

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen

Faculté de Médecine de Tlemcen



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Essai de phase II de l'association
Doxorubicine-Cyclophosphamide-Taxotère
dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein localement avancé
stade II_b, III_a, III_b

Soutenue le : 10 Septembre 2006

Dr. GHOMARI née BEZZAR Soumia
Maître-Assistante en Oncologie Médicale

- Jury -

Président du jury :	Pr. T. MERZOUK	Faculté de Médecine d'Oran
Assesseur :	Pr. M. BENKALFAT	Faculté de Médecine de Tlemcen
Assesseur :	Pr. F. DALI YOUCEF	Faculté de Médecine d'Oran
Assesseur :	Pr. K. BOUZID	Faculté de Médecine d'Alger
Assesseur :	Pr. K. MEGUENNI	Faculté de Médecine de Tlemcen
Assesseur :	Pr. A. BOUSAHBA	Faculté de Médecine d'Oran
Directeur de thèse :	Pr. L. DJELLALI	Faculté de Médecine d'Oran

Je dédie cette thèse

A mon père,

A ma mère,

A mon mari,

A mes enfants,

A mes frères,

A ma belle famille,

A mes oncles, à mes tantes, à mes cousins, à mes cousines,

A mes amis,

A mes collègues,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DJELLALI

Nous souhaitons à travers ces quelques mots que vous trouviez, cher maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements pour nous avoir d'une part permis de découvrir, de pratiquer et d'aimer l'Oncologie Médicale, spécialité très peu connue en Algérie il y a une décennie, et d'autre part de nous avoir encadré, dirigé, orienté, aidé et soutenu lors de notre travail de thèse.

La pratique de notre profession au quotidien nous a permis de mieux comprendre l'ampleur des efforts que vous avez fournis et continuer de fournir pour permettre à notre spécialité de prendre la place qu'elle mérite.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR T. MERZOUK

Aucun honneur ne peut égaler celui de vous avoir comme président de jury. Veuillez trouver cher Maître, en ce travail, le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BENKALFAT

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

Par ce travail nous vous témoignons de notre très grande considération et souhaitons que notre parcours soit aussi exemplaire que le vôtre.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DALI YUCEF

Votre présence dans notre jury est un grand honneur pour nous.

Nous vous sommes très reconnaissants et par ce travail nous vous témoignons de notre très grande considération et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR K. BOUZID

Vous nous avez honoré en acceptant d'être membre de notre jury de thèse et nous en sommes fier car nous considérons que notre modeste travail sera valorisé par votre présence.

Veillez trouvez ici l'expression de notre grande reconnaissance pour tous les efforts que vous n'avez cessé de ménager pour l'Oncologie Médicale et pour le malade cancéreux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR K. MEGUENNI

Vous avez accepté d'être dans notre jury, veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BOUSAHBA

Le modeste travail que nous comptons soutenir est l'aboutissement d'une longue formation à laquelle vous avez largement participé et contribuer. Vos larges connaissances et vos précieux conseils nous ont toujours aidé dans l'accomplissement de nos travaux.

A cet effet, nous vous prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance et le témoignage de nos remerciements.

Aux Docteurs

I. Lahfa

A. Rostane

S. Raouli

A. Charef

Belhadj, Belbachir, Chikh Dahou et Larhbali,

A

Tout le personnel du service d'Oncologie Médicale

D. Dahmani, O. Bouguettaya, N. Belarbi, M. Benosman

Hayat et Fouzi.

TABLE DES MATIERES

A. INTRODUCTION GENERALE.....	1
B. ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE.....	5
I. INTRODUCTION.....	7
II. LA GLANDE MAMMAIRE.....	7
III. EPIDEMIOLOGIE.....	15
III.1. Epidémiologie descriptive.	15
III.2. Epidémiologie analytique : facteurs de risque.	18
IV. ANATOMOPATHOLOGIE.....	23
IV.1. Macroscopie.....	23
IV.2. Microscopie.....	23
V. DIAGNOSTIC DES CANCERS DU SEIN.....	27
VI. BILAN D'EXTENSION.....	32
VII. CLASSIFICATION.....	34
VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	35
IX. TRAITEMENTS.....	39
IX.1. CHIRURGIE.....	39
IX.2. RADIOTHERAPIE.....	41
IX.3. CHIMIOTHERAPIE.....	44
IX.3.1. Chimiothérapie palliative.....	45
IX.3.2. Chimiothérapie Néoadjuvante.....	56
IX.3.3. Chimiothérapie adjuvante.....	69
IX.4. HORMONOTHERAPIE.....	72
C. PRESENTATION DE L'ETUDE	77
I. Principe et réalisation.....	79
II. Résultats du profil épidémiologique	93
II.1. Etude descriptive.....	95
II.2. Clinique.....	102
III. Résultats de l'association docetaxel-doxorubicine-cyclophosphamide.....	113
. III.1. Caractéristique des patients	115
III.2. Traitement.....	116
. III.3. Réponse au traitement	116
III.4. Réponse Clinique	117
III.5. Réponse histologique.....	127
III.6. Evaluation de la tolérance.....	137
D. DISCUSSION.....	141
E. CONCLUSION.....	153
F. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	161
G. ANNEXES.....	177

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Nombre total, fréquence du cancer du sein selon le registre de cancer de Tlemcen de 1997- 2003,
- Tableau 2 : Facteurs de risque associés à la reproduction,
- Tableau 3 : Facteurs de risque liés à la vie génitale,
- Tableau 4 : Les facteurs de risques associés au cancer du sein,
- Tableau 5 : Taux de survie à 10 ans des patientes traitées par mastectomie en fonction de l'envahissement ganglionnaire,
- Tableau 6 : Taux de survie sans métastase à 10 ans en fonction du grade,
- Tableau 7 : Mastectomie radicale versus mastectomie simple et irradiation,
- Tableau 8 : Essais comparant tumorectomie seule et tumorectomie + radiothérapie dans les cancers infiltrants, marge d'exérèse saines,
- Tableau 9 : Principaux médicaments utilisés dans le cancer du sein,
- Tableau 10 : Activité des drogues en monochimiothérapie,
- Tableau 11 : Etude de phase III comparant les taxanes à la Doxorubicine dans le cancer du sein métastatique,
- Tableau 12 : Etude de phase III comparant les taxanes en monochimiothérapie à une polychimiothérapie sans anthracycline,
- Tableau 13 : Etudes randomisées de l'association Taxane - Anthracyclines versus Standard polychimiothérapie à base d'Anthracycline en première ligne métastatique,
- Tableau 14 : Essais en situations métastatiques associant les sels de platine aux Taxanes et au Trastuzumab,
- Tableau 15 : Cancer du sein localement avancé : taux de réponse globale et complète après chimiothérapie d'induction,
- Tableau 16 : Cancer du sein localement avancé : corrélation des réponses complètes cliniques et pathologiques après chimiothérapie néoadjuvante,
- Tableau 17 : Cancer localement avancé : taux de réponse et survie après chimiothérapie néoadjuvante,
- Tableau 18 : Etudes randomisées comparant chimiothérapie première à une chimiothérapie néoadjuvante,
- Tableau 19 : Cancer du sein localement avancé : chimiothérapie intensive,
- Tableau 20 : Taxanes en monochimiothérapie en situation néoadjuvante,
- Tableau 21 : Polychimiothérapie à base de Taxanes en situation néo adjuvante dans le cancer du sein,
- Tableau 22 : Essais phase III comparant l'association Taxanes- anthracyclines au protocole à base d'anthracyclines dans la chimiothérapie néo adjuvante du cancer du sein,
- Tableau 23 : Association séquentielle des Taxanes après une chimiothérapie initiale néo adjuvant,
- Tableau 24 : Chimiothérapie néoadjuvante à base de dans le cancer du sein séquentielle versus combinée,
- Tableau 25 : Etudes comparant CMF et chimiothérapie à base d'Anthracyclines,
- Tableau 26 : Etudes comparant CMF et chimiothérapie à base d'Epirubicine,
- Tableau 27 : Chimiothérapie à base de taxanes dans le cancer du sein en situation adjuvante : Caractéristiques des patientes,
- Tableau 28 : Survie sans récurrence et survie globale à 5 ans dans la chimiothérapie à base de Taxanes en situation adjuvante,
- Tableau 29 : Etudes randomisées de l'hormonothérapie première dans le cancer du sein,
- Tableau 30 : Répartition du cancer du sein selon l'indice de masse corporelle,
- Tableau 31 : Répartition des cas de cancer du sein selon le motif de consultation,
- Tableau 32 : Répartition des cas de cancer du sein selon le délai de diagnostic,
- Tableau 33 : Répartition des cas de cancer du sein selon le siège de la tumeur,

- Tableau 34 : Fréquence des signes associés au nodule,
- Tableau 35 : Distribution des T et N,
- Tableau 36 : Répartition du cancer du sein selon le stade,
- Tableau 37 : Répartition du cancer du sein selon le type histologique,
- Tableau 38 : Répartition du cancer du sein selon le grade histopronostique,
- Tableau 39 : Répartition du cancer du sein selon la taille tumorale histologique,
- Tableau 40 : Répartition du cancer du sein selon la classification histologique pT,
- Tableau 41 : Répartition du cancer du sein selon le reliquat tumoral,
- Tableau 42 : Répartition du cancer du sein en fonction de l'envahissement ganglionnaire,
- Tableau 43 : Caractéristiques des patientes dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-cyclophosphamide,
- Tableau 44 : Réponse radiologique en fonction de la réponse clinique,
- Tableau 45 : Réponse au traitement clinique- radiologique- histologique,
- Tableau 46 : Réponse clinique en fonction de la tumeur (T),
- Tableau 47 : Réponse clinique des adénopathies,
- Tableau 48 : Réponse clinique en fonction du stade,
- Tableau 49 : Réponse clinique en fonction de l'âge,
- Tableau 50 : Réponse clinique en fonction de l'âge 2,
- Tableau 51 : Réponse clinique en fonction des tranches d'âge,
- Tableau 52 : Réponse clinique en fonction du délai diagnostique ,
- Tableau 53 : Réponse clinique en fonction du statut ménopausique,
- Tableau 54 : Réponse clinique en fonction de la taille tumorale,
- Tableau 55 : Réponse histologique en fonction du stade,
- Tableau 56 : Réponse histologique en fonction du T,
- Tableau 57 : Réponse histologique en fonction de l'envahissement ganglionnaire,
- Tableau 58 : Réponse histologique en fonction de l'âge,
- Tableau 59 : Réponse histologique en fonction de l'âge 2,
- Tableau 60 : Réponse histologique en fonction des tranches d'âge,
- Tableau 61 : Réponse histologique en fonction du statut ménopausique,
- Tableau 62 : Réponse histologique en fonction du délai diagnostique,
- Tableau 63 : Réponse histologique en fonction de la taille tumorale,
- Tableau 64 : Réponse histologique en fonction de la réponse clinique,
- Tableau 65 : Réponse histologique en fonction de la réponse radiologique,
- Tableau 66 : Toxicité hématologique,
- Tableau 67 : Toxicité hématologique J 10 (NADIR),
- Tableau 68 : Toxicité non hématologique,
- Tableau 69 : Autres toxicités du protocole,
- Tableau 70 : Résultats de la chimiothérapie néoadjuvante,
- Tableau 71 : Toxicité (grade 3 – grade 4) dans les différentes études de l'association Docetaxel - Doxorubicine – Cyclophosphamide.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Coupe du sein,
Figure 2 : Evolution de l'architecture de la glande mammaire,
Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers du sein en Europe 1990,
Figure 4 : Taux d'incidence standardisée du cancer du sein en Algérie selon l'âge et selon les différents registres (Alger –Oran –Tlemcen),
Figure 5 : Répartition du cancer du sein par tranches d'âge,
Figure 6 : Répartition du cancer du sein selon le lieu de résidence,
Figure 7 : Répartition du cancer du sein selon le niveau d'instruction,
Figure 8 : Répartition du cancer du sein selon la profession,
Figure 9 : Répartition du cancer du sein selon la situation matrimoniale,
Figure 10: Répartition des cas de cancer du sein selon l'âge au premier mariage,
Figure 11: Répartition du cancer du sein selon la parité,
Figure 12: Répartition des cas de cancer du sein selon l'âge à la première grossesse,
Figure 13: Fréquence du cancer du sein selon le statut ménopausique,
Figure 14: Fréquence du cancer du sein selon l'âge à la ménopause,
Figure 15: Répartition des cas de cancer du sein selon le délai de traitement,
Figure 16: Répartition des cas de cancer du sein selon la localisation,
Figure 17: Répartition du cancer du sein selon la tumeur (T),
Figure 18: Répartition du cancer du sein selon le statut de performance,
Figure 19: Réponse clinique en fonction de la tumeur (T),
Figure 20: Réponse clinique des adénopathies,
Figure 21: Réponse clinique en fonction du stade,
Figure 22: Réponse clinique en fonction de l'âge,
Figure 23: Réponse clinique en fonction de l'âge (2),
Figure 24: Réponse clinique en fonction des tranches d'âge,
Figure 25: Réponse clinique en fonction du délai diagnostique,
Figure 26: Réponse clinique en fonction du statut ménopausique,
Figure 27: Réponse clinique en fonction de la taille tumorale,
Figure 28: Corrélation entre l'âge, le délai du diagnostic et le statut ménopausique en fonction de la réponse clinique,
Figure 28: Réponse histologique en fonction du stade,
Figure 29: Réponse histologique en fonction du T,
Figure 30: Réponse histologique en fonction de l'envahissement ganglionnaire,
Figure 31: Réponse histologique en fonction de l'âge,
Figure 32: Réponse histologique en fonction de l'âge (2),
Figure 33: Réponse histologique en fonction des tranches d'âge,
Figure 34: Réponse histologique en fonction du statut ménopausique,
Figure 35: Réponse histologique en fonction du délai diagnostique,
Figure 36: Réponse histologique en fonction de la taille tumorale.

LISTE DES ABREVIATIONS

TSA : Taux d'incidence standardisée,
TIB : Taux d'incidence brute,
RE : Récepteurs à œstrogène,
RP : Récepteurs à progestérone,
Chiru : Chirurgie,
RT : Radiothérapie,
TR : Taux de réponse,
RC : Réponse clinique complète,
RP : Réponse clinique partielle,
RRC : Réponse radiologique complète,
RRP : Réponse radiologique complète,
pRC : Réponse pathologique complète,
pRP : Réponse histologique partielle,
SSR : Survie sans récurrence,
SG : Survie globale,
TTP : Temps jusqu'à progression.
CMF : Cyclophosphamide- Methotrexate- 5 Fluorouracile,
FAC : 5 Fluorouracile- Adriamycine- Cyclophosphamide,
FEC : 5 Fluorouracile- Epirubicine- Cyclophosphamide,

A. INTRODUCTION GENERALE.

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde en général [4, 5, 6, 7] et en Algérie particulièrement [10, 11, 13, 14, 15, 16]. L'histoire naturelle du cancer du sein le décrit comme une maladie locale, locorégionale puis générale.

Le cancer du sein localement avancé représente une entité clinique du cancer du sein. Sa fréquence est variable d'un pays à un autre. Cette forme de cancer représente 7% des cancers du sein aux Etats unis [4]. Sa fréquence varie de 5 à 30% selon les pays en Europe. Cependant, ils sont plus fréquents dans les pays où il n'existe aucun programme de dépistage, ni de campagne d'information et de sensibilisation sur le cancer du sein.

Le cancer localement avancé a représenté plus de la moitié du recrutement de l'équipe de Tunis entre l'année 1994 et 1999 [162, 163].

En Algérie, très peu de données relatives à cette forme sont publiées, la fréquence de ce cancer est de 75,84% du recrutement au niveau des différents services d'Oncologie Médicale [164].

La définition du cancer du sein localement avancé est essentiellement clinique. Ce cancer regroupe les larges tumeurs dépassant 5 cm de diamètre et /ou accompagnées de signes cutanés (rougeur, chaleur, ulcération cutanée, inflammation) et/ou fixées à la paroi thoracique et/ou associées à des ganglions axillaires et/ou sus claviculaires.

Le cancer du sein localement avancé est aussi marqué par son évolution générale puisque le risque de métastase est élevé. Le taux de survie à 5 ans est de 25 à 40% [25,32,40].

Jusqu'à la moitié des années cinquante, les traitements des cancers du sein localement avancés reposaient sur la chirurgie qui ne pouvait pas assurer à elle seule le contrôle de la maladie [30].

La radiothérapie seule ou associée à la chirurgie est devenue le premier traitement des cancers localement avancés pour assurer un meilleur contrôle local mais au prix de complications sévères et un bénéfice minime de la survie globale [171].

Ce traitement locorégional appliqué seul est inadéquat à cause de la diffusion métastatique occulte présente lors du diagnostic initial [130, 131].

L'introduction de la chimiothérapie dans les années 1970 en première intention a permis d'améliorer le contrôle local [70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 171, 172, 173] et d'obtenir un taux de survie à 5 ans de 50 à 60% [73, 75].

Cette chimiothérapie agit sur la tumeur mammaire, les ganglions et la maladie métastatique inapparente.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail de thèse qui a pour objectif l'étude de l'association de trois molécules les plus actives dans le cancer du sein : Docetaxel-Doxorubicine-Cyclophosphamide, en terme de réponse et de toxicité, chez les patientes présentant des cancers du sein localement avancés.

B. ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE.

I. INTRODUCTION.

Le sein ou glande mammaire représente pour la femme un symbole de féminité. Son développement est un processus complexe généré au cours d'étapes relativement fixes comme la puberté, la grossesse, l'allaitement puis la ménopause. Au cours de toutes ces étapes, les remaniements de l'architecture tissulaire impliquent les cellules épithéliales et le micro-environnement constitué par les cellules myoépithéliales, cellules stromales et la membrane basale, etc.

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en incidence et en mortalité. Sa genèse est multifactorielle (hormonal, alimentaire, médicamenteuse, etc.), c'est la raison pour la quelle quelques notions relatives à l'anatomie, la physiologie et l'histologie s'avèrent nécessaires à la compréhension de ces phénomènes.

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant.

Le diagnostic du cancer du sein repose sur la clinique, la mammographie et/ou échographie mammaire, et la cytologie.

Le pronostic dépend du stade de diagnostic. Le traitement du cancer du sein repose sur l'association de la chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie.

II. GLANDE MAMMAIRE.

II.1. Etymologie.

Le sein est cette dépression ou « sinus » située sur la région médiane entre les deux mamelles en regard du sternum. Le terme de glande mammaire ou mamelle dérive d'un mot grec qui signifie « chercher » chercher du lait. Il rappelle le processus d'alimentation des nouveaux nés qui caractérise la classe des mammifères.

II.2. Embryologie.

Plus au moins précocement selon les espèces, vers le 30^{ème} jour chez l'embryon humain (environ 13 mm), un épaissement de l'ectoderme dessine deux lignes situées sur la face latérale du tronc étendue de l'ébauche des membres thoraciques vers celles des membres pelviens. Ce sont « les bandes ou lignes lactées ».

Cet épaissement est d'abord réalisé par un accroissement en hauteur des cellules puis rapidement celles-ci se multiplient en un certain nombre de points dessinant sur le trajet des bandes de petites élévations, les points lactés.

Ce stade est transitoire et bientôt ceux des renflements amenés à persister, se transforment en dépressions ; c'est à dire la multiplication des cellules s'y poursuit dans la profondeur tandis que se desquament les cellules superficielles. Il en résulte la formation d'une petite

cuvette « le champ aréolaire », dont les bords sont soulevés par un début de prolifération du tissu conjonctif sous jacent.

Du 2^{ème} au 3^{ème} mois l'aspect reste inchangé, cette ébauche correspond à la future aréole. Ce n'est qu'à partir du 3^{ème} mois que du fond de la plaque dans la profondeur du derme, puis vers le 6^{ème} mois dans le tissu dermique, s'invaginent des bourgeons épithéliaux, ils sont d'abord pleins, secondairement creusés par dégénérescence des éléments centraux, les futurs canaux galactophores.

Le tissu conjonctif se densifie autour de ces ébauches, des cellules musculaires apparaissent entre le sixième et le septième mois sous la plaque aréolaire, tandis que les bourgeons épithéliaux se ramifient réalisant l'aspect d'une glande composée en tubes ramifiés. Le renflement terminal, ébauche des futurs acini ne se produit que près du terme.

A la naissance, le champ aréolaire est discrètement saillant creusé en son centre d'une dépression ou s'ouvrent les canaux galactophores, le mamelon ne s'extériorisant progressivement qu'au cours des premières années.

II.3. Structure normale de la glande mammaire.

II.3.1. Anatomie descriptive

La glande adulte est recouverte d'une peau glabre, assez fine et élastique assez mobile sur les plans profonds pour pouvoir être pincée. Les terminaisons sensibles n'y sont pas plus nombreuses que dans les autres régions du tronc. Dans la région pigmentée de l'aréole, la peau est au contraire fixée sur les plans profonds dépourvu de graisse. La surface aréolaire est rendue discrètement irrégulière du fait de la présence de follicules pileux annexés à de volumineuses glandes sébacées développées dans les couches superficielles du derme, elles soulèvent les tubercules de Morgani. Des glandes sudoripares, immédiatement subdermiques sont également volumineuses. Enfin, les tubercules de Montgomery, caractéristiques de la gravidité, seraient dus à l'hypertrophie de véritables glandes mammaires accessoires développées dans le tissu conjonctif subdermique et s'ouvrant également au niveau de l'aréole. Le mamelon est le siège de la terminaison des canaux galactophores qui sont unis par des fibres conjonctives élastiques et musculaires. Il faut noter la richesse des téguments à ce niveau en corpuscules tactiles dont l'excitation, entraîne la contraction réflexe des fibres musculaires. Le mode de développement des conduits galactophores et leurs divisions dichotomiques définissent autant de lobes glandulaires qu'il y a de canaux. En suivant, les ramifications, on peut ainsi décrire les lobes secondaires ou tertiaires puis des lobules ou les acini constituent de petites grappes accrochées aux terminaisons canalaires. Le tissu conjonctif est largement représenté à l'intérieur du sein : il lui donne sa charpente et son apparente densité chez la jeune femme ;

Il entoure les canaux, lobules, les acini. L'ensemble constitue une masse plus ou moins irrégulière décrite sous le nom de corps mammaire. Le tissu adipeux est présent devant le corps mammaire dans les fosses adipeuses de Duret, à l'intérieur même du corps mammaire surtout chez la femme âgée et derrière la glande matelassant sa face postérieure (voir figure 1).

II.3.2. Vascularisation

II.3.2.1. Artère

Le système artériel glandulaire dépend de deux sources :

- Axillaire par l'artère principale latérale née soit de l'artère thoracique latérale soit directement de l'artère axillaire
- médiale née de l'artère mammaire interne ou thoracique interne par des rameaux perforant l'extrémité antérieure des espaces intercostaux du 2^{ème} et 5^{ème}.

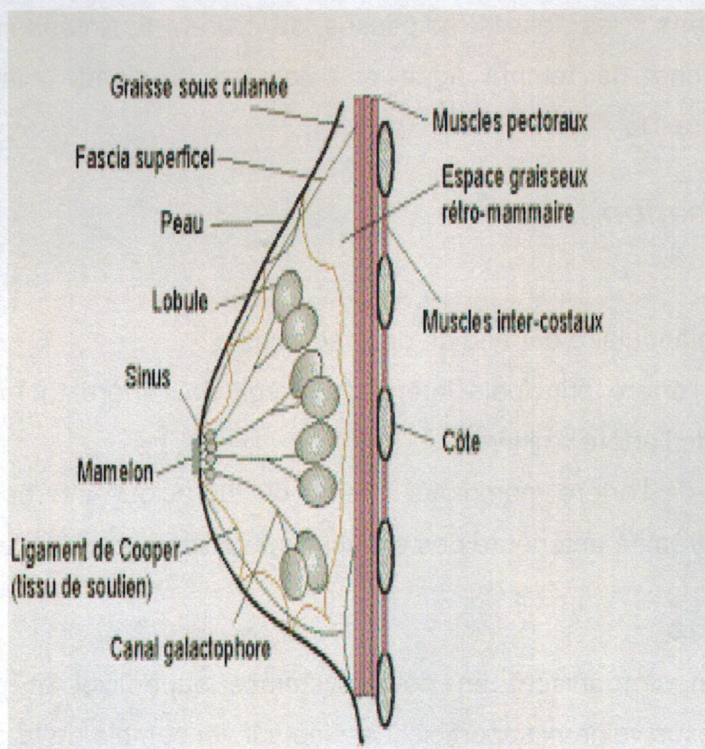
II.3.2.2. Les veines

Les veines du sein s'organisent en deux systèmes superficiel et profond largement anastomosés. Le plexus veineux superficiel dessine sur l'ensemble de la paroi thoracique un réseau à larges mailles, avalvulé qui communique à plein canal avec les veines du cou, la veine céphalique et la veine de la paroi abdominale.

II.3.2.3. Le drainage lymphatique

Au niveau du corps mammaire l'essentiel des lymphatiques débouchent dans un volumineux plexus sub aréolaire. Il existe un fin plexus rétro mammaire uni au précédent par des canaux qui cheminent dans le tissu conjonctif péri galactophorique. Les voies principales axillaires inférieures se détachent en superficie du plexus sub aréolaire sous la forme de deux volumineux collecteurs sous cutanés visibles sous les téguments. Ils se dirigent vers l'entrée de la fosse axillaire en suivant la direction du prolongement axillaire de la glande. La voie secondaire thoracique interne est formée de collecteurs superficiels ou profonds par rapport aux insertions sternales du muscle grand pectoral. Le drainage de cet ensemble, se poursuit par des collecteurs et quelques nœuds infra claviculaires, prolongés par un ou deux troncs vers le confluent veineux jugulo-carotidien. Toute fois cette voie n'est pas la seule. La chaîne cervicale transverse, mérite d'être considéré comme une voie accessoire responsable des métastases supra claviculaires observées en clinique.

Figure 1 : Coupe du sein [1] .



II.4. PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE.

La fonction mammaire est sous l'influence d'hormones qui sont produites par les ovaires, celle ci est sous la dépendance de sécrétions hormonales cérébrales (hypothalamo - hypophysaire) depuis la période de la puberté jusqu'à celle de la ménopause.

Pendant la puberté, la première manifestation hormonale permet à la jeune fille d'observer des changements dans la forme et le volume de ses seins. A partir de ce moment, en effet, les hormones sexuelles fabriquées par les ovaires (œstrogène, progestérone) jusqu'à la ménopause vont avoir une influence sur les seins.

