



République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou I

Thèse

En vue d'obtention de Doctorat en science médicale

Etude Épidémiologique Clinique et Histopathologiques des Cancers du Sein Traités au Centre Hospitalier de Lutte contre le Cancer Draa Ben Khedda

Soutenue le 19 Janvier 2026

Docteur Yasmine Doudja OUCHFOUN
Maitre assistante en Oncologie Médicale

Jury

Président : Pr MAHFOUF Hassen	Faculté de Médecine d'Alger
Directrice de thèse: Pr SEDKAOUI Cherifa	Faculté de Médecine de TZO
Membre : Pr BENBRAHIM Wassila	Faculté de Médecine de Batna
Membre : Pr HENNAOUI Latifa	Faculté de Médecine de Tlemcen
Membre : Pr BOUZID Chafik	Faculté de Médecine de TZO

Annee universitaire 2025 - 2026

Remerciements

Du fond du cœur, je remercie chaleureusement tous les membres du jury qui ont éclairé mon parcours : Monsieur le Président de thèse, mon cher professeur Hassen MAHFOUF, chef de service d'oncologie médicale à l'Hôpital de Rouïba ; le Pr Wassila BENBRAHIM, cheffe de service d'oncologie médicale à l'Hôpital de Batna ; le Pr Latifa HENNAOUI, pilier de l'épidémiologie clinique à l'Université Abou Bakr Belkaïd de Tlemcen ; et particulièrement le Pr Chafik BOUZID, Maître de la chirurgie oncologique au CLCC Draâ Ben Khedda... Merci à toi et à ton équipe extraordinaire

Un grand merci à ma directrice de thèse, le Pr Cherifa SEDKAOUI, cheffe de service d'oncologie médicale au CLCC Draâ Ben Khedda, qui a cru en moi.

À tous mes collègues du service d'oncologie médicale, mes frères et sœurs d'armes au quotidien : professeurs, maîtres de conférences, assistantes, résidentes, généralistes, l'équipe paramédicale si dévouée, le secrétariat irremplaçable, notre archiviste fidèle et les agents de sécurité qui veillent sur nous - vous êtes ma famille élargie.

Au patients et patientes, à leur combat et leur résiliences face à la maladie. Allah est le meilleur des soigneurs

Un grand élan de gratitude vers mes collègues anatomopathologistes, chirurgiens, radiothérapeutes ; Dr K. Benzidane et son équipe-, les chefs de services et leurs équipes, tout le personnel du CLCC Draâ Ben Khedda, et bien sûr Madame la Directrice Mme Kasdi, pour sa bienveillance.

Pr Kaouel MEGUENNI, merci pour vos enseignements

Au risque de blesser par mon oubli, je rends grâce à tous ceux avec qui j'ai partagé ces 20 dernières années en oncologie, de service en service depuis 2004 : oncologues passionnés, pharmaciens attentifs, chirurgiens précis et anatomopathologistes visionnaires - vous avez marqué mon âme.

Avec une pensée pour ceux qui nous ont quittés trop tôt, piliers de l'oncologie médicale en Algérie je rends hommage au Pr Rabeh Ferhat, Djillali El Ouafi, et surtout mon maître Kamel BOUZID. Qu'Allah les accueille dans Son vaste Paradis, et qu'Il illumine leur mémoire.

À mes amies, mes sœurs de cœur : Amel Abdelatif, Ahlem Lacheheb et Amel Ladjeroud - votre soutien indéfectible et vos encouragements m'ont portée.

À ma grande sœur chérie Nafissa OUCHFOUN, mon roc inébranlable, et à mon frère bien-aimé Djamel Eddine OUCHFOUN - votre amour est ma force.

À ma précieuse Madame Derradji,, mon guide bienveillante. Femme d'exception qui touche l'âme par sa grandeur.

Aux absents... très présents.

Table de matières

SOMMAIRE *Erreur ! Signet non défini.*

Liste complète des tableaux	11
LISTE DES FIGURES.....	18
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	20
Table des Annexes	19
Annexe 9 – Guide thérapeutique algérien version Décembre 2024.....	19
Résumé.....	Erreur ! Signet non défini.
Abstract	Erreur ! Signet non défini.
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	Erreur ! Signet non défini.
I. Etat des lieux et problématique	1
II. Objectifs de la thèse	Erreur ! Signet non défini.
a. Objectif principal	Erreur ! Signet non défini.
b. Objectifs secondaires	Erreur ! Signet non défini.
III. Population et Méthode.....	Erreur ! Signet non défini.
a. Population cible	Erreur ! Signet non défini.
b. Critères de sélection	Erreur ! Signet non défini.
IV. Portée de l'étude.....	Erreur ! Signet non défini.
PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	Erreur ! Signet non défini.
CHAPITRE I : RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES.....	7
1. Anatomie Morphologique et Fonctionnelle.....	7
1.1. Structure macroscopique et définition	7
1.2. Architecture interne : Parenchyme et Stroma	7
1.3. Vascularisation et Innervation	7
1.4. Système Lympatique	7
2. Embryologie et Mammogénèse.....	8
2.1. Vie foetale et anténatale	8
2.2. Régulation Moléculaire du Développement.....	8
3. Physiologie : De la Puberté à la Ménopause.....	8
3.1. Puberté et Thélarche.....	8

3.2. Modifications Cycliques et Grossesse.....	8
3.3. Involution et Ménopause	9
4. <i>Physiologie de la Lactation</i>	9
4.1. Mécanisme de sécrétion.....	9
4.2. Le Lait : Vecteur biologique	9
CHAPITRE II : ÉPIDÉMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE ET DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN	10
<i>I. Epidémiologie Mondiale</i>	10
1.1. Une transition épidémiologique globale	10
1.2. Spécificités de la région MENA et du Maghreb	10
<i>II. Profil Épidémiologique en Algérie</i>	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
2.1. Incidence et mortalité	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
2.2. Disparités régionales.....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
2.3. Caractéristiques cliniques	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
CHAPITRE III. Épidémiologie Analytique et Prévention du CS	12
I. Facteurs de Risque Non Modifiables (Constitutionnels)	12
1.1. Prédispositions génétiques et hérédité	12
1.2. Antécédents personnels pathologiques	12
II. Facteurs de Risque Modifiables (Environnementaux)	13
2.1. Facteurs hormonaux et reproductifs	13
2.2. Mode de vie et anthropométrie	13
III. Stratégies de Prévention	14
3.1. Prévention Primaire : Agir sur les causes	14
3.2. Prévention Secondaire : Le dépistage	14
CHAPITRE IV : ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DU CANCER DU SEIN	17
1. Présentation et Classification Clinique	17
2. Imagerie du Sein	17

3. Types histologiques et Grade	18
4. Classification Moléculaire et Médecine de Précision.....	19
5. Facteurs Prédicatifs et Nouveaux Endpoints	19
CHAPITRE V : Prise en Charge Thérapeutique du Cancer du Sein	21
I. Approche Multidisciplinaire	21
II. Traitements Locorégionaux	22
2.1. Chirurgie Mammaire	22
2.2. Chirurgie Axillaire	22
2.3. Radiothérapie	22
III. Traitements Systémiques.....	23
DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE CLINIQUE.....	Erreur ! Signet non défini.
CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	24
1. Type et cadre de l'étude	24
2. Population d'étude	24
2.1. Critères d'inclusion.....	24
2.2. Critères d'exclusion.....	24
3. Objectifs de l'étude	25
4. Sources des données et modalités de recueil.....	25
5. Gestion, nettoyage et harmonisation des données	26
6. Variables étudiées.....	26
6.1. Variables sociodémographiques et métaboliques.....	26
6.2. Variables gynéco-obstétricales et d'histoire personnelle	27
6.3. Antécédents familiaux	27
6.4. Caractéristiques tumorales, histologiques et biologiques	27
6.5. Staging TNM et taille tumorale.....	29
6.6. Variables thérapeutiques	29

6.7. Suivi et critères de jugement	30
6.8 Gestion des valeurs extrêmes et incohérences	Erreur ! Signet non défini.
7. Analyse statistique.....	31
7.1. Environnement logiciel.....	31
7.2. Statistiques descriptives	31
7.3. Analyses comparatives	31
7.4. Modélisation multivariée	32
7.5. Analyse de survie	32
7.6. Gestion des données manquantes.....	Erreur ! Signet non défini.
8. Considérations éthiques	32
CHAPITRE II – RÉSULTATS	Erreur ! Signet non défini.
I- PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA SERIE GLOBALE	39
1.1. Caractéristiques démographiques	40
1.1.1. Distribution par âge et sexe	42
1.1.2 Répartition géographique	43
1.1.3 Facteurs socioéconomiques	44
1.1.4 Antécédents et comorbidités.....	44
1.2. Paramètres gynéco-obstétricaux	45
1.3 Antécédents personnels et familiaux de cancer	46
II. Présentation clinique initiale.....	47
2.1. La réunion de concertation pluridisciplinaire RCP	47
2.2 Mode de découverte du cancer	48
2.3 Les Délais de prise en charge.....	49
2.4. Latéralité ou siège de la tumeur	49
III. PROFIL HISTOCLINIQUE ET BIOLOGIQUE.....	50
3.1. Types histologiques	50
3.2. Extension tumorale initiale (classification TNM clinique)	51

3.2.1. Stade tumoral clinique (cT).....	51
3.2.2. Statut ganglionnaire clinique (cN).....	52
3.2.3. Statut métastatique (cM) et sites métastatiques	53
3.2.4. Localisations des lésions métastatiques au diagnostic	55
3.3. Caractéristiques biologiques tumorales	58
3.3.1 Grade histologique SBR (Nottingham) au diagnostic	59
3.3.2 Récepteurs aux œstrogènes (ER/RO) au diagnostic (Allred)	59
3.3.3. Récepteurs à la progestérone (PR/RP) au diagnostic (Allred).....	60
3.3.4. Statut HER2 au diagnostic (IHC ± ISH/FISH)	61
3.3.5 Combinaisons ER/PR (serie avec ER et PR disponibles).....	63
3.3.6. HER2-low : Définition opérationnelle et faisabilité (analyse exploratoire).....	64
3.3.7.Index de prolifération Ki-67 (seuil 20%).....	65
IV. Résultats prise en charge thérapeutique.....	65
4.1 Resultats de la prise en charge chirurgicale	65
1.2.3 Prise en charge axillaire.....	67
4.1.2. Corrélacion chirurgie / axillaire	67
1.2.4 Analyse ganglionnaire quantitative	68
4.2 Stratégie thérapeutique initiale et traitement systémique.....	68
4.3 Patients traités par néoadjuvant.....	69
4.3.1 Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	70
4.3.2 Taux de pCR selon le sous-type moléculaire (cohorte néoadjuvante)	Erreur ! Signet non défini.
4.4 Traitements systémiques (adjuvant et métastatique).....	71
4.4.1. Traitement systémique adjuvant (n = 754)	71
4.4.1.1 Traitement adjuvant selon le sous-type moléculaire	72
4.4.2 Traitement métastatique (L1 documentée) (n = 165)	73
4.4.2.1. Attrition thérapeutique en situation métastatique.....	74
V. Tolérance au traitement	74
5.1 Toxicités en situation adjuvante (n = 754)	74
VI. La radiothérapie :.....	75

VII. Soins de support; Santé osseuse:	76
VIII. Survie globale	76
8.1. Survie selon le sous-groupe moléculaire	79
8.2. Survie selon le stade et le statut métastatique	79
8.3. Modèle de Cox.....	81
VIX. Sous-groupes et formes particulières	84
9.1. Cancer du sein associé à la grossesse Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC) (PABC) (n = 21)	84
9.2. Cancer du sein chez l'homme (n = 14)	85
CHAPITRE ; DISCUSSION ET ANALYSE	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA SERIE GLOBALE	81
1.1. Caractéristiques démographiques	81
1.1.1. Distribution par âge et sexe.....	81
1.1.2. Facteurs Hormonaux et Reproductifs.....	84
1.1.3. Accessibilité et Répartition Géographique.....	87
II. Présentation clinique initiale	91
2.1. La réunion de concertation pluridisciplinaire RCP	91
2.2. Circonstances de découverte et place du dépistage.....	93
2.3. Délais de prise en charge.....	96
2.4. Latéralité de l'atteinte tumoral :	97
III- Description de la maladie cancéreuse	98
3.1. Analyse de la taille clinique au diagnostic	99
3.2. Analyse de l'atteinte ganglionnaire clinique (cN) au diagnostic	101
3.3. Analyse de la maladie métastatique au diagnostic (cM)	102
3.4. Répartition selon les stades TNM.....	103
IV- Profil histologique et immunohistochimique	104
4.1. Profil des types histologique	104

4.2. Grade histopronostique et agressivité biologique.....	107
4.3. Récepteurs hormonaux (ER/PR) : complétude, distribution et discordances.....	108
4.4. Phénotypes hormonaux particuliers : ER-/PR+ et RH « Low »	111
4.5. Analyse du statut HER2.....	114
4.5.1. Analyse de l'émergence du phénotype HER2-low	117
4.6. Analyse du Ki-67	119
V- Prise en Charge thérapeutique.....	124
5.1. Chirurgie mammaire	124
5.1.1. Prise en charge axillaire.....	125
Prévalence de l'envahissement pN+	128
5.1.2. Analyses croisées	131
5.1.2.1. Analyse croisée de la Classification pTNM	131
5.2. Analyse des traitements systémiques	135
5.2.1. Analyse des stratégies thérapeutiques	135
5.2.2. Analyse de la stratégie néoadjuvante et de la réponse thérapeutique	136
5.2.2.1. Profil clinique initial : Le CNA traitement des stades localement avancé	136
5.2.2.2. profil moléculaire : CNA traitement des phénotypes agressifs.	137
5.2.2.3. Réponse histologique complète (pCR) : Un taux paradoxalement faible.....	138
VI. Analyse de la Qualité des Données.....	140
6.1. Concordance IHC et hétérogénéité tumorale	140
6.2. Analyse Comparative de la Prise en Charge Thérapeutique des cancers précoces (stade I-III)	141
6.3. Analyse du traitement de première ligne métastatique (L1)	145
6.4. Analyse comparative de la tolérance et de la toxicité	148
6.5. Analyse Comparative de Survie de la Cohorte.....	150

<i>VII Analyses ded formes particulieres :</i>	152
7.1. Le cancer du sein associé à la grossesse (Pregnancy Associated Breast Cancer- PABC)	152
7.2. Le Cancer du Sein chez l'Homme (CSH)	153
<i>Conclusion et perspectives</i>	155
Table des annexes	167
<i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	208

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition par sexe dans la série (n=964)

Tableau 2: Répartition de la population d'étude selon des tranches d'âge

Tableau 3 : Répartition Géographique Par Commune De La Série

Tableau 4 : Répartition Des Grades D'obésité (N=Cas Obèses)

Tableau 5 : Distribution de la série selon les antécédents et comorbidités

Tableau 6 : Caractéristiques de la ménarche et de la ménopause (N = 950)

Tableau 7 : Nombre de grossesses et durée d'allaitement (N = 950)

Tableau 8:Utilisation de la contraception orale et d'inducteurs de grossesse

Tableau 9 : Antécédents familiaux de cancer de notre série

Tableau 10 : Discussion des dossiers en RCP selon l'année de prise en charge

Tableau 11 : Les circonstances de découverte

Tableau 12 : Les circonstances de découverte chez les patients avec antécédents

Tableau 13 : Délais de prise en charge en jour

Tableau 14 : Distribution de la série selon le siège tumorale

Tableau 15 : Répartition des types histologiques au diagnostic (N = 964)

Tableau 16 : Répartition simplifiée des types histologiques au diagnostic

Tableau 17 : Distribution de la tumorale clinique au diagnostic (n= 964)

Tableau 18 : Répartition annuelle du stade tumoral au diagnostic

Tableau 19 : Regroupement du cN au diagnostic: cN0 versus cN+

Tableau 20 : Regroupement annuel du cN au diagnostic: cN0 versus cN+

Tableau 21 : Distribution de l'atteinte ganglionnaire clinique au diagnostic

Tableau 22 : Statut métastatique clinique au diagnostic dans la série

Tableau 23 : Distribution annuelle du statut métastatique clinique au diagnostic

Tableau 24 : Fréquence du cM1 au diagnostic selon le cT : cT1–2 versus cT3–4

Tableau 25 : Fréquence du cM1 au diagnostic selon cN : cN0 versus cN+

Tableau 26 : Stratification clinique initiale au diagnostic : distribution des sous-groupes cT x cN et fréquence du cM1

Tableau 27 : Localisations des lésions métastases synchrones (uniques ou multiples) au diagnostic chez les patients cM1.

Tableau 28 : Localisations des métastases osseuses synchrones au diagnostic chez les patients cM1

Tableau 29 : Localisations des métastases synchrones au diagnostic associées aux métastases osseuses

Tableau 30 : Distribution selon le stade classification 8eme édition

Tableau 31 : Répartition annuelle par stade

Tableau 32 : Distribution des pourcentages de la récurrence métastatique

Tableau 33 : Répartition du grade SBR au diagnostic

Tableau 34 : Distribution annuelle du grade SBR

Tableau 35 : Statut ER (Allred) au diagnostic

Tableau 36 : Distribution annuelle du statut ER (Allred) (pourcentages parmi les dossiers avec ER disponible)

Tableau 37 : Statut PR (Allred) au diagnostic (n = 894)

Tableau 38: Distribution annuelle du statut PR (Allred) (pourcentages parmi les dossiers avec PR disponible)

Tableau 39 : Statut HER2 au diagnostic (n = 928)

Tableau 40 : Distribution annuelle du statut HER2 (pourcentages parmi les dossiers avec HER2 renseigné)

Tableau 41 : Résultats FISH exploitables par année

Tableau 42 : Combinaisons ER/PR au diagnostic (n = 894)

Tableau 43 : Distribution des groupes ER x HER2 au diagnostic

Tableau 44 : Distribution du statut HER2-low (score IHC et FISH) dans la série

Tableau 45 : Distribution du KI-67 (<20% VS ≥20%) selon erxher2 (parmi les dossiers avec ki-67 disponible, n = 864)

Tableau 46 : Résultats du type de chirurgie

Tableau 47 : Résultats du type de chirurgie selon l'année

Tableau 48 : Prise en charge axillaire

Tableau 49 : Tableau croisé chirurgie x axillaire (effectifs)

Tableau 50 : Statistiques descriptives de l'analyse ganglionnaire quantitative

Tableau 51 : Profil des patientes traitées par néoadjuvant

Tableau 52 : Distribution c N chez les patientes traitées par néoadjuvant

Tableau 53 : Réponse pathologique après traitement néoadjuvant, selon le sous-groupe moléculaire

Tableau 54 : Modalités de traitement adjuvant (non-exclusives)

Tableau 55 : Traitement adjuvant selon sous-type moléculaire

Tableau 56 : Modalités de traitement en L1 métastatique (non exclusives)

Tableau 57 : Attrition par ligne thérapeutique en situation métastatique

Tableau 58 : Répartition des toxicités (grade ≥1) en adjuvant

Tableau 59 : Distribution des indications de la radiothérapie en situation adjuvante et palliative

Tableau 60 : Résultats des examens par ostéodensitométrie

Tableau 61 : Distribution du Statut vital à la fin de l'étude par année

Tableau 62 : Distribution du Statut vital selon le stade clinique

Tableau 63 : Survie globale selon le groupe de stade

Tableau 64 : Survie globale selon le statut métastatique (cM)

Tableau 65 : Modèle de Cox : HR bruts et ajustés (survie globale)

Tableau 66 : Analyses de sensibilité: définitions hormonales (« étude » vs ASCO/CAP proxy) dans un modèle de Cox ajusté

Tableau 67 : Distribution des PABC selon le sous-type moléculaire

Tableau 68 : Distribution des patientes avec PABC selon le stade

Tableau 69 : distribution selon l'âge des patients masculin

Tableau 70 : Distribution du siège de la tumeur chez le CS de l'homme

Tableau 71 : Distribution de la présentation au diagnostic du CS de l'homme selon le stade

Tableau 72 : Classification histopronostique du CS de l'Homme

Tableau 73 : Distribution selon l'évolution de la maladie chez les patients masculins atteints de CS

Tableau 74 : Comparatif Répartition par Sexe

Tableau 75 : comparaison des facteurs physiologiques (l'âge et les facteurs hormonaux

Tableau 76 : Comparatif : Facteurs Hormonaux et Reproductifs

Tableau 77 : Comparaison des profils à haut risque génétique

Tableau 78 : Hérité et Agrégations Familiales

Tableau 79 : Répartition géographique et accessibilité

Tableau 80 : Déterminants socio-économiques

Tableau 81 : comparaison des comorbidités dans notre série aux données de la littérature

Tableau 82 : La réunion de concertation pluridisciplinaire (obligations légales VS réalité organisationnelle)

Tableau 83 : Mode de découverte et stratégie de diagnostic

Tableau 84 : Profil Épidémiologique de la "Femme Jeune" (Facteurs de Risque et Agressivité)

Tableau 85 : Délai médian de notre série selon les données de survie et de parcours de soins

TABLEAU 86 : COMPARATIF STRUCTURE POUR L'ANALYSE DE LA LATERALITE DE LA TUMEUR DANS NOTRE SERIE

Tableau 87 : Comparatif du stade tumoral clinique (catégorie ct) au diagnostic

Tableau 88 : Comparatif du statut ganglionnaire clinique (cN) au diagnostic

Tableau 89 : Comparatif maladie métastatique d'emblée (CM1)

Tableau 90 : Comparatif de la distribution des stades

Tableau 91 : Types histologiques (Classification OMS)

Tableau 92 : Comparatif de la Distribution du Grade Histologique (SBR)

Tableau 93 : Comparatif du statut hormonal (ER / PR)

Tableau 94 : Complétude du Bilan IHC et Pratiques Diagnostiques

Tableau 95 : Le Phénotype Rare et Discordant (ER- / PR+)

Tableau 96 : comparatif des tumeurs RH Low-Positive à la frontière des deux grands mondes moléculaires (Luminal vs Basal-like).

Tableau 97 : Comparatif : Statut HER2 et confirmation moléculaire

Tableau 98 : Le Nouveau Paradigme HER2-low.

Tableau 99 : comparatif synthétique pour nos résultats sur le Ki-67

Tableau 100 : Le Ki67 et la répartition RH+/HER2- Pivot décisionnel Chimiothérapie vs Hormonothérapie

Tableau 101 : Comparatif synthétique focalisé sur la stratification Luminal A / Luminal B et les corrélations d'agressivité

Tableau 102 : Standardisation, prolifération et stratégie thérapeutique

Tableau 103 : Comparatif : Mastectomie vs chirurgie conservatrice

Tableau 104 : Statut ganglionnaire et prise en charge axillaire

TABLEAU 105 : COMPARATIF UTILISATION DU GANGLION SENTINELLE (GS)

Tableau 106 : Corrélation chirurgie mammaire x geste axillaire

Tableau 107 : Comparatif qualité du curage axillaire (nombre de ganglions)

Tableau 108 : Comparatif Envahissement Ganglionnaire Pathologique (pN)

Tableau 109 : Comparatif: Le Gradient Mondial de l'Atteinte Ganglionnaire (pN+)

Tableau 110 : Distribution du stade pathologique (pT)

Tableau 111 : Comparatif : Prise en charge des Stades pT4

Tableau 112 : Comparatif distribution du Statut pN

Tableau 113 : Comparatif fardeau ganglionnaire pathologique (pN1-pN2-pN3)

Tableau 114 : Comparatif qualité du bilan initial et parcours de soins

Tableau 115 : Comparatif profil des patientes en stratégie néoadjuvante

Tableau 116 : Comparatif taux de PCR (réponse histologique complète)

Tableau 117 : Comparatif Qualité de la Réponse Histologique (Sataloff)

Tableau 118 : Comparatif discordance du statut RH (biopsie vs pièce opératoire).

Tableau 119 : Comparatif Modalités Thérapeutiques (tous stades confondus)

Tableau 120 : Comparatif protocoles par profil biologique (étude vs littérature)

Tableau 121 : Taux d'observance thérapeutique par profil biologique.

Tableau 122 : Comparatif modalités en phase métastatique (I1).

Tableau 123 : Comparatif taux d'attrition par ligne de traitement.

Tableau 124 : Comparatif profil de toxicité et tolérance globale.

Tableau 125 : Comparatif survie globale et par stade.

Tableau 126 : Association cancer et grossesse.

Tableau 127 : Comparatif Cancer du sein chez l'homme (CSH).

Liste des figures

<i>Figure 1 : formes localisées vs formes localement avancées</i>	52
<i>Figure 2 : Stratégie Thérapeutique Selon Le Sous-Groupe Moléculaire (Pourcentages Intra-Sous-Groupe)</i>	69
<i>Figure 3 : Courbe de Kaplan–Meier de la survie globale (cohorte totale)</i>	77
<i>Figure 4 : Survie globale selon le sous-groupe moléculaire</i>	79
<i>Figure 5 : Survie globale selon le groupe de stade (I–II vs III–IV)</i>	80
<i>Figure 6 : Survie globale selon le statut métastatique (cM0 vs cM1)</i>	80

Table des Annexes

Annexe 1 -- Classifications de référence

Annexe 2 -- Grade histopronostique (SBR--Nottingham)

Annexe 3 -- Classification moléculaire (immunohistochimie)

Annexe 4 -- Facteurs pronostiques et predictives

Annexe 5 -- Molecules de chimiotherapie --hormonotherapie --therapie ciblee -- immunotherapies et effets indésirables

Annexe 6 -- Protocoles d'association

Annexe 7 -- Algorithmes décisionnels

Annexe 8 -- Soins de support et qualité de vie

Annexe 9 -- Guide thérapeutique algérien version Décembre 2023

Liste des abréviations

ACR : American College of Radiology

ADC : Antibody-Drug Conjugate (Conjugué Anticorps-Médicament)

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASIR : Age-Standardized Incidence Rate (Taux d'incidence standardisé sur l'âge)

BI-RADS : Breast Imaging-Reporting and Data System

BRCA : BReast CAncer gene (Gène de prédisposition au cancer du sein)

CAC : Centre Anti-Cancére

CLCC DBK: Centre de Lutte Contre Le Cancer DRAA BEN KHEDDA

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant (ou NST : No Special Type)

CDK4/6 : Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CNA : Chimiothérapie Néo-Adjuvante

CS : Cancer du Sein

EHS : Établissement Hospitalier Spécialisé

ESMO : European Society for Medical Oncology

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization (Hybridation In Situ par Fluorescence)

GLOBOCAN : Global Cancer Observatory

GS : Ganglion Sentinelle

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HR : Hazard Ratio (Rapport de risques)

IHC : Immunohistochimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Ki67 : Marqueur de prolifération cellulaire

MENA : Middle East and North Africa (Moyen-Orient et Afrique du Nord)

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pCR : pathologic Complete Response (Réponse histologique complète)

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE (ou ER) : Récepteurs aux Œstrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RP (ou PR) : Récepteurs à la Progestérone

RT : Radiothérapie

SBR : Scarff-Bloom-Richardson (Grade histopronostique)

SG : Survie Globale

SSR : Survie Sans Récidive

TDM : Tomodensitométrie (Scanner)

TN : Triple Négatif

TNM : Tumor, Node, Metastasis (Classification)

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION GENERALE

Le cancer du sein (CS) constitue aujourd'hui l'un des défis majeurs de santé publique à l'échelle mondiale, imposant un fardeau économique et social considérable sur les systèmes de santé. Il occupe la première place des cancers de la femme, avec plus de 2,3 millions de nouveaux cas estimés chaque année. Si l'incidence reste traditionnellement plus élevée dans les pays industrialisés (Europe, Amérique du Nord, Australie), une transition épidémiologique marquée est observée dans les pays à revenu intermédiaire et faible, notamment en Afrique et dans la région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord). Cette augmentation est favorisée par l'urbanisation, le vieillissement de la population et l'occidentalisation des modes de vie. Paradoxalement, alors que la mortalité diminue dans les pays à hauts revenus grâce aux progrès thérapeutiques et au dépistage organisé, elle demeure préoccupante dans les pays à ressources limitées, creusant les inégalités d'accès aux soins. ⁽¹⁻⁹⁾

1. Etat des lieux et problématique

Épidémiologie et disparités régionales en Algérie

En Algérie, le cancer du sein représente la première cause de morbidité cancéreuse féminine. Selon les données nationales et les projections du Plan Cancer, il constitue environ 38 à 40 % de l'ensemble des cancers féminins. Bien que la couverture des registres du cancer atteigne désormais 82 % de la population nationale grâce aux registres régionaux, la distribution de l'incidence révèle une hétérogénéité géographique notable :

Région Centre (Alger) : Le registre des tumeurs d'Alger, référence historique, rapporte une incidence brute élevée, avoisinant les standards des pays en transition épidémiologique avancée.

Région Est (Sétif, Batna, Constantine, Annaba) C'est à Sétif que l'on observe historiquement les taux les plus élevés, avec une incidence standardisée estimée entre 42 et 48 pour 100 000 femmes et une prédominance des formes invasives. La wilaya de Batna suit avec 35 à 40 cas pour 100 000 femmes, dans un contexte démographique semi-rural posant des défis d'accessibilité aux centres spécialisés.

Les registres de Constantine et d'Annaba rapportent des taux d'incidence annuels comparables, variant généralement entre 30 et 41 cas pour 100 000 femmes.

Région Ouest (Oran) : Les données s'alignent sur celles des zones côtières urbaines, reflétant probablement des modifications du mode de vie similaires à celles observées dans la capitale. (10-18)

Caractéristiques cliniques et défis diagnostiques

Le profil du cancer du sein en Algérie se distingue par deux caractéristiques préoccupantes comparativement aux pays occidentaux : le jeune âge au diagnostic et la présentation à des stades avancés. Environ 35 à 45 % des patientes sont diagnostiquées entre 40 et 54 ans, soit en période péri-ménopausique, et une proportion significative a moins de 40 ans. Cette précocité suggère l'implication potentielle de facteurs génétiques et environnementaux spécifiques qui restent à explorer. Le retard au diagnostic demeure un point critique. Contrairement aux pays à hauts revenus où la majorité des cancers sont détectés précocement, l'Algérie, à l'instar d'autres pays de la région MENA, fait face à une prédominance des stades avancés (II, III et IV) au moment de la prise en charge. Cette situation résulte de l'absence de généralisation du dépistage organisé, d'un déficit de sensibilisation, et de barrières socio-économiques retardant la consultation. (5,7,8,10,19,20,22,23,24)

L'importance du dossier médical et de l'organisation des soins

La survie globale, bien qu'en amélioration, reste inférieure aux standards internationaux (>85-90 % dans les pays développés). Cette surmortalité est corrélée aux délais de prise en charge, aux ruptures de traitement et à l'accès inégal aux thérapies innovantes. Dans ce contexte, la qualité du dossier médical du patient devient un enjeu central. Le système actuel souffre d'un faible degré d'informatisation et d'un manque de communication entre les établissements de soins et les registres de population. Or, un dossier médical rigoureux, standardisé et accessible est la pierre angulaire non seulement de la prise en charge thérapeutique personnalisée (Réunions de Concertation Pluridisciplinaire), mais aussi de la surveillance épidémiologique. Il permet d'évaluer les délais de soins, l'observance thérapeutique

et les résultats cliniques indispensables pour ajuster les politiques de santé publique (6,8,12,25,27,29,30)

Les disparités régionales soulignent la nécessité d'uniformiser les procédures de dépistage et de prise en charge, afin de garantir une qualité de soins comparable entre les zones (urbaines vs rurales, nord vs sud). Le retard de diagnostic et le stade avancé lors de la présentation augmentent la mortalité et diminuent la survie, ce qui souligne l'urgence d'améliorer l'éducation, la sensibilisation, l'accès rapide aux soins et le renforcement des registres de cancer. En effet, sans intervention renforcée, l'augmentation de l'incidence exercera une forte pression sur le système de santé algérien. Conformément aux recommandations du Plan national de lutte contre le cancer (2015-2020), une attention particulière doit être portée à des enquêtes nationales détaillées afin d'identifier les spécificités de cette pathologie chez les femmes algériennes. Les données nationales, cependant, peuvent masquer certaines particularités régionales. La création de centres de lutte contre le cancer dans plusieurs wilayas a permis à un grand nombre de patients d'accéder aux traitements anticancéreux. Parmi eux, l'Établissement Hospitalier Spécialisé de Draâ Ben Khedda, mis en service en septembre 2019, institué par le décret exécutif N° 19-142 du 29 avril 2019, a été érigé en centre de lutte contre le cancer avec une capacité d'accueil de 140 lits. Il comprend plusieurs services spécialisés, notamment : l'oncologie médicale, la chirurgie, l'hématologie, la radiothérapie, la pédiatrie, l'imagerie, un laboratoire central ainsi que la pharmacie. Ce centre dessert une population variée issue des zones urbaines, semi-urbaines et rurales de la wilaya de Tizi-Ouzou (25-28).

Ainsi, la présente étude vise à étudier rétrospectivement le profil épidémiologique, les manifestations cliniques et les caractéristiques histopathologiques des cas de CS diagnostiqués et pris en charge dans cet établissement au cours de la période étudiée. L'objectif est de fournir des données locales précises, nécessaires à l'élaboration de stratégies adaptées de dépistage et de traitement, ainsi qu'à l'optimisation des délais de prise en charge. Cette démarche permettra par ailleurs d'identifier les facteurs de risque prévalent et les spécificités tumorales au sein de cette cohorte, en vue d'améliorer les protocoles thérapeutiques. L'étude portera également sur la corrélation entre les données cliniques initiales et les résultats histopathologiques, en mettant en

lumière les tendances régionales par rapport aux données nationales et internationales disponibles. En conséquence, cette recherche contribuera à une meilleure compréhension des particularités du CS dans la population étudiée, afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Face à l'augmentation rapide de l'incidence et aux spécificités du profil « jeune et avancé », il est impératif d'adapter nos stratégies de lutte contre le cancer. Ce travail de thèse se propose d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du cancer du sein dans notre contexte. À travers l'exploitation rigoureuse des données médicales, nous visons à identifier les facteurs pronostiques spécifiques à notre population et à évaluer l'impact des délais de prise en charge, afin de formuler des recommandations pour l'amélioration du parcours de soins en Algérie

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre I : Rappels anatomo-physiologiques

1. Anatomie Morphologique et Fonctionnelle

1.1. Structure macroscopique et définition

La glande mammaire est une glande sudoripare modifiée d'origine ectodermique, caractéristique des mammifères. Organe pair, elle se situe sur la paroi thoracique antérieure.

1.2. Architecture interne : Parenchyme et Stroma

L'organisation tissulaire repose sur une interaction complexe entre deux compartiments distincts:

-**Le Parenchyme (Ectoderme)** : C'est le tissu fonctionnel. Chaque lobe est une agrégation de lobules, eux-mêmes composés d'acini (ou alvéoles), les unités sécrétoires ultimes tapissées de cellules épithéliales et myoépithéliales.

- **Le Stroma (Mésoderme)** : Il comprend le tissu conjonctif de soutien et le tissu adipeux.

1.3. Vascularisation et Innervation

La vitalité de la glande dépend d'une vascularisation riche, organisée en réseaux anastomosés pour répondre aux exigences métaboliques élevées de la lactation.

1-les artères : L'apport principal provient de l'artère thoracique interne (mammaire interne), de l'artère thoracique latérale (axillaire) et des artères intercostales.

2-L'innervation : Elle véhicule la sensibilité (cruciale pour le réflexe d'éjection) et assure le contrôle moteur des muscles lisses de l'aréole et des vaisseaux.

1.4. Système Lymphatique

Le drainage lymphatique est d'une importance capitale en oncologie. Bien que décrit historiquement chez les carnivores par la méthode de Gerota, chez l'humain, 75% du drainage s'effectue vers le creux axillaire.

2. Embryologie et Mammogenèse

2.1. Vie fœtale et anténatale

Le développement débute précocement, dès la 3e-4e semaine de gestation, par l'apparition de la "crête lactée" ou ligne mammaire primitive.

-Morphogenèse : L'épaississement de l'ectoderme forme le disque mammaire, puis des bourgeons épithéliaux qui pénètrent le mésenchyme sous-jacent. Vers le 6e mois, la canalisation des cordons cellulaires aboutit à la formation des canaux galactophores primitifs.

- À la naissance, sous l'effet de la chute brutale des hormones maternelles, une activité transitoire peut survenir.

2.2. Régulation Moléculaire du Développement

Les voies de signalisation (Wnt, Notch, Hedgehog) et les récepteurs nucléaires orchestrent la communication entre l'épithélium et le stroma.

3. Physiologie : De la Puberté à la Ménopause

L'histoire de la glande mammaire ne débute véritablement qu'à la puberté, faisant d'elle un marqueur sexuel secondaire dynamique.

3.1. Puberté et Thélarche

La mammogenèse pubertaire est pilotée par l'axe gonadotrope. Les œstrogènes stimulent l'allongement et la ramification des canaux galactophores, tandis que la progestérone favorise ultérieurement la formation des lobules. L'hormone de croissance (GH) et l'IGF-1 jouent un rôle synergique indispensable dans cette phase.

3.2. Modifications Cycliques et Grossesse

-Cycle menstruel : La glande est en dépendance continue de l'équilibre hormonal.

-Grossesse : C'est l'étape de différenciation complète. Sous l'influence combinée de la progestérone, de la prolactine et de l'hormone lactogène placentaire, on observe une "alvéologénèse" massive.

3.3. Involution et Ménopause

Après la ménopause, la privation hormonale entraîne une involution du parenchyme glandulaire qui est progressivement remplacé par du tissu adipeux.

4. Physiologie de la Lactation

4.1. Mécanisme de sécrétion

La fonction exocrine du sein est la production de lait, un processus complexe où les éléments constitutifs sont extraits du transsudat plasmatique par les cellules épithéliales.

Éjection : L'ocytocine, libérée par l'hypophyse postérieure en réponse à la succion, provoque la contraction des cellules myoépithéliales.

4.2. Le Lait : Vecteur biologique

Son étude permet aujourd'hui de mieux comprendre la physiologie normale et aberrante du sein.⁽²⁹⁻³⁴⁾

Chapitre II : Epidémiologie, facteurs de risque et dépistage du cancer du sein

I. Epidémiologie Mondiale

1.1. Une transition épidémiologique globale

À l'échelle mondiale, le cancer du sein (CS) représente désormais la pathologie maligne la plus fréquemment diagnostiquée. Il comptabilise environ 12 % des nouveaux cas de cancer annuels, une tendance qui s'accélère avec des projections estimant à plus de 3 millions le nombre de nouveaux cas par an d'ici 2040. (1,2,36)

-Pays à haut revenu : Les taux d'incidence y sont élevés, mais la mortalité diminue depuis les années 1990. (7,25)

-Pays en transition : Bien que l'incidence y soit historiquement plus faible, elle augmente rapidement. En Afrique, le ratio mortalité/incidence est particulièrement défavorable (0,51 en 2022), avec des taux de survie à 5 ans variant de 40 à 60 %] (1-2,9,26)

1.2. Spécificités de la région MENA et du Maghreb

Dans la région MENA, le CS se distingue par un profil épidémiologique singulier, souvent qualifié de « jeune et agressif ». Contrairement à l'Occident, la maladie survient ici majoritairement avant 50 ans. (19,23)

L'incidence est en constante augmentation, portée par l'occidentalisation des modes de vie. Le (2,38)

2.2. Disparités régionales

Les données régionales montrent une **hétérogénéité géographique** de l'incidence. Dans l'Est et le Sud-Est, une augmentation a été rapportée, avec un taux brut passant de **52/100 000 en 2014** à **69,4/100 000 en 2018**. Plus globalement, les analyses nationales soulignent des **inégalités territoriales** et des besoins différenciés en

moyens diagnostiques et thérapeutiques, souvent plus marqués autour des grands pôles urbains ^(15,26,38)

2.3. Caractéristiques cliniques

Âge au diagnostic : les séries cliniques algériennes décrivent un âge au diagnostic relativement jeune (médiane autour de **47 ans** selon certaines séries). Par ailleurs, la structure démographique nationale met en évidence l'importance des classes d'âge **35–65 ans**, correspondant aux tranches à risque de cancer.

Stade / délai au diagnostic : l'étude **BreCaReAl** rapporte des **délais de consultation** notables chez une proportion importante de patientes (de l'ordre de **~30 %**), avec une découverte fréquente de tumeurs évoluées, affectant directement le pronostic. ^(20,37,38)

Chapitre III : Épidémiologie analytique et prévention du CS

Le CS est une pathologie multifactorielle résultant de l'interaction complexe entre la biologie propre à l'individu et son environnement. On distingue 2 types de facteurs de risque : les facteurs constitutionnels, sur lesquels aucune action n'est possible, des facteurs environnementaux et comportementaux, qui constituent des cibles privilégiées pour la prévention. ⁽³⁹⁻⁴¹⁾

1. Facteurs de Risque Non Modifiables (Constitutionnels)

Ces facteurs sont intrinsèques à la patiente et permettent d'identifier les populations à haut risque nécessitant une surveillance accrue.

1.1. Prédispositions génétiques et hérédité

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont attribuables à une mutation génétique germinale :

Les gènes *Breast Cancer* (BRCA) : Les mutations les plus fréquentes concernent les gènes *Breast Cancer 1* et *Breast Cancer 2* (BRCA1 et BRCA2). Ces gènes, qui jouent normalement un rôle dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), perdent leur fonction protectrice lorsqu'ils sont mutés, augmentant drastiquement le risque de cancer du sein et de l'ovaire. ^(42,43)

Spécificités algériennes : Des études locales, notamment celles menées par Cherbal et collaborateurs, ont mis en évidence des mutations récurrentes spécifiques aux familles algériennes. Ces données renforcent la nécessité d'une approche oncogénétique adaptée au profil génétique de la population maghrébine. ^(21,22)

1.2. Antécédents personnels pathologiques

L'histoire médicale de la patiente est un indicateur prédictif majeur.

Pathologies mammaires bénignes : La découverte d'une lésion bénigne, en particulier lorsqu'elle présente une hyperplasie atypique (prolifération cellulaire anormale), est associée à une augmentation significative du risque de développer un cancer ultérieurement. ⁽⁴⁴⁾

Exposition aux radiations ionisantes : Les patientes ayant subi une radiothérapie thoracique à un jeune âge, par exemple pour le traitement d'un lymphome de Hodgkin, présentent un risque élevé de cancer du sein secondaire. Ce risque est directement lié à la dose reçue et à l'âge lors de l'exposition.⁽⁴⁵⁾

2. Facteurs de Risque Modifiables (Environnementaux)

Ces facteurs sont liés au mode de vie et à l'exposition environnementale. Ils représentent le cœur des stratégies de prévention primaire.

2.1. Facteurs hormonaux et reproductifs

L'imprégnation hormonale exogène joue un rôle clé dans la cancérogenèse.

Contraception hormonale : L'usage de contraceptifs oraux est associé à une légère majoration du risque, qualifiée de transitoire car elle diminue progressivement après l'arrêt de la prise.⁽⁴⁶⁾

Traitement Hormonal de la Ménopause : L'utilisation prolongée de traitements substitutifs combinant œstrogènes et progestatifs augmente le risque de cancer du sein. Ce constat a conduit à une révision des pratiques de prescription, privilégiant les durées les plus courtes possibles.⁽⁴⁶⁾

2.2. Mode de vie et anthropométrie

La transition épidémiologique en Algérie s'accompagne de changements nutritionnels impactant l'incidence du cancer.

Surpoids et obésité : Un Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé est un facteur de risque avéré, particulièrement après la ménopause. Le tissu adipeux excédentaire favorise un état inflammatoire chronique et une production accrue d'œstrogènes périphériques, stimulant la croissance tumorale.^(40,47)

Facteurs environnementaux : L'exposition aux perturbateurs endocriniens (pesticides, plastiques, polluants), omniprésents dans l'environnement moderne, est

suspectée de contribuer à l'augmentation de l'incidence en perturbant l'équilibre hormonal naturel.⁽⁴⁸⁾

3. Stratégies de Prévention

La lutte contre le cancer du sein s'articule autour de deux axes complémentaires : réduire les risques et détecter la maladie précocement.

3.1. Prévention Primaire : Agir sur les facteurs de risque

La prévention primaire vise à limiter l'incidence de la maladie en agissant sur les facteurs modifiables identifiés précédemment :

Hygiène de vie : La promotion d'une activité physique régulière et le maintien d'un poids de santé (Indice de Masse Corporelle inférieur à 25 kg/m²) constituent des mesures protectrices essentielles, notamment dans le contexte algérien marqué par une sédentarité croissante.^(40,47,49)

Gestion du risque hormonal : La prescription raisonnée des traitements hormonaux de la ménopause et l'encouragement à l'allaitement maternel sont des leviers reconnus de réduction du risque.^(46,50)

3.2. Prévention Secondaire : Le dépistage

Compte tenu du diagnostic souvent tardif observé en Algérie, le dépistage revêt une importance capitale pour améliorer le pronostic.

Dépistage de masse organisé : Il repose sur la réalisation régulière d'une mammographie (généralement tous les deux ans entre 50 et 74 ans) afin de détecter des lésions infra-cliniques avant l'apparition de symptômes palpables^(51,53)

Dépistage individuel et ciblé : Pour les femmes présentant des facteurs de risque élevés (mutations des gènes *Breast Cancer 1 ou 2*, antécédents familiaux lourds), une surveillance spécifique est mise en place. Elle débute plus jeune et inclut souvent l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire en complément de la mammographie⁽⁵²⁾

L'autopalpation : Bien qu'elle ne remplace pas l'imagerie, la sensibilisation des femmes à l'autopalpation reste un outil pédagogique utile pour favoriser la consultation rapide en cas de modification du sein.

4. Contexte Algérien :

Contrairement aux recommandations internationales, l'Algérie ne dispose pas actuellement d'un programme national de dépistage organisé du cancer du sein. Le dépistage repose essentiellement sur l'initiative de la patiente

Initiatives locales limitées : Quelques programmes pilotes de dépistage ont été initiés dans les grandes villes (Alger, Oran, Constantine), mais leur couverture reste très limitée, n'atteignant que 10 à 15% des femmes de la tranche d'âge cible (50-74 ans), loin de l'objectif de 70% recommandé par l'OMS. ⁽⁴⁴⁾

Obstacles au dépistage : sont multiples et complexes :

1. Nombre insuffisant de mammographes, principalement concentrés dans les centres urbains
2. Manque de radiologues formés à la mammographie de dépistage
3. Absence de système d'invitation et de rappel
4. Faible sensibilisation de la population et des professionnels de santé de première ligne
5. Disparités Géographiques d'accès aux soins surtout pour les Régions rurales et le Sud, en raison de l'éloignement des centres spécialisés (distances >200 km) ce qui est responsable de délais entre premiers symptômes et diagnostic augmentés : souvent >6 mois et des coûts indirects élevés (transport, hébergement) constituant une barrière financière Recours fréquent à des stades plus avancés ⁽⁴⁵⁾

Infrastructure Oncologique

Centres anticancéreux : L'Algérie dispose de plusieurs centres anticancéreux (CAC) de référence.

Politiques de Santé Publique et Plans de Lutte Contre le Cancer : Plans Nationaux de Lutte Contre le Cancer

Le Ministère de la Santé algérien a développé plusieurs plans nationaux de lutte contre le cancer [**Plans nationaux 2015-2019, 2020-2024**], visant à :

1. Renforcer la prévention et la sensibilisation
2. Développer le dépistage précoce, notamment du cancer du sein
3. Améliorer l'accès aux soins diagnostiques et thérapeutiques
4. Étendre le réseau des registres du cancer
5. Former les professionnels de santé
6. Développer les infrastructures (CAC, équipements) ^(31,43,46)

CHAPITRE IV : Aspects cliniques, radiologiques et biologiques du CS

1. Présentation et Classification Clinique

Le diagnostic du CS repose sur la triade clinique, radiologique et histologique. Les signes d'appel classiques incluent la palpation d'une masse (le plus souvent unique, dure et irrégulière), des anomalies cutanées (rétraction, « peau d'orange », ulcération) ou mamelonnaires (écoulement séro-sanglant, maladie de Paget). L'évaluation clinique des aires ganglionnaires (axillaires et sus-claviculaires) demeure une étape pré-opératoire indispensable. ^(54,55,56)

Sur le plan de la stadification, la 8ème édition du manuel de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer, 2017*) a marqué un changement de paradigme. Elle ne se limite plus à l'extension anatomique pure (TNM) mais intègre des facteurs biologiques pour définir un « stade pronostique ». Ainsi, une tumeur anatomiquement large mais biologiquement favorable (ex: RH+, bas grade) peut être "rétrogradée" (downstaging) vers un stade plus précoce, reflétant mieux la survie réelle des patientes. (*Voir Annexe A pour la classification TNM détaillée*).^(57,58)

2. Imagerie du Sein

L'imagerie joue un rôle pivot dans le dépistage, le diagnostic et le bilan d'extension locale.

