarita et al Canada (114)	Durbecq et al Belgique (111)	Chagpar et al USA (109)	Aydin et al Turquie (115)	Bouزيد et al Maroc (113)	Jedidi et al Tunisie (159)	Notre série
RE positif (%)	75,1	80	99	79	60	64,7	74,3
RE négatif (%)	24,9	20	0,9	19,3	40	/	23,9
RP positif (%)	66,9	63	83,3	70,2	54	52,9	67
RP négatif (%)	33,1	37	16,1	28,6	45	/	31,2

XXI.5.7.2 L'expression du gène HER2/neu (c-erb B2) :

Nous avons retrouvé un taux d'HER 2 positif de 22%.

L'expression de l'HER2 est faible chez les femmes âgées, comme le démontre Durbecq (111) dans sa série où 6% des malades de plus de 70 ans expriment l'HER2 contre 15% des malades de moins de 50 ans, Lodi et al (117) dans sa revue a trouvé que l'HER 2 a été exprimé dans 13.4% des cas.

Dans la littérature, le taux de positivité de l'HER2 varie entre 6 et 18,9%.

Des résultats inférieurs à ceux retrouvés dans notre série.

Cela peut être expliqué par les cas de faux positifs vu le manque de laboratoire de haute qualité. En 2012, Keyhani et al dans sa revue de littérature a constaté que plus de 44% des patientes dans 22 études étaient HER (2) +, un taux supérieur à la moyenne mondiale (188).

Tableau 101 : Statut de l'HER (2) selon les séries

Auteur/Pays/Année	HER (2) surexprimé (%)	HER (2) non exprimé (%)
Durbecq et al Belgique 2008 (111)	6	–
Lodi et al France 2017 (117)	13,4	–
Aydin et al Turquie 2016 (115)	14,3	85,7
Cyr et al USA 2011 (118)	7,5	69,2
Angarita et al Canada 2015 (114)	18,9	67,2
Bouزيد et al Maroc 2018 (113)	14,28	85,2
Notre série	22	73,4

XXI.5.7.3 Index de prolifération Ki67 :

Nous avons retrouvé un taux d'agressivité du KI 67 de 58,9%.

Nos résultats sont proches de ceux de Montroni et al (112) avec une médiane de 20 vs 19,7 et un taux d'agressivité de 58,9% vs 56,5%. Dans la série de Gal et al 2017 (119) le KI 67 a été agressive dans 41% des cas.

Dans les séries de Durbecq et al Belgique 2008 (111) et Ma et al Chine 2008 (116) le taux d'agressivité a été plus bas (respectivement 20% et 8,7%) tout en insistant sur le seuil d'agressivité pris en compte par ces auteurs qui était plus élevé (respectivement 25% et 30%).

Donc ces différences peuvent être expliquées par la variation du seuil de positivité dans la littérature ainsi que la fréquence relativement élevée des analyses qui n'ont pas eu lieu ainsi que les variations des techniques d'analyse d'un labo à un autre ce qui réduit la crédibilité des résultats.

Tableau 102 : Pourcentage du KI 67 selon les séries

Auteur/Pays/Année	Seuil d'agressivité	Médiane	Agressive	Non agressive	Inconnue
Ma et al Chine 2008 (116)	30%	–	8,7%	21,1%	70,2%
Gal et al 2017 (119)	14%	–	41%	59%	–
Durbecq et al Belgique 2008 (111)	25%	10%	20%	80%	–
Montroni et al Italie 2014 (112)	14%	19,7%	56,5%	–	–
Notre série	14%	20%	58,9%	41,1%	33%

XXI.5.8 Classification moléculaire :

Dans notre série, la majeure partie des tumeurs ont un profil moléculaire de type luminal (53,2%) dont 25,7% de luminal A et 27,5% de luminal B. Ces données sont bien en accord avec d'autres études montrant que l'incidence du luminal augmente avec l'âge (150). Nous constatons aussi que le taux de luminal A est nettement moins élevé que la littérature.

En effet ; Inwald et al Allemagne 2017 (124) a rapporté un taux de luminal A de 51%.

Dans la série de Durbecq et al Belgique 2008 (111) on a trouvé un taux de 57%.

César et al Chili 2013 (122) a trouvé un taux de 40% de luminal A.

Cela est probablement dû à l'absence d'un consensus quant au seuil d'agressivité du KI 67 ainsi que le degré de différenciation intermédiaire (SBR II).

Le taux de sous groupe HER (2) enrichi dans notre série a atteint 12,8%.

Les résultats dans la littérature sont variables et vont de 5% à 17,9% (tableau 103).

Dans notre série 11% était le taux des tumeurs basal like ; dans la littérature ce taux varie entre 7,1% et 17%.

Tableau 103 : Classification moléculaire selon les séries

Auteur/Pays/Année	Luminal A (%)	Luminal B (%)	HER2 enrichi (%)	Basal (%)
César et al Chili 2013 (122)	40	21	5	8
Durbecq et al Belgique 2008 (111)	57	19	8	17
Inwald et al Allemagne 2017 (124)	51	25,8	16,1	7,1
Königsberg et al Autriche 2016 (125)	45,6	22,6	17,9	13,9
Notre série	25,7	27,5	12,8	11

XXI.6 Thérapeutiques :

XXI.6.1 Traitement locorégional :

XXI.6.1.1 La chirurgie :

XXI.6.1.1.1 Chirurgie de la tumeur :

La quasi-totalité des patientes opérées ont subi un traitement radical (96,2%) et seulement 3,8% ont fait un traitement conservateur ce qui représente le taux le plus bas parmi toutes les séries (même maghrébines).

En effet ; au Maghreb, Jedidi et al Tunisie 2006 (159) et Ilham H.A et al Maroc 2011 (55) ont rapporté des taux de 73,9% et 88,5%.

En occident ; Montroni et al Italie 2014 (112) a trouvé un taux de 54,3%.

Les taux les plus élevés de traitement conservateur ont été enregistrés aux USA dans les séries de Soumon et al 2015 (132) et Manmeet et al 2012 (121) avec des taux de 87,62% et 86% respectivement.

Ce taux très bas de traitement conservateur dans notre série attire l'attention et impose plus d'effort dans le but de privilégier le traitement conservateur.

Le sein reste pour les femmes âgées un organe symbole de la féminité. Il est faux de croire qu'une mastectomie sera plus facile à accepter chez une femme âgée, la conservation

mammaire est maintenant recommandée comme priorité pour les patientes de tout âges avec un stade précoce.

Tableau 104 : Type de chirurgie selon les séries

Auteur/Pays/Année	Patey (%)	T.C (%)	N.O (%)	Inc (%)
Manmeet et al USA 2012 (121)	14	86	-	0
Aydin et al Turquie 2016 (115)	59,6	32,8	-	7,6
Cyr et al USA 2011 (118)	47,9	49,3	-	-
Hua et al USA 2011 (129)	46	42	11	-
Soumon et al USA 2015 (132)	8,57	87,62	-	-
Ma et al Chine 2008 (116)	89,7	4,8	-	-
Brunello et al Grèce 2005 (110)	45,3	54,6	-	-
Montroni et al Italie 2014 (112)	54,3	45,7	-	-
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	83,33	5,5	11,11	-
Bouزيد et al Maroc 2018 (113)	88,5	8,5	-	-
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	73,9	17,4	-	-
Notre série	96,2	3,8	-	-

T.C : Traitement conservateur ; N.O : Non opérée ; inc : Inconnue

XXI.6.1.1.2 Chirurgie axillaire :

Dans notre série 72,5% des malades ont subi une chirurgie axillaire, ce résultat est proche de celui trouvé dans les séries maghrébines et nettement supérieur de celui des séries occidentales ou la technique de ganglion sentinelle est de pratique courante.

Au Maroc, selon Ilham H.A 2011(55) le taux de curage axillaire a atteint le 86,11%.

En Tunisie, Jedidi et al 2006 (159) a rapporté un taux de 92,8%.

A l'inverse, la plupart des séries occidentales ont rapporté un taux de curage axillaire qui ne dépasse pas les 50%, en effet Chagpar et al USA 2006 (109) a trouvé un taux de 47,8%, en Italie dans la série de Montroni et al Italie 2014 (112) seulement 20,3% des patientes ont subi un curage axillaire et la plupart des patientes ont bénéficié de la technique de ganglion sentinelle (67,9%).

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de cette technique et c'est à l'image de nos voisins marocains et tunisiens (55,159).

On accuse donc un retard très important dans la pratique et le développement de la technique du GS qui permettra d'éviter des curages excessifs et donc moins de morbidités pour les malades âgées.

Selon le SIOG, la biopsie des GS est une alternative sûre au curage ganglionnaire axillaire. Cette biopsie est indiquée chez les patientes âgées dont la taille de la tumeur est inférieure à 2-3 cm et présentant aucun signe clinique d'atteinte axillaire (sans ganglion palpable). Néanmoins, il existe une controverse envers la nécessité d'un curage ganglionnaire axillaire après une biopsie du ganglion sentinelle positive (70).

Tableau 105 : Chirurgie axillaire selon les séries

Auteur/Pays/Année	CA (%)	GS (%)	CA+GS (%)	Pas de curage (%)
Cyr et al USA 2011 (118)	36,7	42,2	8,6	9,4
Gal et al 2017 (119)	41,5	42	-	16,5
Grumpelt Allemagne 2016 (123)	85,5	12,8	1,7	19,2
Montroni et al Italie 2014 (112)	20,3	67,9	-	11,8
Chagpar et al USA 2006 (109)	47,8	30,3	15,7	6
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	92,8	00	00	-
Ilham H.A et al Maroc 2011(55)	86,11	00	00	-
Notre série	72,5	00	00	5,6

CA : curage axillaire, GS : ganglion sentinelle

XXI.6.1.2 Complications de la chirurgie :

Dans notre série 11,76% des malades ont présenté des complications post chirurgicales.

Peu d'études sur les complications postopératoires chez les patientes âgées atteintes d'un cancer du sein ont été effectuées, souvent avec un nombre limité de patientes.

Nos résultats sont proches de ceux de Jedidi et al (159) ou le taux de complications a atteint le 11%. Dans la série de Pettke et al USA 2016 (134) 8,57% des patientes ont présenté des complications en post op, ce taux a frôlé le 20% dans la série de Chatzidaki et al 2010 (133) et 21,8% dans la série de Lavelle et al UK 2015 (135).

Nous avons observé aussi que le taux de lymphœdème a été relativement élevé (11,76%) si on le compare avec les études de Jedidi (159) et Chatzidaki (133) (4,4 et 0,7% respectivement).

Cela peut être expliqué par la fréquence élevé des curages axillaires ainsi que l'insuffisance d'informations des patientes opérés quant aux complications post opératoires

(l'éducation thérapeutique), ces complications peuvent entraîner une morbidité accrue, un coût de prise en charge élevé et un retard des délais du traitement adjuvant.

Tableau 106 : Complications de la chirurgie selon les séries

Auteur/Pays/Année	Complications	ISO	Douleur	Lymphœdème	Saignement	TTE
Chatzidaki et al Germany 2010 (133)	20%	1,4%	-	0,7%	0,7%	1,4%
Pettke et al USA 2016 (134)	8,57%	1,5%	-	-	8%	2%
Lavelle et al UK 2015 (135)	21,8%	14,1%	-	-	1,35%	0,15%
Jedidi et al Tunisie 2006 (159)	11%	1,4%	-	4,4%	0%	0%
Notre série	11,76%	3,53%	10,59%	11,76%	0%	0%

TTE : Troubles thrombo-emboliques, ISO : Infections du site opératoire

XXI.6.1.3 Radiothérapie :

XXI.6.1.3.1 Après une chirurgie mammaire conservatrice :

Dans notre série, deux malades sur les trois qui ont subi un traitement conservateur ont reçu une radiothérapie complémentaire.

Selon Soumon et al (132) 92,39% des patientes ont reçu une radiothérapie après traitement conservateur.

Grumpelt 2016 (123) a rapporté aussi un taux important de radiothérapie post tumorectomie (77,9%).

Dans la série de Manmeet et al USA 2012 (121), la radiothérapie après traitement conservateur a représenté 53% des cas.

La décision de proposer une radiothérapie à la patiente doit prendre en compte : l'état de santé, l'état fonctionnel de la patiente, les risques de mortalité et de comorbidités (en particulier cardiaques et vasculaires), ainsi que les risques de récurrence locale.

XXI.6.1.3.2 Radiothérapie post mastectomie :

Dans notre série 63,15% des patientes ont reçu une radiothérapie post mastectomie.

Selon Soumon et al USA 2015 (132) 76,92% des patientes ont reçu une radiothérapie post mastectomie, Grumpelt 2016 (123) a trouvé un taux bien plus bas et qui est aux alentours de 31,4%. Dans la série de Manmeet et al USA 2012 (121) la moitié des patientes mastectomisées ont reçu une radiothérapie complémentaire.

Tableau 107 : Place de la radiothérapie selon les séries

Auteur/Pays/Année	Radiothérapie faite (%)
	Après traitement radical (%)
	Après traitement conservateur (%)
Manmeet et al USA 2012 (121)	51,5
	50
	53
Aydin et al Turquie 2016 (115)	53,7
	-
	-
Gal et al 2017 (119)	55,5
	-
	-
Grumpelt Allemagne 2016 (123)	54,5
	31,4
	77,9
Inal et al Turquie 2014 (141)	41,1
	-
	-
Hua Wang et al USA 2011 (129)	25
	-
	-
Ma et al Chine 2008 (116)	3,75
	-
	-
Soumon et al USA 2015 (132)	84,65
	76,92
	92,39
Bouزيد et al Maroc 2018 (113)	77,14
	-
	-
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	63,88
	-
	-
Notre série	45,9
	63,15
	66,66 (2/3)

XXI.6.1.3.3 Tolérance de la radiothérapie :

Dans notre série, la fibrose sous cutané et l'hyperpigmentation ont été les 2 effets secondaires les plus fréquents (20%) mais qui étaient bien tolérés (aucune toxicité de grade 2 ou plus) avec des séquelles esthétiques bonnes à excellentes, donc les complications de la radiothérapie postopératoire sont minimales dans notre série et ce traitement était bien toléré.

La Fibrose sous cutané représentait 24% des complications post radiothérapie dans la série de Doré et al 2015 (154).

Sumodhee et al 2017 (152) a rapporté un taux de 22,8% de Fibrose sous cutané de G1 et 3,8% de G2.

Concernant l'hyperpigmentation nos résultats sont proches de ceux de Ortholan et al 2005 (153) (20% vs 18,6%) par contre elle n'a pas dépassé les 2,5% dans l'étude de Sumodhee et al 2017 (152).

Plus de 9% (9,09%) de nos patientes ont présenté une douleur après la radiothérapie, ce qui est relativement plus élevé de ce qui a été rapporté dans la littérature (4% dans la série de Ortholan et al (153) et 5,1% dans la série de Sumodhee et al (152)).

Tableau 108 : Taux des complications de la radiothérapie selon les séries

Auteur/pays/année	Sumodhee et al France 2017 (152)	Ortholan et al France 2005 (153)	Doré et al France 2015 (154)	Notre série
Fibrose sous cutané (%)	G1 22,8 G2 3,8 G3-5 0	29,5 19,5 5,3	24	20
Télangiectasie (%)	10,1 0 0		13	
Hyperpigmentation (%)	2,5 0 0	18,6 9,4 -	7	20
Douleur (%)	5,1 0 0	4 0 0	-	9,09

XXI.6.2 Traitements systémiques :

XXI.6.2.1 Chimiothérapie :

XXI.6.2.1.1 Chimiothérapie adjuvante :

Le taux de la chimiothérapie adjuvante a atteint les 57,4%, ce qui est relativement plus élevé que la plupart des séries.

Plusieurs études portant sur l'utilisation de chimiothérapie adjuvante chez les patientes âgées ont rapporté des taux de traitement différents allant de 3,7% à 63,88% (tableau 109). Cependant, ces études ne sont pas facilement comparables en raison des différences d'âge (seuil et moyenne) et des caractéristiques tumorales ainsi que le profil des patientes.

En effet ; Laki et al France 2010 (139) a rapporté un taux de 3,7%.

Des taux plus élevés ont été enregistré dans les séries de Seah Singapour et Gajdos USA (136,137) (24,24% et 18% respectivement).

Par contre ; Ilham H.A et al Maroc 2011 (55) a trouvé un taux très important de chimiothérapie adjuvante dans sa série (63,88%).

Cette différence importante entre nos résultats et la littérature peut être expliqué par les caractéristiques histologiques relativement plus agressives qui caractérisent nos patientes notamment le grading SBR et la surexpression de l'HER 2.

Tableau 109 : Taux de la chimiothérapie adjuvante selon les séries

Auteur/Pays/Année	Fréquence (%)
Seah et al Singapour 2009 (136)	24,24
Gajdos et al USA 2001 (137)	18
Laki et al France 2010 (139)	3,7
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	63,88
Notre série	57,4

XXI.6.2.1.2 Chimiothérapie néo adjuvante :

Dans notre série, plus de 26% (26,2%) des patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

Nos résultats sont proches de ceux de Ilham H.A et al Maroc (55) (25%) même si dans la littérature ces chiffres sont de loin plus bas.

Dans la série de Qiu et al 6,06% des malades de plus de 60 ans ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante (179) et seulement 2% dans la série de Gajdos (137).

Une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée chez les femmes âgées ayant un bon état de santé surtout en cas de tumeurs négatives aux récepteurs hormonaux (137).

Le recours à la chimiothérapie néoadjuvante dans notre série a été plus important en comparaison avec les séries occidentales et cela peut être expliqué par la fréquence des tumeurs localement avancés dans notre série.

XXI.6.2.1.3 Chimiothérapie en situation métastatique :

Dans notre série 16,4% des patientes ont reçu une chimiothérapie en situation métastatique, ce résultat est proche de celui trouvé dans la série de Zeeneldine et al (170) ou 19% des malades ont reçu une chimiothérapie palliative ; le même contexte dans la série de Ilham H.A et al Maroc (55) avec 10,71%.

Yoichi et al (138) a rapporté un chiffre plus faible (8,69%).

La chimiothérapie est recommandée chez les femmes âgées atteintes d'un cancer du sein métastatique RH négatif ou évoluant rapidement, avec une préférence pour la monothérapie et les chimiothérapies orales et hebdomadaires, elle est indiquée de la même manière que chez les femmes jeunes, après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque pour chaque patiente (EGS). Chez la femme âgée les récepteurs hormonaux sont généralement fortement positifs et les tumeurs se présentent avec un caractère non agressif ce qui explique le recours faible à la chimiothérapie palliative.

XXI.6.2.1.4 Protocoles de chimiothérapie :

Au total 56% des femmes ont reçu une chimiothérapie. Les anthracyclines représentent 63,93% des protocoles utilisés.

Quatre malades ont bénéficié d'une monothérapie ; toutes en situation métastatique.

XXI.6.2.1.4.1 En adjuvant et néoadjuvant :

Dans notre série 65,7% des protocoles en adjuvant sont des trithérapies et 34,3% des bithérapie, les anthracyclines représentent 53,9%, le protocole CMF a été prescrit dans 22,85% des cas, l'association anthracycline/taxane dans 28,5% des cas et le TC dans 22,85%.

En comparaison avec la littérature et dans la série de Mutacchi et al Italie (180) 43,4% des femmes ont reçu une chimiothérapie, le CMF dans ses différents types a été utilisé chez

57,1% des patientes âgées, tandis que les schémas thérapeutiques contenant de l'anthracycline ont été utilisés dans 37,8% des cas, les taxanes ont été utilisés chez une patiente (0,7%).

Dans une autre étude auprès de 768 patientes italiennes [dont la plupart (n = 400) ont été âgées de 50 à 69 ans et 54 patientes > 70 ans, 40 patientes sur 51 ont été traitées avec du CMF, et seulement 10 avec des anthracyclines (181), Yoichi et al a trouvé dans son étude un taux minime de recours aux anthracyclines qui n'a pas dépassé les 1,3%, les taxanes avec 1,75% et le CMF utilisé dans 16,1%.

Au Maghreb et dans la série de Ilham H.A et al Maroc (55) 82,6% des protocoles adjuvant contenaient des anthracyclines, le CMF utilisé dans 4,34% des cas.

On s'aperçoit donc que les chiffres sont différents et cela est dû aux différences des caractéristiques des échantillons et des attitudes différentes des équipes soignantes ainsi que l'absence d'évaluation oncogériatrique.

XXI.6.2.1.4.2 En situation métastatique :

Le taux de la chimiothérapie en situation métastatique a atteint 16,4%, trente pourcents des protocoles contenaient des anthracyclines, 40% de monothérapie, 50% de bithérapie et 10% de trithérapie, 40% des protocoles sont des associations avec la thérapie ciblée (le trastuzumab), 60% des malades avec des métastases ont reçu une ligne thérapeutique avec une moyenne de nombre de cure de 17,5.

Au Maghreb et dans la série de Ilham H.A et al (55) la chimiothérapie en situation métastatique a été indiquée dans 10,7% des cas. Le protocole FEC a été utilisé et administré en six cures dans 66,66%. Le protocole AC 60 a été administré chez une seule patiente.

Selon jin hyun parck (131) lorsque la chimiothérapie était indiquée pour le traitement de première ligne, 31 sur 99 patientes (31,3%) ont reçu une chimiothérapie combinée et parmi elles 41,9% ont reçu un traitement à base de taxane et 35,5% ont reçu des schémas à base d'anthracycline. Trente-neuf des 99 patientes (39,4%) ont reçu une monochimiothérapie; le paclitaxel a été prescrit chez plus de la moitié des patientes (56,4%) suivi de la capecitabine (23,1%) et du docétaxel (17,9%). Lorsque le traitement anti-HER2 était indiqué (29,3%, 29/99), le trastuzumab plus taxane était la chimiothérapie de première intention chez toutes les patientes sauf une, qui a reçu le Lapatinib plus capecitabine.

Dans la série de Yoichi et al (138), le taux de la chimiothérapie palliative a atteint les 61,33%, les anthracyclines ont été prescrit dans seulement 3,4% des cas et les taxanes dans 7,1%.

Le pourcentage des patientes en situation métastatique dans notre série est faible (20,2%) ce qui rend la comparaison inappropriée avec ces différentes études mais on constate quand même que le taux de la chimiothérapie palliative est faible par rapport aux séries occidentales et cela peut être expliqué par la réticence des oncologues et l'absence d'une évaluation gériatrique avant la décision thérapeutique.

XXI.6.2.1.5 Tolérance de la chimiothérapie :

XXI.6.2.1.5.1 Toxicité hématologique :

L'incidence et le grading des effets hématologiques varie selon le protocole. Des schémas thérapeutiques tels que TAC ont été associés davantage à des grades 3 de neutropénie (26,66%), pour les régimes moins intenses tels que AC, FEC nous avons enregistré des neutropénies de G1, G2. L'incidence des neutropénies de tous les grades était la plus faible dans les schémas thérapeutiques sans taxane (3/15 malades).

Le grading de l'anémie n'a pas dépassé le 2 dont 63,6% de G1 et qui a touché beaucoup plus les protocoles trithérapeutiques (TAC, FEC).

En effet, dans l'étude de Reinisch et al (182) la neutropénie grade 3 + 4 chez les patientes de plus de 64 ans était de 77% dans le FEC comparé à 55% chez les patientes traitées au TAC.