Après l'accouchement, il y a une sécrétion de prolactine hormone sécrétée par la glande hypophysaire qui va stimuler la production du lait au niveau des lobules mammaires, ce qui va entraîner la « montée de lait ». Cette sécrétion de prolactine va être entretenue pendant toute la durée de l'allaitement par la succion du mamelon par le bébé. En dehors de cette période, la prolactine n'intervient pas dans la fonction mammaire.

II.5. HISTOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE.

Le sein comporte d'avant en arrière le tégument, le tissu conjonctif sous-cutané, le corps mammaire, renfermant la glande mammaire puis un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire discoïde de glisser en arrière sur le plan musculaire du grand pectoral.

II.5.1. Le mamelon et l'aréole

Le tégument mammaire comporte en son centre le mamelon entouré par l'aréole. La peau de l'aréole et du mamelon est fine et possède de longues papilles dermiques. Elle devient pigmentée pendant la grossesse. Le tissu conjonctif sous-cutané sous-jacent contient de nombreuses fibres élastiques et des faisceaux de cellules musculaires lisses circulaires et radiaires dont l'architecture permet l'érection du mamelon. Les glandes de Montgomery (d'un type voisin des glandes sudoripares) siègent dans l'aréole. Le long du bord périphérique de l'aréole existent par ailleurs de grosses glandes sudoripares et des glandes sébacées (qui en général ne sont pas associées à un follicule pileux). Le mamelon contient les canaux terminaux des lobes mammaires appelés canaux lactifères.

II.5.2. Les glandes mammaires

Chacune des deux glandes mammaires est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire composée, sécrétant le lait.

II.5.2.1. Lobes et lobules

Son architecture est schématiquement superposable à celle des autres glandes exocrines composées. On y trouve un système ramifié de canaux excréteurs terminés en cul-de-sac par des portions sécrétrices tubulo-alvéolaires. Chaque glande mammaire est constituée de 10 à 20 lobes drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les lobes sont séparés par du tissu conjonctif dense et entourés par du tissu adipeux abondant, de même les lobules sont entourés par du tissu conjonctif dense alors que le tissu conjonctif intralobulaire (tissu conjonctif palléal) est lâche.

II.5.2.2. Canaux galactophores

Les canaux excréteurs (ou canaux galactophores) sont d'abord intralobulaires, puis interlobulaires (épithélium cubique avec présence de cellules myoépithéliales) et enfin interlobaires à épithélium pavimenteux stratifié.

II.5.2.3. Tubulo-alvéoles mammaires

Les tubulo-alvéoles de la glande mammaire au repos sont constituées de cellules disposées sur deux couches : sécrétrices, au contact de la lumière et myoépithéliales, au pourtour.

II.5.3. Au cours des étapes de la vie génitale

Le sein est une glande exocrine qui se développe au cours de la vie de la femme sous l'influence des hormones sexuelles (oestrogènes et progestérone) et d'un certain nombre de facteurs de croissance. Cette architecture se construit tout au long de la vie, du stade foetal à la ménopause (comme illustrée figure 2).

II.5.3.1. Au cours de la vie foetale

Lors du troisième trimestre de la grossesse, les oestrogènes et la progestérone produites par la mère, provoquent une canalisation de l'épithélium mammaire, une différenciation du parenchyme mammaire et la formation des canaux galactophores, ainsi que le développement du réseau lobulo-alvéolaire.

II.5.3.2. Avant la puberté

Dans les jours qui suivent la naissance une sécrétion se produit dans les tubulo-alvéoles des lobules avec parfois écoulement aux mamelons (« crise néonatale »). La régression se fait en une à deux semaines.

Pendant l'enfance et jusqu'à la puberté, le système canaliculaire excréteur de la glande mammaire est rudimentaire et les tubulo-alvéoles sont absents.

II.5.3.3. A la puberté

A la puberté, lors des premiers cycles menstruels, sous l'influence de la sécrétion des oestrogènes ovariens, les glandes mammaires se développent : la prolifération canaliculaire s'accompagne d'un important développement du tissu conjonctif interlobaire et interlobulaire ainsi que d'une multiplication des cellules adipeuses.

La glande mammaire est alors soumise à une alternance d'exposition aux oestrogènes (1ère moitié du cycle) et à la progestérone (2ème moitié du cycle).

Durant la phase folliculaire, la production d'oestrogènes est associée à une prolifération de l'épithélium canalaire avec une augmentation des mitoses, de la synthèse d'ARN et de la production protéique. L'effet des oestrogènes est médié par les récepteurs aux oestrogènes (RE), qui sont des protéines nucléaires de 66 kDa. Cependant, les RE ne sont retrouvés que sur 6 à 7% des cellules épithéliales du sein normal, et plus particulièrement au niveau des lobules. L'expression des RE au niveau des cellules épithéliales varie en fonction du cycle menstruel. L'action des oestrogènes se fait donc à la fois de manière directe par l'action sur les cellules épithéliales et indirecte par l'action sur les cellules mésenchymateuses qui

sécrètent des facteurs de croissance (EGF, TGF- α , IGF, FGF et TGF- β). L'EGF et le TGF- α , agissent via le récepteur EGFR et sont des régulateurs de la prolifération et de la différenciation normale de l'épithélium mammaire, en revanche, le TGF- β est un facteur inhibiteur de la croissance cellulaire.

Pendant la seconde moitié du cycle, la phase lutéale, l'augmentation de la progestérone provoque la dilatation des canaux et une différenciation des cellules épithéliales en cellules sécrétoires. On observe une élongation des canaux existants, ce qui contribue à la formation de lobules de type 1, qui constituent la structure la plus rudimentaire de la glande avec en moyenne 11 alvéoles par lobule.

II.5.3.4. En période d'activité génitale « au repos »

En dehors de la grossesse et de l'allaitement, les glandes mammaires restent « au repos ». Seuls quelques tubulo-alvéoles peuvent se développer au cours de la deuxième partie du cycle sous l'influence de la progestérone. En l'absence de grossesse, ces tubulo-alvéoles involuent.

II.5.3.5. Pendant la grossesse

La sécrétion du lait, fonction de la glande mammaire (glande annexe de la peau), est physiologiquement liée à l'allaitement du nouveau-né et du nourrisson par sa mère : elle a pour finalité de nourrir le nouveau-né et d'assurer sa défense immunitaire. En dehors du cas particulier des nourrices, l'allaitement est donc chronologiquement lié au post-partum.

a). Le développement mammaire et son contrôle

Au cours de la grossesse, les tubulo-alvéoles de la glande mammaire se développent et sécrètent le colostrum « la mammogénèse ». Pendant la première moitié de la grossesse, sous l'influence des stéroïdes sexuels et tout particulièrement de la progestérone, les ramifications terminales du système canaliculaire prolifèrent et de très nombreux tubulo-alvéoles glandulaires se développent. Dès les premiers mois de la grossesse, sous l'influence de la sécrétion de prolactine, les cellules glandulaires des tubulo-alvéoles commencent à sécréter un produit riche en protéines et pauvre en lipides : le colostrum.

Le rôle des facteurs de croissance produits localement, agissant de manière auto/paracrine, est particulièrement important dans le contrôle du développement mammaire.

Une modulation de la réceptivité des cellules épithéliales permet également une croissance mammaire tout en freinant l'induction de la sécrétion lactée. Ainsi l'EGF et son homologue le TGF- α réduisent le nombre de récepteurs à la prolactine.

b). Le tissu conjonctif et en particulier sa matrice extra-cellulaire jouent un rôle important.

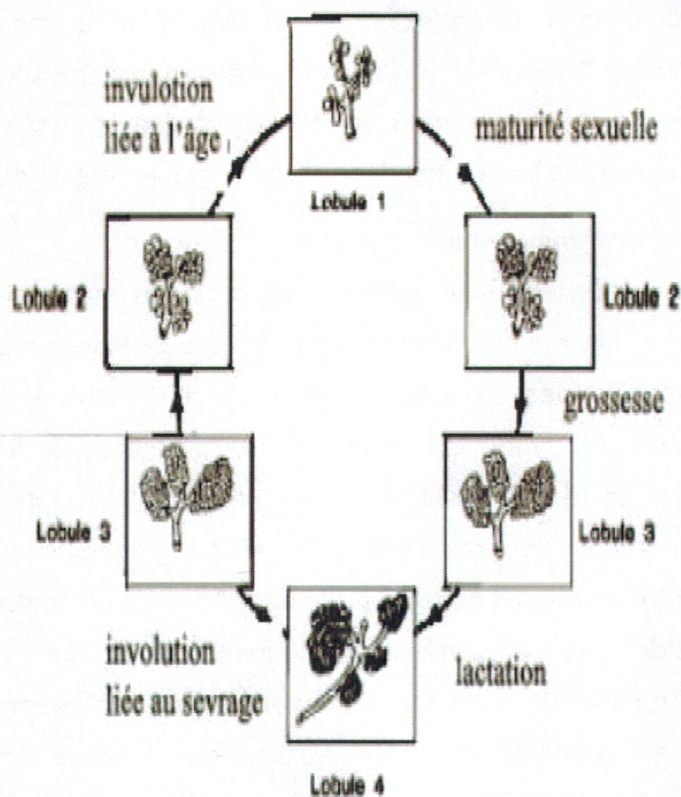
Les adipocytes sécrètent des facteurs favorisant la ramification des canaux excréteurs et l'organisation des tubulo-alvéoles ; la matrice extra-cellulaire induit l'organisation polarisée

des cellules épithéliales mammaires ; la sécrétion d'inhibiteurs des collagénases par les cellules myoépithéliales favorise la stabilisation de la matrice extra-cellulaire. Cette stabilité inhibe la prolifération épithéliale. L'action des oestrogènes favorisant la dégradation de la matrice extra-cellulaire par les protéases, lève donc cette inhibition ce qui permet la multiplication des cellules épithéliales.

II.5.3.2.6. Après la ménopause

Le déclin de la fonction ovarienne lors de la ménopause provoque une involution progressive du système canaliculaire et des tubulo-alvéoles restants. Le tissu conjonctif devient plus dense et homogène, l'épithélium s'atrophie et une dilatation kystique des canaux persistants survient fréquemment.

Figure 2 : Evolution de l'architecture de la glande mammaire [1].



III. EPIDEMIOLOGIE

III.1. Epidémiologie descriptive.

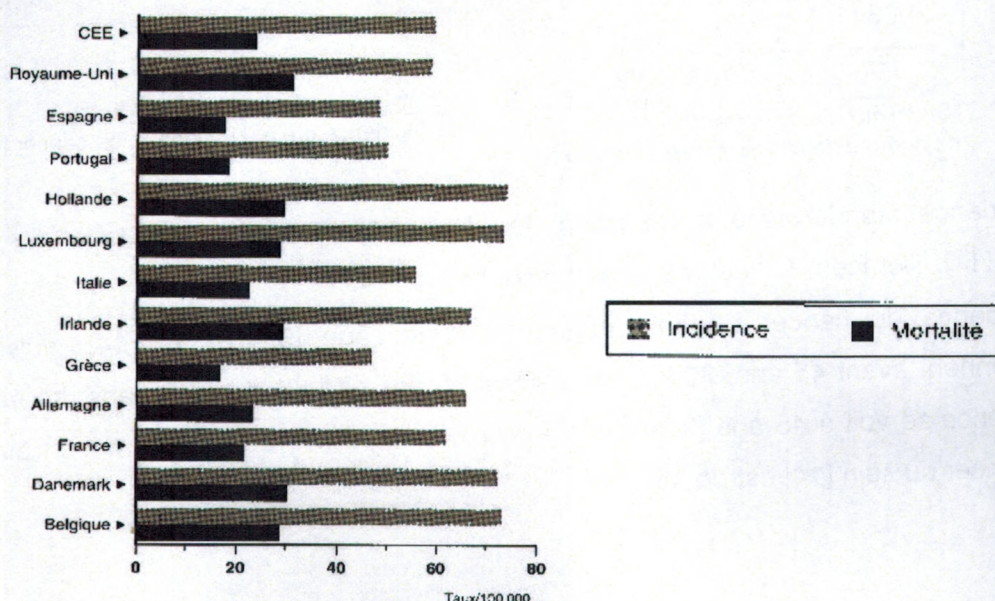
III.1.1. Incidence

Avec 1,4 millions de nouveaux cas diagnostiqués par an dans le monde [4], le cancer du sein est le premier cancer de la femme.

La variation de son incidence dans le monde est importante puisque les taux les plus élevés se retrouvent aux Etats unis, les plus faibles en Asie.

- Aux Etats unis, on estime à 212.920 nouveaux cas de cancer du sein [4]. Le taux d'incidence est de 129,1/100 000 femmes /an [5]. Il représente 31% de l'ensemble des cancers. Ce chiffre a augmenté de 0,3% entre 1987-2002 [4]. L'incidence augmente avec l'âge, elle est de 10% avant 45 ans, 50% entre 45-65 ans, 20% entre 65-74 ans et 20% après 75 ans [5].
- En Europe, l'incidence du cancer du sein varie aussi (figure 3) puisqu' elle reste proche de 80/100.000 dans les pays du nord de l'Europe, elle se situe entre 40 et 60/100.000 dans les pays du sud. La France, intermédiaire entre ces deux zones, est aussi intermédiaire sur le plan de l'incidence (voir figure 3) [7] avec un taux de 70/100.000 [6]. Cette incidence a augmenté de 10 à 15% depuis 25 ans. Elle augmente aussi avec l'âge, 15% surviennent avant 45 ans , 44% entre 45-65 ans et 25% entre 65-74 ans, 18% après 75 ans. L'âge médian au diagnostic est de 60 ans [6].
- Au Japon, l'incidence est de 31.4/100.000 habitants [6].

**Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers du sein en Europe, 1990
(taux standardisé : monde) [7]**



- En Algérie, le cancer du sein occupe la première place des cancers chez la femme [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Le taux estimé de nouveaux cas diagnostiqués par an est de 6000 (Enquête nationale du comité national du cancer 2005 : N=4800) [8].

Le registre de cancer de Sétif est le premier registre fondé en Algérie. Selon ses résultats, le cancer du sein représente 18,8% des cas avec un taux d'incidence standardisée de 15,6/100.000 habitants [9]

Selon le registre de cancer d'Alger [10] et d'Oran [11], le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec un taux d'incidence standardisée respectif de 55,8 et de 40,5/100.000 habitants/an.

Durant les cinq premières années de son installation (1997-2001) [12, 13], le registre de cancer de Tlemcen a recensé 3684 cas dont 1545 (42%) de sexe masculin, et 2139 (58%) de sexe féminin. Le cancer du sein est le premier cancer féminin, il représente 27,9% de l'ensemble des localisations confondues chez la femme. L'incidence standardisée est de 47, 26/100.000 habitants [14].

Tableau 1 : Nombre total, fréquence du cancer du sein selon le registre de cancer de Tlemcen 1997-2003

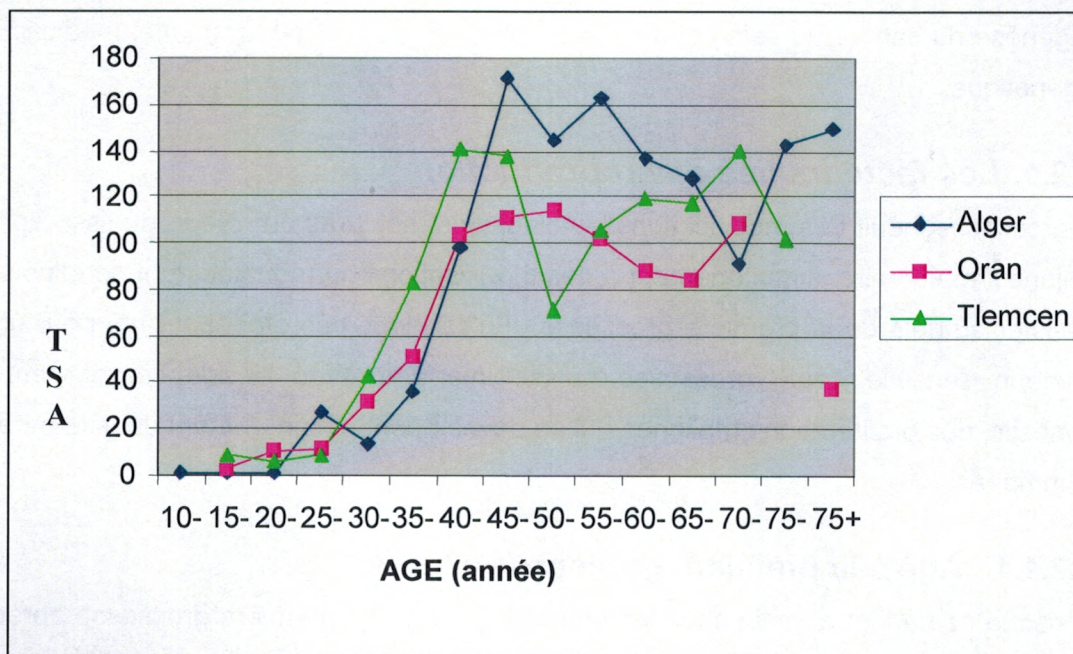
Année	N	n	Rang	Fréquence (%)	TIB	TSA
1997 [13]	274	65	1	26,3	15,8	18,3
1998 [13]	348	74	1	21,4	17,9	22,1
1999 [13]	422	128	1	30,3	30,3	32,3
2000 [14]	536	127	1	24	30	34,8
2001 [14]	530	178	1	33,6	41,2	45,2
2002 [15]	480	125	1	26,04	-	34,4
2003 [16]	296	110	1	37,16	-	-
Total	2886	807	1	27,9	-	-

TSA : Taux d'incidence standardisée ; TIB : taux d'incidence brute, N : nombre de cancer féminin, n : nombre de cancer du sein chez la femme.

L'incidence standardisée en fonction de l'âge selon les différents registres Alger [10], Oran [11], Tlemcen [13] est représentée sur la figure 4.

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge [9, 10, 11, 14], puisque 58,3% surviennent avant 45 ans, 30,6% entre 45 et 65 ans et 11% après 65 ans. Le maximum de fréquence se voit à 45 ans [9, 10, 12]. Après 65 ans, il est rare. L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein [14] est de 48 ans.

Figure 4 : Taux d'incidence standardisée du cancer du sein en Algérie selon l'âge et selon les différents registres (Alger [10] – Oran [11] – Tlemcen [14])



TSA : taux d'incidence standardisée (/100 000 habitants).

III.1.2. La mortalité

Le nombre mondial de décès du à ce cancer est évalué à 564 380 [4]. Aux Etats Unis, la mortalité est estimée à 41.430 par an (2000-2003) [4], elle a diminué de 0,8% par an depuis 1992-2002 [4]. Le taux de mortalité est de 25,8 /100.000 habitants/an [5]. L'âge médian au décès est de 69 ans.

En France, la mortalité est estimée à 11.529, le taux de mortalité est de 30/100.000/an. Au Japon, le taux de mortalité est de 7,7/100.000 habitants / an [6].

En Algérie, très peu de données concernant la mortalité par cancer du sein sont publiées.

III.2. Epidémiologie analytique : facteurs de risque.

Le cancer du sein se développe dans un tissu dont la structure subit des variations cycliques et périodiques au cours de la vie gynéco-obstétricale d'une femme.

La genèse du cancer du sein est multifactorielle, elle peut être hormonale, médicamenteuse et génétique.

III.2.1. Les facteurs liés à la reproduction

La grossesse induit des modifications histologiques majeures au niveau du tissu épithélial et conjonctif mammaire, simultanément à des modifications hormonales dont certains semblent persister au delà de la première grossesse. Il n'est donc pas étonnant que, pour un cancer hormono sensible, toute grossesse puisse interférer avec l'incidence, et peut être le pronostic, des proliférations malignes qui se développent ultérieurement dans le parenchyme mammaire.

III.2.1.1. Age à la première grossesse à terme

Le risque de cancer du sein chez les femmes qui ont une première grossesse après 30 ans est multiplié par deux par rapport aux femmes qui ont eu leur premier enfant avant l'âge de 20 ans. Les risques les plus élevés sont observés chez les nullipares qui ont eu leur premier enfant tardivement.

III.2.1.2. La parité

Le cancer du sein est plus fréquent parmi les femmes nullipares et moins fréquents parmi les femmes multipares. La nulliparité multiplie par un coefficient compris entre 1.2 et 1.7 le risque de cancer mammaire. A cet excès de risque, sont plus particulièrement exposées les femmes âgées de 40 à 45 ans donc en période de pré ménopause.

III.2.1.3. Interruption de grossesse

Un risque plus élevé de cancer du sein a été associé avec des antécédents d'avortements spontanés ou induits mais la plupart des études ne montrent pas d'influence déterminante.

III.2.1.4. Allaitement

La diminution du risque du cancer du sein associée à l'allaitement a été mise en évidence depuis plus de 40 ans. Cependant, les études les plus récentes tendent à montrer que la durée de l'allaitement et la précocité de la première période d'allaitement ont un rôle propre sur la réduction du risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées.

Tableau 2 : Facteurs de risque associés à la reproduction [19]

Paramètres	Facteurs de risques	Risque relatif	Age au diagnostic de cancer
Age à la première grossesse à terme	Age > 35 ans	1,5	45-54 ans
Parité	Nullipare	1,3	40-45 ans
Nombre de grossesses	≥ 5	0,5	
Interruption de grossesse	Interruption provoquée	1,5	
Allaitement	Allaitement prolongé	0,8	Préménopause
Infertilité	Infertilité de cause hormonale	?	

III.2.2. Facteurs liés à la vie génitale

C'est la répétition des cycles ovulatoires qui est la principale cause de stimulation oestrogénique chez la femme. Il est donc nécessaire de rechercher des variations éventuelles du risque relatif de cancer mammaire en fonction des modifications qualitatives et/ou quantitatives de l'activité menstruelle.

III.2.2.1. Age à la ménarchie

Une puberté précoce constitue un facteur de risque bien établi mais quantitativement faible. Le risque peut être lié à une exposition de plus longue durée aux oestrogènes endogènes ou à une production plus abondantes d'oestrogènes. Les femmes qui ont eu leurs premières règles avant l'âge de 12 ans ont un risque de 1.2 à 1.46 de développer un cancer par rapport aux femmes qui ont leurs premières règles à 15 ans [20].

III.2.2.2. Cycles menstruels

L'activité menstruelle est sous l'influence des stéroïdes endogènes. Des variations de nombre et /ou de qualité des cycles peuvent donc être associés à des modifications du risque de cancer mammaire. Ainsi le nombre cumulatif de cycles ovulatoires au cours de la période d'activité génitale a été corrélé positivement dans certaines enquêtes au risque de cancer mammaire. Généralement le risque est d'autant plus élevé que le nombre de cycles est plus élevé.

III.2.2.3 Age à la ménopause

Le risque de cancer du sein est plus important pour les femmes présentant une ménopause tardive, probablement en raison d'une exposition plus prolongée aux hormones endogènes. Parmi les femmes ayant une ménopause naturelle après l'âge de 52 ans l'incidence est à peu près double de celle ayant leur ménopause avant l'âge de 45 ans [20].

Tableau 3 : Facteurs de risque liés à la vie génitale [19].

Paramètres	Facteurs de risques	Risque relatif	Age au diagnostic de cancer
Age à la ménarchie	Age > 14 ans	0,8	Avant et après la ménopause
Cycles menstruels	<i>Cycles courts ou allongés</i>	1,9	
Age à la ménopause	> 55 ans	2,0	> 65 ans
	ovariectomie bilatérale avant 40 ans	0,5	

III.2.3. Hormones exogènes

III.2.3.1. Contraception hormonale

La pilule subit de nombreux changements dans sa composition, ses modalités d'administration et ses indications ; il est admis actuellement que plusieurs facteurs de risques peuvent être retenus :

- Durée de contraception hormonale supérieure à 4 ans avant la première grossesse à terme est associée à un excès d'incidence de 70% [19, 20]
- Durée de contraception hormonale supérieure à 10 ans est associée à un excès de risque de 50% pour les femmes âgées de moins de 45 ans,
- Il en est de même pour une longue durée de contraception hormonale avant l'âge de 25 ans [19, 20].

III.2.3.2. Les inducteurs d'ovulation

Les progrès considérables de l'assistance médicale à la procréation, au cours de ces dernières années, pose le problème du risque éventuel de la stimulation ovarienne hormonale pour le parenchyme ovarien et mammaire.

Les conséquences éventuelles pour le sein des techniques de fertilisation in vitro n'ont fait l'objet que de rares publications. Toutefois, il est nécessaire de disposer d'une plus longue surveillance.

III.2.4. Données Anthropométriques

III.2.4.1. Obésité

Il existe un excès de risque de cancer du sein chez la femme obèse surtout lorsqu'elle est ménopausée. La conversion périphérique des androgènes, surtout celle de l'androstènedione, dans le tissu adipeux, est la principale source d'oestrogènes après la ménopause. Elle pourrait expliquer au moins en partie l'association de l'obésité à l'excès de risque [19, 20].

III.2.4.2. Index de masse corporelle

L'indice de masse corporelle est le rapport entre le poids (kg) et le carré de la taille (m²). Il a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques. Une augmentation du risque relatif a été plus marquée chez les femmes ménopausées que pour les femmes avant la ménopause [19, 20].

III.2.5. Aspect hygièno -dietétique

III.2.5.1. Alimentation

Il existe une corrélation entre l'incidence du cancer du sein et l'alimentation. En effet, un régime alimentaire riche en fibres est supposé réduire la réabsorption intestinale des oestrogènes excrétés par voie biliaire et par conséquent pourrait réduire l'incidence des cancers mammaires [19].

Le risque relatif du cancer du sein est augmenté pour une consommation élevée de lipides alimentaires. Cette augmentation ne concerne que les femmes après la ménopause pour lesquelles une consommation importante de lipides et un apport calorique élevé sont significativement associés à un excès de risque de 30 à 40% [20].

L'apport alimentaire de protéines et d'hydrate de carbone ne modifie pas le risque relatif de cancer mammaire.

III.2.5.2. Consommation d'alcool

Il existe une relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer, cette élévation est corrélée avec la quantité d'alcool consommée [18].

III.2.5.3. Tabagisme

Il n'a pas été démontré d'association entre le tabac et le cancer du sein [19, 20].

III.2.6. Cancer familial

Plus de 10% de cancer du sein dans les pays occidentaux sont dus à une prédisposition génétique [19, 20]. Le cancer du sein est généralement à transmission autosomale dominante avec forte pénétrance. Les cas familiaux sont dus à une mutation du gène BRCA1 (gène sur le bras long du chromosome 17).

Un second gène a été identifié sur le bras long du chromosome 13. De plus, de nombreux cas sont dus à une mutation de P53, gène situé sur le bras court du chromosome 17.

Tableau 4 : Les facteurs de risques associés au cancer du sein [20].