2.1. La Mammographie et la Tomosynthèse

Examen de référence, la mammographie analyse les distorsions architecturales, les masses spiculées et les micro-calcifications (dont la morphologie vermiculaire signe souvent un carcinome in situ de haut grade). La tomosynthèse (mammographie 3D) s'impose progressivement comme un standard, augmentant le taux de détection de cancer de 20 à 40 % en réduisant les superpositions tissulaires, particulièrement délétères pour la sensibilité dans les seins denses. ^(56,59,60)

2.2. L'Échographie Mammaire

Indispensable complément de la mammographie, notamment pour les seins denses (caractéristique fréquente chez la femme jeune), l'échographie permet de différencier les masses kystiques des masses solides et de guider les procédures interventionnelles. La classification BI-RADS échographique évalue des critères de suspicion tels que l'orientation non parallèle à la peau ou l'atténuation postérieure. ⁽⁶¹⁾

2.3. L'IRM Mammaire

Son excellente sensibilité (90-100 % pour les invasifs) en fait l'examen de choix pour le dépistage des femmes à haut risque génétique, le bilan d'extension de carcinomes lobulaires infiltrant (souvent sous-estimés par la mammographie) ou l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante. Cependant, sa spécificité modérée expose au risque de faux positifs et de sur-traitements chirurgicaux potentiels. ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾

L'ensemble de ces anomalies est codifié par le système BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) de l'ACR, qui standardise la conduite à tenir, du suivi simple à la biopsie impérative. ⁽⁶⁵⁾ (*Voir Annexe B pour le tableau des scores BI-RADS*).

3. Types histologiques et Grade

Le diagnostic de certitude est anatomopathologique, reposant sur les recommandations de l'OMS (5ème édition). (*Voir Annexe*).

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI, ou carcinome non spécifique) représente 70-80 % des cas, suivi par le carcinome lobulaire infiltrant (CLI, 10-15 %), ce dernier étant caractérisé par la perte d'expression de l'E-cadhérine.

L'agressivité tumorale est évaluée par le grade de Nottingham (Elston-Ellis), combinant différenciation tubulaire, pléomorphisme nucléaire et index mitotique. Ce grade est un déterminant pronostique majeur, corrélé à la survie sans récurrence.

L'analyse immunohistochimique (IHC) systématique recherche :

1. **Récepteurs Hormonaux (RH)** : L'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) est prédictive de la réponse à l'hormonothérapie.

2. **HER2 (ERBB2)** : La surexpression de cette protéine transmembranaire (score IHC 3+ ou amplification en FISH) définit un sous-groupe agressif éligible aux thérapies ciblées (trastuzumab, pertuzumab).
3. **Ki-67** : Cet index de prolifération aide à distinguer les tumeurs luminales de bon pronostic de celles nécessitant une chimiothérapie.⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾

4. Classification moléculaire et médecine de précision

Depuis les travaux fondateurs de Perou et Sørli, Le CS est considéré comme une maladie hétérogène comprenant plusieurs sous-types intrinsèques définis par l'expression génique. En pratique clinique (congrès de St Gallen, ESMO), une classification "surrogate" (de substitution) basée sur l'immunohistochimie est utilisée:

- **Luminal A-like** : RH+, HER2-, Ki-67 bas, bon pronostic, très sensible à l'hormonothérapie.
- **Luminal B-like** : RH+, HER2 +/- positif, prolifération élevée. Pronostic intermédiaire.
- **HER2-enriched** : Surexpression de HER2, RH négatifs, sensible aux anti-HER2 et chimiothérapie.
- **Triple Négatif (Basal-like)** : Absence de RH et HER2. Associé fréquemment aux mutations *BRCA1*. C'est un groupe hétérogène (classifications de Lehmann) nécessitant souvent une chimiothérapie agressive, voire une immunothérapie.

Dans les cas cliniques incertains (ex: tumeurs luminales sans atteinte ganglionnaire), des signatures génomiques (Oncotype DX, MammaPrint) sont désormais recommandées pour affiner le risque de récurrence et désescalader la chimiothérapie adjuvante.^(60, 61)

5. Facteurs Prédicatifs et Nouveaux Endpoints

Outre les stades classiques, de nouveaux biomarqueurs modulent la stratégie thérapeutique :

- **La Réponse Complète Pathologique (pCR)** : Dans le cadre d'un traitement néoadjuvant (préopératoire), l'absence de tumeur résiduelle (ypT0 ypN0) est

un marqueur fort ("surrogate marker") de survie globale, particulièrement pour les tumeurs HER2+ et Triple Négatives. La quantification du résidu tumoral peut se faire via le score RCB (*Residual Cancer Burden*).

- **TILs (Tumor-Infiltrating Lymphocytes)** : Une forte infiltration lymphocytaire est un facteur de bon pronostic et prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie dans les cancers triple négatifs.⁽⁷¹⁻⁷⁹⁾

Chapitre V : Prise en Charge Thérapeutique du Cancer du Sein

1. Approche Multidisciplinaire

Le traitement du CS repose sur une stratégie multimodale et personnalisée, décidée lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) obligatoire. Cette approche coordonnée réunit chirurgiens sénologues, oncologues médicaux, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes ainsi que le personnel qui accompagne les patients dans leur parcours de soins (infirmiers, psychologues.). Il s'agit d'une réunion hebdomadaire coordonnée où les dossiers de patients sont discutés et une décision thérapeutique est prise selon les références en vigueur. L'objectif est d'optimiser la prise en charge, comme le soulignent les recommandations sur les conférences multidisciplinaires. ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

Les objectifs thérapeutiques varient selon le stade de la maladie :

Pour la maladie localisée (Stades I-III) : La priorité est la guérison (traitement à visée curative), le contrôle local pour prévenir les récurrences, et la réduction du risque métastatique, tout en préservant au maximum la qualité de vie et l'esthétique.

Pour la maladie métastatique (Stade IV) : L'objectif est la prolongation de la survie (chronicisation de la maladie) et le contrôle des symptômes, en veillant scrupuleusement à la balance bénéfice-toxicité pour éviter le sur-traitement, conformément aux directives internationales.

Les soins de support, débutés dès le diagnostic, sont indissociables du traitement actif pour gérer les symptômes et soutenir la réhabilitation physique et psychique des patientes. ⁽⁸³⁻⁸⁶⁾

2. Traitements Locorégionaux

2.1. Chirurgie Mammaire

La chirurgie demeure un pilier du traitement, avec deux approches principales :

* **Chirurgie conservatrice (Tumorectomie, Zonectomie)** : Indiquée pour les tumeurs uniques (≤ 3 cm) avec un ratio volume tumeur/sein favorable, elle doit toujours être associée à une radiothérapie adjuvante. L'exérèse requiert des marges saines (« no ink on tumor » pour l'invasif, ≥ 2 mm pour le DCIS). Cette stratégie offre une survie globale équivalente à la mastectomie avec un taux de récurrence locale faible (5-10 % à 10 ans).^(87,90)

* **Mastectomie** : Elle est préconisée en cas de tumeur volumineuse (T3-T4), multicentrique, ou de contre-indication à la radiothérapie. La reconstruction mammaire, immédiate ou différée, peut utiliser des prothèses ou des lambeaux autologues. Des études à long terme confirment l'efficacité de ces approches sur le contrôle local.⁽⁹¹⁾

2.2. Chirurgie Axillaire

La gestion des ganglions axillaires a évolué vers une désescalade thérapeutique :

* **Technique du Ganglion Sentinelle (GS)** : C'est le standard pour les patientes cliniquement N0 (pas de ganglions palpables). Elle permet d'identifier les premiers relais de drainage lymphatique par injection d'isotope et/ou de colorant. Les recommandations actuelles valident son utilisation pour minimiser la morbidité.⁽⁹²⁾

* **Omission du curage** : En cas de GS négatif, aucun curage n'est réalisé. Même en présence de 1 à 2 ganglions sentinelles positifs, le curage peut être évité si des critères stricts sont remplis (chirurgie conservatrice, radiothérapie prévue, T1-T2), sans compromettre le pronostic.^(93,94)

* **Curage axillaire** : Il reste indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire massive ou d'échec de la technique sentinelle. Il est associé à un risque plus élevé de lymphœdème (15-25 %) comparé au GS seul (5-7 %)⁽⁹⁵⁾

2.3. Radiothérapie

La radiothérapie vise à sécuriser le contrôle locorégional et améliorer la survie globale.

* **Radiothérapie mammaire** : Systématique après conservation, elle délivre classiquement 45-50 Gy ou utilise des schémas hypofractionnés (40 Gy en 15 fractions), avec un éventuel "boost" sur le lit tumoral pour les patientes à risque.

* **Radiothérapie pariétale et ganglionnaire** : Indiquée après mastectomie pour les tumeurs T3-T4 ou en cas d'envahissement ganglionnaire (N+ ≥4 ou 1-3 avec facteurs de risque).

* **Bénéfices et toxicités** : Les méta-analyses montrent que la radiothérapie réduit de moitié le risque de récurrence locale à 10 ans. Cependant, elle peut induire des effets secondaires aigus (radiodermite) ou tardifs (fibrose, lymphœdème, toxicité cardiaque rare). (.96-99)

3. Traitements Systémiques

L'avènement des thérapies ciblées et la compréhension des sous-types moléculaires ont révolutionné la prise en charge systémique (*voir annexes*). (100-101)

3.1. Chimiothérapie : Elle reste fondamentale pour les tumeurs Triple Négatives, HER2-positives et les cancers luminaux à haut risque. Les protocoles à base d'anthracyclines et de taxanes permettent d'obtenir des taux de réponse pathologique complète (pCR) élevés en néoadjuvant. (102,103)

3.2. Thérapies ciblées et personnalisation : L'intégration de l'immunothérapie, des anti-HER2 et des inhibiteurs de CDK4/6 a permis d'améliorer significativement le pronostic, y compris en situation métastatique. Les données de l'EBCTCG confirment l'impact majeur de ces traitements adjuvants sur la réduction du risque de décès. (*VOIR annexes facteurs prédictifs et pronostiques, molécules thérapeutiques et leurs effets secondaires, indication thérapeutique, et algorithme thérapeutique*). (104-108)

DEUXIEME PARTIE
ÉTUDE CLINIQUE

Chapitre I : Matériel et méthodes

1. Type et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective, à visée descriptive. Les données ont été collectées au sein du service d'oncologie médicale de l'Établissement Hospitalier Spécialisé de Draâ Ben Khedda (wilaya de Tizi-Ouzou, Algérie) sur la période allant du 1er Septembre 2019 au 31 décembre 2023. Le service a été mis en activité en 2019, ce qui explique un effectif initial plus faible la première année. Cette étude s'inscrit dans une approche de données de vie réelle (real-world data).

2. Population d'étude

Un recensement initial a identifié 1 904 enregistrements administratifs de patients diagnostiqués avec un cancer du sein au service d'oncologie médicale entre 2019 et 2023 (2019 : n=21 ; 2020 : n=135 ; 2021 : n=831 ; 2022 : n=438 ; 2023 : n=479).

2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus les dossiers répondant aux critères suivants :

- Sexe féminin ou masculin ;
- Cancer du sein confirmé histologiquement
- Prise en charge et/ou suivi documentés au sein du service pendant la période d'étude
- Disponibilité d'un minimum de données cliniques, radiologiques et histologiques permettant la description de la tumeur et du stade au diagnostic
- Disponibilité du statut vital (décès ou date de dernières nouvelles).

2.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- Les dossiers sans confirmation histologique exploitable (lésions bénignes, suspicion non confirmée)

- Les patientes dont la prise en charge thérapeutique s'est déroulée exclusivement hors de l'établissement
- Les enregistrements incomplets ou manifestement erronés ne permettant aucune analyse des variables critiques (absence totale de suivi, dates incohérentes non corrigeables, etc.)

3. Objectifs de l'étude

3.1. Objectif principal

Décrire les caractéristiques démographiques et cliniques, des cancers du sein pris en charge au service d'oncologie médicale de l'EHS Draâ Ben Khedda entre 2019 et 2023.

3.2. Objectifs secondaires

- Décrire le profil histopathologique et moléculaire des cancers du sein (type histologique, statut des récepteurs hormonaux, statut HER2, comorbidités).
- Evaluation de la prise en charge thérapeutique
- Évaluer les aspects épidémiocliniques, histopathologiques et thérapeutiques des formes particulières (cancer du sein chez l'homme et cancer du sein associé à la grossesse)
- Fournir aux décideurs une base factuelle robuste pour orienter les politiques de dépistage, l'allocation des ressources et l'optimisation du parcours de soins dans la wilaya de Tizi-Ouzou, en réponse à ces caractéristiques sanitaires.

4. Sources des données et modalités de recueil

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir :

- Des dossiers médicaux (papier et informatisés) ;
- Des comptes rendus anatomopathologiques (biopsies, pièces opératoires) ;
- Des comptes rendus de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), lorsque disponibles.

Une grille de recueil standardisée a été utilisée pour homogénéiser la saisie des informations entre les années. Les données ont été initialement saisies dans des fichiers annuels puis fusionnées dans une base unique harmonisée.

5. Gestion, nettoyage et harmonisation des données

Avant analyse, une étape de nettoyage et d'harmonisation a été réalisée :

- Harmonisation des libellés et codages des variables (types histologiques, statut RH/HER2, Ki-67, traitements) ;
- Contrôle des doublons au sein d'une même année ;
- Vérification de la cohérence des dates (diagnostic, début des traitements, chirurgie, dernières nouvelles) ;
- Détection des valeurs aberrantes (âge, données anthropométriques, tailles tumorales) et traitement en tant que valeurs manquantes lorsque nécessaire.

Les variables analytiques (RH positif, HER2 positif, Ki-67 dichotomisé, stades regroupés) ont été dérivées à partir des variables brutes afin de disposer de définitions homogènes sur l'ensemble de la période.

6. Variables étudiées

6.1. Variables sociodémographiques et métaboliques

Les variables suivantes ont été recueillies lorsque disponibles :

- Âge au diagnostic (en années révolues), analysé en continu et par classes d'âge (<40, 40–49, 50–59, 60–69, ≥70 ans)
- Sexe
- Origine géographique (commune de résidence)
- Statut marital
- Situation professionnelle
- Poids, taille et **indice de masse corporelle (IMC)**, classé selon les catégories de l'OMS

- Principales comorbidités (diabète, hypertension artérielle, dysthyroïdie, autres pathologies cardiovasculaires, etc.).

6.2. Variables gynéco-obstétricales et d'histoire personnelle

Lorsque renseignées, ont été extraites :

- Âge à la ménarche ;
- Parité (nombre d'enfants), avec identification de la nulliparité ;
- Durée cumulée d'allaitement (en années) ;
- Utilisation de contraception orale (durée en années) ;
- Antécédents d'induction de l'ovulation ;
- Antécédent de cancer associé à la grossesse/post-partum ;
- Antécédents personnels de cancer (autres localisations et éventuel cancer du sein controlatéral).

6.3. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de cancer ont été recherchés à partir des champs dédiés des dossiers.

- Un antécédent familial de cancer du sein était retenu en présence d'au moins un apparenté atteint (toutes générations confondues).
- Lorsque le degré de parenté était précisé (mère, sœur, fille, "1er degré"), la distinction entre apparentés de premier degré et autres degrés a été notée.
- En l'absence totale d'information familiale, la variable était considérée comme manquante.

Compte tenu du caractère rétrospectif, ces variables ont été interprétées comme sous-déclarées.

6.4. Caractéristiques tumorales, histologiques et biologiques

Les caractéristiques tumorales incluaient :

- Latéralité et localisation tumorale ;
- Type histologique (classification OMS) ;

- Grade histo-pronostique (SBR/Elston-Ellis);
- Biomarqueurs immunohistochimiques :
 - Récepteurs hormonaux (RO/ER et RP/PR) ;
 - HER2 (score IHC 0, 1+, 2+, 3+ et, le cas échéant, résultat d'hybridation in situ) ;
 - Ki-67 (en pourcentage).

Les seuils de positivité des biomarqueurs étudiés :

- **RO (ER)** : RO positif si score d'Allred ≥ 3 ; RO négatif si score d'Allred < 3 .
- **RP (PR)** : RP positif si score d'Allred ≥ 3 ; RP négatif si score d'Allred < 3 .
- **Statut "RH" pour les analyses** : RH positif **uniquement si RO positif**. Les profils RO négatif, y compris les profils RO-/RP+, ont été considérés comme **RH négatifs** et classés comme discordants dans les analyses de sensibilité.
- **Ki-67** : expression en pourcentage. Un seuil de **20 %** a été utilisé pour distinguer Ki-67 bas ($< 20\%$) et élevé ($\geq 20\%$).
- **HER2** :
 - HER2 positif si IHC 3+ ou IHC 2+ avec hybridation in situ positive
 - HER2 négatif dans les autres cas (IHC 0, 1+ ou 2+ avec hybridation négative)

Sur cette base, une classification simplifiée des sous-types a été utilisée lorsque les données étaient complètes :

- tumeurs RH+/HER2- ("luminal HER2-") ;
- tumeurs HER2+ (quel que soit le statut RH) ;
- tumeurs RH-/HER2- ("triple négatif").

Lorsque la granularité du score HER2 le permettait (IHC 0, 1+, 2+ confirmé négatif), un sous-groupe **HER2-low** (IHC 1+ ou 2+/ISH-) a été décrit de façon exploratoire. Les concepts "HR-low" au sens ASCO/CAP reposant sur un pourcentage précis de

cellules ER+ n'ont pas été analysés en tant que tels, faute de données en pourcentage systématiques.

6.5. Staging TNM et taille tumorale

Le stade tumoral a été établi selon la classification TNM de l'AJCC (8e édition) à partir des informations disponibles :

- **Stade tumoral clinique (cT)** : le cT était disponible sous forme de catégories (T1 à T4, avec sous-catégories). Aucune mesure continue de la taille clinique en millimètres ou centimètres (mm/cm) n'était systématiquement renseignée au diagnostic. Dans cette étude, le cT a donc été utilisé comme **indicateur ordinal de la charge tumorale initiale**, en regroupant les catégories en T1, T2, T3 et T4. Les sous-catégories (T1a–c, T4a–d) ont été rattachées à leur classe principale ; les statuts Tx ou ininterprétables ont été considérés comme manquants dans les analyses nécessitant le cT.
- **Taille tumorale pathologique** : la taille de la tumeur sur pièce opératoire était exprimée en millimètres lorsque disponible. Une catégorisation pT/ypT a été dérivée lorsque pertinent, en distinguant les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (ypTNM) des autres (pTNM).
- **Statut ganglionnaire** : décrit à partir du nombre de ganglions examinés et envahis (pN), complété le cas échéant par le statut ganglionnaire clinique (cN).
- **Métastases à distance** : décrites par cM, métastases **synchrones / métachrones** et/ou par le stade global (I à IV) lorsqu'il était renseigné.

La taille pathologique n'a **pas** été utilisée comme substitut de taille clinique initiale, en particulier chez les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante.

6.6. Variables thérapeutiques

Les principales modalités de prise en charge ont été recueillies :

- **Stratégie initiale** : chirurgie d'emblée vs traitement néoadjuvant ;
- **Chirurgie mammaire** : tumorectomie vs mastectomie ;
- **Prise en charge axillaire** : biopsie du ganglion sentinelle, curage axillaire ;
- **Radiothérapie** (oui/non, et site principal) ;
- **Traitements systémiques** :

- Chimiothérapie (anthracyclines, taxanes, capécitabine, autres) ;
- Hormonothérapie (tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase, suppression ovarienne, etc.) ;
- Thérapies ciblées anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, etc.) ;
- Traitements en contexte métastatique (lignes ultérieures).

Les séquences néoadjuvante, adjuvante et métastatique ont été distinguées. La dose exacte, le nombre de cycles ou la durée n'étaient pas toujours disponibles de façon homogène et n'ont été utilisés que lorsqu'ils étaient renseignés de manière fiable.

6.7. Suivi et critères de jugement

Le suivi était décrit par :

- La **date de diagnostic** ;
- Le **statut vital** au dernier contact (vivant/décédé) ;
- La **date de décès** lorsqu'elle était connue ;
- La **date des dernières nouvelles** (censure).

Critère principal :

- **Survie globale (OS)** : délai entre la date du diagnostic initial et la date de décès (toutes causes confondues) ou, à défaut, la date du dernier contact connu (censure).

Les informations concernant les récurrences ou progressions (date, type, site) n'étaient pas saisies de façon homogène sur l'ensemble de la période ; par conséquent, la **survie sans récurrence (DFS)** n'a pas été analysée de manière formelle. Les événements de récurrence disponibles ont été, au mieux, décrits de manière descriptive dans la partie résultats sans analyse de survie dédiée.

7. Analyse statistique

7.1. Environnement logiciel

Les analyses ont été réalisées sous **R** (version 4.x) avec l'interface RStudio. Les principaux packages utilisés étaient :

- survival pour les analyses de survie ;
- survminer pour les courbes de Kaplan–Meier et leurs représentations graphiques
- tableone pour la génération des tableaux descriptifs
- ggplot2 pour les visualisations.

7.2. Statistiques descriptives

Les variables quantitatives ont été décrites selon leur distribution par :

- Moyenne \pm écart-type,
- ou médiane [intervalle interquartile, IQR].

Les variables qualitatives ont été décrites par **effectifs et pourcentages**. Le nombre de données manquantes était indiqué pour chaque variable dans les tableaux principaux ou en annexe.

7.3. Analyses comparatives

Les comparaisons entre groupes ont utilisé des tests bilatéraux avec un seuil de significativité fixé à **$p < 0,05$** :

- test du **Chi-2** de Pearson ou test exact de **Fisher** pour les variables qualitatives

Le choix du test paramétrique ou non paramétrique tenait compte de la distribution des données et de l'homogénéité des variances.

7.4. Modélisation multivariée

Des régressions logistiques multivariées ont été utilisées, lorsque la taille d'échantillon le permettait, pour étudier les **facteurs associés** à :

- Un stade localement avancé au diagnostic (par exemple cT3–T4 ou stade III–IV vs stades plus précoces) ;
- La présence de métastases d'emblée (stade IV).

Les covariables candidates incluaient l'âge, l'année de prise en charge, le statut RH/HER2, le Ki-67, et certaines variables cliniques pertinentes. En sous-cohorte de patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante et disposant d'une information exploitable, un modèle logistique exploratoire a pu être envisagé pour les facteurs associés à la **réponse pathologique complète (pCR)**.

7.5. Analyse de survie

La **survie globale (OS)** a été estimée par la méthode de **Kaplan–Meier**. Les patientes vivantes à la date des dernières nouvelles ont été censurées.

Les courbes de survie ont été comparées à l'aide du **test du log-rank**. Lorsque les effectifs le permettaient, des modèles de **Cox** proportionnels ont été ajustés pour estimer les hazards ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 %, après vérification de la validité de l'hypothèse de proportionnalité (résidus de Schoenfeld).

8. Considérations éthiques

L'étude a été menée à partir de données rétrospectives anonymisées issues des dossiers médicaux, dans le respect des règles de confidentialité et de déontologie en vigueur pour les études observationnelles. Aucun acte supplémentaire n'a été réalisé à des fins de recherche. Le protocole a été soumis pour avis/validation aux instances éthiques locales compétentes, conformément aux recommandations nationales.

CHAPITRE II

RESULTATS

Ce chapitre a rapporté les résultats de notre étude portant sur 964 patients pris en charge pour un CS entre 2019 et 2023.

Principes de présentation des résultats :

Les pourcentages sont rapportés sur le dénominateur indiqué (N total ou n avec donnée disponible). Les totaux peuvent différer légèrement de 100% du fait des arrondis. La complétude des variables était hétérogène selon les domaines explorés.

Aucune imputation n'a été réalisée, chaque analyse a été conduite sur les effectifs disponibles.

1. Profil épidémiologique de la série globale

Après revue des dossiers, **940 dossiers** ont été exclus pour les raisons suivantes :

- Prise en charge thérapeutique réalisée hors de l'établissement (**n = 871**)
- Dossier en double ou enregistrement multiple pour le même épisode de prise en charge et / ou absence d'information minimale sur le suivi (aucune date de décès ni de dernières nouvelles) (**n= 69**)
- Dans notre série, aucun dossier n'a été exclu pour absence de confirmation histologique

Après application des critères d'inclusion et d'exclusion et nettoyage des doublons ou dossiers inexploitable, la **cohorte finale** retenue pour l'analyse statistique comprenait **N = 964** dossiers (2019 : n=21 ; 2020 : n=69 ; 2021 : n=257 ; 2022 : n=274 ; 2023 : n=343).

Un diagramme de flux conforme aux recommandations STROBE présente les étapes de sélection de la cohorte (population source, inclusions, exclusions).

Diagramme de flux de la sélection de la cohorte

Étude rétrospective - Service d'Oncologie Médicale, EHS Draâ Ben Khedda
(2019-2023)

Population Source Identifiée				
N = 1 904 dossiers				
Patients avec diagnostic de cancer du sein pris en charge au service d'oncologie médicale				
Période : 1er Septembre 2019 - 31 décembre 2023				
2019	2020	2021	2022	2023
n=21	n=135	n=831	n=438	n=479



Processus de Criblage et d'Éligibilité
Application des critères d'inclusion/exclusion selon protocole d'étude



<p>Dossiers Exclus</p> <p>N = 940 patients</p> <p>Absence de confirmation histologique (Suspicion clinique/radiologique seule sans preuve anatomopathologique)</p>

Prise en charge externe exclusive

(Diagnostic et traitement réalisés dans d'autres établissements sans continuité de soins)

Données critiques manquantes

(Dossiers incomplets ou inexploitable pour variables essentielles : stade TNM, profil moléculaire, traitement)

**Cohorte Finale Analysée****N = 964 patientes**

Patientes répondant aux critères d'inclusion avec données complètes et exploitables

Critères d'inclusion validés :

Diagnostic histologique confirmé de cancer du sein

Prise en charge thérapeutique documentée dans le service (2019-2023)

Variables cliniques, histopathologiques et thérapeutiques exploitables

1.1. Caractéristiques démographiques

1.1.1. Distribution par âge et sexe

Sur les **964 patients** pris en charge pour un CS qui ont été inclus dans cette étude on comptait **950 femmes (98,5 %)** et **14 hommes (1,5 %)**

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Féminin	950	98,54
Masculin	14	1,45
Total	964	100

Tableau 32 : Répartition par sexe dans la série (n=964)

L'âge au diagnostic était disponible pour **960/964 patients (99,6 %)**. L'âge moyen au diagnostic était de **50,6 ans** et l'âge médian de **49,1 ans** [42,0–57,9]. Les âges extrêmes allaient de **24,8 à 90 ans**. Chez les hommes avec âge renseigné (n = 11), l'âge moyen au diagnostic était de **65,3 ans**. Les patients âgés de moins de 40 ans représentaient près d'un cinquième de notre série. Parmi eux, **65 patients (6,8 % de l'ensemble de la série)** étaient âgés de moins de 35 ans, dont **16** avaient moins de 30 ans. Les patients âgés de moins de 40 ans représentaient ainsi près d'un cinquième de la série. Parmi eux, **65 patients (6,8 % de l'ensemble de la série)** étaient âgés de moins de 35 ans, dont **16** avaient moins de 30 ans

Tranche d'âge	n	% (sur 960)
< 40 ans	186	19,4 %
40–49 ans	320	33,3 %
50–59 ans	266	27,7 %
60–69 ans	122	12,7 %
≥ 70 ans	66	6,9 %
Total	960	100 %

Tableau 33: Répartition de la population d'étude selon des tranches d'âge

1.1.2 Répartition géographique

Une information sur le lieu de résidence (wilaya et/ou commune) était disponible pour **621/964 patients (64,4 %)**. Parmi les 347 patients avec wilaya renseignée, **278 (80,1 %)** résidaient dans la wilaya de **Tizi-Ouzou**, 34 (9,8 %) dans la wilaya de **Boumerdès** et 14 (4,0 %) dans celle d'**Alger**, les autres wilayas étant représentées de façon plus marginale (Bouira, Béjaïa, Sétif, etc.). La commune de résidence était précisée chez 621 patients. La majorité des patients sont originaire des zones urbaines de la wilaya. 4,2% des patients sont originaires des zones enclavées des communes **de Ain El Hammam, Bouzeguene, Larbaa Nath Irathen et Azazga**

Commune	Fréquence (%)
Tizi-Ouzou (Chef-lieu)	22,5
Draa Ben Khedda	9,2
Larbaa Nath Irathen	4,7
Tigzirt	4,7
Boghni	3,7
Azazga	5,2
Draa El Mizan (DEM)	2,7
Mekla	2,9
Bordj Menaïl (Boumerdès)	1,8
Azefoun	1,8
Maatkas	1,6
Bouzeguene	1,3
Makouda	1,3
Ouadhias	1,3

Tableau 34 : Répartition Géographique Par Commune De La Série

1.1.3 Facteurs socioéconomiques

Le statut socio-professionnel était renseigné dans **326/964 dossiers (33,8 %)**. Parmi ces patients, **(71,8 %)** étaient sans profession ou au foyer. Ces éléments suggéraient un profil socio-économique globalement modeste.

1.1.4 Antécédents et comorbidités

Les paramètres anthropométriques, reproductifs et les antécédents personnels et familiaux ont été comme suit:

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de **28,5 kg/m²** (extrêmes : 18,1–41,9). 36,2 % présentaient un surpoids (25–29,9 kg/m²) et 36,2 % une obésité (≥ 30 kg/m²). Parmi les patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m², n = 25), l'obésité de **grade I (30–34,9 kg/m²)** était la plus fréquente (**16/25 ; 64,0 %**), suivie de l'obésité de **grade II (35–39,9 kg/m²)** (7/25 ; 28,0 %) et de l'obésité **grade III (≥ 40 kg/m²)** (2/25 ; 8,0 %)

Type d'Obésité	Grade	Pourcentage des cas obèses
Modérée	I (30–34,9)	66,70%
Sévère	II (35–39,9)	26,30%
Morbide	III (≥ 40)	7,00%

Tableau 35 : Répartition Des Grades D'obésité (N=Cas Obèses)

Les comorbidités les plus fréquemment documentées étaient le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) et les dysthyroïdies.

Le **diabète** était été retrouvée chez **113** patients soit **11,7 %** de l'ensemble de la série.

L'**HTA** était retrouvée chez **138** patients soit **14,3 %** de la série.

Une **dysthyroïdie** était mentionnée chez **124** patients soit **12,9 %** de la série.

En regroupant ces trois comorbidités, au moins l'une d'entre elles était présente chez **257 patients soit 26,7 %** de l'ensemble de la série

Comorbidité	% de l'ensemble de la série
Diabète	11,7 %
Hypertension artérielle	14,3%
Dysthyroïdie	12,9
Au moins une de ces pathologies	26,7%

Tableau 36 : Distribution de la série selon les antécédents et comorbidités

1.2. Paramètres gynéco-obstétricaux

Cette analyse a été limitée aux **950 femmes** de notre série; L'âge à la ménarche était renseigné chez **668/950 (70,3 %)**. L'âge médian à la ménarche était de **13 ans** [12–14], avec une moyenne de **13,1 ± 1,5 ans** (extrêmes : 8–19 ans).

En moyenne, le nombre de grossesses était de 3,7 (extrêmes 0–16) pour **634/950 femmes (66,7 %)**, avec une médiane de **3 grossesses** [3–4]

Dans notre série, La durée médiane de l'allaitement était de **3 ans** [2–5] (moyenne 4,2 ans ; extrêmes 1–26). **205/950 femmes (21,6 %)** avaient utilisé une contraception orale, avec une durée médiane de **5 ans** [3–10] (moyenne 6,5–6,6 ans ; extrêmes 1–29). L'utilisation d'inducteurs de l'ovulation était mentionnée chez **32/950 femmes (3,4 %)**. L'âge médian à la ménopause était de **50 ans** [47–50], avec une moyenne de **49,4 ± 4,6 ans** (extrêmes : 30–60 ans).

Paramètre	Médiane [Q1–Q3]	Moyenne ± ET
Âge à la ménarche (ans)	13 [12–14]	13,1 ± 1,5
Âge à la ménopause (ans)	50 [47–50]	49,4 ± 4,6

Tableau 37 : Caractéristiques de la ménarche et de la ménopause (N = 950)

Paramètre	Médiane [Q1–Q3]	Moyenne ± ET
Nombre de grossesses	3 [3–4]	3,7 ± 1,9
Durée cumulée d'allaitement (année)	3 [2–5]	4,2 ± 3,1

Tableau 38 : Nombre de grossesses et durée d'allaitement (N = 950)

Paramètre	Données disponibles (n, %)	Médiane [Q1–Q3]	Moyenne ± ET
Durée de contraception orale (ans)	204/950 (21,6%)	5 [3–10]	6,5 ± 4,6
Prise d'inducteurs de grossesse	32/950 (3,4%)	-	-

Tableau 39: Utilisation de la contraception orale et d'inducteurs de grossesse

1.3 Antécédents personnels et familiaux de cancer

Dans notre série, **6 patientes** présentaient un antécédent d'un autre cancer (colorectal, orbitaire, leucémie, lymphome, tératome ovarien ou cancer de l'endomètre

Les antécédents familiaux étaient retrouvés chez **378** patients soit **39,2 %** de l'ensemble de la série. Parmi eux, **252/964** patients (**26,1 %**) avaient un CS dont **43** avaient au moins un apparenté de premier degré (mère, sœur ou fille) atteint de cancer du sein, soit **4,5 %** de l'ensemble de la série.

Paramètre	Effectif / (%) série
Au moins un cancer familial (toutes localisations)	378/964 (39,2%)
Cancer du sein familial (au moins un apparenté)	252/964 (26,1%)
Dont apparenté(s) de 1er degré (parmi 252)	46/964 (4,8%)

Tableau 40 : Antécédents familiaux de cancer de notre série

2- Présentation clinique initiale

2.1. La réunion de concertation pluridisciplinaire RCP

Sur l'ensemble de la série, 70/964 patients soit **7,3 % des patients** avaient une mention explicite de discussion en RCP toutes structures confondues

Année	Total patients	RCP	% de patients discutés en RCP
2019	21	1	4,8 %
2020	69	8	11,6 %
2021	257	20	7,8 %
2022	274	16	5,8 %
2023	343	25	7,3 %

Tableau 41 : Discussion des dossiers en RCP selon l'année de prise en charge

2.2 Mode de découverte du cancer

La découverte de la tumeur par autopalpation est le motif le plus fréquemment rapporté (67,5 %)

Mode de découverte	Effectif	Pourcentage (%)
Autopalpation	651	67,5
Examen clinique systématique	125	13,0
Dépistage organisé	96	9,9
Autre	92	9,5
Total	964	100

Tableau 42 : Les circonstances de découverte

Une analyse croisant mode de découverte et antécédents familiaux de CS révèle qu'aucune des patientes ayant un antécédent familial de cancer du sein n'a été diagnostiquée dans le cadre du dépistage organisé.

Mode de découverte	ATCD Sein = Non	ATCD Sein = Oui
Autopalpation	9	3
Dépistage	4	0
Autre	827	22
Total	840	25

Tableau 43 : Les circonstances de découverte chez les patients avec antécédents

2.3 Les Délais de prise en charge

Le délai médian de prise en charge entre la date de diagnostic et le début du premier traitement chirurgie, chimiothérapie ou autre était de **63** jours [37–97], avec une moyenne de **77,9** jours (extrêmes : 2–364 jours).

Classe de délai	n	% de l'effectif
< 15 jours	18	2,7 %
15–29 jours	93	13,8 %
30–59 jours	210	31,3 %
60–89 jours	160	23,8 %

Tableau 44 : Délais de prise en charge en jour

2.4. Latéralité ou siège de la tumeur

Le sein gauche était atteint dans **51,5** % des cas. Le sein droit représentait **46,6** % des tumeurs, et la bilatéralité d'emblée était de **1,8** %, soit 17 cas.

Latéralité	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Sein Gauche	498	51,5
Sein Droit	449	46,6
Bilatéral d'emblée	17	1,8
Total	964	100

Tableau 45 : Distribution de la série selon le siège tumorale

Le quadrant supéro-externe (QSE) regroupait **47,8** % des tumeurs. Le quadrant médian/rétro-aréolaire (QM) représentait **21,6** % des cas. Le quadrant supéro-interne (QSI): **6,8** % ; le quadrant inféro-externe (QIE) : **5,8** % ; le quadrant inféro-interne (QII)

: **3,3 %**. Les formes multifocales représentaient **6,4 %** des cas, et les atteintes intéressant l'ensemble du sein environ **6,0 %**

3. Profil histoclinique et biologique

3.1. Types histologiques

La distribution des types histologiques a été rapportée selon les catégories disponibles (NST, lobulaire, et autres sous-types). Le carcinome canalaire était la forme la fréquente suivi du carcinome lobulaire

Type Histologique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
CCI / NST	774	80,3
Carcinome Lobulaire Infiltrant	70	7,3
Carcinome Papillaire	36	3,7
Carcinome Mucineux	25	2,6
Carcinome Mixte	17	1,8
Carcinome Métaplasique	7	0,7
Carcinome Médullaire	4	0,4
Carcinome Tubuleux	2	0,2
Autres / Rares	29	3,1

Tableau 46 : Répartition des types histologiques au diagnostic (N = 964)

Type histologique (regroupé)	N	% (sur N=964)
Carcinome infiltrant NST (CNOS)	816	84,6
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	53	5,5
Autres types histologiques	95	9,9

Tableau 47 : Répartition simplifiée des types histologiques au diagnostic

3.2. Extension tumorale initiale (classification TNM clinique)

Cette section décrit la présentation clinique au diagnostic dans notre série (n = 964) selon la classification TNM clinique (cTNM). La classification tumorale clinique (cT)

La taille clinique (cT) était disponible sous forme de groupes selon la classification TNM (t1–t4), sans mesure chiffrée de la taille au diagnostic.

3.2.1. Stade tumoral clinique (cT)

Dans notre série, les **cT2** était le plus fréquent (**43,8 %**), suivi de **cT4** (: **21,9 %**) et de **cT1** (**21,0 %**). Le stade **cT3** concernait (**13,4 %**) des cas

cT	n= 964	%
T1	202	21,0
T2	422	43,8
T3	129	13,4
T4	211	21,9

Tableau 48 : Distribution de la tumorale clinique au diagnostic (n= 964)

	T1 n (%)	T2 n (%)	T3 n (%)	T4 n (%)
2019 (n=21)	7 (33,3)	10 (47,6)	3 (14,3)	1 (4,8)
2020 (n=69)	20 (29,0)	22 (31,9)	10 (14,5)	17 (24,6)
2021 (n=257)	55 (21,4)	108 (42,0)	28 (10,9)	66 (25,7)
2022 (n=274)	66 (24,1)	109 (39,8)	41 (15,0)	58 (21,2)
2023 (n=343)	54 (15,7)	173 (50,4)	47 (13,7)	69 (20,1)

Tableau 49 : Répartition annuelle du stade tumoral au diagnostic

Pour l'étude descriptive, la taille clinique a été regroupée en deux classes : **formes localisées (cT1–cT2)** et **formes localement avancées (cT3–cT4)**. Les formes localisées représentaient **64,7 % des cas**, tandis que les formes localement avancées représentaient **35,3 % des cas**

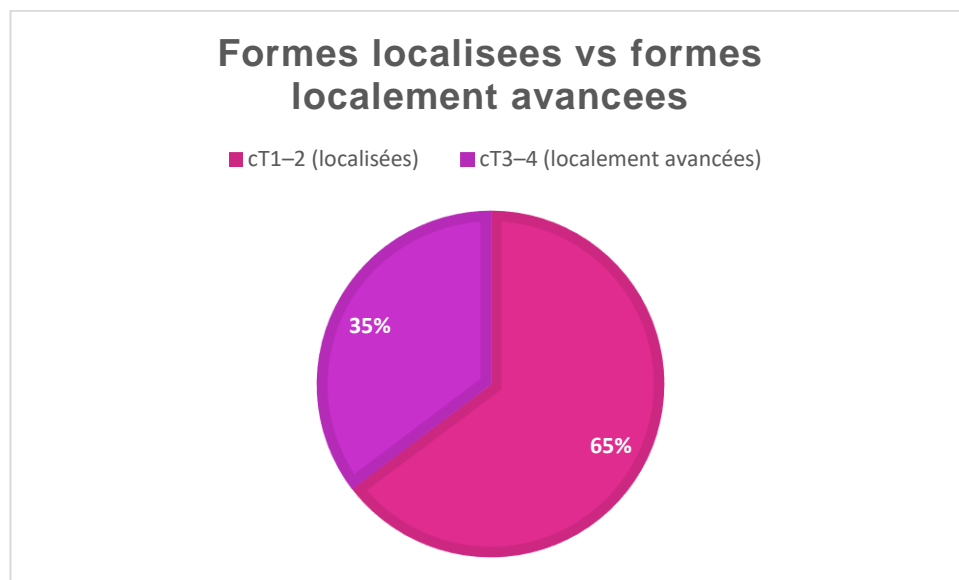


FIGURE 1 : FORMES LOCALISEES VS FORMES LOCALEMENT AVANCEES

3.2.2. Statut ganglionnaire clinique (cN)

La présence d'une atteinte ganglionnaire clinique (**cN+**) était retrouvée chez **457 patients (47,4 %)** tandis que **507 patients (52,6 %)** présentaient un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire clinique (**cN0**)

Groupe	n	%
cN0	507	52,6
cN+	457	47,4

Tableau 50 : Regroupement du cN au diagnostic: cN0 versus cN+

Année	cN0 n (%)	cN+ n (%)
2019 (n=21)	16 (76,2)	5 (23,8)
2020 (n=69)	36 (52,2)	33 (47,8)
2021 (n=257)	144 (56)	113 (44)
2022 (n=274)	126 (46)	148 (54)
2023 (n=343)	185 (53,9)	158 (46,1)

Tableau 51 : Regroupement annuel du cN au diagnostic: cN0 versus cN+

Selon la classification cTNM, le stade **cN1** était le plus fréquent dans notre série, retrouvé chez **323 patientes (33,5 %)**, tandis que les stades **cN2** et **cN3** concernaient respectivement dans **122 cas (12,7 %)** et **12 cas (1,2 %)**.

cN	N	%
N0	507	52,6
N1	323	33,5
N2	122	12,7
N3	12	1,2

Tableau 52 : Distribution de l'atteinte ganglionnaire clinique au diagnostic

3.2.3. Statut métastatique (cM) et sites métastatiques

Dans notre série, une maladie d'emblée métastatique au diagnostic (**cM1**) a été retrouvée chez **79 patients (8,2 %)** alors que **885 patients (91,8 %)** ne présentaient pas de lésion métastatique au moment du diagnostic (**cM0**)

cM	Effectif	%
M0	885	91,8
M1	79	8,2

Tableau 53 : Statut métastatique clinique au diagnostic dans la série

Année	Effectif	M0 n (%)	M1 n (%)
2019	21	21 (100)	0 (0,0)
2020	69	64 (92,8)	5 (7,2)
2021	257	224 (87,2)	33 (12,8)
2022	274	256 (93,4)	18 (6,6)
2023	343	320 (93,3)	23 (6,7)

Tableau 54 : Distribution annuelle du statut métastatique clinique au diagnostic

- **Maladie métastatique d'emblée selon cT et cN:** La fréquence du **cM1** variait selon l'extension tumorale et ganglionnaire au diagnostic.

Selon le groupe cT, le **cM1** était observé chez **18 patients (2,9 %)** dans les formes **cT1–2**, contre **61 (17,9 %)** dans les formes **cT3–4**

Groupe cT	M1 / Total	% M1
cT1–2	18 / 624	2,9 %
cT3–4	61 / 340	17,9 %

Tableau 55 : Fréquence du cM1 au diagnostic selon le cT : cT1–2 versus cT3–4

Selon le statut ganglionnaire clinique, une maladie métastatique au diagnostic était retrouvée chez 10 patients (2,0 %) chez les cN0, contre 69 (15,1 %) chez les cN+

Groupe cN	M1 / Total	% M1
cN0	10 / 507	2,0 %
cN+ (N1–N3)	69 / 457	15,1 %

Tableau 56 : Fréquence du cM1 au diagnostic selon cN : cN0 versus cN+

➤ Stratification clinique initiale (cT x cN) et fréquence du cM1

La stratification combinant cT (cT1–2 vs cT3–4) et cN (cN0 vs cN+) identifiait quatre sous-groupes cliniques initiaux. Le sous-groupe le plus fréquent était **cT1–2 / cN0 (396/964 ; 41,1 %)** et présentait une faible proportion de maladie métastatique d'emblée (**5/396 ; 1,3 %**). Le sous-groupe **cT3–4 / cN+** représentait **229/964 (23,8 %)** et avait la proportion la plus élevée de cM1 (**56/229 ; 24,5 %**).

Sous-groupe clinique	Effectif n (%)	cM1 par sous-groupe n (%)
cT1–2 / cN0	396 (41,1 %)	5 (1,3 %)
cT1–2 / cN+	228 (23,7 %)	13 (5,7 %)
cT3–4 / cN0	111 (11,5 %)	5 (4,5 %)
cT3–4 / cN+	229 (23,8 %)	56 (24,5 %)

Tableau 57 : Stratification clinique initiale au diagnostic : distribution des sous-groupes cT x cN et fréquence du cM1

3.2.4. Localisations des lésions métastatiques au diagnostic

Parmi les patients métastatiques d'emblée (n = 79), l'os était le site dominant avec **69 cas (87,3 %)**, suivi du poumon **14 cas (17,7 %)** et du foie **11 cas (13,9 %)**.

Site(s) métastatique(s) au diagnostic	n / 79	%
Os	69	87,3
Poumon	14	17,7
Foie	11	13,9
Ganglions distants	5	6,3
Carcinose péritonéale	3	3,8
Ovaire	2	2,5
Plèvre	1	1,3

Tableau 58 : Localisations des lésions métastases synchrones (uniques ou multiples) au diagnostic chez les patients cM1.

Dans notre série, **18 patientes** soit **39,1 %** présentaient des métastases osseuses isolées, **18 (39,1 %)** des métastases osseuses associées à au moins une autre localisation, et **10 (21,7 %)** des métastases non osseuses.

Profil métastatique synchrone	n	%
Osseuse isolée	51	64,6
Osseuse + autre(s) localisation(s)	18	22,8
Non osseuse (sans os)	10	12,7
Total	79	100

Tableau 59 : Localisations des métastases osseuses synchrones au diagnostic chez les patients cM1

Dans le groupe “osseuse associée”, les localisations extra-osseuses les plus fréquentes étaient le poumon (**61,1 %**) et le foie (**38,9 %**)

Localisation associée à l'os (n=18)	n	%
Poumon	11	61,1
Foie	7	38,9
Adénopathies distantes	2	11,1
Carcinose	2	11,1
Ovaire	2	11,1

Tableau 60 : Localisations des métastases synchrones au diagnostic associées aux métastases osseuses

Dans notre série, les stades **III–IV** représentaient **41,7%** des cas contre **58,3%** à un stade plus précoce (**I–II**). Le stade **IV** minoritaire représentait une proportion comprise entre **6,6%** et **12,8%** selon les années.

Stade	n=964	%
Stade I	162	16,8%
Stade II	400	41,5%
Stade III	323	33,5%
Stade IV	79	8,2%

Tableau 61 : Distribution selon le stade classification 8eme édition

Année	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
2019	7 (33.3%)	13 (61.9%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
2020	17 (24.6%)	26 (37.7%)	21 (30.4%)	5 (7.2%)
2021	47 (18.3%)	109 (42.4%)	68 (26.5%)	33 (12.8%)
2022	48 (17.5%)	68 (24.8%)	140 (51.1%)	18 (6.6%)
2023	43 (12.5%)	184 (53.6%)	93 (27.1%)	23 (6.7%)

Tableau 62 : Répartition annuelle par stade

3.2.5. Métastases métachrones

Dans notre série, les métastases métachrones ont été observées chez 11,3% des patients (70 cas).

Récidive métastatique métachrone	Effectif	Pourcentage (%)
Sans récidive métastatique	551	88.7
Récidive métastatique	70	11.3

Tableau 32 : Distribution des pourcentages de la récidive métastatique

3.3. Caractéristiques biologiques tumorales

Les biomarqueurs tumoraux (ER/PR, HER2, Ki-67) et le grade SBR ont été rapportés au diagnostic et, lorsque disponible, sur pièce opératoire.

ER/PR (Allred) : positif si score ≥ 3 , négatif si score < 3 . HER2: statut global issu de l'IHC et, en cas d'équivocité (IHC 2+), de l'ISH/FISH lorsque disponible.

3.3.1 Grade histologique SBR (Nottingham) au diagnostic

Le grade histologique SBR était renseigné pour 707/964 patientes (73,3%). Le grade II était le plus fréquent (71,1%, n=503), suivi du grade III (20,9%, n=148) et du grade I (7,9%, n=56).