La même chose pour Kenji et al (130) et al où le taux de neutropénie (tous grades) était de (37,5% dans les anthracyclines et 41,4% dans les taxanes), le taux de l'anémie est de 12,5% pour les anthracyclines et 20,4% pour les taxanes.

Selon Hurria et al (183) les patientes recevant un traitement à base d'anthracyclines étaient plus susceptibles de présenter une toxicité de grade 3 ou 4 ($p = 0,01$), d'être hospitalisées ($p < 0,001$) et / ou de développer une neutropénie fébrile ($p < 0,001$).

Dans l'essai de Jones et al (TC versus AC) dans le sous-groupe de personnes âgées, il y avait un taux accru de toxicités hématologiques avec dans la majorité des cas une anémie de grade 3 ou 4 survenues dans le bras AC, alors que des taux plus élevés de neutropénie fébrile étaient associés au traitement par TC (84% entre TC et AC chez les femmes de 65 ans et plus). Trois décès tardifs probablement liés à la chimiothérapie ont été signalés, tous survenant dans le bras AC, soutenant la sélection d'un protocole non anthracycline comme schéma thérapeutique chez les patientes âgées, si possible (43).

XXI.6.2.1.5.2 Toxicité non hématologique :

Le taux et le grading des effets secondaires non hématologiques étaient ceux attendus à partir du profil d'effet secondaire connu des agents utilisés.

En effet, concernant la toxicité digestive nous avons retrouvé plus de diarrhée que de constipation (8,6% vs 2,2%) avec absence de grade 3 dans la constipation et 20,8% de grade 3 pour la diarrhée qui a été beaucoup plus présente dans les protocoles CMF,TAC (tous grades), les vomissements sont la toxicité digestive la plus fréquente avec 12,2% dont 66,66% de G2,ils sont plus fréquents dans les anthracyclines (35,3% G2,G3),les mucites sont présentes dans 7,5% des cas avec 38,1% de G1 et 61,9% de G2, elles caractérisent surtout les protocoles TAC (28,6%).

Le sd main pied était présent chez 4 patientes dont 3 de G1 et une de G2.

Le taux d'asthénie représente 19%, plus remarquée dans les protocoles TAC (100%).

Dans la série de Reinich, les mucites sont plus fréquentes dans le protocole FEC que le TAC (12% vs 10%), la diarrhée est plus fréquente dans le protocole TAC avec 14% contre 0% à 2% pour les autres protocoles. Hamberg dans sa revue de littérature a trouvé un taux de mucite qui varie entre 5% et 20% en fonction du protocole ; diarrhée 5% et 10% ; vomissement 20% et 56%. Kenji dans son étude rétrospective a trouvé un taux de 20,7% dans les taxanes contre une absence totale dans les anthracyclines, par contre les vomissements sont plus fréquents dans le bras des anthracyclines par rapport aux taxanes (16,7% vs 10,7%) (130).

XXI.6.2.1.5.3 Arrêt de la chimiothérapie :

Nous avons enregistré un taux d'arrêt prématuré de la chimiothérapie de 21,1% ou la cause principale était l'intolérance du traitement. Nos résultats sont proches de ceux trouvés par Adjogaste (UK) (21,1%) et Brunello (Grèce) (25,9%) ; en effet dans la série de Adjogaste et al l'interruption précoce du traitement était principalement en raison de la toxicité ou du refus du patiente (71%).

La capacité à identifier les patientes les plus exposées à la toxicité serait très utile dans le processus de prise de décision clinique. À cette fin, Hurria et al (59) a développé un schéma de stratification des risques permettant de prédire une toxicité sévère par chimiothérapie (grade 3-5) chez les malades en incriminant des variables cliniques standard telles que l'âge, le type de cancer, la dose de chimiothérapie et fonction rénale, déficits tels que déficience auditive, fonctionnement physique et / ou social limité et les antécédents de chutes récentes.

Tableau 110 : Taux d'arrêt de la chimiothérapie selon les séries

Auteur/Pays/Année	Taux d'arrêt (%)	Intolérance (%)	Refus de traitement (%)
Adjogaste et al UK 2014 (176)	21,1	71%	-
Brunello et al Grèce 2005 (110)	25,9	-	-
Notre série	21,3	92,3	7,7

XXI.6.2.2 Hormonothérapie :

XXI.6.2.2.1 Hormonothérapie néoadjuvante :

Dans notre série, l'hormonothérapie première représente 21,3% pas loin du résultat trouvé par Ilham et al et Maroc (55) (20%), dans les autres séries ce pourcentage varie entre 7,5% et 50,5%.

Schuil et al 2018 (184) dans sa cohorte a rapporté un taux de 7,5%. Dans la série de Laki et al 2010 (139) 14,7% était la fréquence de l'hormonothérapie première et dans la série de Marije et al Pays bas 2009 (127) on a trouvé un chiffre de 23,33%. Le taux le plus élevé d'hormonothérapie néoadjuvante rapporté était celui de Schuil et al (nottingham cohort) UK 2018 (184) avec 50%.

La variabilité de ces résultats est donc dû aux différences dans les caractéristiques cliniques et histopronostiques des patientes dans les différentes séries.

Tableau 111 : Taux d'hormonothérapie néoadjuvante selon les séries

Auteur/Pays/Année	Fréquence (%)
Laki et al France 2010 (139)	14,7
Marije et al Pays bas 2009 (127)	23,33
Schuil et al nottingham cohort UK 2018 (184)	50,5
Schuil et al FOCUS cohort pays bas 2018 (184)	7,5
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	20
Notre série	21,3

XXI.6.2.2.2 Hormonothérapie adjuvante :

Le taux de l'hormonothérapie adjuvante était de 71,6%.

Nos résultats sont proches de ceux trouvés au Maghreb (Bouزيد et Ilham Maroc qui ont trouvés respectivement 74,2% et 70%), en comparaison avec les séries occidentales les résultats sont variables, on constate des fréquences élevées trouvées par Cyr et Gal (81,5% à 94,7%) par contre dans les séries de Königsberg, Grumpelt, Manmeet ; la fréquence varie entre 58,2% et 67%.

Cela peut être expliqué par les variations dans les caractéristiques histopronostiques des malades ainsi que les attitudes thérapeutiques.

Tableau 112 : Taux d'hormonothérapie adjuvante selon les séries

Auteur/Pays/Année	Fréquence (%)
Manmeet et al USA 2012 (121)	67
Cyr et al USA 2011 (118)	94.7
Gal et al 2017 (119)	81,5
Grumpelt Allemagne 2016 (123)	58.2
Königsberg et al Autriche 2016 (125)	65.3
Bouزيد et al (6) Maroc 2018 (113)	74,2
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	70
Notre série	71,6

XXI.6.2.2.3 Hormonothérapie en situation métastatique :

Dans notre série 12 des 22 malades en situation métastatique ont reçu une hormonothérapie palliative (54,54%), un taux relativement bas si on le compare avec les séries maghrébines, en effet Ilham H.A (55) et Bouزيد (113) ont trouvés respectivement des fréquences de 80% et 60%. Dans les séries de Lang (151) et Jin hyun park (131) l'hormonothérapie palliative représentait 43,9% des cas. Dans la série de Marije et al (127) Seize patientes sur 17 (94%) atteintes de métastases ont reçu un traitement hormonal.

Cette différence de chiffre peut être expliqué par les différences histopronostiques et cliniques des malades des différentes séries ainsi que les paramètres de l'agressivités de leur maladie métastatique.

XXI.6.2.2.4 Tolérance et observance de l'hormonothérapie :

XXI.6.2.2.4.1 Tolérance de l'hormonothérapie :

Pour les antiaromatases (AA) les effets secondaires les plus fréquents étaient les arthralgies, la fatigue et les maux de tête (respectivement 21,3%/17% et 14,9%).

Pour le tamoxifène (TAM) les principaux effets secondaires étaient les bouffées de chaleurs et les maux de tête avec 20% ainsi que la fatigue (16%).

Par ailleurs ; nous avons enregistré une absence totale de certains effets secondaires chez les malades sous AA (saignements vaginaux et troubles thromboemboliques (TTE)).

Le choix du médicament entre les antiœstrogènes et les anti aromatases (AA) est souvent influencé par les comorbidités des malades vu le profil des effets secondaires différent. Le tamoxifène et l'AA sont associés à des effets secondaires liés à la déprivation des œstrogènes. La fréquence des bouffées de chaleur chez les utilisatrices de tamoxifène varie de 14% à 39,6% (tableau 113), alors que l'AA peut être associée à moins de bouffées de chaleur, en effet dans notre série nous avons trouvé un taux de 20% dans le bras TAM et 8,5% dans le bras AA.

Le même constat s'applique sur les saignements vaginaux qui sont plus remarqués dans le bras TAM, dans notre série aucune malade n'a présenté un saignement vaginal dans le bras AA contre 8 % dans le bras TAM.

Un autre effet indésirable plus important lié au tamoxifène, il existe une augmentation du risque de TTE et des événements tels que l'embolie pulmonaire et les accidents vasculaires cérébraux au cours de l'utilisation du tamoxifène (4% vs 0%), cela est confirmé dans toutes les séries où le taux de TTE est nettement plus élevé chez les malades sous TAM par rapport à celles sous AA.

Les effets secondaires les plus gênants de l'AA sont la présence de symptômes musculosquelettiques, y compris arthralgies, myalgies (Coate et al (157), Charle et al (155)), effectivement dans notre série cet effet a été plus remarqué dans le bras AA (20,4% vs 7,7%).

Le taux d'arrêt de traitement dans notre série ne dépasse pas le 8,1% (6 patientes) dont 5 par intolérance aux anti aromatases (arthralgies et myalgies) et un cas de refus de traitement.

Tableau 113 : Tolérance de l'hormonothérapie selon les séries

Auteur/pays/année	Charles et al 2004* (155)	Milla-Santos et al Espagne 2003 (156)	Coates et al 2007* (157)	Bonneterre et al 2001* (158)	Notre série	
Fatigue	Tamoxifène 23,5 antiaromatse 23,6				16 17	
Insomnie		17,4 19,5			12 4,3	
Nausée		11,1 10,8		9,4 9,9	9,8 8,3	8 6,4
Arthralgie		3,6 5,4		13,5 20		8 22,3
Diarrhée		2,3 4,3			0,6 1,6	4 4,3
Saignements vaginaux		5,5 4	16 4	8,3 3,8	1,6 0,4	8 0
TTE		1,9 1	8 NO	3,8 2	1,4 0,6	4 0
Douleur		29,4 33,2	4 2			-
Bouffées de chaleur		39,6 42	14 3	37,4 32,8	19,8 23,7	20 8,5
Transpiration		17,9 18,6	6 2	17 14,2		20 8,5
Maux de tête		16,2 18,6				20 14,9
Vertiges		12 12,5				16 12,8
Troubles visuels		5,7 7,4	6 NO			-

*meta-analyse internationale

XXI.6.2.2.4.2 Observance de l'hormonothérapie :

Dans notre série, le taux de non observance à deux ans a atteint le 8,1% (6 patientes), dont 5 par intolérance.

En Belgique, une étude menée par les mutualités libres auprès d'un échantillon de 1470 patientes sous tamoxifène entre janvier 2002 et décembre 2005 a montré une situation plus favorable avec un taux de non-compliance au traitement de 6,5% des patientes à moins d'un an (360 jours), de 15% à plus de deux ans (814 jours) et de 32,8% à 3 ans (185). Dans l'étude de Charles et al (155) le taux de non observance a atteint le 14,1%, les deux principales raisons de non observance étaient l'intolérance et le refus de poursuivre le traitement.

L'essai BIG 1-98 a montré que la non observance de traitement étaient de 38,4% chez les patientes âgées de 75 ans ou plus et 22,66% chez les plus jeunes sans différence significative entre le groupe létrozole et le groupe tamoxifène (= 0,71) (82).

Dans notre série, la plupart des patientes ont pris leur traitement d'une façon régulière (91,9%), dont 83,82% se souvenaient grâce à leurs familles et leurs propres mémoires ; donc la famille joue un rôle important dans le suivi de la prise du traitement chez la femme âgée. Cette catégorie de patientes renferme aussi celles qui ne voulaient pas déclarer l'oubli de la prise du médicament, ce qui constitue une source d'ambiguïté pour le médecin.

Six de nos patientes ont déclaré avoir oublié la prise de médicaments. Face à une telle situation, les patientes se sont rattrapé la prise ou doublé celle-ci, ou alors consulté leurs médecins oncologues. L'implication du pharmacien dans le rôle d'éducation et d'information doit être renforcée.

XXI.6.2.3 Thérapie ciblée :

XXI.6.2.3.1 En adjuvant :

De la somme des 25 patientes avec un HER (2) positif, 64% ont reçu du trastuzumab en adjuvant. Les résultats trouvés dans la littérature varient entre 39% et 92,2% (tableau 114).

Adjogaste et al 2014 (176) a rapporté un chiffre de 92,2%.

Selon Yamada et al 2016 (186), le recours au trastuzumab en adjuvant a atteint les 56%.

Au Maroc ; dans la série de Bouzid et al 2018 (113) on a enregistré un pourcentage de 80% de trastuzumab en adjuvant.

Cette variation des résultats est dû à aux caractéristiques spécifiques de chaque série (taux d'expression de l'HER (2), les antécédents cardiaques et les attitudes thérapeutiques).

Tableau 114 : Fréquence du trastuzumab en adjuvant selon les séries

Auteur/Pays/Année	Fréquence (%)
Gal et al 2017 (119)	39
Adjogaste et al UK 2014 (176)	92,2
Yamada et al Japan 2016 (186)	56
Bouزيد et al Maroc 2018 (113)	80
Notre série	64

XXI.6.2.3.2 En situation métastatique :

Quatre sur les cinq patientes (80%) avec un HER (2) positif en situation métastatique ont reçu du trastuzumab.

Deux patientes parmi les 22 malades métastatiques ont reçu d'autres molécules ciblées :

Une patiente a reçu du Lapatinib en progression après le trastuzumab.

Une patiente a reçu l'évérolimus en progression après hormonothérapie palliative en 1ère ligne comportant une anti aromatase non stéroïdienne.

Selon Lang et al USA 2014 (151) la majorité des patientes ont reçu du trastuzumab dans l'étude pour l'évaluation des schémas thérapeutiques des femmes âgées présentant un cancer du sein avec un stade IV nouvellement diagnostiqué recevant un traitement ciblant HER-2.

XXI.6.2.3.3 Tolérance :

Dans notre série, les patientes qui ont reçu le trastuzumab présentait des effets secondaires de grade 1.

Aucun cas de réaction grave nécessitant l'interruption définitive de trastuzumab a été observée. Ces événements étaient tous de courte durée.

XXI.6.2.3.3.1 Toxicité cardiaque :

Nous avons enregistré 3 cas de cardiotoxicité ; dont deux qui ont eu une réduction de FEV de 15 points et une de 13 points ; deux malades avaient une diminution de la FEV de moins de 50%.

Trois patientes sur 16 ont arrêté le traitement dont deux à cause d'intolérance (complications cardiaques modérées).

Selon Adamo et al Italie 2013 (187) ; le taux de réduction de la FEV de 10 et 15 points est de 5,9%.

En raison du risque important d'événements cardiaques en particulier chez les patientes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ; la tolérance au trastuzumab représente la principale préoccupation des oncologues.

Le trastuzumab peut être administré aux patientes présentant une surveillance cardiaque continue et tolérance acceptable.

Vu la fréquence des comorbidités et surtout d'ordre cardiaques chez la femme âgée ainsi que le nombre souvent limité des patientes âgées incluses dans les essais cliniques l'évaluation du risque de cardiotoxicité du trastuzumab est difficile à définir chez les personnes âgées.

XXII Profils clinico-épidémiologiques de la population :

XXII.1 Profil des patientes selon l'âge :

XXII.1.1 Âge et statut OMS :

La plupart des patientes se présentent avec un statut OMS 0-1 à l'admission avec une légère augmentation de la fréquence des malades avec un statut OMS 3 au fur et à mesure que l'âge avance (p=0,49).

Aucune malade dans notre série ne s'est présentée avec un statut OMS 4, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les tranches d'âges concernant l'index de Charlson, ces résultats rejoignent ceux de Jin hyun park et al (131) ou les patientes ≥ 75 ans étaient plus susceptibles d'avoir un PS faible (ECOG ≥ 2) et des comorbidités plus importantes, par rapport à celles des autres groupes d'âge. Dans une autre étude (Giordano et al) toutes les malades de plus de 75 ans avaient un statut OMS 0-1.

Tableau 115 : Classification OMS en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Yoichi et al japan 2010 * (138)	OMS(0-1) 87,7% OMS(2-4) 11,01%	81,8% 15,9%		0,559
Jin Hyun Park et al coré de sud 2017 (131)		79,1% 10,4%	60% 30%	
Giordano et al USA 2005* (61)		99,6% 0,4%	100% 0%	
Notre série		90,9%	88,8% 87,5%	0,49

	9,1%	11,2%	12,5%	
--	------	-------	-------	--

*Tranche d'âge :60-74,75 ans et + ; *Tranches d'âge :65-74 ans, + 75 ans

XXII.1.2 Âge et circonstance de découverte :

Aucune malade dans la tranche d'âge 70-74 ans n'a bénéficié d'un dépistage du cancer du sein, même si le taux des cas diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage augmente avec l'âge (sans différence significative $p=0,38$), ce taux reste nettement inférieur de ce qui a été rapporté dans la littérature, le taux de dépistage varie entre 38,7% à 57,5% (70-74 ans) et dans la plupart des études on constate une diminution de ce taux avec l'âge.

Tableau 116 : Répartition des circonstances de découverte en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79ans	+80 ans	P
Giordano et al USA 2005* (61)	Dépistage	47,4%		<0,001
	54,4%	52,6%		
	Clinique			
	46,6%			
Lodi et al France 2017** (117)	38,7%	22,2%		
	61,3%	77,8%		
Eaker et al suwede 2006 (103)	43%	7,1%	1,5%	
	56,6%	92,7%	97,8%	
Notre série	0%	2,8%	7,5%	0.38
	100%	97,2%	92,5%	

*tranche d'âge :65-74, + 75 ans ; **tranche d'âge :70-80, +80 ans

XXII.1.3 Âge et stadification :

Nous remarquons dans notre série que le stade II est le plus fréquent quel que soit la tranche d'âge.

Le stade IV se voit beaucoup plus dans la tranche d'âge 75-79 ans (25%), pas de différence significative dans la répartition des stades en fonction des tranches d'âge.

En comparaison avec la littérature nous constatons que les stades localement avancés et métastatiques sont nettement plus élevés que les séries européennes et cela quel que soit la tranche d'âge, ce qui peut être expliqué par le retard qu'on accuse actuellement dans l'application de la politique de dépistage qui peine à se concrétiser chez la femme plus jeune et pire encore chez la femme de plus de 70 ans.

Tableau 117 : Stadification en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
HuaWang et al USA 2011 (129)	Stade I 38%	22%	33%	<0,20
	Stade II 59%	39%	54%	
	Stade III 23%	9%	24%	
	Stade IV 20%	16%	24%	
Joerger et al Suisse 2013 (147)	39%	30%	18%	<0,01
	38%	41%	36%	
	15%	16%	20%	
	6%	7%	9%	
Eaker et al suède 2006 (103)	40,1%	29,2%	18,9%	
	36,8%	46,6%	40,1%	
	4,9%	6,8%	7,1%	
	2,2%	2,4%	3,9%	
Bastiaannet et al pays bas 2010 (148)	41%	27%	19,6%	
	37%	46%	46%	
	8%	12%	16,3%	
	5%	8%	6,6%	
Notre série	3%	2,8%	7,5%	0,65
	57,5%	58,3%	50%	
	18,2%	13,9%	27,5%	
	21,2%	25%	15%	

XXII.1.4 Âge et classification pTNM :

XXII.1.4.1 Âge et taille tumorale pathologique :

L'augmentation de l'âge dans notre série se caractérise par une diminution du taux des tumeurs localement avancés en analyse post opératoire (pT3, pT4) avec une différence significative de la répartition de pT3 selon l'âge (moins de pT3 chez les femmes âgées de plus

80 ans, à l'inverse des résultats trouvés par Gal et MA ou on constate une augmentation de la taille tumorale histologique avec l'augmentation de l'âge.

Tableau 118 : Taille tumorale pathologique en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P	
Giordano et al USA 2005 (2)* (61)	pT1	73,5%	80%		
	pT2	23,9%	27,7%		
	pT3	2,6%	1,3%		
Ma et al Chine 2009** (116)	pT1	42,9%	30,2%	<0,01	
	pT2	52,2%	52,5%		
	pT3	1,9%	8,6%		
	pT4	0,6%	5,6%		
Gal et al 2017* (119)	pT1	67%	53%	0,01	
	pT2	28%	35%		
	pT3	2%	7%		
	pT4	3%	5%		
Notre série	pT1	15,2%	8,3%	22,5%	0,048
	pT2	39,4%	41,7%	25%	
	pT3	21,2%	16,7%	5%	
	pT4	6,1%	5,6%	10%	

*Tranches d'âge :65-74 ans, + 75 ans, **tranche d'âge :70-74 ans, + 75 ans

XXII.1.4.2 Âge et envahissement ganglionnaire :

Dans notre série et à l'image des résultats trouvés dans la littérature ; le pN0 diminue avec l'âge (p=0,18).

Dans la même comparaison on trouve que le taux d'envahissement ganglionnaire est nettement plus élevé que celui trouvé dans les séries occidentales, cependant au fur et à mesure que l'âge des malades avance ce taux diminue. En effet Schönberg et al a trouvé la même chose puisque le taux de pN+ était de 18,8% (70-74 ans),17,5% (75-79 ans) pour atteindre les 13,1% (+ de 80 ans).

Tableau 119 : Envahissement ganglionnaire post opératoire selon l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Schonberg et al USA 2009 (145)	pN0 64,9%	60,5%	34%	
	pN1 13,7%	12,7%	9,2%	
	pN2 3,7%	3,4%	2,9%	
	pN3 1,4%	1,4%	1%	
Laki et al France 2010 (139)	pN0 70,9%	67,9%	58,6%	0,21
	pN1 19,4%	25%	25,9%	
	pN2+3 9,7%	7,1%	15,5%	
Joerger et al Suisse 2013 (147)	pN- 59%	53%	47%	0,05
	pN+ 37%	39%	31%	
Notre série	pN0 36,4%	30,6%	20,0%	0,18
	pN1 21,2%	22,2%	17,5%	
	pN2 24,2%	13,9%	12,5%	
	pN3 33%	5,6%	5%	

XXII.1.4.3 Âge et type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent quel que soit l'âge de la patiente ce qui rejoint ce qui est décrit dans la littérature, cependant cette fréquence est plus élevée dans la tranche d'âge 70 jusqu'à 79 ans, dans la revue de littérature de Lodi et al (117) le carcinome canalaire infiltrant représentait 66,1% des cas (103 408 femmes).

Le carcinome lobulaire infiltrant est complètement absent dans la tranche 70-74 ans, son taux augmente dans les autres catégories mais il ne dépasse pas les 7,5%, des résultats proches de ceux de hua wang et al (129).

Chez les femmes de plus de 80 ans de notre série nous trouvons le taux le plus bas du CCI, le plus élevé du CLI et des autres types histologiques qui sont généralement de meilleurs pronostics.