Risques relatifs	Paramètres	Haut risque	Bas risque
> 4	Sexe Age Lieu de naissance Antécédent familial de cancer mammaire Cellules épithéliales Atypiques dans le liquide d'écoulement mamelonnaire	Féminin > 55 ans Amérique du nord Europe du nord Mère et sœur à un âge précoce +	Masculin > 35 ans Asie Afrique - -
2.1 à 4	Antécédent personnel de cancer mammaire Antécédent familial De cancer mammaire Mastopathie cellules épithéliales Hyperplasie dans le liquide d'écoulement mamelonnaire Irradiations mammaires avant 40 ans Images nodules denses étendues à la mammographie	+ mère ou sœur + + +	- - - - -
< 2	Niveau socioéconomique Etat marital Habitat urbain Race Religion Castration < 40 ans Nulliparité Age à la première grossesse à terme Age à la ménarchie Age à la ménopause Antécédent personnel de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire obésité	Elevé Jamais marié + Caucasienne (<45 ans) Juive + + (> 40 ans) > 30 ans < 11 ans > 55 ans + + (> 50 ans)	Bas Marié - - Adventistes Mormons - - < 20 ans > 15 ans < 45 ans - - (< 50 ans)

IV. ANATOMOPATHOLOGIE

L'étude anatomopathologique se fait soit sur la biopsie de la tumeur soit sur la pièce opératoire (tumorectomie, mastectomie). L'examen peut se faire en extemporané pour confirmer le diagnostic de malignité. L'étude anatomopathologique doit fournir aux cliniciens un certain nombre de renseignements qui guideront la thérapeutique ultérieure et permettront de prévoir l'évolution de la maladie. Ainsi pour chaque tumeur, il faudra :

- Préciser son type histologique, son grade histopronostique.
- Déterminer le taux de récepteurs hormonaux
- Evaluer l'extension loco-régionale (limites d'exérèse, l'envahissement ganglionnaire).

IV.1. Macroscopie.

L'aspect macroscopique de la tumeur mammaire peut se présenter sous forme stellaire, de nodule, de squirrhe ou de vermiottes.

IV.2. Microscopie.

IV.2.1. *Type histologique*

La classification OMS 1981 est largement adoptée dans le monde parce qu'elle paraît très simple. Les carcinomes naissent du revêtement épithélial des canaux galactophores ou des lobules. Ils représentent 90 à 95% des cancers du sein.

IV.2.1.1. *Carcinomes infiltrants :*

a) **Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :**

Le carcinome canalaire infiltrant est la forme la plus fréquente, il représente 80% des carcinomes infiltrants. Les aspects macroscopiques et microscopiques sont variables.

Il peut être bien différencié, moyennement différencié, voire indifférencié.

Le carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante est une forme particulière de carcinome canalaire infiltrant. Cette dénomination est réservée aux carcinomes dont la composante intracanales est au moins quatre fois plus importante que la composante infiltrante. La présence de cette composante (au moins 25% de la surface de la tumeur) est corrélée avec une augmentation du taux de récurrences locales après traitement conservateur.

b) Carcinome lobulaire invasif (CLI)

Il représente 5 à 15% des carcinomes infiltrants. Tumeur infiltrante formée de cellules irrégulières ressemblant à celles des carcinomes lobulaires in situ et ayant en général un faible taux de mitose. Associée dans 70% des cas des carcinomes lobulaires in situ.

Dans la forme typique, les cellules isolées « en file indienne » sont groupées de façon concentrique autour des canaux, cellules irrégulières avec inclusions cytoplasmiques de mucus.

c) Carcinomes colloïdes

Ils sont encore appelés carcinomes mucineux, ils sont bien limités macroscopiquement et collent au couteau de section. A l'histologie, ils associent à des formations glanduliformes plus ou moins nombreuses, de larges flaques de mucus extracellulaire.

d) Carcinomes médullaires

Arrondis, de contours chamoisés, ils sont caractérisés par un stroma lymphoïde très abondant.

e) Carcinomes tubuleux

Carcinomes infiltrants très bien différenciés dont les cellules sont disposées en tubules faits d'une seule couche cellulaire, entourés d'un abondant stroma fibreux. Ils doivent être recherchés avec soin dans les cicatrices radiaires auxquelles ils sont parfois associés.

f) Carcinomes papillaires

Rares (2% de tous les carcinomes), ils sont constitués de structure papillaire infiltrante.

g) Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome

Rare dans le sein, il a un aspect histologique identique à celui des cylindromes des glandes salivaires. Son évolution est lente, son pronostic est plus favorable dans le sein que les autres localisations.

h) Carcinomes sécrétant juvénile :

Constitué de cellules très claires PAS+, il s'observe surtout chez l'enfant et il a un pronostic favorable.

i) Formes rares

Ce sont les formes apocrines, les carcinomes métaplasiques, les carcinomes riches en lipides, les carcinoïdes du sein.

j) Les formes anatomo - cliniques

La maladie de Paget du mamelon est une lésion eczématiforme du mamelon qui répond à l'extériorisation dans l'épiderme mamelonnaire d'un carcinome sous jacent in situ ou invasif.

IV.2.1.2 Carcinomes non infiltrants (in situ)

Ils se définissent comme une prolifération épithéliale qui reste localisée à l'intérieur de l'arbre galactophorique et du lobule. Il en existe deux grands groupes :

a) Carcinomes canaux in situ ou intra canaux :

Ils représentent classiquement 3 à 5% de tous les cancers mammaires, mais les campagnes de dépistage ont permis une détection plus facile et plus précoce.

Ce sont des proliférations malignes développées à partir de cellules épithéliales des canaux galactophores des grand, moyen et petit calibres sans dissémination optiquement décelable dans le tissu conjonctif voisin.

Il faut distinguer le carcinome micro invasif qui est un carcinome in situ avec une infiltration toute débutante du tissu conjonctif de voisinage avec essaimage de quelques cellules cancéreuses, du micro carcinome invasif (au plus de 5 mm) qui se traite comme un carcinome invasif.

b) Carcinome lobulaire in situ CLIS

Carcinomes intéressant les canalicules intra lobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin.

IV.2.1.3. Autres tumeurs

Elles sont rares, elles ne représentent que 2% des tumeurs mammaires. Les tumeurs phyllodes, les sarcomes.

IV.2.2. Grade histo - pronostique

Le grading le plus utilisé est celui de Scarff Bloom et Richardson (SBR). Le grading SBR est la somme de l'anisonucléose, mitose, formation de tube.

- Anisonucléose : faible 1, modérée 2, partout intensive 3,

- Mitoses : $\leq 1:1$, $2:2$, $3:3$,
- Formation de tubes : partout 1, parfois 2, nulle part 3.

La somme de 3 à 5 c'est le grade I, de 6 à 7 le grade II, et de 8 à 9 le grade III.

IV.2.3. Dosage des récepteurs hormonaux

On distingue deux types de récepteurs hormonaux : récepteurs d'œstrogène et récepteurs de progestérone.

Trois techniques sont disponibles pour le dosage de ces récepteurs :

- La méthode biochimique (charbon Dextran) elle utilise oestradiol marqué et la progestérone marquée. Les résultats sont exprimés en femtomoles par milligrammes de protéines. Cette technique est fiable et reproductible mais il s'agit d'une technique qui nécessite au moins 100 mg de tissu. Le seuil de positivité est de 10 fmoles/mg de protéines.
- La technique immuno-enzymatique : elle permet la reconnaissance par anticorps monoclonaux des récepteurs d'œstradiol et de progestérone. Cette technique permet des dosages à partir de 20 à 30 mg de tissus et les résultats sont exprimés en femtomoles par milligrammes de protéines. Le seuil de positivité est de 15 fmoles de protéines.
- La technique immuno-histochimique permet une analyse qualitative sur coupe de paraffine. Le seuil de positivité est fixé à au moins 10% de cellules marquées.

IV.2.4. Oncogènes

En 1985, plusieurs équipes ont isolé indépendamment le même oncogène ; elles l'ont appelé HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 et c-erb B2 neu). Il est localisé sur le bras long du chromosome 17. Le statut de HER 2 est déterminé par la technique immuno-histochimique qui est fiable et rapide. Par contre, pour les cas dont l'expression est d'intensité intermédiaire et dont le pourcentage de cellules marquées se situe aux alentours de 50 à 80%, une vérification par la technique FISH (technique d'hybridation de l'ADN tumoral) est justifiée.

IV.2.5. Etude du cycle cellulaire

- Le contenu de l'ADN peut être analysé par cytométrie en flux après coloration de l'ADN afin de déterminer la ploïdie des tumeurs (tumeur diploïde-aneuploïde),
- Le taux de prolifération des cellules tumorales peut être évalué par l'index de marquage obtenu après incorporation de la thymidine tritiée ; par cytométrie en flux

(pourcentage des cellules en phase S) par le marquage immuno- histochimique des cellules en cycle à l'aide d'un anticorps monoclonal (Ki 67).

V. DIAGNOSTIC DES CANCERS DU SEIN.

Le diagnostic du cancer du sein peut être réalisé soit à un stade infraclinique à la suite d'un dépistage, soit devant l'apparition de signes d'appels cliniques mammaires. Le cancer du sein peut être découvert à un stade avancé soit par négligence soit parce qu'il s'agit d'un cancer évoluant rapidement « cancer inflammatoire ». Ces deux formes constituent le cancer du sein localement avancé.

V.1. Diagnostic clinique.

V.1.1. Motif de consultation

Les symptômes amenant la patiente à consulter sont variables. Il peut s'agir d'une tumeur du sein dans 60 à 80% des cas, d'une douleur mammaire (1 à 15%), d'une modification de la peau ou des contours du sein du mamelon ou de l'aréole (5 à 7%), d'un écoulement mamelonnaire (2 à 10%), d'une adénopathie axillaire isolée (0,3%), d'un gros bras (1%), d'un hématome ou d'une ecchymose spontanée [22].

Tous ces signes peuvent être isolés ou associés. Il est important de préciser la date d'apparition du symptôme, ses modifications depuis le début de son évolution au cours du cycle menstruel, et son ancienneté pour apprécier la durée et la cause d'un éventuel retard.

Le retard à la consultation va de quelques mois à plusieurs années. Environ 20% des patientes consultent avec un retard supérieur à un mois [22].

Les causes de ce retard sont multiples : difficultés économiques, manque d'informations, problèmes psychologiques (peur des traitements mutilants, de l'annonce d'une mauvaise nouvelle, timidité, négativisme, cancérophobie, dépression). Aussi, le retard au diagnostic est parfois attribuable au médecin, qui oublie trop souvent l'examen sénologique, ou qui le réalise mal par manque de formation.

V.1.2. Interrogatoire

Il est essentiel de rechercher lors de l'interrogatoire, les antécédents familiaux de cancer et, plus particulièrement, du sein. Il est nécessaire de noter les antécédents gynécologiques, les dates des premières et dernières règles, la chronologie des grossesses et des allaitements, les traitements hormonaux et la contraception.

V.1.3. Examen clinique

Il se fait en position assise et couchée. Il comporte l'examen des seins quadrant par quadrant ainsi que celui des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires.

V.1.3.1. L'inspection

Souvent la simple inspection est évocatrice d'un cancer du sein localement avancé, le sein pathologique est augmenté de volume (voir photo 1). La peau peut être épaissie, oedématisée, réalisant l'aspect en peau d'orange, elle peut être le siège d'un érythème cutané, de nodules de perméation, d'une circulation collatérale. Elle peut être parfois ulcérée. Des modifications du mamelon et de l'aréole peuvent aussi être retrouvées.

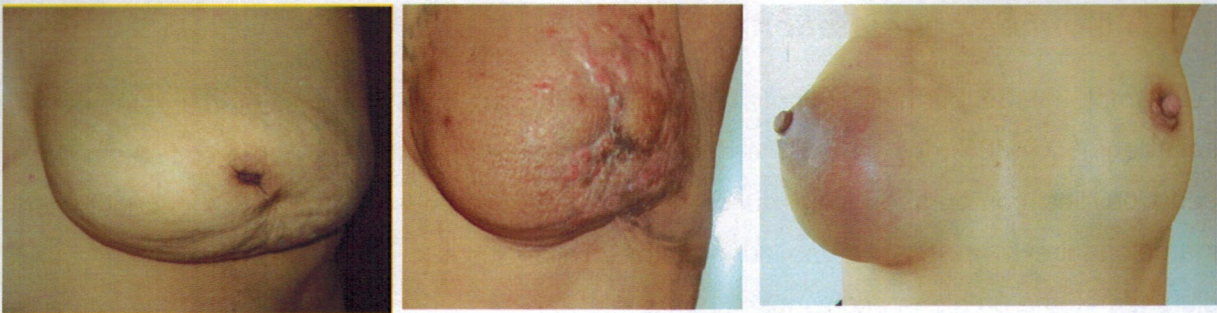


Photo 1 : Aspects cliniques du cancer du sein localement avancé [8].

V.1.3.2. Palpation

La palpation du sein pathologique retrouve une masse volumineuse dont il faudra préciser sa consistance classiquement « dure », son indolence, sa forme, sa mobilité par rapport à la peau et au plan profond, son siège et ses dimensions. Elle permet aussi de rechercher un écoulement mamelonnaire, un œdème cutané et une chaleur locale.

La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique à la recherche d'adénopathie dont il faudra aussi préciser le nombre, les dimensions, la consistance « dure » ainsi que la mobilité.

Cet examen doit systématiquement être complété par l'examen du sein controlatéral.

V.1.4. Diagnostic différentiel

Certaines affections bénignes peuvent simuler un cancer du sein mais la fréquence des tumeurs malignes doit inciter à avoir recours à l'histologie au moindre doute.

- Diagnostic différentiel d'une tumeur mammaire,

- Placard de mastose parfois de contours imprécis,
- Adénofibrome souvent ferme et lobule,
- Tumeur phyllode,
- Granulome inflammatoire chronique : l'origine la plus fréquente est l'ectasie canalaire sécrétante. Il s'agit d'une tumeur riche en plasmocytes,
- La cytotéatonécrose post-traumatique : il s'agit d'un granulome lipophagique sur stéatonécrose d'origine traumatique.
- *Diagnostic d'un sein inflammatoire*
 - Les mastites aiguës bénignes : le plus souvent d'origine infectieuse ; mastite puerpérale, surinfection de kyste, de galactocèle, d'ectasie canalaire sécrétante,
- *Diagnostic d'une rétraction cutanée*
 - La maladie de Mondor : phlébite superficielle de la paroi thoracique qui se présente, lorsque le cordon phlébitique n'est plus perçu, sous la forme d'une dépression cutanée linéaire,
 - L'ombilication congénitale du mamelon souvent bilatérale. Le mamelon est rétracté plat ou fendu horizontalement.
- *Diagnostic d'un écoulement mamelonnaire*
 - L'ectasie canalaire sécrétante : écoulement uni-orificiel spontané et récidivant parfois hématique,
 - Les papillomes intracanaux.

V.1.5. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic sénologique dans le cancer du sein localement avancé est basé sur un trépied diagnostique associant l'examen clinique, la mammographie et la cytologie. L'échographie mammaire a, actuellement, une place privilégiée dans cet arsenal. D'autres techniques (Doppler couleur, IRM) doivent trouver leur place dans la stratégie diagnostique.

V.1.5.1. Mammographie

Il existe cinq types d'anomalies mammaires radiologiques :

- Les micro-calcifications : les microcalcifications sont classés selon la classification de Le Gal (annexe 1), ce sont les microcalcifications irrégulières ou vermiculaires, en amas de plus de 30 éléments qui sont en faveur de la malignité,
- Opacités stellaires sont des images définies par un centre dense et des spicules périphériques qui peuvent être plus courts ou plus longs que le centre dense.,
- Opacités rondes circonscrites,

- Les distorsions de l'architecture glandulaire : ce sont des désorganisations localisées de l'architecture du sein sous forme d'images linéaires divergentes sans opacité tumorale identifiable,
- Asymétrie de densité.

Les radiographies sont regroupées en cinq classes (annexe 2), ce sont les mammographies de type ACR 4 et ACR 5 qui sont en faveur de la malignité (photo 2).

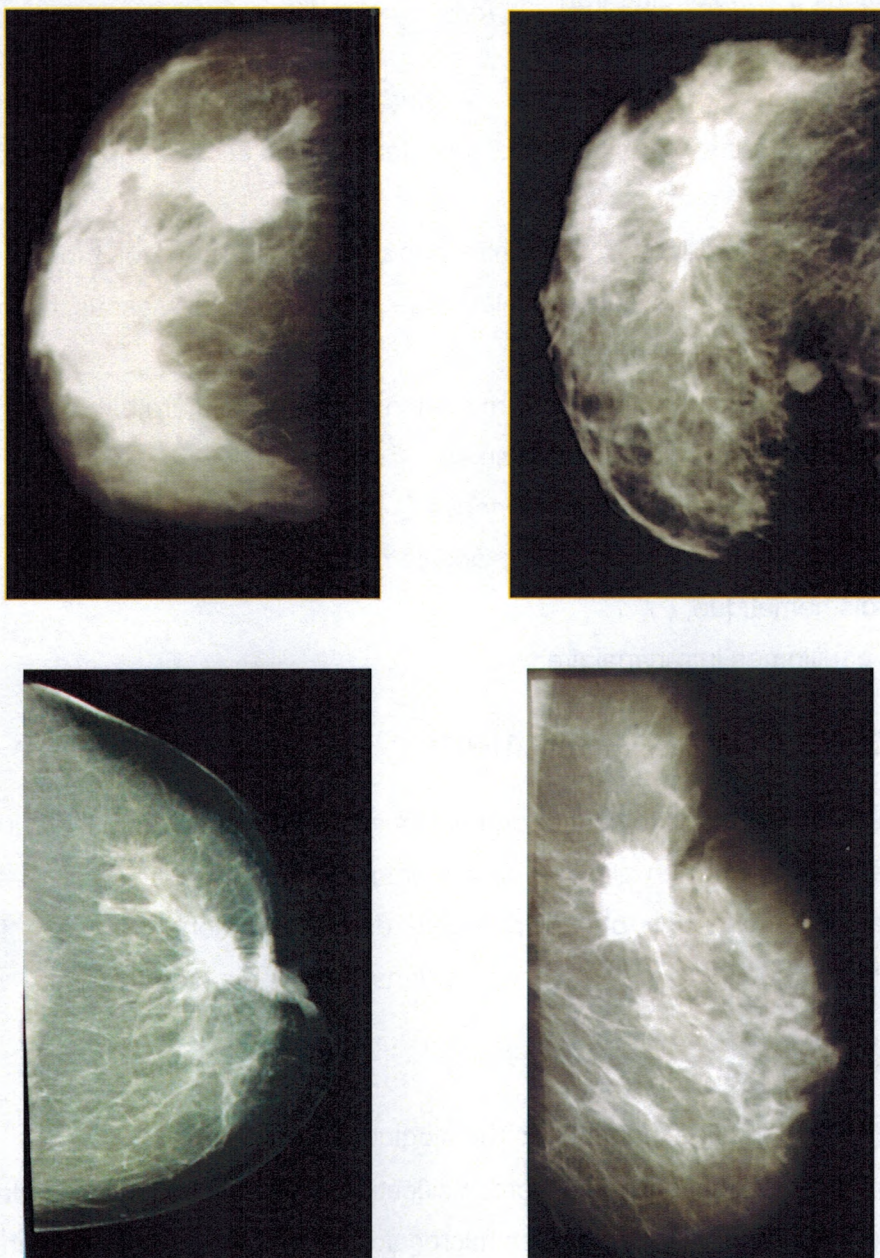


Photo 2 : Aspects mammographiques du cancer du sein localement avancé [8].

V.1.5.2. Échographie mammaire

L'échographie est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie. C'est dans les zones de densité accrue que l'échographie apporte le plus de renseignements. L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau. Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers.

V.1.6. Cytologie - Histologie mammaire

V.1.6.1. Cytoponction à l'aiguille fine

L'examen cytologique est indispensable pour confirmer le diagnostic. La ponction aspiration d'une tumeur mammaire peut être réalisée de façon simple et rapide. L'efficacité de la cytoponction dans le diagnostic de malignité varie de 88 à 91% et sa spécificité de 96 à 99%. Le taux de faux positifs varie entre 3 et 12% et celui de faux négatifs de 2 à 10% [22].

Cette efficacité atteint celle de l'examen extemporané lorsque le triplet cyto-radio-clinique est concordant malin.

Une adénopathie axillaire peut également être ponctionnée. De même un écoulement mammaire doit être prélevé et étalé sur lame.

V.1.6.2. Biopsie percutanée

Les biopsies percutanées sont réalisées avec des aiguilles de 14 G. Le guidage peut se faire par la palpation et l'échographie.

Elle permet de confirmer le diagnostic histologique de malignité et de déterminer les facteurs histopronostiques : grade de Scarff et Bloom et Richardson, le dosage des récepteurs hormonaux etc.

Dans le cancer inflammatoire, des biopsies cutanées sont couplées à la biopsie percutanée à la recherche d'emboles lymphatiques dermiques.

V.1.6.3. Examen extemporané

Il est indiqué lorsqu'il peut modifier l'attitude chirurgicale par un geste complémentaire soit au niveau du sein soit au niveau de l'aisselle.

VI. BILAN D'EXTENSION.

L'étape thérapeutique des cancers du sein est conditionnée par l'évaluation du risque de dissémination métastatique. Cette évaluation va permettre de moduler les modalités des traitements locorégionaux et généraux ainsi que leur chronologie.

Dans tous les cas, l'examen clinique précédé de l'anamnèse permet d'orienter les examens paracliniques pour mettre en évidence une éventuelle dissémination métastatique. En cas de normalité de la clinique, on discutera l'indication des examens paracliniques à la recherche des métastases les plus fréquentes.

Les métastases intéressent essentiellement le squelette, les poumons, la plèvre, le foie, les ganglions périphériques et le revêtement cutané.

VI.1. Exploration du squelette.

L'exploration du squelette a pour objectif la recherche de localisations secondaires osseuses.

Elle comprend l'analyse des signes fonctionnels (type de douleur, localisation, évolution dans le temps) et l'examen du squelette (mobilisation active du rachis et des grosses articulations, réveil de douleur à la pression).

Les radiographies du squelette peuvent comprendre un cliché du crâne, de l'ensemble du rachis cervico-dorso-lombaire, du bassin, du gril costal, et des diaphyses : elles sont orientées soit par la symptomatologie, soit par la scintigraphie osseuse.

La scintigraphie osseuse est la méthode la plus sensible pour détecter des métastases osseuses. Le pourcentage de détection pour des patientes atteintes de cancer mammaire dit débutant est de 2,3 à 5% ; le pourcentage de détection est plus élevé pour des tumeurs localement évoluées (30 à 40% des scintigraphies positives) [23].

L'examen tomodensitométrique (TDM) osseux cible la localisation pour laquelle le diagnostic de métastase ne peut pas être affirmé par les méthodes radiologiques simples.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est également une aide au diagnostic de métastases lorsque celui-ci ne peut être porté par les méthodes précédentes. Du fait de sa très bonne sensibilité, sa place doit être évaluée par rapport à la scintigraphie.

La TDM et IRM sont utiles pour préciser les extensions nerveuses des lésions osseuses métastatiques et en particulier pour rechercher les compressions médullaires.

VI.2. Exploration du foie.

L'exploration du foie permet de rechercher des localisations secondaires hépatiques.

VI.2.1. Echographie abdominale

C'est l'examen clé de première intention et sa sensibilité est de l'ordre de 75% à 88% : en cas d'anomalies cliniques ou biologiques, l'examen échographique doit être réalisé.

VI.2.2. Examen scannographie

Il n'est proposé comme première intention. Lors de la découverte d'une lésion focale unique du foie à l'occasion d'une recherche systémique, il faut compléter le bilan par un prélèvement cytologique ou histologique sur cette lésion à cause de la fréquence des faux positifs échographiques. L'examen tomодensitométrique sans et avec produit de contraste apporte un élément diagnostique complémentaire en cas de suspicion et peut permettre la réalisation d'une biopsie sous scanner. Le coût de l'IRM reste important, sa sensibilité et spécificité restent à déterminer.

VI.3. Exploration du thorax.

L'exploration du thorax a pour but la recherche de métastases pleuropulmonaires.

La radiographie thoracique peut mettre en évidence une lésion médiastinale, pulmonaire, pleurale ou pariétale.

L'examen scannographique est plus sensible que l'examen radiographique standard, mais il n'est pas demandé en première intention.

VI.4. Recherche d'autres localisations

Les méthodes diagnostiques sont variables selon le site. En cas de forte suspicion, il faut privilégier la méthode d'imagerie la plus performante (TDM pour abdomen et encéphale).

Il n'y a pas d'indication à faire des recherches systématiques car, au bilan initial, les autres localisations sont rares en dehors des signes d'appel.

VI.5. Biologie

Au stade diagnostique, les marqueurs tumoraux ne peuvent pas faire partie d'un bilan standard, du fait de leur faible sensibilité à un stade localisé de la maladie. A un stade plus avancé, ils sont souvent élevés : ils ne sont alors d'aucune aide diagnostique mais sont utiles pour apprécier l'évolution et l'efficacité du traitement. Deux marqueurs sont couramment utilisés dans la pathologie mammaire : CA 15 3 et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

VII. CLASSIFICATION.

Au terme de ce bilan , sous le terme de cancer du sein localement avancé, nous regroupons les larges tumeurs du sein de plus de 5 cm de diamètre et/ou envahissant la peau, et/ou envahissant la paroi thoracique, et/ou associée à des adénopathies axillaires homolatérales fixées ou mobiles, sans métastase.

Selon la classification TNM UICC 1998 (annexe 3) et le regroupement par stade (annexe 4), le cancers du sein localement avancé regroupe les tumeurs :

- Stade II_b: T₃N₀,
- Stade III_a: T₀N₂, T₁N₂, T₂N₂, T₃N₁, T₃N₂,
- Stade III_b: T₄N₀, T₄N₁, T₄N₂.

En janvier 2003, une nouvelle version de la classification clinique ou mammographique, TNM (voir annexe 5) de l'Union Internationale contre le cancer (UICC) définie par l'American Joint Committee on Cancer Staging System (6ème édition) a été officiellement approuvée. Cette classification permet un regroupement par stade (voir annexe 6).

L'une des principales modifications par rapport à la version précédente datant de 1998 est l'atteinte ganglionnaire sus claviculaire qui n'est plus considérée comme une forme métastatique à distance (M₁). Elle est classée N_{3c} ou pN_{3c}, avec un nouveau stade III_c et non III_b.