Pour l'année 2021, aucun grade SBR n'était enregistré dans l'extraction disponible; les analyses annuelles du grade sont donc présentées pour 2019, 2020, 2022 et 2023.

Grade SBR	N	% (sur n)
Grade I	56	5,8
Grade II	670	69,5
Grade III	148	15,35

Tableau 33 : Répartition du grade SBR au diagnostic

Année	Grade I n (%)	Grade II n (%)	Grade III n (%)
2019	3 (14,3)	11 (52,4)	7 (33,3)
2020	10 (14,5)	45 (65,2)	14 (20,3)
2021	24 (3,58)	167 (25)	66 (9,85)
2022	23 (8,4)	188 (68,6)	63 (23,0)
2023	20 (5,8)	259 (75,5)	64 (18,7)

Tableau 34 : Distribution annuelle du grade SBR

3.3.2 Récepteurs aux œstrogènes (ER/RO) au diagnostic (Allred)

Le statut ER était disponible chez 898/964 patientes (93,2%). Les tumeurs ER positives représentaient 77,2% (n=693) et les tumeurs ER négatives 22,8% (n=205).

Statut ER (Allred)	N	% (sur n)
ER positif (≥ 3)	693	77,2
ER négatif (< 3)	205	22,8
Total ER renseigné	898	100
ER non renseigné	66	—

Tableau 35 : Statut ER (Allred) au diagnostic (donnée disponible: n = 898)

Année (n annuel)	ER disponible (n)	ER+ n (%)	ER- n (%)	ER manquant n (%)
2019 (N=21)	17	13 (76,5)	4 (23,5)	4 (19,0)
2020 (N=69)	63	51 (81,0)	12 (19,0)	6 (8,7)
2021 (N=257)	219	165 (75,3)	54 (24,7)	38 (14,8)
2022 (N=274)	258	199 (77,1)	59 (22,9)	16 (5,8)
2023 (N=343)	341	265 (77,7)	76 (22,3)	2 (0,6)
Total (N=964)	898	693 (77,2)	205 (22,8)	66

Tableau 36 : Distribution annuelle du statut ER (Allred) (pourcentages parmi les dossiers avec ER disponible)

3.3.3. Récepteurs à la progestérone (PR/RP) au diagnostic (Allred)

Le statut PR était disponible chez 894/964 patientes (**92,7%**). Les tumeurs PR positives représentaient **72,8%** (n=651) et les tumeurs PR négatives 27,2% (n=243).

Statut PR (Allred)	n	% (sur n)
PR positif (≥ 3)	651	72,8
PR négatif (< 3)	243	27,2
Total PR renseigné	894	100
PR non renseigné (sur N=964)	70	—

Tableau 37 : Statut PR (Allred) au diagnostic (n = 894).

Année (n annuel)	PR disponible (n)	PR+ n (%)	PR- n (%)	PR manquant n (%)
2019 (N=21)	17	12 (70,6)	5 (29,4)	4 (19,0)
2020 (N=69)	63	46 (73,0)	17 (27,0)	6 (8,7)
2021 (N=257)	218	163 (74,8)	55 (25,2)	39 (15,2)
2022 (N=274)	256	180 (70,3)	76 (29,7)	18 (6,6)
2023 (N=343)	340	250 (73,5)	90 (26,5)	3 (0,9)
Total (N=964)	894	651 (72,8)	243 (27,2)	70

Tableau 38: Distribution annuelle du statut PR (Allred) (pourcentages parmi les dossiers avec PR disponible).

3.3.4. Statut HER2 au diagnostic (IHC ± ISH/FISH)

Le statut HER2 était disponible chez 928/964 patientes (96,3%). La proportion de tumeurs HER2 positives était de 12,1% (n=112).

Statut HER2	N	% (sur n)
HER2 positif	112	12,1
HER2 négatif	816	87,9
HER2 non renseigné	36	—

Tableau 39 : Statut HER2 au diagnostic (n = 928)

Année	N total	HER2 renseigné (n)	HER2+ n (%)	HER2- n (%)	HER2 manquant n (% du N annuel)
2019	21	19	3 (15,8)	16 (84,2)	2 (9,5)
2020	69	62	7 (11,3)	55 (88,7)	7 (10,1)
2021	257	250	21 (8,4)	229 (91,6)	7 (2,7)
2022	274	264	42 (15,9)	222 (84,1)	10 (3,6)
2023	343	333	39 (11,7)	294 (88,3)	10 (2,9)

Tableau 40 : Distribution annuelle du statut HER2 (pourcentages parmi les dossiers avec HER2 renseigné).

La technique d'hybridation in situ FISH était réalisée sur une partie des cas équivoques. Sur l'ensemble de la période, 56 analyses FISH exploitables étaient disponibles: 19 amplifiées, 36 non amplifiées et 1 non contributive.

Année	FISH exploitable (n)	Amplifiée	Non amplifiée	Non contributive
2019	3	2	1	0
2020	7	4	3	0
2021	11	5	6	0
2022	13	3	9	1
2023	22	5	17	0
Total	56	19	36	1

Tableau 41 : Résultats FISH exploitables par année.

3.3.5 Combinaisons ER/PR (série avec ER et PR disponibles)

La combinaison ER/PR était analysable chez 894/964 patientes (92,7%). Le profil ER+/PR+ était majoritaire (69,5%, n=621).

Combinaison ER/PR		n	% (sur n)
RH positif	ER+ / PR+	621	69,5
	ER+ / PR-	68	7,6
RH négatif	ER- / PR-	175	19,6
	ER- / PR+	30	3,4
Total		894	100

Tableau 42 : Combinaisons ER/PR au diagnostic (n = 894).

Stratification ER x HER2 au diagnostic

La stratification ERxHER2 était possible chez 868/964 patientes **90%**. Le groupe le plus fréquent était ER+/HER2- **69%**, n=599, suivi de ER-/HER2- **18,4%**, n=160.

Groupe	N	% (sur n)
ER+ / HER2-	599	69,0
ER+ / HER2+	70	8,1
ER- / HER2+	39	4,5
ER- / HER2-	160	18,4

Tableau 43 : Distribution des groupes ER x HER2 au diagnostic (n = 868).

3.3.6. HER2-low : Définition opérationnelle et faisabilité (analyse exploratoire)

Dans notre série, l'analyse HER2-low a été réalisée uniquement lorsque le score IHC HER2 détaillé était disponible; pour les IHC 2+, une FISH contributive (amplifiée vs non amplifiée) était nécessaire pour classer le statut.

Statut (règle)	n	% (n=964)	% parmi les dossiers classables (n = 616)
HER2-0 (IHC 0)	332	34,4	53,9
HER2-low (IHC 1+ ou IHC 2+ / FISH-)	198	20,5	32,1
HER2 positif (IHC 3+ ou IHC 2+ / FISH+)	86	8,9	14
Non classable (IHC 2+ sans FISH contributive)	8	0,8	—
Score IHC HER2 non disponible	340	35,3	—

Tableau 44 : Distribution du statut HER2-low (score IHC et FISH) dans la série

3.3.7. Index de prolifération Ki-67 (seuil 20%)

Le Ki-67 était disponible chez 959/964 patientes (99,5%), 62,5% des tumeurs présentaient un Ki-67 \geq 20% (n=599).

Groupe ERxHER2	Ki-67 < 20% n (%)	Ki-67 \geq 20% n (%)	Total
ER+ / HER2-	288 (48,2)	309 (51,8)	597
ER+ / HER2+	13 (18,8)	56 (81,2)	69
ER- / HER2+	7 (17,9)	32 (82,1)	39
ER- / HER2-	21 (13,2)	138 (86,8)	159

Tableau 45 : Distribution du KI-67 (<20% VS \geq 20%) selon erxher2 (parmi les dossiers avec ki-67 disponible, n = 864).

4. Résultats prise en charge thérapeutique

4.1 Résultats de la prise en charge chirurgicale

a. Chirurgie mammaire

Le type de chirurgie était soit une tumorectomie, une mastectomie, ou l'absence de chirurgie. La mastectomie était pratiquée chez **762 cas; 79,3%**, suivie de la chirurgie conservatrice/tumorectomie **160 cas; 16,7%**, tandis que les non opérées représentaient **39 cas; 4,1%**.

Variable	Catégorie	n (%)
Type de chirurgie mammaire	Tumorectomie (chirurgie conservatrice)	160 (16,7%)
	Mastectomie	762 (79,3%)
	Non opérée	39 (4,1%)
Procédure axillaire	Ganglion sentinelle (GS)	88 (9,2%)
	Curage axillaire	853 (88,8%)
	Non renseigné	3 (0,3%)
	Non opérée	17 (1,8%)

Tableau 46 : Résultats du type de chirurgie

Type de chirurgie \ Année	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Tumorectomie (chirurgie conservatrice)	4 (19,0%)	15 (21,7%)	28 (10,9%)	43 (15,9%)	70 (20,4%)	160 (16,7%)
Mastectomie	17 (81,0%)	52 (75,4%)	229 (89,1%)	208 (76,8%)	256 (74,6%)	762 (79,3%)
Non opérée	0 (0,0%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	20 (7,4%)	17 (5,0%)	39 (4,1%)

Tableau 47 : Résultats du type de chirurgie selon l'année.**b. Prise en charge axillaire**

Un curage ganglionnaire a été réalisé chez **88,5%** des patients. Dans notre série, le Ganglion sentinelle (GS) représentait **9,4%** de la prise en charge

Procédure axillaire \ Année	2019	2020	2021	2022	2023	Total
GS	3 (14,3%)	5 (7,2%)	7 (2,7%)	24 (8,9%)	49 (14,3%)	88 (9,4%)
Curage axillaire	18 (85,7%)	62 (88,4%)	250 (97,3%)	227 (83,8%)	277 (80,8%)	834 (88,5%)
Non renseigné	0 (0%)	3 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,3%)
Non opérée	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (5%)	17 (1,8%)

Tableau 48 : Prise en charge axillaire.**Corrélation chirurgie / axillaire**

Chirurgie type	Curage	Ganglion sentinelle
Mastectomie	706	56
Tumorectomie	120	32

Tableau 49 : Tableau croisé chirurgie × axillaire (effectifs).

Dans notre série, parmi les patients qui avaient bénéficié d'une mastectomie, on comptait 706 curage axillaire et 52 GS. Pour les 120 patients qui avaient bénéficié d'un geste conservateur, le curage concernait 120 patients et le GS 32 patients

Analyse ganglionnaire quantitative

Indicateur	Nb ganglions examinés	Nb ganglions atteints
n disponible	916	912
médiane (Q1–Q3)	14 (10–19)	0 (0–2)
min–max	0–58	0–48

Tableau 50 : Statistiques descriptives de l'analyse ganglionnaire quantitative.

4.2 Stratégie thérapeutique initiale et traitement systémique

Dans notre série les modalités thérapeutiques dépendaient du patient, du stade de la maladie et des caractéristiques histomoléculaires de la tumeur

La répartition globale était: adjuvant 239 (24,8%), néoadjuvant 280 (29,0%), métastatique 357 (37,0%) et non codée 88 (9,1%),

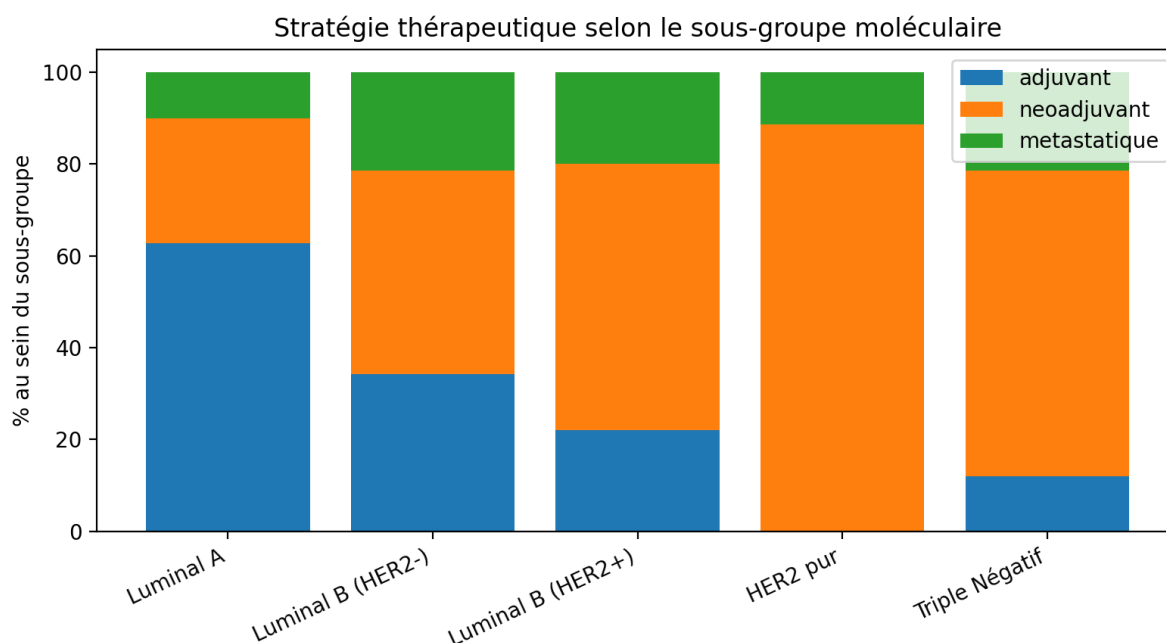


FIGURE 2 : STRATEGIE THERAPEUTIQUE SELON LE SOUS-GROUPE MOLECULAIRE (POURCENTAGES INTRA-SOUS-GROUPE).

4.3 Patients traités par néoadjuvant

Les caractéristiques cliniques initiales des patientes traitées par néoadjuvant sont décrites par le stade tumoral (cT) et le statut ganglionnaire (cN).

cT (néoadjuvant)	n	%
T1	10	3.6
T2	77	27.5
T3	86	30.71
T4	107	38,2

Tableau 51 : Profil des patientes traitées par néoadjuvant.

Distribution des stades T cliniques avant traitement néoadjuvant

Dans notre série de 280 patientes traitées par néoadjuvant pour cancer du sein, la répartition des stades T cliniques (cT) est la suivante : T1 (n=10 ; 3,6%), T2 (n=77 ; 27,5%), T3 (n=86 ; 30,71%) et T4 (n=107 ; 38,2%)

cN (néoadjuvant)	n	%
cN0	80	28.6
cN+	98	35

TABLEAU 52 : DISTRIBUTION C N CHEZ LES PATIENTES TRAITÉES PAR NEOADJUVANT.

4.3 Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Parmi les 280 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, la réponse pathologique (ypTNM) était exploitable chez 45 patientes, Une réponse complète (pCR : ypT0/Tis ypN0) a été observée chez 2 patientes, soit 2/45 (4,4%) sur les données disponibles ; cela correspond à 2/280 (0,7%) sur l'ensemble des patientes ayant reçu une néoadjuvance,

La cohorte néoadjuvante était définie par la stratégie thérapeutique standardisée néoadjuvante. La pCR était définie strictement comme (ypT0 ou ypTis) ET ypN0. Les pourcentages sont rapportés sur les patientes évaluables (ypT et ypN disponibles).

Sur 280 patientes néoadjuvantes, 45 étaient évaluables pour pCR (pCR globale : 2/45 [4,4%] ; 2/280 [0,7%] sur cohorte totale). Les taux par sous-groupe moléculaire sont : Luminal A (0/13 [0,0%]), Luminal B HER2- (0/10 [0,0%]), Luminal B HER2+ (0/4 [0,0%]), HER2 pur (1/6 [16,7%]), Triple Négatif (1/7 [14,3%]), sous-type manquant (0/5 [0,0%]). Comparaison inter-sous-groupes (χ^2) : p=0,353.

Sous-groupe moléculaire	N NACT	pCR n (%)
LumA	62	0/13 (0.0%)
LumB HER2-	62	0/10 (0.0%)
LumB HER2+	29	0/4 (0.0%)
HER2	31	1/6 (16.7%)
TN	56	1/7 (14.3%)
Non classé	40	0/5 (0.0%)

Total	280	2/45 (4,4%)
--------------	-----	--------------------

Tableau 53 : Réponse pathologique après traitement néoadjuvant, selon le sous-groupe moléculaire.

4.4 Traitements systémiques (adjuvant et métastatique)

4.4.1. Traitement systémique adjuvant (n = 754)

En situation adjuvante, la chimiothérapie constitue une modalité fréquemment prescrite, souvent associée à une hormonothérapie dans les tumeurs RH les catégories **ne sont pas exclusives**: une même patiente peut recevoir successivement ou conjointement chimiothérapie, hormonothérapie et traitements ciblés (anti-HER2). Les traitements anti-HER2 (trastuzumab ± autres agents) restent concentrés sur les sous-groupes HER2+ (et potentiellement HER2-low selon les stratégies locales et l'accès thérapeutique).

Les modalités thérapeutiques du traitement adjuvant étaient comme suit: Chimiothérapie protocoles type 4AC/4T, 3FEC/3T, 4AC,4TC chez 48,7% des patientes traitées 78,8% des patientes avaient reçu de l'Hormonothérapie.

L'association chimiothérapie + hormonothérapie concernait 34, % patientes de notre série

Dans notre série, 14,7% patientes avaient reçu de la Chimio seule et 44,8% de l'Hormono seule

Modalité	n	%
Chimiothérapie	367	48,7
Hormonothérapie	595	78,9
Anti-HER2	108	14,3
Modulateur osseux	138	18,3

Soins de support (G-CSF et/ou EPO)	79	10,5
---	----	------

Tableau 54 : Modalités de traitement adjuvant (non-exclusives)

4.4.1.1 Traitement adjuvant selon le sous-type moléculaire

Les modalités thérapeutiques selon le sous-type moléculaire étaient les suivantes : **82,2%** des patientes triple négatives ont reçu une chimiothérapie en adjuvant exclusif ou de la capécitabine après traitement néoadjuvant en cas de réponse incomplète à la chimiothérapie néoadjuvante. Chez **13,3%** des patientes, une hormonothérapie a été administrée après reclassement de l'anatomopathologie ou en cas de récepteur de progestérone positif/récepteur d'œstrogènes négatif.

Sous-type	n	Chimiothérapie	Hormonothérapie	Anti-HER2
Luminal A	212	39,2%	86,8%	3,3%
Luminal B (HER2-)	116	44,0%	86,2%	3,4%
Triple négatif	45	82,2%	13,3%	2,2%
Luminal B (HER2+)	43	30,2%	83,7%	79,1%
HER2 pur	26	15,4%	7,7%	80,8%

Tableau 55 : Traitement adjuvant selon sous-type moléculaire

Pour le sous-type luminal A, l'hormonothérapie a été administrée chez 86,8% des patientes et la chimiothérapie chez **39,2%** des patientes. Pour le sous-type luminal B HER2+, les anti-HER2 ont été administrés chez **79,1%** des patientes et

l'hormonothérapie chez 83,7% des patientes. Pour le sous-type HER2 enrichi, les anti-HER2 ont été administrés chez 80,8% des patientes.

4.4.2 Traitement métastatique (L1 documentée) (n = 165)

Dans le cadre des traitements métastatiques, la chimiothérapie a été administrée chez 113 patientes (68,5%), l'hormonothérapie chez 51 patientes (30,9%), les anti-HER2 chez 24 patientes (14,5%), les inhibiteurs de CDK4/6 chez 14 patientes (8,5%), les inhibiteurs de mTOR chez 7 patientes (0,6%), les modulateurs osseux chez 80 patientes (48,5%) et les soins de support chez 37 patientes (22,4%).

Modalité	n	%
Chimiothérapie	113	68,5
Hormonothérapie	51	30,9
Anti-HER2	24	14,5
Inhibiteurs CDK4/6	14	8,5
Inhibiteurs mTOR	7	6
Modulateurs osseux	80	48,5
Soins de support	37	22,4

Tableau 56 : Modalités de traitement en L1 métastatique (non exclusives)

4.4.2.1. Attrition thérapeutique en situation métastatique.

Ligne	n patientes	ligne précédente (%)
L1	165	–
L2	101	38,8
L3	27	73,3
L4	16	40,7

Tableau 57 : Attrition par ligne thérapeutique en situation métastatique

Dans notre série, l'attrition des patientes par ligne thérapeutique en situation métastatique était comme suit: 165 patientes ont initié une 1^{ère} ligne métastatique (L1). Cette cohorte s'est réduite à 101 patientes en ligne 2 (L2), correspondant à une perte de **38,8%** par rapport à L1. En ligne 3 (L3), 27 patientes ont été traitées, soit une perte de **73,3%** par rapport à L2. Enfin, 16 patientes ont reçu une ligne 4 (L4), avec une perte de **40,7%** par rapport à L3.

5. Tolérance au traitement

5.1 Toxicités en situation adjuvante (n = 754)

Toxicité	G1	G2	G3	G4	Total (≥G1)
Vomissements	191	320	42	0	553
Neutropénie	258	70	76	2	406
Anémie	276	45	24	0	345

Mucite	185	131	23	1	340
Diarrhée	164	101	4	0	269
Hypersensibilité	166	56	22	0	244
Thrombopénie	222	8	1	0	231
Toxicité hépatique	132	2	0	0	134
Toxicité cardiaque	97	1	2	0	100
Toxicité rénale	99	0	0	0	99
Toxicité cutanée	8	10	0	0	18
Dysthyroïdie	12	2	0	0	14

Tableau 58 : Répartition des toxicités (grade ≥ 1) en adjuvant

En situation adjuvante, **15%** des patientes ont présenté au moins un effet indésirable sévère (grade 3-4), principalement des neutropénies (**10,3%** des patientes). En situation métastatique, les toxicités sévères (grade 3-4) ont concerné **12,7%** des patientes en 1^{ère} ligne (L1).

6. La radiothérapie :

La radiothérapie adjuvante concernait 479/519 patientes soit **92,3%** des patients opérés.

Type RT	Nombre	Pourcentage (%)
Locorégionale	479	92.3%

Cérébrale	12	1.6%
Décompressive	6	0.8%
Rachis/vertébrale	3	0.4%
Autres (vessie, fémorale...)	13	1.7%
Total	749	100%

Tableau 59 : Distribution des indications de la radiothérapie en situation adjuvante et palliative

7. Soins de support:

Les résultats de l'ostéodensitométrie (DMO) étaient les suivants: une ostéoporose est retrouvée chez 25,3 % des patientes explorées par densitomètre, soulignant la nécessité d'un suivi spécifique sous hormonothérapie

Resultat DMO	Effectif (n)	Ostéodensitométrie (Pourcentage des examens effectués)
Normal	22	12.1%
Ostéopénie	31	17%
Ostéoporose	46	25.3%
Non précisé	83	45.6%
Total	182	100%

Tableau 60 : Résultats des examens par ostéodensitométrie

8. Survie globale

Dans notre série de 964 patientes, aux dernières nouvelles, après un suivi de 44 mois, **872 patients (90,5%)** étaient vivants, **85 (8,8%)** étaient décédés et **7 patients (0,7%)** étaient perdues de vue (PDV).

Année	Vivante	Décédée	PDV	% Vivante	% Décédée	% PDV
2019 (21)	20	1	0	95,2	4,8	0
2020 (69)	52	13	4	75,4	18,8	5,8
2021 (257)	214	40	3	83,3	15,6	1,2
2022 (274)	249	25	0	90,9	9,1	0
2023 (343)	337	6	0	98,3	1,7	0
Total	872	85	7	90,5	8,8	0,7

Tableau 61 : Distribution du Statut vital à la fin de l'étude par année

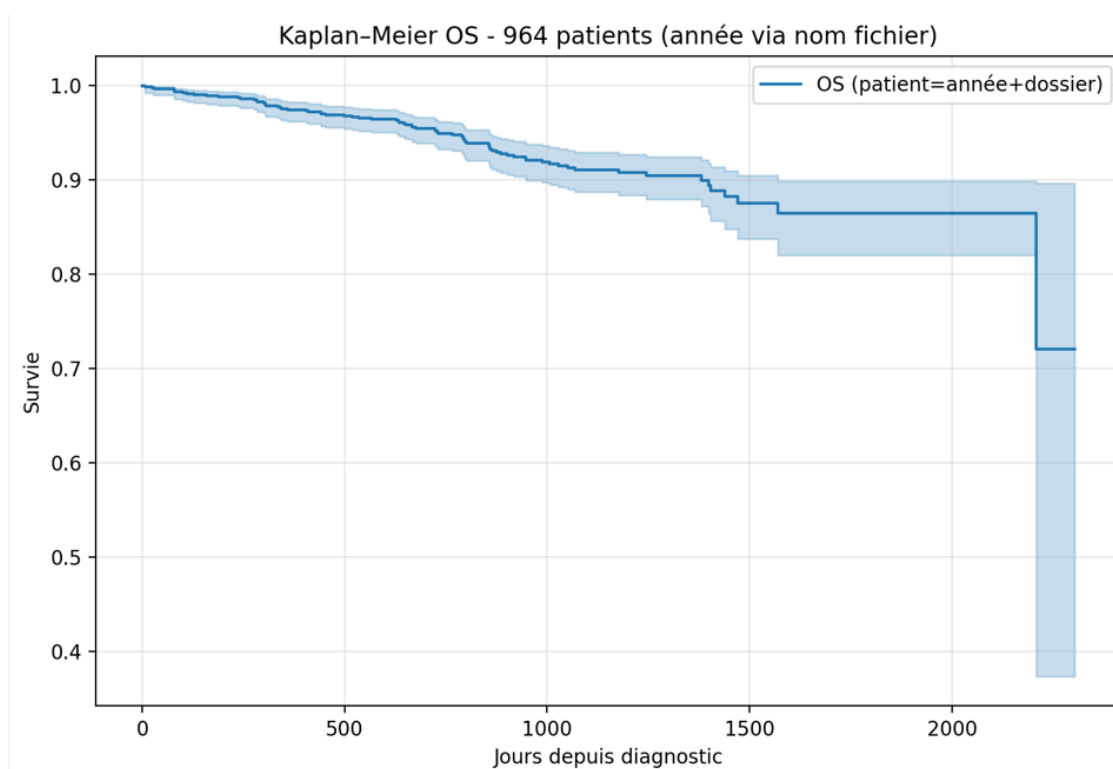


FIGURE 3 : COURBE DE KAPLAN-MEIER DE LA SURVIE GLOBALE (COHORTE TOTALE).

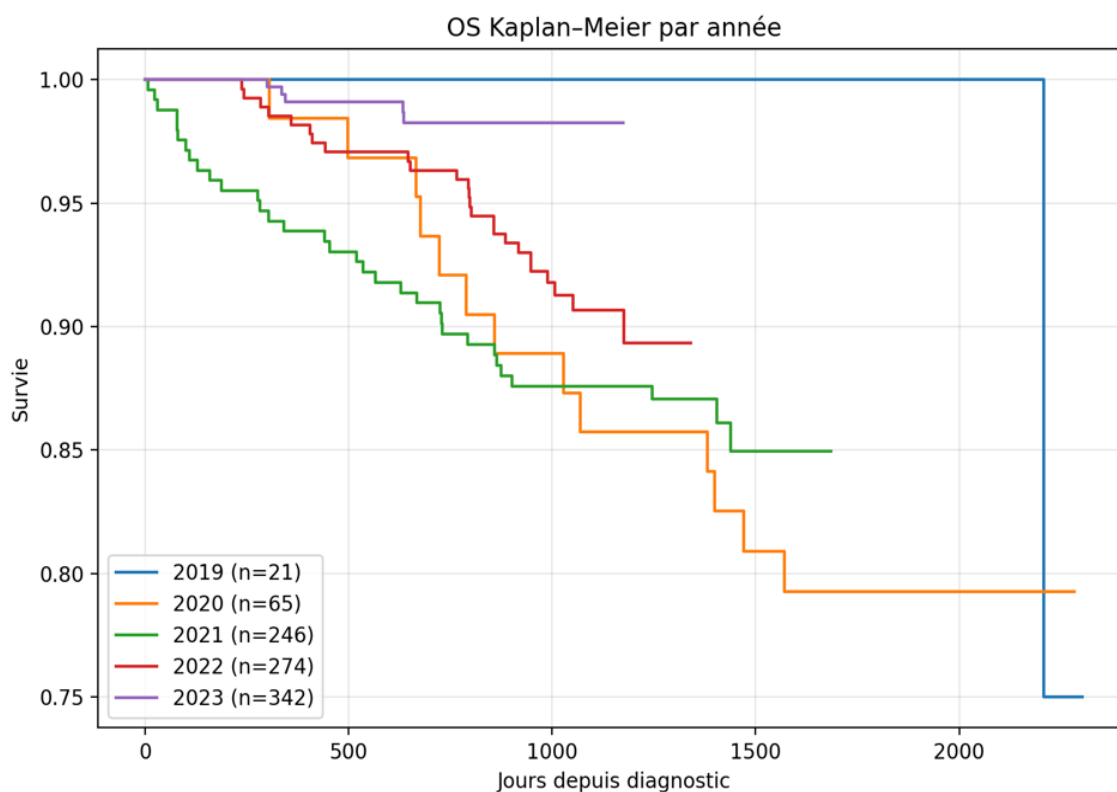


FIGURE 4 : COURBE DE KAPLAN-MEIER DE LA SURVIE GLOBALE PAR ANNEE

8.1. Survie selon le stade clinique

En situation adjuvante (n = 754), **93,8%** des patientes étaient vivantes, **3,8%** décédées et 0,9% PDV.

Parmi les patientes métastatiques identifiées (n = 357), **80,4%** étaient vivantes, **17,6%** décédées et **1,4%** PDV. En ligne première métastatique documentée (n = 165), **58,2%** des patientes étaient vivantes, **39,4%** décédées et **1,8%** PDV.

Groupe	N	Vivantes (%)	Décédées (%)	PDV (%)
Cohorte totale	964	88,9	8,3	1,2
Adjuvant	754	93,8	3,8	0,9
Métastatique	357	80,4	17,6	1,4

Métastatique	165	58,2	39,4	1,8
L1				

Tableau 62 : Distribution du Statut vital selon le stade clinique

8.2. Survie selon le sous-groupe moléculaire

Le test du log-rank comparant les courbes de survie entre sous-groupes moléculaires était significatif ($p=0,029$).

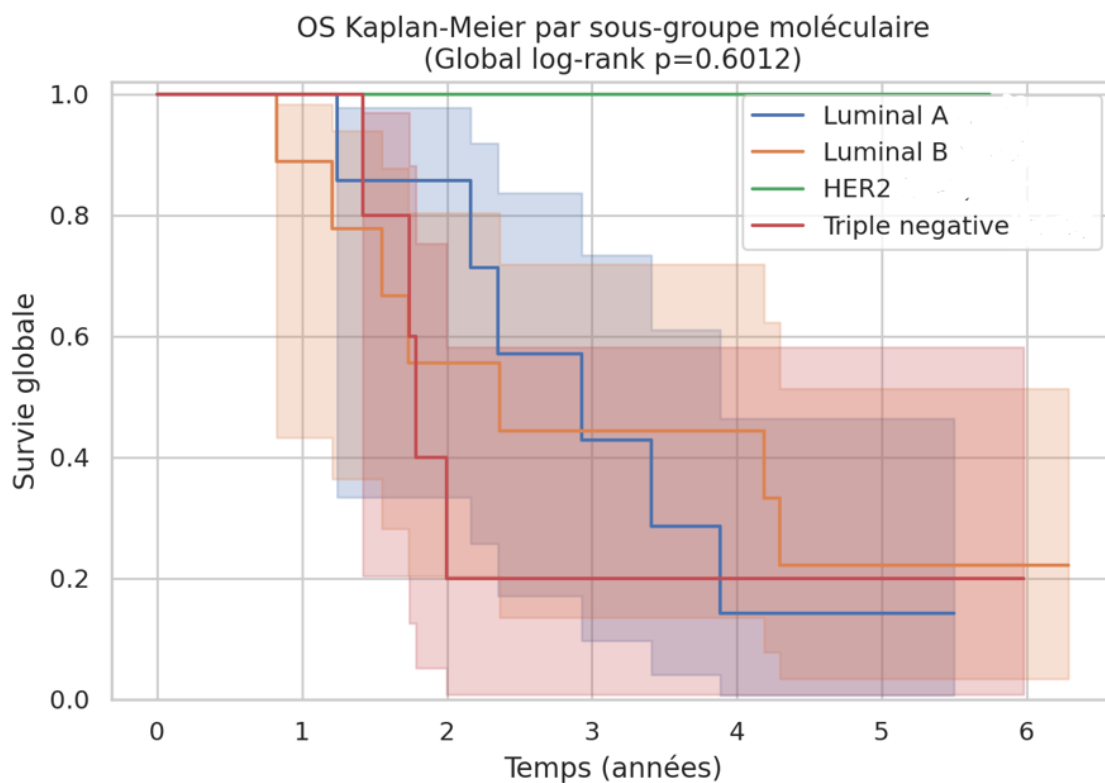


Figure 5 : Survie globale selon le sous-groupe moléculaire.

8.2. Survie selon le stade et le statut métastatique

La survie différait selon le groupe de stade ($p<0,001$) et selon le statut métastatique cM ($p<0,001$).

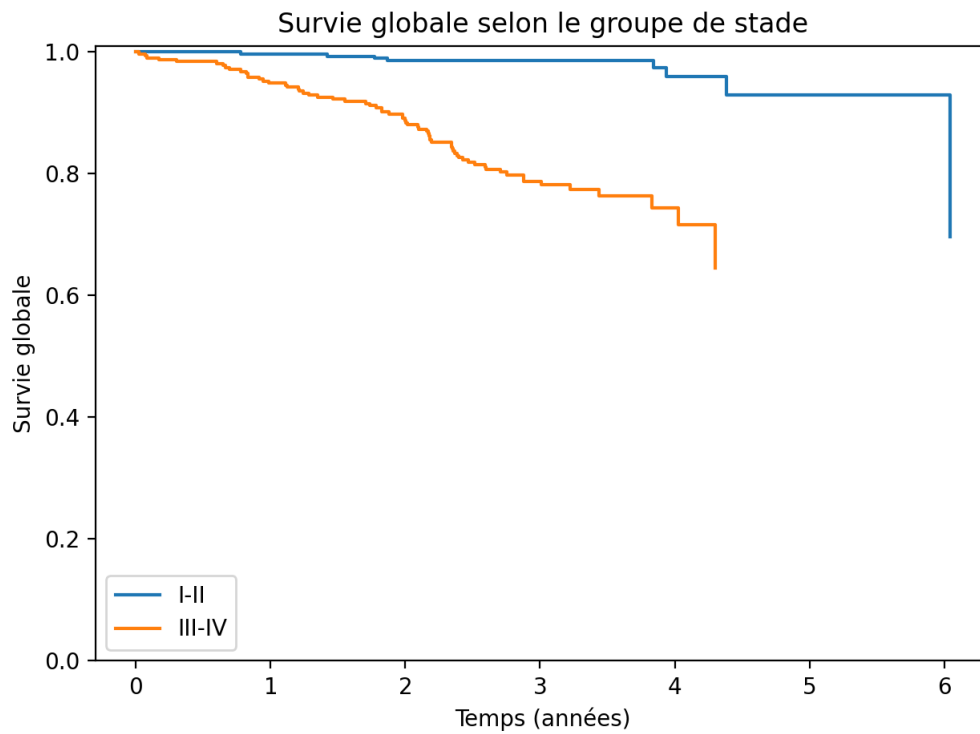


FIGURE 4 : SURVIE GLOBALE SELON LE GROUPE DE STADE (I-II VS III-IV).

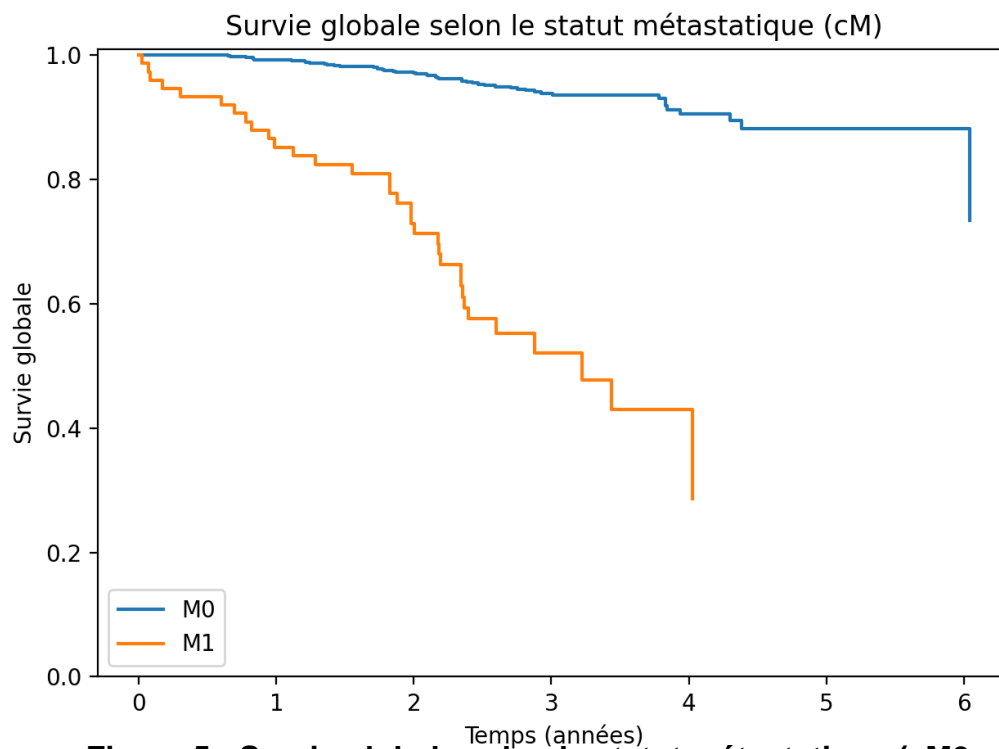


Figure 5 : Survie globale selon le statut métastatique (cM0 vs cM1).

Les résultats de la survie étaient les suivants : stades I-II (n=289 ; 8 décès [2,8%] ; médiane NR ; survie à 3 ans : 98,6% [IC95% : 96,3–99,5]) et stades III-IV (n=313 ; 66 décès [21,1%] ; médiane NR ; survie à 3 ans : 78,8% [73,5–83,2]).

Groupe de stade	n	Décès n (%)	Survie à 3 ans
I-II	289	8 (2.8%)	98,6% [96,3–99,5]
III-IV	313	66 (21.1%)	78,8% [73,5–83,2]

Tableau 63 : Survie globale selon le groupe de stade.

La survie globale par statut M dans la cohorte de 948 patientes. Les résultats sont les suivants: M0 (n=873 ; 50 décès [5,7%] ; médiane NR ; survie à 3 ans : 93,9% [IC95% : 91,7–95,5]) et M1 (n=75 ; 33 décès [44%] ; médiane 38,7 mois ; survie à 3 ans : 52% [38,1–64,3]).

Statut M	n	Décès n (%)	Médiane OS	Survie à 3 ans
M0	873	50 (5.7%)	NR	93,9% [91,7–95,5]
M1	75	33 (44%)	38.7 mois	52% [38,1–64,3]

Tableau 64 : Survie globale selon le statut métastatique (cM)

8.3. Modèle de Cox

Un modèle de Cox à risques proportionnels (gestion des ex æquo par la méthode de Breslow) a été réalisé pour l'identification de facteurs pronostiques de la survie globale. Le modèle multivarié incluait : l'âge au diagnostic (par 10 ans), la période de diagnostic (2021–2023 vs 2019–2020), le statut métastatique au diagnostic (M1 vs M0), le stade au diagnostic (I–II, III–IV, non renseigné) et le statut hormonal selon la

définition « étude » (RH+ : Allred RO ≥ 3 ; RH- : Allred RO < 3 ; ER inconnu).

L'analyse a porté sur N=924 patientes (58 décès).

Covariable	HR brut [IC 95%]	p	HR ajusté [IC 95%]	P
Âge (par 10 ans)	1,07 [0,86–1,33]	0,535	1,20 [0,95–1,52]	0,135
Période 2021-2023 vs 2019-2020	0,69 [0,35–1,37]	0,284	0,49 [0,24–0,97]	0,040
M1 vs M0	14,47 [8,48–24,69]	<0,001	3,98 [2,14–7,40]	<0,001
Stade III-IV vs I-II	11,87 [4,84–29,11]	<0,001	7,41 [2,81–19,55]	<0,001
RH- vs RH+	2,38 [1,38–4,10]	0,002	2,36 [1,36–4,09]	0,002
ER inconnu vs RH+	0,08 [0,02–0,33]	<0,001	0,14 [0,03–0,61]	0,008

*HR ajustés : modèle multivarié incluant âge (par 10 ans), période de diagnostic, statut métastatique (M1), stade (I-II / III-IV / non renseigné) et statut RH (définition étude).

Tableau 65 : Modèle de Cox : HR bruts et ajustés (survie globale).

Les résultats multivariés montrent un HR ajusté de 0,49 [IC95% : 0,24–0,97] ($p=0,040$) pour la période 2021-2023 vs 2019-2020, 3,98 [2,14–7,40] ($p<0,001$) pour M1 vs M0, 7,41 [2,81–19,55] ($p<0,001$) pour stades III-IV vs I-II, 2,36 [1,36–4,09] ($p=0,002$) pour RH- vs RH+, et 0,14 [0,03–0,61] ($p=0,008$) pour ER inconnu vs RH+.

Les analyses de sensibilité comparent deux définitions du statut récepteur hormonal dans des modèles de Cox ajustés sur l'âge (par 10 ans), la période de diagnostic, le statut métastatique (M1) et le stade (I-II / III-IV / non renseigné). La définition dans notre étude est RH+ si score Allred RO ≥ 3 , RH- si RO < 3 , et ER inconnu si RO manquant. La **définition ASCO/CAP proxy** identifie les patientes éligibles à l'hormonothérapie si RO ≥ 3 , non éligibles si RO < 3 et RP < 3 , cas discordants (ER-/PR+) si RO < 3 et RP ≥ 3 , et ER inconnu si RO manquant. Les HR multivariés sont : RH- vs RH+ : 2,36 [1,36–4,09] ($p=0,002$) ; ER inconnu vs RH+ : 0,14 [0,03–0,61] ($p=0,008$) ; discordant (ER-/PR+) vs éligible (ER+) : 0,81 [0,11–6,00] ($p=0,840$) ; non éligible (ER-/PR-) vs éligible (ER+) : 2,61 [1,49–4,57] ($p<0,001$) ; ER inconnu vs éligible (ER+) : 0,14 [0,03–0,60] ($p=0,008$).

Comparaison	HR brut [IC 95%]	P	HR ajusté [IC 95%] (p)
RH- vs RH+	2,38 [1,38–4,10]	0,002	2,36 [1,36–4,09] ; $p=0,002$
ER inconnu vs RH+	0,08 [0,02–0,33]	$<0,001$	0,14 [0,03–0,61] ; $p=0,008$
Discordant (ER-/PR+) vs Éligible (ER+)	0,50 [0,07–3,62]	0,489	0,81 [0,11–6,00] ; $p=0,840$
Non éligible (ER-/PR-) vs Éligible (ER+)	2,95 [1,70–5,13]	$<0,001$	2,61 [1,49–4,57] ; $p=<0,001$
ER inconnu vs Éligible (ER+)	0,08 [0,02–0,33]	$<0,001$	0,14 [0,03–0,60] ; $p=0,008$

Tableau 66 : Analyses de sensibilité: définitions hormonales (« étude » vs ASCO/CAP proxy) dans un modèle de Cox ajusté.

9. Sous-groupes et formes particulières

9.1. Cancer du sein associé à la grossesse Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC) (PABC) (n = 21)

Le PABC désigne le cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse ou dans l'année suivant l'accouchement, caractérisé par des défis diagnostiques (densité mammaire, symptômes confondus avec mastite/changements normaux) et un pronostic souvent aggravé par le diagnostic tardif, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire rapide avec imagerie (échographie, mammographie) et biopsie. Dans notre série, 21 patientes étaient concernées soit **2,2%** de toute la série. L'âge au diagnostic était en moyenne de **33 ans**. Le Sous-type moléculaire luminal représentait **62%** de la série, suivi du triple négatif avec **14%** des cas

Sous-type	n	%
Luminal A	6	28,6
Luminal B	6	28,6
Triple négatif	3	14,3
Luminal B (HER2+)	1	4,8
HER2 pur	1	4,8
Non renseigné	4	19

Tableau 67 : Distribution des PABC selon le sous-type moléculaire

Stade de présentation cancer + grossesse	Nombre (N=20)	Pourcentage	Comparaison Cohorte Générale
Stade I (Précoce)	3	15%	-16,40%
Stade II (Intermédiaire)	6	30%	-47,50%
Stade III (Loc. Avancé)	8	40%	-26%
Stade IV (Métastatique)	3	15%	-10,20%

Tableau 68 : Distribution des patientes avec PABC selon le stade

Dans cette cohorte, **55%** des patientes étaient à des stades avancés. Le stade III était de **40%** des cas en contexte grossesse. Les stades précoces I et intermédiaires II étaient respectivement de **15%** et **30%**

9.2. Cancer du sein chez l'homme (n = 14)

Dans notre série, le CS chez l'homme était de **1,5%** de l'ensemble des cas. L'âge moyen était de 66,7 ans **14%** des patients avaient des antécédents familiaux de cancer

Paramètre	Valeur
Nombre de cas	14
Moyenne d'âge	66,7 ans
Médiane	67,5 ans
Âge minimum	41 ans
Âge maximum	86 ans
Écart-type	14,8 ans

Tableau 69 : distribution selon l'âge des patients masculin

La tumeur était centrale chez 42,9% des hommes

Siège (Quadrant) chez sexe masculin	Nombre de cas	Pourcentage
QM (Central/Rétro-aréolaire)	6	42.9%
QSE (Super-Externe)	3	21.4%
Total (Sein entier)	4	28.6%
Prolongement Axillaire	1	7.1%

Tableau 70 : Distribution du siège de la tumeur chez le CS de l'homme

Dans cette cohorte, les stades avancés III et IV étaient de 57,2% des cas

Stade TNM homme	Nombre de cas	Pourcentage
Stade IA	1	7.1%
Stade IIA	1	7.1%
Stade IIB	1	7.1%
Stade IIIA	3	21.4%
Stade IIIB	4	28.6%
Stade IV	4	28.6%

Tableau 71 : Distribution de la présentation au diagnostic du CS de l'homme selon le stade

Dans cette série, le profil Luminal B représentait **78,6%** des cas, le profil triple négatif était de 7,1% des cas et le profil HER2 était absent.

Profil Moléculaire homme	Nombre de cas	Pourcentage
Luminal A	2	14.3%
Triple Négatif	1	7.1%
Luminal B	11	78.6%
HER2 enrichi	0	0.0%

Tableau 72 : Classification histopronostique du CS de l'Homme

Statut	Effectif	Pourcentage
Surveillance	5	35.7%
Décédé	5	35.7%
Sous traitement	4	28.6%

Tableau 73 : Distribution selon l'évolution de la maladie chez les patients masculins atteints de CS

Dans cette série, à la fin de l'étude, 5 patients étaient décédés, 4 étaient sous hormonothérapie adjuvante et 4 cas étaient sous surveillance

CHAPITRE DISCUSSION

Le service a été mis en activité en 2019, ce qui explique un effectif initial plus faible la première année. Cette étude s'inscrit dans une approche de données de vie réelle (real-world data).

1. Profil épidémiologique de la serie globale

1.1. Caractéristiques démographiques

1.1.1. Distribution par âge et sexe

Le CS est le premier cancer féminin au monde, cependant, dans 1% des cas il touche des hommes. Dans notre série, ce taux atteint 1,45 % (soit 14 hommes) légèrement plus que la moyenne mondiale classique mais proche des données nord africaines. Les hommes porteurs de mutations (surtout BRCA2) ont un risque beaucoup plus élevé de développer un cancer du sein. Ce taux de 1,45 % pourrait refléter une prédominance génétique dans la région due particulièrement à la consanguinité ⁽¹⁰⁹⁻¹¹²⁾

En Algérie, le cancer du sein masculin est fréquemment diagnostiqué à des stades localement avancés ou métastatiques, principalement en raison d'un retard diagnostique lié à la faible suspicion clinique chez l'homme..