Tableau 120 : Répartition des types histologiques en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P	
Angarita et al Canada 2015 (114)	CCI 68,9% CLI 7,4% Autres 4,5%	73,8% 9,9% 1,7%	59% 18,9% 11,1%	0.0001	
Laki et al France 2010 (139)		80,2% 14,6% 5,2%	76,3% 13,5% 10,3%	75,5% 12,8% 11,7%	0.20
HuaWang et al USA 2011 (129)		69% 3% 28%	67% 4% 29%	62% 7% 31%	≤ 1
Notre série		75,8% 0% 24,2%	77,8% 5,6% 16,7%	60% 7,5% 32,5%	0,11

CCI : carcinome canalaire infiltrant ; CLI : carcinome lobulaire infiltrant

XXII.1.4.4 Age et grading SBR:

Le SBR II est le plus fréquent dans toutes les catégories d'âge avec un taux moins élevé chez les malades entre 75 et 79 ans par rapport aux autres catégories, ce résultat rejoint celui trouvés dans la littérature (tableau 121).

Le grade I est le moins fréquent surtout chez les malades de plus de 80 ans où nous constatons son absence totale.

Le grade SBR III est le moins fréquent dans la tranche 70-74 ans mais ce taux augmente avec l'âge, les résultats dans la littérature concernant le grade III sont contradictoires, en effet dans la revue de Lodi et al le grade III est le moins fréquent chez les malades de plus de 80 ans (21,5% vs 25,5%) à l'inverse de la série de Laki et al.

Tableau 121 : Grading SBR en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Joerger et al suisse 2013 (147)	SBR I 18%	21%	18%	0,049
	SBR II 61%	57%	59%	
	SBR III 21%	22%	23%	
HuaWang et al USA 2011 (129)	5%	6%	4%	≤ 1
	32%	26%	37%	
	16%	13%	14%	
Angarita et al Canada 2015 (114)	26,1%	23,9%	53,1%	0.0001
	31%	47,8%	34,5%	
	42,9%	28,4%	12,4%	
Laki et al France 2010 (139)	32,3%	34%	25,5%	0.13
	42,7%	34,6%	26,2%	
	20,5%	25%	26,6%	
Notre série	15,2%	8,3%	0%	0,086
	72,7%	61,1%	72,5%	
	12,1%	25%	17,5%	

XXII.1.4.5 Âge et récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux positifs dans notre série sont les plus fréquents dans les 3 catégories d'âge.

Les malades entre 70 ans et 74 ans se caractérisent par le taux le plus élevé des récepteurs hormonaux positifs (RE=84,4%, RP=75,8%), la fréquence la plus basse concerne la tranche d'âge de 75-79 ans (p=0,22 pour les RE).

En matière du taux élevé de la positivité des récepteurs hormonaux, nos résultats rejoignent ceux de la littérature, en revanche ce taux n'augmente pas avec l'âge comme ça été indiqué dans certaines études (114,117), nos résultats sont donc plus proches de ceux de Laki, Schonberg (139,145).

Tableau 122 : Statut des récepteurs hormonaux en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Angarita et al Canada 2015 (114)	RE+	76,8%	82,9%	0.0001
	68,3%	23,2%	17,1%	
	RE-	65,7%	76%	0.002
	31,7%	38,3%	24%	
	RP+			
	61,5%			
RP-				
38,5%				
Laki et al France 2010 (139)	84%	89,2%	77%	0.045
	16%	10,8%	23%	
	71%	68,7%	67,4%	0.80
	29,2%	31,3%	32,6%	
Schonberg et al USA 2009 (145)	83%	85,4%	85,4%	
	16,7%	14,7%	14,5%	
	71,4%	72,6%	71,5%	
	28,7%	27,4%	28,5%	
Notre série	84,8%	66,7%	72,5%	0,22
	15,2%	33,3%	22,5%	
	75,8%	61,1%	65%	0,43
	24,2%	38,9%	30%	

XXII.1.4.6 Âge et HER2 :

Le taux de l'HER (2) positif est stable dans toutes les catégories d'âge (même si la différence n'est pas significative $p=0,93$).

En effet Lodi et al a trouvé dans sa revue que la surexpression de HER2 n'était pas statistiquement différente entre les deux sous-groupes (70-79 ans et plus de 80 ans) (13,1% vs 12,6%, $p = 0,69$).

Les mêmes résultats trouvés dans les séries de Angarita et Joerger.

Tableau 123 : Statut de l'HER (2) en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Angarita et al Canada 2015 (114)	HER2 + 24,1%	14,9%	16%	0.0001
	HER2 - 57,5%	67,7%	79,9%	
Joerger et al suisse 2013 (147)	10%	11%	8%	0,027
	66%	52%	41%	
Notre série	21,2%	22,2%	22,5%	0,93
	78,8%	75%	70%	

XXII.1.4.7 Âge et embolies lymphovasculaires :

Le taux d'envahissement lymphovasculaire est moins important chez les femmes de plus de 75 ans par rapport aux plus jeunes , ce résultats est proche de celui de Lodi et al (117) puisque le taux d'invasion lymphovasculaire sur analyse 9924 malades était moins important chez les patientes de 80 ans et plus (22,9% vs 29,7%, p = 0,01) à l'inverse des résultats trouvés par Ma et Kartal (tableau 124) ou le taux d'ELV est nettement moins important et la répartition est stable en fonction des tranches d'âges.

Tableau 124 : Invasion lymphovasculaire en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Kartal et al Turquie 2013*(149)	12,9%	19,2%	-	0.161
Ma et al Chine 2009* (116)	9,9%	9,9%	-	>0.05
Lodi et al France 2017**(117)	29,7%	-	22,9%	0.01
Notre série	30,3%	19,4%	20,0%	0,664

*tranche d'âge :70-74, + 75 ans ; **tranche d'âge :70-80, +80 ans

XXII.1.4.8 Âge et classification moléculaire :

Les tumeurs luminales ont été les prédominantes dans les 3 catégories d'âge par rapport aux sous classes moléculaires basal like et HER (2) enrichi sans différence significative (p=0,24), cela correspond aux différents résultats trouvés dans la littérature (tableau 125),

mais ce qui caractérise notre série est la fréquence plus élevée des tumeurs lumineales B par rapport aux luminal A.

Ce qui est remarquable aussi est la fréquence relativement élevée des entités agressives basal like et HER (2) enrichi chez les malades avec un âge avancé (>75 ans) à l'inverse de ce qui est rapporté dans la littérature.

En effet dans l'étude de Jenkins et al sur l'incidence des patientes atteintes d'un cancer du sein par sous-types moléculaires et l'âge en utilisant l'algorithme PAM50 (189), dans cette étude, l'incidence des tumeurs Luminal A et B a augmenté avec l'âge (P=0,01, P=0,001), alors que le pourcentage de les tumeurs basales a diminué (P=0,001).

Tableau 125 : Classification moléculaire en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Königsberg et al Autriche 2016 (125)	Luminal A 41%	49%	43%	
	Luminal B 18%	25%	24%	
	HER2 + 16%	15%	25%	
	Basal like 24%	10%	4%	
Gal et al 2017** (119)	Luminal A, B 83%	83%		0,98
	HER 2+ 8%	9%		
	Basal like 9%	8%		
Notre série		25,9%	25%	0,24
	28%	29,6%	44%	
	56%	25,9%	16,7%	
	4%			

	12%	18,5%	14,3%	
--	-----	-------	-------	--

*Tranche d'âge :65-74 ans,75-85 ans, + 85 ans. ; ** Tranche d'âge :65-75 ans, + 75 ans

XXII.1.4.9 Âge et traitement :

XXII.1.4.9.1 Type de chirurgie :

Dans notre série, la fréquence de la chirurgie diminue avec l'âge, ce qui rejoint les résultats de la plupart des études (141,148,149), Cela peut être expliqué par les comorbidités plus fréquentes chez les personnes âgées, ce qui rend l'anesthésie et la chirurgie plus dangereuses, ce qui nécessite une gestion pré thérapeutique minutieuse dans le cadre d'une RCP avec une évaluation gériatrique standardisé.

Le traitement radical est le prédominant, résultat proche de celui de Inal et al (141) mais nettement plus élevé que les séries occidentales.

L'augmentation de l'âge dans notre série est caractérisée par une diminution de la fréquence du traitement radical (en allant de 84,8% pour la tranche de 70-74 ans jusqu'à 52,2% pour la tranche de 80 ans et plus) à l'inverse de la plupart des séries occidentales. Le traitement conservateur est peu utilisé chez nos malades, cela peut être expliqué par la fréquence relativement élevée des stades II et III ainsi que les difficultés majeures rencontrées par certaines patientes âgées pour faire une radiothérapie adjuvante. En effet aucune malade entre 70 ans et 74 ans n'a subi ce traitement par contre ce taux augmente au-delà de 75 ans. Cependant, la chirurgie mammaire conservatrice doit être considérée comme le traitement standard chez les femmes âgées quand cela est indiqué, ce serait leur préférence quand on leur donnerait le choix, car l'image corporelle est importante pour la santé mentale de nos femmes âgées.

Tableau 126 : Type de chirurgie en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Inal et al Turquie 2014 (141)	TRT radical 87,4%	89,1%	85,9%	
	TRT conservateur 12,6%	10,9%	14,1%	
HuaWang et al USA 2011 (129)	44%	49%	46%	≤ 1
	44%	41%	42%	
Laki et al France 2010 (139)	24,6%	70,6%	62,2%	0.0015
	75,4%	29,3%	37,8%	

Notre série	84,8%	75%	52,5%	0,03
	0%	5,6%	2,5%	

XXII.1.4.9.2 Chirurgie axillaire :

Plus de 72% (72,5%) des malades opérées ont subi un curage axillaire.

Le taux de curage tend à diminuer avec l'âge, il n'a pas dépassé les 55% chez les malades de 80 ans et plus, nos résultats sont proches de ceux de Laki et al (139) ou le taux de curage a atteint les 77% chez les malades de 80 ans et plus contre 89% et 91% dans les tranches de 70-74 ans et 75-79 ans (0.0015), cela peut être expliqué par la fragilité des malades au-delà de 80 ans et la crainte des effets secondaires du curage.

Aucune de nos patientes n'a bénéficié de la technique de ganglion sentinelle, ce qui reflète la réalité du terrain et le retard important dans la mise en place de cette technique par rapport aux pays occidentaux.

En effet dans la série d'Angarita et al (114) 62,8% des malades de 70-74 ans ont bénéficié de cette technique, avec une tendance à la diminution avec l'augmentation de l'âge, elle a été plus fréquente que le curage axillaire dans tous les groupes d'âge (70-74 ans : 62,8% vs 30,7% ; 75-79 ans : 52,2% vs 31,8% ; 80 ans : 38,1% vs 31,4%, tous p =0,0001),

Selon la SIOG, la biopsie des GS est une alternative sûre au curage ganglionnaire axillaire. Néanmoins, il existe une controverse envers la nécessité d'un curage ganglionnaire axillaire après une biopsie du ganglion sentinelle positive (70).

Tableau 127 : Chirurgie axillaire en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Laki et al France 2010 (139)	C.A 89% G.S 1,4%	91% 1,3%	77% 1,4%	0.0015
Gal et al 2017** (119)	46% 46%	37% 38%		<0.001
Angarita et al Canada 2015 (114)	30,7% 62,8%	31,8% 52,2%	38,1% 31,4%	0.04
Notre série	84,8% 0%	80,6% 0%	55,0% 0%	0,029

C.A : curage axillaire, G.S : ganglion sentinelle ; ** Tranche d'âge :65-75 ans, + 75 ans

XXII.1.4.9.3 Âge et radiothérapie :

Le recours à la radiothérapie diminue avec l'âge, seulement 35% des malades au-delà de 80 ans ont reçu une radiothérapie adjuvante.

Ceci est en accord avec les séries de Laki et al, Hua wang et al et Ma et al.

Dans la série de Inal et al (141), il n'a pas eu de différence significative entre les trois groupes d'âge ($P \leq 0,10$).

Hua wang et al a montré que chez les patientes de 80 ans et plus la radiothérapie a été moins délivrée que chez celles de 70 ans à 74 ans ou la différence a été significative ($P \leq 0,025$).

Tableau 128 : Radiothérapie en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans
Hua Wang et al USA 2011 (129)	31%	21%	21%
Inal et al Turquie 2014 (141)	44,8%	34,4%	44,3%
Laki et al France 2010 (139)	74,6%	67,9%	48,9%
Ma et al Chine 2009* (116)	5,6%	1,9%	-
Notre série	66,7%	50%	35%

*tranche d'âge : 70-74 ans, + 75 ans.

XXII.1.4.9.4 Âge et chimiothérapie :

Le taux de la chimiothérapie adjuvante diminue de façon significative ($p=0,00017$) avec l'avancement de l'âge, cela est prouvé dans toutes les études portées dans le tableau 129.

En effet plusieurs études rétrospectives suggèrent également que dans la pratique de routine, les patientes de plus de 65 ans sont moins susceptibles de recevoir une chimiothérapie adjuvante que les femmes <50 ans (110,126).

Cependant, la population âgée est hétérogène et il est aujourd'hui bien accepté que l'âge seul ne devrait pas être considéré comme un obstacle à la recommandation de la chimiothérapie adjuvante chez les patientes âgées.

Inversement, les médecins devraient prendre en compte un certain nombre d'autres facteurs y compris la biologie tumorale, ainsi que les paramètres gériatriques tels que l'état fonctionnel et nutritionnel, les comorbidités et l'estimation de l'espérance de vie des patientes, fournie par des évaluations gériatriques, par conséquent, l'évaluation oncogériatrique peut être utile pour sélectionner les patientes les plus susceptibles de tolérer une chimiothérapie, afin de réduire le sous-traitement des patientes âgées.

Tableau 129 : Chimiothérapie en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Kartal et al Turquie 2013* (149)	51,6%	35,7%		<0.001
Aydin et al Turquie 2016 (115)	35,4%		10,8%	0.001
Notre série	45,5%	38,9%	15%	0,00017

*tranche d'âge :70-74, + 75 ans.

XXII.1.4.9.5 Âge et hormonothérapie :

Dans notre série, la majorité des patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs ont reçu une hormonothérapie adjuvante et cela quel que soit la catégorie d'âge.

La fréquence de l'hormonothérapie a été plus importante dans les catégories 70-74 ans et plus de 80 ans, nos résultats sont proches de ceux de Kartal et al (149) ou la majorité des patientes avec un statut de récepteurs hormonaux positifs a reçu un traitement hormonal (89,5% pour 70-74 ans et 93,3% pour 75-79 ans=0,11).

Yamada et al (186) a trouvé les mêmes résultats puisque le traitement endocrinien a été largement utilisé dans tous les groupes (94,4%, 93,8% et 90,1%, p=0,133).

Le recours à l'hormonothérapie augmente avec l'âge (114,139, 149).

Cela peut être expliqué par le fait que ce traitement est bien accepté par les malades et offre moins de toxicité.

Tableau 130 : Hormonothérapie en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
HuaWang et al USA 2011 (129)	39%	38%	37%	≤ 1
Kartal et al Turquie 2013* (149)	89,5%	93,3%		0.11
Joerger et al suisse 2013 (147)	91%	87%	73%	
Angarita et al Canada 2015 (114)	74,5%	75,4%	87,8%	0.002
Laki et al France 2010(139)	49%	60,5%	78,3%	<0.0001
Notre série	87,5%	80%	88,9%	0,005

*tranche d'âge :70-74 ans, + 75 ans.

XXII.1.4.9.6 Âge et thérapie ciblée :

Sur les 25 patientes qui avaient un statut HER (2) positif, 59,9% ont reçu du trastuzumab en adjuvant, les malades âgées de plus de 80 ans ont été les moins concernées par le trastuzumab (25%), cela est prouvé dans des études antérieures.

En effet Gal et al (119) a conclu que trastuzumab a été administré moins fréquemment aux femmes âgées de plus de 75 ans par rapport à celles de 65 à 75 ans (11% et 67%, $p = 0,01$).

Les mêmes résultats trouvés par Yamada et al (186) ou le taux de recours au trastuzumab est passé de 80,7% dans la catégorie 65 ans -75 ans à 31,3% chez les malades de 75 ans et plus.

Cela peut être expliqué par la fréquence des comorbidités dans l'âge avancé et particulièrement les cardiopathies qui poussent les oncologues à éviter le trastuzumab chez les malades âgées surtout en absence d'une évaluation gériatrique avant le lancement des stratégies thérapeutiques (estimation de l'espérance de vie).

Tableau 131 : Thérapie ciblée en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans	P
Gal et al 2017* (119)	67%	11%		0.01
Yamada et al Japan (186) *	80,7%	31,3%		<0.001
Notre série	71,4%	83,3%	25%	0,06

*Tranche d'âge :65-75 ans, + 75 ans

XXII.2 Profil des patientes selon la classe moléculaire :

XXII.2.1 Caractéristiques tumorales :

Dans notre étude, toutes les tumeurs sont gradées selon le système SBR et classées en groupes moléculaires après une étude IHC basée sur l'expression des RE, RP, HER (2). Pour les tumeur luminal A et B la population étudiée a un âge médian de 76,79 ans et 78,43 ans respectivement, un âge plus avancé que celui décrit dans la série de Bergen et al (150). La différence d'âge médian entre les différents groupes moléculaires est non significative ($p=0,56$).

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent quel que soit le groupe moléculaire sans différence significative ($p=0,73$), la fréquence la plus élevée a été enregistré dans le groupe HER (2) enrichi (85,7%) ; ce résultat rejoint celui de Königsberg et

al (125) ou le carcinome canalaire est l'entité prédominante, cependant la fréquence la plus élevée caractérise le groupe basal like.

La taille tumorale pathologique prédominante variait entre 2 et 5 cm dans les 3 groupes moléculaires luminal A, B, HER (2) enrichi.

Nous constatons que le basal like se caractérise par prédominance des tumeurs >5cm (41,7%), même si la différence n'est pas significative ($p=0,54$). Nos résultats sont proches de ceux de Königsberg et al (125), Durbecq et al (111) ou la plupart des tumeurs avaient une taille comprise entre 2 et 5 cm quel que soit le groupe moléculaire.

Dans notre série, le sous groupe basal like est le plus touché par l'envahissement ganglionnaire ou le pN0 ne dépasse pas les 8,3% par contre les tumeurs lumineuses A se caractérisent par le taux le plus élevé de pN0 (39,3%) ($p=0,78$).

Durbecq a trouvé que les tumeurs luminal B et HER (2) enrichi sont associées à un envahissement ganglionnaire le plus important (56 et 63% respectivement) chez les patientes âgées de plus de 70 ans ; les résultats n'ont pas atteints une signification statistique en raison du faible nombre de cas ; à l'inverse, dans la série de Königsberg et al (125) l'envahissement ganglionnaire a été moins important et ce quel que soit le groupe moléculaire (les tumeurs luminal A et B sont les moins touchées par l'envahissement ganglionnaire (pN0 est 51,2 et 56,5% respectivement).

Le sous groupe moléculaire luminal A, dans notre étude, s'associe avec la plus faible proportion de grade histologique III (0%), cela concorde avec les données de Königsberg et al (125).

Les autres sous groupes présentent des particularités différentes les uns des autres : le groupe HER 2 + et basal like s'associe à un taux élevé de grade histologique III (42,9% et 41,7%), le groupe luminal B (23,3%).

La différence entre les sous groupes moléculaires concernant les grades SBR est significative ($p=0,003$). Nos résultats sont donc proches de ceux de Königsberg (125) avec des différences dans les pourcentages des 3 grades.

Tableau 132 : Caractéristiques histopronostiques des tumeurs lumorales A selon les séries

Auteur/pays/année	Age moyen (ans)	Type histologique (%)	Taille pathologique (%)	Envahissement ganglionnaire (%)	Grading SBR (%)
Königsberg et al Autriche 2016 (125)	-	CCI	pT1 45,6	pN0 51,2	GI
		64,8	pT2 14,4	pN1 11,2	27,2
		CLI	pT3 3,2	pN2 4,8	GII
		24,6	inc 36,8	pN3 0	57,6
		Autres 5,6	inc 32,8	GIII 8,8	
				inc 6,4	
Durbecq et al Belgique 2008 (111)	-	-	pT>2 39 pT>5 5	pN+ 30	G III -
Bergen et al Autriche 2016 (150)	73 (lum A+B)	-	-	-	GIII 69 (lum A+B)
Notre série	76,79	78,6	21,4	39,3	10,7
		21,4	46,4	21,4	89,3
			10,7	17,9	0

Inc : inconnue

Tableau 133 : Caractéristiques histopronostiques des tumeurs lumorales B selon les séries

Auteur/pays/année	Age moyen (ans)	Type histologique (%)	Taille pathologique (%)	Envahissement ganglionnaire (%)	Grading SBR (%)
Königsberg et al Autriche 2016 (125)	-	CCI	pT1 32,3	pN0 56,5	GI
		67,7	pT2 24,2	pN1 19,4	9,7
		CLI	pT3 4,8	pN2 8,1	GII
		27,4	inc 38,7	pN3 1,6	50
		Autres 1,8	inc 14,5	GIII 35,5	
				inc 4,8	
Durbecq et al Belgique 2008 (292)	-	-	pT>2 77 pT>5 16	pN+ 56	G III 100
Notre série	78,43	70	16,7	23,3	10,0
		30	30	23,3	66,7
			23,3	20	23,3

Inc : inconnue

Tableau 134 : Caractéristiques histopronostiques des tumeurs HER enrichi selon les séries

Auteur/pays/année	Age moyen (ans)	Type histologique (%)	Taille pathologique (%)	Envahissement ganglionnaire (%)	Grading SBR (%)
Königsberg et al Autriche 2016 (125)	-	CCI 77,6 CLI 20,4 Autres 2	pT1 34,7 pT2 30,6 pT3 8,2 inc 26,5	pN0 26,5 pN1 10,2 pN2 14,3 pN3 8,2 inc 40,8	GI 6,1 GII 42,9 GIII 49 inc 2
Durbecq et al Belgique 2008 (111)	-	-	pT>2 56 pT>5 -	pN+ 63	G III 67
Bergen et al Autriche 2016 (150)	73				GIII 50,4 (lum A+B)
Notre série	78,36	85,7 14,3	21,4 35,7 14,3	21,4 28,6 14,3	7,1 50 42,9

Inc : inconnue

Tableau 135 : Caractéristiques histopronostiques des tumeurs basales like selon les séries

Auteur/pays/année	Age moyen (ans)	Type histologique (%)	Taille pathologique (%)	Envahissement ganglionnaire (%)	Grading SBR (%)
Königsberg et al Autriche 2016(125)	-	CCI 86,8 CLI 7,9 Autres 5,3	pT1 42,1 pT2 36,1 pT3 2,6 inc 23,7	pN0 44,7 pN1 28,9 pN2 10,5 pN3 0 inc 15,8	GI 7,9 GII 23,7 GIII 65,8 inc 2,6
Durbecq et al Belgique 2008 (111)	-	-	pT>2 60 pT>5 14	pN+ 48	G III 60
Bergen et al Autriche 2016 (150)	72	-	-	-	GIII 59,3 (lum A+B)
Notre série	77,75	75 25	8,3 16,7 41,7	8,3 33,3 16,7	8,3 50 41,7

XXII.2.2 Distribution thérapeutique :

XXII.2.2.1 Analyse des thérapies locales :

En ce qui concerne la chirurgie, il n'y avait pas de différence entre les quatre sous-types de cancer du sein ($p = 0,46$). Cela correspond aux résultats de de Kruif ($p = 0,5851$) et Königsberg et al (tableau 136).