A cet effet, la définition du cancer du sein localement avancé inclut en plus les adénopathies sus claviculaires. Ainsi, il regroupe les tumeurs :

- Stade II_b : T₃N₀,
- Stade III_a : T₀N₂, T₁N₂, T₂N₂, T₃N₁, T₃N₂ ,
- Stade III_b : T₄N₀, T₄N₁, T₄N₂
- Stade III_c : T₁N₃, T₂N₃, T₃N₃

VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES.

Les facteurs pronostiques du cancer du sein localement avancé sont similaires à ceux du cancer du sein localisé.

VIII.1. Facteurs pronostiques classiques.

VIII.1.2. La taille tumorale

Il existe une importante corrélation entre la taille tumorale qu'elle soit clinique ou histologique et le risque de rechute. Le taux de survie à 5 ans passe de 65% pour des tumeurs mesurant moins de 5 cm à 36% pour des tumeurs comprises entre 5 et 10 cm et 16% pour des tumeurs de plus de 10 cm [25].

VIII.2.2. L'atteinte ganglionnaire

C'est l'élément le plus puissant du pronostic. Le recueil des données peut se faire soit par un curage axillaire, soit par la technique du ganglion sentinelle. Il faut au moins dix ganglions examinés ou un ganglion sentinelle bien repéré pour que l'absence d'envahissement puisse être retenue. En effet, 30% des patients N_0 ont en réalité une atteinte histologique, et environ 20% des N_1 ne sont pas envahis histologiquement [27, 28].

Le taux de survie à dix ans est fortement corrélé au degré d'envahissement comme illustré sur le tableau 5. Plus la taille tumorale augmente plus l'envahissement ganglionnaire est plus fréquent : T_1 : 30% N^+ , T_2 : 50% N^+ , T_3 : 70% N^+ [31].

Tableau 5 : Taux de survie à 10 ans (%) des patientes traitées par mastectomie en fonction de l'envahissement ganglionnaire

Etude	N^-	N^+	1-3 N^+	$\geq 4 N^+$
Valagussa [25]	80	38	56	24
Fisher [29]	65	25	38	13
Haagensen [30]	76	48	63	27

Aussi, la majorité des cancers localement avancés ont un envahissement ganglionnaire. Le pronostic des patientes sans envahissement ganglionnaire est meilleur que celles qui ont un envahissement ganglionnaire.

Le taux de survie à 5 ans passe de 72% T₃ N⁻ à 44% T₃ N⁺. De même, le taux de survie à 10 ans passe de 57% T₃ N⁻ à 29% T₃ N⁺ [32].

VIII.2.3. Signes inflammatoires

Les cancers du sein inflammatoire ont un pronostic péjoratif posant un problème de diffusion métastatique. Le taux de survie à 5 ans est de 5% [40].

VIII.2.4. L'âge

L'âge moins de 35 ans est un facteur indépendant de pronostic défavorable.

VIII.2.5. Grade histo-pronostique

Le pronostic est plus défavorable du grade 1 au grade 3. Le taux de survie sans métastase à 10 ans passe de 80% pour les tumeurs de grade I à 75% pour les tumeurs de grade III [33].

Tableau 6 : Taux de survie sans métastase (SSM) à 10 ans en fonction du grade histopronostique [33]

	Nbre. de patientes	SSM (%)	p
Grade SBR			<0,0001
I	647	86,4	
II	824	78,5	
III	203	74,2	

VIII.2.6. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs d'estrogène et les récepteurs de progestérone ont une valeur pronostique sur la survie sans récurrence et la survie globale dans le cancer du sein localisé.

Chez les patientes N⁻, la présence simultanée de RE et de RP correspond à un pronostic meilleur que l'absence de l'un ou des deux récepteurs. En effet, le taux de survie sans récurrence à 5 ans est de 73%, une survie sans métastase (SSM) de 79% et une survie globale (SG) de 91% quand les récepteurs sont positifs (RE⁺ et RP⁺), alors que la survie sans récurrence est de 64%, la survie globale est de 77% chez les patientes RE⁻ et RP⁻.

La différence entre les deux groupes de patientes est toujours significative [27].

De plus, les récepteurs d'estrogène et de progestérone sont un remarquable facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie.

Cependant, dans l'étude de Stewart qui a porté sur 187 patientes présentant un cancer du sein localement avancé (stade III) [34], le statut des récepteurs d'œstrogène n' a aucun effet sur le pronostic. La médiane de survie sans récurrence est de 50 mois pour les tumeurs RE⁺ 27,5 mois pour les récepteurs RE⁻ (p= 0,05).

VIII.2.7. Envahissement des marges d'exérèse

L'envahissement des marges d'exérèse est un facteur de récurrence locale.

VIII.2.8. L'embolie vasculaire

L'existence d'envahissement vasculaire lymphatique ou sanguin péri-tumoral est toujours liée à un risque élevé de métastases.

VIII.3. Facteurs pronostiques biologiques.

VIII.3.1. HER 2

L'amplification / surexpression de HER2 ont été observées dans 15 à 30% des carcinomes canaux infiltrants [35]. La valeur pronostique de la surexpression de HER2 reste controversé chez les patientes avec envahissement ganglionnaire (N⁺) et les patientes sans envahissement ganglionnaire (N⁻). La majorité des études ont montré une corrélation significative entre la surexpression de l'HER2 et la diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale [36].

La valeur indiscutable de l'HER2 est de prédire la réponse à un traitement par anticorps ciblé contre HER2.

VIII.3.2. Marqueurs de prolifération

L'étude de la proportion de cellules en phase S (cytométrie en flux), la mesure de la quantité d'ADN dans les cellules tumorales (reflet de la ploïdie) sont peu utilisées en raison de leurs difficultés de mise en œuvre et de problèmes de standardisation.

Les tumeurs aneuploïdes sont de moins bon pronostic que les tumeurs diploïdes [28, 29].

VIII.3.3. Protéases

Les taux élevés de protéases, cathepsine D et d'un inhibiteur de l'uPA, PA11, sont retrouvés chez des patientes présentant un risque de rechute accru. Cependant, leur dosage ne constitue pas de standard.

Toutes les études publiées montrent que les taux élevés d'uPA et de PA11 sont prédictifs de la survenue de métastase à distance et de rechute, en particuliers chez les patientes sans

envahissement ganglionnaire où ces facteurs ont une valeur pronostique indépendante de la taille tumorale et du grade.

VIII.3.4. L'étude de l'angiogénèse tumorale

Elles ne sont pas encore utilisées en routine.

VIII.3.5. Autres facteurs

D'autres facteurs pronostiques comme le récepteur à l'EGF, certaines protéases (activateurs du plasminogène, métalloprotéases) ou des récepteurs membranaires font l'objet de travaux afin de déterminer leur importance propre.

IX. TRAITEMENTS.

L'aspect thérapeutique du cancer du sein localement avancé se ramène au double problème de contrôle locorégional et de dissémination métastatique.

Historiquement, le traitement consistait en une chirurgie et/ou une radiothérapie première.

Les résultats obtenus par chirurgie seule, par radiothérapie seule ou l'association des deux méthodes ont été décevants.

Le taux de survie à 5 ans des cancers localement avancés est de 20 à 40% [25, 32, 40]. La médiane de survie du cancer du sein inflammatoire est de 12 à 25 mois [172] le taux de survie ne dépasse pas les 5% [30].

L'introduction de la chimiothérapie néoadjuvante, dans les années soixante dix, a constitué un progrès intéressant. A cet effet, plusieurs études se sont proposées d'étudier l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante comme thérapeutique initiale dans les cancers du sein localement avancés. Cette stratégie a amélioré le contrôle locorégional de la tumeur. Au total, la polychimiothérapie initiale a été prometteuse et s'est traduite par une amélioration au moins du contrôle local.

IX.1. CHIRURGIE.

Le premier traitement du cancer du sein a été décrit, vers 1600 avant Jésus Christ, dans le papyrus d'Edwin Smith. Depuis, le traitement consistait en une amputation ou à une cautérisation ou l'association des deux. Il a fallu attendre l'avènement de l'anesthésie générale, de l'asepsie opératoire et des techniques d'hémostase réglée pour que commencent à être pratiquées dans les années 1870 des mastectomies totales avec adénectomies.

En 1894, William Halsted publie les premiers résultats d'un protocole opératoire qui comportait un vaste sacrifice cutané pérимammaire, l'ablation en bloc de la totalité du sein et des muscles pectoraux, une large exérèse de l'aponévrose épigastrique et un évidement complet des territoires ganglionnaires axillaires et sous claviculaires. Une plastie ou greffe de couverture était le plus souvent nécessaire en fin d'intervention pour combler le sacrifice cutané. Les mérites de cette intervention furent vite reconnus, 41% des patientes opérées ont guéris et seulement 10% de récidives à trois ans ont été signalées alors que jusqu' alors dans les mêmes conditions à peine 5% des opérées du sein survivaient et plus de 80% récidivaient [37]. A cette époque, les indications n'étaient en règle portées que pour des lésions considérables souvent ulcérées et hémorragiques s'accompagnant de ganglions envahis dans la majorité des cas. L'amélioration spectaculaire des résultats obtenus par l'opération d'Halsted firent considérer les séquelles à type de hémithorax décharné, relief

costal exposé sous une peau amincie et fragilisée, atteinte fonctionnelle du membre supérieure et surtout lymphoedème du bras observé dans 10 à 30% des cas, comme étant le tribut nécessaire à payer pour une guérison espérée.

Trois données essentielles ont conduit à faire discuter le caractère indispensable de la chirurgie d'exérèse radicale : les conditions de diagnostic des cancers mammaires se sont transformées (éducation des médecins, information du public, campagne en faveur de l'autoexamen, la diffusion des examens mammographiques) et ont permis la prise en charge des patientes moins évoluées et des tumeurs plus faciles à contrôler au plan locorégional. L'introduction de la radiothérapie dans l'arsenal thérapeutique du cancer du sein et enfin la diffusion métastatique des tumeurs, même à un stade précoce, rend illusoire la recherche d'une guérison par une seule intervention d'exérèse initiale même élargie.

Un consensus international a fait abandonner définitivement l'opération d'Halsted au profit d'interventions moins mutilantes.

En 1948, D.H. Patey décrit la mastectomie radicale conservant le grand pectoral utilisant des incisions plus économiques. Les résultats sont identiques à ceux d'une mastectomie radicale type Halsted [38, 39]. Elle est devenue l'intervention de référence dans le traitement des cancers du sein de plus de 30 mm de diamètre.

En 1972, Madden décrit la mastectomie radicale avec conservation des deux muscles pectoraux. Le terme de radical sous entend qu'un curage axillaire est associé. Cependant, c'est le terme d'« intervention de Patey » qui a été consacré pour décrire cette intervention.

Elle comporte l'exérèse de la totalité de la glande mammaire et de son revêtement cutané - aréolaire par une incision horizontale permettant en général une fermeture pariétale d'emblée et sans artifice plastique, avec un évidement axillaire complet (un minimum de 10 ganglions doit être prélevés soit les deux étages de Berg). Les complications de cette intervention sont à type de désunion de la cicatrice, hématome, infection pariétale, nécrose cutanée. Les complications du curage ganglionnaire sont à type de lymphocèle, lymphorrhée, lymphoedème.

Après avoir été longtemps controversé, la chirurgie conservatrice a réussi à s'imposer, elle consiste à ôter la tumeur avec une marge de sécurité macroscopiquement saine par une incision directe, péri aréolaire ou radiaire associée à un curage ganglionnaire axillaire complet. Un minimum de 10 ganglions doit être prélevés soit les deux étages de Berg. Elle peut aller d'une simple tumorectomie, zonectomie, à une quadrantectomie. Cependant, il n'existe pas de consensus sur la taille des marges d'exérèse nécessaires, le point essentiel est de réaliser une exérèse complète avec un préjudice esthétique minimal acceptable. Les complications immédiates sont peu nombreuses à type d'hématome ou d'abcès. Le préjudice esthétique domine les complications à distance.

La chirurgie première dans le cancer du sein localement avancé a posé des problèmes sur le plan locorégional et général.

L'objectif de la chirurgie sera essentiellement le contrôle locorégional. A cet effet, la chirurgie radicale (type Halsted) sera nécessaire. Quand l'exérèse est large, le rapprochement des berges de la plaie est très difficile. En cas de perte de substance, le chirurgien est amené à pratiquer une plastie avec le muscle grand dorsal.

Sur le plan général, le risque métastatique est très élevé dans les deux premières années, il est évalué à 80% pour les tumeurs de plus de 5 cm ou comportant des signes inflammatoires [40].

Le contrôle du cancer du sein localement avancé non métastatique est difficile par le seul traitement chirurgical qui doit céder la place du moins dans un premier temps à d'autres thérapeutiques (radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie).

IX.2. RADIOTHERAPIE.

L'utilisation des radiations dans le domaine médical est relativement récente par rapport à la chirurgie. En Novembre 1895, W. Roentgen a découvert les rayons X.

Le traitement par ces rayons a été poursuivi durant deux décennies mais les résultats se sont avérés décevants.

Vers 1930, les essais de la radiothérapie externe pour le traitement du cancer du sein se sont multipliés. Des progrès importants ont été réalisés depuis, grâce à une meilleure connaissance des effets biologiques, des rayonnements ionisants et une plus grande maîtrise des techniques d'irradiation.

La radiothérapie à visée curatrice a été introduite dans les stratégies thérapeutiques du cancer du sein, son but est de détruire les cellules tumorales restantes.

Les résultats de cette approche thérapeutique étaient comparables à ceux de la chirurgie radicale classique à cette époque (Halsted). Ainsi, la mastectomie type Halsted a été remplacée par la mastectomie simple avec curage ganglionnaire et radiothérapie (voir tableau 7).

Depuis les indications de la radiothérapie se sont élargies pour intéresser les tumeurs dont la taille est inférieure à 3 cm après une tumorectomie avec curage ganglionnaire.

Les résultats de l'association tumorectomie curage et radiothérapie était significativement supérieur par rapport à une tumorectomie associée à un curage ganglionnaire en terme de récurrence locale (voir tableau 8).

Tableau 7 : Mastectomie radicale versus mastectomie simple et irradiation [21]

Références	Caractéristiques des patients	Protocole	Suivi (années)	Récidives locales ou régionales (%)	SSR (%)	SG (%)
KAAE (1977)	206	MR	10	27	NP	37
	219 opérables d'emblée	M+RT		22	NP	36
				NS	NS	NS
LANGLANDS (1980)	256	MR	12	23	NP	55
	242 stades I,II,III	M+RT		27 (NP)	NP	50 (p<0,05)
FISHER (1985A)	362*+292**	MR	10	7* 15**	47* 29**	58* 38**
	352*+294**	M+RT		5* 14**	48* 25**	59* 39**
	365* opérables d'emblée	M+CA		12* (NP) (NS)	42* (NS) (NS)	54* (NS) (NS)

* N₀ clinique ; ** N>0 clinique ; CA : évidement ganglionnaire axillaire ; M : mastectomie simple ; MR : mastectomie radicale (type Halsted) ; NP : non précisé ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie ; SG : survie globale ; SSR : survie sans récurrence.

La radiothérapie a également été étudiée en première intention dans le cancer du sein.

les résultats sur le plan cancérologique était satisfaisant. Cependant, le rattrapage chirurgical en cas de récurrence s'avérait souvent difficile. Les complications graves et les séquelles cutanées ont limité considérablement cette méthode.

Il faut attendre l'apparition du cobalt 60 vers 1956, pour que les résultats esthétiques deviennent satisfaisants, les complications rares et la chirurgie de rattrapage plus facile à réaliser.

L'utilisation de la radiothérapie première seule ou associée à la chirurgie dans les cancers du sein opérables permet une conservation du sein. La justification de cette démarche est fondée sur la base d'un certain nombre d'étude rétrospective [42, 43, 44] faisant état d'un taux de réponse objective de 60 à 80%, d'un taux de réponse clinique complète de 20 à 40% [45, 46, 47] et d'un taux de réponse histologique de 19 % [46]. Le taux de récurrence à 10 ans est de 20 à 35% [42, 43, 44].

Les complications de cette approche thérapeutique sont à type de fibrose cutanée, de rétraction du sein, de téléangiectasies et de neuropathie du plexus brachial voir même monoplégie 8% [44].

Tableau 8 : Essais comparant tumorectomie seule et tumorectomie + radiothérapie dans les cancers infiltrants, marge d'exérèse saines [21]

Références	Caractéristiques des patients	Protocole	Suivi (années)	Récidives locales (%)	SSR (%)	SG (%)
Liljegren 1999	194	TU+CA	9	24	80	78
	187 Stadel	TU+CA+RT	-	8,5 p=0,0001	83,3 (NS)	77,5 (NS)
Salvadori 1999 Veronesi 1993	273	Q+CA	8*	22	(NP)	88,3
	294 T<2,5	Q+CA+RT	-	5,9 p=0,001	(NP)	88,4 (NS)
Whelani 1994 Clark 1996**	421	TU+CA	7*	34	50	60
	416 T≤4cm, N ₀	TU+CA+RT	-	11 p<0,001	47 49 (NS)	58 62 (NS)
Fisher 1995	589	MRM	12	(NP)	50	60
	628	TU+CA	-	37	47	58
	634 T≤4cm, N ₀ , N ₁	TU+CA+RT	-	11 (p<0,001)	49 (NS)	62 (NS)
Forrest 1996	294	TU+CA	5,7*	25	(NP)	82
	291 T≤4 cm	TU+CA+RT	-	6 HR : 0,20 (0,12-0,33)		83 (NS)
Holli 2001	56	TU+CA	6,7	18	5 ans 84,4	5 ans 98,6
	54	TU+CA+RT	-	7,5	86,1	97,1
	>40 ans T<2cm			p=0,03	(NS)	(NS)

* recul médian ; ** actualisation

CA : évidement axillaire ; MRM : mastectomie radicale modifiée type Patey ; NP : non précisé ; NS : non significatif ; Q : quadrantectomie ; RT : radiothérapie ; SG : survie globale ; SSR : survie sans récurrence ; TU : tumorectomie ; HR : hard ratio ; T : taille clinique de la tumeur

Cependant, l'inconvénient de la radiothérapie première est d'ignorer l'existence d'un envahissement ganglionnaire qui représente un élément important dans la décision thérapeutique adjuvante.

L'irradiation post opératoire ou exclusive doit avoir pour volume cible la glande mammaire, la paroi thoracique après mastectomie ou le lit tumoral après tumorectomie.

L'irradiation est délivrée selon un rythme qui est un compromis entre l'obtention d'un taux élevé de contrôle local et un risque faible de toxicité aigue et de séquelle à long terme.

Le fractionnement est de 1.8 à 2 Gy par séance, réparti en 5 séances par semaine. La dose totale nécessaire pour contrôler la maladie est différente selon l'existence d'une chirurgie préalable ou non. Une dose minimale de 50 Gy en 25 séances doit être délivrée à l'ensemble de la glande pour assurer le contrôle local.

Une surimpression localisée dans le lit tumoral après chirurgie ou radiothérapie exclusive est indiquée en cas de reliquat tumoral. La dose délivrée varie de 15 à 25 Gy utilisant soit les électrons par champ direct, soit la curiethérapie par iridium 192.

L'irradiation doit aussi intéresser les aires ganglionnaires axillaires, sus claviculaire, mammaire interne afin de diminuer les risques de récidence régionale. La dose est de 45 Gy à 50 Gy en fractions de 1.8 à 2 Gy.

Les complications de l'irradiation du sein et des aires ganglionnaires sont à type d'érythème de la peau, plus rarement une épithélide exsudative, l'œdème du sein ou lymphoedème du bras. La complication la plus grave mais exceptionnelle est la neuropathie du plexus brachial.

Dans le cancer du sein localement avancé, le contrôle local par chirurgie seule est difficile, aussi, la radiothérapie peut être proposée en première intention pour assurer un contrôle local. Seulement, les tumeurs volumineuses exigent de fortes doses et de larges volumes. Cette approche expose les patientes à des complications dont la plus grave est la plexite radique. De plus, la radiothérapie première n'a aucun effet sur l'évolution générale de la maladie, seul un traitement à base de chimiothérapie et/ou d'hormonothérapie sera préconisé.

X.3. CHIMIOThERAPIE.

Depuis que la chimiothérapie anticancéreuse est née autour des années 1950, le cancer du sein est apparu comme une des localisations néoplasiques les plus sensibles aux produits cytotoxiques. D'abord utilisée dans les formes cliniquement avancées et inaccessibles aux traitements locorégionaux, la chimiothérapie a vu ses indications s'étendre aux formes de début de la maladie visant alors la maladie micro métastatique infraclinique succédant à un traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie tels que les essais de Bonnadonna et Nissenmeyer [130, 132].

Toute nouvelle molécule mise au point est testée dans les cancers du sein. Ces études nécessitent un certain nombre de phases cliniques successives :

- Les études de phase I sont des études de pharmacologie humaine dont l'objectif est :
 - Définir la dose maximale tolérée d'un médicament,
 - Définir les modalités d'administration,
 - Décrire la pharmacocinétique et la pharmacodynamie,
 - Explorer le métabolisme de la molécule et ses interactions médicamenteuses,
 - Estimer son activité clinique,
 - Evaluer la toxicité à court terme à la fois sur le plan qualitatif et quantitatif.
- Les études de phase II sont des études d'investigation thérapeutique, leur objectif est d'étudier la réponse et la toxicité d'un nouveau traitement sur un groupe de malades bien définis. Ces études peuvent servir de base pour le protocole, les critères d'évaluation et les méthodologies des études de confirmation.
- Les études de phase III sont des études de confirmation, elles représentent l'ultime étape dans l'évaluation d'un nouveau traitement. Leur objectif est de démontrer et de confirmer son efficacité. Ces études sont des études comparatives.
- Les essais de phase IV ont pour objectif d'évaluer les effets indésirables rares ou tardifs, préciser les recommandations concernant la posologie.

Dans les cancers du sein localement avancés, le risque métastatique élevé est connu d'emblée. L'indication de la chimiothérapie est devenue de règle.

IX.3.1. Chimiothérapie palliative

IX.3.1.1. Mono chimiothérapie

Quasiment tous les médicaments ont été testés en mono chimiothérapie en situation palliative. Les agents considérés comme efficaces appartiennent à quatre classes principales. Ils sont représentés sur le tableau 9.

IX.3.1.1.2. INTERCALANTS

Les intercalants sont des inhibiteurs de la topoisomérase II. Ils agissent en réalisant des ponts intra brins et inter brins inhibant la topoisomérase II enzyme qui intervient dans le super enroulement de la double hélice de l'ADN, ce qui entraîne la mort cellulaire.

a) Anthracyclines

Les anthracyclines sont des intercalants inhibiteurs de la topoisomérase II, ils induisent aussi la formation de radicaux libres très actifs responsables de lésions d'ADN et de la mort cellulaires. La résistance aux anthracyclines fait appel à la multidrogue résistance (MDR). elle peut être due aux modifications qualitatives ou quantitatives de la topoisomérase II.

La pharmacocinétique des anthracyclines est triphasique avec des demi vie de 5 mn, 1 heure et 30 heures. Le métabolisme est hépatique, l'élimination est biliaire.

- La Doxorubicine administrée à la dose de 50 à 75 mg/m² toutes les 3 semaines donne des taux de réponse de 40% chez les malades non prétraités et de 30% chez les patientes prétraitées. La Doxorubicine est considérée comme la molécule cytotoxique de référence pour les cancers du sein [21, 48].
- L'Epirubicine donne un taux de réponse de 71% chez les patientes non prétraités et de 33% chez les patientes prétraitées [21, 48]. L'Epirubicine ne montre pas en monochimiothérapie, une efficacité supérieure à la Doxorubicine dans la majorité des études randomisées qui ont comparé ces deux molécules [99].

Les anthracyclines entraînent une myelosuppression, une stomatite et une alopecie. Leur extravasation entraîne des réactions locales aboutissant à la nécrose. La toxicité cumulative la plus grave est la toxicité cardiaque qui peut entraîner une insuffisance cardiaque.

Les anthracyclines sont administrées par voie intraveineuse en intra tubulaire sans dépasser les 550 mg/m² pour la Doxorubicine et 900 mg/m² pour l'Epirubicine.

b) Anthracène-diones

- La mitoxantrone à la dose de 10 à 14 mg/m² toutes les 3 semaines, a une efficacité un peu inférieure à celle des anthracyclines, 30 à 33% de réponse objective chez les malades métastatiques non prétraités. Une étude récente a montré une augmentation du risque de leucémie. Elle est indiquée dans le cancer du sein métastatique en l'absence d'efficacité suffisante. Dans le traitement adjuvant du cancer du sein, et compte tenu du risque leucémogène élevé, la mitoxantrone ne doit pas être administrée dans cette indication [21, 48].

IX.3.1.1.3. ALKYLANTS

Les alkylants sont des antimétabolites les plus anciennement utilisés ; Ils possèdent en commun la propriété de fixer un radical alkyl sur l'ADN entraînant des mutations potentiellement létales.

a) Cyclophosphamide

Il nécessite plusieurs phases d'activation aboutissant finalement à la formation de deux composés : acroléine et le phosphoramidate tous deux capables de réagir sur les groupes nucléophiles.

Tableau 9 : Principaux médicaments utilisés dans le cancer du sein

Classes et sous classes	Molécules actives
INTERCALANT	
Anthracyclines	Doxorubicine Epirubicine Idarubicine
Anthracénediones	Mitoxantrone
ALKYLANTS	
Oxazophorines	Cyclophosphamide Ifosfamide
Ethylène-imines	Thiotépa
Moutardes azotées	Melphalan
Nitrosourées	Prednimustine
Antibiotiques	Mitomycine
ANTIMETABOLITES	
Antifoliques	Méthotrexate
Antipyrimidines	Fluoro-uracile Capécitabine Gemcitabine
ANTIFUSORIAUX	
Alcaloïdes de la pervenche	Vindésine Vincristine Vinblastine Vinorelbine
Taxanes	Paclitaxel Docétaxel
DIVERS	
Epipodophylotoxines	Etoposide
Organoplatines	Cisplatine Carboplatine
Anticorps monoclonaux	Trastuzumab

Le phosphoramidate est le produit cytotoxique majeur, l'acroléine est capable de produire une déplétion de la cellule en glutathion et d'entraîner l'alkylation de l'ADN. Le Cyclophosphamide est le plus souvent administré par voie veineuse, sa demi vie plasmatique d'élimination varie d'un sujet à l'autre de 108 à 960 mn. L'élimination est urinaire. Le Cyclophosphamide est le médicament de référence avec un taux de réponse d'environ 35% [21, 48]. Sa toxicité est hématologique, digestive (nausée, vomissement et stomatite).

b) Ifosfamide

Il a une activité voisine de celle du Cyclophosphamide. Le taux de réponse est de 20% [21].

c) Mitomycine

En première ligne induit un taux de réponse d'environ 35%, mais présente une importante toxicité hématologique. Elle est surtout indiquée en deuxième intention, le taux de réponse est de 22%. Sa toxicité cumulative potentielle, sous forme d'un syndrome hémolytique et urémique, peut empêcher un traitement prolongé [21, 48].