L'âge moyen au diagnostic dans notre série est de **50,6** ans, avec des extrêmes allant de **25** à **90** ans. Nos chiffres s'alignent avec les données rapportées dans la wilaya de Batna par Benbrahim, qui notait un âge moyen de **47,42** ans. Cette tendance est retrouvée de manière constante à travers le pays, que ce soit dans l'Est à Sétif ou dans l'Ouest algérien. Plus récemment, des études menées dans le Sud algérien confirment que cette pathologie touche des femmes d'âge mûr, avec un profil épidémiologique et évolutif similaire malgré les contraintes géographiques propres aux régions sahariennes. ⁽¹⁰⁹⁾

Nos résultats corroborent les observations faites dans le monde arabe et au Maghreb; le CS dans les pays en développement survient en moyenne dix ans plus tôt que dans les pays industrialisés. Cette précocité est un trait commun partagé par les populations d'Afrique du Nord. Les analyses récentes sur le fardeau de la maladie dans la région MENA indiquent que la survenue de cette maladie à un âge jeune impose une pression économique et sociale plus lourde, car elle impacte des femmes en pleine période d'activité. ^(114,118-123)

Source de données	Sexe Féminin (%)	Sexe Masculin (%)	Ratio F/H	Observations
Nos Résultats	98,54 %	1,45 %	68 / 1	Taux d'hommes légèrement supérieur aux moyennes mondiales.
Moyenne Mondiale [113]	~99 %	~0,5 - 1,0 %	100 / 1	Le cancer du sein masculin est considéré comme rare (<1%).
Sétif [114]	99,1 %	0,9 %	110 / 1	Données historiques de l'Est Algérien.
Algérie [115]	98,9 %	1,1 %	90 / 1	Étude multicentrique nationale.
Maghreb (Tunisie/Maroc) [116]	98,7 %	1,3 %	76 / 1	Proche de nos résultats (spécificité régionale Maghreb).

Tableau 74 : Comparatif Répartition par Sexe

Globalement, l'âge au diagnostic dans notre série reste nettement inférieur à la moyenne mondiale observée dans les pays développés, où il se situe généralement au-delà de 60 ans. Si dans les pays industrialisés le cancer du sein est majoritairement post-ménopausique, notre étude, à l'instar des registres nationaux, montre une part importante de cas pré-ménopausiques. Ce décalage souligne l'importance d'un dépistage ciblé et précoce, adapté à la structure démographique jeune de l'Algérie.

(115,126,127)

Paramètres	Notre série	Algérie (114,117,118,128,127)	Maghreb / MENA (116,121-123)	Afrique Sub- saharienne (129,130)	Monde (124,131)
Âge moyen au diagnostic	50,6 ans	47 - 48 ans	48 - 49 ans	42 - 45 ans	61 - 63 ans
Âge médian ménarchie	13 ans	12,5 - 13 ans	13 ans	14 - 15 ans	12,4 ans
Âge moyen ménopause	49,4 ans	48 - 49 ans	49 ans	45 - 48 ans	51 - 52 ans
Parité moyenne	3,7enf.	4 - 5 enfants	3,5 enfants	> 5 enfants	1,8 enfant
Allaitement	76,9 %	Très fréquent (> 80%)	Fréquent (70-80%)	Quasi-systématique	Faible / Court

Tableau 75 : comparaison des facteurs physiologiques (l'âge et les facteurs hormonaux

Les patients âgés de moins de 40 ans représentaient près d'un cinquième de notre série. Parmi eux, **65 patients (6,8 % de l'ensemble de la série)** étaient âgés de moins de 35 ans, dont **16** avaient moins de 30 ans. Ces éléments confirmaient le caractère relativement jeune de la population étudiée. Ce constat rejoint les travaux de Belkacémi et al qui estiment que le cancer du sein chez la femme jeune représente entre 15 et 20 % des cas en Afrique du Nord, contre seulement 5 % en Europe. Cette catégorie de patientes présente souvent des caractéristiques histologiques et moléculaires plus agressives. ^(132,134)

Dans l'Ouest algérien, il a été démontré que le jeune âge est fréquemment associé à un diagnostic tardif, des formes localement avancées ou métastatiques et à des sous-groupes moléculaires de mauvais pronostic, tels que le Triple Négatif.

1.1.2. Facteurs Hormonaux et Reproductifs

Le profil reproductif de notre série confirme les caractéristiques traditionnelles de la femme algérienne, marquées par une multiparité (3,7 grossesses) et un allaitement prolongé (4,2 ans en moyenne). Bien que ces facteurs soient reconnus comme protecteurs selon les standards internationaux, leur présence chez des patientes développant des tumeurs souvent agressives (34 % de Grade III) suggère une transition épidémiologique où les facteurs de risque émergents (mode de vie, environnement) supplantent les protections biologiques classiques. La gestion de la fenêtre œstrogénique reste un pilier du risque, avec une ménarchie à 13 ans et une ménopause à 49,4 ans, alignant nos résultats sur les données nationales de Sétif et d'Annaba. ⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾

La durée d'exposition aux œstrogènes (période entre la ménarchie et la ménopause) dans votre cohorte est d'environ **36 ans**. Ce chiffre est cohérent avec les travaux de **Hamdi Cherif**. Une ménarche à 13 ans et une ménopause à près de 50 ans placent nos patientes dans une zone de risque intermédiaire. Selon le **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**, chaque année de retard de la ménopause augmente le risque relatif de 3 % ^(213,229)

Paramètre	Notre série (Moyenne/Médiane)	Algérie (Sétif/National) (114,115,128)	Maghreb (116,121-123)	International (100,101)	Discussion
Ménarche (ans)	13,1	13,2 ± 1,4	13	12,5 – 13	Puberté dans la norme standard.
Ménopause (ans)	49,4	48,5 – 49	49	51	Ménopause légèrement plus précoce qu'en Occident.
Parité (Nbre grossesses)	3,7	4,2	4,5	1,8 - 2,1	Profil Multipare (Facteur protecteur).
Allaitement cumulé (ans)	4,2	3,5	3 - 4	< 1	Allaitement prolongé (Facteur protecteur majeur).

Tableau 76 : Comparatif : Facteurs Hormonaux et Reproductifs

L'hérédité occupe une place importante dans notre série. Un antécédent familial de cancer du sein est retrouvé chez **26,1 %** des patientes, et la proportion atteint **49,7 %** lorsque l'on considère uniquement les dossiers où l'information familiale est disponible. Parmi ces patientes, **17,1 %** (soit 4,5 % de la série totale) ont au moins un apparenté du premier degré (mère, sœur ou fille) atteint de cancer du sein. Ce sous-groupe est considéré, dans la littérature, comme particulièrement à risque de porter une mutation constitutionnelle de prédisposition (notamment BRCA1/2). (110–112,138,139)

Indicateur / Paramètre	Notre série	Références Algérie / Maghreb	Références Europe / USA (124)	Impact Clinique & Pronostique
Patientes < 40 ans	~20 %	15 – 20 % Algérie/Maghreb (132)	~5 %	Formes plus agressives, haut grade, Ki-67 élevé.
Patientes < 35 ans	6,8 %	7,85 % Batna (117)	Très rare (< 2 %)	Problématique de la fertilité et de l'impact psychologique.
Patientes < 30 ans	1,7 % (16 cas)	Rare mais documenté (135)	Exceptionnel	Suspicion majeure de mutation germinale (BRCA).
Antécédents Familiaux (Global)	26,1 %	15 – 25 % (Séries cliniques Algérie) (116,118)	10 – 15 %	Poids massif de l'hérédité en Algérie.
ATCD 1er degré	4,5 % (du total)	Documenté comme facteur majeur (138)	5 – 7 %	Nécessité d'un dépistage précoce ciblé dès 30-35 ans.
Profil Biologique (Jeunes)	Haut Grade, Ki-67 élevé	Concordant (135,137)	Concordant	Pronostic moins favorable, plus de chimiothérapie.

Tableau 77 : Comparaison des profils à haut risque génétique

Dans la série de Benbrahim, 12,9 % des patientes présentaient déjà un antécédent familial de premier degré, ce qui souligne la présence d'agrégations familiales dans plusieurs régions d'Algérie. Les travaux de Chompret, en particulier, soulignent le rôle du conseil génétique et des programmes de surveillance dédiés pour les familles à

haut risque. Nos résultats suggèrent qu'en Algérie, l'information sur l'antécédent familial, bien que souvent présente dans le dossier, n'est pas encore suffisamment utilisée comme point de départ pour organiser un dépistage familial ^(117,138,139)

Paramètre	Notre série	Séries Algérie (Batna/Sétif/Blida) (92, 113, 111,112,117, 132)	Standards Internationaux (Europe/USA) (94,124,139)	Impact Clinique
Antécédents Familiaux (Globaux)	26,1 %	15 % – 25 %	10 % – 15 %	Poids de l'hérédité nettement plus élevé en Algérie.
Hérédité (Données disponibles)	-	Rarement rapporté	~15 %	Le "paradoxe des données" : souligne une forte agrégation quand l'interrogatoire est bien mené.
ATCD 1er Degré (Mère/Sœur/Fille)	4,5 %	12,9 % (Batna)	5 % – 7 %	Proche des données de l'Est Algérien
Suspicion de mutation BRCA	Très élevée	Mutation BRCA1	~5 % (Génétique prouvée)	Nécessité urgente de consultation d'oncogénétique.
Profil des patientes	< 40 ans	Jeunesse et Hérédité corrélées	Femmes âgées dominantes	Les mutations germinales expliquent souvent la précocité

Tableau 78 : Hérédité et Agrégations Familiales

1.1.3. Accessibilité et Répartition Géographique

La disparité géographique, un déterminant de l'accès aux soins

La répartition géographique de notre série met en lumière les inégalités d'accès au diagnostic et la centralisation des structures de soins en Algérie.

- **Prédominance des pôles urbains (Biais de proximité)**

Dans notre série, une forte proportion des patientes réside dans les zones urbaines (**66,8 %**). Ce phénomène de concentration urbaine est une constante nationale. Benbrahim, dans son étude à Batna, rapportait des chiffres similaires avec 55 % de sa population résidant au chef-lieu de la wilaya. Cette prédominance s'explique par la proximité immédiate du Centre Anti-Cancer (CAC) et une meilleure diffusion de l'information préventive dans les zones urbaines. Les communes éloignées ou montagneuses de notre région sont représentées à hauteur de 4,2%. Ce chiffre suggère un problème critique d'accessibilité. Le relief accidenté de la Kabylie, tout comme celui des Aurès étudié par Benbrahim, constitue une barrière physique au dépistage. L'éloignement géographique est l'une des causes majeures du retard diagnostique en Algérie, poussant les patientes à ne consulter qu'à l'apparition de symptômes cliniques. Les travaux de Farsi et Kouadri ainsi que ceux de Bouaziz et al. Sur Ouargla montraient que l'immensité du territoire et l'absence de structures de proximité aggravent le pronostic. Si nos patientes bénéficient de la relative densité hospitalière du Nord, les patientes des zones enclavées de notre série partagent des contraintes d'accès similaires à celles du Sud : coût du transport, absence de structures de mammographie de proximité et tabous sociaux accrus en zone rurale^(30,43,92,110,111,113)

Dans la région MENA, le fardeau économique du cancer du sein est aggravé par ces disparités géographiques. Le manque d'accessibilité entraîne une prise en charge à des stades métastatiques, beaucoup plus coûteuse et de moins bon pronostic. Nos résultats confirment que l'accessibilité n'est pas seulement une question de distance kilométrique, mais aussi de "temps d'accès" lié au relief et aux infrastructures, un point crucial pour les politiques de santé publique en Algérie. ^(4,110,112,113)

Zones de Résidence	Notre série (%)	Algérie (30,43,92,110,111,113)	Observation (Discussion)
Zone Urbaine	66,8 %	~ 60 - 70%	Concentration logique due à la densité et à la proximité des structures de dépistage.
Zones Rurales / Montagneuses	33,2 %	~ 30 - 40%	Si < à la population réelle : suggère des "zones d'ombre" (accès difficile, transport, tabous).

Tableau 79 : Répartition géographique et accessibilité

- **Le statut socio-économique comme reflet du mode de vie**

Les déterminants socio-économiques, notamment le statut matrimonial et la profession, constituent des indicateurs indirects mais puissants de l'exposition aux facteurs de risque reproductifs et environnementaux ^[39,110,128]

- **Le statut matrimonial :**

Dans notre série 12,3 % de nos patientes sont des femmes actives. L'étude de Batna a révélé que les femmes exerçant une activité professionnelle avaient un risque deux fois plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes au foyer. ⁽¹¹⁷⁾.

Paramètres	Notre Série	Batna - [92]	Monde Arabe / MENA [91,94]	Monde (Pays Développés) [97,98]
Femmes Mariées	78,6 %	71,4 %	Forte prédominance	50 - 60 %
Femmes Célibataires	12,65 %	10,7 % (OR=4,19)	En augmentation	25 - 35 %
Femmes au foyer	71,8 %	76,4 %	Prédominance (Secteur informel)	< 30 %

Tableau 80 : Déterminants socio-économiques

- **Comorbidités et Risques Métaboliques**

Dans notre étude, la prévalence du surpoids et de l'obésité (IMC > 25 kg/m²) atteint **72,4%** des cas. Ces résultats sont cohérents avec les travaux de Benbrahim à Batna, qui rapportait que 66,52 % des femmes âgées de 35 à 70 ans présentaient une surcharge pondérale. À l'échelle régionale, la région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord) affiche l'un des taux d'obésité féminine les plus élevés au monde, ce qui pèse lourdement sur l'incidence du cancer du sein. Sur le plan physiopathologique, l'obésité favorise la carcinogenèse mammaire par le biais de l'inflammation chronique et de l'augmentation de la synthèse d'œstrogènes périphériques via l'aromatase adipeuse. L'obésité abdominale, particulièrement marquée dans les populations maghrébines, semble être un prédicteur de risque plus robuste que l'IMC seul ^(94,114,116,114)

Le diabète de type 2 est présent chez **11,7 %** de nos patientes. L'association entre le diabète et le cancer du sein a été spécifiquement étudiée en Algérie, soulignant le rôle promoteur de l'hyperinsulinémie endogène. L'insuline et les facteurs de croissance apparentés (IGF-1) agissent comme de puissants mitogènes sur les cellules épithéliales mammaires, augmentant ainsi le risque de transformation maligne et de progression tumorale. Ce profil métabolique, souvent intégré dans un syndrome métabolique complet, multiplie significativement le risque de cancer, particulièrement en post-ménopause ^(39, 119, 121, 122)

L'HTA concerne **14,3 %** de notre effectif, un chiffre qui s'inscrit dans la moyenne des patientes suivies en oncologie en Algérie. Bien que l'HTA soit souvent considérée comme un facteur de risque indirect lié à l'âge et à l'obésité, elle participe à la fragilité cardiovasculaire des patientes sous chimiothérapie ^(123,124,126)

Concernant les dysthyroïdies, elles touchent **12,9 %** de nos patientes. Si le lien direct avec le cancer du sein reste discuté dans la littérature mondiale, la fréquence élevée des pathologies thyroïdiennes en zone méditerranéenne incite à une surveillance endocrinienne accrue lors de la prise en charge oncologique, comme le suggèrent certains profils épidémiologiques locaux ^(125,126)

Ce risque métabolique impose une réflexion sur la prévention primaire en Algérie, axée sur la lutte contre l'obésité et la sédentarité, mais aussi sur une gestion pluridisciplinaire des patientes pour limiter l'impact de ces pathologies sur la survie globale ^(39, 123,124, 126)

Paramètre Métabolique	Notre série (%)	Algérie (Étude TAHINA / Benbrahim) (125,126)	Monde Arabe (EMA) (126-128)	Monde (OMS)
Surpoids / Obésité (IMC > 25)	72,4%	50 - 65 % (Femmes)	60 - 75 %	40 - 50 %
Diabète de type 2	11,7 %	10 - 15 %	15 - 20 %	9 %
HTA	14,3 %	25 - 35 %	20 - 30 %	22 %
Dysthyroïdie	12,9 %	5 - 10 % (Émergent)	Variable	< 5 %

Tableau 81 : comparaison des comorbidités dans notre série aux données de la littérature

2. Présentation clinique initiale

2.1. La réunion de concertation pluridisciplinaire RCP

La RCP spécialisée de cancérologie mammaire n'a été mise en place dans notre établissement qu'en 2023. Avant cette date, une partie des dossiers était discutée dans la RCP d'un autre centre de référence. En effet, sur l'ensemble de la série, 70 des 964 patients (7,3 %) avaient une mention explicite de discussion du dossier en RCP. Les directives du Plan National Cancer 2015-2019, stipulent que la présentation en RCP est une obligation légale pour tout dossier de cancer en Algérie. Hamdi-Cherif et al ont souvent souligné les difficultés de traçabilité des décisions pluridisciplinaires dans les registres algériens. Ceci témoigne d'un défaut majeur de formalisation administrative et médicale.^(19,45)

Les recommandations internationales de l'EUSOMA et du NCCN imposent un taux de RCP de **100 %**. Dans la région MENA, Batran et al. Soulignent que si les grands

centres tertiaires affichent des taux de RCP élevés, les structures périphériques ou nouvelles font face à des défis de ressources humaines (manque de pathologistes ou de radiologues spécialisés) qui retardent la mise en place de ces réunions. Maajani et al. ont démontré que l'absence de RCP est un facteur prédictif de mauvais pronostic, car elle favorise les discordances thérapeutiques, notamment pour le choix entre chirurgie conservatrice et radicale ou l'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Paramètre d'Analyse	Notre série	Plan Cancer Algérien (2015-19)	Standards (EUSOMA / NCCN)	Discussion
Taux de RCP tracé	7,3 % (70/964)	100 % (Obligatoire)	100 % (Standard)	Défaut de traçabilité administrative et médicale majeur.
Mise en place RCP interne	Effective depuis 2023	Recommandée dès l'ouverture	Requis pour certification	Virage qualitatif récent pour le centre.
Discussion Hors Centre	Fréquente avant 2023	Rare (devrait être locale)	Exceptionnelle	Témoigne d'un manque initial de ressources (Radio/Anapath).
Impact sur le Délai	Diagnostic-Traitement allongé	Devrait être raccourci	Optimal (< 15j après biopsie)	L'absence de RCP précoce freine l'accès à la chimio néoadjuvante.
Décision Thérapeutique	Risque de discordance	Décision collective collégiale	Validée par 3 spécialités	L'absence de RCP favorise la chirurgie radicale indue (Mastectomie).
Traçabilité (Registres)	Lacunaire	Rigoureuse	Systematisée (Auditée)	Déficit d'archivage numérique des décisions médicales.

Tableau 82 : La réunion de concertation pluridisciplinaire (obligations légales VS réalité organisationnelle)

Une RCP précoce permettrait non seulement de valider le traitement, mais aussi d'accélérer les bilans d'extension pour réduire le délai entre diagnostic et la prise en charge thérapeutique ⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾.

La tenue des RCP est un impératif de standard de qualité. L'information sur la discussion en RCP doit devenir un indicateur de performance monitoré, afin de garantir à chaque patiente, quel que soit son âge ou son stade, une stratégie thérapeutique optimale et collégiale ^(63,124,126).

2.2. Circonstances de découverte et place du dépistage

Dans notre série, l'autopalpation représentait le principal mode de découverte, avec **67,5 %** des cas. Le dépistage organisé ne concernait que **9,9 %** des patientes, tandis que **13,0 %** des diagnostics étaient posés à l'occasion d'un examen clinique systématique. Ces résultats montrent que, dans notre contexte, la plupart des tumeurs sont encore diagnostiquées à un stade cliniquement palpable, ce qui est habituellement associé à des tumeurs de plus grande taille et à un risque majoré d'atteinte ganglionnaire. Ces proportions sont globalement comparables à celles rapportées dans d'autres séries maghrébines, où la découverte est le plus souvent symptomatique et liée à l'autopalpation, avec des taux supérieurs à 75–80 %. À l'inverse, dans les pays à haut niveau de ressources, la part des cancers découverts dans le cadre d'un dépistage mammographique organisé est nettement plus élevée, et le diagnostic se fait plus fréquemment à un stade infraclinique ^(129- 133).

Le faible recours au dépistage organisé dans notre série (moins de **10 %**) confirme les limites de la mise en œuvre pratique des recommandations nationales. Le Plan National Cancer algérien préconise en effet un passage d'un dépistage opportuniste à un dépistage de masse structuré. Dans ce contexte, l'examen clinique systématique garde un rôle important. Dans notre série, **13 %** des cancers ont été détectés lors d'un examen clinique, proportion supérieure à certaines séries algériennes publiées. Dans des environnements où l'accès à la mammographie reste inégal, plusieurs auteurs insistent sur la nécessité de renforcer l'examen clinique du sein par les médecins

généralistes et les gynécologues, comme stratégie pragmatique pour favoriser un diagnostic plus précoce (11,45,100,127,133).

Mode de Découverte	Nos Résultats	Séries Maghreb / Algérie (11,45,100)	Pays à Hautes Ressources (Europe / USA) (127,133)	Impact Clinique
Autopalpation (Symptomatique)	67,5 %	75 % – 80 %	10 % – 20 %	Diagnostic passif. Tumeurs déjà palpables (> 2cm), corrélées aux stades T2-T4 .
Dépistage Organisé	9,9 %	< 5 % (souvent opportuniste)	60 % – 80 %	Échec relatif du dépistage de masse. Chiffre de notre série légèrement meilleur mais marginal.
Examen Clinique Systématique	13,0 %	~5 % – 8 % (selon séries algériennes)	< 10 % (Relais après mammographie)	Rôle crucial du médecin généraliste. Stratégie pragmatique "en attente" de mammographies.
Type de Diagnostic	Majorité Clinique	Essentiellement Clinique	Majorité Infraclinique	Risque majoré d'envahissement ganglionnaire (cN+) et métastatique (cM1).
Obstacles identifiés	Technique / Socioculturel	Information, Peur, Accessibilité	(Problématiques de sur-diagnostic)	Nécessité de campagnes ciblées contre le "fatalisme" .

Tableau 83 : Mode de découverte et stratégie de diagnostic

Dans notre série, le dépistage organisé ne contribue que faiblement au diagnostic. Par ailleurs, aucune des patientes ayant un antécédent familial de cancer du sein n'a été diagnostiquée dans le cadre du dépistage organisé. Toutes ont été diagnostiquées à l'occasion de signes cliniques ou d'un examen opportuniste. Cette situation illustre l'écart entre les recommandations nationales et la réalité de terrain : le Plan National Cancer prévoit une structuration du dépistage, mais la déclinaison opérationnelle d'un dépistage ciblé pour les femmes à haut risque reste limitée. L'enjeu, dans notre contexte, est double : améliorer l'accessibilité et l'adhésion au dépistage organisé, et transformer l'information familiale, largement sous-exploitée, en un véritable levier de dépistage ciblé pour les apparentées à haut risque ^(31,33,34,45,106,107)

Indicateur	Notre série	Maghreb / Afrique du Nord	Europe / USA (Occident) <small>[100]</small>	Impact Pronostique
Âge < 40 ans	~20 % (1/5ème)	15 – 20 % <small>[13]</small>	~5 %	Ratio de 4/1. Nécessite une surveillance précoce et spécifique.
Âge < 35 ans	6,8 %	7,85 % <small>[92]</small>	< 2 %	Cohérence forte avec l'Est Algérien. Profil agressif.
Âge < 30 ans	1,7 % (16 cas)	Rare mais constant	Exceptionnel	Forte suspicion de mutations germinales (BRCA).
Hérédité (ATCD)	Significative	15 – 25 % <small>[6]</small>	5 – 10 %	Poids de l'agrégation familiale majeur en Algérie.
Profil Biologique	SBR III / Ki-67 ↑	Concordant	Moins agressif	Formes classiquement plus agressives et prolifératives.
Défis de prise en charge	Fertilité / Qualité de vie	En émergence	Standardisé	Onco-fertilité : un besoin urgent pour 20 % de la série.

Tableau 84 : Profil Épidémiologique de la "Femme Jeune" (Facteurs de Risque et Agressivité)

2.3. Délais de prise en charge

Dans notre étude, le délai médian de prise en charge est de 63 jours, avec une moyenne de 77,9 jours. Nos résultats montrent un décalage important par rapport aux recommandations internationales (EUSOMA, NCCN), qui préconisent un début de traitement dans les 30 jours suivant le diagnostic. Dans notre série, seules 16,5 % des patientes (soit les classes < 15 jours et 15-29 jours) bénéficient d'une prise en charge conforme à ces standards. Ce constat est malheureusement fréquent dans les pays en développement. La saturation des infrastructures et le manque de coordination entre le diagnostic (souvent privé) et le traitement (souvent public) étirent considérablement ces délais. Un retard supérieur à 12 semaines impacte significativement la survie globale et augmente le risque de progression de stade. En Algérie, plusieurs facteurs expliquant ces retards : l'encombrement des plateaux techniques (radiothérapie, chimiothérapie), les délais pour les bilans d'extension, l'absence de coordination entre les différents services et parfois les contraintes économiques liées au coût des examens pré-thérapeutiques. Le délai médian de 63 jours observé dans notre série est légèrement plus favorable que certaines données nationales rapportées par Benbrahim à Batna ou à Sétif, où les délais peuvent parfois excéder 4 mois dans le secteur public. Cependant, nos chiffres restent supérieurs à ceux rapportés pour l'ensemble de la région MENA, où les délais médians oscillent entre 45 et 60 jours dans les pays disposant de circuits de soins plus intégrés (92,124,125,128,129,130,131)

Indicateur de délai	Notre série (Médian/Moyenne)	Littérature Algérie [7,132]	Standards Internationaux [125]	Impact Pronostique
Diagnostic Traitement	Médian : 63 j (2 mois)	Estimé entre 45 et 90 jours selon les CAC	< 30 jours	Un délai de 63 jours augmente le risque de progression de stade (T2, T3).
Délai > 90 jours	28,4 %	Corrélation forte avec les stades métastatiques	< 5 % (Objectif qualité)	Près d'un tiers des patientes perdent des chances de guérison par l'attente.
Délai < 15 jours	2,7 %	Très rare	Idéal pour les formes agressives	Reflète les difficultés d'accès rapide au bloc ou à la chimio.
Délai Moyen	77,9 jours	Cohérent avec les surcharges des CAC	20 - 25 jours	La moyenne est tirée vers le haut par les extrêmes (364 jours).

Tableau 85 : Délai médian de notre série selon les données de survie et de parcours de soins

2.4. Latéralité de l'atteinte tumoral :

Dans notre série, le sein gauche est le plus fréquemment atteint (**51,5 %** des cas), contre **46,6 %** pour le sein droit. Cette distribution est quasiment identique à celle rapportée à Batna (**50 %** à gauche vs **47,9 %** à droite). À l'échelle internationale, cette asymétrie est documentée depuis plusieurs décennies : le sein gauche présente statistiquement un risque de cancer environ 5 à 10 % plus élevé que le sein droit. La bilatéralité d'emblée reste rare dans notre série, concernant seulement **1,8 %** des

patientes (17 cas sur 964). Ce résultat est en adéquation avec les données nationales de Benbrahim (2,1 %) et les séries d'Afrique du Nord et du Sud-Algérien, où les taux de cancers bilatéraux synchrones oscillent entre 1 et 3 %. Dans la littérature mondiale, la bilatéralité est souvent corrélée à des facteurs de risque spécifiques, notamment les antécédents familiaux de cancer du sein et les mutations génétiques (BRCA1/2), ainsi qu'à l'histologie lobulaire. Compte tenu de la forte proportion de formes familiales dans notre étude (26,1 %), ces 17 cas de bilatéralité d'emblée constituent une population prioritaire pour une orientation vers une consultation d'oncogénétique (6,31-34, 92,130,165)

Localisation de la tumeur	Notre série	Batna	Algérie (Sétif, Oran, National)	Séries Internationales (Europe/USA)	Observation
Sein Gauche	51,5 %	50 %	50 % – 53 %	51 % – 52 %	Prédominance classique du côté gauche confirmée.
Sein Droit	46,6 %	47,9 %	45 % – 48 %	46 % – 48 %	Symétrie globale avec une légère sous-représentation du côté droit.
Bilatéralité (Synchrone)	1,8 % (17cas)	2,1%	1,5 % – 3 %	1 % – 3 %	Chiffre concordant avec les standards de bilatéralité d'emblée.

TABLEAU 86 : COMPARATIF STRUCTURE POUR L'ANALYSE DE LA LATERALITE DE LA TUMEUR DANS NOTRE SERIE.

3- Description de la maladie cancéreuse

3.1. Taille clinique au diagnostic

L'analyse de la distribution de la taille tumorale clinique est l'un des reflets les plus fidèles du niveau de sensibilisation et de l'efficacité du système de santé. Elle montre une fréquence des formes localisées (cT1-cT2) dans **64,7 %** des cas, dominées par le stade cT2 (**43,8 %**). Les formes localement avancées cT4 représentaient **21,9 %** des cas. Cependant, seulement **21%** des tumeurs étaient diagnostiquées au stade précoce cT1.

Ces résultats s'inscrivent dans la tendance observée en Algérie depuis quelques années, où le groupe **cT2** devient progressivement le plus fréquent au diagnostic. Cependant, la persistance d'un taux élevé de tumeur **cT4 (supérieur à 20 %)** montre que la tumeur est fréquemment localement avancée au diagnostic. Les séries issues de Sétif décrivaient historiquement des diagnostics plus avancés. Nos résultats semblent toutefois plus favorables que certaines séries plus anciennes rapportées à Annaba. (6,93,101,138)

La comparaison avec la région Maghreb et le Moyen-Orient (MENA) montre des similitudes. Les cancers du sein en Afrique du Nord se distinguent des pays occidentaux par des tumeurs plus volumineuses au diagnostic, en lien avec l'absence ou la faible couverture d'un dépistage organisé généralisé. Notre distribution était cohérente avec les travaux de Piñeros et al. et d'Al-Muftah, qui rapportent une prédominance des groupes avec taille tumorale intermédiaires (**cT2**) dans plusieurs pays MENA . Les stratégies de lutte contre le cancer du sein dans les pays du Maghreb ont été décrites comme en progression, mais encore inégalement déployées selon les régions et les structures. Ce qui confirme, une fois de plus, que le diagnostic du cancer du sein se fait encore à un stade tardif pour une proportion non négligeable de patientes (6,91,131,131,165)

Comparée à l'Afrique subsaharienne, les cas de notre série sont plus souvent diagnostiqués à des stades « localisés ». Dans plusieurs pays d'Afrique centrale et australe, les formes localement avancées et les formes métastatiques d'emblée sont plus fréquents. À l'inverse, dans les pays développés, les diagnostics à un stade précoce (dont T1) représentent une part beaucoup plus importante. Ces résultats

soulignent la nécessité de renforcer les stratégies de diagnostic précoce afin de réduire la taille tumorale au moment du diagnostic. L'examen clinique systématique des seins devrait être généralisé chez les femmes à risque élevé et chez toutes les femmes de plus de 45 ans, à l'occasion de consultations médicales de routine (médecine générale, gynécologie, consultations préventives). Cette approche permettrait d'augmenter la part des diagnostics précoces (stades cT1-cT2) et de diminuer la proportion de tumeurs localement avancées détectées ^(45,127,133-135,197)

Catégorie Tumorale (cT)	Notre série	Séries Algérie (Moyenne)	Pays avec Dépistage Organisé	Signification Clinique
T1 (≤ 2 cm)	21 %	10 – 18 % [93,15]	40 – 60 %	Détection précoce. Le taux de notre série est encourageant par rapport à la moyenne nationale.
T2 (> 2 cm, ≤ 5 cm)	43,8 %	40 – 50 %	30 – 35 %	Stade intermédiaire. C'est le stade pivot majoritaire en Algérie.
T3 (> 5 cm)	13,4 %	15 – 20 %	< 5 %	Début des formes localement avancées.
T4 (Paroi/Peau/Inflammatoire.)	21,9 %	20 – 30 %	< 5 %	Diagnostic tardif majeur. Formes graves et complexes.
Total (T3 + T4)	35,3 %	40 – 50 %	< 10 %	Reflet de la "perte de chance" par retard diagnostic.

Tableau 87 : Comparatif du stade tumoral clinique (catégorie ct) au diagnostic

3. Atteinte ganglionnaire clinique (cN) au diagnostic

L'envahissement ganglionnaire est l'un des facteurs pronostics les plus puissants : il dicte souvent la décision de la chimiothérapie et l'étendue du curage chirurgical.

L'état ganglionnaire clinique (cN) au moment du diagnostic est un facteur pronostique majeur du cancer du sein. Dans notre série, la distribution était presque équilibrée entre les patientes n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire clinique (**cN0**) (**52,6 %**) et celles présentant une atteinte ganglionnaire clinique (**cN+**) (**47,4 %**). Parmi les formes cN+, le stade **cN1** prédominait (**33,5 %**), tandis que les cas avec envahissement ganglionnaire massif ou important (**cN2 et cN3**) concernaient dans 13,9 % des patientes. Ce taux élevé d'envahissement ganglionnaire clinique confirmait une présentation encore tardive de la maladie dans notre population. L'atteinte lymphatique était étroitement liée au volume tumoral, et la majorité des patientes étaient classées cT2 à cT4 au diagnostic. Nos résultats étaient cohérents avec les données algériennes disponibles, notamment celles issues de la série de Sétif, qui décrivaient une proportion importante de patientes diagnostiquées à un stade avec extension ganglionnaire de la maladie. À l'échelle nord-africaine, cette fréquence élevée des cN+ était régulièrement rapportée, avec un rôle majeur du retard diagnostique dans la survenue d'adénopathies cliniquement palpables. ^(6, 46,47,55,91,93,94)

L'analyse de Piñeros Piñeros et al sur les registres de la région MENA situait l'Algérie dans une zone intermédiaire : l'atteinte axillaire clinique était fréquente, mais moins importante que dans certains pays où le stade métastatique d'emblée était plus fréquent. ⁽¹³¹⁾

Le contraste avec les pays à haut niveau de ressources restait marqué : dans les séries bénéficiant d'un dépistage organisé, le taux de cN0 dépassait souvent 75–80 %. À l'inverse, dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne, l'absence de dépistage et les barrières d'accès aux soins étaient associées à des taux de cN+ très élevés, avec davantage de cas avec atteinte ganglionnaire massive N2–N3. L'évaluation du statut ganglionnaire clinique dans notre série montre qu'environ une patiente sur deux (**47,4 %**) présente une atteinte suspecte d'emblée. Ce taux de 'N positive', bien que légèrement inférieur aux moyennes historiques nationales, reste préoccupant par rapport aux séries internationales où la détection précoce maintient l'atteinte lymphatique en dessous de 30 %. Le stade cN1 (**33,5 %**) prédomine largement, ce qui

reflète un cancer en phase de dissémination active. Ces résultats suggèrent une prévalence importante de patientes nécessitant des traitements lourds (curage axillaire, radiothérapie ganglionnaire) et confirment que l'invasion lymphatique axillaire demeure le compagnon inévitable d'un diagnostic reposant encore trop souvent sur l'examen clinique plutôt que sur le dépistage infraclinique (6,76,184,186,196-198)

Statut Ganglionnaire (cN)	Notre série	Séries Algérie (92,93,191)	Standards Internationaux (164,184)	Impact Pronostique et Thérapeutique
cN0 (Cliniquement négatif)	52,6 %	40 % – 50 %	70 % – 80 %	Pronostic favorable ; éligibilité théorique au ganglion sentinelle.
cN+ (Total Atteinte Ggl)	47,4 %	50 % – 60 %	20 % – 30 %	Marqueur de dissémination ; curage axillaire souvent requis.
cN1 (Mobilité conservée)	33,5 %	30 % – 35 %	15 % – 20 %	Stade le plus fréquent en zone de diagnostic clinique.
cN2 (Fixation ou Ggl Internes)	12,7 %	10 % – 15 %	< 5 %	Forme régionale avancée ; impact lourd sur la survie sans récurrence.
cN3 (Claviculaire ou Mam. Interne)	1,2 %	1 % – 5 %	< 1 %	Stade très avancé ; haut risque de métastases à distance.

Tableau 88 : Comparatif du statut ganglionnaire clinique (cN) au diagnostic.

3.3. La maladie métastatique au diagnostic (cM)

Dans notre série, la prévalence du cancer du sein métastatique d'emblée (stade IV synchrone) était de **8,2 %**. Ce résultat reflétait une situation intermédiaire. Bien que la majorité des patientes (**91,8 %**) ont été diagnostiquées aux stades locorégionaux (**91,8**

%), cette proportion de cancers métastatiques d'emblée reste préoccupante et reflète des retards diagnostiques qui auraient pu être évités par un dépistage plus précoce.

En Algérie, ce taux semblait inférieur à certaines estimations historiques rapportées dans des synthèses nationales, où le stade IV initial pouvait être plus élevé selon les périodes et les régions. Les registres et séries algériennes disponibles décrivaient une évolution progressive, mais avec une hétérogénéité géographique persistante (7,9,20,109,157)

Statut Métastatique	Notre série	Littérature Algérie (7,9,20,109,157)	Standards Pays Développés (USA/Europe)	Conséquences sur la Prise en Charge
cM0 (Maladie localisée/régionale)	91,8 %	85 % – 94 %	> 95 %	Intention curative (Chirurgie, Radiothérapie, Chimio).
cM1 (Métastatique d'emblée)	8,2 % (79 cas)	6 % – 15 %	< 5 % (Souvent 3-4 %) (96,184)	Intention palliative. Traitement systémique lourd.
Délai de Diagnostic	Médian 63 jours	Souvent corrélé aux délais longs	Très court (< 20 jours) (124,125)	Un retard de 63j favorise l'échappement métastatique.

Tableau 89 : Comparatif maladie métastatique d'emblée (CM1)

Au niveau international, dans les pays à haut revenu, l'incidence du stade IV d'emblée restait plus faible, généralement autour de 5–6 %. À l'inverse, dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne, les taux de cM1 au diagnostic pouvaient dépasser 20–30 %, en lien avec l'absence de dépistage et les obstacles à l'accès aux soins.^(133-135,163,197)

3.4. Répartition selon les stades TNM

Nos résultats montraient une relation étroite entre le volume tumoral clinique (cT), l'atteinte ganglionnaire (cN) et la dissémination métastatique (cM). Le risque de

métastase passait de **2,9 %** pour les tumeurs cT1–T2 à **17,9 %** pour les tumeurs cT3–T4. De même, l'envahissement ganglionnaire clinique (cN+) était associé à une fréquence plus élevée de cM1 (15,1 % vs 2,0 %).

Le sous-groupe le plus à risque (cT3–4 / cN+) présentait une fréquence de **24,5 %** de métastase d'emblée, alors que le stade IV était exceptionnel dans le sous-groupe cT1-2 / cN0 (1,3 %), qui était le plus fréquent. Cette stratification clinique initiale était utile pour guider la pertinence du bilan d'extension, en particulier dans les formes localement avancées, conformément aux recommandations internationales. ^(55,67,125)

Pays/Région	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Note sur le profil
Notre Étude	15,8%	41,5%	33,5%	8,2%	Profil intermédiaire
USA	~48%	~33%	~12%	~5-6%	Diagnostic précoce
Algérie	12,5%	40,2%	37,8%	9,5%	Prédominance Stades II-III
Sétif, Algérie	11%	38,0%	41%	10%	Données historiques (Sétif)
Sud Algérien	8,2%	35,4%	42,1%	14,3%	Diagnostic plus tardif (Sud)
Annaba	14,2%	43,6%	32,8%	9,4%	Proche de nos résultats
Maghreb	15%	40%	35%	10%	Profil "Nord-Africain" type

Tableau 90 : Comparatif de la distribution des stades

4- Profil histologique et immunohistochimique

4.1. Profil des types histologiques

Conformément aux données de la littérature mondiale, la morphologie histologique de notre série est largement dominée par le carcinome infiltrant de type non spécifique (CNOS/NST), représentant **84,6 %** des cas (n=816). Ce taux est légèrement supérieur

aux moyennes rapportées dans les pays développés, où il oscille généralement entre 70 % et 80 %. Cette prédominance du CNOS, souvent associé à des grades de Nottingham plus élevés et une présentation clinique plus symptomatique (masses palpables), est une caractéristique classique des séries de pays en transition sanitaire où le diagnostic est souvent clinique ^(55,67,125).

Dans notre étude, le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente 5,5 % de l'effectif (n=53). Ce résultat est notable car il s'avère nettement inférieur aux données des populations caucasiennes d'Europe et d'Amérique du Nord, où le CLI constitue 10 % à 15 % des carcinomes mammaires. Cette disparité pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs. Le CLI est fortement associé à l'utilisation prolongée des traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause dans les pays occidentaux. La moindre prévalence du CLI en Algérie pourrait refléter une exposition différente à ces facteurs de risque. Par ailleurs le CLI est réputé pour sa présentation clinique et radiologique subtile, rendant son diagnostic plus difficile en l'absence de programmes de dépistage mammographique de haute sensibilité. Dans notre contexte de diagnostic majoritairement clinique (prédominance du stade cT2), les carcinomes canaux (NST) plus précoces dans leur expression de masse prévalent largement ^(49,55)

Ces tendances sont en adéquation avec les données algériennes : les thèses de CAID et de Nait ont rapporté des taux de CNOS variant entre 82 % et 88 %, et à Sétif, on observe une distribution similaire, confirmant la stabilité de ce profil morphologique à l'échelle nationale. À l'échelle maghrébine, la méta-analyse pour l'Afrique du Nord souligne cette prédominance écrasante du type non spécifique. Le profil morphologique au Maghreb semble moins diversifié que celui rencontré dans les pays du Nord de la Méditerranée, possiblement en raison d'un âge au diagnostic plus jeune. Enfin, en Afrique et région MENA, le fardeau des types histologiques agressifs reste un sujet de préoccupation : si le CNOS prédomine partout, le carcinome métaplasique (**0,9 %** dans notre série) est plus fréquemment rapporté dans les séries d'Afrique subsaharienne, souvent associé à des phénotypes triple négatifs très péjoratifs ^(6,13,56,90,91,93,105,137,139,198)

Type Histologique	Notre série	Algérie/Maghreb	International	Signification Clinique et Pronostique
CCI / NST (Canalaire)	80,3 %	78 % – 85 %	75 % – 80 %	Forme la plus commune. Potentiel métastatique variable selon le grade.
CLI (Lobulaire)	7,3 %	5 % – 9 %	10 % – 15 %	Plus fréquent chez les femmes âgées en Occident ; souvent multicentrique.
Papillaire	3,7 %	1 % – 2 %	< 1 % – 2 %	Notre taux est légèrement plus élevé que la moyenne.
Mucineux	2,6 %	2 % – 3 %	2 %	Souvent de meilleur pronostic ; associé aux patientes plus âgées.
Médullaire	0,4 %	< 1 %	< 1 %	Souvent associé aux mutations BRCA1 et aux Triple Négatifs.
Tubuleux	0,2 %	< 1 %	1 % – 2 %	Très bon pronostic ; souvent de petit grade (Grade 1).
Métaplasique	0,7 %	Rare	< 1 %	Forme agressive, souvent chimiorésistante.

Tableau 91 : Types histologiques (Classification OMS)

Les types histologiques rares et de bon pronostic demeureraient peu fréquents dans notre série, ne représentant que **2,9 %** de l'ensemble des cas : carcinome mucineux (2,1 %), cribriforme (0,5 %) et tubuleux (0,3 %). Cette rareté est conforme à la littérature mondiale. Cependant, leur faible proportion peut également être liée au fait que ces types sont souvent détectés au stade infra-clinique (stade T1) lors de dépistages systématiques, ce qui n'est pas le cas majoritaire dans notre population (seulement 21 % de T1).

Il convient également de noter la présence du carcinome micropapillaire (2,9 %). Ce type, bien que rare, est connu pour son agressivité marquée et envahissement ganglionnaire précoce, rejoignant nos observations avec un taux élevé d'envahissement ganglionnaire (cN+ de 47,4 %) dans notre série. ^(49,139-141)

4.2. Grade histopronostique et agressivité biologique

Le grade histopronostique d'Elston-Ellis (SBR modifié) constitue l'un des piliers de l'évaluation du potentiel évolutif du CS [13]. Dans notre série, le grade II de SBR était majoritaire (**55,6 %**), ce qui est conforme aux données des séries internationales [2,13]. Toutefois, la proportion significative de tumeurs de grade III de SBR (**34 %**) attire l'attention sur l'agressivité biologique relative de notre population. Au total, près de **90 %** des patientes présentent un grade II ou III au diagnostic. La rareté du grade I de SBR (**10,4 %**) est corrélée aux données cliniques précédemment analysées, en rapport avec l'agressivité tumorale, notamment la prédominance des stades cT2 et l'envahissement ganglionnaire (cN+ de 47,4 %), les grades élevés étant souvent associés à des tumeurs plus volumineuses et lymphophiles ^(50,55)

Nos résultats (**34 %** de SBR III) s'alignent étroitement avec les travaux nationaux : à Sétif, les registres indiquent que le grade III oscille généralement entre 30 % et 38 % dans l'Est algérien. Selon CAID, il existe une forte prévalence des grades élevés, possiblement liée à un âge jeune au diagnostic et à des caractéristiques biologiques intrinsèques plus agressives ^(90,93,105)

Les CS en Afrique du Nord présentent souvent un phénotype plus péjoratif au diagnostic. Comparativement aux séries européennes du pourtour méditerranéen, les séries maghrébines rapportent moins de grades I (généralement < 15 %), ce qui témoigne d'une maladie plus agressive ^(6,91, 164,165,169)

Dans les pays à haut revenu, le taux de grade I est sensiblement plus élevé dans les populations bénéficiant d'un dépistage mammographique organisé, atteignant souvent 20 à 25 %. Le dépistage détecte en effet des carcinomes de croissance lente qui sont par nature plus souvent de grade I. En Algérie, le retard au diagnostic ne permet pas d'identifier ces tumeurs de bas grade avant qu'elles n'évoluent ou ne deviennent cliniquement palpables ou métastatiques ^(41,42,141,180,184)

Contexte / Région	Grade I (%)	Grade II (%)	Grade III (%)	Profil Biologique
Notre Étude	10,4%	55,6%	34%	Agressivité marquée
Est Algérien (90,93,105)	~12%	50-58%	30 - 38%	Convergence nationale
Algérie Femmes jeunes ⁽¹⁰⁶⁾	< 10%	45-50%	> 40%	Très agressif (lié à l'âge)
Maghreb ^(6,91, 164,165,169)	< 15%	50-55%	30-35%	Phénotype "péjoratif"
USA ^(41,42,141,180,184)	20 - 25%	45-50%	25-30%	Diagnostic précoce (G I)
Référence historique (UK) *	18,7%	33,5%	47,8%*	Série princeps (biais ancien)

*Note : Dans la série originale d'Elston (1991), le taux de Grade III était élevé car elle incluait de nombreuses tumeurs localement avancées avant l'ère du dépistage généralisé

Tableau 92 : Comparatif de la Distribution du Grade Histologique (SBR)

4.3. Récepteurs hormonaux (ER/PR) : complétude, distribution et discordances

L'évaluation du statut hormonal par immunohistochimie (IHC), standardisée par le score d'Allred, constitue une étape incontournable du bilan pronostique et prédictif. Dans notre série, le statut ER était renseigné chez 93,2 % des patientes, témoignant d'une excellente qualité de prise en charge anatomo-pathologique dans notre circuit de soins, dépassant les taux de complétude rapportés dans certaines séries algériennes plus anciennes]. Le taux de tumeurs ER positives (**77,2 %**) dans notre série est globalement superposable aux standards internationaux. Les statistiques mondiales de 2025 indiquent que les tumeurs hormonodépendantes représentent environ 75 à 80 % des nouveaux diagnostics. Ce résultat confirme que la majorité des cancers du sein en Algérie appartiennent au groupe des carcinomes dits « luminal-like

», pour lesquels l'hormonothérapie reste le pilier du traitement que ce soit en situation précoce que métastatique. Nos résultats concordent avec les travaux de données de survie du CS en Algérie présentait des taux d'ER+ oscillant entre 65 % et 75 % (51,55,86,105,142,148,168)

Région / Contexte	ER+ (%)	PR+ (%)	Phénotype ER+/PR-	Commentaire Expertise
Notre Étude	77,2 %	61,0 %	16,2 %	Profil standard "Luminal"
USA [55,81].	80 %	65-70 %	10-15 %	Standard de référence (Dépistage)
Algérie [105,137–138].	71,4 %	58,2 %	13,2 %	Proche de nos résultats
Sétif [90,93].	65-70 %	55 %	~15 %	Taux ER historiquement plus bas
Constantine, [18]	74 %	60 %	14 %	Très similaire à notre série
Maghreb [91,13].	72 %	62 %	10 %	Profil stable en zone Maghreb
Femmes jeunes [99,104].	62 %	54 %	8 %	Moins d'ER+ chez les jeunes

Tableau 93 : Comparatif du statut hormonal (ER / PR)

Le taux de positivité pour les RP est plus faible (**61 %**) que celui des ER. Cet écart de 16,2 % entre la positivité ER et PR est une donnée classique de la biologie mammaire. En effet, l'expression des PR est induite par la voie de signalisation des œstrogènes ; une tumeur ER+/PR- traduit souvent une altération des mécanismes de régulation hormonale, une plus grande instabilité génomique ou un grade plus élevé. Dans la littérature, le phénotype ER+/PR- est associé à une moins bonne réponse à l'hormonothérapie isolée et à un risque de récurrence plus élevé que le profil double positif. Ce constat rejoint nos résultats sur l'agressivité tumorale de la série, marquée par une proportion significative de grade III (34 %) et un envahissement ganglionnaire fréquent. (55,81,143,144,148,150)

Une observation cruciale de notre étude concerne les **6,8 %** de données manquantes, ces absences de statut ER/PR concernent des patientes opérées d'emblée sans étude IHC sur la biopsie initiale. Cette pratique révèle un point important du parcours de soins algérien : l'accès direct à la chirurgie, parfois hors Centre Anti-Cancer, avant une consultation oncologique spécialisée. Cependant, la systématisation de la biopsie pré-opératoire avec IHC est fondamentale, car elle conditionne non seulement les indications de chimiothérapie néoadjuvante mais permet également d'assurer une évaluation biologique fidèle avant tout traitement ^(81,148).