Pour la radiothérapie, c'est le groupe luminal A qui a bénéficié le plus de la radiothérapie (57,1%) par rapport aux autres classes ($p = 0,39$) cela n'a pas été démontré par Königsberg et al (125) ou la répartition de la radiothérapie a été variable en fonction de la tranche d'âge et du groupe moléculaire ; en effet la totalité (100%) des malades de plus de 80 ans avec une classe moléculaire de type basal like ont reçu une radiothérapie contre seulement 37,5% et 35,3% dans les classes luminal B et HER 2 enrichi.

Ces différences donc peuvent être expliquées par les différences entre les caractéristiques des séries (âge, comorbidités, attitudes thérapeutiques, faisabilité de l'évaluation gériatrique).

XXII.2.2.2 Analyse des traitements systémiques :

Dans notre série, les patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif ont reçu plus de chimiothérapie que les patientes avec un luminal A, luminal B et Her 2(+) ($p = 0,56$). Logiquement ; les Patientes avec un statut RH positif (luminal A et B) ont reçu significativement plus de traitement endocrinien que les patientes avec un statut basal like ou HER (2) + ($p = 0,0001$).

Pour le trastuzumab ; il a été prescrit exclusivement pour les patientes avec un statut HER (2) +(53,85%) et luminal B (30,8%) ($p = 0,001$).

Nos résultats rejoignent ceux de Königsberg et al (125) ou les patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif ont reçu significativement plus de chimiothérapie que les patientes avec tumeur luminal A, luminal B et HER 2 + ($p < 0,0001$) et cela quel que soit la tranche d'âge (70-74 ans, 75-79 ans, 80 ans ou plus) ; les patientes avec un statut RH positifs ont reçu plus de traitement hormonal que les autres patientes ($p < 0,001$); la même chose pour Inwald et al (124) ou les malades appartenant au sous groupe moléculaire basal like ont reçu le plus de chimiothérapie même si le recours à cette thérapie a été nettement inférieur en comparaison avec notre série ou celle de Königsberg.

L'hormonothérapie a été le traitement le plus utilisé dans les 2 séries (Königsberg et Inwald) et qui intéresse beaucoup plus les tumeurs lumineales, ce qui rejoint nos résultats.

Le trastuzumab dans la série de Inwald (124) a été exclusivement utilisé dans le groupe HER (2) + en mono ou en association avec les autres traitements systémiques.

Tableau 136 : Distribution des différentes armes thérapeutiques en fonction de la classe moléculaire selon les séries

Auteur/pays/année	Luminal A (%)	Luminal B (%)	HER 2 enrichi (%)	Basal like (%)	
Königsberg et al Autriche 2016 (125)	70-74 ans chg	94,1	94,3	100	
	94,9	11,8	33,3	75	
	CT 10,3	82,4	66,7	0	
	HT 87,2	82,4	60	79,2	
	RT 74,4				
		96,6	100	100	
	75-79 ans chg	93	17,2	35,3	81,8
	CT 8,8	96,6	64,7	0	
	HT	69	70,6	72,7	
	82,5				
	RT 70,2	87,5	94,1	100	
		0	0	66,7	
	+80 ans chg	56,3	52,9	0	
93,1	37,5	35,3	100		
CT 10,3					
HT					
58,6					
RT 48,3					
Inwald et al Allemagne 2016 (124)	HT	63,7	36,5	2,2	
	69	11,7	3,4	1,1	
	HT+CT	-	11,5	-	
	6,4	-	7,2	-	
	HT+CT+TRZ	-	2,9	-	
	CT+TRZ	-	0,3	35,9	
	HT+TRZ	-	24,3	60,9	
	CT				
	1,1				
	Aucun				
23,5					

Notre série	Chg	75	69,2	80
	78,6	36,7	35,7	41,7
	RT	50	58,33	72,7
	57,1	63,3	7,1	0
	CT	30,8	53,85	0
	48			
	HT			
	75			
	TRZ	0		

XXIII Profil des patientes selon la conformité aux recommandations de la SIOG (société internationale d'oncogériatrie) :

Dans cette étude, nous avons examiné les indications des différentes armes thérapeutiques tout en évaluant le taux de non-conformité aux recommandations internationales ainsi que l'impact de cette non adhérence aux recommandations sur la survie des malades.

XXIII.1 Non conformité à la chirurgie :

Le taux de non-conformité à la chirurgie était de 11,9%, ce taux augmente avec l'âge pour atteindre les 25% chez les femmes de plus de 80 ans. Nos résultats sont en accord avec la littérature (tableau 137).

En effet ; dans la série de Van de water et al (144) le respect des recommandations du traitement chirurgical était nettement plus faible chez les patientes âgées de 75 ans ou + que dans le groupe plus jeune : 78,5% (5 150 patientes) contre 99,5% (24 842 patientes) respectivement (P <0,001). Le taux de conformité à la chirurgie semble diminuer de 11% à 19% avec chaque décennie de la vie.

Cela peut être expliqué par l'hésitation des chirurgiens en raison de l'âge avancé et des comorbidités ainsi que l'espérance de vie réduite.

Dans notre étude nous avons procédé à une analyse de régression logistique multivariée de facteurs prédictifs des traitements administrés (OR) pour expliquer les facteurs associés à la non-conformité à la chirurgie.

L'âge supérieur à 80 ans, le nombre de comorbidités de 2 ou plus, la taille tumorale supérieur à 5cm ont été associé à un risque élevé de non-conformité à la chirurgie. Un taux de

non-conformité de 12,4% est observé chez les patientes avec OMS 0 à 1. Les patientes ayant un OMS 2 à 3, ont un taux de non-conformité de 8,3%, la différence n'est pas significative.

Les résultats trouvés sont proches de ceux de Bouchardy et al (60) ; dans son étude les femmes de plus de 85 ans, mauvais état général ou les femmes présentant une comorbidité aiguë ou subaiguë étaient moins susceptibles de subir une intervention chirurgicale. Cependant, l'altération de l'état de santé général n'était présente que chez 17% des femmes qui n'ont pas été opérés.

Dans la série de Dialla et al (120) les patientes âgées (80-84 ans et plus de 85 ans) ou les patientes avec un stade T2 et T3 + T4 étaient moins susceptibles de recevoir un traitement conservateur plus traitement adjuvant. En revanche, les patientes avec tumeurs avancées (stades T2 et T3 + T4) ont été plus susceptibles d'être traités par mastectomie plus traitement adjuvant OR étaient de 5,57- IC à 95% = [3,09-10,03] et 3,60-IC 95% = [1,78-7,29].

Tableau 137 : Taux de non-conformité à la chirurgie en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	Taux de non-conformité à la chirurgie		
	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans
Weggelaar et al pays bas 2011*(142)	4,5%	-	24,4%
Hancke et al Allemagne 2010 (143)	48%	42%	39%
Van de Water et al pays bas 2012** (144)	0,5%	21,5%	-
Notre série	3%	8,3%	25%

*tranche d'âge :70-79 ans, +80 ans, ** tranche d'âge :<65 ans,>75 ans.

XXIII.2 Non conformité à la radiothérapie :

Le taux de non-conformité à la radiothérapie était de 23,9%.

Ce taux augmente avec l'âge pour atteindre le 30,8% pour les femmes âgées entre 75 ans-79 ans et 26,3% chez les femmes âgées de plus de 80 ans.

Dans l'étude de Hancke et al (143), la conformité a diminué exponentiellement avec l'âge, à partir de 70 ans, le taux de non-conformité a atteint le 67% au delà de 80 ans. Dans la série de weggelaar et al (142) 10,7% des malades entre 70 ans et 79 ans n'ont pas reçu de radiothérapie alors qu'elle a été indiquée, ce taux de non-conformité a augmenté pour atteindre les 13,4% chez les femmes de 80 ans et plus.

Dans la série de joerger et al (147) le non respect des recommandations pour la radiothérapie était (70 ans : 9% ; 70-79 ans : 14% à 27%;> 79 ans : 60%).

Probablement, la diminution de la mobilité des personnes âgées et la réticence à entreprendre un traitement de longue durée vue les comorbidités ainsi que les difficultés d'accès à la radiothérapie et les rendez-vous lointains incriminé aurait pu jouer un rôle dans l'omission de la radiothérapie chez la femme âgée.

Pour expliquer ce taux de non-conformité l'analyse de régression logistique multivariée de facteurs prédictifs a démontré que c'est dans la tranche d'âge 75ans -79 ans que le taux de non-conformité est le plus grand, nous constatons que la non-conformité est observée dans les trois tranches, mais plus importante quand l'âge augmente, la différence est non significative ($p=0,19$), nous avons démontré aussi qu'il y a plus de cas de non conformité quand le statut OMS est 2 à 3, par rapport à 0-1 ou la différence était significative (66,7% ; $p=0.02$; $OR=8$). La présence ou l'absence de comorbidité n'a pas permis d'expliquer la non-conformité à la radiothérapie. Quand la taille histologique de la tumeur est >5 cm, le taux de non-conformité est plus élevé, la différence est presque significative.

En effet ; selon Joerger et al (147) l'âge élevé était le facteur prédictif négatif le plus puissant et le plus indépendant pour la non délivrance de la radiothérapie ($OR = 0,11$, 95% - IC 0,07–0,17 chez les patientes âgées de 80 ans et plus), chaque catégorie d'âge (<65 ans, 65-69, 70-74, 75-80 et 80 et plus) était associée à un risque plus élevé d'omission de la radiothérapie. Le Stade III était le plus puissant prédicteur de la délivrance de radiothérapie ($OR = 3,19$, 95% - I 1,50–6,75) chez les patientes âgées de 80 ans et plus, tandis que d'autres facteurs de risque tels que la négativité des récepteurs hormonaux, surexpression de HER2, grading SBR élevé ou l'envahissement ganglionnaire n'ont pas prédit l'utilisation de la radiothérapie.

Dans l'étude de Ma et al (116) les régressions logistiques binaires ont montré que la délivrance de la radiothérapie a été influencé par le type de chirurgie, statut des ganglions axillaires et âge.

Tableau 138 : Taux de non-conformité à la radiothérapie en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	Taux de non-conformité à la radiothérapie		
	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans
Weggelaar et al pays bas 2011* (142)	10,7%	-	13,4%
Hancke et al Allemagne 2010 (143)	24%	42%	67%
Van de Water et al pays bas 2012** (144)	7,5%	7,5%	-
Angarita et al Canada 2015 (114)	25,9%	23%	34,3%

Notre série	15,4%	30,8%	26,3%
--------------------	-------	-------	-------

*tranche d'âge :70-79 ans, +80 ans, ** tranche d'âge :<65 ans,>75 ans.

XXIII.3 Non conformité à la chimiothérapie :

Le taux de non-conformité à la chimiothérapie dans notre série a atteint le 40,2% (le plus élevé de toutes les armes thérapeutiques) ; en fonction de l'âge ce taux augmente de façon exponentielle (70 ans-74 ans :22,6% ;75 ans-79 ans :28,9% ;80 ans et plus :66,7%).

Ceci est en accord avec la plupart des études ; en effet selon Weggelaar et al (142) le respect des recommandations concernant la chimiothérapie a diminué avec l'âge : 83% chez les patientes âgées de 60 ans à 69 ans, 79% pour les 70 ans à 79 ans et 63% pour les 80 ans et plus, la plupart des patientes qui n'ont pas été traitées selon les lignes directrices ont reçu une hormonothérapie bien que cela ne soit pas recommandé.

A l'inverse dans la série de Van de water et al (144) les patientes âgées de 75 ans et plus ont été traitées conformément aux recommandations : 99,6% (6534 patientes) contre 73,9% (18 452 patientes) chez le groupe le plus jeune (p <0,001).

Selon Hancke et al (143), la non adhésion aux recommandations a été observé chez 54% des femmes âgées 70 ans-74 ans, 77% des personnes âgées de 75 ans à 79 ans et 98% de celles de plus de 80 ans ; ainsi avec un cut off de 70 ans ; seulement une femme sur 42 de plus de 80 ans a reçu une chimiothérapie.

Ce taux important de non adhérence aux recommandations de la chimiothérapie est probablement lié à la réticence des oncologues à donner de la chimiothérapie en raison de sa toxicité à la lumière des rares données d'efficacité des essais cliniques randomisés ainsi que l'importance des comorbidités chez la femme âgée et l'espérance de vie relativement réduite.

Pour expliquer cela ; nous avons procédé à une analyse de régression logistique multivariée des facteurs prédictifs à l'administration de la chimiothérapie.

En effet ; notre étude a démontré que la non-conformité aux recommandations est observée surtout chez les patientes âgées de 80 et plus, la différence avec les autres âges est significative. Cette non-conformité est très liée à l'âge, car l'OR est presque de 7, une femme âgée de 80 et plus, risque de ne pas être traitée par chimiothérapie 7 fois plus que celle âgée moins de 80 ans.

Les patientes dont le statut OMS est de 2 à 3, sont plus exposées à la non-conformité que celles avec un statut OMS de 0 à 1 (OR = 4,69).

Le statut positif des récepteurs hormonaux a été associé à la non-conformité à la chimiothérapie ; même si la différence n'a pas été significative entre les 2 groupes (RH+, RH-).

Dans l'étude de Ma et al (116) ; l'analyse de régression logistique multinomiale a montré qu'il y'avait des associations statistiques entre l'état des ganglions lymphatiques, le statut des RE,RP, les comorbidités, l'âge et l'indication de la chimiothérapie ;après ajustement pour RE,RP, statut des ganglions lymphatiques et comorbidités, il y avait encore une association significative entre l'âge et la probabilité recevoir un traitement spécifique ; le groupe des femmes entre 70 ans et 74 ans, 65 ans à 69 ans, ou 60 ans à 64 ans avaient respectivement un OR de 3,7 (IC de 95%, 1,4, 10,1), 13,3 (IC à 95%, 5,3, 33,4), 34,2 (IC à 95%,13.1, 89.2), pour recevoir une chimiothérapie adjuvante, comparée aux femmes de 75 ans et plus.

Giordano et al (61) a indiqué que les femmes âgées ont moins de chances d'être traitées par chimiothérapie adjuvante en raison de nombreux facteurs, notamment l'absence de recommandations claires, les comorbidités des patientes et la réticence à cause des toxicités.

Dans une étude de Du et Goodwin et al (190) on a montré que le recours à la chimiothérapie a diminué de manière significative avec l'âge, quel que soit le stade. Dans leur rapport, il y avait 1129 de 10604 femmes âgées de 65 ans ou plus qui ont reçu une chimiothérapie. Comparé aux femmes sans comorbidité (n = 8160), les femmes avec un score de comorbidité ≥ 1 avaient des taux bas d'utilisation de la chimiothérapie ; c'était significatif seulement pour celles avec score de comorbidité de 2. En analyse multivariée, l'OR de la chimiothérapie était de 0,80 (IC 95% : 0,59–1,07) pour le score de comorbidité de 1 (n = 815), 0,46 (IC 95% 0,27–0,76) pour le score de comorbidité de 2 (n = 372) et 0,94(IC 95% 0,77 à 1,16) avec un score de comorbidité de 3 ou plus (n = 945).

Dans l'étude de Melany et al (136) l'âge avancé et les comorbidités multiples était la raison de sous traitement dans près de trois quarts des cas.

Tableau 139 : Taux de non-conformité à la chimiothérapie en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	Taux de non-conformité à la chimiothérapie		
	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans
Weggelaar et al pays bas 2011* (142)	21,5%	-	37,4%
Hancke et al Allemagne 2010 (143)	54%	77%	98%
Van de Water et al pays bas 2012** (144)	26,1%	0,4%	-
Notre série	22,6%	28,6%	66,7%

*tranche d'âge :70-79 ans, +80 ans, ** tranche d'âge :<65 ans,>75 ans.

XXIII.4 Non conformité à l'hormonothérapie :

Le taux de non-conformité à l'hormonothérapie était de 12,9%.

Dans notre série la tranche d'âge entre 75 ans-79 ans est la plus touchée avec 20% de non-conformité.

Les résultats dans la littérature divergent ; en effet dans la série de Weggelaar et al (142) le taux de non-conformité a été très important chez la femme de plus de 80 ans ou il a dépassé les 37% alors qu'il est de l'ordre de 21,5% chez les femmes plus jeunes.

A l'inverse dans la série de Hancke et al (143) on a noté une diminution de la non-conformité avec l'âge (70-74 ans :14% ;75-79 ans :9% ;80 et plus :7%) même si la différence n'a pas été significative d'après l'auteur.

Dans la série de Van de water et al (144) l'adhérence aux recommandations de traitement endocrinien était légèrement inférieur chez les patientes âgées de 75 ans ou plus :79,2% (5194 patientes) contre 80,8% (20 167 patientes) dans le groupe des plus jeunes ($p = 0,003$).

Par rapport aux autres armes thérapeutiques le taux de non-conformité à la l'hormonothérapie est moins important, l'explication logique est que les cancers du sein de la femme âgée expriment plus de récepteurs hormonaux que les femmes jeunes et que les oncologues sont plus motivé à prescrire de l'hormonothérapie vu son profil de toxicité acceptable et son mode d'administration plus simple que les autres traitements systémiques notamment la chimiothérapie, ce qui rend ce traitement plus accepté par les femmes âgées.

L'analyse de régression logistique multivariée de facteurs prédictifs a démontré que c'est au niveau de la tranche d'âge de 75 ans-79 ans que le taux de non conformité est élevé. La différence est non significative par rapport aux moins de 75 ans.

Nous avons trouvé un taux de non-conformité de 22,2% parmi les patientes avec un statut OMS 2 à 3 ce qui représente le double de celui du groupe des patientes avec un statut OMS 1-2. Cette différence n'est pas significative car le $p=0,38$; en outre la taille tumorale supérieure à 5 cm a été associé à un taux de non-conformité de 20% contre 8% pour les tumeurs inférieures à 5cm (OR=2,88, P=0,105). La présence d'embolies vasculaires est associée à un taux de non-conformité de 9,4% ce qui est significativement élevé par rapport à l'absence d'embolies (OR=2,18/P=0,017).

Dans l'étude de Dialla et al (120) les patientes les plus âgées (≥ 85 ans), les patientes avec métastases ou avec des comorbidités ont été plus souvent traités par hormonothérapie.

L'âge avancé dans l'étude de Joerger et al (147) était le prédicteur négatif le plus puissant et le plus indépendant pour effectuer un traitement endocrinien adjuvant (OR = 0,23, 95% -CI 0,16 à 0,33 pour les patientes âgées de 80 ans et plus).

Le traitement dans un établissement participant à la recherche clinique était le plus puissant prédicteur de traitement endocrinien adjuvant (OR = 2,47, 95% - IC 0,18 à 3,39). Le statut RE, la classification histologique et le stade tumoral étaient tous les prédicteurs significatifs et indépendants pour effectuer une hormonothérapie.

Dans l'étude de Ma et al (116) ; les facteurs impliqués dans la non-conformité étaient l'âge entre 60 ans-64 ans et >75 ans, l'absence des comorbidité (OR=1,6) et surtout le statut ganglionnaire ou l'absence d'envahissement ganglionnaire et/ou l'envahissement de moins de 3 ganglions est associé à la non-conformité.

Tableau 140 : Taux de non-conformité à l'hormonothérapie en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/pays/année	Taux de non-conformité à l'hormonothérapie		
	70-74 ans	75-79 ans	+ 80 ans
Weggelaar et al pays bas 2011* (142)	21,5%	-	37,4%
Hancke et al Allemagne 2010 (143)	14%	9%	7%
Van de Water et al pays bas 2012** (144)	20,8%	19,2%	-
Angarita et al Canada 2015 (114)	25,5%	24,6%	12,2%
Notre série	10,7%	20%	9,4%

*tranche d'âge :70 ans-79 ans, +80 ans, ** tranche d'âge :<65 ans,>75 ans.

XXIII.5 Non conformité au trastuzumab :

Le taux de non-conformité concernant le trastuzumab a atteint le 30,8%. Ce taux augmente avec l'âge ; en effet les femmes âgées de moins de 75 ans ont été toutes traitées conformément aux recommandations, au-delà le taux de non-conformité a atteint les 20% (75 ans-79 ans) pour atteindre le 67,7% chez les femmes de plus de 80 ans.

Dans la série de Cyr et al (118) seulement une malade (9,1%) a reçu le trastuzumab en adjuvant.

Selon Gal et al (119) une proportion significativement plus grande des femmes du groupe des plus âgées n'ont reçu aucun traitement systémique (chimiothérapie, trastuzumab ou hormonaux), 19% versus 8% ($p < 0,001$).

Dans l'étude rétrospective de Grumpelt et al (123), on a comparé les caractéristiques tumorales et traitement adjuvant chez 973 femmes atteintes d'un cancer du sein invasif, non métastasé, âgées ≥ 75 ans avec 3 377 patientes ménopausées plus jeunes (50 ans–74 ans). Les patientes âgées (75 ans et plus) atteintes d'un cancer du sein Her 2-positif ont reçu moins souvent du trastuzumab en association ou après chimiothérapie, pour des raisons qu'ils n'ont pas pu déterminer (8,5% vs 39,1%).

Cette non conformité peut être expliquée par la réticence des oncologues à prescrire le trastuzumab en raison de ces effets secondaires notamment cardiaque, en effet l'âge avancé est un facteur de risque important pour les maladies cardiaques ainsi que les dysfonctionnements cardiaques préexistants.

L'analyse de régression logistique multivariée de facteurs prédictifs a démontré un fort taux de non-conformité à la thérapie ciblée chez les patientes âgées de 80 ans et plus, avec un OR= 8, la différence avec les autres tranches d'âge est significative, chez les patientes avec deux comorbidités ou plus, le taux de non conformité est plus grand que chez les patientes avec 1 ou sans comorbidités, la différence n'est pas significative.

La non-conformité a été plus importante dans les tumeurs de plus de 5cm (33,3% vs 28,6%) avec un OR=1,25 même si la différence n'est pas significative ($p=0,79$).

Le taux de non-conformité augmente avec l'augmentation du nombre de ganglions envahit.

Nous avons conclu aussi un taux de non-conformité plus important dans les tumeurs avec un KI 67 > 14 (45,5 % vs 16,7%, OR=4,17, $P=0,24$).

XXIV La survie :

XXIV.1 Evolution :

Au cours de la période de recrutement ; sur 87 malades non métastatiques, nous avons noté une récurrence locale et 5 rechutes métastatiques.

En situation métastatique ; l'évolution a été caractérisé par :

3 réponses objectives

12 stabilités

10 progressions

A la date de mise à jour, 81 patientes étaient vivantes, 21 étaient décédées et 7 malades étaient perdues de vue. Le taux de survie globale a été de 76,6% à 3 ans. La probabilité de survie moyenne est de 12,4 ans et la survie sans rechute à 3 ans a été de 87%.

XXIV.2 Etude de la survie :

Dans notre série le taux de survie globale à 3 ans a atteint 76,6%.

Le pronostic des tumeurs du sein chez la femme âgée est favorable et la survie à 5 ans dépasse généralement 80%.

En comparaison avec les séries occidentales ; la survie de nos patientes est moins importante.

En effet ; Eaker et al 2006 (103) et Garbay et al 1998 (169) ont rapporté un taux de survie globale de 81%.

Cette différence peut être expliquée par les caractéristiques tumorales agressives dans notre série mais reflète aussi la meilleure qualité de prise en charge des patientes âgées en occident.

L'absence d'intégration de cette tranche d'âge aux essais cliniques et la difficulté d'évaluation des décisions thérapeutiques en raison de l'hétérogénéité des patientes, de leurs comorbidités, compromettraient également l'étude de la survie.