IX.3.1.1.4. ANTIMETABOLITES

Les antimétabolites inhibent la synthèse d'ADN. Ils peuvent inhiber les enzymes essentiels dans la synthèse des acides nucléiques

Dans cette classe de médicaments, dont la toxicité est essentiellement digestive et hématologique, prédominent deux molécules :

a). Méthotrexate

Le Méthotrexate est un antagoniste folique, il inhibe la dihydrofolate réductase enzyme clé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il se lie aux protéines, sa demi vie est de 10 heures, il a une bonne diffusion tissulaire, son élimination est rénale.

Le taux de réponse du Méthotrexate dans le cancer du sein métastatique est de 26% chez les patientes non prétraitées [21, 48]. La toxicité essentielle est la myelosuppression, la mucite, une toxicité hépatique aiguë.

b). 5-Fluoro-Uracile

Le 5 Fluorouracile est un antagoniste pyrimidique, il nécessite une activation intracellulaire pour devenir cytotoxique. Il est transformé en 5 dUMP-5FUTP-5FdUTP.

Le 5dUMP bloque la synthèse d'ADN via l'inhibition de la thymidylate synthétase alors que 5FUTP et 5FdUTP s'incorporent directement dans l'ADN ou l'ARN nucléaire.

La résistance au 5-Fluorouracile peut s'expliquer par une modification qualitative ou quantitative de la thymidilate synthétase et une carences en folates.

La demi vie est de 6 à 20 mn. Le métabolisme est hépatique , l'élimination est biliofécale prédominante, la demi vie d'élimination est de 15 mn.

Le taux de réponse dans le cancer du sein est de 28% [21, 48].

La toxicité du 5 FU est hématologique, digestive (mucite, diarrhée, nausée, vomissements).

c). Capécitabine

la Capécitabine est une pro drogue du 5 FU, elle est transformée dans le foie par une carboxyesterase S Desoxyfluorocytidine qui est converti en 5 Fluorouracile principalement au niveau des tissus tumoraux par la thymidilate phosphorylase. Le métabolisme est hépatique et tissulaire tumoral conduisant au 5 Fluorouracile et en métabolites de celui ci.

La demi vie est de 45 mn , l'élimination est urinaire. La capécitabine est administrée par voie orale en deux prises matin et soir en fin de repas.

La Capécitabine est en cours d'investigation en phase palliative, le taux de réponse est de 26% [21]. La toxicité est digestive (nausée, vomissement, diarrhée, syndrome main pied).

d). Gemcitabine

la Gemcitabine est un antiprimidine de synthèse, elle nécessite une activation intracellulaire (phosphorylation) ; ces dérivés actifs sont de faux substrats pour la ribonucléotide reductase, enzyme qui transforme les ribonucléotides en desoxynucléotides et peuvent s'incorporer en double hélice d'ADN. Ils inhibent donc la synthèse d'ADN et de ces processus de réparation.

La cinétique est biphasique, la demi vie est de 50 mn pour les perfusions d'une heure, l'élimination est urinaire. Le taux de réponse dans les cancers du sein évolué ou métastatique est de 25% [21]. La toxicité est hématologique et digestive (nausée, vomissement, diarrhée)

IX.3.1.1.5. DERIVES DE PLATINES

Le chef de file est le Cisplatine, il agit en formant des ponts intra et inter brin d'ADN.

Les mécanismes de résistance au Cisplatine sont multifactoriels soit par diminution de l'incorporation intracellulaire, augmentation de la détoxification, augmentation des phénomènes de réparations de l'ADN. Après administration intraveineuse, l'élimination du Cisplatine est triphasique avec une demi vie α de 20 à 30 mn, β de 48 à 67 mn et γ de 24 heures. Son élimination est essentiellement urinaire. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques. Le Cisplatine a un taux de réponse de près de 50% [21, 48]. La toxicité

majeure est rénale ce qui nécessite des précautions d'emploi avec réhydratation. Les autres toxicités sont digestives (nausées – vomissements), neurologique et auditive.

IX.3.1.1.6. ANTIFUSORIAUX OU POISONS ANTIFUSORIAUX

Les antifusoriaux sont des médicaments interagissant avec la tubuline. Les microtubules jouent un rôle fondamental dans la séparation des chromosomes durant la mitose ainsi que dans de nombreuses fonctions de l'interphase tel que la forme cellulaire, maintien tridimensionnel, transport intracellulaire, sécrétion, neurotransmission, voire relais des signaux entre récepteurs de la surface cellulaire et noyau. L'assemblage et le désassemblage des microtubules est mis en évidence dans la cellule quel soit normale ou tumorale. Les sous unités α et β de la tubuline se polymérisent en microtubules, ce phénomène est réversible. Ils sont phase M dépendants.

a) Alcaloïdes de la pervenche

Les alcaloïdes de la pervenche sont des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline. Ils se fixent sur la tubuline en empêchant sa polymérisation et donc inhibant la formation de microtubules. Ils arrêtent la division des cellules en métaphase. La résistance aux vincaloïdes fait appel à la résistance MDR mais également à des mutations au niveau de la tubuline. La toxicité est hématologique et neurologique :

- La vincristine et la vinblastine présentent une activité chez 20% des patientes,
- Vinorelbine est un composé de mise au point plus récente. Utilisée de façon hebdomadaire à la dose de 30 mg/m² en première intention, elle induit un taux de réponse entre 40 et 45% dont 12% de réponses complètes chez les patientes non prétraitées avec une tolérance acceptable. En deuxième ligne, le taux de réponse est d'environ 30% [21, 48].

b) Taxanes

Les taxanes ont été développés dans les années quatre vingt dix et se sont rapidement imposés comme des drogues de références dans le cancer du sein métastatique. Deux molécules sont actuellement disponibles, le Docetaxel extrait de l'if européen *Taxus baccata* et Paclitaxel extrait de l'if du pacifique *Taxus brevifolia*.

Les taxanes se fixent sur la sous unité β de la tubuline favorisant sa polymérisation en microtubules, cette fixation stabilise les microtubules et inhibe leur capacité de dépolymérisation, ceci conduit à l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire.

Tableau 10 : Activité des drogues en monochimiothérapie [26]

Médicaments	Activité Globale		Prétraitées		Non prétraitées	
	n	%	n	%	n	%
DOXORUBICINE	1122	32	940	29	182	42
EPIRUBICINE	390	39	254	33	67	71
CYCLOPHOSPHAMIDE	887	33	135	22	594	36
5 FLUOROURACILE	1921	27	116	15	667	28
METHOTREXATE	547	28	134	17	76	26
MITOMYCINE	307	22	307	22	-	
MITOXANTRONE	848	20	582	17	266	27
VINCRISTINE	251	19	20	10	18	8
VINBLASTINE	119	21	-	-	-	-
VINDESINE	218	24	194	22	24	39
VINOELBINE	467	37	188	28	279	43
CISPLATINE	-	-	10	9	33	50
CARBOPLATINE	-	-	1	3	21	28

Ils sont essentiellement actifs en phase S du cycle cellulaire. La résistance est croisée de type MDR, et/ou altération qualitative et quantitative de la tubuline.

La cinétique est triphasique, ils se lient aux protéines plasmatiques, ils sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450, l'élimination biliaire est majoritaire.

La toxicité des taxanes est :

- Hématologique intéressant la lignée granuleuse,
- Digestive à type de nausée-vomissement, diarrhée, stomatite,
- Neurologique à type de paresthésies, de dysesthésies ou de sensations douloureuses à type de brûlure,
- Dermatologique sous forme de rash, d'éruption cutanée au niveau des mains et des pieds, une hyper pigmentation des ongles, une alopecie,
- Des réactions d'hypersensibilité sévères (dyspnée, hypotension, angio-oedème, urticaire généralisée), sont observées probablement par libération d'histamine à cet effet une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes est systématique en prévention de cet effet secondaire,
- Une rétention hydrique (œdème périphérique, épanchement pleuraux, péricardiques, péritonéale),

- Toxicité hépatique élévation transitoire de bilirubine et des enzymes.

En monochimiothérapie, le taux de réponse du Docetaxel varie de 50 à 60% selon les études dans le cancer sein métastatique en deuxième ligne métastatique. Le taux de réponse chez les patientes résistantes aux anthracyclines est de 40% alors que le taux de réponse des autres produits n'excédait pas 10 à 20% [21, 174] (voir tableau 10).

Le Docétaxel a été testé à la dose de 100 mg/m², le taux de réponse en première ligne métastatique varie de 56% - 68%. La réduction de posologie de 75 mg/m² fait diminuer le taux de réponse, ce dernier varie de 40 à 52% [175]. La dose la plus communément utilisée en monochimiothérapie est de 100 mg/m² toutes les trois semaines.

Le Docétaxel est supérieur à la Doxorubicine en première et en deuxième ligne métastatique après une chimiothérapie de première ligne (Cyclophosphamide-Méthotrexate-Fluorouracile) en terme de taux de réponse (48% versus 33% p= 0,003) [49] (voir tableau 11).

L'efficacité de cette molécule est donc élevée mais ses résultats sont greffés d'une toxicité non négligeable à type de neutropénie, de diarrhée, de mucite, de réaction d'hypersensibilité, de myalgie, de neuropathie périphérique, d'œdème périphérique et d'épanchement des séreuses, d'hyperpigmentation des ongles et d'alopecie.

Les taux de réponse du Paclitaxel en première ligne métastatique est de 30 à 60 % [47, 176], ce taux varie en fonction de la dose et de la durée de la perfusion du Paclitaxel.

La comparaison entre Paclitaxel et Doxorubicine n'a pas retrouvé de différence en terme de taux de réponse, survie sans récidence, survie globale. Les principales toxicités de cette molécule sont la neutropénie, les neuropathies périphériques, les myalgies, les arthralgies, l'alopecie, les réactions d'hypersensibilité prévenues par les antihistaminiques, les corticoïdes.

Jones et col. ont comparé le Docetaxel au Paclitaxel [53], une supériorité en faveur du Docetaxel a été notée en terme de taux de réponse, temps jusqu'à progression (tableau 11).

IX.3.1.1.7. ANTICORPS MONOCLONAUX

Trastuzumab : Herceptin®

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé spécifiquement contre l'antigène HER2 pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2. Le mécanisme d'action est complexe, cet anticorps monoclonal agit en diminuant l'expression de HER2 à la surface des cellules, en bloquant le cycle cellulaire en phase G1, en prévenant le clivage de la partie extracellulaire de HER2, en inhibant l'angiogénèse et en induisant une réponse immunitaire. Il s'administre en perfusions hebdomadaires à la dose de 2 mg/kg en 1 heure.

Les essais de monothérapie en phase II avec le Trastuzumab donnent des résultats de 26% en situation métastatique [21, 177]. La tolérance est globalement excellente. La toxicité est hématologique, digestive et à type de réaction d'hypersensibilité aux produits.

Tableau 11 : Etude de phase III comparant les taxanes en monochimiothérapie à la Doxorubicine dans le cancer du sein métastatique.

	N	Pas de CT antérieure (%)	RO (%)	TTP Médian (mois)	médiane de survie (mois)
Chan (JCO 1999) [49]	326	100	48	6,5	14,7
Docetaxel 100 mg/m ²			33	5,2	14,3
Doxorubicin 75 mg/m ²			0.003	NS	NS
Paridaens (JCO 1999) [54]	331	33*	25	3,9	15,6
Paclitaxel 200 mg/m ² , 3-h IV			41	7,5	18,3
Doxorubicin 75 mg/m ²			0,003	0,001	NS
Sledge (ASCO 1997) [56]	739		33	5,9	22,2
Paclitaxel 175 mg/m ² , 24-h IV			34	6,2	20,1
Doxorubicin 60 mg/m ²			NS	NS	NS
Jones (SABC 2003) [53]	449		32	5,7	15,4
Docetaxel vs			25	3,6	12,7
Paclitaxel			< 0.0001	0.03	

RO : Réponse objective ; TTF : Temps jusqu'à progression ; CT : chimiothérapie.

IX.3.1.2. Polychimiothérapie

A quelque rares exception près, l'emploi d'un seul médicament cytotoxique ne permet pas d'obtenir de réponse durable du fait du développement spontané de résistance à l'agent utilisé (théorie de Goldie Goldman). L'association d'anticancéreux était à l'origine empirique ou surtout guidée par le faible nombre de substances, avec l'apparition de nouvelles molécules à mode d'action proche complémentaire ou opposé a conduit à rationaliser les modalités d'associations d'anticancéreux. Cette polychimiothérapie vise à utiliser des drogues à mécanisme d'action distinct permettant de créer des lésions sur les cibles cellulaires différentes réduisant ainsi l'acquisition de phénomène de résistance de plus

utiliser des drogues à mécanisme de résistance cellulaire non croisée et de profil de toxicité différent pour éviter les effets secondaires sévères et limitants.

Dès la fin des années soixante dix, les associations de 2, 3 ou 4 drogues sont devenues classiques. Une des premières associations a été l'association de Cooper (CMFVP) suivi du protocole de Bonnadona (CMF), ils donnent des taux de réponse variables mais dont la moyenne se situe autour de 50%.

La Doxorubicine s'étant avérée la meilleure drogue en monochimiothérapie, elle a été introduite en polychimiothérapie. Les protocoles à base d'anthracycline (FAC, AC, etc.) donnent des résultats dans l'ensemble supérieurs à ceux du groupe précédent, se situe autour de 70% de réponses objectives.

Dans les années quatre vingt dix, après les résultats intéressants des taxanes en monochimiothérapie, ils ont été comparés à différentes associations à base Mitomycine, Méthotrexate, 5Fluorouracile, Vinorelbine. Les résultats des différentes études ont montré une supériorité du Docetaxel à la polychimiothérapie, seulement le Paclitaxel ne l'a pas été (voir tableau 12).

Tableau 12 : Etude de phase III comparant les taxanes en monochimiothérapie à une polychimiothérapie sans anthracycline.

	N	Pas de CT antérieure (%)	RO (%)	TTP Médian (sem.)	Médiane de survie (mois)
Nabholtz (JCO 1999) [30] Docetaxel 100 mg/m ² Mitomycine Vinblastine	392	100	30 12 0,0001	19 11 0,001	11.4 8,7 0,0097
Sjöstrom (EJC 1999) [31] Docetaxel 100 mg/m ² Méthotrexate + 5FU <i>p-value</i>	282	100	42 21 0.001	27 13 0.001	10.4 11.1 NS
Bonneterre (SABCC1998) [32] Docetaxel 100 mg/m ² Vinorelbine 25 + 5FU 750 <i>p-value</i>	175	100	33 26 0.003	24 20 NS	13 12 NS
Bishop (JCO 1999) [35] Paclitaxel 175 mg/m ² , 3-h IV CMFP(Cyclophosphamide, methotrexate,5-FU,prednisone) <i>p-value</i>	392	26	29 35 NS	21,2 14,4 NS	17,3 13.9 NS

CT : chimiothérapie, RO : réponse objective, TTP : temps jusqu'à progression.

Les associations les plus récentes comportent une taxane et une anthracycline. Ces associations à type de Doxorubicine-Docetaxel, Doxorubicine-Docetaxel-Cyclophosphamide, Epirubicine-Docetaxel (tableau 13), permettent d'obtenir en première ligne des taux de réponse significativement supérieurs à ceux obtenus sans taxanes (50 à 60%), des médianes de survie sans progression de 6 à 8 mois et des médianes de survie globale autour de deux ans. Néanmoins, aucune étude n'a pu montrer formellement que la survie était améliorée grâce à l'utilisation de ces associations. La toxicité était supérieure dans le bras de l'association Taxane-anthracycline surtout à type de neutropénie G3-4, neutropénie fébrile.

Tableau 13 : Etudes randomisées de l'association Taxane-Anthracyclines versus polychimiothérapie Standard à base d'Anthracycline en première ligne métastatique.

Référence	Protocole	Nombre de patients	Taux de RO (%)	TTP (sem)	Survie médiane (mois)
Bonneterre et col. [58]	E 75+D75	65	63	7,8	NR
	F500+E75+C500	67	34 p<0,05	5,9 p=0,05	NR
Nabbhotz et col. [59] TAX 306	A50+D75	215	59	8,7	22,5
	A60+C600	214	47 p=0,009	7,4 p=0,01	21,7 NS
Nabbhotz et col. [60] TAX307	A50+D75+C500	242	55	31	21
	F500+A50+C500	242	44 p=0,02	29	22
Gligorov et col [178]	A 50 +T75	104	62	32,4	22,6
	F500 +A50 +C500	103	41 p=0,002	24,6 p=0,002	16,1 p=0,02
Biganzoli et col. [61]	A60+P175 (3h)	138	58	5,9	NR
	A60 +C:600	137	54	6,0	NR
Jassem et col.[62]	A50+P220 (3h)	134	68*	8,3*	23*
	F500+A50+C500	133	55	6,2	18,3
Luck et col. [63]	E60+P175(3h)	204	46	9,0	16,8
	E60+C600	197	40	7,4	20,3
Carmichael [64]	E75+P200(3h)	705	40	6,5	13,7
	E75+C600	(Total)	37	6,8	13,8

TTP : temps jusqu'à progression, A : Doxorubicine, D : Docétaxel, C : Cyclophosphamide, F : 5-Fluorouracile, P : Paclitaxel, E : Epirubicine

Au delà de l'association taxanes anthracyclines, des associations alternatives combinant des drogues modernes sans anthracyclines (en cas d'échec aux anthracyclines ou de contre indication). Ainsi, il a été montré en 2002 que les patientes traitées par l'association Docetaxel -Capécitabine en première ligne sont supérieures au Docetaxel en terme de taux réponse (42% vs 30% $p=0,06$), de survie sans récurrence (6.1 vs 4.2 mois $p=0.0001$), et de survie globale (14.5 vs 11.5 mois $p=0.0126$) ceci au prix d'une toxicité cutanée très nettement supérieure [65].

La deuxième est l'étude de phase III comparant Gemcitabine - Paclitaxel à la Gemcitabine en première ligne dans le traitement du cancer du sein métastatique après traitement par des anthracyclines en adjuvant ou néoadjuvant. Cette association est efficace en terme de temps sans progression (5.4 vs 3.5 mois $p=0.0013$), survie sans progression (5.3 vs 3,5 mois $p=0.0021$) et taux de réponse objective (39% vs 26% $p=0.0007$). De plus la toxicité de cette association a été acceptable [66].

Les Taxanes ont été associés au Trastuzumab (tableau 14). Les taux de réponse objective varie de 56% à 79% [68]. Les résultats de l'étude phase III [67] montrent une supériorité du bras comportant le Carboplatine en termes de taux de réponse et en durée moyenne de réponse sans progression.

IX.3.1.3. Conclusion

La chimiothérapie représente le traitement de première ligne dès lors que la maladie présente un profil d'évolutivité importante ou d'hormonorésistance, nécessitant une efficacité thérapeutique rapide. L'association Docetaxel- anthracycline augmente significativement le taux de réponse et la médiane de survie sans progression. Il n'existe pas d'avantage pour la survie globale.

IX.3.2. Chimiothérapie Néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante encore appelée première ou d'induction est employée depuis les années soixante dix. Elle était initialement réservée aux formes inflammatoires (stade III_b) où tout traitement initial locorégional était voué à l'échec avec une médiane de survie inférieure à 2 ans [70]. Puis son utilisation s'est imposée dans les formes localement avancés (stade III_a) où le pronostic est plus réservé avec le seul traitement local le taux de survie à 5 ans est autour de 25 à 40%.

Relativement à la chimiothérapie dans la situation métastatique, la chimiothérapie néoadjuvante a été sujette à très peu d'investigation. Les premiers protocoles utilisés étaient ceux utilisés en situation palliative, ils n'ont pas été proposés suite à de larges essais randomisés.

Tableau 14 : Essais en situations métastatiques associant les sels de platine aux Taxanes et au Trastuzumab.

Auteurs	Etude	Réponse Objective (%)	SSR (mois)	S G (mois)
Robert et col. [67]	Phase III (n=191) Paclitaxel 175 mg/m ² J1-J21 Trastuzumab 2 mg /kg hebdomadaire	36	7.2	30.7
	Vs Même schéma avec Carboplatine	52 p=0,04	13.5 p=0,006	-
Nabholtz et col. [68]	Phase II (n=62) Docetaxel 75 mg/m ² J1-J21 Cisplatine 75 mg/m ² J1-J21 Trastuzumab 2mg/kg hebdo	79	9.9	NC
Nabholtz et col. [68]	Phase II (n=62) Docetaxel 75 mg/m ² J1-J21 Carboplatine J1-J21 Trastuzumab 2 mg/kg	56	12	NC

IX.3.2.1. Premier essais de la chimiothérapie néoadjuvante

Les premiers essais de la chimiothérapie néoadjuvante sont des études ouvertes étudiant des protocoles utilisés en situation palliative. Les résultats de ces études sont rapportés sur le tableau 15, 16, 17.

Les taux de réponse objective varient de 50 à 80%, ces taux sont plus élevés par rapport à ceux retrouvés dans les cancers du sein en situation métastatique. Le volume de la masse tumorale, l'envahissement cutané, l'extension à la paroi thoracique jouent un rôle et la qualité des réponses est meilleurs quand les tumeurs sont moins évoluées 47% pour les T₃ contre 38% pour les T₄ [53]. Le taux de réponse clinique complète n'est que de l'ordre de 10 à 15%, alors que le taux de réponse histologique complète ne dépasse pas les 11% dans de la majorité des études. Le taux de survie globale à 5 ans dépasse 60%, la survie sans récurrence à 5 ans est de plus de 50% [70, 73, 75]. De plus, le taux de conservation mammaire a augmenté [70, 73]

Devant ces résultats intéressants, la définition du cancer localement avancé s'est élargi pour englober même les tumeurs du sein opérable qui relève d'un traitement locorégional radical.

Au total la chimiothérapie néoadjuvante a plusieurs avantages :

- la régression tumorale améliore le contrôle locorégional et permet d'étendre les indications d'un traitement conservateur du sein,
- elle assure le traitement des micro métastases précocement,
- elle permet d'évaluer in vivo sur la tumeur l'efficacité de la chimiothérapie.

Mais avec tous ces avantages , quelques objections de cette approche thérapeutique sont à signaler :

- l'envahissement ganglionnaire est ignoré,
- avec une chimiothérapie première, on risque de perdre du temps avec une chimiothérapie inefficace laissant passer le moment optimal d'un traitement locorégional dont les résultats sont bien connus.

Tableau 15 : Cancer du sein localement avancé ; taux de réponse globale et complète après chimiothérapie d'induction [49] .

Investigateurs	Protocole	N	RG (%)	RC (%)
De Lena et col. (1978)	AV x 3*	132	70 (53%)	15
De Lena et col. (1981)	AV x 4*	74	64 (86%)	15
Hortogagy (1983)	FAC x 3*	52	43 (83%)	15
Hobar et col. (1988)	FAC x 3*	36	26 (72%)	8
Conte et col. (1987)	DES-FAC x 3	39	28 (72%)	15
Lippman et col. (1986)	CAPTMEl x (3-11)	51	45 (90%)	52
Coccini et col. (1990)	CMF (T) x 4*	49	23 (47%)	8
Perloff et col. (1988)	CAFVPr x 3*	113	78 (69%)	18
Hortobagy et col. (1988)	FAC x (3-4)	174	151 (87%)	10
Jacquillat et col. (1990)	VbTMAFPr x (2-4)	250	187 (75%)	30
Rosso et col. (1991)	FAC x 3	113	73 (64%)	10
Mauriac et col (1991)	3 EVM + 3 MVT*	134	-	33
Touboul et col. (1992)	FACV x 4	82	45 (55%)	10
Poddubnaya et col. (1993)	AMC /CMF	503	317 (63%)	2
Scholl et col. (1994)	FAC *	200	130 (65%)	30

N : nombre de patients, RG : réponse globale, RC : réponse clinique complète,

A : Adriamycine (Doxorubicine); V : Vincristine; F : 5-Fluorouracile;

C : Cyclophosphamide; DES : Diethylstilbestrol ; T : Tamoxifène ; P : Prémairin (estrogène);

L : leucovin ; M : methotrexate; Pr : Prednisone; Vb : Vinblastine; * essai randomisé

Tableau 16 : Cancer du sein localement avancé : corrélation des réponses complètes cliniques et pathologiques après chimiothérapie néoadjuvante [49]

Investigateurs	Protocole	N	RC (%)	pCR (%)
Hobar et col.	CT+Chir+/-RT	36	8	11
Conte et col.	CT+Chir+CT	39	15	8
Lippman et col.	CT+/-RT+CT	51	52	33
Cocconi et col.	CT+Chir+CT+RT	49	8	14
Hortobagyi et col.	CT+/-Chir +RT	174	17	8

N : Nombre ; CT : chimiothérapie, Chir : chirurgie, RT : radiothérapie, RC : réponse clinique, pCR : réponse histologique complète.

Tableau 17 : Cancer localement avancé : taux de réponse et survie après chimiothérapie néoadjuvante

Etudes	n	stade	protocole	RO	RC	pRC	SSR	SG
				N (%)	N (%)	(%)	(%)	(%)
Morrell et col. [70]	55	III	MVAC Chir + RT	49	16	9	51	63
Abrahamova et col. [71]	56	LABC	VEM	43 (77)	-	5 (9)	-	-
Smith et col. [72]	50	T > 6 cm (3-12)	ECF	49 (98)	33 (66)	-	-	-
Jacquillat et col. [73]	250	I, IIa, IIb, IIIa, IIIb	VTMF ± A + RT	(75)	(30)	-	100 82 61 46 52	95 94 80 60 58
Thomas et col. [74]	193	-	CVAP	(83.4)	-	(12.2)	-	-
Bonadonna 1991 [75]	536	LABC	CMF,FAC, FEC	(76)	(16)	(3)	54	69

Chir : chirurgie, RT : radiothérapie, MVAC: (methotrexate, vinblastine, doxorubicine, and cisplatine), VEM : Vinorelbine 25 mg/m²; epirubicine 35 mg/m²; methotrexate 20 mg/m². ECF: 5FU 200 mg/m²/d v epirubicine 50 mg/m² (IV) cisplatine 60 mg/m² IV toutes les 3 semaines. VTMF : vinblastine (V), thiotepa (T), methotrexate (M), 5-Fluorouracile (F) avec ou sans Adriamycine et radiothérapie exclusive. CVAP : vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, et prednisone .