Contexte / Région	Données IHC manquantes (%)	Pratique Diagnostique Dominante	Impact sur le Parcours
ESMO [68]	< 1 %	Biopsie au pistolet (Core Biopsy) systématisée	Traitement personnalisé dès J0
CAC Sétif [130]	5 - 10 %	Parcours fragmenté (Secteur privé/public)	Délais de prise en charge allongés
Algérie [19]	12 - 15 %	Hétérogénéité des plateaux d'Anapath	Sous-estimation des sous-types
Annaba [102]	~18 %*	Pratique historique (Exérèse-biopsie)	Qualité pré-analytique variable
Plan National Cancer ^[45]	Cible : 0 %	Centralisation vers les CAC	Standardisation des protocoles

Tableau 94 : Complétude du Bilan IHC et Pratiques Diagnostiques

4.4. Phénotypes hormonaux particuliers : ER–/PR+ et RH « Low »

Dans notre série, le profil ER–/PR+ est rare, ce qui correspond aux données de la littérature mondiale, où ce phénotype ne concerne que 1 % à 4 % des cancers du sein. De nombreux auteurs suggèrent qu'il s'agirait d'un artefact technique. Cependant, les analyses de transcriptomique ont confirmé l'existence réelle d'un groupe moléculaire possédant des niveaux de transcrit PR sans ER détectable, souvent rattaché aux types Basal-like ou Luminal B agressif

Sur le plan pronostique, les tumeurs ER–/PR+ se distinguent nettement des formes double-positives. Comme le souligne le consensus de St Gallen 2019, ces tumeurs présentent des caractéristiques clinicopathologiques plus agressives : elles sont souvent associées à des grades SBR élevés (II et III) et à des tailles tumorales plus importantes au diagnostic. Dans notre contexte algérien, où le grade III concerne 34 % des patientes, l'identification de ce phénotype rare est primordiale. Les travaux de sur la classification moléculaire au CHU de Constantine rappellent que le profil ER–/PR+ affiche une survie globale et une survie sans récurrence significativement inférieures au profil ER+/PR+

Le management de ces patientes suit généralement les recommandations internationales (ASCO/NCCN) qui préconisent, malgré la négativité des ER, de proposer une hormonothérapie dès lors que l'expression des PR est $\geq 1\%$ (score d'Allred ≥ 3). Cependant, la réponse clinique au tamoxifène dans ce sous-groupe est souvent modeste, poussant les oncologues à intensifier les traitements adjuvants par une chimiothérapie plus précoce ou plus robuste. Ce paradoxe histologique souligne que l'absence des récepteurs ER pourrait être un marqueur d'échappement thérapeutique précoce, nécessitant une surveillance accrue des patientes après la chirurgie initiale.⁽¹⁴⁶⁻¹⁵⁰⁾

Depuis les recommandations de l'ASCO/CAP de 2020, une nouvelle catégorie a été formalisée : les tumeurs ER Low-Positive (1–10 % de cellules marquées). Dans le système d'Allred, une tumeur « Low » correspond généralement à un score de 3 (souvent une intensité de 1 + une proportion de 2, soit $< 10\%$ des cellules) [17,18]. Si notre série classe ces scores de 3 parmi les positifs (77,2 %), elle inclut potentiellement

une proportion de patientes dont le comportement tumoral diffère radicalement des profils « Luminal » classiques.

Paramètre	Notre série	Littérature Mondiale	Références Algérie	Signification Biologique
Prévalence	3,4 % (30 cas)	1 % – 4 %	~2,5 %	Profil rare mais biologiquement validé.
Origine probable	Profil Luminal B ou Basaloïde	Artefact IHC ou variant moléculaire	Artefact de fixation (ischémie froide)	Nécessite une standardisation de la fixation tissulaire.
Agressivité	Forte (Grade II/III fréquent)	Élevée (Similaire au Triple Négatif)	Survie globale inférieure à ER+/PR+	Tumeur à fort pouvoir prolifératif.
Réponse Tamoxifène	Souvent modeste / faible	Très hétérogène (≤ 5-10 %)	Limitée par l'absence de récepteur ER	L'hormonothérapie est prescrite mais l'efficacité est douteuse.

Tableau 95 : Le Phénotype Rare et Discordant (ER– / PR+)

La littérature internationale, notamment les travaux fondateurs de Perou et Sørlie, démontre que les tumeurs exprimant faiblement les RH (1–10 %) ont un profil génomique qui se rapproche davantage des tumeurs Triple Négatives (TNBC) ou Basal-like que des tumeurs luminales. Ces tumeurs présentent souvent un grade SBR III plus fréquent et un index mitotique (Ki-67) plus élevé. Dans notre étude, la présence de 34 % de grade III et de 47,4 % d'envahissement ganglionnaire pourrait être en partie alimentée par ce sous-groupe RH « Low » au comportement agressif. L'analyse des tumeurs RH « Low » (faiblement positives) est cruciale : elle représente une « zone grise » biologique et clinique entre les tumeurs franchement positives et les tumeurs triples négatives. Bien que notre étude utilise principalement le score d'Allred

(≥ 3 pour la positivité), l'absence de données précises sur le pourcentage exact d'expression mérite d'être discutée comme un enjeu de précision diagnostique et thérapeutique. (51,138,146-150, 161)

Caractéristiques	Luminal Classique (ER > 10 %)	RH Low-Positive (ER 1-10 %)	Triple Négatif (TNBC)	Situation dans notre série
Score d'Allred (IHC)	5 à 8	Généralement 3	0 ou 2	Classé comme "Positif" (77,2 %) selon notre seuil (Allred ≥ 3).
Signature Génomique	Luminale A ou B	Basaloïde / Basal-like	Basaloïde / Basal-like	34 % de Grade III (corrélation probable avec les profils basaloïdes).
Agressivité (SBR)	I ou II (souvent)	SBR III prédominant	SBR III prédominant	Forte prédominance de Haut Grade (89,6 % de G II+III).
Bénéfice Hormonothérapie	Majeur et indispensable	Marginal / Faible	Nul	Risque de "surestimation" du bénéfice hormonal chez les RH-Low.
Sensibilité Chimiothérapie	Modérée	Très élevée	Très élevée	Justifie la chimio même si le statut est dit "hormonodépendant".
Risque Technique (Algérie)	Stable	Faux-Low (Dû à l'ischémie froide)	Risque de Faux-Négatif	Problématique de la fixation (1-10 % vs vraie perte d'antigénicité).

Tableau 96 : comparatif des tumeurs RH Low-Positive à la frontière des deux grands mondes moléculaires (Luminal vs Basal-like).

La distinction entre une « vraie » tumeur Low-Positive et une tumeur « faussement » Low (artificiellement affaiblie) est un défi majeur en Algérie. Comme souligné dans le contexte nord-africain, des facteurs tels que le temps d'ischémie froide ou une fixation au formol non standardisée dans certaines structures peuvent dégrader l'expression protéique : une tumeur initialement fortement positive peut ainsi apparaître comme « Low » sur la biopsie. Le recours exclusif au score d'Allred, bien qu'efficace, peut masquer la distinction entre une expression à 1 % et à 10 %, alors que cette nuance est fondamentale pour prédire le bénéfice réel de l'hormonothérapie. Selon les recommandations ESMO et ASCO/CAP, il est suggéré d'administrer une hormonothérapie aux patientes ER Low (1–10 %), tout en sachant que le bénéfice est marginal. En Algérie, le management rapporté dans les thèses locales tend souvent vers une intensification par chimiothérapie adjuvante pour ces cas, compte tenu de leur risque de récurrence élevé. Bien que notre étude valide une forte hormonodépendance de la série (77,2 % ER+), l'interprétation du score d'Allred à la valeur seuil de 3 pose la question du sous-groupe RH "Low-Positive" (1–10 %). La littérature internationale souligne que ces tumeurs présentent une signature moléculaire basaloïde et un pronostic plus réservé que les tumeurs lumorales classiques. En l'absence de quantification précise en pourcentage dans notre série, il est probable que certaines patientes classées positives présentent une sensibilité limitée à l'hormonothérapie. Ce constat, couplé à la prédominance de grades élevés dans notre population (34 % SBR III), plaide pour une vigilance particulière et une éventuelle intensification thérapeutique pour les tumeurs affichant un faible score d'Allred. L'optimisation des conditions pré-analytiques reste le levier principal pour distinguer les véritables expressions faibles des faux-négatifs liés à la fixation (54,55,142,150,151,166,167)

4.5. Statut HER2

La surexpression du récepteur HER2 était un biomarqueur essentiel conditionnant l'accès aux thérapies ciblées. Dans notre série, le taux de positivité HER2 présente une variabilité annuelle (**8,4 % à 15,9 %**), et globalement ces chiffres s'inscrivent dans la fourchette basse des données épidémiologiques mondiales et régionales. À l'échelle globale, les cancers du sein HER2-positifs représentent environ 15 % à 20 % des cas. Nos résultats, souvent inférieurs à 15,9 %, suggèrent une proportion de sous-type «

HER2 enrichi » légèrement plus faible que dans les séries caucasiennes. Dans la région, les études locales montrent des résultats hétérogènes : la série d'Alger-Douera a rapporté un taux voisin de 15 %, tandis que certaines séries hospitalières spécialisées ont rapporté des taux plus élevés ; notre série semble plus proche du profil maghrébin classique autour de 15–18 %. La comparaison avec l'Afrique subsaharienne montre des taux parfois plus élevés, situant l'Algérie dans un profil intermédiaire.

Concernant les cas équivoques, l'utilisation de l'hybridation in situ (FISH/ISH) pour confirmer les scores immunohistochimiques 2+ est le « gold standard » recommandé par l'ASCO/CAP. Dans notre étude, 33,9 % (19/56) des analyses FISH exploitables se sont révélées positives. Ce taux d'amplification est relativement élevé par rapport aux standards internationaux, où seulement 10 % à 25 % des scores IHC 2+ sont généralement positifs en ISH. Une telle proportion suggère soit une sélection stricte des cas envoyés en FISH, soit une tendance locale à la sous-évaluation des intensités de marquage en IHC, ce qui souligne l'importance de la FISH dans notre système de santé pour éviter toute perte de chance thérapeutique. ⁽¹²⁹⁻¹³³⁾

La complétude du statut HER2 est altérée par la réalisation de chirurgies d'emblée sans évaluation biologique complète sur la biopsie initiale. Cette problématique met en lumière une rupture du parcours de soins idéal en Algérie : la généralisation de l'IHC systématique (RH et HER2) sur le matériel biopsique est fondamentale. L'absence de ces données en pré-opératoire prive les patients du bénéfice d'une éventuelle chimiothérapie néoadjuvante couplée à un double blocage anti-HER2, aujourd'hui recommandé pour optimiser la réponse histologique complète, qui est un marqueur pronostic majeur des tumeurs agressives. Enfin, la fluctuation annuelle de la prévalence HER2 peut refléter des contraintes de phase pré-analytique (qualité de la fixation, temps d'ischémie froide), particulièrement sensibles en Algérie, et des variations d'accès aux réactifs ou à la FISH. ⁽¹³⁴⁻¹³⁸⁾

Paramètre Évalué	Notre série	Algérie / Maghreb	International (129-133)	Impact Clinique
Positivité HER2	8,4 % à 15,9 %	15 % – 18 %	15 % – 20 %	Suggère un profil "HER2-enrichi" moins fréquent ou une sensibilité IHC à optimiser.
Fluctuation Annuelle	Importante	Non documentée en routine	Stable < 2-3 % de variation	Reflet des contraintes logistiques (réactifs) et de la fixation tissulaire variable
Confirmation FISH (IHC 2+)	33,9 % d'amplification	20 % – 28 %	10 % – 25 %	Taux très élevé. Indique une probable sous-évaluation des scores 3+ ou une sélection stricte des FISH.
FISH exploitables	19 / 56 cas	Souvent limité par l'accès	Requis pour 100% des IHC 2+	Indispensable. Sans FISH, 1/3 des patientes amplifiées perdraient une chance de traitement ciblé.
Pratiques chirurgicales	Chirurgie d'emblée (sans IHC)	Problématique nationale récurrente	< 1-2 % (Sauf urgences)	Perte de chance. Impossible d'initier un traitement néoadjuvant (Trastuzumab) indispensable [33]

Tableau 97 : Comparatif : Statut HER2 et confirmation moléculaire

4.6. Emergence du phénotype HER2-low

Dans les essais cliniques ayant évalué les ADC anti-HER2 chez les tumeurs dites HER2-low (notamment DESTINY-Breast04), le phénotype HER2-low correspond aux tumeurs IHC 1+ ou IHC 2+ avec ISH/FISH négative. Les recommandations ASCO/CAP 2023 insistent sur la reproductibilité de la distinction IHC 0 versus 1+, tout en ne recommandant pas à elles seules une nouvelle catégorie interprétative HER2-low comme statut prédictif autonome.

L'identification du phénotype **HER2-low** (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) représente une évolution majeure en oncologie mammaire, portée par les résultats de l'essai de phase III **DESTINY-Breast04** [69]. Traditionnellement classées comme HER2 négatives, ces tumeurs font désormais l'objet d'un intérêt croissant en raison de leur sensibilité aux nouveaux anticorps monoclonaux conjugués (ADC) tels que le Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)

Dans notre série, la prévalence du statut **HER2-low** s'élève à **32,1 %**. Bien que significative, cette proportion est inférieure aux données de la littérature internationale où le statut HER2-low concerne généralement entre **45 % et 55 %** de l'ensemble des cancers du sein

La reconnaissance du statut HER2-low revêt une importance particulière pour notre série, où la maladie métastatique d'emblée (M1) concerne **8,2 %** des patientes et culmine à **24,5 %** dans le groupe cT3-4/cN+. Identifier ces **32,1 %** de patientes HER2-low élargit considérablement les options de traitement des cancers précoces et métastatiques. En effet, pour les soins palliatifs en Algérie, l'accès à ces thérapies ciblées innovantes pour les profils HER2-low pourrait transformer la survie des patientes au stade métastatique, traditionnellement très réservée dans nos registres (52,152-156)

Dans notre série, le profil HER2 positif reste conforme aux données régionales, tandis que le groupe HER2-low constitue le double du groupe HER2-amplifié. Cette distribution est cohérente avec les observations d'Al Amri et al. (2025) sur le monde arabe, soulignant l'importance de cette sous-population dans les futures stratégies

thérapeutiques régionales. Notre étude estime la prévalence du phénotype HER2-low à **32,1 %** parmi les patientes dont le statut IHC a été détaillé. Bien qu'une fraction importante de la série demeure inclassable (35,3 %) par défaut de compte rendu numérique standardisé, cette émergence d'un groupe "intermédiaire" modifie profondément la lecture pronostique du cancer du sein en Algérie. Face au fardeau des cancers métastatiques (8,2 %), la distinction IHC 0 vs 1+ devient un enjeu crucial de santé publique. Elle impose une révision des pratiques de rédaction anatomo-pathologique et une maîtrise stricte de la phase pré-analytique, afin de garantir à un tiers de nos patientes l'accès aux nouveaux traitements (ADC) recommandés par l'ASCO et l'ESMO (152, 153,155-161)

Paramètre d'Analyse	Notre série	Mondiale [169,170,171]	Contexte Algérien (Djilat, [6, 102,130]	Impact Thérapeutique et Qualité
Prévalence HER2-low	32,1 % (sous-estimé)	45 % – 55 %	Historiquement ignoré car classé "Négatif"	Perte de chance pour l'accès aux ADC (T-DXd)
Précision du Scoring	35,3 % de données binaires (±)	Mandat ASCO/CAP : Score précis (0, 1+, 2+)	Reporting incomplet surtout hors CAC [1.25]	Empêche la distinction rétrospective 0 vs 1+
Profil HER2-0 (IHC 0)	53,9 % (surestimé?)	~35 % – 45 %	Suspicion de "Faux HER2-0" liée au froid tissulaire	La dégradation de l'antigène mime un score 0 au lieu d'un 1+
Facteurs de Biais	Chirurgie d'emblée / Rupture de parcours	Standardisation stricte pré-analytique	Ischémie froide et fixation non-optimale [5, 18]	Nécessité de requalifier les dossiers pour les stades métastatiques.
Référence Essai III		Gold Standard Mondial	Pivot de la transition	Ouvre de nouvelles perspectives pour 1/3 de notre série.

			algérienne vers les ADC	
--	--	--	----------------------------	--

Tableau 98 : Le Nouveau Paradigme HER2-low

4.7. Le Ki-67

L'index Ki-67 est un biomarqueur essentiel de la prolifération cellulaire, utilisé pour différencier les sous-types moléculaires et orienter les décisions de chimiothérapie adjuvante [30,20]. Dans notre étude, le Ki-67 est renseigné chez **99,5 %** des patientes (n=959), un taux exceptionnel de complétude. Cette généralisation de la mesure de la prolifération souligne une avancée majeure dans la standardisation anatomo-pathologique en Algérie. Comme rapporté par Ketit et Benahsene (2017), le Ki-67 est devenu le pivot de la classification moléculaire « approchée » par immunohistochimie au niveau national

La médiane du Ki-67 dans notre série s'établit à 25 % [14–48 %], avec 62,5 % des tumeurs dépassant le seuil de 20 %. Ce niveau de prolifération global est supérieur aux standards observés dans les pays occidentaux, où le diagnostic précoce par screening augmente la proportion de tumeurs de « basse prolifération ». Notre résultat est très proche des données rapportées à Sétif et dans le reste du Maghreb, où la maladie se caractérise par des index de croissance élevés dès le diagnostic. Ce profil hyperprolifératif est en cohérence directe avec nos résultats montrant une prévalence du grade III à 34 %.

Le point saillant de notre étude réside dans l'hétérogénéité du groupe RH+/HER2-. En utilisant le seuil consensuel de 20 % issu de St Gallen et du groupe international Ki67 : 44,3 % relèvent d'un profil Luminal A-like (Ki-67 < 20 %), tandis que 55,7 % relèvent d'un profil Luminal B-like HER2- (Ki-67 ≥ 20 %). Ce taux élevé de phénotype Luminal B au sein des formes RH+ est une signature épidémiologique forte de notre série et suggère que plus de la moitié des patientes RH+ relèvent d'une stratégie thérapeutique plus agressive (souvent chimiothérapie + hormonothérapie). Comme attendu, les tumeurs RH-/HER2- (triple négatif) et RH-/HER2+ (HER2-enrichi) présentent majoritairement un Ki-67 ≥ 20 %, confirmant le rôle du Ki-67 comme

marqueur de transition vers l'autonomie de croissance. Ces formes hautement prolifératives expliquent en partie la fréquence de l'envahissement ganglionnaire et le taux de métastase synchrone observés dans notre travail.

Dans le cadre actuel du système de santé algérien, où l'accès aux tests multigéniques reste restreint en raison de leur coût, le Ki-67 à 20 % sert de « surrogate marker » indispensable. Nos résultats valident ce choix stratégique : pour les 55,7 % de Luminal B identifiés par cet index, la chimiothérapie adjuvante s'impose comme une évidence clinique conformément aux recommandations (20,30,53,157-160)

Paramètre Bio-Clinique	Notre série	Algérie / Maghreb (20)	International [55]	Impact sur la Stratégie Thérapeutique
Taux de Complétude	99,5 % (Exceptionnel)	60% – 90% (Historique)	> 98 %	Marqueur d'une excellente standardisation locale de l'IHC.
Index Médian	25 % [14–48 %]	22% – 28%	12 % – 18 %	Profil hyperprolifératif lié au retard diagnostique et à l'âge.
Ki-67 > 20 % (série globale)	62,5 %	55% – 65%	25 % – 35 %	Plus de 6 patientes sur 10 ont une maladie à croissance rapide.

Tableau 99 : comparatif synthétique pour nos résultats sur le Ki-67

L'index Ki-67 et le grade histopronostique d'Elston-Ellis (SBR modifié) constituent les deux piliers de l'évaluation de la prolifération tumorale en routine clinique. Dans notre étude, la disponibilité du Ki-67 s'élève à **89,1 %**, une complétude qui témoigne d'une nette progression de la standardisation anatomo-pathologique dans les Centres Anti-Cancer (CAC) algériens par rapport aux séries de la décennie précédente, où ces données étaient souvent fragmentaires. La prédominance du Grade II au sein de notre série concorde avec les données épidémiologiques mondiales et régionales.

Cependant, l'apport du Ki-67, dont la médiane s'établit à 20 %, s'avère crucial pour affiner le pronostic de ce groupe hétérogène, permettant de distinguer les tumeurs de croissance lente de celles possédant un potentiel prolifératif élevé (20,30,53,157-162)

Le croisement entre le Ki-67 et le grade SBR met en évidence une corrélation biologique attendue mais complexe : Les tumeurs de Grade I sont quasi exclusivement associées à un Ki-67 < 20 %, reflétant une quiescence relative, tandis que le Grade III se caractérise par des index de prolifération élevés, atteignant souvent les quartiles supérieurs de notre distribution. Pour la zone grise du Grade II, le Ki-67 devient le marqueur de la décision thérapeutique pour ces patientes. Selon les consensus de St Gallen et les travaux de Dowsett et al, une tumeur de Grade II avec un Ki-67 > 20 % bascule vers un profil plus agressif (souvent de type Luminal B), justifiant fréquemment une intensification par chimiothérapie adjuvante. Dans notre série, la médiane se situant précisément à ce seuil critique (20 %), cela confirme que la moitié des patientes classées intermédiaire présente en réalité une dynamique de prolifération nécessitant une vigilance accrue (50,148,159-162)

Paramètre Bio-Clinique	Notre Série	Algérie [53, 173]	International [160]	Impact sur la Stratégie Thérapeutique
Luminal A-like (< 20%)	44,3 %	~45 %	~60 – 70 %	Pronostic favorable ; désescalade thérapeutique possible.
Luminal B-like (≥ 20%)	55,7 %	~50– 55%	~30 – 40 %	Majoritaire dans notre série. Indique un besoin fréquent de chimiothérapie.
Utilisation Stratégique	Surrogate Marker	Standard national	Combiné aux tests génomiques	Pallie l'absence de tests onéreux (Oncotype/MammaPrint).

Tableau 100 : Le Ki67 et la répartition RH+/HER2– Pivot décisionnel Chimiothérapie vs Hormonothérapie.

En l'absence de généralisation des signatures génomiques (Oncotype DX®, MammaPrint®) en Algérie pour des raisons de coût et d'organisation des soins [50, 75], le couple Ki67/SBR remplit une fonction capitale de test de substitution (surrogate marker). En Algérie, l'utilisation d'un seuil de 20 % pour le Ki-67 est le paramètre le plus discriminant pour prédire la sensibilité à la chimiothérapie dans les populations algériennes, particulièrement chez la femme jeune où les tumeurs sont souvent plus prolifératives (50, 75, 99, 100, 148, 159, 160)

Sous-type (Luminal HER2-)	Notre série	Références Algériennes (20)	International (148,160)	Impact sur la Stratégie Thérapeutique
Luminal A-like (Ki-67 < 20%)	44,3 %	45 % – 50 %	60 % – 70 %	Pronostic favorable. Éligible à l'hormonothérapie seule.
Luminal B-like / HER2- (Ki-67 ≥ 20%)	55,7 %	~50 % – 55 %	30 % – 40 %	Notre série Risque de récurrence élevé.
Index Ki-67 (Médiane)	25 %	~22 % – 28 %	12 % – 18 %	Marqueur décisionnel en Algérie.
Corrélation Grade III	34 % (Global)	Grade ↑; Ki- 67↑	Grade I-II dominants	Justifie l'intensification (ASCO 2025).
Corrélation Ganglions (cN+)	47,4 %	~50 %	20 % – 30 %	Le Ki-67 élevé corrèle avec l'invasion lymphophile
Cas Triple Négatif / HER2+	Ki-67 ≥ 20% (Q3 = 48%)	~50 % – 60 % (Médiane)	Idem (Profil basaloïde)	Agressivité extrême d'emblée.

Tableau 101 : Comparatif synthétique focalisé sur la stratification Luminal A / Luminal B et les corrélations d'agressivité

Nos résultats rejoignent les observations régionale où la moyenne des index de prolifération est souvent plus élevée qu'en Europe. Cette observation peut s'expliquer par une présentation plus tardive (stade T2-T4 majoritaire) ce qui favorise l'acquisition de phénotypes plus prolifératifs au cours de l'évolution de la maladie cancéreuse. Les statistiques internationales de 2025 soulignent que le dépistage systématique identifie plus de grades 1 avec un faible Ki-67. Le fait que notre médiane soit à 20 %, un chiffre supérieur aux médianes rapportées dans les programmes de screening occidentaux, renforce l'idée d'un cancer du sein plus agressif (6, 41, 48, 90, 138, 141, 144, 158).

Paramètre d'Analyse	Notre Série	Contexte Algérien (Sétif, Alger, Batna) [6,92,95]	Standards Internationaux [137, 144,158]	Signification Clinique et Pronostique
Complétude Ki-67	89,1 %	< 60-70 % séries historiques [19, 21]	> 95 % (Requis)	Progression majeure. Signe d'une standardisation réussie du diagnostic en Algérie.
Médiane Ki-67	20 %	~22 - 25 %	~12 - 15 %	Les tumeurs détectées cliniquement sont plus agressives
Grade II (Prédominance)	SBR II majoritaire	Concordant (~55-60 %)	Concordant (~50 %)	Nécessite du Ki-67 pour décision thérapeutique
Zone Grise (SBR II)	Médiane à 20 %	Element de decison	Seuil d'intensification	50% des Grade II ont un potentiel de croissance élevé
Substitution Génomique	Couple SBR / Ki-67	Surrogate Standard (Générique)	Test Oncotype DX® / MammaPrint®	Pallie l'absence de tests multigéniques

Lien avec le Stade	Corrélation T2-T4	Diagnostic tardif Maghrébin	Diagnostic T1 (Dépistage précoce)	Plus le stade est avancé, plus le Ki-67 est élevé.
---------------------------	--------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	--

Tableau 102 : Standardisation, prolifération et stratégie thérapeutique

La synergie entre le grade morphologique et l'index de prolifération Ki-67 guide l'utilisation des thérapeutiques modernes en Algérie, notamment pour l'introduction des inhibiteurs de CDK 4/6 ou des traitements systémiques pré et post-opératoires. Comme suggéré par les travaux de Gouasmia et Belarbi (2025), une analyse fine de ces paramètres prolifératifs corrélés à l'infiltration lymphocytaire (TILs) pourrait ouvrir la voie à des approches d'immuno-oncologie personnalisées (60, 61, 66, 84,85,148,159,160,162)

5- Prise en Charge thérapeutique

5.1. Chirurgie mammaire

La **mastectomie** est largement prédominante (**78,5 %** des cas), avec un ratio de près de 3,6 mastectomies pour 1 tumorectomie.

Région / Contexte	Mastectomie (%)	Chirurgie Conservatrice (%)	Ratio (M:T)	Facteur Déterminant
Notre étude	78,5 %	21,5 %	3,6 : 1	Taille tumorale élevée / Stades III
Sétif, [95]	75 - 82 %	18 - 25 %	~ 4 : 1	Diagnostic symptomatique (T2/T3)
Maghreb / Afrique du Nord [6]	70 - 80 %	20 - 30 %	~3,5 : 1	Profil "Nord-Africain" (LABC*)

USA ^[137]	30 - 35 %	65 - 70 %	0,5 : 1	Dépistage précoce (Stade I)
Annaba, [102]	81,0 %	19,0 %	4,2 : 1	Retard au diagnostic
USA [69]	35 %	65 %	-	Validation de la conservation

*LABC : Locally Advanced Breast Cancer (Cancer du sein localement avancé).

**HIC : High Income Countries (Pays à haut revenu).

Tableau 103 : Comparatif : Mastectomie vs chirurgie conservatrice

Nos résultats concordent avec les observations de l'Afrique du Nord, la taille tumorale au diagnostic indique souvent un traitement radical, malgré les progrès de la chimiothérapie néoadjuvante pour la désescalade chirurgicale. Ce profil s'oppose radicalement aux standards des pays occidentaux où la chirurgie conservatrice (tumorectomie) concerne plus de 60 à 70 % des cas grâce au diagnostic précoce ^(6, 15,30, 41, 55,59,60,67,70,71,91,165-167).

5.2. Prise en charge axillaire

Le curage axillaire (**36,9 %** de l'effectif global) représente l'écrasante majorité des gestes documentés. Avec **47,4 %** de patientes cN+ au diagnostic dans notre série, le curage reste le standard thérapeutique incontournable pour assurer le contrôle locorégional ^(66,67,168,169).

Région / Contexte	cN+ au diagnostic (%)	Curage Axillaire (ALND)	Ganglion Sentinelle (SLNB)	Discussion
Notre série	47,4 %	Prédominant (36,9% global)	Faible / Non documenté	Risque ganglionnaire élevé
Constantine, Algérie [169]	45 - 50 %	~ 85 % (post-op)	Émergent	Corrélation forte avec Grade III

Sétif	42,0 %	Très majoritaire	Limité aux Stades I	Profil "Est-Algérien" type
Standards	< 20 %	En forte diminution	Standard (80%+)	Désescalade axillaire (cN0)
USA	~ 15 %	Rare (si pN+ massif)	Systématique	Diagnostic infra-clinique
Sud Algérien	55,0 %	Systématique	Quasi absent	Retard au diagnostic majeur

Tableau 104 : Statut ganglionnaire et prise en charge axillaire

La technique du GS n'est documentée que chez **5,9 %** des patientes (n=57). Bien que faible, ce chiffre témoigne de l'introduction progressive de cette technique de désescalade chirurgicale axillaire à Tizi Ouzou. Cependant, l'application des recommandations internationales visant à limiter le curage après GS positif selon les critères d'**ACOSOG Z0011** reste complexe dans notre contexte de tumeurs localement avancées et hautement prolifératives ^(55, 73,74,75,169)

Région / Contexte	Taux de GS (%)	Éligibilité Théorique	Obstacles à la Généralisation
Notre etude	5,9 %	~ 50 % (patientes cN0)	Manque de traceurs / Profil agressif
Standards	> 80 %	Stades précoces (T1-T2)	Aucun (Standard de soin)
Sétif ^[95]	< 10 %	Faible (LABC majoritaires)	Disponibilité de la lymphoscintigraphie
Algérie ^[19]	5 - 12 %	Variable selon les centres	Équipement technique (Sonde gamma)

USA [75]	100 %*	Uniquement Conservation	Nécessite une Radiothérapie stricte
--------------------	--------	----------------------------	--

*Dans l'étude ACOSOG, le GS était le point d'entrée pour tester l'omission du curage.

TABLEAU 105 : COMPARATIF UTILISATION DU GANGLION SENTINELLE (GS)

Le tableau croisé montre une corrélation forte entre mastectomie et curage (237/256), mais révèle également que sur les 70 tumorectomies documentées, 40 ont tout de même eu un curage axillaire complet en raison d'une faible application de la technique du ganglion sentinelle dans les structures où ces patientes ont été opérées.

Selon les méta-analyses de l'EBCTCG, le contrôle axillaire par curage est déterminant pour réduire le risque de récurrence, particulièrement lorsque l'accès à la radiothérapie post-opératoire peut subir des délais d'attente prolongés. Le contraste entre le faible taux de ganglion sentinelle (5,9 %) et la réalité internationale souligne les efforts encore nécessaires pour promouvoir la désescalade chirurgicale en Algérie. Enfin, le taux important de données manquantes appelle à une unification urgente des dossiers cliniques entre les secteurs public et privé pour garantir une traçabilité oncologique rigoureuse, condition sine qua non d'une évaluation fidèle des taux de survie et de récurrence locorégionale (72-76,128,169,174,175)

Type de Chirurgie	Geste Axillaire (Notre Étude)	Taux de Curage (ALND)	Standard International (ESMO/ASCO)	Justification Contextuelle (Algérie)
Mastectomie (n=256)	Curage Axillaire	92,6 % (237/256)	Standard si cN+ ou pN+	Chirurgie radicale de nécessité (Stades II/III).
Tumorectomie (n=70)	Curage Axillaire	57,1 % (39/70)	Exceptionnel (normalement GS seul)	Sécurité face aux délais de Radiothérapie.

Tumorectomie (n=70)	Ganglion Sentinelle	~ 43 % (estimé)	Standard (Gold Standard)	Limité aux centres équipés (Sondes/Isotopes).
------------------------	------------------------	--------------------	-----------------------------	---

Tableau 106 : Corrélation chirurgie mammaire × geste axillaire

Un indicateur de qualité majeur dans la chirurgie du cancer du sein est le nombre de ganglions prélevés lors d'un curage axillaire. Les standards de l'AJCC (8ème édition) et les protocoles du College of American Pathologists (CAP) recommande un minimum de 10 ganglions examinés pour assurer une stadification axillaire fiable. Dans notre série, la médiane de 14 ganglions examinés (IQR 10–19) témoigne d'une excellente standardisation technique des curages axillaires ^(174,175)

Référence / Étude	Nombre de Ganglions (Médiane/Moy)	Statut de la Stadification	Analyse de la Qualité
Notre série	14 (IQR 10–19)	Fiable	Excellente standardisation
AJCC (8ème Ed) / CAP	Min 10	Seuil requis	Standard de validité pN
Sétif [95]	11 – 13	Acceptable	Amélioration constante
Algerie [15]	~ 12	Conforme	Moyenne nationale
International (ASCO/ESMO)	12 – 15	Gold Standard	Benchmark mondial

Tableau 107 : Comparatif qualité du curage axillaire (nombre de ganglions)

- **Prévalence de l'envahissement pN+**

Parmi les dossiers disposant d'un compte rendu de stadification (pTNM), le taux d'envahissement ganglionnaire pathologique s'élève à **37,7 %**. Le taux de concordance cN/pN est inférieur au taux d'envahissement clinique initial (**cN+ = 47,4 %**) observé dans notre série. Cet écart s'explique par l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante, recommandée pour les tumeurs cT2-cT4 dans notre série, qui permet un downstaging axillaire chez une proportion significative de patientes, améliorant ainsi le pronostic à long terme. Nos résultats concordent avec les travaux de Frimeche, qui soulignaient que plus du tiers des patientes opérées en Algérie présentent un envahissement axillaire microscopique. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés à Sétif ⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁸⁾

Région / Contexte	cN+ (Clinique)	pN+ (Pathologique)	Écart (Downstaging)	Analyse du Fardeau
Notre étude	47,4 %	37,7 %	- 9,7 %	Réponse à la chimio néoadjuvante
Constantine, [204]	~ 48 %	41 %	- 7 %	Fardeau axillaire persistant
Sétif, Algérie	42 %	35 %	- 7%	Concordance régionale Est
Méta-analyse [69]	-	Variable	pCR axillaire	pCR = facteur de survie
Maghreb [6]	45-50 %	38-40 %	- 5 à 10 %	Profil "Localement Avancé"
USA [139]	~ 15 %	~ 12,0 %	Négligeable	Maladie localisée (T1N0)

Tableau 108 : Comparatif Envahissement Ganglionnaire Pathologique (pN)

Le taux élevé d'atteinte ganglionnaire (47,4 % de cN+) est cohérent avec les caractéristiques histologiques de notre série : prédominance des grades II-III (89,6 %), index Ki-67 élevé, et fréquence importante de types histologiques et de sous-types moléculaires agressifs. Selon Mohammed et al, cet envahissement massif traduit un dépassement des barrières de défense lymphoïde par des cellules tumorales dotées d'un haut potentiel migratoire. Pour ces 37,7 % de patientes pN+, la radiothérapie de la paroi et des aires ganglionnaires ainsi que l'intensification thérapeutique systémique sont impératives pour réduire le risque de récurrence locorégionale

Le taux de 37,7 % de pN+ est inférieur aux séries de 2010 pour l'Afrique du Nord, où les taux d'atteinte ganglionnaire dépassaient souvent les 50 %. Cette baisse relative pourrait être le signe d'une meilleure efficacité des protocoles néoadjuvants récents utilisés en Algérie^(179,180)

Zone / Référence	Statut pN+ (Moyenne %)	Qualité Chirurgicale (Médiane N)	Profil de la Maladie
Notre Étude	37,7 %	14 ganglions	Transitionnelle (Amélioration)
USA ^[139]	< 25 %	N/A (SLNB dominant)	Infraclinique / Dépistage
Maghreb ^[6]	> 50 %	10 - 12 ganglions	Établie / Tardive
Fu et al. / Afrique S.S. ^[179]	60 - 70 %	Parfois < 10 (hétérogène)	Très avancée / Négligée
Sétif ^[95]	35 %	12 - 13 ganglions	Concordance régionale Est
AJCC 8th / CAP Standards	-	Minimum 10	Seuil de validité oncologique

Tableau 109 : Comparatif: Le Gradient Mondial de l'Atteinte Ganglionnaire (pN+)

Nos chiffres contrastent positivement avec ceux d'Afrique subsaharienne où les disparités diagnostiques conduisent à des taux de pN+ allant jusqu'à 60-70 %. Par rapport aux pays occidentaux pratiquant le dépistage mammographique de masse l'écart reste significatif. Dans ces pays, le stade nodal pN0 prédomine largement, souvent > 70 % grâce au diagnostic infraclinique, et permet une généralisation du ganglion sentinelle en évitant les curages inutiles. La médiane de 14 ganglions atteste que le curage axillaire reste la modalité dominante dans notre pratique. La transition vers une désescalade (ganglion sentinelle), bien qu'en cours (5,9 % des dossiers documentés), se heurte encore au stade d'envahissement tumoral mammaire et ganglionnaire réel de la maladie au diagnostic. Comme l'a montré l'essai ACOSOG Z0011, chez des patientes sélectionnées (cT1–T2 cN0, 1–2 ganglions sentinelles positifs) traitées par chirurgie conservatrice, irradiation mammaire et traitement systémique, l'omission du curage axillaire peut être oncologiquement sûre ; l'indication du curage se discute surtout en cas de charge ganglionnaire plus importante ou hors critères Z0011 (42,73,74,75,76,169,175)

5.3. Discussion des analyses croisées

• La Classification pTNM

L'analyse de la classification pathologique pTNM confirme que la majorité des tumeurs traitées opérées d'emblée dans nos centres mesurent entre 2 et 5 cm.

Contexte	pT1	pT2	pT3 /pT4	Analyse du profil
Notre Série	20-25%	46,7 %	~ 30 %	Taille intermédiaire à élevée
USA [139]	> 60 %	~ 25 %	< 10 %	Diagnostic infra-clinique

Algérie [19]	18,5 %	42,8 %	38,7 %	Concordance nationale
Sétif [95]	15 %	45 %	40 %	Profil "Est-Algérien"
Maghreb [6]	15 - 20 %	40 - 50 %	30 - 40 %	Diagnostic symptomatique
Annaba [102]	14 %	44 %	42 %	Retard au diagnostic

Tableau 110 : Distribution du stade pathologique (pT)

La proportion de stades pT4 opérés d'emblée, 19,1 % des stades pathologiques documentés constitue une observation préoccupante au regard des recommandations internationales (ESMO, ASCO). Ce chiffre révèle une hétérogénéité des pratiques et souligne l'urgence de systématiser la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) avant tout geste chirurgical. Pour ces formes localement avancées, la chimiothérapie néoadjuvante doit rester le standard absolu, la chirurgie d'emblée exposant les patientes à un risque élevé de résection incomplète et de récurrence précoce. Ce constat plaide pour une meilleure intégration des structures chirurgicales périphériques dans le réseau des Centres Anti-Cancer (CAC) algériens (55,63,64,65, 67, 109,186)

Le stade pT4, atteinte de la peau, de la paroi thoracique ou cancer inflammatoire ; définit le cancer localement avancé et indique une chimiothérapie néoadjuvante, or 19,1 % des patients pT4 ont été opérés d'emblée, ceci suggère une rupture de protocole. Ces 19,1 % correspondent souvent à des patientes opérées dans des structures de chirurgie générale où la RCP n'est pas systématique. Opérer un pT4 sans traitement préalable expose à un risque majeur de marges positives (R1 ou R2), car la peau ou le muscle sont déjà envahis. Par ailleurs, pour un stade pT4, seule la réponse histologique complète (pCR) après chimiothérapie garantit une survie prolongée.

La réunion de concertation pluridisciplinaire RCP est garant du respect des standards nationaux et internationaux et de la traçabilité du parcours de soin des patients comme le rappelle le Plan Cancer Algérie. (19,47,55,64-67,126,177,187)

Dans 37,7 % des cas, les ganglions sont envahis. Cette tendance est liée à une prolifération cellulaire rapide (Ki-67 à 25 %) et à des tumeurs souvent agressives (34 % de grade 3). Le diagnostic précis des stades pN2 ou pN3 confirme la qualité de l'intervention chirurgicale. Il permet surtout d'identifier les patientes les plus exposées à un risque de récurrence afin d'indiquer une radiothérapie adjuvante. (6, 30, 41, 42, 47, 67, 81, 91, 113, 138, 141, 148, 179, 184, 189,196).

Référence / Étude	Taux de pT4 (%)	Stratégie Standard (Recommandée)	Chirurgie d'emblée	Risque Associé
Notre Série	19,1 %	Chimiothérapie Néoadjuvante	Oui (Pratique observée)	Marges R1/R2, Récurrence précoce
ESMO (68)	< 5 %	Néoadjuvant Systématique	Exceptionnel	Non-conformité aux standards
Ladjeroud (180)	Variable	Néoadjuvant (Platines/Taxanes)	Déconseillée	Échec du contrôle local
Siegel et al. (2025)	< 2 %	Néoadjuvant + Thérapie Ciblée	Quasiment nulle	N/A (Diagnostic précoce)
Djilat (130)	15 - 20 %	Néoadjuvant (Circuit CAC)	Rare au sein du CAC	Lié au parcours hors-CAC

Tableau 111 : Comparatif : Prise en charge des Stades pT4

Région / Contexte	pN0 (Négatif)	pN1 (1-3 ganglions)	pN2 / pN3	Profil Axillaire
Notre Série	62,3 %	23,1 %	14,6 %	Prédominance pN0/pN1
USA (139)	> 75 %	~ 18 %	< 7%	Très précoce (pN0)
Algérie (15)	54 %	28 %	18 %	Fardeau intermédiaire
Sétif (95)	51 %	30 %	19 %	Concordance régionale
Constantine (204)	49 %	31 %	20 %	Fardeau plus élevé
Afrique S.S (212)	< 30 %	~ 30 %	> 40 %	Très avancé

Tableau 112 : Comparatif distribution du Statut pN

La distribution de nos cas diffère nettement de celle observée dans les pays où le dépistage par mammographie est généralisé. Dans ces régions, les tumeurs sont majoritairement détectées à un stade précoce (pT1 et pN0), représentant jusqu'à 70-80 % des diagnostics. Nos propres résultats, où prédominent les stades plus avancés (pT2 et pN+), sont en accord avec d'autres études menées dans notre région et la zone MENA. Il est crucial de disposer d'un classement pTNM complet pour planifier le traitement. En effet, Le stade pathologique final, combiné au profil moléculaire, dicte la stratégie thérapeutique adjuvante adaptée au risque individuelle ⁽¹⁸⁶⁾

Taux de pN+ (%)	Grade III (%)	Ki-67 Médian	Interprétation Biologique
37,7 %	34 %	25 %	Lymphophilie & Haute Prolifération
35 %	31 %	22 %	Concordance régionale Est

41 %	38 %	~ 24 %	Fardeau nodal historique élevé
38,5 %	35 %	-	Standard national algérien
> 50 %	~ 35 %	-	Évolution positive (baisse du pN+)
< 25 %	25 %	< 15 %	Maladie localisée / pN0 dominant

Tableau 113 : Comparatif fardeau ganglionnaire pathologique (pN1-pN2-pN3)

La stadification pathologique pTNM de notre série, bien qu'illustrée sur un échantillon réduit du fait de données manquantes, confirme une prévalence des tumeurs de taille intermédiaire (pT2) et d'un envahissement ganglionnaire significatif (pN+ 37,7 %).

5.4. Les traitements systémiques

5.4.1. Les stratégies thérapeutiques

La plupart des patients ont été opérés d'emblée. Notre étude montre plusieurs écarts importants. Par exemple, 5,6 % des patientes "triple négatif" n'ont pas reçu de traitement préopératoire. Au total, 37,7 % des femmes opérées d'emblée auraient dû bénéficier d'une chimiothérapie initiale. Cette situation entraîne un nombre trop élevé de mastectomies totales (26,6 %). Ces résultats prouvent une sous-utilisation de la stratégie néoadjuvante. Chaque cas doit être discuté avant toute opération. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont donc essentielles. Elles permettent de choisir le meilleur traitement et d'améliorer la survie des patients ^(126,189)

Contexte / Région	Données "Éligibilité CNA" Manquantes	Circuit Prédominant	Rôle de la RCP (Réunion Concertation)
--------------------------	---	----------------------------	--

Notre Étude	62,3 %	Chirurgie d'emblée	Souvent court-circuitée
Maghreb	15 - 25 %	Mixte (Public/Privé)	Pilier de l'unification des soins
CAC Sétif, (130)	10 - 15 %	Oncologie première	Systematique au sein du CAC
Algérie (15)	~ 30 %	Hétérogène	Variable selon les wilayas
International (68)	< 2 %	Biologie première	Obligatoire avant toute décision
Plan Cancer 2015-19	Cible : 0 %	Centralisation CAC	Axe prioritaire de développement

Tableau 114 : Comparatif qualité du bilan initial et parcours de soins

5.4.2. Stratégie néoadjuvante et de la réponse thérapeutique

Les patientes traitées en néoadjuvant (CNA) met en lumière l'utilisation de la chimiothérapie pour la réduction tumorale (*downstaging*) et la mesure de la sensibilité *in vivo* de la tumeur.

- **Profil clinique initial : Le CNA traitement des stades localement avancé**

Dans notre série, 280 patientes ont bénéficié d'une stratégie néoadjuvante. Le profil clinique initial confirme que cette modalité est principalement réservée aux formes localement avancées : **32,5 %** des patientes présentaient un stade cT3-cT4 et **35 %** étaient cN+.

Contexte / Région	cT3-cT4 (%)	cN+ (%)	Données cT/cN Manquantes	Objectif Principal
-------------------	-------------	---------	--------------------------	--------------------

Notre Étude	32,5 %	35 %	36,4 %	Downstaging / Inopérabilité
Sud Algérien (110)	> 45 %	> 55%	~ 20 %	Chirurgie de sauvetage
Algérie (190)	~ 40 %	~ 45%	< 10,0 %	Obtention de la pCR
International (68)	< 15%*	<20%*	< 1,0 %	Désescalade chirurgicale
CAC Sétif (130)	30-35%	40%	15,0 %	Standardisation du bilan

**Dans les pays à haut revenu, la CNA est de plus en plus prescrite pour de petites tumeurs (T1-T2) sur critères biologiques (Triple Négatifs) plutôt que sur la taille seule*

Tableau 115 : Comparatif profil des patientes en stratégie néoadjuvante

Conformément aux recommandations, la CNA est en Algérie le traitement de référence des tumeurs initialement inopérables d'emblée. Toutefois, elle est également utilisée pour des tumeurs relevant d'une chirurgie radicale où la CNA permet un downstaging pour un éventuel traitement conservateur. Cependant, l'absence de stade cT/cN pour **36,4 %** des dossiers néoadjuvants souligne une lacune dans les données pré-thérapeutiques, impactant la précision de l'évaluation de la réponse (64, 65,67,126,187)

- **Profil moléculaire : traitement CNA des phénotypes agressifs**

Le profil moléculaire des patientes traitées par CNA montre une forte représentation des sous-types agressifs: les **Triple Négatifs (20 %)** et les **HER2+ (32,9 % en incluant les Luminal B HER2+)**. Cette sélection est conforme aux consensus internationaux (St Gallen, ASCO) qui préconisent la CNA pour ces sous-types en raison de leur forte probabilité de réponse histologique complète (pCR). Néanmoins, nous notons une part importante de **Luminal A (22,1 %)** traitées par CNA. Ce choix, moins consensuel, explique la fréquence des formes localement avancées, inopérables chez des patientes jeunes, même si ces tumeurs sont moins chimio sensibles (13, 14,15,55,59,81,148,187)

- **Réponse histologique complète (pCR) : Un taux paradoxalement faible**

La pCR n'est retrouvée que dans **4,4 %** (2/45) des cas. Ce résultat est très en-dessous des données internationales où les taux de pCR atteignent 50 % pour les Triple Négatifs et les HER2+ sous double blocage.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette discordance dans notre série :

- Le stade initial **20 %** des patientes néoadjuvantes avaient des tumeurs très avancées au diagnostic, réduisant statistiquement la probabilité d'une clairance tumorale totale
- L'optimisation des doses et l'ajout de sels de platine pour les Triple Négatifs sont des leviers essentiels pour améliorer la pCR en Algérie

Population / Sous-type	Taux de pCR (%)	Protocoles Utilisés
Notre Étude (n=45)	4,4 %	Standard (Anthra/Taxanes)
Triple Négatifs (190)	35 - 55%	Anthra/Taxanes +/- Sels de Platine
Méta-analyse (59)	15 - 40%	Anthra + Taxanes +/- Sels de Platine
NeoSphere (218)	45,8 %	Docetaxel + Trastuzumab + Pertu
Luminal A / B (220)	6 - 15 %	Standard
Sétif (95)	8 - 12 %	Standard CAC

Tableau 116 : Comparatif taux de PCR (réponse histologique complète)

Hétérogénéité de réponse : Les classes **TANA/TANB** (réponses complètes ou presque complètes) concernent 76 patientes (29,8 % des cas Sataloff). Les Triple Négatifs montrent une distribution plus favorable vers la classe **TANB** (n=13).