Le tableau ci-dessous illustre les résultats de la survie globale à 5 ans de la population générale sans faire intervenir les différents facteurs de stratifications que nous allons détailler par la suite.

Le taux de mortalité dans notre série est de 20,6%.

Dans la méta analyse de Lodi et al (117) au total, 27 articles étudiaient la mortalité dans le cancer du sein chez les femmes âgées.

À 5 ans du diagnostic, le taux de la mortalité globale était de 34,5% (53 976 femmes) ; le taux de mortalité spécifique par cancer était de 17% (140 775 femmes).

Tableau 141 : La survie globale à 5 ans selon les séries

Auteur/pays/année	Survie à 5 ans
Garbay et al France 1998 (169)	81%
Eaker et al Suède 2006(103)	81%
Ilham H.A et al Maroc 2011 (55)	85,2%
Jedidi et al Tunisie 2011 (159)	65%
Notre série	76,6%

XXIV.3 Survie selon la tranche d'âge :

Les données de survie globale à 3 ans n'ont pas montré de différence significative entre les 3 catégories d'âges (85% pour les patientes âgées de 70 -74 ans, 61% entre 75 -79 ans et 78% pour les patientes âgées de plus de 80 ans).

La survie des patientes âgées de 75-79 ans était la plus basse ; cela était attendu vu les paramètres de mauvais pronostic qui caractérisent cette tranche d'âge dans notre série (fréquence la plus élevée de stade IV, d'envahissement ganglionnaire, de SBRIII et une expression moins élevée des RH, taux le plus élevé de l'HER (2) + et du basal like).

La relation entre la survie et l'âge n'a pas été clairement établie chez les patientes âgées de plus de 70 ans. Certains auteurs ont montré que l'âge est associé à une augmentation statistiquement significative de la mortalité (129,144,148).

En effet ; dans la série de Hua et al (129) les données de survie globale à 5 ans ont montré une différence significative entre les catégories 75 -79 ans et ≥ 80 ans ($P \leq 0,001$) ainsi que celle des 70 ans à 74 ans et les groupes d'âge ≥ 80 ans ($p \leq 0,001$). Globalement la survie à 5 ans n'était que de 14% pour le groupe des 80 ans et plus, par rapport à 32% et 35% pour les groupes d'âge de respectivement 70 ans à 74 ans et des 75 ans à 79 ans.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les femmes âgées de 70 ans-74 ans et 75 ans-79 ans en termes de survie à cinq ans ($P \leq 1$).

Contrairement à cela, Inal et al (141) a observé qu'il n'y avait pas de valeur pronostique de l'augmentation de l'âge.

Dans l'étude rétrospective de Inal et al (141) une association entre l'âge et la survie n'a pas été démontré chez les patientes âgées. La survie à 5 ans pour les patientes âgées de 70 ans à 74 ans, de 75 ans à 79 ans et 80 ans étaient de respectivement 73%, 71% et 76% ($P= 0,17$).

Cela peut être expliqué par les différences des caractéristiques démographiques, cliniques et histopronostiques entre les différentes séries étudiées.

Tableau 142 : La survie à 5 ans en fonction de l'âge selon les séries

Auteur/Pays/Année	Survie à 5 ans			P
	70-74 ans	75-79 ans	80 ans et plus	
Hua et al USA 2011 (129)	32%	35%	14%	$\leq 0,001$
Inal et al Turquie 2014 (141)	73%	71%	76%	0,17
Notre série	85%	61%	78%	0,01

XXIV.4 Survie selon la stadification :

La survie globale a diminué avec l'avancement du stade (stade I :100%, stade II :90,7%, stade III :90%, stade IV :49,3%).

Cela rejoint les résultats de la série d'Angarita et al (114) où la survie globale a diminué de manière significative avec l'avancement des stades (stade 0 : 99 m, I : 88 m, II : 69 m, III : 52 m et inconnu : 63 m, $p= 0,0001$). Les femmes âgées avaient une tendance à avoir une survie inférieure dans les stades avancés, mais de façon non significative: DCIS (70-74 ans: 108 m; 75-79 ans: 75 m; 80 ans: 95 m, $p= 0,9$), stade I (70-74 ans: 79 m; 75-79 ans: 100 m; 80 ans: 58 m, $P= 0,8$), stade II (70-74 ans: 75 m; 75-79 ans: 70 m; 80 ans: 49 m, $p=0,4$) et stade III (70-74 ans: 63 m; 75-79 ans: 49 m; 80 ans: 37 m, $p= 0,6$).

Dans la série de Bastiaaet et al (148) ; dans tous les stades (sauf le CIS), il y avait des différences significatives entre les catégories d'âge en matière de survie relative ; pour le stade I, la SR (5 ans) est passé de 96,8% à 87,9% chez les 15 à 65 ans, par rapport à 90 ans et plus ($P = 0,004$), pour le stade II, il y avait une diminution jusqu'à 89 ans, mais une augmentation de SR pour les 90 ans et plus ($P < 0.001$), pour le stade III la SR a diminué de 67,6% à 37,7% pour 90 ans et plus ($P < 0,001$) et pour le stade IV, la SR a diminué de 21,4% à 11,6% ($p < 0,001$) respectivement.

Le même constat dans l'étude de Mandy et al (140) où on a constaté une diminution de la survie dans les stades avancés par rapport aux stades précoces dans sa comparaison entre les échantillons néerlandais et irlandais ; en effet la survie relative à cinq ans était de 88,8% aux Pays-Bas et de 82,9% en Irlande, tous stades confondus. Cette différence de survie était statistiquement significative, également après ajustement pour âge, grade, stade, RE, PR et morphologie.

Regroupé par stade, aucune différence de survie n'a été démontrée chez les patientes au stade I (0,59 à 1,70), mais une survie diminuée a été confirmée chez les patientes irlandaise de stade II (IC à 95% : 1,02 à 1,42) et stade III (1,20, IC à 95%, 1,04 à 1,39).

XXIV.5 Survie selon la classe moléculaire :

On sait peu de choses sur l'impact de ces sous-types sur le pronostic spécifiquement chez les patientes âgées.

Par conséquent, dans notre cohorte nous avons étudié les résultats de survie des différents sous-types moléculaires.

La survie globale selon la classe moléculaire a été bien meilleure dans les sous-groupes luminaux par rapport aux groupes HER (2) enrichi et basal like (85,2% pour les luminaux, 68,8% HER (2) enrichi et 63,6% pour le basal like).

La différence entre les 3 catégories dans notre étude n'a pas été significative ($p=0,121$).

Le cancer du sein luminal est associé à une meilleure survie par rapport au type basal et HER2 enrichi dans tous les groupes d'âge. Encore, les taux de survie sont comparativement plus faibles chez les femmes âgées de moins de 40 ans que pour les femmes plus âgées toutes histologies confondues et quel que soit le sous-types moléculaire (124,150).

Dans l'étude de Bergen et al (150), on a montré une différence non significative de l'association des sous-types moléculaires et la survie globale : Les patientes avec des tumeurs lumineuses avaient 95 mois de survie globale médiane (IC 95%, 92,16–116,29), par rapport à 88 mois (IC à 95%, 74,51–105,74) chez les patientes HER2-positif et 204 mois (IC à 95%, 93,52–155,14) chez les patientes triple négatifs ($p = 0,058$, log-rank test).

Le même constat dans l'étude Sanchez et al (122) ou la survie globale des patientes avec sous-type de tumeur luminale A par rapport aux autres, montre une tendance à être plus longue sans signification statistique ($p = 0,08$).

Dans l'étude allemande de Inwald et al (124) mené sur 3463 patientes, la distribution des sous-types biologiques tumoraux a été évalué chez des patientes atteintes d'un cancer du sein répartis à la fois pour éligibles pour le dépistage (ESG, 50 ans–69 ans) et celles non éligibles (NESG, >70 ans).

Les patientes du groupe ESG avaient généralement un meilleur taux de survie que dans le NESG. La meilleure survie a été trouvé dans les tumeurs lumineuses A à la fois dans le ESG et dans le NESG (survie à 7 ans est de 93,8% vs 70,2%).

Le taux de survie dans les luminal B et HER2 enrichi étaient comparables dans le groupe ESG (Taux de SG sur 7 ans de 88,8% par rapport à 88,4%).

Dans le NESG, la SG des patientes de type HER2 (taux de SG à 7 ans de 59,6%) étaient comparables avec les patientes de type basal (taux de SG à 7 ans de 60,7%).

Dans l'ESG, le taux de survie le plus bas a été trouvé dans le sous type basal (taux de SG à 7 ans de 82,2%).

Dans le NESG, la survie la plus faible a été trouvé dans le sous-type de luminal B :55,5%).

XXIV.6 Survie selon la conformité aux recommandations de la SIOG :

Les résultats trouvés dans notre analyse restent difficiles à interpréter vu que l'échantillon par groupe selon l'arme thérapeutique et la conformité aux recommandations de la SIOG soit petit.

Pour la radiothérapie ; les patientes conformes ont une meilleure survie par rapport aux non conformes (100% vs 80%) ; cela rejoint les résultats de la plupart des études.

Dans la série de Hancke et al, omettre la radiothérapie post traitement conservateur a diminué la SSR et la SG chez les femmes de 70 ans et plus (143), en effet le sous traitement par radiothérapie a diminué de façon significative la SG et de la SSR (HR SG : 1,89, P = 0,0005 ; HR SSR : 2,14, P <0,0001).

Yood et al (191) dans une cohorte de 1837 femmes âgées de 65 ans ou plus, traitées pour des cancers du sein stade I ou II a observé une différence significative entre celles traitées par mastectomie ou chirurgie conservatrice du sein + radiothérapie et celles qui ont reçu une chirurgie seule ; à 10 ans de suivi le risque de décès pour celles qui avaient subi la chirurgie seule était doublé par rapport à celles qui ont subi une radiothérapie.

Dans l'étude de Gajdos et al (137) la SSR à 5 ans était de 82% pour les 40 patientes ayant eu un traitement conservateur sans radiothérapie adjuvante, comparé à 94% pour les 95 patientes irradiées.

Hughes et al (73) a montré que l'irradiation du sein chez les femmes âgées de 70 ans ou plus traitées avec une tumorectomie et du tamoxifène a entraîné une réduction absolue du taux de récurrence locorégionale de 5,9%.

Pour la chimiothérapie ; nos résultats montrent que son absence a eu son effet sur la SG ou SSR (survie basse des patientes non conforme SG : 92,7% vs 72,6%, SSR : 92,5% vs 75,8%).

Ceci n'est pas en accord avec les résultats de la synthèse EBCTCG en 2005 (25), qui montraient un bénéfice mineur chez les patientes âgées ; néanmoins, seulement 4,3% des patientes sélectionnées avaient plus de 70 ans.

D'autres données pourraient expliquer l'absence de bénéfice de survie dans cet essai : peu de femmes âgées qui auraient dû recevoir une chimiothérapie selon les lignes directrices ont été réellement traitées (28,6% de toutes les patientes âgées de plus de 75 ans) et les auteurs n'avaient aucune information sur combien de patientes ont reçu des régimes moins toxiques ou ont pas terminé les protocoles à base d'anthracycline.

Nos résultats convergent avec ceux de Giordano et al (61), qui a rapporté une réduction significative de la mortalité chez les femmes âgées de plus de 65 ans et également chez les femmes de plus de 70 ans traitées par chimiothérapie. Il a suggéré que l'âge seul ne devrait pas être une contre-indication à la chimiothérapie.

Paik et al (192) a observé que seulement les patientes présentant un risque élevé de développer des métastases dans 10 ans ont bénéficié de la chimiothérapie.

Selon Gajdos et al (137) la SSR à 5 ans était de 84% pour les 20 patientes non conformes à la chimiothérapie, comparé à 44% pour les 19 patientes conforme ($p=0,02$). Ces différences sont attribuées aux stades avancés des patientes.

L'impact de la chimiothérapie chez la femme âgée est controversé, et nécessite plus d'études incluant des patientes âgées de plus de 70 ans.

L'évaluation de l'impact de l'hormonothérapie a démontré une amélioration de la survie chez les malades conforme (SG :92,7%, SSR : 93,9%)

Ceci rejoint les résultats de Gajdos et al (137) où la non-conformité à l'hormonothérapie a affecté négativement la survie. La SSR à 5 ans était de 89% pour les 21 malades RH (+), présentant des tumeurs invasives non conforme à l'hormonothérapie, contre 100% pour les 41 patientes RH (+) qui ont reçu du tamoxifène conformément aux recommandations ($p=0,078$). Gajdos a également examiné l'effet du sous-traitement au tamoxifène chez les patientes âgées quel que soit leur statut de récepteur d'œstrogène ; la SSR à 5 ans était de 85% pour les 40 patientes non conformes contre 100% pour les 44 patientes conforme. ($p=0,028$).

Dans le même sens, Yood et al (191), rapporte une survie nettement plus longue chez les patientes prenant du tamoxifène pendant 5 ans ou plus que chez celles qui ont eu une hormonothérapie pendant 1 ans ou moins.

Nos résultats confirment également les résultats de Owusu et al (146) montrant que le traitement adjuvant par le tamoxifène chez les patientes âgées augmente à la fois la survie globale et spécifique chez la femme âgée (96%, IC 95%, 88%, 99%) pour les plus de 75 ans conforme et 83% (IC à 95%, 74%, 89%) pour les plus de 75 ans non conforme ($p = 0,002$).

A l'inverse Hancke et al (143) n'a trouvé aucun effet significatif de la non-conformité à l'hormonothérapie chez la femme âgée.

Conclusions et recommandations :

Les patientes âgées sont généralement exclues des politiques de dépistage et des essais cliniques et on assiste donc à une insuffisance de données prospectives concernant cette population.

Face à cette réalité, nous avons réalisé ce travail sur une population âgée atteinte de cancer du sein.

L'objectif était de préciser les caractéristiques épidémiologiques, histo- pronostiques, cliniques et évolutives et de proposer des recommandations pour améliorer la prise en charge onco-gériatrique dans notre pays.

Nos patientes ont un âge moyen de 77,9 ans, en ce qui concerne les facteurs de risques ; nos patientes se démarquent par une ménopause tardive moins fréquente, un taux élevé de grossesse précoce, de la parité de 4 enfants et plus et de l'allaitement de 1 an ou plus.

Un taux très faible de cas diagnostiqués dans le cadre de dépistage ce qui reflète le retard important dans la concrétisation de la politique de dépistage du cancer du sein ; même si cela n'a pas influencé le délai de diagnostic qui reste meilleur que les séries maghrébines mais qui est très loin des séries européennes.

Ce manque de dépistage a été accompagné cliniquement par un taux élevé des stades III et IV.

Sur le plan histopronostique, nos résultats corroborent globalement avec ceux de la littérature à l'exception d'un taux d'envahissement ganglionnaire plus élevé.

La même chose pour les caractéristiques immunohistochimiques ou nos résultats sont proche de la littérature sauf un taux d'HER 2 (+) plus élevé par rapport aux autres séries.

Sur le plan thérapeutique ; nos patientes ont reçu moins de traitement conservateur, plus de curage ganglionnaire (aucune malade n'a bénéficié de la technique de ganglion sentinelle) plus de chimiothérapie adjuvante et neoadjuvante et moins de chimiothérapie palliative, les résultats trouvés dans les autres armes thérapeutiques rejoignent la littérature. Le point commun était l'absence d'une évaluation gériatrique avant la prise de décision ; il s'agit donc d'une décision multidisciplinaire pour laquelle la présence du gériatre doit être renforcée ; cette évaluation est recommandée par la SIOG.

L'étude analytique comparative en fonction de l'âge a démontré que l'augmentation de l'âge n'a pas été toujours associée à des caractéristiques moins agressives de la tumeur ; en effet les malades plus âgées avaient moins de pN0, plus de SBR III, moins d'expression des récepteurs hormonaux et une fréquence relativement élevée des entités agressives basal like et

HER 2 enrichi. Le traitement a été moins agressif avec l'avancement de l'âge puisque la fréquence de la chirurgie a diminué avec l'âge ainsi que le recours à la radiothérapie avec un taux de chimiothérapie adjuvante qui a diminué de façon significative dans l'âge avancé, les patientes âgées de plus de 80 ans ont été les moins concernées par le trastuzumab ; à l'inverse le recours à l'hormonothérapie a augmenté avec l'âge.

En fonction des sous-groupes moléculaires, en matière de chirurgie notre étude n'a pas démontré de différence significative, pour la radiothérapie, c'est le groupe luminal A qui a bénéficié le plus de la radiothérapie, les patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif ont reçu plus de chimiothérapie que les patientes avec un luminal A, luminal B et Her 2 (+). Logiquement ; les Patientes avec une RH positif (luminal A et B) ont reçu significativement plus de traitement endocrinien que les patientes avec un statut basal like ou HER 2 (+). Pour le trastuzumab ; il a été prescrit exclusivement pour les patientes avec un statut HER (2) positif et luminal B.

L'étude de la conformité aux recommandations de la SIOG a démontré des taux de non-conformité variables en fonction de l'arme thérapeutique.

Pour expliquer cela ; nous avons procédé à des analyses de régression logistique multivariée de facteurs prédictifs des traitements administrés. L'âge supérieur à 80 ans, le nombre de comorbidités de 2 ou plus, la taille tumorale supérieur à 5cm ont été associé à un risque élevé de non-conformité à la chirurgie.

Pour la radiothérapie nous avons démontré que le taux de non-conformité le plus grand est dans la tranche d'âge 75-79 ans. Nous constatons que la non-conformité est observée dans les trois tranches, mais plus importante quand l'âge augmente, la différence est non significative. Nous avons montré aussi qu'il y a plus de cas de non conformité quand le statut OMS est de 2 à 3, par rapport à 0-1 ou la différence était significative.

La non-conformité à la chimiothérapie est observée surtout chez les patientes âgées de 80 ans et plus, les patientes dont le statut OMS est 2 à 3, sont plus exposées à la non-conformité que les patientes avec un statut OMS de 0 à 1.

Le statut positif des récepteurs hormonaux a été associé à la non-conformité à la chimiothérapie.

Pour l'hormonothérapie c'est au niveau de la tranche d'âge de 75-79 ans ainsi que les patientes avec un statut OMS 2 à 3, taille tumorale supérieur à 5cm et la présence d'embolies vasculaires que le taux de non-conformité est élevé.

La non-conformité à la thérapie ciblée intéresse surtout les patientes âgées de 80 ans et plus, les patientes avec deux comorbidités ou plus, les tumeurs de plus de 5cm, le taux de

non-conformité augmente avec le nombre de ganglions envahit et il est plus important dans les tumeurs avec un KI 67 >14.

Dans notre série, le taux de survie global à 3 ans a atteint 76,6%, l'étude analytique n'a pas montré de différence significative entre les 3 catégories d'âges.

La survie globale a diminué dans les stades avancés.

Selon la classe moléculaire, la survie a été bien meilleure dans les sous-groupes luminaux par rapport aux groupes HER (2) enrichi et basal like. La différence entre les 3 catégories dans notre étude n'a pas été significative.

Notre étude est la première en Algérie à avoir analysé les conséquences de la non-conformité aux recommandations internationales dans le traitement du cancer du sein chez la femme âgée.

Même si les résultats trouvés restent difficiles à interpréter vu la réduction du nombre de malades par groupe selon la conformité et l'arme thérapeutique ; nous avons démontré que le traitement conformément aux recommandations était associé à de meilleure survie. Ces résultats suggèrent que l'âge ne devrait pas être le seul critère pour exclure les femmes âgées des traitements recommandés.

La gestion du cancer du sein chez les femmes âgées est difficile et nécessite de prendre en compte la fonction physique, comorbidités préexistantes, l'espérance de vie, ainsi que les facteurs socio-économiques et c'est là où l'évaluation gériatrique et l'intégration du gériatre dans la RCP prennent toutes leurs importances.

En conclusion, notre travail a montré d'une façon générale, l'impact de l'âge dans le diagnostic, le traitement et la survie des malades.

Enfin ; dans l'objectif d'améliorer la prise en charge des patientes âgées atteintes de cancer du sein en Algérie ; nous avons proposé les recommandations suivantes qu'on pourra adapter et enrichir dans l'avenir par d'autres études avec un échantillon de malades plus important :

1. Proposer un dépistage au cas par cas selon les risques et bénéfices, les souhaits de la patiente, son âge physiologique et son espérance de vie.
2. Valoriser spécifiquement la consultation d'annonce par le médecin et/ou l'équipe médicale ainsi que la réunion de concertation oncogériatrique.
3. Organiser une collaboration structurelle entre l'équipe de cancérologie et celle de gériatrie.
4. Favoriser la prise en charge à domicile et en institution.
5. Engager une réflexion sur l'intégration du médecin généraliste dans le parcours de soins.

-
6. Mettre en place des procédures d'évaluation préopératoires, de gestion postopératoire des différentes complications.
 7. Développer en radiothérapie les techniques d'asservissement aux contraintes de volume et de temps pour diminuer les toxicités.
 8. Développer des protocoles de prise en charge médicale adaptée aux caractéristiques des patientes âgées en se basant sur les recommandations des sociétés savantes et en les adaptant à la population algérienne.
 9. Veiller sur la surveillance et l'évaluation des toxicités de la prise en charge des patientes, en particulier médicale.
 10. Favoriser tant sur le plan de la pratique que de la recherche les modalités de prise en charge de la douleur et des autres symptômes d'inconfort.
 11. Mener des recherches sur les caractéristiques cliniques et biologiques de l'hétérogénéité du vieillissement.
 12. Mener des études spécifiques chez le sujet âgé portant sur les stratégies de traitement mais aussi sur les nouveaux médicaments et les études de pharmacologie.
 13. Mener des études cliniques de l'évaluation risque-bénéfice et des études médico-économiques.
 14. Penser à créer une spécialité de gériatrie.
 15. Créer un module spécifique d'oncogériatrie dans les filières de médecine générale et des spécialités médicales et chirurgicales concernées par la prise en charge des cancers.
 16. Donner des notions d'oncologie aux gériatres et réciproquement de dispenser pour les oncologues des notions de gériatrie lors de leur formation initiale.
 17. Créer des formations postuniversitaires d'oncogériatrie.