IX.3.2.2. Chimiothérapie néoadjuvante : première génération d'étude randomisée

Une première génération d'étude randomisée a comparée un même protocole en situation adjuvante et en néoadjuvante dans le cancer du sein opérable. Les résultats des principales études sont représentées sur le tableau 18.

Les deux principales études comparant la chimiothérapie adjuvante et chimiothérapie néoadjuvante sont :

- L'étude de l' European Organisation for Research and Treatment of Cancer : EORTC 10.902 [78] est une étude randomisée comparant quatre cures 5-Fluorouracile, Epirubicine 60 mg/m², Cyclophosphamide avant la chirurgie ou immédiatement après l'intervention, 698 patientes présentant des tumeurs du sein opérables classée T_{1c}-T_{4b} y ont été incluses. La réponse globale a été notée chez 49% des patientes dont 7% de réponse clinique complète. La réponse histologique complète est de 4%. De plus, 23% des patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur dans le bras chimiothérapie première, 18% dans le bras de chimiothérapie adjuvante. La survie globale et sans récurrence a été similaire dans les deux bras.
- L'étude NSABP18 [77] est une large étude randomisée comparant une chimiothérapie néo adjuvante versus adjuvante d'un protocole conventionnel Doxorubicine-Cyclophosphamide (AC) chez 1.523 patientes présentant un cancer du sein opérable. La réponse clinique tumorale objective a été notée chez 80% des patientes dont 36% de réponse clinique complète. La réponse histologique complète est de 13%. La réponse clinique des ganglions en préopératoire était de 89%. La chimiothérapie néoadjuvante avait permis d'augmenter de 12% les traitements conservateurs en particuliers les tumeurs supérieures à 5,1 cm avant chimiothérapie. Après 5 ans de suivi, aucune différence n'a été notée ni sur la survie sans récurrence (70%), ni sur la survie globale (80%). L'analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence en fonction de la réponse histologique après une chimiothérapie néo adjuvante (AC) a montré que les patients qui ont eu une réponse complète histologique avait une survie globale et survie sans récurrence supérieure significativement.

Au terme des ces études, le taux de réponse clinique objective varie de 50 à 80% avec un taux de réponse clinique complète de 20 à 40%, le taux de réponse histologique ne dépasse pas 10% [45, 46, 47, 76, 77, 78], aucune différence sur la survie globale et la survie sans récurrence n'a été notée. L'analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence en fonction

de la réponse après chimiothérapie néoadjuvante a montré une supériorité de celles ci en cas de réponse clinique complète [75, 83], réponse histologique complète [77].

Ces résultats sont confirmés par la méta analyse de Mauri [82] qui a inclut les essais [46, 45, 47, 76, 77, 78, 79, 81]. Cependant le taux de récurrence loco-régionale a été significativement plus élevé dans le bras de chimiothérapie néoadjuvante quand la radiothérapie sans chirurgie a été adoptée. Une des recommandations de cette méta-analyse est de proposer la radiothérapie après chimiothérapie première sans chirurgie seulement quand une réponse clinique complète est notée.

Au total, la chimiothérapie néoadjuvante a une efficacité équivalente que la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein opérable.

IX.3.2.3. Chimiothérapie néoadjuvante : intensification de doses

Après cette première génération d'étude randomisée et afin d'améliorer les résultats obtenus de nombreuses études ont exploré l'intensification de dose de la chimiothérapie en augmentant la dose intensité. Elle est exprimée en mg/m²/sem par rapport à une dose théorique. L'intensification peut être la conséquence d'une réduction des intervalles entre les cures ou une augmentation des doses des produits de la chimiothérapie. En effet, cette stratégie a donné un taux de réponse complète clinique de 28,9% et histologique de 25,6% [85] (voir tableau 19).

De plus, aucune différence de la survie globale et de la survie sans récurrence n'a été notée entre les deux bras de l'étude de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer : EORTC [86] où 448 patientes présentant des tumeurs localement avancées ont été randomisées entre six cures de 5-Fluorouracile 500 mg/m², Epirubicine 60 mg/m², Cyclophosphamide 75 mg/m² par voie orale cycle de 28 jours et six cures d'Epirubicine 120 mg/m², Cyclophosphamide 830 mg/m² cycle de 14 jours.

Tableau 18 : Etudes randomisées comparant chimiothérapie première à une chimiothérapie adjuvante.

	n	Protocole	TR (%)	RC (%)	PRC (%)	SSR	SG
Mauriac et col., 1999 [76]	272	Chir→EMVx3→MTV x3 versus EMVx3→MTVx3→TRT locorégional	- 81	- 33	- NE	Pas ≠ Suivi de 124mois	Pas ≠ Suivi de 124mois
Semiglazov et col., 1994 [46]	271	RT→Chir→TMFx6 versus RT→TMFx1-2→Chir→ TMF x4-5	59 71	27 35	19 29 P<0.05	Pas ≠ Suivi de 53 mois	Pas ≠ Suivi de 53 mois
Scholl et col., 1994, Broet et col., 1999 [45,47]	414	RT→Chir→ FA ₅₀ C x4 versus FA ₅₀ C x4-6→RT→Chir	85 65	41 24	NE NE	Pas ≠ Suivi de 10 ans	Pas ≠ Suivi de 10 ans
Makris et col., 1998 [77]	212	Chir→MMM-T versus MMM-T→Chir	- 84	- 22	- 9	Pas ≠ Suivi de 48 mois	Pas ≠ Suivi de 48 mois
Fisher et col., 1998 NSABP 18 [78]	1523	Chir→AC x4 Versus AC x4→Chir	- 80	- 36	- 13 (9+4)	Pas ≠ Suivi de 5 ans	Pas ≠ Suivi de 5 ans
Van der Hage et col. EORTC 2001 [79]	698	Chir →FE ₆₀ C x4 versus FE ₆₀ Cx4→ Chir	- 49	- 7	- 4	Pas ≠ Suivi4 ans	Pas ≠ Suivi4 ans

TR : taux de réponse; n : nombre de patients; RC : réponse clinique complète; pRC : réponse pathologique complète; SSR : survie sans récidive; SG : survie globale; Chir : Chirurgie; EMV : epirubicine, methotrexate, vincristine; MTV : mitomycine C, thiotepa, vindesine; TMF : thiotepa, methotrexate, 5-Fluorouracile; RT : radiothérapie; MMM-T : mitomycine C, methotrexate, mitoxantrone, tamoxifene; MM-T : mitomycine C, mitoxantrone, tamoxifene; A : doxorubicine; E : epirubicine; CMF : cyclophosphamide, methotrexate, 5-Fluorouracile; FE₆₀C : 5-Fluorouracile, epirubicine, cyclophosphamide; AC : doxorubicine, cyclophosphamide; AP : doxorubicine, paclitaxel; FA₅₀C : 5-fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide; AC : doxorubicine, cyclophosphamide; EC : epirubicine, cyclophosphamide; Pas ≠ : pas de différence.

Tableau 19 : Cancer du sein localement avancé : chimiothérapie intensive

Investigateur	Stade	n	Protocole	RC (%)	PRC (%)	SSR (mois)	S 5 ans
Chevallier et col. [85]	Sein inflammatoire	45	FEC-HD +chir +RT	13 (28,9)	10 (25,6)	-	-
Therasse et col. [86]	LABC	448	FEC 60 x 6 cycle 28 jours Versus EC GCSF X 6 cycle de 14 jours	-	-	34 33,7 P= 0.68	53 51 P= 0.94

Chir : chirurgie ; RT : radiothérapie ; F : 5-Fluorouracile, epirubicine, cyclopho ; C : yclophosphamide ; GCSF : granulocyte colony-stimulating factor

IX.3.2.4. Chimiothérapie néoadjuvante à base de Taxanes

Les nouvelles molécules qui ont démontré leur efficacité en situation palliative ont été testées en situation néoadjuvante. Aussi, les taxanes ont été étudiés en monochimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé, le taux de réponse objectif du Docetaxel varie entre 68 et 85%. Le taux de réponse clinique complète est de 11 à 29%. Le taux de réponse histologique varie de 10 à 16%. Les résultats sont consignés sur le tableau 20.

Le taux de réponse objective du Paclitaxel est de 80% [91], alors que le taux de réponse histologique est de 13% [92].

Tableau 20 : Docetaxel en monochimiothérapie en situation néoadjuvante.

	Stade	Protocole	TRO (%)	RC (%)	PRC (%)	Taux de Conservation (%)
Gradishar [87]	III	D : 100 mg/ m ² 3 semaines x 4	85	18	-	-
Amat et col. [88]	II – III	D : 100 mg/m ² 3 semaines x 6	68	19	35,5	72
Estevez et col. [89]	II – III	D : 40 mg/m ² / semaine 6 x 8 semaines	68	29	16	-
Swain et col. [90]	III	D : 100 mg/m ² 3 semaines x 4 cycles	58	11	10	-

D : Docetaxel

IX.3.2.5. Poly chimiothérapie en situation néoadjuvante

L'association taxanes anthracyclines a démontré sa supériorité en terme de taux réponse et en survie sans récurrence en situation palliative. Deux types d'association ont été testées : administrées de façon combinée avec d'autres drogues ou de façon séquentielle après une autre drogue ou une autre association.

Les essais de phase II de l'association Docetaxel - Doxorubicine dans la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein sont consignés sur le tableau 21.

Le taux de réponse clinique complète varie de 11 à 60%, tandis que le taux de réponse histologique varie de 6 à 16%.

La principale étude est l'étude allemande de Von Minckwitz et col. [93] où 250 malades présentant un cancer du sein opérable de plus de 3 cm y ont été incluses. Le taux de réponse clinique complète est de 29% avec 12% de réponse histologique complète. Seulement les faibles effectifs des autres études démontrent leurs limites. De plus larges études seront nécessaires afin de vérifier leurs résultats.

Tableau 21 : Polychimiothérapie néoadjuvante à base de taxanes en situation néoadjuvante adjuvante dans le cancer du sein.

Etude	Stade	N	TRT néoadjuvant	RC (%)	pRC (%)
Von Minckwitz et col. (2001) [93]	T ≥ 3 cm	250	Doxorubicine 50 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² cycle de 2 semaines x 4 ou Doxorubicine / Docetaxel / Tamoxifène	29	12
Dorr et Standiford (1998) [94]	III	9	Doxorubicine 50 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² Cycle 3 semaines x 4	11	0
Biernat et col. (1999) [95]	III	13	Doxorubicine 50 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² 5 Fluorouracile 300 mg/m ² /5j Cycle de 3 semaines x 4	15	8
Wenzel et col. (1999) [96]	T1-4	66	Epirubicine 75 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² Cycle 3 semaines x 3-8	-	15
Akahashi-Tanaka col. (2001) [97]	≥3cm	55	Doxorubicine 50 mg/m ² Docetaxel 60 mg/m ² Cycle 3 semaines x 4	11	6
Hurley et col. (2001) [100]	LABC	27	Trastuzumab 4 mg/kgx1 puis 2mg/kg/sem x 11 Docetaxel 70 mg/m ² Cisplatine 70 mg/m ² Cycle 3 semaines x 4	56	22
Watchers et col. (2001) [101]	III	17	Epirubicine 75 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² Cycle de 3 semaines x 6	60	33
Milla et col. (2001) [102]	III	29	Epirubicine 120 mg/m ² Docetaxel 100 mg/m ² Cycle 3 semaines x 4	38	28
Kanoun-Bouزيد [103]	IIIb	29	Doxorubicine 50 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² Cycle 3 semaines x 4	21.6	16
Ganem et col. [104]	Tumeur opérable	48	Doxorubicine 50 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² Cycle 3 semaines x 6	-	13

Les études randomisées comparant les associations taxanes- anthracyclines (tableau 22) de façon combinées ont montré une supériorité de cette association en termes de taux de réponse objectives 70 à 80% [105,106,107,108,109], le taux de réponse clinique complète est de 20% [106], le taux de réponse histologique est de 16 à 26% [107,108,109]. La médiane de survie globale a été similaire dans les deux bras [105, 106]. La toxicité n'a pas été significativement différente dans les deux bras.

Tableau 22 : Essais phase III comparant l'association Taxanes- anthracyclines au protocole à base d'anthracyclines dans la chimiothérapie néo adjuvante du cancer du sein.

Etude	Stade	N	TRT néoadjuvant	TRO (%)	RC	pRC
Vinholes et col. [105]	III _a , III _b	407	A (50) T (75) versus FAC	72 63 p=0,0056	-	-
Evans et col. [106]	T ≥ 3 cm	336	A (60) T (75) x 6 Versus AC 60 x 6	70 61 p=0,06	20 17 p=0,42	12 16
Luporsi et col. [107]	T _m opérable	66	E (100) T (75) x 6 versus F(600) E (100) C(600) x 6	84 72 (NP)	-	26
Diéras et col. [108]	T ₂ -T ₃ N ₀ -N ₁ M0	200	A(60) P(200) x 4 versus A(60) C(600) x 4	89 70	-	16 11
Ponillart et col. [109]	II _a , II _b , III _a	247	A P versus A C	83 66		16 10

A : Doxorubicine ; T : Docetaxel ; C : Cyclophosphamide ; F : 5-Fluorouracile ; E : Epirubicine;
P : Paclitaxel.

Les études randomisées comparant les associations taxanes- anthracyclines (tableau 23) de façon séquentielle dans les cancers du sein opérables a donné des taux de réponse objective de 79% [111], le taux de réponse complète est de 23 à 60% [110,111,112,113], le taux de réponse histologique varie de 17 à 30% [110,111,112,113]. Seulement aucune différence significative n'a été notée sur la survie globale. Un suivi plus long est nécessaire. La toxicité n'est pas significativement supérieure.

Tableau 23 : Association séquentielle des Taxanes après une chimiothérapie initiale néo adjuvante.

Etude	Stade	n	Traitement	RC (%)	pRC (%)
Minton et col. (2001) [110]	Stade III	37	A (80) 2 sem x 3 suivi T(100) 2 sem x 3	23	24
OHNO et col. (2005) [111]	T ₁₋₃ N ₀₋₁ , M ₀	200	F (500) E(100) C(500) x 4 ↓ T (75) 3 sem x 4	29 (79%RCO)	17
Gianni et col. ECTO [112]	T ₁₋₃ , N ₀₋₁ , M ₀ (T > 2 cm)	270	A (60) P(200) ↓ CMF	52	23
NSABP 27 [113]	T ₁₋₃ N ₀₋₁	718	A(60) C(600) ↓ T (100) Vs	65	26
		1492	A (60) C(600)	40	14
Smith et col. (Aberdeen) [114]	T ₂ > 4 cm T ₃ T ₄	52	C (1000) V (1.5) A (50) Pr (40 mg/j/5) 3 sem x 4 ↓ T(100) 3 sem x 4 versus	56	31
		52	CVAP x 8	33	15

A : Doxorubicine ; D : Docetaxel ; C : Cyclophosphamide ; V : Vincristine ; F : 5-Fluorouracile ; E : Epirubicine; P: Paclitaxel. M : methorexate. CVAP : Cyclophosphamide, vincristine, Doxorubicine, Pr : Prednisolone

Ces deux types d'études suggèrent que l'addition des Taxanes aux anthracyclines est supérieure en chimiothérapie néoadjuvante aux protocoles à base d'anthracycline dans le traitement du cancer du sein.

Des études randomisées ont comparé les deux types d'association combinée et séquentielle (tableau 24).

Tableau 24 : Chimiothérapie néoadjuvante à base Taxanes dans le cancer du sein séquentielle versus combinée.

Etude	Stade	Nbre.	Traitement	cCR	pCR (%)
Jackhisch col. GERPADUO [115, 116]	T ₂ T ₃ N ₀₋₂ , M ₀	913	A (50) T(75) 2 sem x 4 versus A (60) C (600) 3 sem x 4 ↓ T (75) 3 sem x 4	-	11 22,4 p<0,001
Miller et col. [118]	II/III	40	A (75) 2 sem x 3 ↓ T (100) 2 sem x 3 versus A (56) T(75) 3 sem x 4	32 10	16 5
Untch et col. The AGO [119]		475	E (90) P (175) 3 sem x 3 versus E(150) 2 sem x 3 ↓ P(250) 2 sem x 3	66 55	18 10 p=0.03

A : Doxorubicine, T : Taxotère ; C : Cyclophosphamide ; E : Epirubicine ; P : Paclitaxel

L'étude du GERPADUO [116, 117] a comparé les meilleurs bras de l'étude NSABP 27 (ACx4 → Dx4) et AD avec facteurs de croissance toutes les deux semaines. L'étude a été arrêtée prématurément avec 913 patientes. Le taux de réponse histologique a été supérieur

dans le bras (ACx4 → Dx4) (22,4% versus 11%). La différence majeure dans ce traitement est la durée du traitement (24 semaines comparée à 8 semaines) qui pourrait avoir un effet sur les résultats, de plus cette étude compare un schéma séquentiel à un schéma combiné intensifié ce qui représente un autre facteur de confusion.

Le groupe AGO [119] a étudié le rôle de la chimiothérapie première chez 613 patientes ont été randomisées entre 4 cures Epirubicine 150 mg/m² 3 cycles toutes les deux semaines suivi de 3 cycles Paclitaxel 250 mg/m² toutes les deux semaines avec un support GCSF suivi de chirurgie et Epirubicine 90 mg/m² et Paclitaxel 175 mg /m² cycles de trois semaines. Les résultats préliminaires des 475 patientes ont montré un taux de réponse histologique supérieur dans la bras de la combinaison (18% versus 11%), de même que le taux de conservation mammaire (66% versus 55% p=0,016). La difficulté de cette étude est de comprendre si le bénéfice obtenu est du à la combinaison où à l'intensification des doses. La toxicité a été similaire dans les deux bras.

IX.3.2.6. Conclusion

L'utilisation du Docetaxel en chimiothérapie néoadjuvante de façon séquentielle ou combinée dans le cancer du sein opérable a permis d'augmenter le taux de réponse clinique et histologique pour atteindre plus de 20% de réponse histologique. Seulement aucune stratégie (séquentielle-combinée) n'a montré clairement sa supériorité chez les patientes présentant un cancer du sein opérable. A cet effet, aucune stratégie n'est devenue un standard. Les résultats finaux des études de phase III, ainsi qu'un recul plus long sont nécessaires pour déterminer le bénéfice clinique de ces associations.

IX.3.3. CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE.

Les premiers essais de Nissenmeyer [130] et Fisher [131] de la chimiothérapie adjuvante à un traitement local du cancer du sein montraient un bénéfice très net en faveur des malades traités par rapport aux malades témoins. Ce bénéfice a été observé surtout chez les malades de moins de 50 ans, avec un envahissement ganglionnaire. Ce bénéfice est dû au traitement de la maladie micro métastatique par le traitement général par chimiothérapie adjuvante.

Les méta analyses de l'Early Breast Cancer group de 1992 [133] et de 1998 [134] ont inclus des essais comparant des polychimiothérapie à l'absence de chimiothérapie après un traitement local du cancer du sein après 10 ans de suivi. Leur résultats ont montré que la chimiothérapie améliore le pronostic de la maladie (la survie sans récurrence et la survie globale) surtout chez les femmes de moins de 50 ans. De plus, chez la femme de 50 à 70 ans, la chimiothérapie associée au Tamoxifène est efficace.

Les chimiothérapies à base d'anthracyclines apportent un bénéfice supplémentaire par rapport aux protocoles CMF. Dix sept études ont comparé le protocole CMF à un protocole à base d'anthracyclines en phase adjuvante. Dix de ces études ont été publiées (tableaux 25, 26).

Les études répertoriées sur le tableau 25 montrent globalement que le nombre optimal de cures est situé entre 1 à 6 cures, une cure est insuffisante, six cures de chimiothérapie étaient équivalentes [132].

L'introduction des anthracyclines a remis en cause ce dogme. Quatre cures de l'association Doxorubicine - Cyclophosphamide (AC) ont été comparées à 6 CMF et ont montré leur équivalence chez les patientes N⁻ [134]. L'utilisation de quatre cures du protocole est ainsi devenu le traitement de référence dans les études nord américaines.

Parallèlement, six cures FEC 50 est devenu le bras de référence en France.

L'escalade des doses d'anthracyclines chez les femmes présentant un cancer du sein de mauvais pronostique (6 FEC 50 versus 6 FEC 100) a permis d'augmenter significativement la survie sans récurrence et la survie globale [141].

Tableau 25 : Etudes comparant CMF et chimiothérapie à base d'Anthracyclines [135].

Etudes	Patients	Chimiothérapie	Suivi (ans)	SSR	SG
Fisher, 1990	2194 N ⁺	4 AC	3	62	83
		6 CMF		63	82
Misset, 1996	248 N ⁺	12 AVCF	16	53*	56*
		12 CMF		36	41
Budd, 1995	531 N ⁺	4 FAC - M	5	50	61
			1	55	64
Moliterni A, 1991	486 N 1-3	8 CMF + 4A	5	72	86
		12 CMF		74	89
Martin, 2003	570 N ⁺ 415 N ⁻	6 FAC 6 CMF	5	46	64
				43	60
				75*	89*
Fisher, 2001	2008 N ⁻	4 AC	5	87	90
		6 CMF		87	89

* : Différence significative

Tableau 26 : Etudes comparant CMF et chimiothérapie à base d'Epirubicine [135].

Etudes	Patients	Chimiothérapie	Suivi (ans)	SSR	SG
Coombes, 1996	399 N ⁺	6 FEC 50 6CMF	4.5	--	87* 74
Gluck, 2002	1195 N ⁺ /N ⁻	9 FEC 60 9 CMF	6	63* 58	70* 65
Levine, 1998	710 N ⁺	6 FEC 120 6 CMF	5	63* 53	77* 70
Piccart, 2001	777 N ⁺	8 EC 60 8 EC 100 6CMF	4	72 80 78	89 92 91

* : Différence significative ; C: Cyclophosphamide, M :Methotrexate, F: 5fluorouracile, E: Epirubicine,

L'introduction des taxanes dans le traitement adjuvant a été étudiée par quatre études randomisées. Leur but est d'étudier l'intérêt de l'addition d'une taxane dans une chimiothérapie adjuvante à la base d'anthracyclines (tableaux 27, 28). Les résultats montraient une amélioration de la survie sans récurrence, la survie globale dans le bras contenant des taxanes [136, 137, 138, 139]. Le bénéfice constaté par l'addition de 4 Paclitaxel était limité aux patientes n'exprimant pas les récepteurs hormonaux. Cependant, la survie sans récurrence n'était pas significativement améliorée par l'addition du Docétaxel dans le groupe de patientes avec au moins quatre ganglions envahis. Il existe une différence notable de la toxicité entre le schéma concomitant et le schéma séquentiel [137, 138].

Tableau 27 : Chimiothérapie à base de taxanes dans le cancer du sein en situation néoadjuvante

	CALGB 9344 [136]	NASBP28 [137]	BCIRG01 [138]	PACS01 [139]
Nbre. de patients	3.170	3.060	1.491	1.993
Préménopausées	82	49	49	61
RH ⁺ (%)	65	66	76	79
≥ N ⁺	5	30	38	38
Tam (%)	70 Séquentiel	85 séquentiel	69 concomitant	67 séquentiel

Tableau 28 : Survie sans récidive et survie globale à 5 ans des études de la Chimiothérapie à base de taxanes dans le cancer du sein en situation néoadjuvante.

	CALGB 9344 [136]		NASBP28 [137]		BCIRG01 [138]		PACS01 [139]	
	AC+P	AC	AC+P	AC	TAC	FAC	3FEC+3T	6FEC
SSR	64	58	76	72	75	68	77	73
Bénéfice	+ 5% (0.002)		+ 4% (0.008)		+ 7% (0.001)		+ 5% (0.01)	
SG	74	68	85	85	86	81	91	84
Bénéfice	+ 3% (0.006)		+ 0% (0.46)		+ 6% (0.008)		+ 4% (0.01)	

Très peu d'essai ont étudié la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante. Seule l'étude Von Minckwitz [167] propose une chimiothérapie à base de Vinorelbine-Capécitabine pour les patientes qui ont eu des réponses histologiques inadéquates. En cas de réponse histologique complète, aucune chimiothérapie adjuvante n'a été proposée. Le choix du protocole, et le nombre de cure en situation adjuvante après une chimiothérapie néoadjuvante reste un sujet à controverse.

IX.4. HORMONOTHERAPIE.

L'idée d'une hormonodépendance des cancers du sein remonte à l'antiquité. Il a cependant fallu attendre la fin du XIX^{ème} siècle pour que soit proposée par Beatson en 1896 une hormonothérapie par castration ovarienne chez les femmes non ménopausées.

Le XX^{ème} siècle a vu se développer différentes hormonothérapies destinées essentiellement au début aux formes métastatiques. L'indication de l'hormonothérapie dépend de la présence des récepteurs hormonaux.

Il existe deux types de récepteurs, les récepteurs à œstrogène et des récepteurs à la progestérone.

La réponse à l'hormonothérapie est de 70% quand les deux récepteurs sont positifs (RE⁺, RP⁺) et de 30% quand les deux récepteurs sont négatifs (RE⁻, RP⁻) [179].

Le choix d'une hormonothérapie dépend de l'âge de la femme et surtout de son statut hormonal ; schématiquement on distingue : la période d'activité ovarienne normale ou préménopause, la période de péri ménopause qui précède l'arrêt définitif du cycle menstruel et la période de ménopause confirmée ou post ménopause.

L'hormonothérapie peut être suppressive par castration ovarienne ou additive par androgène, progestérone, oestrogènes et après la découverte des récepteurs hormonaux

aux oestrogènes et à la progestérone, les antioestrogène et notamment Tamoxifène et enfin plus récemment les nouvelles antiaromatases.

IX.4.1. Suppression de l'activité ovarienne

La castration ovarienne permet de réduire la sécrétion oestrogénique. Elle peut être effectuée soit chirurgicalement soit par radiothérapie ou par utilisation des agonistes de la LHRH.

IX.4.2. Antioestrogènes

Le Tamoxifène est l'antioestrogène de référence, médicament encore actuellement le plus utilisé. Il présente des propriétés antioestrogéniques mais également oestrogéniques faibles sur l'endomètre et la muqueuse vaginale.

Ces antioestrogènes agissent sur la cellule tumorale d'une part grâce à leur affinité avec les récepteurs des oestrogènes et d'autre part par leur action au niveau des facteurs de croissance tumoraux locaux. Il agit en inhibant l'activation de la transcription. Le Tamoxifène prescrit à la dose de 20 à 40 mg/j permet d'obtenir un taux de réponse objectif de 30% dans une population de femme ayant un cancer du sein métastatique quelque soit le taux des récepteurs hormonaux. En cas de tumeur hormonosensible, la réponse objective peut aller jusqu'à 60 à 70% des cas.