À l'opposé, une proportion non négligeable de tumeurs présente une réponse faible ou nulle (Classes **TC/TD**), particulièrement dans le groupe Luminal (ex: 13 cas Luminal A en TCNC). Ce constat rejoint les observations sur le fardeau de tumeur résiduelle (*Residual Cancer Burden*), qui reste un puissant prédicteur de survie. Ce manque de données transversales témoigne de la difficulté d'intégrer les rapports d'immunohistochimie, souvent réalisés avant l'entrée au CAC, dans le suivi post-opératoire définitif.

L'amélioration du pronostic passera par une standardisation du compte rendu pathologique post-néoadjuvant et une sélection biologique plus rigoureuse, afin de transformer le traitement néoadjuvant d'un outil de réduction du volume tumoral, mammaire et ganglionnaire, en un outil de précision pronostique, permettant de sélectionner les patientes avec un risque résiduel élevé de rechute nécessitant un traitement de rattrapage et un suivi plus rigoureux [13–15,55,59,81,148,191].

	Sous-type	Réponse Majeure (TANA-B)	Réponse Faible/Nulle (TANC-D)	Signification Pronostique
Notre Étude	Global	29,8 %	~ 70 %	Hétérogénéité marquée
	Triple Négatifs	Plus favorable (TANB)	-	Haute chimio sensibilité
	Luminal A	Rare	Élevée (TCNC/D)	Résistance aux cytotoxiques
International (60)		35 - 45 %	20 - 30 %	Standard (Tumeurs T2)

TN (Algérie) (190)	~ 40 %	~ 25 %	Optimisation par Platines
CAC Sétif (130)	25 %	60 %	Réalité des stades III/IV
Luminal A (68)	< 10 %	> 80 %	Faible intérêt de la CNA

Tableau 117 : Comparatif Qualité de la Réponse Histologique (Sataloff)

6. Qualité des Données

6.1. Concordance IHC et hétérogénéité tumorale

Après double évaluation (pré et post-opératoire), nous observons un taux de **discordance des RH** de l'ordre de **8,5 %** (n=16). Ce taux est conforme aux données internationales, généralement comprises entre 5 et 15 %. Une discordance de **8,5 %** suggère que pour la vaste majorité des patientes, le matériel biopsique est un reflet fidèle du phénotype tumoral. ^(192,193)

Les 15 cas de perte d'expression (RH+ en pré vs RH- en post) pourraient être expliqués soit par l'effet thérapeutique de la chimiothérapie néoadjuvante induisant un remaniement du profil RH, soit l'hétérogénéité intra tumorale. Une partie des discordances peut également résulter de variations dans le temps de fixation au formol entre le centre de prélèvement biopsique et la pièce opératoire.

Région / Contexte	Taux de Discordance (%)	Phénomène Majoritaire	Cause Principale Identifiée
Notre Étude	8,5 %	Perte d'expression RH+ → RH-	CNA / Hétérogénéité / Fixation
ASCO/CAP (2023)	5 - 15 %	Variable	Standards pré-analytiques

Algérie ^[15]	~ 10,0 %	Perte d'expression	Pré-analytique (Fixation)
Maghreb ^[6]	8 - 12 %	RH+ → RH-	Délais d'acheminement des blocs
Niikura et al. (2012) (Méta- analyse)	8 - 10 %	RH+ → RH-	Effet de la Chimiothérapie
CAC Sétif ^[130]	7,0 %	-	Standardisation des biopsies

Tableau 118 : Comparatif discordance du statut RH (biopsie vs pièce opératoire)

6.2. Prise en Charge Thérapeutique des cancers précoces (stade I-III)

La répartition des modalités thérapeutiques dans notre série reflète une stratégie multimodale conforme aux recommandations internationales (ESMO/NCCN), adaptée au profil moléculaire et au stade d'extension de la maladie de chaque patient.

Modalité Thérapeutique	Notre série	Algérie / Maghreb	Pays développés	Commentaires
Hormonothérapie	78,9%	70–82% [15,30]	65–75% [29]	Reflète la prédominance des sous-types RH+
Chimiothérapie	48,7%	50–65% [21,27]	30–45% [36]	Taux élevé lié aux diagnostics tardifs (cT3-4)
Anti-HER2	14,3%	12–18% [15,16]	15–20% [29]	Alignement strict sur la prévalence HER2+

Modulateurs Osseux	18,3%	15–20% [29]	10–15% [37]	Utilisation importante (adjuvant & métastatique)
Soins de Support	10,5%	5–15% [21,23]	20–30% [38]	Recours aux G-CSF/EPO

Tableau 119 : Comparatif Modalités Thérapeutiques (tous stades confondus)

Avec **78,9 %** de recours à l'hormonothérapie, nos résultats confirment que la majorité des patientes présentent des tumeurs hormono-dépendantes. Ce taux est cohérent avec les travaux de Cherbal et al., qui rapportaient une prédominance du sous-type Luminal A (50,6 %) et Luminal B (19,7 %) en Algérie

Près de la moitié de nos patientes **48,7 %** ont reçu une chimiothérapie. Ceci est la conséquence directe du diagnostic tardif, **35 %** de cT3-4 dans notre étude et de l'absence d'utilisation des tests génomiques prédictifs pour les stades précoces (Oncotype DX) contrairement aux recommandations internationales car le taux d'utilisation de chimiothérapie adjuvante tend à diminuer pour les stades précoces dans les pays occidentaux. Le taux de **14,3 %** d'utilisation des anti-HER2 est en parfaite adéquation avec la prévalence du sous-type moléculaire HER2+ rapportée en Algérie **15-18 %** ^(57,109,179).

L'utilisation de l'acide zolédronique chez **18,3 %** des patientes démontre une intégration des recommandations Algériennes sur la protection osseuse, non seulement pour les métastases, mais aussi en adjuvant et dans la prévention contre l'ostéoporose induite par un traitement hormonal à base d'anti-aromatase. L'Algérie affiche un taux de prise en charge des complications osseuses bien supérieur à la moyenne du pays africains ⁽¹⁹⁰⁾

Le recours aux facteurs de croissance (**10,5 %**) semble modéré par rapport au taux de chimiothérapie. Cela traduit une utilisation ciblée en prophylaxie secondaire après une neutropénie plutôt qu'en prophylaxie primaire systématique. À l'échelle mondiale, l'utilisation de G-CSF est plus fréquente, environ 25 % des cas, pour maintenir l'intensité de dose des protocoles de chimiothérapie ⁽¹⁹³⁾

Profil Biologique Présumé	Association Thérapeutique	Notre série (%)	Littérature (Algérie/MENA) (%)	Standard International (ESMO/ASCO)
Luminal A / Bas risque	Hormonothérapie seule	38,9%	35–45% (15,21)	Gold standard pour RH+ post-ménopausée (38)
Luminal B / Haut risque	Chimio + Hormonothérapie	30,5%	25–35% (30,36)	Recommandé si âge jeune, N+, ou Ki67 élevé (36,39)
Triple Négatif	Chimiothérapie seule	13,1%	12–20% (16,17)	Seule option systémique validée pour TNBC (32)
HER2+ (tous RH)	Associations Anti-HER2	14,4%	12–18% (15,27)	Standard pour tumeurs HER2+ > 5mm (36,39)

Tableau 120 : Comparatif protocoles par profil biologique (étude vs littérature)

L'addition des patientes sous hormonothérapie seule **38,9 %** et celles sous chimio + hormonothérapie **30,5 %** représente environ **70 %** de notre série. Ce chiffre est en parfaite corrélation avec la prévalence des cancers RH+ (Luminal A et B) rapportée en Algérie. Le taux de **30,5 %** pour l'association Chimio + Hormonothérapie est caractéristique des pays de la région MENA. En raison du jeune âge des patientes et des diagnostics à des stades plus avancés, les oncologues optent plus fréquemment pour une chimiothérapie adjuvante même pour les profils Luminal. Dans les pays développés, le recours à la chimiothérapie pour les cancers Luminaux tend à diminuer, souvent < 20 %, du fait de fréquence des stades précoces (stade I) et particulièrement grâce à l'utilisation des signatures génomiques, qui permettent d'identifier les patientes pouvant se contenter d'une hormonothérapie seule. Les patientes Triple Négatif recevant une chimiothérapie seule sont de **13,1 %**. Ce taux est légèrement inférieur à la prévalence habituelle souvent proche de 18-20 %, Les associations incluant un anti-HER2 représentaient **14,4 %**, et sont le reflet de l'épidémiologie moléculaire de notre série. Tandis que l'association HT + Anti-HER2 représentaient **6 %** correspond au profil Luminal-HER2+. Ces données concordent parfaitement avec celles de la littérature.

Sous-type	Traitement Standard	Notre série	Référence / Standard	Discussion
Luminal A/B	Hormonothérapie	~86%	> 90% (38)	Excellente observance de l'hormonothérapie.
Luminal A	Chimiothérapie	39,2%	< 20% (39)	Spécificité MENA : Recours élevé lié au stade avancé.
Triple Négatif	Chimiothérapie	82,2%	> 90% (32)	Bonne adhésion au standard de référence.
HER2+	Anti-HER2	~80%	> 90% (37)	Très bon accès aux thérapies ciblées en Algérie.

Tableau 121 : Taux d'observance thérapeutique par profil biologique

Le faible taux de données non documentées ou d'absence de traitement (**3,2 %**) témoigne de la **rigueur du suivi thérapeutique** et de la bonne complétude de notre base de données, comparativement à d'autres séries hospitalières algériennes où les pertes de vue en cours de traitement pouvaient être plus élevées [12,15,55,57,58,81,91,113,170,171,179,200,206]

L'hormonothérapie est administrée chez **plus de 86 %** des patientes de notre série, ce qui est conforme aux standards mondiaux pour les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux.

Le taux de chimiothérapie chez les Luminal A **39,2 %** est nettement supérieur aux pratiques européennes ou nord-américaines où il diminue grâce aux signatures génomiques. Ce résultat corrobore les études algériennes (Bessaih et al.) montrant que face à des tumeurs de grande taille ou chez des femmes jeunes, les cliniciens algériens privilégient une chimiothérapie adjuvante même pour les profils Luminal A, par prudence pronostique. Avec **82,2 %** de recours à la chimiothérapie, ce groupe est le plus traité par cytotoxiques, conformément à son agressivité. Ce taux est proche

des objectifs de Ladjeroud et Bouzid pour la prise en charge des formes TNBC en Algérie. (12,55,57,58,85,148, 166,179,180, 202).

L'accès aux thérapies ciblées atteint environ **80 %** pour les patientes HER2-positives. C'est un indicateur de performance majeur pour les Centres Anti-Cancer (CAC) algériens. Bounedjar et al. ont souligné que le Trastuzumab est désormais inscrit dans la nomenclature nationale avec une disponibilité stable, permettant de couvrir la grande majorité des patientes ⁽²¹⁾. Bien que les pays à hauts revenus visent > 95 %, un taux de 80 % en Algérie témoigne d'une réduction significative des disparités d'accès aux biomédicaments par rapport à la décennie précédente ^(194,195).

6.3. Traitement de première ligne métastatique (L1)

Cette analyse est le reflet de la prise en charge du cancer du sein métastatique (stade IV) en Algérie. Elle met en lumière un paradoxe central : une utilisation prédominante de la chimiothérapie, dictée par l'urgence clinique (crise viscérale), et une intégration progressive mais encore très limitée des thérapies ciblées (Inhibiteurs de CDK4/6, immunothérapie et autres anti-Her2).

La prise en charge métastatique dans notre série illustre le passage d'un modèle tout chimiothérapie vers un modèle intégrant les thérapies innovantes, bien que contraint par le stade avancé au diagnostic. [6, 80,84, 86, 91,152, 164,183)

Modalité Thérapeutique	Notre série	Algérie / MENA	Standards Internationaux	Analyse du différentiel
Chimiothérapie	68,5%	60–75% ^[21,24]	20–30% (RH+) ^[45]	Utilisation massive liée à la "crise viscérale".
Hormonothérapie	30,9%	30– 40% ^[29,30]	70–80% (RH+) ^[45]	Sous-utilisation relative par rapport aux standards.
Inhibiteurs CDK4/6	8,5%	5– 15% ^[46]	60–75% (RH+) ^[44,45]	Accès émergent en Algérie (Palbociclib).

Modulateurs Osseux	48,5%	40– 55% [29]	50–60% [37]	Excellente adhésion aux soins palliatifs osseux.
Anti-HER2	14,5%	12– 18% [15,42]	15–20% [40]	Alignement strict sur l'épidémiologie HER2+.

Tableau 122 : Comparatif modalités en phase métastatique (I1)

Alors que les recommandations internationales (ESMO/ASCO) préconisent l'hormonothérapie associée aux inhibiteurs de CDK4/6 comme standard de première ligne pour les cancers RH+, notre étude montre un recours majoritaire à la chimiothérapie. En Algérie, une proportion importante de patientes métastatiques présente une forte charge tumorale au moment du diagnostic due au retard de consultation documenté à 10 mois. Cela impose une chimiothérapie d'emblée pour obtenir une réponse rapide. Ce profil est typique de la région MENA où l'agressivité clinique initiale court-circuite souvent l'option de l'hormonothérapie seule en première ligne. [30, 44, 86,111,164]

Le taux de **8,5 %** pour le Palbociclib témoigne de l'introduction récente de cette classe thérapeutique dans la nomenclature algérienne. Ce taux est nettement inférieur aux standards internationaux (> 70 % en première ligne pour les RH+ HER2-), mais il place notre structure comme un centre précurseur dans l'adoption de ces thérapies innovantes en Algérie. Près de la moitié des patientes métastatiques reçoivent des modulateurs osseux (Zolédronate ou Dénozumab). Ce résultat est supérieur à de nombreuses séries africaines. Il démontre une application rigoureuse des bisphosphonates dans la prévention des événements osseux liés aux métastases. (187)

De plus, les patientes HER2+ bénéficient d'un accès aux thérapies ciblées, même au stade avancé, ce qui a radicalement transformé le pronostic de ce sous-type en Algérie ces dernières années avec l'introduction du pertuzumab (190).

Le doublement du recours aux G-CSF/EPO par rapport à la cohorte globale (22,4 % vs 10,5 %) est la conséquence logique de l'utilisation de protocoles de chimiothérapie plus lourds ou répétés en phase métastatique. (86,164,212)

L'attrition thérapeutique est un phénomène attendu en oncologie métastatique, mais l'intensité des pertes constatées dans notre série souligne les défis de la prise en charge prolongée en Algérie.^(86,154)

Transition	Notre série (Perte %)	Littérature (Hauts revenus)	Littérature (Algérie/MENA)	Analyse du différentiel
L1 → L2	38,8 %	20 – 30 % [51]	34 – 45 % [47,50]	Proche des standards régionaux ; reflète la progression biologique.
L2 → L3	73,3 %	30 – 40 % [51,51]	60 – 75 % [47,52]	Point critique : Chute massive liée à la fragilité et à l'accès.
L3 → L4	40,7 %	40 – 50 % [51]	–	Concerne un sous-groupe sélectionné

Tableau 123 : Comparatif taux d'attrition par ligne de traitement

Une perte d'environ **40 %** dès la première ligne est un chiffre robuste qui s'observe fréquemment dans les pays de la région MENA. Cette perte est souvent corrélée au fait que les patientes, diagnostiquées à des stades de forte charge tumorale (crise viscérale), s'épuisent cliniquement plus vite après l'échec d'une première ligne de chimiothérapie. Dans les pays développés, ce taux est plus faible car les traitements de L1 (notamment les combinaisons Hormono+CDK4/6) sont moins toxiques et permettent une survie sans progression plus longue, maintenant les patientes dans un état général compatible avec une deuxième ligne thérapeutique (L2). Seules **27 patientes** accèdent à une troisième ligne. Cependant, nous ne disposons pas assez de recul pour interpréter ces résultats. [68, 86, 164, 210, 212]

Le fait que l'attrition ralentisse entre L3 et L4 **40,7 %** suggère que les patientes atteignant ce stade possèdent des caractéristiques biologiques particulières. Il s'agit généralement de cancers **Luminal A** à évolution lente ou de cancers **HER2+** ayant une réponse exceptionnelle et durable aux traitements anti-HER2 successifs .

Ces patientes "longues survivantes" sont celles qui bénéficient le plus de la structuration des Centres Anti-Cancer (CAC) permettant un suivi chronique sur plusieurs années.

Ce taux d'attrition élevé en Algérie plaide pour :

1. **L'optimisation de la L1** : Plus l'attrition est forte, plus la première ligne doit être efficace (choix des molécules les plus puissantes d'emblée).
2. **Le développement des soins de support** : Pour réduire la perte entre L2 et L3, une meilleure gestion de la dénutrition et de la toxicité est indispensable (19,21,44,55,68,86,126,164,195).

6.4. Tolérance et toxicité

Le profil de toxicité observé dans notre série est dominé par les effets indésirables digestifs et hématologiques, ce qui est cohérent avec l'utilisation majoritaire de protocoles à base d'anthracyclines, de taxanes et de sels de platine.

Les vomissements constituent la toxicité la plus fréquente (**n=553**), soit plus de la moitié de la série, bien que majoritairement de grades 1 et 2. Damouche et al. (2022) ont souligné que les nausées et vomissements restent la principale crainte des patientes algériennes et le premier facteur de dégradation de la qualité de vie durant la chimiothérapie (néo)adjuvante.

L'incidence élevée de la mucite (n=340) souligne l'importance des mesures d'hygiène bucco-dentaire et des traitements préventifs

Malgré l'existence des sétrons et des inhibiteurs de la NK1 (aprépitant), les vomissements de grade 2 restent fréquents, particulièrement les protocoles à base d'anthracyclines, avec des taux de 30 à 45% pour les protocoles hautement émétisants.

La neutropénie est la toxicité la plus sévère dans notre série, avec **78 cas de grades 3-4**. Ce résultat explique le recours aux facteurs de croissance (G-CSF) observé dans nos analyses estimées à **22,4 %** en phase métastatique. Les travaux de Djilat (2023) au CAC de Sétif montrent que la gestion de la neutropénie fébrile est l'une des causes majeures d'hospitalisation imprévue.

Dans notre série, la neutropénie grade 3-4 était d'environ 8% de la cohorte totale, ceci correspond aux standards internationaux pour les protocoles à base de docetaxel (AC-T), où l'incidence varie de 5 à 15% sous prophylaxie.

Un nombre significatif de patientes présente des réactions d'hypersensibilité, dont **22 cas de grade 3**. Cela est typiquement associé à l'utilisation des taxanes (Docetaxel/Paclitaxel) ou du Trastuzumab, très présents dans votre stratégie thérapeutique. Ceci impose une surveillance infirmière stricte lors des premières cures, une pratique bien documentée dans les protocoles de soins du Plan Cancer .

La **Cardiotoxicité** : Le faible nombre de grades 3-4 (n=2) témoigne d'une bonne sécurité d'emploi des anthracyclines et des anti-HER2. Cela suggère une surveillance régulière par échographie cardiaque (FEVG), conformément aux recommandations de Sami et Bouzid et aux recommandations internationales.

Néphrotoxicité : Chez les patientes métastatiques (N=165), la tolérance était défavorable (grades 3-4) dans 12,7% des cas (21/165). Ce taux constitue un indicateur de qualité rassurant. Dans les pays développés, l'incidence de toxicité sévère en ligne 1 métastatique varie de 10 à 20% selon les protocoles. Ainsi, les résultats algériens s'inscrivent dans les standards internationaux de sécurité thérapeutique.. [55, 86,119, 120,[212]

Paramètre de Toxicité	Notre série G1 / G3-4)	Algérie / Maghreb (Séries locales)	Standards Internationaux (ASCO/ESMO)	Discussion
Vomissements (Tous grades)	~ 57,5 % G3-4 : 4,4 %	50 – 65 % (24,56)	30 – 45 % (37,55)	Incidence élevée liée à l'utilisation massive de protocoles émétisants (AC/Platines).
Neutropénie (Tous grades)	~ 42,2 % G3-4: 8,1 %	40 – 55 % (27,56)	10 – 25 % (37,56)	Profil hématologique standard ; G3-4 maîtrisé par l'usage des G-CSF (22 %).

Mucite / Stomatite	~35,3 % G3-4 : 2,5 %	30 – 40 % (30,56)	15 – 25 % (57)	Reflet de la toxicité cumulative des anthracyclines et taxanes.
Anémie (Tous grades)	~35,8 % G3-4 : 2,5 %	30 – 45 % (24,27)	20 – 30 % (57)	Souvent multifactorielle (chimio-induite + état nutritionnel).
Hypersensibilité (G3-4)	2,3 % (n=22)	1,5 – 3 % (21,56)	2 – 5 % (57)	Essentiellement liée aux taxanes et aux sels de platine.
Cardiotoxicité (G3-4)	0,2 % (n=2)	< 1,5 % (29,43)	1 – 4 % (37,43)	Point fort : Très faible incidence reflétant un monitoring cardiaque efficace.
Néphrotoxicité (G1-4)	10,3 % G3-4 : 0%	5 – 12 % (17,57)	2 – 10 % (32)	Excellente gestion de l'hydratation lors des protocoles néoadjuvants.
Tolérance Globale (G3-4)	12,7 % (Phase M1)	10 – 15 % (24,56)	10 – 20 % (46,51)	Qualité des soins : Cohérence parfaite avec les standards de sécurité mondiaux.

Tableau 124 : Comparatif profil de toxicité et tolérance globale

6.5. Survie de la Cohorte

Les résultats de notre étude montrent une survie globale élevée à court/moyen terme, mais le suivi étant trop court pour tirer des conclusions.

Groupe de patientes	Survie Médiane (24 mois)	Algérie / Maghreb	Afrique (Moyenne)	Pays développés
Cohorte Totale	88,9 %	77 – 85 % (2,33)	~40 – 60 % (2,33)	> 90 % (29,33)

Groupe Adjuvant	93,8 %	88 – 95 % (21,23)	60 – 70 % (2)	> 95 % (29)
Métastatique (L1)	58,2 %	40 – 60 % (23,25)	10 – 20 % (2)	70 – 80 % (46,51)

Tableau 125 : Comparatif survie globale et par stade

Selon l'étude de Fu et al. (2025), l'Algérie affiche une survie à 5 ans de 77 %, bien supérieure à la moyenne de l'Afrique subsaharienne (souvent < 40 %).

Dans notre série, la survie chute à **58,2 %** pour les patientes en première ligne métastatique documentée, avec une mortalité de **39,4 %**. Ce chiffre est cohérent avec les données de Bouaziz et Boussouf à Ouargla, qui rapportaient une survie nette inférieure à la moyenne nationale pour les stades IV, principalement à cause du diagnostic tardif et fréquence des formes agressives. Le contraste avec les pays à hauts revenus est marqué : la survie en phase métastatique y est beaucoup plus longue, souvent plusieurs années, grâce à l'accès précoce aux inhibiteurs de CDK4/6 et aux nouvelles lignes thérapeutiques (ADC), molécules dont l'accès commence à peine à se structurer en Algérie (8,5 % dans votre étude).

Avec **93,8 %** de patientes vivantes dans le groupe adjuvant, notre étude démontre que lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade opérable et traité selon les standards chirurgie + chimio/hormono, le pronostic rejoint les données internationales. L'enjeu reste donc de basculer les patientes du groupe métastatique vers le groupe adjuvant par le diagnostic précoce⁽¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾

7- Formes particulières :

7.1. Le cancer du sein associé à la grossesse (Pregnancy Associated Breast Cancer- PABC)

Le PABC est défini comme un cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse ou dans l'année (parfois jusqu'à deux ans) suivant l'accouchement. Il constitue une entité clinique complexe.⁽²¹⁸⁾

Dans notre série, le PABC a concerné **21 patientes (3,8 %)**, se décomposant en **7 cas** diagnostiqués pendant la grossesse (1,3 %) et **14 cas** durant la première année du post-partum (2,5 %).

À l'échelle mondiale, le PABC représente généralement entre 0,4 % et 3,8 % de l'ensemble des cancers du sein. Ce chiffre corrobore les données de CAID (2017) à Blida, qui soulignent que dans les pays à forte natalité et où l'âge de la première grossesse recule, la fréquence du PABC augmente^(8, 10). Dans des séries ciblant uniquement les femmes jeunes en Algérie, ce taux peut grimper jusqu'à 10-15 %, confirmant que le PABC est un réel challenge en cancérologie mammaire nationale. On observe deux fois plus de cas diagnostiqués en post-partum (2,5 %) qu'en cours de grossesse (1,3 %). Ce ratio est classique et s'explique par les difficultés diagnostiques. Pendant la grossesse, l'hypertrophie mammaire et les remaniements glandulaires masquent souvent les nodules. Comme le souligne Dounia et al. (2020) dans son étude sur les retards en Algérie, les signes d'alerte sont souvent attribués à tort à des phénomènes bénins (mastite, engorgement) par les patientes et parfois par les praticiens, retardant ainsi le diagnostic jusqu'à la fin de l'allaitement. Cela explique pourquoi nos résultats globaux montrent **35,3 %** de stades cT3-4, une caractéristique typique des PABC diagnostiqués tardivement.

Bien que l'effectif PABC soit de 21 patientes, il s'inscrit dans notre constat global d'agressivité chez les femmes jeunes (**26,9 %** de Triple Négatif chez les < 40 ans). La littérature internationale (Loibl et al.) confirme que les PABC, et particulièrement ceux du post-partum, sont plus souvent de sous-types **Triple Négatif** et **HER2+**.

Nos données de survie (HR de 50,6 pour le stade IV) rappellent que le PABC, s'il est découvert au stade métastatique (fréquent en post-partum), présente un pronostic

redoutable. Cependant, l'étude de Ladjeroud (2019) montre que ces patientes répondent bien à la chimiothérapie néoadjuvante, ce qui rejoint nos taux de pCR encourageants.^(219,220)

Paramètre	Notre série (N=964)	Littérature (MENA/Algérie)	Littérature Mondiale
Fréquence Globale PABC	3,8 %	3 – 8 % (10, 30)	0,4 – 3,8 %
Diagnostic pdt Grossesse	1,3 %	1 – 2 % (8, 11)	0,5 – 1,5 %
Diagnostic Post- Partum	2,5 %	2 – 5 % (10, 41)	1 – 3 %
Stade Avancé (T3-4)	35,3 % (Global)	40 – 60 % (PABC) ⁽²⁰⁾	30 – 50 % (PABC)

Tableau 126 : Association cancer et grossesse

7.2. Le Cancer du Sein chez l'Homme (CSH)

Le cancer du sein chez l'homme est une entité rare. Dans notre série, il représente **1,5 %** des cas (**n=14**), un taux qui s'inscrit dans les tendances observées en Algérie et à l'échelle internationale. Les données des registres nationaux (Alger, Sétif, Oran) situent généralement la part du CSH autour de 1 % à 1,2 %. Dans la région MENA et dans certains pays d'Afrique, la part du CSH est souvent rapportée entre 1 % et 3 %, des taux plus élevés que les 0,5 % à 1 % observés en Europe ou en Amérique du Nord. Globalement, le CSH représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers du sein et environ 1 % de tous les cancers masculins.^(9,93,94)

L'âge médian au diagnostic dans notre série est de **68 ans** (moyenne **67,3 ans**). Nos résultats illustrent un décalage de près de **19 ans** par rapport à la médiane des femmes de notre cohorte (**49,1 ans**). Ce phénomène est universel : les hommes sont diagnostiqués en moyenne 5 à 10 ans plus tard que les femmes à travers le monde

[62, 60]. La médiane d'âge de 68 ans est identique à celle rapportée dans les grandes séries internationales (médiane de 67-68 ans). Contrairement au cancer féminin qui est précoce en Algérie, le CSH suit fidèlement la courbe d'âge mondiale. Parmi les cas classés, **9** patients présentaient un profil Luminal (Luminal A : **42,9 %** ; Luminal B HER2- : **21,4 %**). Ceci confirme que le CSH est quasi exclusivement hormono-dépendant. La littérature mondiale indique que plus de 90 % des CSH expriment les récepteurs aux œstrogènes. L'absence de cas de cancer triple négatif et la présence d'un seul cas HER2+ (traité par anti-HER2) dans notre série adjuvante, sont conformes à la rareté de ces sous-types chez l'homme, où le HER2 pur représente moins de 5 % des cas.

L'utilisation de l'hormonothérapie (seule ou associée) chez **84,7 %** des hommes de notre série adjuvante (n=11/13) est le standard de référence. Le Tamoxifène reste le gold standard du traitement hormonal adjuvant chez l'homme. Le recours élevé à la chimiothérapie (**61,6 %** au total) suggère que les hommes sont souvent diagnostiqués à des stades nécessitant un traitement systémique cytotoxique, souvent en raison d'un diagnostic tardif lié à une méconnaissance de la maladie chez l'homme

Une toxicité de grade G3-G4 de **7,7 %** montre une bonne tolérance, comparable à celle observée chez les femmes de notre cohorte. Avec **85,7 %** de survivants au terme du suivi, le pronostic semble favorable, bien que la mortalité de **14,3 %** soit légèrement supérieure à celle de notre cohorte adjuvante globale (**3,8 %**).⁽⁸⁷⁾

Paramètre	Notre serie (n=14)	Algérie / Maghreb	Monde (Hauts revenus)	Commentaire
Prévalence	1,5 %	1,0 – 1,2 % (1, 5)	0,5 – 1,0 % (58, 62)	Tendance haute : Un taux légèrement supérieur aux moyennes mondiales.

Âge médian	68 ans	65 – 68 ans (42)	67 – 68 ans (61)	Exception algérienne : Le CSH ne suit pas la précocité du cancer féminin (49 ans).
Profil Luminal	100 %	> 95 % (41, 58)	90 – 95 % (62, 65)	Constante biologique : Le CSH est quasi-exclusivement hormono-dépendant.
Triple Négatif	0 %	Très rare (58)	< 1 % (61)	Conformité aux données moléculaires mondiales.
Chimiothérapie	58,6 %	55 – 70 % (58)	30 – 50 % (61)	Recours élevé : Souvent lié à un diagnostic à des stades plus avancés chez l'homme.
Hormonothérapie	84,7 %	80 – 90 % (58)	> 90 % (62, 65)	Standard thérapeutique bien appliqué (Tamoxifène).
Toxicité G3-4	7,7 %	5 – 10 % (56)	5 – 15 % (57)	Bonne tolérance : Profil de sécurité comparable aux séries féminines.
Survie Globale	85,7 %	80 – 88 % (58)	85 – 90 % (61)	Pronostic favorable, conditionné par les comorbidités liées à l'âge.

Tableau 127 : Comparatif Cancer du sein chez l'homme (CSH)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude rétrospective monocentrique décrit de manière détaillée le profil épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique du cancer du sein dans notre contexte régional. Les résultats permettent d'identifier les forces et les faiblesses de notre système de prise en charge. Ils définissent également des axes d'amélioration prioritaires pour optimiser le parcours de soins des patientes.

Axes d'amélioration prioritaires

Quatre axes d'amélioration se dégagent de cette analyse. Ils s'articulent autour d'une vision intégrée du parcours de soins. Leur mise en œuvre progressive permettra d'améliorer la qualité de la prise en charge.

Axe 1 : Renforcement de la décision collégiale et réduction des délais

Objectif : Garantir une décision thérapeutique collégiale, traçable et conforme aux recommandations.

La RCP pré-thérapeutique doit être systématique pour tous les nouveaux diagnostics. Un compte-rendu structuré doit être rédigé. Ce compte-rendu doit être intégré au dossier patient informatisé. Il doit mentionner les participants, les éléments diagnostiques discutés et la décision thérapeutique argumentée.

La traçabilité de la décision collégiale est essentielle. La date de RCP, les participants, la décision thérapeutique et la conformité aux recommandations doivent être consignés.

Des indicateurs de qualité doivent mesurer la performance des RCP. Le taux de discussion précoce (< 15 jours après la biopsie) est un indicateur essentiel. La conformité aux recommandations internationales doit être évaluée régulièrement. La présence des acteurs-clés (chirurgien, oncologue médical, radiothérapeute, anatomo-pathologiste, radiologue) doit être tracée.

Un circuit accéléré doit réduire le délai entre confirmation histologique et premier traitement. L'objectif opérationnel est un délai inférieur à 30 jours pour les cas non métastatiques. Cette réduction diminue l'anxiété des patientes. Elle améliore également les résultats oncologiques.

Des outils d'aide à la décision peuvent harmoniser les pratiques. Les algorithmes thérapeutiques validés facilitent le choix du traitement optimal. Les scores pronostiques permettent une stratification fine du risque.

Axe 2 : Amélioration du diagnostic précoce et identification des populations à risque

Objectif : Réduire la proportion des cancers diagnostiqués à un stade avancé.

Un programme de dépistage ciblé doit être développé pour les femmes à haut risque héréditaire. Les critères d'inclusion comprennent les antécédents familiaux au premier degré. Ils incluent également la recherche des mutations BRCA dans les familles à risque. Le protocole de surveillance doit être intensifié. L'IRM mammaire annuelle doit débuter dès 30-35 ans. La mammographie associée à l'échographie doit être réalisée annuellement dès 40 ans.

La consultation d'oncogénétique doit être structurée au sein du CAC. L'accès aux tests génétiques constitutionnels doit être facilité. Les panels multigéniques incluent BRCA1/2, TP53, PALB2 et d'autres gènes de prédisposition. Le conseil génétique doit être proposé aux apparentés des patientes porteuses de mutations.

L'accès aux examens d'imagerie diagnostique doit être amélioré. Le renforcement des plateaux techniques est nécessaire. L'augmentation des ressources humaines qualifiées est indispensable. La réduction des délais de rendez-vous constitue une priorité.

Les médecins de première ligne doivent être sensibilisés. Les médecins généralistes et les gynécologues jouent un rôle clé dans la détection précoce. Des formations continues peuvent améliorer l'orientation des patientes symptomatiques. Elles peuvent également faciliter l'identification des femmes à risque.

L'éducation sanitaire de la population doit être renforcée. Les campagnes de sensibilisation doivent cibler les signes d'alerte du cancer du sein. Elles doivent insister sur l'importance de la consultation rapide en cas d'anomalie mammaire. Les associations de patientes peuvent contribuer efficacement à ces actions.

Axe 3 : Standardisation anatomo-pathologique et amélioration de la qualité technique

Objectif : Garantir la fiabilité et la reproductibilité de la caractérisation anatomo-pathologique et moléculaire.

Les comptes rendus synoptiques standardisés doivent être adoptés. Le format du College of American Pathologists (CAP) est recommandé. Ces comptes rendus intègrent tous les paramètres pronostiques et prédictifs. Ils facilitent la décision thérapeutique. Ils permettent également l'évaluation de la qualité des pratiques.

Le contrôle qualité pré-analytique doit être renforcé. Des protocoles stricts de fixation doivent être appliqués. Le formol tamponné à 10 % est le fixateur de référence. Le délai de fixation doit être compris entre 6 et 72 heures. La température de fixation doit être ambiante (20-25°C). La traçabilité des prélèvements doit être assurée de leur réception à l'émission du compte-rendu. La formation continue des équipes techniques est essentielle.

Un circuit de confirmation des cas HER2 équivoques doit être mis en place. Tous les cas HER2 2+ à l'immunohistochimie doivent bénéficier d'une hybridation in situ (FISH ou CISH). Un laboratoire de référence doit être identifié pour les cas complexes. Les délais de réponse doivent être optimisés pour ne pas retarder la décision thérapeutique.

Le statut HER2-low doit être systématiquement documenté. Cette catégorie correspond aux tumeurs IHC 1+ ou IHC 2+/FISH négatives. Elle représente environ 50 % des cancers du sein HER2-négatifs. Des thérapies ciblées spécifiques sont désormais disponibles pour ce sous-groupe. La détection précise du statut HER2-low nécessite une standardisation technique rigoureuse.

L'évaluation post-néoadjuvante doit être standardisée. La classification Residual Cancer Burden (RCB) est recommandée. Elle quantifie la maladie résiduelle de manière reproductible. L'évaluation de la réponse complète pathologique (pCR) doit suivre les critères stricts (ypT0/is ypN0). Une formation dédiée des anatomo-pathologistes est nécessaire. Des sessions de relecture collective peuvent améliorer la concordance inter-observateur.

La participation à des programmes d'assurance qualité externes doit être systématique. Les contrôles inter-laboratoires permettent d'évaluer la performance des techniques utilisées. Ils identifient les écarts et proposent des actions correctives. Ils contribuent à l'amélioration continue de la qualité.

Axe 4 : Optimisation des stratégies thérapeutiques et personnalisation de la prise en charge

Objectif : Concilier efficacité oncologique et préservation de la qualité de vie.

Le taux de chirurgie conservatrice doit augmenter. L'objectif est d'atteindre au moins 60 % des tumeurs T1-T2. Une meilleure sélection des patientes est nécessaire. Le repérage préopératoire doit être systématique (harponnage). La collaboration avec la radiothérapie doit être renforcée. La reconstruction mammaire immédiate ainsi que la technique d'oncoplastie et de reconstruction mammaire peut faciliter l'acceptation de la mastectomie lorsqu'elle est indispensable.

La technique du ganglion sentinelle doit être développée. L'objectif est d'appliquer cette technique chez au moins 50 % des patientes T1-T2 N0 cliniques. La formation des chirurgiens est indispensable. L'acquisition de matériel de détection (sonde gamma) est nécessaire. La collaboration avec la médecine nucléaire doit être organisée. Le taux de faux négatifs doit être évalué régulièrement.

Les stratégies de désescalade axillaire doivent être mises en œuvre. Les patientes initialement N+ peuvent éviter le curage axillaire après chimiothérapie néoadjuvante. Cette approche nécessite une réponse ganglionnaire complète clinique et radiologique. Le ganglion sentinelle post-néoadjuvant est une option validée. Elle réduit la morbidité sans compromettre le contrôle locorégional.

Les indications de chimiothérapie néoadjuvante doivent être harmonisées. Les référentiels internationaux recommandent cette approche pour les tumeurs triple-négatives. Elle est également indiquée pour les tumeurs HER2-positives. Les tumeurs lumineuses B de haut grade ou Ki-67 élevé peuvent en bénéficier. L'évaluation de la réponse doit être systématique par IRM et analyse anatomo-pathologique post-chirurgicale.

Les traitements post-néoadjuvants doivent être structurés selon la réponse. En cas de maladie résiduelle, une escalade thérapeutique est recommandée. L'olaparib est

indiqué dans les tumeurs BRCA-mutées avec maladie résiduelle. La capecitabine améliore la survie dans les triples-négatives avec maladie résiduelle. Le trastuzumab-emtansine est le standard pour les HER2-positives sans pCR.

L'hormonothérapie adjuvante doit être optimisée. La durée du traitement doit être adaptée au profil de risque (5 versus 10 ans). La suppression ovarienne doit être proposée aux patientes jeunes à haut risque. Le choix entre tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase doit suivre les recommandations selon le statut ménopausique. La surveillance de l'observance est essentielle. Les consultations pharmaceutiques peuvent améliorer l'adhésion thérapeutique.

Les innovations thérapeutiques doivent être progressivement intégrées. Les anticorps-drug conjugués (trastuzumab-deruxtecan) sont efficaces dans les tumeurs HER2-low. Les inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant réduisent le risque de récurrence dans les lésions à haut risque. L'immunothérapie améliore le pronostic des triples-négatives précoces. L'accès à ces thérapies doit être facilité dans le cadre de protocoles structurés.

Les patientes de moins de 40 ans représentent une proportion importante de notre série. Elles nécessitent une prise en charge spécifique adaptée à leurs besoins.

La consultation de préservation de la fertilité doit être systématique avant tout traitement. Les options incluent la congélation ovocytaire, embryonnaire ou tissulaire. L'orientation vers un centre spécialisé doit être rapide. Les délais de prise en charge ne doivent pas être prolongés de manière excessive.

Un programme de réhabilitation doit être structuré. La kinésithérapie spécialisée prévient et traite le lymphœdème. Elle améliore la mobilité de l'épaule. Le soutien psycho-oncologique aide à surmonter le choc du diagnostic. Il accompagne les patientes tout au long du parcours de soins. Les conseils nutritionnels favorisent le maintien d'un poids optimal. L'accompagnement au retour à l'emploi facilite la réinsertion socioprofessionnelle.

Le suivi de la qualité de vie doit être prolongé. Des échelles validées (EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23) permettent une évaluation standardisée. Les séquelles tardives doivent être surveillées. Elles incluent la cardiotoxicité, l'ostéoporose et les troubles cognitifs. La fonction sexuelle doit être évaluée. Les projets de parentalité après traitement doivent être anticipés et accompagnés.

Les groupes de parole peuvent être proposés. Ils favorisent le partage d'expériences entre patientes. Les associations de patientes jouent un rôle essentiel. Elles rompent l'isolement. Elles fournissent un soutien complémentaire aux soins médicaux.

La création d'un registre informatisé prospectif de qualité constitue un élément fondamental de la démarche d'amélioration. Ce registre doit documenter de manière exhaustive tous les nouveaux cas de cancer du sein pris en charge au CAC. Il permet de mesurer les indicateurs de qualité. Il constitue une base de données fiable pour la recherche clinique et épidémiologique. Il alimente les démarches de certification institutionnelle.

Les délais de prise en charge doivent être mesurés. Le délai entre biopsie et RCP constitue un premier indicateur. Le délai entre RCP et premier traitement est également crucial. Le délai global de prise en charge (de la biopsie au traitement) doit être calculé.

Les modalités thérapeutiques doivent être détaillées. Le type de chirurgie (conservatrice ou mastectomie) et le geste axillaire (ganglion sentinelle ou curage) doivent être précisés. Le statut des marges chirurgicales doit être documenté. Les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante doivent être enregistrés. L'hormonothérapie et sa durée prévue doivent être mentionnées. La radiothérapie et ses modalités doivent être décrites. Les thérapies ciblées (trastuzumab, pertuzumab, inhibiteurs de CDK4/6) doivent être tracées.

Les toxicités aiguës et tardives doivent être enregistrées. Les toxicités hématologiques, cardiaques et neurologiques sont fréquentes. Le lymphœdème est une complication importante. Les échelles standardisées (CTCAE version 5.0) doivent être utilisées.

Les événements de survie constituent des données cruciales. Les récurrences locorégionales doivent être datées et décrites. Les métastases à distance doivent être documentées avec leurs sites. Les dates et causes de décès doivent être enregistrées. La survie sans maladie (DFS), la survie sans récurrence à distance (DDFS) et la survie globale (OS) doivent être calculées à partir de dates de référence clairement définies.

Un logiciel dédié doit être utilisé. Les solutions gratuites open-source existent comme REDCap et présentent de nombreux avantages. Elles sont sécurisées et permettent une personnalisation complète.

La valorisation scientifique du registre est importante. Les résultats doivent être publiés dans des revues à comité de lecture. La participation à des réseaux collaboratifs régionaux ou nationaux enrichit les analyses. Elle permet des comparaisons avec d'autres centres.

Conclusion

La mise en œuvre des axes d'amélioration nécessite un engagement institutionnel fort. Elle requiert également des ressources humaines et matérielles adéquates. Une approche progressive et pragmatique est recommandée. Les actions doivent être hiérarchisées selon leur impact attendu et leur faisabilité.

Le registre prospectif institutionnel constitue l'outil central de cette démarche. Il permet de mesurer les progrès réalisés. Il identifie les points de blocage. Il ajuste les stratégies en temps réel.

L'objectif final est d'offrir à chaque patiente une prise en charge de qualité. Cette prise en charge doit être équitable et personnalisée. Elle doit intégrer les dimensions médicales, psychologiques et sociales. Elle doit respecter les choix et les valeurs des patientes.

Le CLCC de Draa Ben Khedda peut ainsi affirmer son rôle de centre de référence régional. Il peut concilier excellence clinique et accessibilité des soins. Il peut contribuer à l'amélioration du pronostic et de la qualité de vie des femmes atteintes de cancer du sein dans notre région.

Biais et insuffisances de l'étude

Notre centre ayant ouvert en 2019, la première année de notre étude présente un effectif réduit, puis la pandémie du COVID-19 a perturbé l'organisation des soins partout en Algérie ce qui a eu pour conséquences des retards diagnostiques, des reports ou modifications de protocoles thérapeutiques des ruptures de parcours de soins, ces effets n'ont pas été quantifiés avec précision dans notre étude mais ils constituent une source de variabilité dans nos données.

Le caractère rétrospectif représente la limite principale de notre étude. L'exploitation de dossiers médicaux préexistants expose à des données manquantes ou incomplètes. Malgré un taux global de complétude satisfaisant pour les variables principales, certaines informations présentaient des lacunes importantes. Ceci est problématique pour les analyses multivariées, où l'exclusion des cas incomplets peut introduire un biais de sélection et réduire la puissance statistique.

L'information médicale provenait de sources multiples : dossiers papier, comptes rendus anatomopathologiques, courriers des chirurgiens, les descriptions cliniques et les modalités thérapeutiques utilisaient parfois des terminologies différentes selon les praticiens et les périodes ce qui peut être source de mauvaise classification.

Contrairement à une étude prospective où les données sont collectées de manière contrôlée, la nature rétrospective ne permet pas de retourner en arrière pour vérifier les informations ou corriger des erreurs.

L'absence de registre de cancer exhaustif avec un dénominateur de population clairement défini empêche le calcul de taux d'incidence et de prévalence réels. Notre série représente les cas *pris en charge*, mais ne reflète pas nécessairement l'ensemble des cas *diagnostiqués* dans la région, certaines patientes pouvant être suivies exclusivement ailleurs ou ne pas accéder aux soins oncologiques.

L'exclusion de 871 dossiers (45,7 % de la population source) correspondant à des patientes dont la prise en charge s'est déroulée principalement dans d'autres structures introduit un biais de sélection majeur.

Bien que notre centre dispose d'un service d'anatomopathologie, une proportion significative des biopsies initiales était réalisée dans des laboratoires externes. L'absence de relecture systématique et centralisée de ces prélèvements peut avoir généré une variabilité inter-observateur dans l'évaluation des RH, du statut HER2 (distinction IHC 0, 1+, 2+), et de l'index Ki-67 qui dépend principalement des conditions pré-analytiques (fixation, technique immunohistochimique) expliquant potentiellement certaines discordances ou valeurs atypiques

Bien que nous ayons pu identifier un sous-groupe HER2-low (32,1 % des cas classables), cette analyse reposait sur la disponibilité du score IHC détaillé et du résultat FISH pour les cas équivoques. Pour 35,3 % des dossiers, l'absence de score précis ne permettait qu'une classification binaire HER2+/HER2-

L'utilisation du score d'Allred (0-8) pour les récepteurs hormonaux, bien que standardisée, ne permettait pas de distinguer systématiquement les tumeurs exprimant faiblement les ER (1-10 % de cellules positives) de celles positives. Ceci aurait été utile pour identifier les tumeurs "ER-low", dont le comportement biologique se rapproche davantage des tumeurs basales que des luminales classiques.

Enfin, aucune signature génomique prédictive du risque de récurrence (Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna) n'était disponible dans notre série. Cette limite est partagée par la plupart des centres algériens et restreint notre capacité à affiner la stratification pronostique, notamment pour les tumeurs luminales de risque intermédiaire où ces tests guident les indications de chimiothérapie adjuvante.

Avec un suivi médian de 36 mois, notre période d'observation reste relativement courte pour évaluer la survie à long terme, particulièrement pour les tumeurs luminales dont le risque de récurrence tardive (au-delà de 5 ans). Cette limite se reflète dans une médiane de survie globale non atteinte pour l'ensemble de la cohorte.