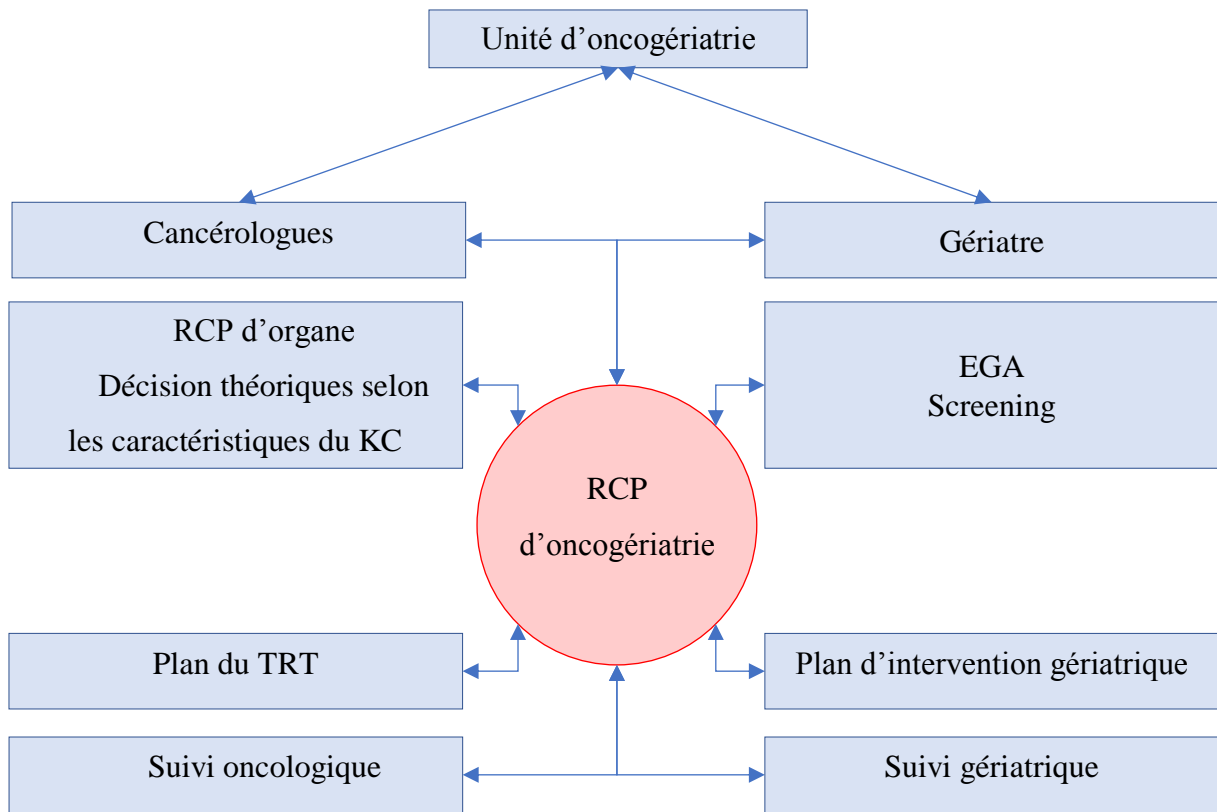


Fig. 81 : Organisation de la réunion de concertation en oncogériatrie

Références bibliographiques :

1. **Data source. GLOBOCAN 2018**, Graph production: IARC. <https://gco.iarc.fr/today>. world health organization.
2. **Bray F et al.** Cancer incidence in five continents: inclusion criteria, high lights from volumex and the global status of cancer registration. *INT JCANCER*.2015;137(9):2060-2071.
3. **American Cancer Society.** Cancer statistics presentation; 2005. available from: www.cancer.org.
4. **Siegel RI et al.** Cancer statistics, 2016. *CA CANCER J CLIN*.2016;66:7-30.
5. **Ferlay J et al.** Globocan2012v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CANCER BASE no. 11. 2013. available from: <http://globocan.iarc.fr>.
6. **Kantelhardt Ej et al (2015).** A review on breast cancer care in africa. *BREAST CARE (BASEL)* 10:364–370.
7. **Hamdi Cherif M et al.** Les cancers en Algérie, données épidémiologiques du réseau national des registres du cancer,2015.
8. **Hamdi Cherif.M et al.** ATLAS DU CANCER. <http://www.ennour-setif.org>.2016.
9. **Sinha R et al.** Breast cancer in older patients: national cancer registry data. *INT J CLIN PRACT* 2013 jul;67(7):698–700.
10. **O’connor T et al.** Managing breast cancer in the older patient. *CLIN ADV HEMATOL ONCOL* 2013 jun;11(6):341–347.
11. **Yancik R et al.** Cancer in the aged: an epidemiologic perspective on treatment issues. *cancer* 1991 ; 68 :2502-10.
12. **Castel-Kremer et al.** Mécanismes de décision en oncogériatrie. *REV PRAT* 2009 ; 59(3) : 25-27.
13. **Talarico L et al.** Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the us food and drug administration. *J CLIN ONCOL* 2004 Nov 15;22(22):4626-31.
14. **Kemeny Mm et al.** Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J CLIN ONCOL* 2003; 21: 2268-75
15. **Hamdi Cherif M et al.** *J CANCER RES THER*2015,3(9):100-104.
16. **Sankaranarayanan R et al.** Cancer survival in africa,asia, and central america: a population-based study. *LANCET ONCOL*. 2010;11(2): 165–173.
17. **D. Hammouda et al.** Registre des tumeurs d’alger. edition 2018.

-
18. **C. Balu-Maestro et al.** Breast cancer screening imaging: what do we do? *J gyn.*2009.08.001. Epub 2009 Oct 21. 2009.
 19. **Food And Drug Administration.** Quality mammography standards; correction—FDA: final rule; correction. *62 federal register* 60613-60632 (1997).
 20. **Simpson Jf et al.** Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the eastern cooperative oncology group companion study. *J CLIN ONCOL.* 2000 may;18(10):2059-69.
 21. **David B. Thomas et al.** Randomized trial of breast self-examination in shanghai: final results. *JOURNAL OF NATIONAL CANCER INSTITUTE. OXFORD JOURNALS,* 2002. volume 94, issue 19pp.1445-1457.
 22. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S et al.** Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *LANCET* 2011;378:1707-1716.
 23. **Hennequin Cet al.** Controverse sur l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans le cancer du sein.*CANCER RADIOTHER.* 2014;18:351-5.
 24. **Valachis A et al.** Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CRIT REV ONCOL HEMATOL* 2010;73:220-7.
 25. **Peto R et al.** Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *LANCET* 2012; 379: 432–444.
 26. **Romond Th et al.** Trastuzumab plus chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N ENG J MED* 2005 ; 353 : 1673-1684.
 27. **Ilham lahfa-merad.** Essais de phase 3 de doxorubicine et cyclophosphamide vs doxo et cyclo suivie de paclitaxel en sequentiel dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire. Thèse. P 65. Université de Tlemcen. 2012
 28. **Coussy L et al.** Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein. *GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE & FERTILITE* 42 (2014) 787–794.
 29. **Gianni L et al.** Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant h versus ct alone, in patients with her2-positive locally advanced breast cancer.2013 ASCO ANNUAL MEETING; 2013.

-
30. **Yin W et al.** Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials;6(6):e210302011.
 31. **Pivot X et al.** 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with her2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *LANCET ONCOL* 2013;14(8):741–8.
 32. **Goldhirsch A et al.** 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *LANCET* 2013;382(9897):1021–8.
 33. **Slamon Dj et al.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N ENGL J MED* 2001;344(11):783–92.
 34. **Marty M et al.** Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J CLIN ONCOL* 2005;23(19):4265–74.
 35. **Baselga J et al.** Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (neoalto): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *LANCET* 2012;379(9816):633–40.
 36. **Gelmon Ka et al.** Open-label phase III randomised controlled trial comparing taxane based chemotherapy with lapatinib or trastuzumab as first line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: interim analysis. *ClinicalTrials.gov*: NCT00667251. in: 2012 ASCO ANNUAL MEETING.
 37. **Blackwell Kl et al.** Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ERBB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J CLIN ONCOL* 2010;28(7):1124–30.
 38. **Gianni L et al.** Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NEOSPHERE): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *LANCET ONCOL* 2012; 13(1):25–32.
 39. **Swain Sm et al.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *LANCET ONCOL* 2013;14(6):461–71.
 40. **Verma S et al.** Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N ENGL J MED* 2012;367(19):1783–91.
-

-
41. **Slamon D et al.** BETH: A randomized phase III study evaluating adjuvant bevacizumab added to trastuzumab/ chemotherapy for treatment of HER2+ early breast cancer. in: 2013 SAN ANTONIO ANNUAL MEETING.2013.
 42. **Cameron D et al.** Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase III trial. LANCET ONCOL 2013;14(10): 933–42.
 43. **Lang I et al.** Safety results from a phase III study (turandot trial by cecog) of first-line bevacizumab in combination with capecitabine or paclitaxel for HER 2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer. EUR J CANCER 2012;48(17):3140-9.
 44. **Bergh J et al.** First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. J CLIN ONCOL 2012;30(9):921–9.
 45. **Baselga J et al.** Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with her2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. J CLIN ONCOL 2012;30(13):1484–91.
 46. **Huober J et al.** Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and everolimus in breast cancer patients with non-responsive tumours to epirubicin/cyclophosphamide (ec) bevacizumab – results of the randomised geparquinto study. EUR J CANCER 2013;49(10):2284–93.
 47. **Baselga J et al.** Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J CLIN ONCOL 2009;27(16):2630–7.
 48. **Bachelot T et al.** Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a gineco study. J CLIN ONCOL 2012;30(22):2718–24.
 49. **Yardley Da et al.** Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with RH (+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. adv ther 2013; 30(10):870–84.
 50. **Llombard A et al.** Solti NEOPARP: a phase II randomized study of two schedules of iniparib plus paclitaxel and paclitaxel alone as neoadjuvant therapy in patients with triple negative breast cancer. BREAST CANCER RES TREAT. 2015 Nov; 154(2): 351–357.51.
O’shaughnessy J et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N ENGL J MED 2011;364(3):205–14.
-

-
52. **Tutt A et al.** Oral poly(adp-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with brca1 or BRCA 2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. LANCET 2010;376(9737):235–44.
 53. **O’shaughnessy J et al.** A randomized phase III study of iniparib in combinaison with gemcitabine/ carboplatine in metastatic triple negative breast cancer. J CLIN ONCOL. 2014 Dec ; 32(34) : 3840-7.
 54. **Finn Rs et al.** Results of a randomized phase 2 study of pd0332991, a cyclin-dependant kinase 4/6 inhibitor, in combinaison with letrozole vs letrozole alone for first line treatment of ER+/HER 2- advanced breast cancer. in: 2012 SAN ANTONIO ANNUAL MEETING. 2012.
 55. **Ilham Housni Alaoui.** Cancer du sein chez la femme agee. Thèse n 136.p 67.2011.
 56. **Pierga Jy et al.** Characteristics and outcome of 1755 operable breasts cancers in women over 70 years of age. 2004, 13: 369-75.
 57. **Kreisle Ra et al.** Effect of host age on tumor-associated angiogenesis in mice. J NATL CANCER INST 1990 ; 82(1) : 44-7
 58. **Singh R et al.** The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. cancer 2004 ; 1009 :1807-13.
 59. **Hurria A et al.** Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J CLIN ONCOL. 2011;29(25):3457-65.
 60. **Bouchardy et al.** Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J CLIN ONCOL 2003 ,21:583-90.
 61. **Giordano Sharon H et al:** Breast cancer treatment guidelines in older women. J CLIN ONCOL 2005; 23:783-791.
 62. **Sandison Aj et al.** Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. BR SURG 1996;83: 994-6.
 63. **Hyman B. Muss.** Coming of age: breast cancer in seniors. THE ONCOLOGIST 2011;16(suppl 1):79–87 www.theoncologist.com.
 64. **Schairer C et al.** Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. J NATL CANCER INST 2004;96: 1311–1321.
 65. **Elomrani et al.** Management of early breast cancer in older women. BREAST CANCER: TARGETS AND THERAPY 2015:7.
 66. **Robertson Jf et al.** Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable BREAST CANCER. BMJ. 1988;297: 511–514.

-
67. **Gazet Jc et al.** Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. EUR J SURG ONCOL. 1994;20: 207–214.
 68. **Mustacchi G et al.** Italian cooperative group GRETA. tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter greta trial. ANN ONCOL.2003;14:414-420.
 69. **Hind D et al.** Surgery vs tamoxifen for operable primary breast cancer in older women: cochrane review. BR J CANCER. 2007;96: 1025–1029.
 70. **Hans Wildiers et al.** Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the international society of geriatric oncology, <http://oncology.thelancet.com.vol> 8 december 2007.
 71. **Petrek Ja et al.** Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. cancer. 1998 ; 83:2776–2781.
 72. **Kirova Y et al.** Radiothérapie du cancer du sein chez la femme âgée. LE JOURNAL D'ONCOGERIATRIE. Paris : kephren publishing, 2010 ; 1 (1) : 30-32.
 73. **Hughes Ks et al.** Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N ENGL J MED 2004;351:971-7.
 74. **Smith Bd et al.** Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. J CLIN ONCOL. 2006;24(30):4901–4907.
 75. **Kunkler Ih et al.** MRC/EORTC (BIG 2-04) SUPREMO trial management group. elucidating the role of chest wall irradiation in “intermediate-risk” breast cancer: THE MRC/EORTC. Final protocol version 27: May 2007.
 76. **Bentzen Sm et al.** For start trialists’ group. the uk standardisation of breast radiotherapy (START) trial b of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. LANCET. 2008;371(9618):1098–1107.
 77. **Haviland Js et al.** The uk standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. LANCET ONCOL. 2013;14(11):1086–1094.
 78. **Whelan Tj et al.** Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N ENGL J MED. 2010;362(6):513–520.
 79. **Courdi A et al.** Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. RADIOTHER ONCOL. 2006;79(2):156–161.

-
80. **Morgan JI et al.** Primary endocrine therapy as a treatment for older women with operable breast cancer - a comparison of randomised controlled trial and cohort study findings. EUR J SURG ONCOL 2014;40: 676-684.
 81. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. LANCET. 1998;351: 1451–1468.
 82. **The breast international group (BIG) 1-98 collaborative group.** a comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N ENGL J MED. 2005;353: 2747–2757.
 83. **Baum M et al.** Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: results of the atac (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. cancer. 2003;98: 1802–1810.
 84. **Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG).** Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. LANCET 2005; 365: 1687–717.
 85. **Olivia le saux et al.** Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives. CLINICAL INTERVENTIONS IN AGING 2015;10 157–174.
 86. **UNICANCER.** Adjuvant systemic treatment for (ER)-positive HER2-negative breast carcinoma in women over 70 according to genomic grade (gg): chemotherapy + endocrine treatment versus endocrine treatment (aster 70s). available from: <http://clinicaltrials.gov/show/nct01564056>. august 15, 2014.
 87. **Muss Hb et al.** Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA. 2005;293(9):1073–1081.
 88. **Brain Eg et al.** Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: a french geriatric oncology group (GERICO) phase II multicentre trial. CRIT REV ONCOL HEMATOL. 2011;80(1):160–170.
 89. **Romieu G et al.** Pegfilgrastim supports delivery of fec-100 chemotherapy in elderly patients with high risk breast cancer: a randomized phase II trial. CRIT REV ONCOL HEMATOL. 2007;64(1):64–72.
 90. **Piccart-Gebhart Mj et al.** Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in her2-positive breast cancer. N ENGL J MED. 2005;353(16):1659-72.
 91. **Dall P et al.** Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early

-
- breast cancer: Results from an observational study in Germany. *J GERIATR ONCOL.* 2015;6(6):462-9
92. **Rastogi P et al.** Five year update of cardiac dysfunction in NSABP B-31: a randomized trial of ac→paclitaxel vs ac→paclitaxel with trastuzumab in HER2-positive, node-positive, operable breast cancer [abstract lba513]. *PROC AM SOC CLIN ONCOL.* 2007;25.
93. **Coleman et al.** Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG). adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *LANCET*, 2015. 386: 1353-61.
94. **Bottini A et al.** Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J CLIN ONCOL.* 2006;24(22):3623–3628.
95. **Biganzoli L et al.** A joined analysis of two european organization for the research and treatment of cancer (EORTC) studies to evaluate the role of pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *CRIT REV ONCOL HEMATOL.* 2007;61(1):84–89.
96. **Lichtman Sm et al.** Paclitaxel efficacy and toxicity in older women with metastatic breast cancer: combined analysis of CALGB 9342 and 9840. *ANN ONCOL.* 2012;23(3):632–638.
97. **Hurria A et al.** Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in older patients. *CLIN CANCER RES.* 2006;12: 6100–6105.
98. **Muss H et al.** Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *ONCOLOGIST.* 2014;19(4):318–327.
99. **Dong N et al.** Gemcitabine in combination with vinorelbine in elderly patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *CANCER CHEMOTHER PHARMACOL.* 2012;69(5):1315–1322.
100. **Rousseau F et al.** Impact of an all-oral capecitabine and vinorelbine combination regimen on functional status of elderly patients with advanced solid tumours: a multicentre pilot study of the french geriatric oncology group (GERICO). *CRIT REV ONCOL HEMATOL.* 2010;76(1):71–78.
101. **Miles D et al.** Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii trial (CLEOPATRA). *BREAST CANCER RES TREAT.* 2013;142(1):89–99.
-

-
102. **Owusu C et al.** Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J CLIN ONCOL* 2008; 26: 549–55.
 103. **Sonja Eaker et al.** Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in sweden. *PLOS MEDICINE*.The Uppsala/Örebro Breast Cancer Group.January 17, 2006.
 104. **Muy-Kheng M et al.** A cross-sectional study of elderly asian and european women with primary operable breast cancer aged 70 and older. are there differences? *MATURITAS* 73 (2012) 251– 254.
 105. **Sumitra Shantakumar et al.** Reproductive factors and breast cancer risk among older women. *BREAST CANCER RES TREAT* (2007) 102:365–374.
 106. **Christopher I. Li et al.** Reproductive and anthropometric factors in relation to the risk of lobular and ductal breast carcinoma among women 65–79 years of age. *INT. J. CANCER*: 107, 647–651 (2003).
 107. **Carol Sweeney et al.** Risk factors for breast cancer in elderly women. *AM J EPIDEMIOLOG* 2004;160: 868–875.
 108. **Cummings. Sr et al.** Positive breast cancer in older women: a long-term sex hormones, risk factors, and risk of estrogen receptor. prospective study. *CANCER EPIDEMIOLOG BIOMARKERS PREV* 2005;14: 1047-1051.
 109. **A.B. Chagpar et al.** *THE AMERICAN JOURNAL OF SURGERY* 192 (2006) 317–321.
 110. **A. Brunello et al.** Adjuvant chemotherapy for elderly patients (>70 years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients. *ANNALS OF ONCOLOGY* 16: 1276–1282, 2005.
 111. **V. Durbecq et al.** A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant “LUMINAL-B” tumours associated with aggressive characteristics. *CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY/HEMATOLOGY* 67 (2008) 80–92.
 112. **Isacco Montroni et al.** Has breast cancer in the elderly remained the same over recent decades? a comparison of two groups of patients 70 years or older treated for breast cancer twenty years apart. *Journal of Geriatric Oncology*. Volume 5, Issue 3, July 2014,260-265 (2014).
 113. **N. Bouzid et al.** Cancer du sein chez la femme agée: Experience du service d’oncoradiothérapie chu Marrakech. *INT. J. ADV. RES.* 6(5), 834-842.2018.
 114. **F.A. Angarita et al.** Treatment patterns of elderly breast cancer patients at two canadian cancer centres. *EJSO* 41(2015).
-

-
115. **Aydin Aytekin et al.** Clinicopathological features of patients with breast cancer aged 70 years or over. *JBUON* 2016; 22(1): 200-207.
 116. **C-D. Ma et al.** Breast cancer in chinese elderly women: pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. *critical reviews in oncology/hematology* 71 (2009) 258–265.
 117. **M. Lodi et al.** Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *BREAST CANCER RES TREAT.* 2017 Dec;166(3):657-668.
 118. **Amy Cyr et al.** Breast cancer in elderly women (+80 years): variation in standard of care? *JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY* 2011;103: 201-206.
 119. **Omer Gal et al.** Early breast cancer in the elderly: characteristics, therapy, and long-term outcome. *ONCOLOGY. Journal of Clinical Oncology* 35(15_suppl): e12046-e12046 · May 2017.
 120. **Pegdwende Olivia Dialla et al.** Population-based study of breast cancer in older women: prognostic factors of relative survival and predictors of treatment. *BMC CANCER* 2012, 12:472.
 121. **Manmeet Kaur Malik et al.** Undertreated breast cancer in the elderly. *JOURNAL OF CANCER EPIDEMIOLOGY. J CANCER EPIDEMIOL.* 2013; 2013: 893104.
 122. **Cesar Sanchez R et al.** Characteristics and results of breast cancer in elderly females treated with curative intent. *REV MED CHILE* 2013; 141: 1534-1540.
 123. **A.M. Grumpelt et al.** Eggemann.tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. *J CANCER RES CLIN ONCOL* (2016) 142:1109–1116.
 124. **Ec Inwald et al.** Screening-relevant age threshold of 70 years and older is a stronger determinant for the choice of adjuvant treatment in breast cancer patients than tumor biology. *BREAST CANCER RES TREAT* (2017) 163:119–130.
 125. **Robert Königsberg et al.** Breast cancer subtypes in patients aged 70 years and older, *CANCER INVESTIGATION.*2016.
 126. **Nicole Hebert-Croteau et al.** Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *AMERICAN CANCER SOCIETY.* march 1, 1999 / volume 85 / number 5.
 127. **Marije E. Hamaker et al.** Breast cancer in the elderly: retrospective study on diagnosis and treatment according to national guidelines. *THE BREAST JOURNAL,* vol 15 number 1, 2009 26-33.

-
128. **Nava Siegelmann-Danieli et al.** Breast cancer in elderly women: outcome as affected by age, tumor features, comorbidities, and treatment approach. *CLINICAL BREAST CANCER*.2006 Apr;7(1):59-66.
 129. **Hua wang et al.** Breast cancer treatment practices in elderly women in a community hospital. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BREAST CANCER*. 17 Nov 2011, 2011:467906. volume 2011.
 130. **Kenji Hashimoto et al.** A retrospective study of the impact of age on patterns of care for elderly patients with metastatic breast cancer. *MED ONCOL* (2011) 28:434–440.
 131. **Jin Hyun Park et al.** Treatment patterns and outcomes in elderly patients with metastatic breast cancer: a multicenter retrospective study. *J BREAST CANCER* 2017 december; 20(4): 368-377.
 132. **Soumon Rudra et al.** Locoregional and distant recurrence patterns in young versus elderly women treated for breast cancer. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BREAST CANCER*. 2015;2015: 213123.
 133. **Paraskevi Chatzidaki et al.** Perioperative complications of breast cancer surgery in elderly women (+80 years). *ANN SURG ONCOL*(2011)18:923–931.
 134. **Erica Pettke et al.** Short-term, postoperative breast cancer outcomes in patients with advanced age.*THE AMERICAN JOURNAL OF SURGERY*.VOLUME 212, ISSUE 4, P677-681, OCTOBER 01, 2016.
 135. **K. Lavelle et al.** Pretreatment health measures and complications after surgical management of elderly women with breast cancer.*BJS* 2015; 102: 653–667.
 136. **Melanie Dw Seah And Patrick My Chan.** Rethinking undertreatment in elderly breast cancer patients. *ASIAN JOURNAL OF SURGERY* vol 32.no 2. April 2009.
 137. **Csaba Gajdos et al.** The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. vol. 192, no. 6, june 2001.
 138. **Yoichi Naito et al.** Elderly breast cancer therapy: a japanese experience.*J CLIN ONCOL* 2010;40 (8)717–721.
 139. **Fatima Laki et al.** Management of operable invasive breast cancer in women over the age of 70 : long-term results of a large-scale single-institution experience, *ANN SURG ONCOL* (2010) 17:1530–1538.
 140. **Mandy Kiderlen et al.** Treatment strategies and survival of older breast cancer patients – an international comparison between the netherlands and irelan. 10(2): e0118074. 2015 Feb 3

-
141. **Ali Inal et al.** Pathologic and clinical characteristics of elderly patients with breast cancer: a retrospective analysis of a multicenter study (anatolian society of medical oncology). *INT SURG* 2014;99:2–7.
 142. **Ines Weggelaar et al.** Declined guideline adherence in older patients: a population-based study in the netherlands.breast cancer.*THE BREAST JOURNAL*,vol 17 number 3,2011,239-245.
 143. **K. Hancke et al.** Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a german clinical cohort study.*ANNALS OF ONCOLOGY* 21: 748–753, 2010.
 144. **W. Van De Water et al.** Adherence to treatment guidelines and survival in patients with early-stage breast cancer by age at diagnosis. *BRITISH JOURNAL OF SURGERY* 2012; 99: 813–820
 145. **Mara A. Schonberg et al.** Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *CLINICAL ONCOLOGY* 28, no. 12 (April 20, 2010) 2038-2045.
 146. **Cynthia Owusu et al.** Effect of undertreatment on the disparity in age-related breast cancer-specific survival among older women breast cancer .*RES TREAT* (2007) 102:227–236.
 147. **M. Joerger B et al.**Treatment of breast cancer in the elderly:a prospective, population-based swiss study. *JOURNAL OF GÉNITRIC ONCOLOGY* 4(2013) 39- 47.
 148. **E. Bastiaannet et al.** Breast cancer in elderly compared to younger patients in the netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127805 unselected patients. *BREAST CANCER RES TREAT* (2010) 124:801–807.
 149. **Mehtap Kartal et al.** Diagnosis, treatment characteristics, and survival of women with breast cancer aged 65 and above: a hospitalbased retrospective study. *BMC WOMEN'S HEALTH* 2013 13:34.
 150. **E. S. Bergen et al.** Prognostic impact of breast cancer subtypes in elderly patients. *BREAST CANCER RES TREAT* (2016) 157:91–99.
 151. **Lang, Hao et al.**Treatment patterns among elderly patients with stage IV breast cancer treated with HER-2-targeted therapy. *J. COMP. EFF. RES.* (2014) 3(5), 481–490.
 152. **Shakeel Sumodhee et al.** Accelerated partial breast irradiation for elderly women with early breast cancer: a compromise between whole breast irradiation and omission of radiotherapy. *ABS.*2017 Sep - Oct;16(5):929-934.