La toxicité est faible outre des signes de privation oestrogéniques dominés par les bouffées de chaleur, prise de poids, alopecie et d'autres toxicités. En période de pré ménopause, le Tamoxifène induit une hyperoestradiolémie ; il entraîne des bouffées de chaleur, des irrégularités menstruelles, perte vaginales et la survenue des kystes ovariens.

Le concept de la modulation sélective des récepteurs des oestrogènes provient d'une meilleure connaissance des mécanismes d'action des antioestrogènes et a permis d'identifier les SERM (specific-estrogen-receptor-modulator) comme Torémifène, Raloxifène.

IX.4.3. Les inhibiteurs de l'aromatase

Le premier produit utilisé a été l'Aminoglutétimide. Il agit en bloquant le cytochrome P 450 entraînant une inhibition de la production des stéroïdes. Ils bloquent également le système enzymatique de l'aromatase qui transforme les androgènes en oestrogènes. Cette action s'exerce à plusieurs niveaux surrénaliens, tumoraux et adipeux. Il entraîne une insuffisance surrénalienne nécessitant une corticothérapie.

D'autres antiaromatases ont été développées par rapport à l'Aminoglutétimide. Ils agissent spécifiquement sur le système enzymatique de l'aromatase des androgènes en oestrogènes et peuvent être prescrits sans substitution cortisonée.

Deux familles sont distinguées :

- Type I : Exemestane, Formestane qui se lient sur le site de liaison de l'enzyme de façon irréversible à l'enzyme aromatasase transformant les androgènes en oestrogènes,
- Type II : Aminogluthétimide, Anastrozole, Letrozole se lient de façon réversible et temporaire.

IX.4.5. Hormonothérapie première

L'hormonothérapie première a été testée chez les femmes présentant une tumeur du sein opérable qui exprime les récepteurs hormonaux et qui nécessite un geste radical. Seulement, elle a été proposée chez les femmes âgées dont l'état général est précaire ou chez les femmes présentant une contre indication opératoire, ou une contre indication à la chimiothérapie. Dans cette population, le taux de réponse est élevé, souvent supérieur à 60%.

Les premiers essais randomisés ont comparé l'hormonothérapie à base de Tamoxifène à une chirurgie première par mastectomie ou tumorectomie chez les femmes de plus de 70 ans [143, 144,145], la survie sans récidence et la survie globale sont identiques (voir tableau 29).

Tableau 29 : Etudes randomisées de l'hormonothérapie première dans le cancer du sein

Investigateurs	Traitement	N	Suivi médian (mois)	SSR (%)	SG (%)
Gazet 1988 [143]	Tam (40 mg)	60	36	75	72
	Versus T ou M	56		62	82
Robertson,1988 [144]	Tam (40 mg)	68	24	70	85
	Excision locale	67		75	75
Bates ,1991 [145]	Tam (20 mg)	183	34	72	83
	Chirurgie optimale	171		86	85

Tam : Tamoxifène, T : Tumorectomie, M : Mastectomie

Depuis l'avènement de nouveaux produits (Anastrozole, Letrozole), des études randomisées Anastrozole et Letrozole ont comparé au Tamoxifène chez les femmes ménopausées

exprimant les récepteurs hormonaux. Le taux de réponse clinique a été supérieur dans le bras Létrozole (55 vs 36%) [145], Anastrozole (37 vs 36%) [146, 147].

Cependant, il n'existe aucune information concernant l'utilisation de l'hormonothérapie première chez la femme en péri-ménopause.

IX.4.5. Hormonothérapie adjuvante

Chez la femme en péri-ménopause, la suppression ovarienne définitive qu'elle soit chirurgicale ou radique [133], et plus récemment la castration médicale par analogues LH-RH [154] a réduit le risque de rechute et le risque de décès chez les femmes de 40 à 49 ans. De même, Tamoxifène délivré pendant 5 ans a réduit le risque de rechute de 29%, et de décès de 24% chez les femmes de 40 à 49 ans [133]. Le traitement combiné suppression ovarienne et Tamoxifène montre un avantage en termes de survie globale et de survie sans progression [155].

Par contre les inhibiteurs de l'aromatase n'empêchent pas la synthèse ovarienne d'oestradiol, ils ne sont pas efficaces chez les femmes non ménopausées. A cet effet, plusieurs études de phase II de l'association suppression ovarienne et antiaromatases sont en cours.

Chez la femme ménopausée, le Tamoxifène prescrit en situation adjuvante a réduit le risque de rechute et de décès, le bénéfice dépend de la présence des récepteurs hormonaux. Le bénéfice absolu est plus grand en cas d'envahissement ganglionnaire [154]. La durée de traitement recommandée est de 5 ans.

Des études récentes ont comparé le Tamoxifène à l' Anastrozole [157] et au Letrozole [159] ont montré la supériorité de l' Anastrozole, et du Letrozole en terme de taux de survie sans récurrence et du temps jusqu'à progression, avec réduction des effets secondaires.

L'essai MA 17 [160] est un essai randomisé en double aveugle avec placebo. L'effet sur 5 ans de Letrozole a été étudié chez la femme ménopausée traitée pour cancer du sein curable après 5 ans de Tamoxifène adjuvant. Pour ce faire, 5.187 femmes ont été incluses et le recul médian est de 2.4 ans. Au vu des résultats de la première analyse intermédiaire, le comité d'expert a arrêté l'essai. Ce dernier a montré que si le Tamoxifène a été délivré pendant 5 ans toute la durée du traitement adjuvant, une hormonothérapie complémentaire par le Létrozole pendant au moins 2 ans peut diminuer les rechutes.

IX.5. Conclusion

La stratégie thérapeutique dans le cancer du sein localement avancé varie selon les époques. La chirurgie a donné de mauvais résultats aussi bien locorégionaux que généraux. Ces tumeurs ont été rapidement incluses dans les tumeurs dites inopérables d'emblée [30].

La radiothérapie utilisée seule ou en préopératoire nécessite des doses élevées pour assurer un contrôle local au prix de complications sévères. De plus, elle ne permet pas le contrôle de la dissémination micro métastatique.

Depuis, l'avènement de la chimiothérapie, toutes les équipes ont proposé une stratégie combinée utilisant la chimiothérapie comme traitement d'induction à visée locale et générale complétée d'un traitement locorégional chirurgical. Cette combinaison a permis d'améliorer le contrôle local.

C. PRESENTATION DE L'ETUDE

Les doses réduction sont de 75 mg/m² à 60 mg/m² pour le Docetaxel, et 50 mg/m² pour Doxorubicine.

Pour les toxicités de grade 2 (sauf alopecie et anémie), la cure sera reportée en attendant la récupération.

II.2.2.10. Durée du traitement

La chimiothérapie sera effectuée pour 4 cycles sauf toxicité limitante, refus du patient à continuer son traitement ou progression de la maladie.

Au terme de ces 4 cycles se discutera : la chirurgie et/ou radiothérapie, sortie du protocole.

II.2.2.11. Evaluation

II.2.2.11.1. Evaluation de la tolérance

Les effets secondaires seront gradés en fonction des critères de l'organisation mondiale de la santé avant chaque cycle de chimiothérapie (annexe 12).

II.2.2.11.2. Evaluation du traitement

La réponse au traitement est jugée par le bénéfice clinique et par l'amélioration des signes physiques (réduction ou disparition du nodule mammaire et des adénopathies).

L'évaluation du traitement sera réalisée après la :

- fin de la deuxième cure, l'évaluation sera une évaluation clinique, en cas de réponse complète ou partielle, stabilité, le traitement sera continué par deux autres cures. En cas de progression, une chimiothérapie de deuxième ligne sera proposée,
- quatrième cure par un examen clinique, une mammographie, une échographie mammaire.

Les patientes évaluables sont celles qui ont reçu au moins deux cures de chimiothérapie.

L'efficacité du traitement est appréciée en déterminant le taux de réponse.

Le taux de réponse est défini par le pourcentage de patientes ayant obtenu une réponse (complète, partielle).

L'évaluation de l'efficacité antitumorale objective se fait selon les critères d'évaluation internationale, définis par l' Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.).

- Réponse complète (R_C) : disparition complète de toute lésion mesurable pour une durée minimale de 4 semaines,
- Réponse partielle (R_P) : 50% ou plus de diminution de toute lésion mesurable, ou d'au moins 30% de la somme des dimensions mesurables pour une durée minimale de 4 semaines à condition qu'il n'y ait ni progression au niveau d'une cible ni apparition de nouvelle(s) localisation(s),

I. Principes et réalisation

- Support psychologique.

II.2.2.8. Bilan durant le traitement

Durant le traitement par chimiothérapie selon le protocole TAC, nous avons réalisé avant chaque cure :

- Un interrogatoire pour apprécier l'état général, la tolérance gradée selon OMS (annexe12).
- Un examen clinique,
- Un bilan biologique : Formule de numération sanguine avant chaque cure et le dixième jour après la cure, créatinine sanguine, bilan hépatique avant chaque cure,
- Un bilan préopératoire a été demandé après la quatrième cure,
- Une échocardiographie après la quatrième cure pour évaluer la toxicité cardiaque.

L'évaluation du traitement se fait 4 semaines après la dernière cure par un examen clinique, une mammographie et/ou échographie mammaire, une échographie abdominale et un téléthorax.

II.2.2.9. Effets secondaires et précautions

Les recommandations suivantes étaient préconisées pour gérer les différentes toxicités.

II.2.2.9.1. L'indice de performance

La chimiothérapie sera reportée de sept jours si le score de performance était supérieur à 2.

II.2.2.9.2. La neutropénie

Un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à $1500 /\text{mm}^3$ imposait un report de cure d'une semaine.

En cas de neutropénie de grade 3 et 4 à J 10 après la cure, des mesures préventives étaient proposées à la patiente à savoir un isolement de la patiente à son domicile, une surveillance de la température, une antibiothérapie à large spectre était préconisée si la patiente présentait des risques d'infection.

Devant une neutropénie fébrile, une hospitalisation de la patiente était indiquée, avec la pratique de prélèvements à la recherche de porte d'entrée. Une antibiothérapie à large spectre était entamée sans attendre les résultats des prélèvements et de l'antibiogramme. Le traitement était adapté en fonction des résultats des prélèvements. L'utilisation des facteurs de croissance sera proposée dans les prochaines cures.

II.2.2.9.3. Toxicité grade 3-4

Quand les toxicités sévères de grade 3 et 4 (neutropénie, thrombopénie, mucite, diarrhée, asthénie, nausée et vomissement) ne sont pas maîtrisées malgré les traitements symptomatiques, des adaptations de dose seront nécessaires.

I. INTRODUCTION

Avec 1,4 million de nouveaux cas par an dans le monde, le cancer du sein est le premier cancer de la femme [4]. Son incidence varie selon les pays, les taux les plus élevés se voient aux états unis [4], les plus faibles en Asie [6].

En Algérie, 6.000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an [8]. Quel que soit le registre de cancer consulté, le cancer du sein est le premier cancer chez la femme algérienne.

L'histoire naturelle du cancer du sein le décrit comme une maladie d'abord locale puis locorégionale et enfin métastatique.

Le cancer du sein localement avancé est défini comme toutes tumeurs de plus de cinq cm de diamètre, et/ou avec envahissement cutané, et/ou avec envahissement de la paroi thoracique, et/ou avec présence de signes inflammatoires, et/ou avec présence d'adénopathie axillaire ou sus claviculaire.

Selon cette définition, ce sont les stades II_b, II_a, III_b selon la classification clinique UICC-1998 (annexe 3) qui représentent les cancers du sein localement avancés.

Depuis l'utilisation de la mammographie dans le dépistage du cancer du sein, ce dernier est diagnostiqué à des stades précoces voir même infracliniques c'est pour cette raison que le cancer du sein localement avancé est devenu rare, il représente 7% des cancers aux états unis [4], 5% en France [6]. En Algérie, très peu de données sont publiées dans ce domaine. Dans une étude multicentrique relative au cancer du sein dans les services d'Oncologie Médicale, le cancer du sein localement avancé représente 75,84% [164].

La prise en charge du cancer du sein localement avancé représente un véritable challenge, puisque à ce stade les tumeurs étendues sont inopérables d'emblée pour deux raisons :

- L'exérèse ne peut pas être carcinologiquement satisfaisante (limite d'exérèse infiltrée)
- Le risque métastatique très élevé, est évalué à 80% pour des patientes atteintes d'une tumeur de plus de 5 cm de diamètre, et à 100% lorsqu'il existe une peau d'orange, ulcération cutanée [40]

Aussi, à ce stade le traitement chirurgical ne peut pas assurer un contrôle local, il doit céder la place dans un premier temps à la radiothérapie. Or pour obtenir un contrôle local durable, par irradiation exclusive, les tumeurs volumineuses exigent de fortes doses et les larges volumes nécessaires exposent les patientes à des complications sévères. La survie à 5 ans des cancers localement avancés est de 25 à 40% [25, 32, 40, 171] et de 5% pour les cancers inflammatoires [40].

Le mauvais pronostic de ces cancers explique que l'on ne puisse pas se satisfaire d'un traitement radio-chirurgical, et comme la raison essentielle des échecs du traitement est la micro diffusion métastatique, le traitement général est justifié en première intention.

Equivalent de la prémédication

Methyl prednisone 40 mg peros, Prednisone 50 mg peros, Betaméthasone 8 mg peros.

Toutes les patientes recevaient une corticothérapie par voie intraveineuse avant la perfusion de Docetaxel. Une prémédication antiémétique a été administrée avant chaque cycle associant des antiémétiques.

Le calcul des doses des drogues est calculé à partir de la surface corporelle déterminée par le poids et la taille, mesurée avant chaque cycle. Quatre cures sont prévues.

Les patientes ont été suivies pendant un mois après la dernière perfusion de traitement afin de documenter tout effet indésirable, et de poser l'indication d'un traitement locorégional.

II.2.2.7.2. Chirurgie

Une mastectomie totale ou partielle avec curage ganglionnaire axillaire sera réalisée au minimum 4 semaines après la dernière cure.

Une étude anatomopathologique de la pièce opératoire sera réalisée avec précision du type histologique, le grade histopronostique, le degré d'envahissement ganglionnaire, les limites d'exérèse, la présence d'une composante intracanalalaire, le dosage de récepteurs hormonaux, etc.

II.2.2.7.3. Traitements complémentaires

Une chimiothérapie adjuvante ainsi qu'une radiothérapie complémentaire seront proposées en fonction de la réponse au traitement.

Les patientes avec récepteurs hormonaux positifs recevront une hormonothérapie adjuvante.

II.2.2.7.4. Traitements symptomatiques

Le traitement symptomatique occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique du cancer.

- Anti-émétiques : 5HT3 (Ondansétron ou Granisétron), corticoïdes,
- Antalgiques : Selon les trois paliers de l'OMS,
- Anxiolytiques,
- Antifongique,
- Antidépresseurs,
- Neuroleptiques,
- Anti-diarrhéiques,
- Biphosphonates,
- Radiothérapie symptomatique,
- Transfusion de culot globulaire en cas d'anémie mal tolérée ou un taux d'hémoglobine < 8 g/dl.

La chimiothérapie néoadjuvante (induction, première) des cancers du sein localement avancés et inopérables, se justifie par les hypothèses d'actions suivantes :

- Diminution du volume tumoral primitif peut rendre possible une exérèse chirurgicale secondaire par la simple réduction du volume et de la fixité de la tumeur,
- Destruction des micro métastases non décelables au moment du diagnostic.

Les premiers protocoles utilisés en situation néoadjuvante n'ont pas été proposés suite à de larges essais randomisés, ils sont devenus des standards puisque le cancer du sein localement avancé ne pouvait être traité par chirurgie seule.

Les taux de réponse objective des études ouvertes non randomisées sont de l'ordre de 60 à 80%. Le taux de réponse clinique complète est de 10 à 15% dans la majorité des études, alors que le taux de réponse histologique complète ne dépasse pas les 10%.

Cette approche a été testée dans de nombreuses études randomisées comparant les mêmes protocoles de chimiothérapie avant chirurgie et en situation adjuvante [78, 79]. La survie globale et la survie sans récurrence ont été similaires dans les deux bras. La réponse complète (clinique - histologique) du cancer du sein en situation néoadjuvante est corrélée avec une amélioration de la survie [83, 84, 117].

Le choix des drogues de chimiothérapie utilisées en situation néoadjuvante se fait à la suite des résultats de ces substances en situation palliative.

Plusieurs agents cytotoxiques ont montré leur efficacité dans le cancer du sein, les plus actifs sont la Doxorubicine, Cyclophosphamide, 5 Fluorouracile. Le taux de réponse varie de 20 à 40%. Le Docetaxel a un taux de réponse de 50 à 60% [174] en première ligne métastatique, chez les patientes résistantes aux anthracyclines le taux de réponse est de 40%.

Le Docetaxel, Doxorubicine, Cyclophosphamide ont émergés comme des agents les plus actifs dans le cancer du sein métastatique. Ces antimétabolites ont des mécanismes d'action différents, une résistance croisée limitée, de plus n'ont pas de toxicités cumulatives.

L'association taxanes- anthracyclines a montré sa supériorité par rapport aux protocoles à base d'anthracyclines en situation palliative [58, 59] et en situation néoadjuvante [105, 106].

L'étude de phase II de l'association du Docetaxel 75 mg/m² - Doxorubicine 50 mg/m² - Cyclophosphamide 500 mg/m² (TAC) dans le cancer du sein métastatique a donné un taux de réponse objective de 77% avec 6% de réponse complète [57]. La toxicité principale était la neutropénie.

L'étude comparative de cette association TAC avec le protocole standard FAC (5-Fluorouracile-Doxorubicine-Cyclophosphamide) a montré des taux de réponse significativement supérieurs par rapport au bras standard dans le cancer du sein en première ligne métastatique et en situation adjuvante [60, 137].

Une confirmation histologique est nécessaire afin de confirmer le diagnostic et de déterminer les facteurs histopronostiques (grade, type histologique, récepteurs hormonaux),

II.2.2.4. Bilan d'extension

Un bilan tumoral complet comprenant :

- Télé thorax à la recherche de localisations secondaires pleuro pulmonaires,
- Echographie abdominale à la recherche de localisations secondaires hépatiques,
- Scintigraphie osseuse à la recherche de localisations secondaires osseuses,
- Des radiographies osseuses en cas de foyer hyperfixant décelé par la scintigraphie osseuse.

II.2.2.5. Classification

Au terme de ce bilan, une classification selon TNM / UICC 1998 sera adoptée (annexe 3).

II.2.2.6. Bilan pré thérapeutique

- Des numérations sanguines sont réalisées avant le début du traitement,
- Bilan hépatique : comprenant une albuminémie, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubinémie,
- Bilan rénal : une créatininémie et urée sanguine,
- Electrocardiogramme,
- Echocardiographie avec fraction d'éjection ventriculaire,
- D'autres investigations peuvent être demandées en fonction de la symptomatologie.

Ce bilan de départ ne doit pas dépasser les 15 jours avant la première cure.

II.2.2.7. Traitement

II.2.2.7.1. Le protocole de l'étude

Les patientes incluses dans l'étude sont appelées à recevoir les produits suivants :

- DOXORUBICINE 50 mg/m² en intraveineux,
- CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m² perfusion d'une heure,
- DOCETAXEL 75 mg/m² perfusion d'une heure,

L'administration du Docetaxel est prévue avec une heure d'intervalle après la fin de la perfusion de la Doxorubicine. Cette cure est préconisée avec un cycle de 3 semaines.

Une prémédication en vue des réactions d'hypersensibilité et d'une rétention hydrique a été prévue pour les patientes recevant le DOCETAXEL, cette prémédication comprenait l'administration orale de la Dexaméthasone 8 mg peros deux fois par jour la veille de la cure, elle doit être poursuivie pendant au moins trois jours.

Devant la supériorité de cette association TAC au bras standard FAC qui est fréquemment utilisé dans notre service, une des voies possibles pour améliorer l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction dans les cancers du sein localement avancé est l'association des trois drogues qui sont le Docetaxel, la Doxorubicine et le Cyclophosphamide.

II. PROTOCOLE DETUDE.

II.1. Objectifs

L'objectif principal de notre essai est d'étudier le taux de réponse (clinique et histologique) de l'association Docetaxel - Doxorubicine - Cyclophosphamide.

Les objectifs secondaires sont de déterminer :

- la toxicité de ce protocole,
- des aspects épidémiologiques, les circonstances de diagnostic et les délais diagnostiques.

II.2. Patients et méthodes

Pour répondre à ces différents objectifs, nous avons réalisé une étude prospective de phase II, au niveau du service d'Oncologie Médicale du C.H.U.Tlemcen. Notre échantillon concerne toutes les malades atteintes d'un carcinome mammaire localement avancé.

II.2.1. Sélection des patients

La sélection des patientes pour l'étude de l'association Docétaxel-Doxorubicine-Cyclophosphamide se fera à partir de malades recrutées et selon les critères suivants :

II.2.1.1. Critères d'inclusion

- Femme âgée de 18 à 70 ans,
- Cancer du sein prouvé cytologiquement et/ou histologiquement,
- Cancer du sein localement avancé Stade II_b (T₃N₀), III_a, III_b,
- Pas de traitement par chimiothérapie et radiothérapie pour la cancer du sein,
- Statut de performance (WHO PS<2) (annexe 8),
- Fonction cardiaque normale,
- Fonction hépatique - rénale normale,
- Formule de numération sanguine normale (polynucléaires nucléaires > 1500/mm³,
taux de plaquettes > 100 000 /mm³,
- Consentement éclairé (annexe 9).

II.2.1.2. Critères de non inclusion

- Tares graves (hypertension artérielle non contrôlée, ulcère gastrique non contrôlé, diabète instable, angine instable),
- Infection évolutive,
- Grossesse.

II.2.1.3. Nombre de sujets

Le nombre de patientes pour l'essai est de quarante.

II.2.2. Méthodologie

Les examens conduisant au diagnostic sont :

II.2.2.1. L'interrogatoire

Il doit être minutieux, à la recherche :

- Identification du malade,
- Caractéristiques socioéconomique,
- Antécédents pathologiques médicaux et chirurgicaux généraux et plus particulièrement mammaire,
- Caractéristiques gynéco-obstétricales,
- Diagnostic (motif de consultation, délai diagnostique, siège, etc.),

Les réponses sont codées numériquement mais les données numériques ne nécessitent pas de codage particulier car le chiffre est directement enregistré ce qui facilite l'analyse informatique.

II.2.2.2. Examen clinique

- Appréciation de l'indice de performance selon l'OMS (annexe 8),
- Examen des seins et des aires ganglionnaires consigné sur un schéma daté qui servira d'examen de référence pour l'évaluation de la réponse après chimiothérapie : il précisera le siège de la tumeur, la taille tumorale qui sera mesurée par le produit des deux plus grands diamètres perpendiculaires,
- Examen clinique complet à la recherche de tare associée.

II.2.2.3. Examen conduisant au diagnostic

Pour poser le diagnostic de cancer du sein une mammographie bilatérale et/ou échographie mammaire ainsi qu'une cytoponction à l'aiguille fine seront demandées.

Le diagnostic est posé quand le trépied clinique-mammographique-cytologique est concordant malin.

- Stabilité : pas de changement au niveau de la lésion mesurable, elle comprend : la maladie stationnaire, la diminution de moins de 50% des lésions mesurables, progression des lésions mesurables inférieure à 25% de la surface cible initiale,
- Progression : augmentation de plus de 25% de la surface des lésions mesurables et/ou apparition de nouvelles lésions.

La réponse globale tumorale inclut toutes les possibilités de réponse tumorales sur les lésions cibles et les autres lésions (tumeur et ganglion).

- La réponse complète : quand la réponse est complète au niveau de la tumeur et des adénopathies.
- La réponse partielle : quand la réponse est plus de 50% au niveau de la tumeur et des adénopathies.
- En cas de réponse partielle ou complète au niveau de la tumeur avec progression ou stabilité au niveau de l'adénopathie on considère la maladie comme progressive.
- En cas de réponse partielle ou complète au niveau de l'adénopathie avec progression ou stabilité au niveau de la tumeur on considère la maladie comme progressive.

La réponse histologique complète est définie par l'absence de tumeur invasive identifiée ou par la présence d'une composante in situ ou un tissu remanié [114],

II.2.2.12. Suivi après traitement

Ces patientes seront suivies après la fin du traitement par un examen physique tous les trois mois et une mammographie annuelle. D'autres examens peuvent être demandés en fonction de la symptomatologie.

II.2.2.13. Sortie d'essai

Le traitement peut être interrompu à tout moment pour les raisons suivantes :

- Progression tumorale,
- Apparition d'une toxicité menaçante pour la vie du patient et ceci en dépit de l'adaptation des doses,
- Refus du patient de continuer son traitement.

II.2.3 Plan d'analyse

- Fréquence du cancer du sein localement avancé,
- ETUDE DESCRIPTIVE
 - a) Répartition selon l'âge,
 - b) Facteur socioéconomique : répartition sera réalisée en fonction du :
 - Lieu de résidence : rural, urbain,

- Niveau d'instruction : sans, primaire, moyen, secondaire, universitaire,
- Profession : femme au foyer, employée, cadre moyen ou supérieur,
- Situation matrimoniale : mariée, célibataire ; l'âge au mariage (>30 ans, 18-29, <12-17),
- Parité : 0, 1-5, 6-9, l'âge à la première grossesse (>30, 18-30, <18).

c) Facteurs hormonaux : la répartition sera réalisée en fonction du :

- Statut ménopausique : ménopausée, périménopause, activité ovarienne. L'âge à la ménopause : >55 ans, 46-54, ≤45
- Obésité : indice de masse corporelle <25%, 25-30, ≥30%
- L'obésité ≥ IMC est ≥25%.
- Notion d'allaitement : présente, absente. Durée d'allaitement (mois).
- Antécédents familiaux.

▪ FACTEURS CLINIQUES

- Localisation : sein gauche, sein droit.
- Siège : quadrant supérointerne, supéroexterne, inférointerne, inféroexterne, central, le sein.
- Tumeur : T₃, T_{4a}, T_{4b}, T_{4c}, T_{4d}
- Ganglions (N₀, N₁, N₂)
- Stade : II_b, III_a, III_b,
- Délai diagnostique : ≤3mois, 4-6 mois, >6 mois,
- Statut de performance : PS : 0, PS : 1.

▪ FACTEURS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Les facteurs histopathologiques sont étudiés après la première biopsie et après l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire. Une répartition est réalisée selon :

- Le type histologique,
- Le grade : I, II, III,
- La taille histologique : 0, ≤20 mm, 20-50, >50
- Les récepteurs hormonaux : RE+, RE-, RP+, RP-
- L'envahissement ganglionnaire : N-, 1-3 N+, ≥4 N+,
- Le reliquat tumoral : absence, résidu microscopique, macroscopique.