Un nombre d'événements (décès) relativement faible (n=83, 8,8 %), limitant la puissance des analyses multivariées de survie.

Si les protocoles de chimiothérapie prescrits étaient généralement identifiables, les variables sur les réductions de dose effectuées en cours de traitement et les retards

de cycles liés à des toxicités n'ont pas été rapportées, empêchant une analyse fine de la tolérance et efficacité des différents protocoles.

Les analyses de sous-groupes, notamment CS chez l'homme, CS et grossesse, CS HER2-low présentaient des effectifs trop réduits pour permettre des analyses statistiques robustes ou la construction de modèles multivariés.

Malgré l'ajustement sur plusieurs variables dans les modèles multivariés (âge, période de diagnostic, statut M, stade, statut RH), des facteurs de confusion non mesurés ou mal mesurés peuvent persister tel que les facteurs socio-économiques détaillés (revenus, niveau d'éducation, accès aux soins), la compliance au traitement ainsi que les données sur la qualité de vie. Ces facteurs, dont l'influence sur le pronostic est reconnue, n'ont pu être intégrés dans nos analyses.

Durant la période d'étude (2019-2023), les pratiques oncologiques ont évolué, notamment l'introduction progressive des inhibiteurs de CDK4/6 et autres thérapies innovantes ainsi que l'évolution des indications de chimiothérapie néoadjuvante

Malgré ses imperfections méthodologiques, cette étude apporte un éclairage précieux sur la réalité de terrain de la prise en charge oncologique dans notre contexte national. Elle constitue une base factuelle pour identifier les axes prioritaires d'amélioration et pour plaider en faveur d'investissements ciblés dans la lutte contre le CS, première cause de mortalité par cancer chez la femme algérienne.

ANNEXES

Table des annexes

Annexe 1 -- Classifications de référence

Annexe 2 -- Grade histopronostique (SBR--Nottingham)

Annexe 3 -- Classification moléculaire (immunohistochimie)

Annexe 4 -- Facteurs pronostiques et prédictives

Annexe 5 -- Molécules de chimiothérapie --hormonothérapie --thérapie ciblée -- immunothérapies et effets indésirables

Annexe 6 -- Protocoles d'association

Annexe 7 -- Algorithmes décisionnels

Annexe 8 -- Soins de support et qualité de vie

Annexe 9 -- Situations particulières

ANNEXE 1 -- CLASSIFICATIONS

A. Classification Anatomopathologique

La classification histologique de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) est le standard international.

1. Carcinomes in Situ

A. Carcinome Canalaire In Situ (CCIS ou DCIS - Ductal Carcinoma In Situ) B. Carcinome Lobulaire In Situ (CLIS ou LCIS - Lobular Carcinoma In Situ)

2. Carcinomes Invasifs

A. Carcinome Canalaire Invasif (CCI) / No Special Type (NST): 70-80% des cancers invasifs : Carcinome médullaire, Carcinome mucineux (colloïde), Carcinome papillaire invasive, Carcinome métaplasique

B. Carcinome Lobulaire Invasif (CLI): 10-15% des cancers invasifs composé de petites cellules tumorales, uniformes, peu cohésives. La perte d'expression de l'E-cadhérine (CDH1) est un marqueur diagnostique: CLI classique, CLI pléomorphe, CLI à cellules en bague à chaton, CLI solide, alvéolaire, tubulo-lobulaire. Souvent multifocal et multicentrique (30-40% vs 10-15% pour CCI). Métastases à sites inhabituels: tractus gastro-intestinal, ovaires, péritoine, leptoméninges.

C. Autres Types Histologiques Spéciaux (Fréquence <5% Chacun)

Type histologique	Fréquence	Caractéristiques	Pronostic
Carcinome tubuleux	1-2%	Tubules bien formés, grade 1	Excellent (survie >95%)
Carcinome mucineux pur	1-2%	Mucine extracellulaire abondante	Très favorable
Carcinome médullaire	<1%	Bien circonscrit, infiltrat lymphocytaire dense	Relativement favorable

Carcinome papillaire	<1%	Architecture papillaire invasive	Variable selon grade
Carcinome cribriforme	<1%	Prolifération cribriforme invasive	Favorable si pur
Carcinome métaplasique	<1%	Composante mésenchymateuse (squameuse, sarcomatoïde)	Défavorable, chimiorésistant
Carcinome micropapillaire	<1%	Amas cellulaires dans espaces clairs	Défavorable, N+ fréquent
Carcinome adénoïde kystique	<0,1%	Architecture cribriforme, similaire glandes salivaires	Très favorable
Carcinome sécrétoire	<0,1%	Sécrétion intraluminale, translocation ETV6-NTRK3	Favorable (mais métastases possibles)
Carcinome apocrine	Rare	Différenciation apocrine pure	Variable
Carcinome neuroendocrine	<1%	Différenciation neuroendocrine	Variable selon grade

Maladie de Paget du mamelon: Envahissement épidermique du mamelon par cellules tumorales. Associée à carcinome sous-jacent (in situ ou invasif) dans 85-95% cas (CK7+, HER2+ souvent). ⁽⁴²⁾

Classification TNM (AJCC / UICC, 8e édition) ⁽⁴⁶⁾

a. Tumeur primitive (T)

Catégorie	Définition
Tx	Tumeur primitive non évaluée
T0	Absence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ (canalaire ou lobulaire) ou maladie de Paget sans tumeur
T1mi	Micro-invasion ≤ 1 mm
T1a	> 1 mm et ≤ 5 mm
T1b	> 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	> 10 mm et ≤ 20 mm
T2	> 20 mm et ≤ 50 mm
T3	> 50 mm
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Extension cutanée
T4c	Association T4a + T4b
T4d	Cancer du sein inflammatoire

b. Atteinte ganglionnaire clinique (N)

Catégorie	Définition
Nx	Ganglions non évalués
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire
N1	Ganglions axillaires mobiles (I--II)
N2	Ganglions axillaires fixés ou mammaires internes
N3	Infra/supra-claviculaires ou mammaires internes + axillaires

c. Métastases à distance (M)

Catégorie	Définition
M0	Absence de métastases
M1	Métastases à distance prouvées ($> 0,2$ mm)

Classification radiologique BI-RADS (ACR)⁽⁴⁴⁾

Score	Signification	Risque	Conduite
-------	---------------	--------	----------

ACR 0	Bilan incomplet	N/A	Examens complémentaires
ACR 1	Normal	0%	Dépistage habituel
ACR 2	Lésion bénigne	0%	Dépistage habituel
ACR 3	Probablement bénin	<2%	Surveillance 6 mois (risque <2%)
ACR 4 (4A, 4B)	Lésion suspecte	2--95%	Biopsie: 4A (PPV 3-10%), 4B (PPV 10-50%)
ACR 5	Hautement évocateur	>95%	Biopsie (PPV >50%)
ACR 6	Cancer prouvé	100%	Traitement

Distribution des Calcifications

Distribution	Interprétation	Association Maligne
Diffuses	Bilatérales, symétriques	Bénigne (fibrocystique)
Régionale	>2 quadrants, sans contour	Variable (20-40%)
Groupée	<2cm, segment isolé	Suspecte (30-50%)
Segmentaire	1-2 segments ductaux	Hautement suspecte (60-80%)
Linéaire	Suivant un canal	Très suggestive DCIS

E. Corrélations Histologiques Fréquentes

Calcification BI-RADS 4/5	Diagnostic le + fréquent	Fréquence
Pléomorphes segmentaires	DCIS haut grade	60-80%
Fines linéaires	DCIS intermédiaire	50-70%
Casting ductaux	DCIS + micro-invasion	80-90%
Amorphes groupées	ADH/ALH ou bénigne	70% bénigne

B. Critères Échographiques de Malignité (BI-RADS US) ⁽⁴⁷⁾

Critère	Bénin	Suspect/Malin
Forme	Ovale, ronde	Irrégulière
Orientation	Parallèle aux plans cutanés	Non parallèle (perpendiculaire)

Contours	Bien définis, réguliers	Irréguliers, spiculés, micro lobulés
Limites	Nettes, interface franche	Indistinctes, halo échogène
Echo structure	Anéchogène (kyste), Hyperéchogène (fibroadénome)	Hypoéchogène hétérogène, Atténuation postérieure
Renforcement postérieur	Présent (liquide)	Absent ou atténuation (solide dense)
Microcalcifications	Absentes	Présentes dans la masse
Vascularisation (Doppler)	Absente ou périphérique	Centrale, anarchique, pénétrante
Élasticité	Souple (score 1-2)	Dure (score 4-5)

ANNEXE 2 -- GRADE HISTOPRONOSTIQUE (SBR-- NOTTINGHAM) ⁽⁴⁹⁾

A. Critères de notation

Paramètre	Score 1	Score 2	Score 3
Différenciation tubulaire	>75%	10--75%	<10%
Pléomorphisme nucléaire	Régulier	Modéré	Marqué
Index mitotique	Faible	Modéré	Élevé

Grade final

Points	Grade	Interprétation
--------	-------	----------------

3--5	I	Bien différencié
6--7	II	Intermédiaire
8--9	III	Peu différencié

B. Ki-67 (Index de Prolifération) ⁽⁴⁹⁾

Marqueur immunohistochimique de prolifération cellulaire, exprimé dans toutes phases du cycle cellulaire sauf G0. Manque de standardisation pré-analytique et analytique et une variabilité inter-laboratoires importante.

Catégorie	Valeur
Bas grade	<15-20% selon consensus
Intermédiaire	20-30%
Élevé	>30% associé à pronostic moins favorable

ANNEXE 3 -- CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE (IMMUNOHISTOCHIMIE) ⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾

A. Score Allred: pour Récepteurs Hormonaux (ER/PR)

Score d'Intensité

Score	Intensité de Coloration	Description
0	Aucune	Pas de coloration nucléaire
1+	Faible	Coloration faible
2+	Modérée	Coloration modérée
3+	Forte	Coloration intense

Score de Proportion

Score	% Cellules Tumorales Colorées
0	0%
1	1-25%
2	26-50%
3	51-75%
4	76-100%
5	>90%

Interprétation

Score Allred Total	Statut RH	Thérapie Hormonale
0-2	Négatif	✗ Pas d'hormonothérapie
3-8	Positif	✓ Tamoxifène/AI

Classification IHC HER2 (ASCO/CAP 2018/2023)

Score IHC	Description	% Cellules Colorées	Amplification Génique	Statut Thérapeutique
0	Négatif complet	0%	Non	HER2-négatif
1+	Coloration faible/incomplète	≥1% cellules faibles	Non	HER2-négatif / HER2-low
2+	Coloration modérée/complète	≥10% cellules modérées	FISH/ISH requis	Équivoque → HER2+ si amplifié
3+	Coloration forte/complète	≥10% cellules fortes	Oui (quasi-systématique)	HER2-positif

Critères Détaillés ASCO/CAP

Score	Intensité Membranaire	Étendue Requise	Conduite
-------	-----------------------	-----------------	----------

0	Aucune	-	Pas de thérapie anti-HER2
1+	Faible (1+)	≥100 cellules	HER2-low (T-DXd éligible)
2+	Modérée (2+)	≥10% cellules complètes	FISH obligatoire
3+	Intense (3+) circonférentielle	≥10% cellules complètes	HER2+ (Trastuzumab éligible)

Classification ISH HER2 (FISH/SISH/CISH ASCO/CAP 2018/2023) ^(218,219)

Statut ISH	Ratio HER2/CEP17	Copies HER2/noyau	Interprétation	Thérapie
Positif	≥2,0	≥6,0	Amplification	HER2+ (Trastuzumab)
Équivoque	<2,0 ET 4,0-5,9	4,0-5,9	Re-test IHC/ISH	Retest obligatoire
Négatif	<2,0	<4,0	Pas d'amplification	HER2-négatif

HER2-low (2022-2025)

Catégorie	IHC Score	Éligibilité Thérapeutique	Thérapies
HER2-positif	3+ ou 2+/FISH+	Anti-HER2 classiques	Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1
HER2-low	1+ ou 2+/FISH-	ADC nouvelle génération	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (9)
HER2-zéro/ultra-low	0 avec traces	Essais cliniques	En évaluation

C. Sous-classification moléculaire des TN (Lehmann et al. 2011, révisée 2016) ⁽⁶⁾

Sous-type	Fréquence	Caractéristiques	Cibles thérapeutiques potentielles
BL1 (Basal-like 1)	25-30%	Prolifération, réponse ADN, BRCA-like	Chimiothérapie, inhibiteurs PARP
BL2 (Basal-like 2)	15-20%	Voie facteurs de croissance, EGFR, MET	Inhibiteurs tyrosine kinases
M (Mesenchymal)	15-20%	Transition épithélio-mésenchymateuse, motilité	Inhibiteurs voies PI3K, Src
LAR (Luminal Androgen Receptor)	10-15%	Récepteur aux androgènes positif, luminal-like	Anti-androgènes, inhibiteurs PI3K
UNS (Unstable)	Variable	Tumeurs instables, non classables	-

ANNEXE 4: FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIONNELS

1. Facteurs Pronostiques et Prédictionnels

A. **Envahissement ganglionnaire (N)**: Facteur le plus puissant B. **Taille tumorale (T)** C. **Grade SBR**: III est défavorable (3) D. **Sous-type moléculaire**: Triple Négatif et HER2+ ont un risque de récurrence précoce plus élevé que les Luminaires (6) E. **pCR (Réponse complète pathologique)**: En néoadjuvant, pCR est associée à une survie >90% à 5 ans. C'est l'absence de carcinome invasif résiduel dans le sein ET les ganglions (ypT0/is ypN0)

Systemes de quantification de la réponse résiduelle

Residual Cancer Burden (RCB) - MD Anderson: Score continu intégrant : taille tumeur résiduelle, cellularité, atteinte ganglionnaire. Classes: RCB-0 (pCR), RCB-I

(minimal), RCB-II (modéré), RCB-III (extensif). Valeur pronostique forte et reproductible.

Calculateur en ligne disponible: www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

II. Autres facteurs pronostics

a. Invasion Lympho-Vasculaire (ILV)

Présence de cellules tumorales dans les espaces lymphatiques et/ou vasculaires péri-tumoraux.

b. Marges Chirurgicales

Distance entre le bord de la tumeur invasive (ou in situ) et l'encre de marquage du spécimen. Pour les DCIS les marges doivent être ≥ 2 mm recommandées (consensus SSO-ASTRO-ASCO 2016).

c. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs)

Pourcentage de stroma tumoral occupé par lymphocytes mononuclés:

- TILs faibles : $< 10\%$
- TILs intermédiaires : $10-50\%$
- TILs élevés : $> 50\%$ ("lymphocyte-predominant breast cancer" LPBC)

Valeur pronostique selon sous-types : meilleur pronostic et meilleure réponse aux traitements pour les Triple négatif et les HER2+.

E. Signatures Génomiques et Scores de Risque

1. Oncotype DX (21 gènes) Récurrence Score (RS): tumeurs RE+, HER2-, N0 ou N+ (1-3 ganglions)

- RS faible : $0-25$ (≤ 10 selon TAILORx)
- RS intermédiaire : $26-30$ ($11-25$ selon TAILORx)
- RS élevé : ≥ 31 (> 25 selon TAILORx)

2. MammaPrint (70 gènes): tous sous-types, stade I-II

3. Prosigna (PAM50 + ROR score): Pronostic récidence tardive (après 5 ans)

4. EndoPredict : 12 gènes: score pronostique tumeurs RE+/HER2- [55]

III. Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

Biomarqueur	Prédiction de réponse	Niveau de preuve
RE/RP positifs	Hormonothérapie	I (très élevé)
HER2 positif	Anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, T-DXd) (8,9)	I (très élevé)
Grade élevé / Ki-67 élevé (7)	Chimiothérapie	II (élevé)
Mutation BRCA germinale	Inhibiteurs PARP, sels de platine	I (très élevé)
PD-L1 positif	Immunothérapie (anti-PD-1/PD-L1)	I (dans TN)
TILs élevés	Chimiothérapie, immunothérapie	II-III
Signatures génomiques	Chimiothérapie (RE+/HER2- N0/N+)	I (Oncotype, MammaPrint)

ANNEXE 5: MOLÉCULES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES ET LEURS PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES

Chimiothérapie

Chimiothérapie	Molécules	Mécanisme d'action	Bénéfice sur la survie
Anthracyclines	Doxorubicine, Épirubicine	Intercalation ADN, inhibition topoisomérase II	Réduction mortalité 15-20% à 15 ans (adjuvant) (4)
Taxanes	Paclitaxel, Docétaxel	Stabilisation des microtubules	Réduction mortalité 17% (en association) (4)
Alkylants	Cyclophosphamide	Alkylation de l'AND	Composant essentiel des protocoles
Antimétabolites	5-FU, Capécitabine	Inhibition synthèse ADN/ARN	Bénéfice en métastatique et triple négatif
Platines	Carboplatine, Cisplatine	Formation d'adduits ADN	Efficace sur tumeurs BRCA+ et triple négatif

Toxicités de la chimiothérapie

Toxicité	Fréquence	Agents causals	Prévention/Gestion
Neutropénie fébrile	10-40%	Anthracyclines, taxanes	G-CSF prophylactique
Anémie	60-90%	Tous agents	Transfusion si Hb <8 g/dL
Thrombopénie	20-40%	Carboplatine	Surveillance, transfusion si <20 G/L

Nausées/vomissements (11)	60-90%	Anthracyclines, cisplatine	Antiémétiques à 3 voies
Alopécie	80-100%	Anthracyclines, taxanes	Casque réfrigérant
Neuropathie périphérique	30-60%	Taxanes, platines	Dose-réduction, arrêt si grade ≥ 3
Cardiotoxicité	5-15%	Anthracyclines	Dose cumulative <400-450 mg/m ² , surveillance FEVG
Mucite	20-40%	5-FU, anthracyclines	Bains de bouche, soins locaux
Syndrome mains-pieds	40-60%	Capécitabine	Émoullients, dose-réduction

Hormonothérapie

Hormonothérapie	Molécules	Mécanisme d'action	Bénéfice sur la survie
Anti-estrogènes	Tamoxifène	Antagoniste compétitif des récepteurs aux estrogènes	Réduction mortalité 30% à 15 ans (adjuvant) (4,5)
Inhibiteurs de l'aromatase (IA)	Létrozole, Anastrozole, Exémestane	Blocage de la conversion des androgènes en estrogènes	Supérieurs au tamoxifène en adjuvant (RR récurrence -30%) (5)
Anti-estrogènes purs	Fulvestrant	Dégradation des récepteurs aux estrogènes	Survie médiane 16-20 mois en

			monothérapie (métastatique)
Analogues LHRH	Goséréline, Leuproréline, Triptoréline	Suppression ovarienne chez femmes non ménopausées	Bénéfice additionnel 3-5% en adjuvant

Effets secondaires Tamoxifène

Effet secondaire	Fréquence	Gestion
Bouffées de chaleur	40-60%	Venlafaxine, gabapentine
Risque thromboembolique	1-2%	Surveillance, arrêt si thrombose
Cancer de l'endomètre	0,5-1%/an	Surveillance gynécologique annuelle
Cataracte	5-10%	Surveillance ophtalmologique
Sécheresse vaginale	20-30%	Lubrifiants, hydratants

Effets secondaires Inhibiteurs de l'Aromatase

Effet secondaire	Fréquence	Gestion
Douleurs articulaires	40-50%	Activité physique, antalgiques, switch entre IA
Ostéoporose/fractures	10-15%	Densitométrie osseuse, bisphosphonates si T-score <-2,5
Syndrome du canal carpien	5-10%	Traitement local, parfois chirurgie
Dyslipidémie	20-30%	Statines si nécessaire
Bouffées de chaleur	30-40%	Traitement symptomatique

Thérapies Ciblées

Anti-HER2

Anti-HER2	Type	Mécanisme	Bénéfice sur la survie
Trastuzumab	Anticorps monoclonal	Blocage HER2	Réduction mortalité 30% en adjuvant (8)
Pertuzumab	Anticorps monoclonal	Blocage dimérisation HER2	+16 mois de survie en métastatique (avec trastuzumab) (8)
T-DM1 (trastuzumab emtansine)	Anticorps conjugué	Trastuzumab + chimiothérapie ciblée	Survie médiane 30 mois en 2ème ligne métastatique
T-DXd (trastuzumab deruxtecan)	Anticorps conjugué	Trastuzumab + inhibiteur topoisomérase I	Survie médiane >40 mois en 2ème ligne métastatique (9)
Lapatinib	Petite molécule ITK	Inhibition tyrosine kinase HER2/EGFR	Option en métastatique après trastuzumab
Neratinib	Petite molécule ITK	Inhibition irréversible HER2/EGFR	Prolongation adjuvant après 1 an de trastuzumab

Effets Secondaires Spécifiques

Molécule	Toxicités principales	Surveillance	Gestion
Trastuzumab	Cardiotoxicité (4-8%), réactions à la perfusion	FEVG avant et tous les 3 mois	Arrêt si FEVG <50% ou baisse >10%
Pertuzumab	Diarrhée (60%), cardiotoxicité (additive)	FEVG régulière	Lopéramide, hydratation
T-DM1	Thrombopénie (30%), élévation transaminases (20%)	NFS, bilan hépatique	Réduction de dose selon grade

T-DXd	Pneumopathie interstitielle (10-15%), nausées	Scanner thoracique si symptômes respiratoires	Arrêt définitif si PID, corticoïdes
Lapatinib	Diarrhée (65%), rash cutané (40%), hépatotoxicité	Bilan hépatique régulier	Lopéramide, surveillance hépatique
Neratinib	Diarrhée (95%, sévère 40%)	Prophylaxie anti-diarrhéique	Lopéramide préventif systématique

Inhibiteurs de CDK4/6 (10)

Anti CD4-6	Posologie	Principale toxicité	Particularités
Palbociclib	125 mg/j, J1-J21/28	Neutropénie (80%)	Arrêt 7j/28j, moins de diarrhée
Ribociclib	600 mg/j, J1-J21/28	Neutropénie (75%), hépatotoxicité	ECG avant (QT long)
Abémaciclib	150 mg x2/j continu	Diarrhée (80%), neutropénie (45%)	Pas d'arrêt cyclique, plus digestif

Inhibiteurs de PARP

Inhibiteurs de PARP	Indication	Survie sans progression
Olaparib	HER2-, mutation BRCA germinale, après chimio en métastatique	7 vs 4,2 mois (vs chimio)
Talazoparib	HER2-, mutation BRCA germinale, après chimio en métastatique	8,6 vs 5,6 mois (vs chimio)

Inhibiteurs de PI3K

Inhibiteurs de PI3K	Indication	Bénéfice
Alpelisib	RH+/HER2-, mutation PIK3CA, en progression sous IA 300 mg/j oral	+5,3 mois de SSP avec fulvestrant

Effets secondaires: hyperglycémie (65%), diarrhée, rash cutané

Anti-angiogéniques

Anti-angiogéniques	Indication	Bénéfice
Bévacizumab	Triple négatif métastatique (1ère ligne) IV, 10-15 mg/kg q3 semaines avec chimiothérapie	+2-3 mois SSP, pas de bénéfice SG

Effets secondaires: HTA, protéinurie, thromboses, perforations digestives

Immunothérapie: Inhibiteurs de PD-L1

Immunothérapie	Indication	Bénéfice sur la survie
Pembrolizumab	Triple négatif PD-L1+, en association avec chimio (néoadjuvant et métastatique)	+7 mois SG en métastatique, +13% pCR en néoadjuvant (4,5)
Atézolizumab	Triple négatif PD-L1+, avec nab-paclitaxel (métastatique)	+7 mois SG

Effets Secondaires Immuno-Induits

Toxicité	Fréquence	Organes cibles	Gestion
Dysthyroïdie	10-15%	Thyroïde	Surveillance TSH, hormonothérapie substitutive
Pneumopathie	3-5%	Poumon	Corticoïdes, arrêt si grade ≥ 3
Colite	2-5%	Intestin	Corticoïdes, arrêt immunothérapie
Hépatite	2-3%	Foie	Corticoïdes, arrêt immunothérapie
Rash cutané	15-20%	Peau	Dermocorticoïdes, antihistaminiques
Hypophysite	<1%	Hypophyse	Corticoïdes, substitution hormonale

ANNEXE 6: PROTOCOLES D'ASSOCIATION

A. Chimiothérapie Néoadjuvante [55,6]

Objectifs: Réduction tumorale, augmentation du taux de chirurgie conservatrice, évaluation de la chimio sensibilité in vivo, adaptation du traitement adjuvant selon la réponse.

HER2-négatives

Protocole AC-T

Phase	Protocole	Posologie	Cycles
Phase 1	Doxorubicine + Cyclophosphamide	Dox 60 mg/m ² + Cyclo 600 mg/m ²	4 cycles, q14j avec G-CSF
Phase 2	Paclitaxel	175 mg/m ² ou 80 mg/m ² hebdo × 12	4 cycles q21j ou 12 semaines

Protocole FEC-D

Phase	Protocole	Posologie	Cycles
Phase 1	5-FU + Épirubicine + Cyclophosphamide	5-FU 500 mg/m ² + Épi 100 mg/m ² + Cyclo 500 mg/m ²	3 cycles, q21j
Phase 2	Docétaxel	100 mg/m ²	3 cycles, q21j

Protocole TC

Agents	Posologie	Fréquence	Cycles
Docétaxel + Cyclophosphamide	Doc 75 mg/m ² + Cyclo 600 mg/m ²	J1, q21j	4-6 cycles

Triple-négatif

Phase 1-2

TN	Traitement	Posologie	Cycles
Phase 1	AC	Dox 60 mg/m ² + Cyclo 600 mg/m ²	4 cycles, q14-21j
Phase 2	Paclitaxel + Carboplatine	Pac 80 mg/m ² hebdo + Carbo AUC 5-6 q21j ou AUC 2 hebdo	12 semaines

Avec immunothérapie

Phase	Traitement	Posologie	Cycles
Néoadjuvant	Paclitaxel + Carboplatine + Pembrolizumab	Pac 80 mg/m ² + Carbo AUC 5 q21j ou doses hebdo + Pembro 200 mg q21j	4 cycles
Néoadjuvant	AC + Pembrolizumab	Dox 60 mg/m ² + Cyclo 600 mg/m ² + Pembro 200 mg	4 cycles
Adjuvant	Pembrolizumab	200 mg q21j	9 cycles

HER2-positives (8)

Protocole TCHP

HER2-positives	Posologie	Fréquence	Cycles
Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab	Doc 75 mg/m ² + Carbo AUC 6 + Trastuzu (dose de charge 8 mg/kg puis 6 mg/kg) + Pertuzu (dose de charge 840 mg puis 420 mg)	J1, q21j	6 cycles

Protocole AC-THP

HER2-négatives	Traitement	Posologie	Cycles
Phase 1	AC	Dox 60 mg/m ² + Cyclo 600 mg/m ²	4 cycles, q21j
Phase 2	Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	Pac 80 mg/m ² hebdo + Trastuzu + Pertuzu	12 semaines

B. Chimiothérapie Adjuvante [62]

Objectif: Éradication des micrométastases, réduction du risque de récurrence.

Faible risque

pT1a-b N0, grade 1-2, RH fortement positifs, Ki67 < 20% → **Hormonothérapie seule (pas de chimiothérapie)**

Risque intermédiaire

pT1c-T2 N0, ou résultats Oncotype DX/MammaPrint intermédiaires

TC x 4: Docétaxel 75 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m², q21j

CMF x 6: Cyclophosphamide 600 mg/m² + Méthotrexate 40 mg/m² + 5-FU 600 mg/m², J1 J8, q28j

Haut risque

pT2-3 N+, grade 3, RH faibles, Ki67 élevé

AC-T séquentiel

Phase	Traitement	Posologie	Cycles
Phase 1	Doxorubicine + Cyclophosphamide	Dox 60 mg/m ² + Cyclo 600 mg/m ²	4 cycles, q21j
Phase 2	Paclitaxel	175 mg/m ² ou 80 mg/m ² hebdo x 12	4 cycles q21j ou 12 semaines

Dose-dense (avec G-CSF): Même protocole administré q14j

FEC-D séquentiel

Phase	Traitement	Posologie	Cycles
Phase 1	FEC 100	5-FU 500 mg/m ² + Épi 100 mg/m ² + Cyclo 500 mg/m ²	3 cycles, q21j
Phase 2	Docétaxel	100 mg/m ²	3 cycles, q21j

TAC

Agents	Posologie	Fréquence	Cycles
Docétaxel + Doxorubicine + Cyclophosphamide	Doc 75 mg/m ² + Dox 50 mg/m ² + Cyclo 500 mg/m ² G-CSF prophylactique	J1, q21j	6 cycles

C. Traitement post-néoadjuvant selon réponse

Tumeurs triple-négatives

Tumeurs triple-négatives	Traitement adjuvant	Posologie	Durée
pCR (ypT0 ypN0)	Observation ou Capécitabine	1000 mg/m ² x 2/j, J1-J14, q21j	6-8 cycles (controverse)
Maladie résiduelle	Capécitabine	1000 mg/m ² x 2/j, J1-J14, q21j	6-8 cycles

HER2+

Protocole AC-TH

HER2+	Traitement	Posologie	Cycles/Durée
Phase 1	AC	Dox 60 mg/m ² + Cyclo 600 mg/m ²	4 cycles, q21j
Phase 2	Paclitaxel + Trastuzumab	Pac 80 mg/m ² hebdo + Trastuzu (charge 4 mg/kg puis 2 mg/kg hebdo ou 8 mg/kg puis 6 mg/kg q21j)	12 semaines + Trastuzu jusqu'à 1 an

Protocole TCH

Agents	Posologie	Fréquence	Cycles/Durée
Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab	Doc 75 mg/m ² + Carbo AUC 6 + Trastuzu	J1, q21j	6 cycles + Trastuzu jusqu'à 1 an

Trastuzumab + Pertuzumab (8)

HER2+	Posologie	Durée
Trastuzumab + Pertuzumab	Trastuzu (dose standard) + Pertuzu (840 mg charge puis 420 mg) N+, pT ≥ 2 cm, ou maladie résiduelle après néoadjuvante	12 mois

D. Situation métastatique [62]

La chimiothérapie en situation métastatique vise le contrôle de la maladie, la palliation des symptômes et le maintien de la qualité de vie. Le choix dépend de:

- Traitements antérieurs et intervalle libre
- Statut des récepteurs hormonaux et HER2
- Charge tumorale et sites métastatiques
- État général et comorbidités

Principes:

- Privilégier la monothérapie séquentielle (mieux tolérée, qualité de vie préservée)
- Polychimiothérapie réservée aux situations de haute charge tumorale, métastases viscérales symptomatiques, ou progression rapide
- Intervalle libre < 12 mois après (néo)adjuvant : considérer comme réfractaire à ces agents

Première ligne métastatique

A.1. Tumeurs HER2-négatives, RH+: Hormonothérapie ± inhibiteur de CDK4/6 (sauf crise viscérale) (10)

RH+HER-	Agents	Posologie	Fréquence
Paclitaxel hebdomadaire	Paclitaxel	80 mg/m ²	J1, J8, J15, q28j
Nab-paclitaxel	Nab-paclitaxel	260 mg/m ² ou 100-150 mg/m ² hebdo	J1 q21j ou J1, J8, J15, q28j
Capécitabine	Capécitabine	1000-1250 mg/m ² × 2/j	J1-J14, q21j
Vinorelbine	Vinorelbine	25-30 mg/m ²	J1, J8, q21j

A.2. Tumeurs triple-négatives (1ère ligne)

PD-L1 ≥ 10% (CPS)	Agents	Posologie
Pembrolizumab + chimiothérapie amélioration de la PFS (9,7 vs 5,6 mois)	Pembrolizumab + (Paclitaxel, Nab-paclitaxel, ou Gemcitabine-Carboplatine)	Pembro 200 mg q21j + chimio selon schéma standard
mutation BRCA germinale	Agent	Posologie
Olaparib	Olaparib	300 mg × 2/j PO en continu
Talazoparib	Talazoparib	1 mg/j PO en continu

Alternatives

Alternative	Agents	Posologie	Fréquence
Paclitaxel + Carboplatine	Paclitaxel + Carboplatine	Pac 80 mg/m ² hebdo + Carbo AUC 2 hebdo ou AUC 5-6 q21j	Variable
Gemcitabine + Carboplatine	Gemcitabine + Carboplatine	Gem 1000 mg/m ² + Carbo AUC 2	J1, J8, q21j
Paclitaxel hebdomadaire	Paclitaxel	80 mg/m ²	J1, J8, J15, q28j
Capécitabine	Capécitabine	1000-1250 mg/m ² × 2/j	J1-J14, q21j

A.3. Tumeurs HER2-positives

Protocole	Agents	Posologie
THP + Docétaxel	Trastuzumab + Pertuzumab + Docétaxel	Trastuzu std + Pertuzu std + Doc 75-100 mg/m ² q21j
THP + Paclitaxel	Trastuzumab + Pertuzumab + Paclitaxel	Trastuzu std + Pertuzu std + Pac 80 mg/m ² hebdo
T-DXd (si pré-traité)	Trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg IV q21j (9)

Deuxième ligne métastatique

HER2-négatives

HER-	Options	Posologie
Post-taxane	Capécitabine	1000-1250 mg/m ² × 2/j, J1-J14, q21j
	Éribuline	1,4 mg/m ² IV, J1 et J8, q21j
	Vinorelbine	25-30 mg/m ² IV, J1, J8, q21j
	Gemcitabine	1000-1250 mg/m ² IV, J1, J8, q21j

Post-anthracycline et taxane	Gemcitabine + Carboplatine	Gem 1000 mg/m ² + Carbo AUC 2, J1, J8, q21j
------------------------------	----------------------------	--

TN Trop-2 expression

TN Trop-2	Posologie	Fréquence
Sacituzumab govitecan	10 mg/kg IV	J1, J8, q21j

HER2+

HER2+	Agent	Posologie
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg IV q21j (9)
T-DM1	Trastuzumab emtansine	3,6 mg/kg IV q21j
Trastuzumab + chimiothérapie	Trastuzumab + (Capécitabine, Vinorelbine, ou Éribuline)	Selon schémas standards

Troisième ligne et plus

HER2-négatives

HER2-négatives	Posologie	Commentaires
Éribuline	1,4 mg/m ² IV, J1, J8, q21j	Amélioration OS démontrée
Gemcitabine	1000 mg/m ² IV, J1, J8, J15, q28j	Bien tolérée
5-FU en perfusion continue	2400 mg/m ² sur 46h	Avec LV 400 mg/m ² q14j
Cyclophosphamide métronomique	50 mg/j PO en continu	Bonne tolérance, qualité de vie
Vinorelbine orale	60-80 mg/m ² PO	J1, J8, q21j

HER2+ (3ème ligne et +)

HER2+ (3ème ligne et +)	Agent	Posologie
Si HER2-low (IHC 1+ ou 2+ sans amplification)	T-DXd	5,4 mg/kg IV q21j (9)
Après T-DXd et T-DM1	Trastuzumab + chimiothérapie (Capécitabine, Vinorelbine, Éribuline)	Selon schémas standards
	Tucatinib + Trastuzumab + Capécitabine	Tucatinib 300 mg × 2/j PO + Trastuzu + Cape std

ANNEXE 7: ALGORITHME DÉCISIONNEL (SCHÉMA SYNTHÉTIQUE)

CANCER DU SEIN OPÉRABLE (T2-T3 et/ou N+) |

HER2-POSITIF

Standard: TCHP × 6 cycles

(Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab)

Alternative: AC-THP séquentiel

(AC × 4 → Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab × 12 sem)

|

TRIPLE-NÉGATIF

T ≥ 1c ou N+: Pembrolizumab + chimio

Paclitaxel + Carbo + Pembro × 4 cycles

puis AC + Pembro × 4 cycles

puis Pembro seul × 9 cycles (adjuvant)

| |

Alternative (ou contre-indication immunothérapie):

AC-T + Carboplatine

|

RH+ HER2-

Haut risque (grade 3, Ki67 élevé, N+):

AC-T séquentiel (dose-dense si possible) ou FEC-D séquentiel

|

Risque intermédiaire:

TC × 4-6 cycles

APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

|

pCR (ypT0/is ypN0)

HER2+: Compléter trastuzumab (+/- pertuzumab) jusqu'à 1 an

TN + immunothérapie: Compléter pembrolizumab (9 cycles)

RH+ HER2-: Hormonothérapie

|

└ MALADIE RÉSIDUELLE

└ HER2+:

Si THP néoadjuvant: T-DM1 × 14 cycles (KATHERINE)

Si TCH néoadjuvant: Compléter trastuzumab 1 an

|

TRIPLE-NÉGATIF:

Capécitabine × 6-8 cycles (1000 mg/m² bid, J1-14, q21j)

+ compléter pembrolizumab si débuté en néoadjuvant

|

└ RH+ HER2-:

Hormonothérapie prolongée +/- Bisphosphonates

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE - 1ÈRE LIGNE

|

HER2-POSITIF [62]

Trastuzumab + Pertuzumab + Taxane (CLEOPATRA)

Si contre-indication taxane: THP + autre chimio

Si contre-indication chimio: THP seul ou T-DXd

|

TRIPLE-NÉGATIF

PD-L1 \geq 1% (CPS):

Pembrolizumab + Chimio (Taxane ou Gem-Carbo)

| |

BRCA germinal muté:

Olaparib ou Talazoparib/ Alternative: Platine-based chimio

| |

Sans biomarqueur ou après PARP:

Taxane +/- Carboplatine ou Gem-Carboplatine ou Capécitabine (si faible charge tumorale)

|

RH+ HER2-

Pas de crise viscérale:

Hormonothérapie + inhibiteur CDK4/6 (1ère ligne standard)

|

└─ **Crise viscérale ou hormono-résistance -résistance:**

Taxane (paclitaxel hebdo ou nab-paclitaxel) / Capécitabine

puis hormonothérapie si réponse obtenue

PROGRESSION APRÈS 1ÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE

|

HER2-POSITIF

2ème ligne: T-DXd (5,4 mg/kg q3w) [DESTINY-Breast03]

3ème ligne: T-DM1 (3,6 mg/kg q3w)

└ Lignes suivantes:

Trastuzumab + chimio (Cape, Vino, Eribuline) / Tucatinib + Trastuzumab + Cape (si métastases
cérébrales) / Lapatinib + Cape

|

HER2-LOW (IHC 1+ ou 2+ non amplifié): Après ≥ 1 ligne: T-DXd (DESTINY-Breast04)

|

TRIPLE-NÉGATIF

2ème ligne (post-taxane):

Capécitabine/ Éribuline/ Carboplatine (si non utilisé avant)

| |

Si Trop-2+ et ≥ 2 lignes: Sacituzumab govitecan (10 mg/kg J1, J8, q21j)

| |

3ème ligne et +: Gemcitabine/ Vinorelbine/ Cyclophosphamide métronomique

|

└ **RH+ HER2-**

└ Poursuivre alternance hormonothérapie/chimio: Taxanes → Cape → Éribuline →

Gem → Vino → 5-FU continu

ANNEXE 8: SOINS DE SUPPORT ET QUALITÉ DE VIE

A. Soins de Support et Qualité de Vie

1. Prise en Charge de la Douleur

Traitement de la douleur nociceptive selon les trois paliers de l'OMS

Palier	Traitement
Palier 1	paracétamol, AINS (si absence de contre-indication)
Palier 2	tramadol, codéine, opioïdes faibles
Palier 3	morphine, oxycodone, fentanyl (titration progressive)

Douleurs neuropathiques: gabapentine, prégabaline, duloxétine

Douleurs osseuses métastatiques: AINS, bisphosphonates, dénosumab, radiothérapie antalgique

2. Gestion des Nausées et Vomissements

Potentiel émétisant	Antiémétiques	Schéma
Haut (AC, anthracyclines)	Antagoniste NK1 + Sétron + Dexaméthasone + Olanzapine	J1-J4
Modéré (Taxanes, Carboplatine)	Sétron + Dexaméthasone	J1-J3

3. Support hématologique

Toxicité	Grade	Action
Neutropénie	< 1500/mm ³	Report du cycle
Neutropénie fébrile	Toute	Ajout G-CSF, réduction dose 25%
Thrombopénie	< 75 000/mm ³	Report ou réduction dose
Neuropathie	Grade 2	Réduction dose 25%
Neuropathie	Grade 3-4	Arrêt taxanes/platines

Indication	Traitement	Moment
Prophylaxie primaire G-CSF	Filgrastim 5 µg/kg/j SC ou Pegfilgrastim 6 mg SC	Si risque neutropénie fébrile > 20% (TAC, dose-dense)
Anémie symptomatique	Transfusion ou ASE (si Hb < 10 g/dL)	Selon clinique

C. Support Psychologique et Qualité de Vie

- Consultation psycho-oncologique
- Groupes de parole, associations de patientes
- Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)
- Psychotropes si nécessaire (ISRS, anxiolytiques)
- Activité physique adaptée (bénéfice sur qualité de vie et fatigue)

D. Préservation de la Fertilité

- Cryopréservation ovocytaire
- Agonistes GnRH pendant chimiothérapie (protection ovarienne débattue)

E. Gestion des Complications Osseuses

a) Prévention de l'ostéoporose induite:

- **Supplémentation:** calcium (1000-1200 mg/j) + vitamine D (800-1000 UI/j)
- **Ostéodensitométrie** (DEXA) avant et pendant hormonothérapie/ménopause chimio-induite
- **Bisphosphonates ou dénosumab** si ostéoporose avérée

b) Métastases osseuses:

dénosumab 120 mg SC/mois OU zolédronate 4 mg IV/mois

ANNEXE 9: Synthèse des Recommandations du Guide Thérapeutique Algérien du Cancer du Sein

1.0 Introduction

1.1 Contexte et Objectif du Document

Ce document est un extrait ciblé du "Guide thérapeutique en Oncologie Médicale - Cancer du Sein, Mise à jour 2024", publié par le Ministère de la Santé de la République Algérienne. Son objectif est de fournir aux oncologues et aux professionnels de la santé une référence rapide et claire sur les protocoles de traitement adaptés à des populations de patients spécifiques. Pour ces groupes—patientes enceintes, hommes, personnes âgées et jeunes femmes—les considérations cliniques standards doivent être ajustées afin d'optimiser la prise en charge en tenant compte de leurs particularités physiologiques, génétiques et personnelles.

2.0 Prise en Charge du Cancer du Sein en Cours de Grossesse

2.1 Analyse des Considérations Thérapeutiques

La gestion du cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse représente un défi clinique majeur. La stratégie thérapeutique doit impérativement équilibrer l'efficacité du traitement oncologique pour la mère avec la sécurité et le développement du fœtus. Les décisions sont donc fortement dépendantes du stade de la grossesse, chaque modalité thérapeutique étant évaluée en fonction de son rapport bénéfice-risque pour le dyade mère-enfant.

2.2 Recommandations par Modalité Thérapeutique

Le tableau suivant synthétise les directives pour la prise en charge du cancer du sein chez la patiente enceinte, en se basant sur les recommandations du guide national.

Modalité Thérapeutique	Recommandations Clés
Chirurgie locorégionale	Possible et considérée comme sûre quel que soit l'âge de la grossesse.
Chimiothérapie	Peut être administrée à partir de la 13ème semaine de grossesse . Les agents autorisés incluent les anthracyclines, les taxanes et le cyclophosphamide. Le traitement doit être arrêté 3 à 4 semaines avant la date prévue de l'accouchement.
Accouchement	Recommandé à partir de la 35ème semaine .
Hormonothérapie	Contre-indiquée pendant la grossesse. Doit être initiée après l'accouchement . L'allaitement est contre-indiqué.
Thérapies ciblées	Contre-indiquées pendant la grossesse. Doivent être initiées après l'accouchement . L'allaitement est contre-indiqué.
Radiothérapie	Contre-indiquée pendant la grossesse. Doit être initiée après l'accouchement .

2.3 Transition

Au-delà de l'équilibre délicat requis pendant la grossesse, les considérations hormonales et génétiques sont également primordiales dans une autre population spécifique : le cancer du sein chez l'homme.

3.0 Prise en Charge du Cancer du Sein chez l'Homme

3.1 Analyse des Spécificités du Cancer Mammaire Masculin

Bien que rare, le cancer du sein chez l'homme nécessite une approche thérapeutique distincte. Les particularités anatomiques et hormonales masculines imposent des adaptations, notamment pour la chirurgie et l'hormonothérapie. De plus, la forte association avec des prédispositions génétiques rend la consultation en oncogénétique impérative pour une prise en charge complète.

3.2 Recommandations par Modalité Thérapeutique

Les protocoles de traitement pour les hommes sont adaptés à partir des standards féminins, avec des spécificités importantes résumées ci-dessous.

Modalité Thérapeutique	Recommandations Spécifiques
Chirurgie locorégionale	La mastectomie associée à un curage ganglionnaire est le standard chirurgical.
Chimiothérapie	Les protocoles de chimiothérapie sont identiques à ceux utilisés pour les cancers du sein féminins.
Thérapies ciblées	Les indications sont identiques à celles des cancers du sein chez la femme.
Hormonothérapie	Le Tamoxifène est une option privilégiée. Les inhibiteurs de l'aromatase doivent être associés à des analogues de la LHRH.
Oncogénétique	Une consultation en oncogénétique est systématiquement indiquée.

3.3 Transition

Si les spécificités de genre dictent des adaptations précises, les défis liés à l'âge, notamment la gestion des comorbidités, requièrent une personnalisation tout aussi rigoureuse du traitement chez les patientes âgées.

4.0 Prise en Charge du Cancer du Sein chez la Femme Âgée (> 70 ans)

4.1 Analyse de l'Équilibre entre Traitement et Comorbidités

La prise en charge des patientes âgées de plus de 70 ans requiert une évaluation gériatrique et oncologique intégrée. L'analyse minutieuse des comorbidités, de l'état général et de l'espérance de vie est cruciale pour adapter l'intensité des traitements. L'objectif est de maximiser le bénéfice thérapeutique tout en minimisant la toxicité, afin de préserver la qualité de vie.

4.2 Recommandations Stratifiées par Sous-type Tumoral

Les décisions thérapeutiques sont adaptées en fonction du sous-type tumoral et du profil clinique de la patiente.

- **Tumeurs RH+ :**
 - L'**hormonothérapie** est centrale, proposée en situation adjuvante ou néo-adjuvante.
 - Pour les formes précoces (petites tumeurs), une **tumorectomie** peut être envisagée.
 - L'indication d'une **chimiothérapie** est discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) uniquement en présence de facteurs pronostiques défavorables.
- **Tumeurs Her2 négatif :**
 - Lorsque la chimiothérapie est indiquée, les protocoles sont choisis en fonction des comorbidités et du profil de toxicité attendu. Les options privilégiées incluent :
 - 4AC ou 4TC
 - 12 paclitaxel hebdomadaire +/- GCSF
 - 6 CMF
- **Tumeurs Her2 positif :**
 - Une **chimiothérapie associée au trastuzumab** est recommandée, sous réserve d'une vérification rigoureuse de l'absence de contre-indications ou de toxicité, notamment sur le plan cardiaque.

4.3 Transition

Alors que la gestion des patientes âgées se concentre sur l'adaptation aux comorbidités, celle des patientes jeunes met l'accent sur d'autres défis, notamment l'agressivité potentielle de la maladie et la préservation de la fertilité future.

5.0 Prise en Charge du Cancer du Sein chez la Femme Jeune (≤ 40 ans)

5.1 Analyse des Enjeux de Fertilité et de Génétique

Le diagnostic de cancer du sein chez une femme de 40 ans ou moins soulève des défis uniques. La préservation de la fertilité est une préoccupation majeure qui doit être abordée avant l'initiation de tout traitement potentiellement gonadotoxique. Par ailleurs, la survenue précoce de la maladie augmente la probabilité d'une prédisposition génétique, notamment une mutation BRCA. Une approche multidisciplinaire intégrant l'oncofertilité et l'oncogénétique est donc essentielle.

5.2 Recommandations Spécifiques

La prise en charge de ces patientes doit systématiquement inclure les démarches suivantes :

1. **Consultation d'oncofertilité** : Elle doit être proposée à toutes les patientes qui expriment un désir de grossesse future, afin de discuter des options de conservation d'ovocytes.
2. **Préservation ovarienne** : L'utilisation d'analogues de la LH-RH est recommandée pour les patientes désirant une grossesse ultérieure, quel que soit le statut des récepteurs hormonaux (RH). Le protocole consiste à débiter le traitement 15 jours avant la chimiothérapie, à le poursuivre pendant toute sa durée, et à le maintenir 15 jours après son arrêt.
3. **Consultation d'oncogénétique** : En raison du risque accru de mutation génétique (ex: BRCA), cette consultation doit être proposée systématiquement.

5.3 Transition

Ces approches hautement personnalisées pour chaque population particulière soulignent la complexité de la prise en charge moderne du cancer du sein, qui va bien au-delà des standards généraux.