-
153. **Cecile Ortholan et al.** Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients.int. j. RADIATION ONCOLOGY BIOL. phys.vol. 61, no. 1, p. 154–162, 2005.
154. **Mélanie Doré et al.** Hypofractionated irradiation in elderly patients with breast cancer after breast conserving surgery and mastectomy: analysis of 205 cases. RADIATION ONCOLOGY (2015) 10:161.
155. **R. Charles Coombes et al.** A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N ENGL J MED 2004; 350:1081-1092
156. **Alfredo Milla-Santos et al.** Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer a prospective, randomized, phase III study.AM J CLIN ONCOL(CCT)26(3): 317-322, 2003.
157. **Alan S. Coates et al.** Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. JCO volume 25 _ number 5 _ february 10 2007.
158. **Jacques Bonneterre et al.** Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma results of two randomized trials designed for combined analysis.cancer november 1, 2001.volume 92 / number 9.
159. **Jedidi Jihen et al.** Le cancer du sein chez la femme agee epidémiologie et caractéristiques cliniques. J.I. M. SFAX, n°19 / 20 ; juin / déc 10 : 36-46.
160. **Manel Limam et al.** Etude des délais de traitement du cancer du sein à sousse, tunisies.F.S.P.2016/3 vol. 28 | 331-340.
161. **Pourcel G et al.** Waiting times for cancer care in four most frequent cancers in several french regions in 2011 and 2012. BULL CANCER (PARIS).2013;(12):1237-50.
162. **Revaux A et al.** Delais au traitement du cancer du sein : experience d'un centre expert de l'assistance publique des hopitaux de paris (ap-hp). GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE FERTIL. juin 2014.
163. **Boulogne-billancourt : institut national du cancer.** Du diagnostic au premier traitement : Delais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres specialises du reseau francim 1999-2008.; 2012 nov.
164. **Amel Landolsi et al.** Causes du retard diagnostic du cancer du sein chez la femme tunisienne : série de 160 patientes au centre tunisien.LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; vol 88 (012) : 894 – 897.

-
165. **Institut National Du Cancer.** Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon-INCA-juin 2012.
166. **Richards M.A et al.** Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. LANCET 1999; 353: 1119-1126.
167. **European society of breast cancer specialists. (EUSOMA).** [www.eusoma.org /engx /guidelines/default.aspx?cont=other](http://www.eusoma.org/engx/guidelines/default.aspx?cont=other).
168. **Haute autorité de santé .** GUIDE ALD 30 « cancer du sein »,janvier 2010.
169. **Garbay J-R et al.** Le traitement du cancer du sein après 70 ans : à propos de 1143 cas. ACADEMIE NATIONALE DE CHIRURGIE du 11 mars 1998 ; 123 :379-86.
170. **Ahmed Abdelmabood Zeeneldin et al.** Clinico-pathological features of breast carcinoma in elderly egyptian patients: a comparison with the non-elderly using population-based data. JOURNAL OF THE EGYPTIAN NATIONAL CANCER INSTITUTE (2013) 25,5-11.
171. **Ji H et al.** Clinical pathologies of breast cancer in the elderly and youths and their prognosis. PAK J MED SCI 2014;30(3):535-538.
172. **Girones R et al.** Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors.results of a single-center experience.critical reviews of oncology/ hematology 2010;73:236-45.
173. **Bradshaw.Pt et al.** Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. EPIDEMIOLOGY. 2016 january ; 27(1): 6–13.
174. **Reina Haque et al.** Comorbidities and cardiovascular disease risk in older breast cancer survivors.AM J MANAG CARE. 2014; 20(1): 86–92.
175. **Tangalakis Ll et al.** Obesity does not influence management of advanced breast cancer in the elderly, CLINICAL BREAST CANCER. 2019 Jun;19(3):197-199.
176. **Adjogtse D et al.** Febrile neutropaenia and chemotherapy discontinuation inwomen aged 70 years or older receiving adjuvant chemotherapy for early breast cancer, CLINICAL ONCOLOGY.2014 Nov;26(11):692-6.
177. **Elisabeth Bräutigam et al.** Medial tumor localization in breast cancer –an unappreciated risk factor? STRAHLENTHER ONKOL. 2009 Oct;185(10):663-8.
178. **Faulk R-M et al.** Clinical efficacy of mammographic screening in the elderly.RADIOLOGY 1995;194:193-7.
179. **Qiu J.D et al.** Clinicopathological features and prognosis of triple-negative breast cancer: a comparison between younger (<60) and elderly (≥60) patients. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER CARE. 2016 Nov;25(6):1065-1075.
-

-
180. **G. Mustacchi et al.** Breast cancer in elderly women: a different reality? results from the nora study. ANNALS OF ONCOLOGY 18:991-996,2007.
181. **Roila F et al.** Adjuvant systemic therapies in women with breast cancer: an audit of clinical practice in italy. ann oncol 2003; 14:843–848.
182. **Mattea Reinisch et al.** Side effects of standard adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens according to age groups in primary breast cancer. BREAST CARE 2013; 8:60–66.
183. **Arti Hurria et al.** Patterns of toxicity in older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT 92: 151–156.springer 2005.
184. **Hugo Schuil et al.** Treatment strategies and survival outcomes in older women with breast cancer:a comparative study between the focus cohort and nottingham cohort.JOURNAL OF GERIATRIC ONCOLOGY 9 (2018) 635–641.
185. **V. Bleret et al.** L’observance au traitement de longue durée : le cas particulier de l’hormonothérapie adjuvante du cancer du sein. Mutualités libres. REV MED LIÈGE 2010; 65: 5-6: 405-408.
186. **Yamada A et al.** Operation with less adjuvant therapy for elderly breast cancer, JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH. J Surg Res.2016 Aug;204(2):410-417.
187. **Vincenzo Adamo et al.** The risk of toxicities from trastuzumab,alone or in combination, in an elderly breast cancer population. ONCOLOGY 2014;86:16–21.
188. **Keyhani E et al.** Prevalence of HER-2-positive invasive breast cancer: a systematic review from iran. ASIAN PAC J CANCER PREV. 2012;13(11):5477-82.
189. **Jenkins Eo et al.** Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes:a focus on older women. ONCOLOGIST 19(10):1076–1083.
190. **Du X et al.**Patterns of use of chemotherapy for breast cancer in older women: findings from medicare claims data. J CLIN ONCOL 2001;19: 1455–61.
191. **Yood Mu et al.** Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. J AM COLL SURG.2008, 206(1):66-75.
192. **Paik S et al.** A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, nodenegative breast cancer. N ENGL J MED 2004, 351 :2817-2826.
193. **institut national du cancer ;** Institut de veille sanitaire. Dépistage du cancer du sein : que peut-on dire aujourd’hui des bénéfices attendus ? J RADIOL 2006;87: 1902-6.
- 194.**Cheang MCU et al.** Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J NATL CANCER INST 2009.
-

-
195. **Luporsi E et al.** Ki67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *BREAST CANCER RES TREAT* 2012.
 196. **Liedtke C et al.** AGO Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: update 2014. *BREAST CARE* 2014.
 197. **Aleskandarany MA et al.** MIB1 / Ki67 labelling index can classify grade 2 breast cancers into two clinically distinct subgroups. *BREAST CANCER RES TREAT* 2010.
 198. **De Azambuja E et al.** Ki-67 as a prognostic marker in early breast cancer: a metaanalysis of published studies involving 12 155 patients. *BR J CANCER* 2007.
 199. **Chen et al.** Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *SCI REP* 7, 9254 (2017)
 200. **D.Groheux et al.** 18F-FDG PET/CT in Staging Patients With Locally Advanced or Inflammatory Breast Cancer: Comparison to Conventional Staging. *J NUCL MED.* 2013 Jan ; 54(1) :5-11.
 201. **Audrey Mailliez et al.** Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imagerie de la Femme* (2014) 24, 159—164.
 202. **R Kallioniemi et al.** Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *INT J CANCER* 1991; 49: 650-655.
 203. **Fisher B et al.** Phenylalanine mustard (L- PAM) in the management of primary breast cancer : a report of early findings. *N. ENGL. J. MED.* 1975, 292: 117.
 204. **Leconte I et al.** Mammography and subsequent whole-breast sanography of non palpable breast cancer: The Importance of radiologic breast density. *THE IAJR* .2003; 180:16759.
 205. **Coates AS et al.** Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *ANN ONCOL.* 2015 ;26(8):1533-46.
 206. **H Jin et al.** Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: Analyses adjusting for treatment crossover. *J CLIN ONCOL* 2012).
 207. **Piccart M et al.** A randomised multi-center, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive

early breast cancer. Presented at: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2019; SAN ANTONIO, TX. Abstract GS1-04.

208. **Saura C et al.** Neratinib + capecitabine vs lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. 2019 ASCO ANNUAL MEETING. Abstract 1002. Presented June 4, 2019.
209. **Eastell R et al.** Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial. *J CLIN ONCOL*2008; 26:1051–7.

Annexes

Annexe : 1 Classification histologique OMS 2012
--

Carcinome infiltrant de type non spécifique (canales TNS)

Carcinome lobulaire infiltrant

Carcinome tubuleux

Carcinome cribriforme infiltrant

Carcinome médullaire Carcinome produisant de la mucine

Tumeurs neuroendocrines du sein

Carcinome papillaire infiltrant

Carcinome micropapillaire infiltrant

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique

a. Carcinome épidermoïde

b. Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes

c. Carcinome adénoquameux

d. Carcinome mucoépidermoïde

Carcinome à cellules riches en lipides

Carcinome sécrétant

Carcinome oncocytique

Carcinome adénoïde kystique

Carcinome à cellules acineuses

Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)

Carcinome sébacé

Carcinome inflammatoire

Annexe : 2 Classification mammographique ACR (American College of Radiology - 2003) et ANAES (2002)

ACR 0	L'évaluation mammographique est incomplète ; nécessite une évaluation additionnelle (ou complémentaire) en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison
ACR 1	Négatif
ACR 2	Constatations bénignes
ACR 3	E Anomalie probablement (-2%de risque de malignité) : proposition d'une surveillance initiale à court terme
ACR 4	Anomalie suspect – une biopsie doit être envisagée
ACR 5	(Haute probabilité de malignité 95%) –une action appropriée doit être entreprise (presque certainement malin)
ACR 6	Résultat de biopsie connu- Malignité prouvée- une action appropriée doit être entreprise

Annexe : 3 Classifications TNM 8^{ème} édition 2017

Tumeur primitive (T)

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
TO	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
Tis (DOIS)	Carcinome intracanalairé in situ
Tis (LOIS)	Carcinome lobulaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome in situ (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, bien que la notion de maladie de Paget associée doive être enregistrée
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ¹ ≤ 0.1 cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur >0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur >0,5 cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b) (ulcération ou nodules cutanés) ²
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire ³

Adénopathies régionales (N)

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
NO	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables'1' uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable'1' en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires

Métastases à distance (M)

MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase à distance

Classification par stade (UICC)

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0: T1, T2	N2	M0
	T3	N1.N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	tous T	N3	M0
IV	tous T	tous N	M1

Annexe : 4 Outils de l'évaluation gériatrique

Parameter assessed	Eléments of the assessment
Function	Performance status Activities of daily living (ADL) Instrumental activities of daily living (IADL)
Comorbidity	Number of comorbid conditions Severity of comorbid conditions (comorbidity index)
Socio-economic conditions	Living conditions Presence and adequacy of a caregiver
Cognition	Folstein mini-mental state évaluation Other tests
Emotional conditions	Gériatrie dépression scale (GDS)
Pharmacy	Number of médicaments Appropriateness of médicaments Risk of drug interactions
Nutrition	Mini-nutritional assessment (MNA)
Gériatrie syndromes	Dementia Delirium Dépression Falls Neglect and abuse Spontaneous bone fractures

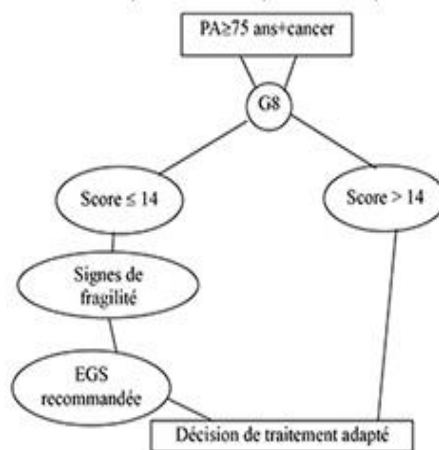
Annexe : 5 Score de dépistage G8

DATE DU DEPISTAGE : _____
 NOM : _____ PRENOM : _____
 DATE DE NAISSANCE : / / _____
 PATHOLOGIE : _____
 LIEU : _____
 EFFECTUEE PAR (fonction) : _____
 G8 avant Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) OUI NON

Outil d'évaluation simple et rapide coté de 0 à 17, pouvant être rempli par du personnel médical ou paramédical en consultation, dans les services de soins ou en extra hospitalier.

Si le résultat du G8 est inférieur ou égal à 14, il est recommandé de demander une EGS (Evaluation Gériatrique Standardisée)

QUESTIONS	REPONSES POSSIBLES	SCORE
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	Anorexie sévère	0
	Anorexie modérée	1
	Pas d'anorexie	2
Perte de poids (< 3 mois)	Perte de poids > 3kg	0
	Ne sait pas	1
	Perte de poids entre 1 et 3kg	2
	Pas de perte de poids	3
Motricité	Du lit au fauteuil	0
	Autonome à l'intérieur	1
	Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère	0
	Démence ou dépression modérée	1
	Pas de problèmes psychologiques	2
Indice de Masse Corporelle IMC = [poids] / [taille] ² en kg par m ² Poids = kg Taille = m IMC = [] / [] ² =	IMC < 19	0
	19 ≤ IMC < 21	1
	21 ≤ IMC < 23	2
	23 ≤ IMC < 25	2
	IMC ≥ 25	3
Prend plus de 3 médicaments	Oui	0
	Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne	0
	Ne sait pas	0,5
	Aussi bonne	1
	Meilleure	2
Age	> 85 ans	0
	80-85 ans	1
	< 80ans	2
SCORE/17		



EGS DEMANDEE : OUI NON

Annexe : 6 Score de dépistage VES13

Vulnerable Elders Survey (VES-13)

In general, compared to other people your age, would you say that your health is:

Poor
 Fair
 Good
 Very Good
 Excellent

How much difficulty, on average, do you have with the following physical activities:

	No Difficulty	A Little Difficulty	Some Difficulty	A Lot of Difficulty	Unable to Do
stooping, crouching or kneeling?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
lifting or carrying objects as heavy as 10 pounds?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
reaching or extending arms above shoulder level?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
writing or handling and grasping small objects?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
walking a quarter of a mile?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
heavy housework such as scrubbing floors or washing windows?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Because of your health or a physical condition, do you have any difficulty:

shopping for personal items (like toilet items or medicines)?	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Don't Do
managing money (like keeping track of expenses or paying bills)?	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Don't Do
walking across the room? USE OF CANE OR WALKER IS OK	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Don't Do
doing light housework (like washing dishes, straightening up, or light cleaning)?	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Don't Do
bathing or showering?	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Don't Do

Score: 2 Add to Chart

Annexe : 7 Performance status de l'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Annexe : 8 Index de Charlson

Score (points)	Comorbidités
1	<ul style="list-style-type: none">- Infarctus du myocarde- Insuffisance cardiaque congestive- Artériopathie périphérique (y compris les anévrysmes > ou = 60 mm)- AIT/AVC sans déficit ou déficit léger- Démence- Maladie pulmonaire chronique- Connectivités- Maladie ulcéreuse gastroduodénale- Hépatopathies légères sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques- Diabète non compliqué• Dépression• Utilisation de WarfarineHypertension artérielle
2	<ul style="list-style-type: none">- AVC avec hémiplégie séquellaire- Insuffisance rénale modérée et sévère- Diabète compliqué- Tumeur sans métastases avec recul < 5ans- Leucémie aigue ou chronique- Lymphome, myélome• Ulcères de la peau/ cellulite
3	<ul style="list-style-type: none">- Hépatopathies modérées et sévères
6	<ul style="list-style-type: none">- Cancers métastasésSIDA déclaré

Annexe : 9 Critères de toxicité OMS

	Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique	Leucocytes [1000/ml]	≥4	3.0- 3.9	2.0- 2.9	1.0- 1.9	<1,0
	Granulocytes [1000/ml]	≥2.0	1.5- 1.9	1.0- 1.4	0.5-0.9	<0.5
	Plaquettes [1000/ml]	≥100	75- 99	50- 74	25- 49	<25
	Hémoglobine [g/100ml]	≥11.0	9.5-10.9	8.0- 9.4	6.5- 7.9	<6.5
Hémorragie [clinique]		Absente	Discrète (pas de transfusion)	importante [transfusion 1-2 unités)	Importante [transfusion 3-4 unités)	Massive transfusion >4 unités
Digestive	Nausée	Absente	Capacité raisonnable d'alimentation	Alimentation significativement réduite mais maintenue	Pas d'alimentation	
	Vomissements	Absents	1 épisode/24 h	2-5 épisode/24 h	6-10 épisodes /24 h	>10 épisodes/ 24 h
	Diarrhées	Absentes	2-3 selles/jour	4- 6 selles /jour ou crampes modérées	7-9 selles /jour ou crampes sévères	>10 selles /jour ou hémorragies [voie parentérale nécessaire)
	Stomatite		Ulcérations indolores ou douleurs discrètes	Erythème œdème ou ulcération mais alimentation possible	Erythème œdème ou ulcération mais alimentation impossible	Voie parentérale nécessaire
Infection		Absente	Discrète	Modérée	Sévère	Engagement du pronostic vital

Hépatique	Bilirubine Transaminase Phosphatase alcaline	Normal	$\leq 2.5 \times N$ $\geq 2.5 \times N$	$< 1.5 \times N$ 2.6-5.0xN 2.6-5.0xN	1.5-3.0xN 5.1-20.0xN 5.1-20.0xN	$> 3.0 \times N$ $> 20.0 \times N$ $> 20.0 \times N$
Rénale	Créatine	normal	$< 1.5 \times N$	1.5-3.0xN	$> 3.0 \times N$	$\geq 6.0 \times N$
Alopécie		Absente	Chute de cheveux discrète	Chute de cheveux importante	Chute de cheveux importante réversible	Chute de cheveux importante irréversible
Cardiaque	Fonction cardiaque	Normal	Asymptomatiq ue Baisse $< 20\%$	Asymptomatique $> 20\%$	Insuffisance cardiaque répondant aux traitements	Insuffisance cardiaque ne répondant pas aux traitements
Cutanée		Absente	Disséminées Eruptions disséminées maculaire ou papillaire asympto- matique	Disséminées Eruptions disséminées maculaire ou papillaire asymptomatique Erythème, prurit ou autres symptomatiques associés	Généralisées Eruptions généralisées maculaire ou papillaire ou vésiculaire symptomatique	Dermatite Dermatite exfoliante ou ulcérate
Allergie		Absente	Rash transitoire fièvre Médicamenteu se $< 38^\circ$	Fièvre médicamenteuse $= 38^\circ$, urticaire bronchospasme	Maladie sérique Bronchospasme Traitement parentéral requis	Anaphy- lactique
Neuro- logique		Absente	Paresthésie discrète baisse des Reflexes ostéo- tendineux	Atteinte sensorielle objective discrète ou modérée	Atteinte sensorielle Objective sévère ou paresthésies	

Annexe : 10 Recommandations de la SIOG pour la prise en charge des personnes âgées atteintes d'un cancer du sein

	Recommandations (SIOG)
Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> -Les patients de 70 ans et plus devraient bénéficier de la même chirurgie que les patients plus jeunes. -La norme de soins recommandée est le TRT conservateur plus radiothérapie ou mastectomie avec ou sans radiothérapie postopératoire. -La mastectomie est indiquée pour les tumeurs de grande taille ou multifocales ne se prêtant pas à une excision conservatrice, -le curage ganglionnaire est indiqué pour les ganglions cliniquement positifs ou hautement suspects.
Radiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> -La radiothérapie après traitement conservateur, avec une irradiation du lit de tumorectomie, devrait être envisagé chez tous les patients âgés car il diminue le risque de récurrence locale. Il n'y a pas de sous-groupe de patients plus âgés chez qui la radiothérapie post TRT conservateur peut être systématiquement omis. -Une irradiation thoracique post-mastectomie doit être envisagée chez les patients âgés avec au moins quatre ganglions ou une tumeur du pT3 / 4. -Les programmes de radioprotection hypofractionnée offrent un contrôle loco-régional et des effets secondaires similaires à la radiothérapie standard.
Hormonothérapie première	<ul style="list-style-type: none"> -La thérapie endocrinienne primaire ne devrait être offerte qu'aux personnes âgées atteintes de tumeurs ER-positives qui ont une espérance de vie estimée courte (<2-3 ans), à ceux qui sont considérés comme inadaptés à la chirurgie après l'optimisation des conditions médicales ou qui refusent la chirurgie. -L'implication d'un gériatre est fortement recommandée pour estimer l'espérance de vie et guider la gestion des comorbidités réversibles. -Il est raisonnable de choisir le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase en fonction des effets secondaires potentiels.
Hormonothérapie Adjuvante	<ul style="list-style-type: none"> -Il n'y a pas une dépendance entre l'âge et l'efficacité du tamoxifène ou des inhibiteurs d'aromatase. -L'efficacité est légèrement supérieure avec les inhibiteurs de l'aromatase; Cependant, les patients âgés sont plus vulnérables à la toxicité, la sécurité sont importantes dans le choix de l'agent. -Le traitement initial doit être le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase. -Les patients traités par le tamoxifène en premier temps devrait le remplacer par un inhibiteur de l'aromatase après 2-3 ans. -L'extension du traitement adjuvant avec un inhibiteur de l'aromatase après 5 ans de traitement par le tamoxifène pourrait être envisagée chez les patients âgés en bonne santé. -L'omission de la thérapie endocrinienne est une option pour les patients avec une tumeur à très faible risque (pT1aNO) ou les comorbidités potentiellement mortelles.