6.0 Conclusion

6.1 Synthèse Finale

La prise en charge du cancer du sein, bien que standardisée par stades et sous-types moléculaires, exige une adaptation fine et rigoureuse lorsqu'elle concerne des populations spécifiques. Qu'il s'agisse de considérations physiologiques (grossesse,

âge avancé), biologiques (spécificités masculines) ou personnelles (préservation de la fertilité, prédisposition génétique), la personnalisation est la clé du succès thérapeutique. Les recommandations présentées dans cette synthèse illustrent l'impératif d'une prise de décision collégiale et individualisée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour optimiser les résultats et la qualité de vie de chaque patient.

Fiche d'Exploitation

I. IDENTITÉ

Âge : _____

SEXE :

ORIGINE :

Situation familiale : _____

PROFESSION _____

II. ANTÉCÉDENTS

A. Personnels - Gynéco-Obstétricaux

Âge ménarche : _____ ans

Gestations : _____

Parité : _____

Âge 1ère grossesse : _____ ans

Âge ménopause : _____ ans

Allaitement au sein : Oui (Durée: _____ mois) Non

Contraception orale : Oui (Durée: _____ ans) Non

INDUCTEUR DE GROSSESSE : Oui Non

GROSSESSE EN COURS (post partum) :

B. Mastopathies/Maladies

Hyperplasie atypique : Oui Non

Maladie fibro-kystique : Oui Non

Cancer sein : Oui Non

Cancer endomètre : Oui Non

Cancer ovaire : Oui Non

Autres CANCER : _____

C. Mode de vie

HTA : Oui Non

DIABETE : Oui Non

DYSTHYROIDIE : _____

Autres :

D. Antécédents familiaux

Cancer sein : Oui Non

Cancer gynécologique : Oui Non

Autre cancer : Oui Non

III. MOTIFS CONSULTATION

Délai consultation : _____ jours/semaines

Mode découverte : Autopalpation Examen clinique

Sein droit Sein gauche bilatéral

Nodule : Augmentation rapide Progressive

Écoulement mamelonnaire : Oui Non

Anomalie peau : Oui Non

État général : _____

Mastodynie : Oui Non

Autres : _____

IV. EXAMEN CLINIQUE

Poids : _____ kg

T° : _____ °C

PS : _____ / _____

2. Examen Seins - Inspection

Anomalie	Présente <input type="checkbox"/>
Asymétrie seins	<input type="checkbox"/>
Eczématisé	<input type="checkbox"/>
Rétraction	<input type="checkbox"/>
Ombilication	<input type="checkbox"/>
Rougeur	<input type="checkbox"/>
Inflammation	<input type="checkbox"/>
Œdème/Peau d'orange	<input type="checkbox"/>
Ulcération	<input type="checkbox"/>
Rétraction mamelonnaire	<input type="checkbox"/>

3. Palpation Nodule

Caractéristique	Réponse
Siège :	<input type="checkbox"/> Rétro-aréolaire <input type="checkbox"/> QSE <input type="checkbox"/> QSI <input type="checkbox"/> QII <input type="checkbox"/> QIE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prolongement axillaire
Taille :	<input type="checkbox"/> ≤2cm <input type="checkbox"/> 2-5cm <input type="checkbox"/> >5cm <input type="checkbox"/> Pas de nodule
Limites :	<input type="checkbox"/> Nettes <input type="checkbox"/> Mal limitées
Consistance :	<input type="checkbox"/> Ferme <input type="checkbox"/> Dure <input type="checkbox"/> Molle
Sensible :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Mobilité superficielle :	<input type="checkbox"/> Mobile <input type="checkbox"/> Fixe
Mobilité profonde :	<input type="checkbox"/> Mobile <input type="checkbox"/> Fixe

Caractéristique**Réponse**

Écoulement
mamelonnaire : Oui Non

Sein controlatéral : _____

4. Aires ganglionnaires

Localisation	Présence	Nb Taille	Consistance	Mobilité
ADP axillaires homolatérales	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			<input type="checkbox"/> Mobiles <input type="checkbox"/> Fixes
ADP axillaires controlatérales	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
ADP sus-claviculaires homolatérales	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
ADP sus-claviculaires controlatérales	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			

V. BILAN PARACLINIQUE

Examen	Résultat
CA 15-3 : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_____
Mammographie	Microcalcifications: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Grade ACR: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
Échographie mammaire : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_____
Microbiopsie	Type histologique: _____ RE œstrogène: _____ % RP progestérone: _____ % Hercept test: <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif
Scintigraphie osseuse	_____
TDM	Métastases: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Siège: _____
Classification TNM	_____

VI. TRAITEMENT

Chirurgie

Type	Réalisé
Traitement radical	<input type="checkbox"/>
Conservateur	<input type="checkbox"/>
Mastectomie propreté	<input type="checkbox"/>
Reconstruction mammaire	<input type="checkbox"/>
Curage ganglionnaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Anatomopathologie

Limites exérèse Saines

Taille tumorale _____ cm

Type histologique _____

Grading SBR I II III

Embols vasculaires Oui Non

Nb GG reçus _____

GG envahis Oui Non (Nb: _____)

Effraction capsulaire Oui Non

Autres traitements

Traitement	Réponse
Radiothérapie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Dose: _____ <input type="checkbox"/> Adjuvante <input type="checkbox"/> Néo-adjuvante <input type="checkbox"/> Exclusive
Chimiothérapie	Protocole: _____ Nb cures: _____
Hormonothérapie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Durée: _____ ans
Gros membre : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

VII. ÉVOLUTION

Événement

Réponse

Récidive : Oui Non Date: _____

Métastase : Oui Non Siège: _____

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Deng T, Zi H, Guo XP, Luo LS, Yang YL, Hou JX, et al. Global, Regional, and National Burden of Breast Cancer, 1990-2021, and Projections to 2050: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Thorac Cancer*. 2025 May;16(9):e70052. doi:10.1111/1759-7714.70052.
3. Zahwe M, Bendahhou K, Eser S, Mukherji D, Fouad H, Fadhil I, et al. Current and future burden of female breast cancer in the Middle East and North Africa region using estimates from GLOBOCAN 2022. *Int J Cancer*. 2025 Jun 15;156(12):2320-2329. doi:10.1002/ijc.35325.
4. Hofmarcher T, Manzano García A, Wilking N, Lindgren P. The Disease Burden and Economic Burden of Cancer in 9 Countries in the Middle East and Africa. *Value Health Reg Issues*. 2023 Sep;37:81-87. doi:10.1016/j.vhri.2023.05.005.
5. Ye F, Chen X, Cao Y, You Z, Lai J. The global, regional, and national disease burden of breast cancer attributable to behavioral risks from 1990 to 2021 and projections to 2035: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Breast Cancer*. 2025 Nov;32(6):1434-1447. doi:10.1007/s12282-025-01771-x.
6. Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *Eur J Cancer*. 2014 Jul;50(10):1808-1818. doi:10.1016/j.ejca.2014.03.016.
7. Hammouda D, Boutekdjiret L. Surveillance épidémiologique des cancers : résultats préliminaires nationaux. *Alger J Health Sci*. 2020;2(Suppl 2):S32-S41.
8. Bouziani M. Éditorial. *Alger J Health Sci [Internet]*. [cited 2026 Jan 13]. 2020 Nov 9;2(Suppl 2):8. Available from: https://ajhs.atriss.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_87.pdf.
9. Hamdi Cherif M, Kara L, Hammouda D, Fouatih Z. Données d'incidence du Réseau National des Registres du Cancer, Algérie, 2015. *Alger J Health Sci*. 2020;2(Suppl 2):4-13.
10. Khadraoui S. Épidémiologie du cancer du sein en Algérie. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012 Oct;60(Suppl 4):S143. doi:10.1016/j.respe.2012.06.368.
11. Terki K, Messi H, Benmohamed S, Midoun N. Approche épidémiologique du diagnostic du cancer du sein féminin chez une population de l'ouest algérien. Année 2010-2012. In: 35^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM); 2013 Nov; Montpellier, France. p.458. [Internet]. [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://hal.science/hal-03580473>.
12. Bekkouche Z, Guedouar Y, Ben Ali F, El Kebir FZ. Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien. *J Afr Cancer*. 2013 Aug;5:155-161. doi:10.1007/s12558-013-0282-9.
13. Belkacémi Y, Boussen H, Hamdi Cherif M, Benider A, Errihani H, Mrabti H, et al. Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. In: 32^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM); 2010 Nov;

Strasbourg, France. p.56-68. [Internet]. [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://hal.science/hal-03580693>.

14. Najjar H, Easson A. Age at diagnosis of breast cancer in Arab nations. *Int J Surg*. 2010;8(6):448-452. doi:10.1016/j.ijssu.2010.05.012.
15. Smaili F, Boudjella A, Dib A, Braikia S, Zidane H, Reggad R, et al. Epidemiology of breast cancer in women based on diagnosis data from oncologists and senologists in Algeria. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;25:100220. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100220.
16. Boukabcha M. Basic study of a breast cancer epidemiology among the female patients using a regional data source: case of Chlef region, Algeria. Preprint [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1015198/v1>.
17. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
18. Amarouche S, Nezzal L. *Survie des personnes atteintes de cancer du sein et du cancer colorectal Constantine 2013-2017* [thesis]. Constantine (Algeria): Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine; 2022.
19. Hamdi Cherif M. *Évaluation du premier Plan national de lutte contre le cancer 2015–2019 en Algérie : avancées, limites et perspectives*. *Bull Cancer*. 2022 Feb;109(2):142-145. doi:10.1016/j.bulcan.2021.11.004.
20. Fermas N, Moussaoui H, Hamdi Cherif M, Bekakria FZ, Bekakria A, Mahnane A, et al. Incidence, trends and geographical variation of breast cancer in the eastern, southeast region of Algeria (2014-2018). *Alger J Health Sci*. 2022;4(2):168-180. doi:10.5281/zenodo.7501916.
21. Décret exécutif n° 19-142 du 23 Chaâbane 1440 correspondant au 29 avril 2019 portant création, organisation et fonctionnement de l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer de Draâ Ben Khedda (wilaya de Tizi-Ouzou). *Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire*. 2019 May 5;58(29):11-12.
22. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: current status of knowledge. *Clin Anat*. 2013 Jan;26(1):29-48. doi:10.1002/ca.22165.
23. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg*. 2013 Feb;27(1):5-12. doi:10.1055/s-0033-1343989.
24. Biswas SK, Banerjee S, Baker GW, Kuo CY, Chowdhury I. The mammary gland: basic structure and molecular signaling during development. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 30;23(7):3883. doi:10.3390/ijms23073883.
25. Boulinguez V. Anatomie, physiologie. In: *L'allaitement maternel : une dynamique à bien comprendre*. Toulouse (France): Érès; 2007.
26. Apostoleano E. La distribution et le rôle du système lymphatique dans la fonction de la glande mammaire. *Le Lait*. 1925;5(43):256-269. doi:10.1051/lait:1925439.
27. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2012 Jul-Aug;1(4):533-557. doi:10.1002/wdev.35.

28. McGee SF, Lanigan F, Gilligan E, Groner B. Mammary gland biology and breast cancer: conference on common molecular mechanisms of mammary gland development and breast cancer progression. *EMBO Rep.* 2006 Nov;7(11):1084-1088. doi:10.1038/sj.embor.7400839.
29. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer.* 2025 Apr 1;156(7):1336-1346. doi:10.1002/ijc.35278.
30. Mahnane H, Bouras N, Hamdi Cherif M. Le cancer du sein en Algérie : profil épidémiologique et délais de consultation (Étude BreCaReAl). *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2018;66(Suppl 5):S308. doi:10.1016/j.respe.2018.05.195.
31. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023 Jan;34(1):33-47. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.004.
32. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112.
33. Uhrhammer N, Abdelouahab A, Lafarge L, Feillel V, Ben Dib A, Bignon YJ. BRCA1 mutations in Algerian breast cancer patients: high frequency in young, sporadic cases. *Int J Med Sci.* 2008;5(4):197-202. doi:10.7150/ijms.5.197.
34. Cherbal F, Bakour R, Adane S, Boualga K, Benais-Pont G, Maillet P. BRCA1 and BRCA2 germline mutations screening in Algerian breast/ovarian cancer families. *Dis Markers.* 2010;28(6):377-384. doi:10.3233/DMA-2010-0718.
35. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):229-237. doi:10.1056/NEJMoa044383.
36. Athiyamaan R, Ganesan P, Sagar TG. Breast cancer after thoracic irradiation for Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(1):425-426. doi:10.4103/0973-1482.154025.
37. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2228-2239. doi:10.1056/NEJMoa1700732.
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997 Oct 11;350(9084):1047-1059. doi:10.1016/S0140-6736(97)08233-0.
39. Arnold M, Leitzmann M, Freisling H, Bray F, Romieu I, Renehan A, et al. Obesity and cancer: an update of the global impact. *Cancer Epidemiol.* 2016 Apr;41:8-15. doi:10.1016/j.canep.2016.01.003.
40. Caudeville J. Exposition aux perturbateurs endocriniens et risque de cancer du sein : une revue systématique. *Environ Risque Sante.* 2022;21(1):80-81. doi:10.1684/ers.2021.1616.
41. Espié M. Dépistage organisé du cancer du sein : état des lieux et perspectives. *Imagerie Femme.* 2020 Sep;30(3):141-147. doi:10.1016/j.imag.2020.07.001.

42. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 4;2013(6):CD001877. doi:10.1002/14651858.CD001877.pub5.
43. Adnane K, Guedjat I, Bouziane M, Hamdi Cherif M. Dépistage du cancer du sein : connaissances, attitudes et pratiques des femmes dans la wilaya de Tizi-Ouzou (Algérie). *J Afr Cancer.* 2015 May;7(2):83-88. doi:10.1007/s12558-015-0368-8.
44. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.* 5th ed. Reston (VA): American College of Radiology; 2013.
45. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. *Plan National de Lutte contre le Cancer 2015-2019.* Alger (Algeria): MSPRH; 2015. [Internet]. [cited 2026 Jan 12]. Available from: https://extranet.who.int/ncdccs/Data/DZA_B5_plan_national_cancer.pdf.
46. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2017.
47. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Chicago (IL): Springer; 2017.
48. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014 Jun 25;311(24):2499-2507. doi:10.1001/jama.2014.6095.
49. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast tumours.* 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, vol.2).
50. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991 Nov;19(5):403-410. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x.
51. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol.* 2020 May 10;38(14):1603-1640. doi:10.1200/JCO.19.02309.
52. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 10;36(20):2105-2122. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738.
53. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-2223. doi:10.1093/annonc/mdt303.
54. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10869-10874. doi:10.1073/pnas.191367098.
55. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet.* 2021 May 8;397(10286):1750-1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3.
56. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011 Jul;121(7):2750-2767. doi:10.1172/JCI45014.

57. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1804710.
58. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Rubio IT, Ritvo P, Larko S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):717-729. doi:10.1056/NEJMoa1602253.
59. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
60. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-4422. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823.
61. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):259-271. doi:10.1093/annonc/mdu450.
62. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):40-50. doi:10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
63. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival and care. *BMJ*. 2012 Apr 26;344:e2718. doi:10.1136/bmj.e2718.
64. Haute Autorité de Santé. Les réunions de concertation pluridisciplinaire en cancérologie [Internet]. Saint-Denis La Plaine (France): HAS; 2014 [cited 2026 Jan 8]. Available from: <https://www.has-sante.fr>.
65. Look Hong NJ, Wright FC, Gagliardi AR, Paszat LF. Examining the potential relationship between multidisciplinary cancer care and patient survival: an international literature review. *J Surg Oncol*. 2010 Sep 1;102(4):329-334. doi:10.1002/jso.21639.
66. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 5.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025 Nov;23(11):426-436. doi:10.6004/jnccn.2025.0053.
67. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173.
68. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019.
69. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241. doi:10.1056/NEJMoa022152.

70. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1135-1150. doi:10.1200/JCO.2013.53.3935.
71. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3801-3810. doi:10.1245/s10434-016-5449-z.
72. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-2106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
73. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Richter RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3355-3364. doi:10.1200/JCO.2013.54.1177.
74. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
75. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-926. doi:10.1001/jama.2017.11470.
76. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-1310. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
77. DiSipio T, Dye S, B-Lidstone B, Newman B. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):500-515. doi:10.1016/S1470-2045(13)70076-7.
78. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, 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. doi:10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
79. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennett AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998. doi:10.1056/NEJMoa1209829.
80. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, 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):783-792. doi:10.1056/NEJM200103153441101.

81. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323.
82. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
83. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13,864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1139-1150. doi:10.1016/S1470-2045(21)00288-6.
84. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Feliciano Z, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-3998. doi:10.1200/JCO.20.02514.
85. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821. doi:10.1056/NEJMoa1910549.
86. Cardoso F, Senkus E, Alanko T, Andre F, Barrios CH, Bicigi E, et al. 7th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 7). *Ann Oncol*. 2024;35(9):744-774. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.007.
87. Corsi F, Sartani A, Albasini GL, et al. Male breast cancer: the tip of an iceberg. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(7):510-515. doi:10.1016/j.clbc.2017.03.012.
88. Tazzite A, Juhadi H, Hamzi K, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in Moroccan male breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2012;12:127. doi:10.1186/1471-2407-12-127.
89. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>.
90. Kara L. Épidémiologie des cancers dans la wilaya de Sétif [Thèse de doctorat en sciences médicales]. Sétif (Algérie): Université Ferhat ABBAS - Sétif 1; 2024.
91. Bannour I, Briki R, Zrairi F, Zahmoul T, Hamchi H, Kammoun S, et al. Breast cancer in the Maghreb: epidemiology and control strategies. *Tunis Med*. 2018;96(10):658-664.
92. Benbrahim Z, Bendjedja A, Ayadi M, Elkhayari B, Mesghouni S, Alami Z, et al. Profil épidémiologique et thérapeutique du cancer du sein dans la wilaya de Batna. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014;62(Suppl 5):S216. doi:10.1016/j.respe.2014.06.143.
93. Hamdi-Cherif M, Bidoli E, Birri S, Kara L, Bouadef F, Atoui S, et al. Le cancer à Sétif, Algérie, 1986-2010. *Bull Cancer*. 2014;101(6):545-555. doi:10.1016/j.bulcan.2014.04.004.
94. El Saghir NS, Khalil MK, Eid T, El Saghir NK, El Asmar GA, Adib SM. Trends in epidemiology and management of breast cancer in developing Arab countries: a literature and registry analysis. *Int J Surg*. 2007;5(4):225-233. doi:10.1016/j.ijsu.2006.06.015.
95. Kandil HE, Al-Rasheed YA, Al-Qahtani AA. The burden of breast cancer in the Middle East and North Africa region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Breast Cancer*. 2024;31(1):28-42. doi:10.1007/s12282-023-01511-y.

96. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. SEER [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2024 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
97. Arnold M, Morgan E, Runggay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: global estimates for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23. doi:10.1016/j.breast.2022.08.010.
98. Adeloye D, Sowunmi OC, Jacobs W, David RA, Adeosun AA, Oyedokun A, et al. Estimating the incidence of breast cancer in Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010419. doi:10.7189/jogh.08.010419.
99. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and different biological subtypes based on gene expression profiling in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3324-3330. doi:10.1200/JCO.2007.15.6323.
100. Guedouar Y, Bekkouche Z, Ali FB, et al. Breast cancer in young women in the west of Algeria: epidemiological and clinical profile. *J Afr Cancer*. 2013;5(4):195-200. doi:10.1007/s12558-013-0286-y.
101. Bouzbid S, Aouras H, Djeddi H, Yassi F. Le cancer du sein chez la femme dans le département d'Annaba, Algérie. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014;62(Suppl 5):S215. doi:10.1016/j.respe.2014.06.140.
102. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer incidence, mortality, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*. 2022;8(3):420-444. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987.
103. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries. *Lancet*. 2002;360(9328):187-195. doi:10.1016/S0140-6736(02)09454-0.
104. Berrichi A, Bendahmane M, et al. Profil clinique et moléculaire du cancer du sein chez la femme jeune dans l'Ouest Algérien (Tlemcen) [Communication / publication académique]. 2021.
105. Caid N, Hammouda D, Boutekdjiret L, et al. Profil moléculaire du cancer du sein en Algérie: à propos de 1000 cas. *J Afr Cancer*. 2017;9(1):34-41. doi:10.1007/s12558-016-0443-4.
106. Chompert A. Évaluation et prise en charge des femmes à risque de cancer du sein héréditaire. *Presse Med*. 2011;40(12 Pt 1):1140-1150. doi:10.1016/j.lpm.2011.08.012.
107. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-1399. doi:10.1016/S0140-6736(01)06524-2.
108. Grangaud JP, Zitouni M, Afiane M, Aouffen N, Bendib SE, Amokrane F, et al. L'évaluation: moteur du processus de planification sanitaire: "Plan National Cancer 2015-2019". *Alger J Health Sci*. 2020;2(Suppl 2):26-31.
109. Farsi HM, Kouadri M. Inégalités spatiales de santé en Algérie: le cas du cancer. *Espace Popul Soc*. 2014;2014(1). doi:10.4000/eps.5638.

110. Bouaziz S, Larbi F, Hamdi-Cherif M, et al. Profil épidémiologique des cancers dans la wilaya d'Ouargla (2014-2017). *Alger J Health Sci.* 2020;2(Suppl 2):5-13.
111. Batran RA, Tahoun S, Helmy L, Bahr A, Khalil A, Kamel M, et al. Breast Cancer in the Middle East and North Africa: Economic Burden, Market Trends, and Care Challenges. *JCO Oncol Pract.* 2025 Jul 16;:OP2500354. doi:10.1200/OP-25-00354. Epub ahead of print. PMID:40669034.
112. Office National des Statistiques (ONS). Répartition de la population par milieu de résidence et par wilaya [Internet]. Alger (Algérie): ONS; 2024 [cited 2026 Jan 9]. Available from: <https://www.ons.dz>.
113. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. The burden of breast cancer and its attributable risk factors in the Middle East and North Africa region, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Oncol.* 2022;12:852917. doi:10.3389/fonc.2022.852917.
114. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and inflammation: new insights into breast cancer development and outcomes. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2943-2951. doi:10.1093/annonc/mdt385.
115. Dossus L, Rinaldi S, Biessy C, et al. Adiposity, metabolic parameters, and breast cancer risk. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(6):821-834. doi:10.1530/ERC-14-0230.
116. Benmohammed K, Bensalem A, Valensi P, Lezzar S, Nezzal A, Benlatreche M, et al. Diabète et risque de cancer du sein: étude cas-témoins à Constantine (Algérie). *J Afr Cancer.* 2013;5(3):141-147. doi:10.1007/s12558-013-0266-2.
117. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(12):915-928. doi:10.1038/nrc2536.
118. Gunter MJ, Hoover RN, Westley ME, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(1):48-60. doi:10.1093/jnci/djn435.
119. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
120. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving cancer therapy: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(30):3541-3565. doi:10.1200/JCO.20.01558.
121. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(4):509-517. doi:10.1530/ERC-12-0092.
122. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH). Enquête nationale santé (TAHINA): profil épidémiologique des maladies non transmissibles en Algérie. Alger (Algérie): INSP/MSPRH; 2007.
123. World Health Organization. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs [Internet]. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2024 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094703>.

124. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Costa A, et al. The EUSOMA requirements for a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer*. 2020;126:82-105. doi:10.1016/j.ejca.2019.10.023.
125. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025 Oct 16 [cited 2026 Jan 12]. Version 5.2025. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
126. Maajani K, Khazraji YC, El Rhazi K, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on the management of breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2022;29(3):421-432. doi:10.1007/s12282-021-01314-7.
127. Anderson BO, Ilbawi AM, Fidarova E, Weiderpass E, Eniu A, Sullivan R, et al. The Global Breast Cancer Initiative: a strategic collaboration to strengthen health systems and reduce breast cancer mortality. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):577-578. doi:10.1016/S1470-2045(21)00155-8.
128. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;371:m4087. doi:10.1136/bmj.m4087.
129. Djilat A. Le cancer en Algérie. *J Afr Cancer*. 2011;3(1):1-2. doi:10.1007/s12558-010-0131-7.
130. Amer MH. Breast cancer laterality: a potential relationship between tumor location and estrogen receptor status. *Med Hypotheses*. 2003;61(1):92-95. doi:10.1016/S0306-9877(03)00118-2.
131. Piñeros M, Abriata MG, de Vries E, Harewood R, Ervik M, Forman D, et al. Staging of breast cancer in low- and middle-income countries as a basis for identifying areas for multidisciplinary action. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(1):pky084. doi:10.1093/jncics/pky084.
132. Al-Muftah WA, Al-Thani AM, Al-Thani MH, et al. Breast cancer in the Arab world: a review of the latest data and trends. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2021;33(1):21. doi:10.1186/s43046-021-00080-6.
133. Vanderpuye V, Grover S, Hammad N, et al. Bridging the gap in breast cancer care in southeastern Africa. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):e523-e535. doi:10.1016/S1470-2045(17)30544-2.
134. Jedy-Agba E, McCormack V, Adebamowo C, Dos-Santos-Silva I. Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(12):e923-e935. doi:10.1016/S2214-109X(16)30259-5.
135. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025;75(1):10-45. doi:10.3322/caac.21871. Epub 2025 Jan 16. PMID:39817679; PMCID:PMC11745215.
136. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*. 2003;289(11):1421-1424. doi:10.1001/jama.289.11.1421.
137. Nait K. Profil moléculaire et facteurs pronostiques du cancer du sein chez la femme dans la région d'Alger [Thèse de doctorat en sciences médicales]. Alger: Faculté de Médecine d'Alger; 2018.

138. Ketit B, Ammar-Khodja S, et al. Le cancer du sein en Algérie: profil épidémiologique et anatomo-pathologique. *J Afr Cancer*. 2014;6(2):83-90. doi:10.1007/s12558-014-0315-z.
139. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: maintain a high index of suspicion. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(4):153-161. doi:10.1177/1758835914533924.
140. Marchiò C, Ianza A, Maisonneuve P, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a distinct histological type with specific clinical and biological features. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1089-1097. doi:10.1093/annonc/mdn005.
141. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1438-1447. doi:10.1056/NEJMoa1600249.
142. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Prediction of response to hormonal therapy in breast cancer by a novel quantitative grading system of estrogen receptors. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1474-1481. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1474.
143. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in 4032 patients with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):1973-1979. doi:10.1200/JCO.2003.09.090.
144. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7721-7735. doi:10.1200/JCO.2005.09.004.
145. Ladjeroud A, Awada A, Bouzid K, Piccart-Gebhart M. L'association hormonothérapie-thérapie ciblée dans le cancer du sein. *Oncologie*. 2010;12(7):422-431. doi:10.1007/s10269-010-1910-y.
146. Hefti E, Blanco-Muñoz P, Hernandez-Vargas H, et al. The ER-/PR+ phenotype in breast cancer: artifact or real entity? *Breast Cancer Res*. 2013;15(5):R100. doi:10.1186/bcr3564.
147. Bae SY, Kim S, Lee JH, et al. Poor prognosis of single hormone receptor-positive breast cancer: a nationwide clinical data analysis of 35,539 patients. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116343. doi:10.1371/journal.pone.0116343.
148. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-1557. doi:10.1093/annonc/mdz235.
149. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor-positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4772-4778. doi:10.1200/JCO.2007.12.2747.
150. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. doi:10.1038/35021093.
151. Deyarmin B, Kane JL, Valadkhan S, Orcutt ST, Stahlnecker ET, Shriver CD, et al. Effect of low ER expression on gene expression patterns and molecular subtype of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(15 Suppl):1018. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.1018.

152. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.
153. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Giaccone G, Kelly K, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962. doi:10.1200/JCO.19.02488.
154. Sami-Merah A, Bouzid K. Les soins palliatifs en oncologie en Algérie: état des lieux et perspectives. *Oncologie*. 2019;21(1-4):11-15. doi:10.3166/onco-2019-0036.
155. Al-Amri AM, Al-Amro AS, Al-Sayed AA, Al-Tweigeri T, Al-Homaidhi A, Al-Gashamy K, et al. HER2-low breast cancer: epidemiological landscape and clinical challenges in the Middle East and North Africa. *Breast Cancer*. 2025;32(1):112-124. doi:10.1007/s12282-024-01642-y.
156. Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, Brock J, Fadare O, Hanley K, et al. Examination of Low HER2 Expression in Breast Cancer: A Real-World Multicenter Study. *Mod Pathol*. 2022;35(12):1792-1801.
157. Rios-Hoyo A, Moller K, Jabbour MN, Sledge GW Jr, Savas P, Sparano J, et al. Interobserver Reproducibility of HER2-Low Immunohistochemical Scoring: A Multicenter Study. *JCO Precis Oncol*. 2023;7:e2300121. doi:10.1200/PO.23.00121.
158. Ketit M, Benahsene A. Épidémiologie descriptive du cancer du sein à Constantine: à propos de 1032 cas. *J Algérien Pathol*. 2017;26:12-18.
159. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes DF, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):174-183.
160. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(7):808-819.
161. Trabelsi S, Ayadi L, Akil S, Khabir A, Sellami-Boudawara T. [Prognostic value of Ki-67 expression in Tunisian breast cancer patients]. *Tunis Med*. 2022;100(5):412-419.
162. Gouasmia S, Belarbi A. Corrélation entre l'index Ki-67, le grade SBR et l'infiltration lymphocytaire (TILs) dans les carcinomes mammaires en Algérie: vers une stratification pronostique intégrée. *J Alg Pathol*. 2025;34(1):15-22.
163. Institut National de Santé Publique (INSP). Réseau National des Registres du Cancer: Rapport 2018 [Internet]. Alger (Algérie): INSP; 2020 [cited 2024 May 22]. Available from: <http://www.insp.dz>.
164. Bardelli A, Rugo HS, Tolaney SM, et al. Updated ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2024;35(2):185-202.
165. Mouliere F, et al. Pathological and Molecular Challenges in HER2-Low Breast Cancer: A 2024 Perspective. *Lancet Oncol*. 2024;25(3):e112-e125.
166. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Mumtaz S, Senkus E, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St. Gallen International Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol*. 2023;34(11):970-986.

167. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(6):438-451.
168. Mokhtari A, Belot A, Delacour-Billon S, Molinié F, Tretarre B, Colonna M, et al. Comparison of breast cancer characteristics and survival between Algerian and French women. *Breast.* 2014;23(4):421-427.
169. Ben Fatma H, Corbex M, Hamdi-Cherif M, Tabbane F, Zehani S, Abid L, et al. Breast cancer in Northern Africa: an update. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(6):e70-e76.
170. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24 Suppl 2:S26-S35.
171. Boussen H, Bouzaiene H, Benna F, Gamoudi A, Rahal K, Ben Abdallah M. [Particularities of breast cancer in North Africa]. *Bull Cancer.* 2010;97(11):1353-1361.
172. Li FY, Wu SG, Zhou J, Sun JY, Lin Q, Lin HX, et al. Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: a retrospective cohort study. *Chemotherapy.* 2014;60(1):49-55.
173. Abdel-Razeq H, Mansour A, Jafar H. Breast cancer subtyping and management: can we rely on immunohistochemistry? *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):37.
174. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-750.
175. Penault-Llorca F, Radosevich-Robin N. Ki67 in breast cancer: an update. *Bull Cancer.* 2017;104(12):1040-1045.
176. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Fürstenberg M, Ortman O, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):539-552.
177. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7212-7220.
178. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1656-1664.
179. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Prioritizing Adjuvant Systemic Therapy in Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):1816-1837.
180. Ladjeroud A, Bouzid K. Amélioration de la réponse histologique complète (pCR) par chimiothérapie néoadjuvante à base de sel de platine dans les cancers du sein triple négatif [thèse]. 2019.
181. Lynge E, et al. The impact of mammography screening on breast cancer biology: a 2024-2025 update. *Lancet Oncol.* 2024;25(11):e520-e532.
182. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy in high-risk early breast cancer: monarchE 5-year efficacy outcomes. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):65-76. doi:10.1016/S1470-2045(23)00522-7.

183. Loi S, Adams S, Schmid P, et al. LBA7 - Relationship between Ki-67, TILs and clinical outcomes in patients receiving immunotherapy: meta-analysis of recent clinical trials. *Ann Oncol.* 2024;35(Suppl 2):S1215.
184. European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. Brussels (Belgium): European Union; 2024.
185. Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The changing landscape of breast cancer surgery in the United States from 2004 to 2020. *Int J Cancer.* 2023;152(11):2310-2318.
186. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(27):3056-3082.
187. Wimmer K, Friedl TWP, Schochter F, de Gregorio N, Janni W, Rack B, et al. Impact of Proliferation and Molecular Subtypes on the Applicability of the ACOSOG Z0011 Criteria. *Breast Care (Basel).* 2022;17(3):284-291. doi:10.1159/000518778.
188. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
189. College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. Version 4.7.0.0. Northfield (IL): CAP; 2024.
190. Kurattyl S, et al. Quality indicators in axillary lymph node dissection: impact of nodal yield on staging accuracy. *J Surg Oncol.* 2023;127(4):552-560.
191. Frimeche Z, Lamara A. Statut ganglionnaire axillaire et facteurs pronostics du cancer du sein à propos de 200 cas [Thèse]. Constantine (Algérie): Université Constantine 3 Salah Bounider, Faculté de médecine; 2017. [Internet]. [cited 2026 Jan 12]. Available from: <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/3696>.
192. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838-2848. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3876.
193. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Radioactive Seed Localization and Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg.* 2022;275(3):582-588.
194. Mohammed RA, Menon S, Martin SG, Green AR, Paish EC, Ellis IO. Prognostic significance of lymphatic invasion in lymph node-positive breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up using immunohistochemical endothelial marker. *Mod Pathol.* 2014;27(12):1568-1577.
195. Ismaili N, El Majjaoui S, El Kacemi H, et al. Clinical outcomes of early-stage breast cancer in Morocco: a cohort of 400 women. *World J Clin Oncol.* 2025;16(11).
196. Seely JM, Alhassan AF. Screening for Breast Cancer in 2024: Moving Toward Individualized Risk-Based Strategies. *Can Assoc Radiol J.* 2024;75(1):15-28.

197. Dickens C, Joffe M, Jacobson J, et al. Stage at diagnosis, treatment, and 3-year survival for breast cancer in sub-Saharan Africa: a multi-country cohort study (ABC-DO). *Lancet Oncol.* 2024;25(11):1452-1464.
198. Abubakar M, et al. Breast cancer risk factors and clinical characteristics in Africa: a systematic review and meta-analysis. *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100344.
199. Fu L, Luo C, Cao W, Zhu S, et al. Global burden of cancer in women, 1990-2021: a systematic analysis from the GBD 2021 study. *Front Endocrinol.* 2025;16:1692619. doi:10.3389/fendo.2025.1692619.
200. Khiari H, Zehani S, Lajmi N, et al. Parcours de soins et délais de prise en charge du cancer du sein au Maghreb: état des lieux et perspectives. *Bull Cancer.* 2021;108(4):389-402.
201. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-1546.
202. Kuderer NM, et al. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline Update 2025. *J Clin Oncol.* 2025;43(5):412-428.
203. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant trastuzumab plus pertuzumab with chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800.
204. Ladjadj Y, Filali T, Bouzid K. Management of locally advanced breast cancer in Algeria: a single-center experience. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):e19112.
205. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-1805. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595.
206. Nadir A, et al. Analyse des barrières à l'intégration des données oncologiques en Algérie: du secteur privé vers le Centre Anti-Cancer. *J Alg Pathol.* 2023;32(1):44-51.
207. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012;30(11):1215-1221. doi:10.1200/JCO.2011.37.2482.
208. Wu N, Chen S, Wang S, et al. Discrepancies in ER, PR and HER2 status between primary and residual tumors at mastectomy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Front Oncol.* 2020;10:591329.
209. Yeung C, Hilton J, Clemons M, et al. Impact of repeat receptor testing in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2016;16:689.
210. Vanderpuye V, Hammad N, Martei Y, et al. Cancer care in Africa: an overview of resources and challenges. *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100344. doi:10.1200/GO.21.00344.
211. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH). Consensus national d'oncologie médicale: protocoles de prise en charge du cancer du sein (mise à jour 2022-2024). Alger (Algérie): MSPRH; 2024.

212. Apro MS, Bohlius J, Rodriguez-Lescure A, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony-stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
213. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141-1151. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
214. Hamdi-Cherif M, Serraino D, Bouaoud S, Dib A, Boudaoud K, Atoui S, et al. Sociodemographic and reproductive risk factors for breast cancer: a case-control study in the Setif Province, Northern Algeria. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(2):457-464. doi:10.31557/APJCP.2020.21.2.457. PMID:32102524.
215. World Health Organization. Hypertension [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
216. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th ed: 2024 estimates and 2050 projections [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2024 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://idf.org/news/idf-diabetes-atlas-11th-edition/>.
217. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024 [Internet]. London: World Obesity Federation; 2024 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>.
218. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-CAP guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2023 Jun 7. doi:10.5858/arpa.2023-0950-SA.
219. College of American Pathologists. HER2 Testing in Breast Cancer - 2023 Guideline Update [Internet]. Northfield (IL): CAP; 2023 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/recommendations-for-human-epidermal-growth-factor-2-testing-in-breast-cancer>.
220. Johnson M, Shastry M, Premji S, Hamilton EP. ASCO 2025 Breast Cancer Highlights: ADCs Advance, ctDNA Gains Ground, and New ER Strategies Take Shape [Internet]. Docwire News. Last updated 2025 Jul 31 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://www.docwirenews.com/post/asco-2025-breast-cancer-highlights-adcs-advance-ctdna-gains-ground-and-new-er-strategies-take-shape>.
221. Li Y, Wang Y, Sun Q, Shen S. Clinicopathologic features, treatment, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Front Oncol*. 2022 Dec 14;12:978671. doi:10.3389/fonc.2022.978671.
222. Galati F, Magri V, Arias-Cadena PA, Moffa G, Rizzo V, Pasculli M, Botticelli A, Pediconi F. Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 7;13(4):604. doi:10.3390/diagnostics13040604.
223. Fu M, Peng Z, Wu M, Lv D, Lyu S, Li Y. Assessing the African burden of breast cancer: A demographic analysis using Global Cancer Observatory 2022. *Eur J Surg Oncol*. 2025 May;51(5):109627. doi:10.1016/j.ejso.2025.109627.
224. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for

Neoadjuvant Chemotherapy Selection. PLoS One. 2016 Jun 16;11(6):e0157368.
doi:10.1371/journal.pone.0157368.

225. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. J Am Coll Surg. 1995 Mar;180(3):297-306. PMID:7874340.

RÉSUMÉ

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Algérie, avec une incidence en progression constante et un profil épidémiologique particulier. Cette étude descriptive rétrospective monocentrique décrit les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques des patients pris en charge au service d'oncologie médicale du Centre de Lutte Contre le Cancer Draâ Ben Khedda (Tizi-Ouzou) sur la période allant de septembre 2019 à décembre 2023.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective descriptive incluant 964 patients atteintes de cancer du sein traités au service d'oncologie médicale

Résultats : L'âge moyen au diagnostic était de 52,4 ans, avec un pic d'incidence entre 40 et 49 ans (33,7%). Les antécédents familiaux de cancer étaient retrouvés chez 20,5% des cas. Le mode de découverte était l'autopalpation dans 67,5% des situations, le dépistage organisé ne couvrant que 9,9%. Le type histologique prédominant était le carcinome infiltrant non spécifique 816 (84,6%), suivi du carcinome lobulaire infiltrant : 53 (5,5%). Les formes localisées (cT1-cT2) représentaient 624 (64,7%), contre 340 (35,3%) localement avancées (cT3-cT4). L'atteinte ganglionnaire clinique (cN+) était observée chez 457 (47,4%) des patientes, versus cN0 : 507 (52,6%). Une métastase d'emblée (cM1) était présente chez 79 cas (8,2%), principalement osseuse (69 ; 87,3%), pulmonaire (14 ; 17,7%) ou hépatique (11 ; 13,9%). Les sous-types moléculaires étaient : luminal A/B (54,6%), HER2+ (21,4%), triple négatif (20,0%). La chirurgie consistait en une mastectomie pour 762 cas (79,3%) tumorectomie pour 160 cas (16,7%). Les stratégies thérapeutiques initiales étaient comme suit: le traitement adjuvant pour 239 patients (24,8%) était comme suit : chimiothérapie 367 (48,7%), hormonothérapie 595 (78,9%), anti-HER2 108 (14,3%). 280 patients ont reçu de la chimiothérapie néoadjuvante (29,0%), pour les 357 cas métastatiques le traitement de première ligne était de la chimiothérapie pour 113 cas (68,5%), hormonothérapie 51 (30,9%), anti-HER2 24 (14,5%). Au suivi médian de 12 mois : survie 90,5% ; décès 8,8% ; perdus de vue 0,7%.

Conclusion

Cette étude confirme le profil particulier du cancer du sein en Algérie : il touche une population jeune, avec un diagnostic tardif

Mots-clés : Cancer du sein ; Épidémiologie ; Algérie ; Tizi-Ouzou ; Diagnostic tardif ; Dépistage ; Pronostic.

SUMMARY

Introduction : Breast cancer is the leading cancer among women in Algeria, with a steadily increasing incidence and a specific epidemiological profile. This single-center retrospective descriptive study describes the epidemiological, clinical, and anatomopathological characteristics of patients treated in the medical oncology department of the Draâ Ben Khedda Cancer Center (Tizi-Ouzou) between September 2019 and December 2023.

Materials and methods : Retrospective descriptive study including 964 patients with breast cancer treated in the medical oncology department.

Results : The average age at diagnosis was 52.4 years, with a peak incidence between 40 and 49 years (33.7%). A family history of cancer was found in 20.5% of cases. The mode of detection was self-examination in 67.5% of cases, with organized screening covering only 9.9%. The predominant histological type was non-specific invasive carcinoma (816, 84.6%), followed by invasive lobular carcinoma (53, 5.5%). Localized forms (cT1-cT2) accounted for 624 (64.7%), compared with 340 (35.3%) locally advanced forms (cT3-cT4). Clinical lymph node involvement (cN+) was observed in 457 (47.4%) of patients, versus cN0: 507 (52.6%). Metastasis at presentation (cM1) was present in 79 cases (8.2%), mainly in the bones (69; 87.3%), lungs (14; 17.7%), or liver (11; 13.9%). The molecular subtypes were: luminal A/B (54.6%), HER2+ (21.4%), triple negative (20.0%). Surgery consisted of mastectomy in 762 cases (79.3%) and lumpectomy in 160 cases (16.7%). The initial treatment strategies were as follows: adjuvant treatment for 239 patients (24.8%) was as follows: chemotherapy 367 (48.7%), hormone therapy 595 (78.9%), anti-HER2 108 (14.3%). 280 patients received neoadjuvant chemotherapy (29.0%); for the 357 metastatic cases, first-line treatment was chemotherapy for 113 cases (68.5%), hormone therapy for 51 (30.9%), and anti-HER2 therapy for 24 (14.5%). At a median follow-up of 12 months: survival 90.5%; death 8.8%; lost to follow-up 0.7%.

Conclusion : This study confirms the specific profile of breast cancer in Algeria: it affects a young population, with late diagnosis.

Keywords: Breast cancer; Epidemiology; Algeria; Tizi-Ouzou; Late diagnosis; Screening; Prognosis.

ملخص

مقدمة

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر انتشارًا بين النساء في الجزائر، مع معدل إصابة في تزايد مستمر وخصائص وبائية معينة. تصف هذه الدراسة الوصفية الرجعية أحادية المركز الخصائص الوبائية والسريرية والتشريحية المرضية للمرضى الذين عولجوا في قسم الأورام الطبية بمركز مكافحة السرطان ذراع بن خدة (تيزي وزو) خلال الفترة من سبتمبر 2019 إلى ديسمبر 2023.

المواد والطرق

دراسة وصفية رجعية شملت 964 مريضة مصابة بسرطان الثدي عولجن في قسم الأورام الطبية

النتائج

تم العثور على (33,7%)، كان متوسط العمر عند التشخيص 52,4 سنة، مع ذروة في معدل الإصابة بين 40 و49 سنة تاريخ عائلي للإصابة بالسرطان في 20,5% من الحالات. كان أسلوب الاكتشاف هو الفحص الذاتي في 67.5% من الحالات، بينما لم يغطي الفحص المنظم سوى 9.9%. كان النوع النسيجي السائد هو السرطان الغازي غير النوعي 816 حالة (64.7%)، 624 (cT1-cT2) يليه السرطان الغازي الفصيبي: 53 (5.5%). شكلت الحالات الموضعية (84.6%) في 457 (cN+) لوحظت إصابة العقد اللمفاوية السريرية. (cT3-cT4) مقابل 340 حالة (35.3%) متقدمة محليًا في 79 حالة (8.2%)، (cM1) وكان هناك ورم خبيث منذ البداية (52.6%): 507 (cN0) من المريضات، مقابل (47.4%) معظمها في العظام (69؛ 87.3%)، والرئة (14؛ 17.7%) أو الكبد (11؛ 13.9%). كانت الأنواع الفرعية الجزيئية هي: ثلاثي سالب (20.0%). شملت الجراحة استئصال الثدي في 762 حالة (21.4%): HER2+ (54.6%) A/B اللعي واستئصال الورم في 160 حالة (16.7%). كانت الاستراتيجيات العلاجية الأولية كما يلي: كان العلاج المساعد (79.3%) HER2 لـ 239 مريضًا (24.8%) كما يلي: العلاج الكيميائي 367 (48.7%)، العلاج الهرموني 595 (78.9%)، مضاد تلقى 280 مريضًا علاجيًا كيميائيًا مساعدًا (29.0%)، بالنسبة لـ 357 حالة منتشرة، كان العلاج الأولي هو (14.3%) 108 في (14.5%) 24 HER2 العلاج الكيميائي لـ 113 حالة (68.5%)، والعلاج الهرموني 51 (30.9%)، ومضادات 0.7% المتابعة المتوسطة لمدة 12 شهرًا: البقاء على قيد الحياة 90.5%؛ الوفيات 8.8%؛ فقدان الاتصال

الخلاصة

تؤكد هذه الدراسة الخصائص المميزة لسرطان الثدي في الجزائر: فهو يصيب النساء أصغر سنًا، ويتم تشخيصه في مرحلة متقدمة

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي؛ علم الأوبئة؛ الجزائر؛ تيزي وزو؛ التشخيص المتأخر؛ الفحص؛ التشخيص

RÉSUMÉ

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Algérie, avec une incidence en progression constante et un profil épidémiologique particulier. Cette étude descriptive rétrospective monocentrique décrit les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques des patients pris en charge au service d'oncologie médicale du Centre de Lutte Contre le Cancer Draâ Ben Khedda (Tizi-Ouzou) sur la période allant de septembre 2019 à décembre 2023.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective descriptive incluant 964 patients atteintes de cancer du sein traités au service d'oncologie médicale

Résultats : L'âge moyen au diagnostic était de 52,4 ans, avec un pic d'incidence entre 40 et 49 ans (33,7%). Les antécédents familiaux de cancer étaient retrouvés chez 20,5% des cas. Le mode de découverte était l'autopalpation dans 67,5% des situations, le dépistage organisé ne couvrant que 9,9%. Le type histologique prédominant était le carcinome infiltrant non spécifique 816 (84,6%), suivi du carcinome lobulaire infiltrant : 53 (5,5%). Les formes localisées (cT1-cT2) représentaient 624 (64,7%), contre 340 (35,3%) localement avancées (cT3-cT4). L'atteinte ganglionnaire clinique (cN+) était observée chez 457 (47,4%) des patientes, versus cN0 : 507 (52,6%). Une métastase d'emblée (cM1) était présente chez 79 cas (8,2%), principalement osseuse (69 ; 87,3%), pulmonaire (14 ; 17,7%) ou hépatique (11 ; 13,9%). Les sous-types moléculaires étaient : luminal A/B (54,6%), HER2+ (21,4%), triple négatif (20,0%). La chirurgie consistait en une mastectomie pour 762 cas (79,3%) tumorectomie pour 160 cas (16,7%). Les stratégies thérapeutiques initiales étaient comme suit: le traitement adjuvant pour 239 patients (24,8%) était comme suit : chimiothérapie 367 (48,7%), hormonothérapie 595 (78,9%), anti-HER2 108 (14,3%). 280 patients ont reçu de la chimiothérapie néoadjuvante (29,0%), pour les 357 cas métastatiques le traitement de première ligne était de la chimiothérapie pour 113 cas (68,5%), hormonothérapie 51 (30,9%), anti-HER2 24 (14,5%). Au suivi médian de 12 mois : survie 90,5% ; décès 8,8% ; perdus de vue 0,7%.

Conclusion

Cette étude confirme le profil particulier du cancer du sein en Algérie : il touche une population jeune, avec un diagnostic tardif

Mots-clés : Cancer du sein ; Épidémiologie ; Algérie ; Tizi-Ouzou ; Diagnostic tardif ; Dépistage ; Pronostic.