Chimiothérapie adjuvante	<ul style="list-style-type: none"> -La décision de traiter avec une chimiothérapie adjuvante ne devrait pas être basée sur l'âge. -Les patients âgés avec un ganglion négatif, ER-négatifs peuvent tirer le plus grand bénéfice. -Quatre cycles d'un régime contenant de l'anthracycline sont généralement préférés au CMF. -La chimiothérapie standard d'AC et de CMF est meilleure que la capécitabine en monothérapie. -Les taxanes présentent une toxicité accrue par rapport aux femmes plus jeunes, mais ils peuvent être associés aux anthracyclines chez les patients âgés à risque élevé et remplacent les anthracyclines pour réduire le risque cardiaque. -Les patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif, sans maladie cardiaque, devraient recevoir du trastuzumab en association avec la chimiothérapie.
Cancer du sein métastatique	<ul style="list-style-type: none"> -Le traitement hormonal est le traitement de choix pour les femmes âgées avec cancer du sein métastatique ER-positifs. -La chimiothérapie est indiquée pour les cancers ER-négatifs, faiblement hormonosensibles ou une maladie évoluant rapidement. -La chimiothérapie en monothérapie et la chimiothérapie orale combinée sont des options faisables chez les patients âgés. -La réduction des doses et les modifications d'horaires sont controversées, mais devraient être considérées en fonction de la pharmacologie et de la toxicité de médicaments. -Les patients atteints d'une maladie HER2-positive devraient recevoir un traitement ciblé HER2 et une chimiothérapie. -Chez les patients avec une maladie ER-positive, HER2-positive avec une contre-indication à la chimiothérapie, ou sans maladie potentiellement mortelle, la thérapie anti-HER2 associée à la thérapie endocrinienne est une option. -Chez les patients avec une maladie ER-négative, HER2-positive, le trastuzumab en monothérapie pourrait être convenable. -Le bevacizumab est actif chez les patients âgés en termes d'augmentation de la SSP; cependant, la toxicité et l'efficacité sont des questions importantes qui restent à approfondir.
Sécurité et conformité des médicaments	<ul style="list-style-type: none"> -Une prescription médicamenteuse prudente est justifiée en raison de : l'altération physiologique de la pharmacocinétique liée à l'âge du patient, les comorbidités et la polymédication. -L'évaluation de la fonction rénale est obligatoire pour le traitement des médicaments excrétés par voie rénale ou néphrotoxiques -Un examen approfondi des médicaments est conseillé, idéalement impliquant un pharmacien clinicien. -La conformité des médicaments devrait être révisée et promue. -Une surveillance étroite des effets secondaires est recommandée pour permettre une intervention rapide, car les patients âgés ont une réserve physiologique faible. -les effets secondaires peuvent se présenter de manière atypique et la toxicité imprévisible peut compromettre la conformité.

Les attentes du patient	<p>-Les médecins devraient fournir des informations claires et détaillées aux patients âgés atteints d'un cancer du sein sur : le pronostic, les options et les attentes du traitement ainsi que la toxicité potentielle qui peut s'engendrer.</p> <p>-Les médecins doivent être attentifs aux attentes et aux préférences individuelles des patients, en particulier en terme de la qualité de vie.</p>
Les obstacles influents le traitement	<p>-Les obstacles à la thérapie doivent être identifiés et traités.</p> <p>-Une attention particulière doit être accordée à la comorbidité (en particulier le statut cognitif, l'anxiété et dépression) et au milieu social (en particulier le transport) pouvant affecter les décisions des patients</p> <p>-La partialité des médecins ne devrait pas influencer sur la gestion.</p> <p>-La famille et les fournisseurs de soins ne peuvent pas prédire de façon fiable les préférences des patients, et les préjugés des soignants ne devraient pas influencer sur la gestion.</p>

Annexe : 11 Fiche d'enquête

DONNEES DE L'ETAT CIVIL :

Nom : nom de jeune fille :
 Prénom :
 Sexe : Homme / Femme Age en clair : __/__/

Age en tranche :

70 à 74 ans	<input type="checkbox"/>
75 à 79 ans	<input type="checkbox"/>
80 ans et plus	<input type="checkbox"/>

Niveau d'instruction

Sans d'instruction, analphabète	<input type="checkbox"/>
Sans instruction mais sait lire et écrire	<input type="checkbox"/>
Niveau primaire	<input type="checkbox"/>
Niveau moyen	<input type="checkbox"/>
Niveau secondaire	<input type="checkbox"/>
Universitaire	<input type="checkbox"/>

principale occupation :

Adresse :	<input type="text"/>	wilaya :	<input type="text"/>
		Daïra :	<input type="text"/>
		Commune :	<input type="text"/>

Situation matrimoniale

Célibataire	
Marié	
Divorcé	
Veuf	

Antécédents :

-Personnels :

- Familiaux :

Ménarchie				
Âge de mariage				
Âge de la 1ère grossesse				
Contraception	Oui	Non	Durée	
Parité				
Allaitement			Durée	
Mastopathies :				
THS	Oui	Non		

Habitudes toxiques :

Tabac	Oui	Non
Alcool	Oui	Non

TYPE DE CONSULTATION :

Nouvelle admission	
Malade sous traitement	
Consultation de contrôle	

DELAI DE DIAGNOSTIC :

DELAI DE CONSULTATION INITIALE EN SENOLOGIE :

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES :

Dépistage	
Découverte fortuite	
Consultation médicale	
Autres	

MODALITES DU DIAGNOSTIC :

Radiologie	
mammographie	
echo mammaire	
IRM mammaire	
Geste diagnostic	
cytoponction	
microbiopsie	
biopsie exérèse	
Autre :	

CLASSIFICATION INITIALE :

T N M								
Stade								
Sein								
quadrant								
siège des métastases	os		poumon		Foie		Autre	

HISTOLOGIE:

Tumeur	Unifocal	Multifocal						
Type	CCIS	CLIS	CCI	CLI		Autres		
grade SBR	I	II	III					
pTNM	T	N	M		N/	N		
Ganglion sentinelle	Oui	Non						
Embols Vasculaires et Lymphatiques	Oui	Non						
Rupture capsulaire	Oui	Non						
Berges de résection	saines	infiltrées						
Ki67								
IHC	RE	RP						
HER2	non exprimé	surexprimé						
Changement du statut hormonal après traitement néo-adjuvant	Oui	Non						
Changement du statut HER2 après traitement néo-adjuvant	Oui	Non						

MODALITES THERAPEUTIQUES :

-CHIRURGIE :

Technique	patey		traitement conservateur	
Suites opératoires	simples		Complicquées	
Complications				

CHIMIOOTHERAPIE :

Type	Neoadjuvante		Adjuvante		Palliative	
-------------	--------------	--	-----------	--	------------	--

Protocole	Nombre de cures	Tolérance	Observance	Arrêt	Motif d'arrêt	Début du traitement	Fin du traitement

-RADIOTHERAPIE :

Place	Adjuvante		Palliative	
--------------	-----------	--	------------	--

Si palliative	Antalgique		décompressive		Hemostatique	
----------------------	------------	--	---------------	--	--------------	--

Energie	Etalement	Fractionnement	Tolérance	Arrêt	Motif d'arrêt	Début du traitement	Fin du traitement

Délai du début après fin de la chimiothérapie :

Délai de début après diagnostic :

-HORMONOTHERAPIE :

Place	Adjuvante		Neoadjuvante		Palliative	
--------------	-----------	--	--------------	--	------------	--

Médicament DCI	Tolérance	Observance	Arrêt	Motif d'arrêt	Début du traitement	Fin du traitement

--	--	--	--	--	--	--

-THERAPIE CIBLEE :

Place	Adjuvante		Neoadjuvante		Palliative	
--------------	-----------	--	--------------	--	------------	--

Médicament DCI	Tolérance	Observance	Arrêt	Motif d'arrêt	Début du traitement	Fin du traitement

-Evaluation de la qualité de vie au cours du traitement :

Changement du statut OMS	Oui	Non	si oui	amélioration	dégradation
Statut pondéral	gain	stable	perte		
Douleur	oui	non			

Soins palliatifs :

Antalgiques	Oui		Non	
Pallier				
Facteurs de croissances	Oui		Non	
Type				
Alimentation parentérale	Oui		Non	

SUIVI :

Date de la dernière nouvelle :

Evolution de la maladie	Rémission	Récidive	Rechute métastatique
--------------------------------	-----------	----------	----------------------

Résumé

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Il est fréquent chez la femme âgée. Le but de ce travail est de préciser les différents aspects épidémiocliniques, histopronostiques, thérapeutiques et évolutifs du cancer du sein chez la femme âgée dans la wilaya de Sétif. Cette étude prospective descriptive porte sur 109 patientes âgées de plus de 70 ans, traitées et suivies pour cancer du sein entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2017. L'âge moyen était de 77,9 ans.

Le délai diagnostique moyen était de 137 jours. Les cancers étaient classés T1 dans 6,4% des cas, T2 : 44%, T3 : 27,5% et dans 20,2% des cas T4. Cinquante-six pourcent des malades n'avaient pas de ganglion axillaire à la palpation et 11,9% des malades ont présenté des métastases au moment du diagnostic.

71,6% des tumeurs étaient des carcinomes canaux infiltrants, le grade SBR III ne dépasse pas les 18,3%, un taux d'envahissement ganglionnaire de 59,2%.

La tumeur exprimait les RE dans 74,28% des cas et les RP dans 67% et l'HER2 dans 22% des cas.

La quasi-totalité des malades opérées ont subi un traitement radical (96,2%).

63,15% des malades ont reçu une radiothérapie post mastectomie dont 25,5% ont bénéficié d'un schéma hypofractionné, le taux de la chimiothérapie adjuvante a atteint les 57,4%, Vingt-six virgule deux pourcent des malades ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante et 16,4% une chimiothérapie palliative ; les anthracyclines représentent 63,93% des protocoles utilisés. L'hormonothérapie première représente 21,3% et en adjuvant 71,6%, douze des 22 malades métastatiques ont reçu une hormonothérapie palliative (54,54%). Le taux du trastuzumab en adjuvant est de 64%.

Dans notre série ; l'augmentation de l'âge se caractérise par une diminution du taux des tumeurs localement avancés en analyse post opératoire (pT3, pT4), le pN0 diminue avec l'âge (p=0,18).

La fréquence de la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et le trastuzumab a diminué avec l'âge, à l'inverse le recours à l'hormonothérapie a augmenté avec l'âge.

Les taux de non-conformité à la chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et au trastuzumab sont respectivement : 11,9%/ 23,9%/ 40,2% /12,9% /30,8%.

Au cours de la période de recrutement ; sur 87 malades non métastatiques, on a noté une récurrence locale et 5 rechutes métastatiques.

En situation métastatique ; l'évolution a été caractérisé par :

3 réponses objectives/12 stabilités/10 progressions.

A la date de mise à jour, 87 patientes étaient vivantes (80,7%), 21 étaient décédées (20,6%) et 7 malades étaient perdues de vue (6,4%). Le taux de survie globale a été de 76,6% à 3 ans. La probabilité de survie moyenne est de 12,4 ans, La survie sans rechute à 3 ans a été de 87%.

Dans notre série les données de survie globale à 3 ans n'ont pas montré de différence significative entre le 3 catégories d'âges (85% pour les patientes âgées de 70-74 ans, 61% entre 75-79 ans et 78% pour les patientes âgées de plus de 80 ans).

La survie globale a diminué avec l'avancement du stade (stade I :100%, stade II :90,7, stade III :90%, stade IV :49,3%).

Selon la classe moléculaire elle a été bien meilleure dans les sous-groupes luminaux par rapport aux groupes HER (2) enrichi et basal like (85,2% pour les luminaux, 68,8% HER (2) enrichi et 63,6% pour le basal like).

L'adhérence aux recommandations de la SIOG dans le traitement a été associé à de meilleurs survie globale et sans rechute en comparaison avec les patientes non conforme.

Mots clé : cancer du sein, âge, gériatrie, conformité, survie

Abstract

Breast cancer is the first cancer of women in the world. It is common in the elderly woman. The purpose of this work is to specify the different epidemioclinical, histopronotic, therapeutic and progressive aspects of breast cancer in elderly women in the wilaya of Setif. This prospective descriptive study is conducted on patients 109 patients over the age of 70, treated and followed for breast cancer between January 1, 2016 and December 31, 2017. The average age was 77.9 years. The average diagnostic delay was 137 days. Cancers were classified T1 in 6.4% of cases, T2: 44%, T3: 27.5% and in 20.2% of cases T4. Fifty-six percent of patients had no axillary lymph nodes on palpation and 11.9% of patients had metastases at the time of diagnosis.

71.6% of tumors were infiltrating ductal carcinomas, SBR III did not exceed 18.3%, ganglion involvement rate was 59.2%. The tumor expressed ER in 74.28% of cases and RP in 67% and HER2 in 22% of cases.

Almost all the patients undergoing surgery underwent radical treatment (96.2%).

63.15% of patients received radiotherapy post mastectomy of which 25.5% benefited from a hypofractionated regimen rate of adjuvant chemotherapy reached 57.4%, Twenty-six-point two percent of patients received neoadjuvant chemotherapy and 16.4% palliative chemotherapy; anthracyclines account for 63.93% of the protocols used. The primary hormone therapy accounted for 21.3% and in adjuvant 71.6%, twelve of the 22 metastatic patients received palliative hormone therapy (54.54%). The rate of trastuzumab as an adjuvant is 64%.

In our series; the increase in age is characterized by a decrease in the level of locally advanced tumors in postoperative analysis (pT3, pT4), the pN0 decreases with age ($p = 0.18$).

Frequency of surgery, radiotherapy, chemotherapy and trastuzumab decreased with age, while recourse to hormone therapy increased with age.

Rates (%) of non-compliance with surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormone therapy and trastuzumab are 11.9 / 23.9 / 40.2 / 12.9 / 30.8 respectively.

During the recruitment period; in 87 non-metastatic patients, there was local recurrence and 5 metastatic relapses.

In metastatic situation; evolution has been characterized by:

3 objective answers / 12 stabilities / 10 progressions.

At the time of the update, 87 patients were alive (80.7%), 21 had died (20.6%) and 7 patients were lost to follow-up (6.4%). The overall survival rate was 76.6% at 3 years. The average survival probability is 12.4 years, Non-relapse survival at 3 years was 87%.

In our series, the 3-year overall survival data did not show any significant difference between the 3 age categories (85% for patients aged 70-74, 61% between 75-79 years and 78% for patients over the age of 80). Overall survival decreased with advancement of the stage (stage I: 100%, stage II: 90.7, stage III: 90%, stage IV: 49.3%). According to the molecular class, it was much better in the luminal subgroups compared to HER (2) enriched and basal-like groups (85.2% for luminaux, 68.8% HER (2) enriched and 63.6% for the basal like).

Adherence to SIOG recommendations in treatment has been associated with better overall survival and no relapse compared to non-compliant patients.

Key words: breast cancer, age, geriatrics, compliance, survival

مُلخَص

سرطان الثدي هو سرطان النساء الأول في العالم وهو شائع عند المرأة المسنة. الغرض من هذا العمل هو تحديد الجوانب الإحصائية المختلفة ، النسيجية ، والعلاجية و التطورية لسرطان الثدي لدى النساء المسنات في ولاية سطيف. هذه الدراسة الوصفية أجريت على 109 مريضة فوق سن 70 ، تم علاجهم ومتابعتهم لسرطان الثدي بين 1 يناير 2016 و 31 ديسمبر 2017. وكان متوسط العمر 77.9 سنة. كان متوسط أجل التشخيص 137 يوما. تم تصنيف السرطان كما يلي .

T1 في 6.4 % من الحالات ، T2: 44 % ، T3: 27.5 % و 20.2 % من الحالات T4. ستة وخمسون في المئة من المرضى لم يكن لديهم الغدد الليمفاوية الإبطية على الجس و 11.9 % من المرضى لديهم النقائل في وقت التشخيص.

وكان 71.6 % من الأورام تسلل سرطان الأفتية ، لم SBR III لا تتجاوز 18.3 % ، وكان معدل تورط العقدة 59.2%.

أعرب الورم ER في 74.28 % من الحالات و RP في 67 % و HER2 في 22 % من الحالات.

تقريبا جميع المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية خضعوا لعلاج جذري (96.2%). تلقى 63.15 % من المرضى استئصال الثدي بعد العلاج الإشعاعي ، منهم 25.5 % استفادوا من معدل نظام ناقص من العلاج الكيميائي المساعد بلغت 57.4 % ، ستة وعشرون نقطة اثنين في المئة من المرضى تلقوا العلاج الكيميائي neoadjuvant و 16.4 % العلاج الكيميائي الملطفة. تمثل أنثراسيكلين 63.93 % من البروتوكولات المستخدمة. شكلت المعالجة بالهرمونات الأولية 21.3 % وفي 71.6 % مساعد ، تلقى اثنا عشر من 22 مريضا النقلي العلاج بالهرمونات المسكنة (54.54%). معدل تراستوزوماب كمساعد هو 64 %.

في سلسلة لدينا ؛ تتميز الزيادة في العمر بانخفاض مستوى الأورام المتقدمة محليا في تحليل ما بعد الجراحة (pT3 ، pT4) ، والنقصان pN0 مع تقدم العمر (ع = 0.18).

انخفض تواتر الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي والتراستوزوماب مع تقدم العمر ، بينما زاد اللجوء إلى العلاج الهرموني مع تقدم العمر.

معدلات عدم الامتثال للجراحة ، العلاج الإشعاعي ، العلاج الكيميائي ، العلاج الهرموني و تراستوزوماب هي 11.9 / 23.9 / 40.2 / 12.9 / 30.8 ، على التوالي. خلال فترة التوظيف ؛ في 87 مريضا غير نقيلي ، كان هناك تكرار المحلية و 5 الانتكاس النقيلي.

في الوضع النقيلي. تطور يتميز:

3 إجابات موضوعية / 12 استقرار / 10 تقدم.

في وقت التحديث ، كان 87 مريضا على قيد الحياة (80.7 %) ، توفي 21 (20.6 %) و فقد 7 مرضى للمتابعة (6.4 %). كان معدل البقاء على قيد الحياة العام 76.6 % في 3 سنوات. متوسط احتمال البقاء على قيد الحياة هو 12.4 سنة ، وكان البقاء على قيد الحياة غير الانتكاس في 3 سنوات 87 %.

في سلسلة لدينا ، لم تظهر بيانات البقاء على قيد الحياة لمدة 3 سنوات أي فرق كبير بين الفئات العمرية 3 (85 % للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 70-74 ، 61 % بين 75-79 سنة و 78 % ل المرضى فوق سن 80).

انخفض إجمالي البقاء على قيد الحياة مع تقدم المرحلة (المرحلة الأولى: 100 % ، المرحلة الثانية: 90.7 % ، المرحلة الثالثة: 90 % ، المرحلة الرابعة: 49.3 %). وفقا للفئة الجزيئية ، كان أفضل بكثير في المجموعات الفرعية للمعوية مقارنة بالمجموعات المخصبة والمشابكة القاعدية (2 HER) (85.2 % للومينو ، 68.8 % HER (2) المخصب و 63.6 % لالقاعدية مثل).

ارتبط الالتزام بتوصيات SIOG في العلاج مع البقاء على قيد الحياة بشكل عام أفضل وعدم الانتكاس مقارنة مع المرضى غير المتوافقة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، العمر ، أمراض الشيخوخة ، الامتثال ، البقاء على قيد الحياة

Résumé

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Il est fréquent chez la femme âgée. Le but de ce travail est de préciser les différents aspects épidémiocliniques, histopronostiques, thérapeutiques et évolutifs du cancer du sein chez la femme âgée dans la wilaya de Sétif. Cette étude prospective descriptive porte sur 109 patientes âgées de plus de 70 ans, traitées et suivies pour cancer du sein entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2017. L'âge moyen était de 77,9 ans.

Le délai diagnostique moyen était de 137 jours. Les cancers étaient classés T1 dans 6,4% des cas, T2 : 44%, T3 : 27,5% et dans 20,2% des cas T4. Cinquante-six pourcent des malades n'avaient pas de ganglion axillaire à la palpation et 11,9% des malades ont présenté des métastases au moment du diagnostic.

71,6% des tumeurs étaient des carcinomes canaux infiltrants, SBR III ne dépasse pas les 18,3%, un taux d'envahissement ganglionnaire de 59,2%.

La tumeur exprimait les RE dans 74,28% des cas et les RP dans 67% et l'HER2 dans 22% des cas.

La quasi-totalité des malades opérées ont subi un traitement radical (96,2%).

63,15% des malades ont reçu une radiothérapie post mastectomie dont 25,5% ont bénéficié d'un schéma hypofractionné, le taux de la chimiothérapie adjuvante a atteint les 57,4%, Vingt-six virgule deux pourcent des malades ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante et 16,4% une chimiothérapie palliative ; les anthracyclines représentent 63,93% des protocoles utilisés. L'hormonothérapie première représente 21,3% et en adjuvant 71,6%, douze des 22 malades métastatiques ont reçu une hormonothérapie palliative (54,54%). Le taux du trastuzumab en adjuvant est de 64%.

Dans notre série ; l'augmentation de l'âge se caractérise par une diminution du taux des tumeurs localement avancées en analyse post opératoire (pT3, pT4), le pN0 diminue avec l'âge (p=0,18).

La fréquence de la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et le trastuzumab a diminué avec l'âge, à l'inverse le recours à l'hormonothérapie a augmenté avec l'âge.

Les taux de non-conformités à la chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et au trastuzumab sont respectivement : 11,9/ 23,9/ 40,2 /12,9 /30,8.

Au cours de la période de recrutement ; sur 87 malades non métastatiques, nous avons noté une récurrence locale et 5 rechutes métastatiques.

En situation métastatique ; l'évolution a été caractérisée par :

3 réponses objectives/12 stabilités/10 progressions.

A la date de mise à jour, 81 patientes étaient vivantes, 21 étaient décédées et 7 malades étaient perdues de vue. Le taux de survie globale a été de 76,6% à 3 ans. La probabilité de survie moyenne est de 12,4 ans, La survie sans rechute à 3 ans a été de 87%.

Dans notre série les données de survie globale à 3 ans n'ont pas montré de différence significative entre les 3 catégories d'âges (85% pour les patientes âgées de 70-74 ans, 61% entre 75-79 ans et 78% pour les patientes âgées de plus de 80 ans).

La survie globale a diminué dans les stades avancés (stade I :100%, stade II :90,7, stade III :90%, stade IV :49,3%).

Selon la classe moléculaire elle a été bien meilleure dans les sous-groupes luminaux par rapport aux groupes HER (2) enrichi et basal like (85,2% pour les luminaux, 68,8% HER (2) enrichi et 63,6% pour le basal like).

L'adhérence aux recommandations de la SIOG dans le traitement a été associée à une meilleure survie globale et survie sans rechute en comparaison avec les patientes non conformes.

Mots clé : cancer du sein, âge, gériatrie, conformité, survie