- CROISEMENT DES VARIABLES

- Taux de réponse clinique et histologique (complète, partielle) sont croisés chacun avec :

- ✓ T (tumeur) : T₃, T_{4a}, T_{4b}, T_{4c}, T_{4d},
- ✓ N (ganglions) : N₀, N₁, N₂, N₃,
- ✓ Stade : II_b, III_a, III_b,
- ✓ Age : <45, 45-49, 50,
- ✓ Délai diagnostique : ≤ 3mois, 4-6 mois, >6 mois,
- ✓ Statut ménopausique : ménopausée, périménopause,
- ✓ Taille tumorale : <10 cm, ≥ 10 cm.

- Taux de réponse histologique sera croisé avec la réponse clinique,
- Taux de réponse histologique sera croisé avec la réponse radiologique. >

Une analyse multivariée analysera les différentes variables.

II.2.4. Recueil des données

Pour tous les malades présentant un carcinome mammaire, recrutées au service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen, ont été soumises à un questionnaire.

II.2.5. Analyse statistique

II.2.5.1. Saisie et traitement informatique des données

Le logiciel *EPI INFO (Version 6)* du *Center of Disease Control /Atlanta* a été utilisé pour la saisie et la transformation des données, l'analyse uni ou bivariée.

L'analyse multifactorielle des facteurs prédictifs de la réponse clinique est réalisée grâce au logiciel *STATGRAPHICS PLUS*.

Des différences pour un p inférieur à 0.05 ont été considérées comme statistiquement significatives pour un intervalle de confiance de 95 %. Les représentations graphiques sont faites par le *SCATTER PLOT*.

II.2.5.2. Analyse des données et tests statistiques

Transformation des variables : par regroupement, utilisant soit le recodage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableaux et l'analyse.

Analyse uni variée : l'analyse au niveau d'une seule variable dépendante ou indépendante par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : La moyenne (m), la variance (σ^2) et écart type (δ), ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC), autours de la moyenne et de la médiane (m_e), pour le risque $\alpha = 0.05$ pour

les variables quantitatives ; la détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives.

L'intervalle de confiance autour de la médiane (m_e) a été calculé selon la formule suivante :

$$I C = m_e \pm 1.58 \times (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$$

avec : q_1 : la valeur du premier quartile de la distribution,
 q_3 : la valeur du troisième quartile de la distribution,
 n : le nombre de patients.

L'intervalle de confiance autour de la moyenne (m) a été calculé selon la formule suivante :

$$I C = m \pm 1.96 \times \delta / \sqrt{n}$$

avec : δ : écart type.

Analyse bivariée : pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes.

C'est la comparaison de deux ou de plusieurs répartitions observées.

Pour prouver l'indépendance de deux variables qualitatives, à partir du tableau de contingence à l lignes et c colonnes. Le test approprié est le χ^2 Pearson, le test χ^2 corrigé de Yate's, le test χ^2 de Mann - Whitney pour la comparaison des pourcentages et la répartition 2 à 2, avec détermination des seuils de signification.

Les résultats seront représentés sous forme de tableau et de graphes.

II.2.5.3. Validité

Pour pouvoir extrapoler les résultats de cette étude à une population plus importante de patients, il y a lieu d'étudier les concepts de validité.

La validité repose sur l'exclusion des erreurs systématiques (biais) dans la sélection, l'observation des patients et l'analyse des résultats :

- Biais de sélection : dans le recrutement des patientes présentant un cancer du sein localement avancé puisque le recrutement s'est fait dans un seul service et l'inconvénient s'est qu'elles ne sont représentatives ni de la population de base ni de la population générale.
- Biais d'information : des biais d'information ont pu intervenir dans le recueil des données :
 - Biais d'observation : lié à l'enquêteur,
 - Biais de déclaration : lié au patient interrogé.
- Biais de confusion : dans l'analyse des résultats, il est possible qu'une association entre une variable indépendante et une variable dépendante soit due partiellement ou totalement à une variable concomitante.

II. Résultats du profil épidémiologique

Durant l'année 2005, cent quatre vingt patientes présentant une néoplasie du sein ont été traitées au niveau du service d'Oncologie Médicale du centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen. Durant cette période, quarante patientes (40/180) soit 22,2% ont été incluses dans l'étude de l'association Docetaxel-Doxorubicine-Cyclophosphamide dans le cancer du sein localement avancé. Les résultats de cette étude seront présentés en deux parties :

- La première partie permettra de décrire la population d'étude,
- Les résultats de l'association Docetaxel-Doxorubicine-Cyclophosphamide seront présentés en deuxième partie.

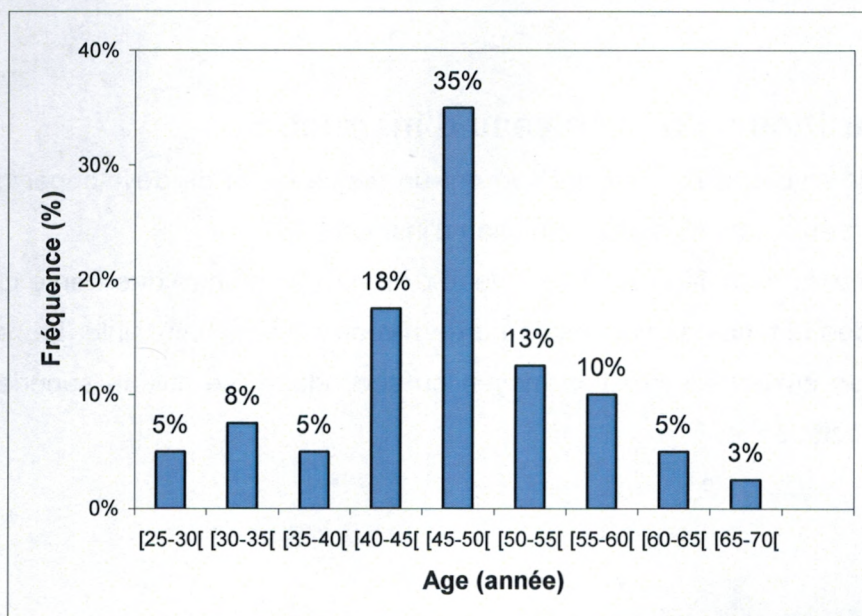
II.1. ETUDE DESCRIPTIVE

II.1.1. Répartition selon l'âge

Dans cette série la répartition du cancer du sein par tranches d'âge quinquennale nous a permis de montrer que la fréquence de cette pathologie est de 5 à 8% entre 25 et 40 ans. Elle augmente à partir de 40 ans pour atteindre son maximum entre 45 et 50 ans. Cette fréquence a tendance à diminuer entre 50 et 60 ans pour atteindre 3% avant 70 ans. Vingt huit patientes de cette série soit 70% ont un âge inférieur à 50 ans.

L'âge moyen au diagnostic est de $46.7 \pm 2,8$ [28, 66].

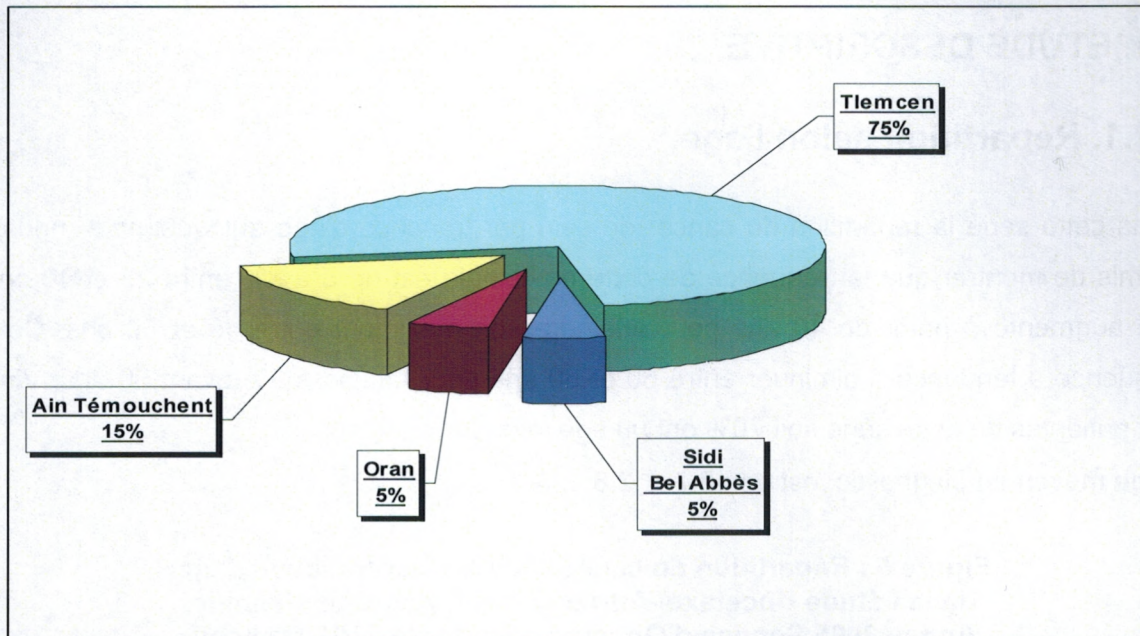
Figure 5 : Répartition du cancer du sein par tranches d'âge dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



II.1.2. Répartition selon le lieu de résidence

Dans cette série, une répartition des malades par wilaya de résidence montre que la majorité des patientes demeurent à Tlemcen (75%) suivi par Ain Témouchent (15%), Oran et Sidi Bel Abbès (5%). Vingt patientes (50%) sont citadines et les vingt autres (50%) vivent en milieu rural.

Figure 6 : Répartition du cancer du sein selon le lieu de résidence dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

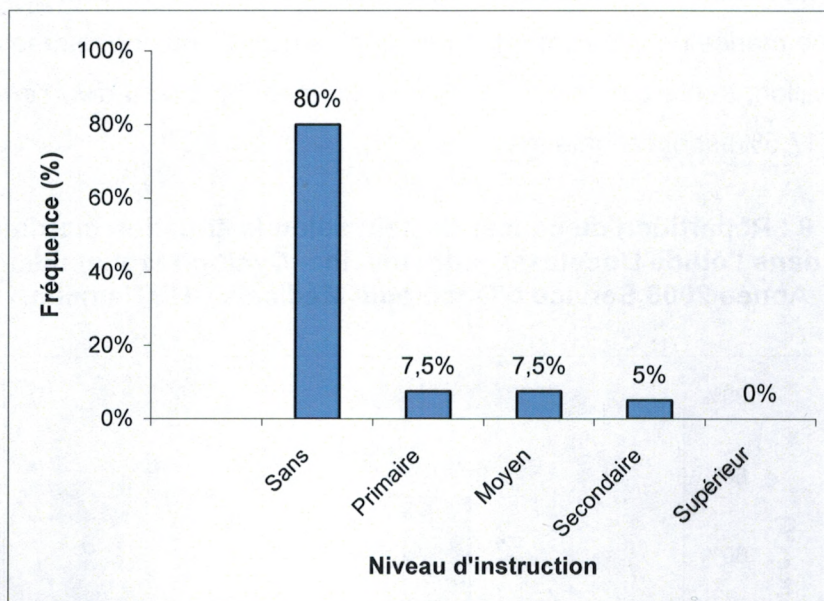


II.1.3. Répartition selon le niveau d'instruction

Les femmes de niveau d'instruction élevé ont un risque élevé de développer un cancer du sein par rapport aux femmes de faible niveau d'instruction.

Dans cette série, la répartition selon le niveau d'instruction montre que trente cinq patientes (87,5%) sont des femmes analphabètes ou de niveau d'instruction faible. Le reste soit cinq patientes ont un niveau d'instruction moyen ou secondaire. Le niveau supérieur n'est pas retrouvé dans cette série.

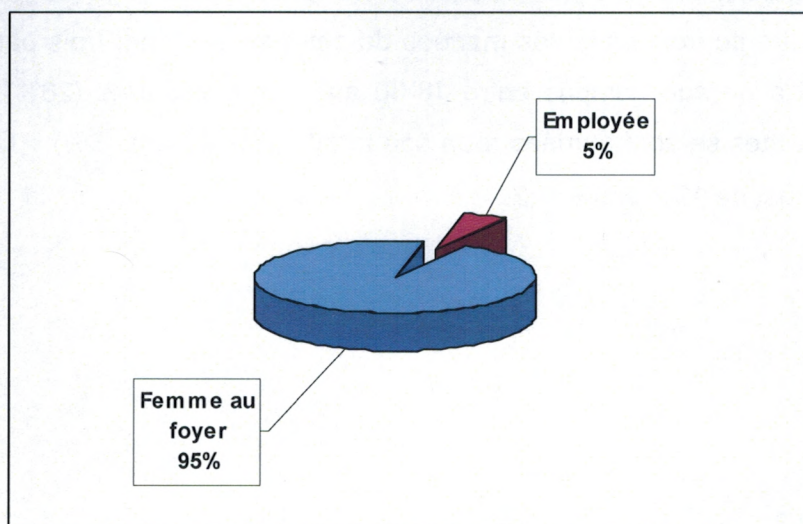
Figure 7 : Répartition du cancer du sein selon le niveau d'instruction dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen



II.1.4. Profession

Dans notre étude, deux patientes (5%) pratiquent une profession et trente huit patientes (95%) sont des femmes au foyer.

Figure 8 : Répartition du cancer du sein selon la profession dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.



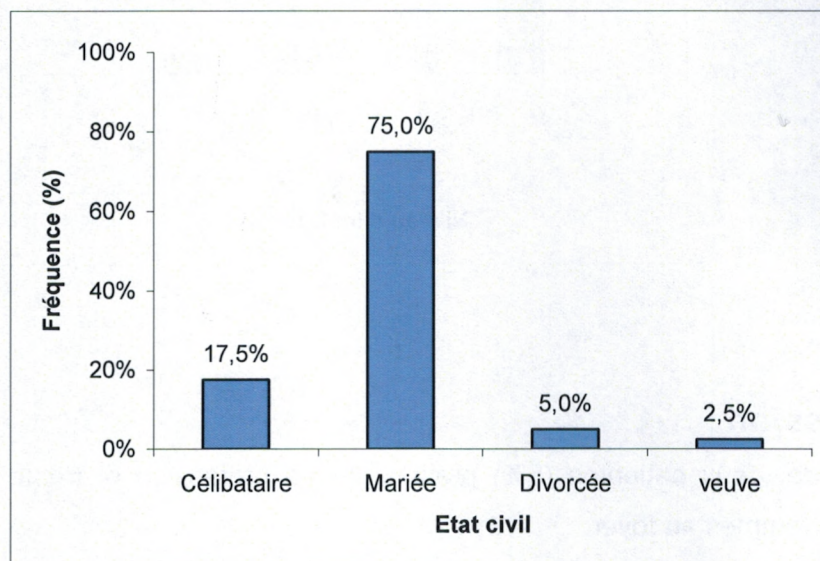
II.1.5. situation matrimoniale

La situation matrimoniale, variable liée à la vie reproductive d'une femme, semble être incriminée comme facteur de risque dans la survenue d'un cancer du sein.

Ainsi, une femme mariée est plus protégée de cette pathologie qu'une femme célibataire.

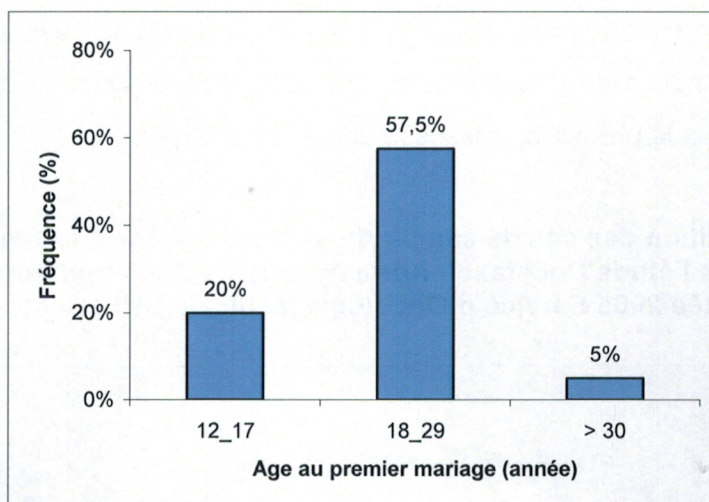
Dans cet échantillon, trente patientes (75%) sont mariées, trois sont divorcées ou veuves et sept patientes (17,5%) sont célibataires.

Figure 9 : Répartition du cancer du sein selon la situation matrimoniale dans l'étude Docetaxel- Adriamycine- Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.



Une femme mariée à un stade tardif (≥ 30 ans) court un risque plus élevé de développer un cancer de la glande mammaire par rapport à une femme dont l'âge de mariage est plus jeune. Parmi les trente trois patientes mariées de cette série : Vingt trois patientes (57,5%) se sont mariées à un âge compris entre 18-30 ans, les huit autres (26%) avant 18 ans, seules deux patientes se sont mariées à un âge tardif après 30 ans (5%). L'âge moyen au premier mariage est de $19.7 \text{ ans} \pm 1,2$.

Figure 10 : Répartition des cas de cancer du sein selon l'âge au premier mariage dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

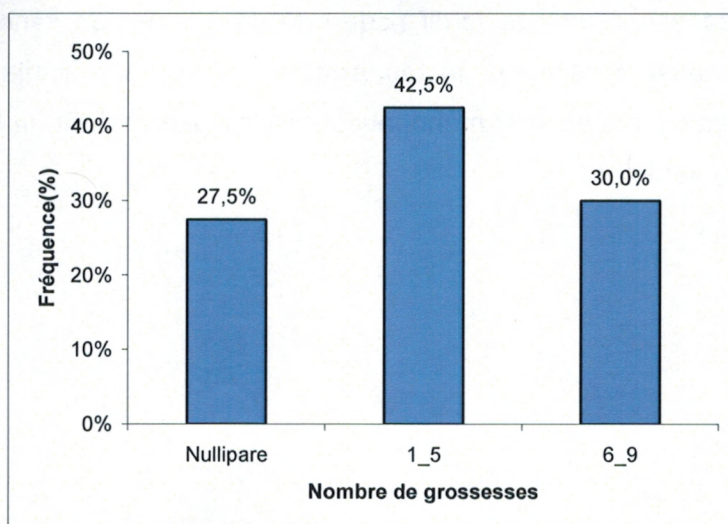


II.1.6. Répartition selon la parité

Les femmes nullipares ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein par rapport aux femmes multipares. Dans cette série, la majorité des femmes mariées (29) sont des multipares, douze d'entre elles sont des grandes multipares (nombre d'enfant compris entre 5 et 9), les dix sept restantes ont de 1 à 5 enfants, onze d'entre elles sont nullipares (sept patientes sont célibataires et quatre autres ont une notion de stérilité primaire).

Le nombre de grossesse moyen est de 4.

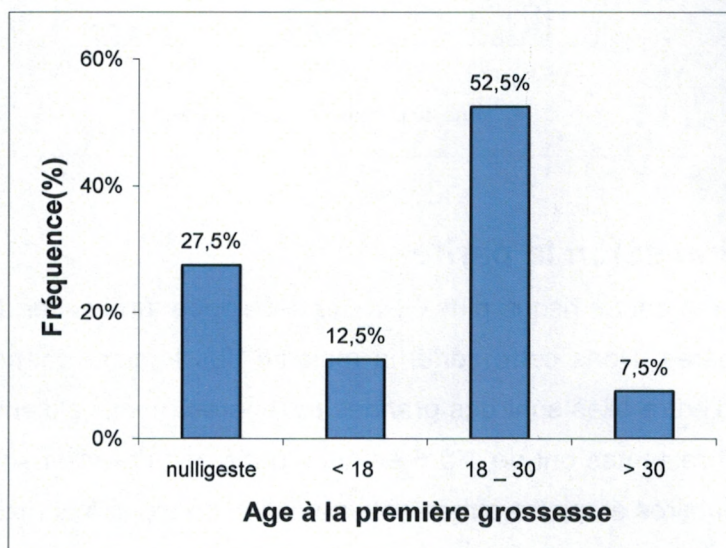
Figure 11 : Répartition du cancer du sein selon la parité dans l'étude Docetaxel -Adriamycine- Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



De plus, une grossesse menée à terme après 30 ans multiplie le risque de cancer du sein par rapport aux femmes qui ont eu leur premier enfant avant l'âge de 20 ans.

Dans cette série, chez les vingt neuf patientes qui ont eu des enfants, la première grossesse à terme était entre 18 – 30 ans chez vingt et une patiente (73%), avant 18 ans chez cinq patientes (10%), la notion de grossesse tardive n'a été retrouvée que chez trois patientes (17%). L'âge moyen à la première grossesse est de $22.1 \pm 1,93$.

Figure 12 : Répartition des cas de cancer du sein selon l'âge à la première grossesse dans l'étude Docetaxel- Adriamycine- Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

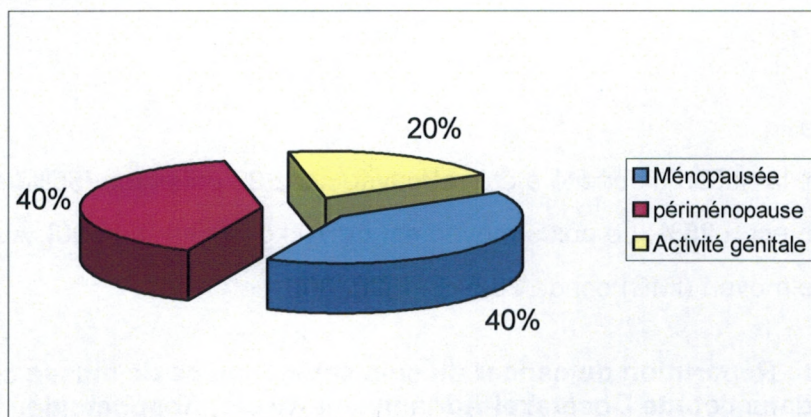


II.1.7. Statut ménopausique

Une femme ménopausée à un âge tardif risque de développer un cancer du sein. L'âge précoce de la ménopause constitue un facteur protecteur contre la maladie.

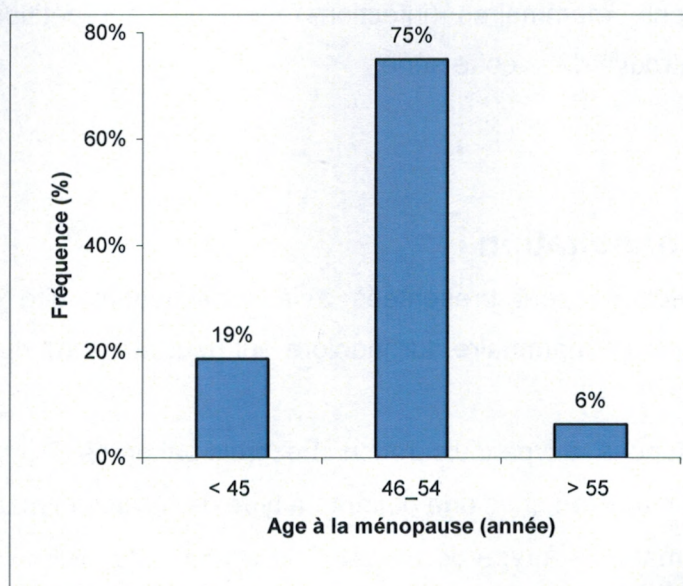
Dans cette série, seize femmes sont ménopausées, seize autres sont en périménopause et huit sont en activité ovarienne.

**Figure 13 : Fréquence du cancer du sein selon le statut ménopausique.
dans l'étude Docetaxel -Adriamycine- Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**



Les femmes ménopausées dans notre série constituent 40% de l'échantillon, douze patientes signalent avoir été ménopausée à un âge normal, entre 46 et 54 ans. En revanche, la ménopause a été précoce (avant 45 ans) chez trois patientes (19%) et tardive (après 54 ans) chez une patiente (6%). L'âge moyen de la ménopause dans notre échantillon est de 48 ans \pm 0,05 .

**Figure 14 : Fréquence du cancer du sein selon l'âge à la ménopause
dans l'étude Docetaxel -Adriamycine- Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**



II.1.8. Allaitement

Parmi nos vingt neuf patientes ayant eu des enfants, vingt quatre seulement ont allaités leur enfant aux deux seins. Le nombre moyen d'enfant allaité est de 4, pour une durée moyenne de 4,5 mois \pm 0,4.

II.1.9. Obésité

Dans notre série, la notion d'obésité a été retrouvée chez 22 patientes (55%) dont l'indice de masse corporelle est \geq 25%. Le poids moyen est de 70 kg \pm 3,3 [50, 90]. Aussi, l'indice de masse corporelle moyen (IMC) est de 26,5 \pm 1 [20, 30].

Tableau 30 : Répartition du cancer du sein selon l'indice de masse corporelle dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

Indice de masse corporelle	Nombre	Fréquence (%)
< 25	18	45
25-30	6	15
> 30	16	40
TOTAL	40	100

II.1.10. Antécédents

La notion de cancer du sein dans la famille n'a été retrouvée que chez deux patientes (5%). Aucun des antécédents mammaires (infection mammaire à répétition, tumeur bénigne mammaire) n'a été retrouvé dans cette série.

II.2. CLINIQUE

II.2.1. Motif de consultation

Les quarante patientes se sont présentées à la consultation suite à la découverte à l'autopalpation d'un nodule mammaire dur indolore qui peut être seul ou associé à d'autres signes à type de :

- Anomalies cutanées à type d'ulcération chez trois patientes (7.5%),
- Anomalies du mamelon chez une patiente à type de rétraction mamelonnaire (2.5%),
- Signes inflammatoires à type de rougeur, de chaleur, de peau d'orange chez quatre patientes (10%).

Tableau 31 : Répartition des cas de cancer du sein selon le motif de consultation dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Motif de consultation	Nombre de cas	Fréquence (%)
Nodule	40	100
Douleur mammaire	4	10
Signes inflammatoires	4	10
Anomalie cutanée	3	7.5
Rétraction mamelonnaire	1	2.5

II.2.2. Délai de prise en charge

Les résultats de la prise en charge dépendent en grande partie du délai qui sépare l'apparition du premier symptôme au diagnostic au traitement.

II.2.2.1. Délai de diagnostic

Le délai diagnostic est le délai qui s'écoule entre le premier symptôme et le diagnostic. Ce délai moyen de diagnostic entre le premier symptôme et le diagnostic est de 6,6 mois \pm 2.

Tableau 32 : Répartition des cas de cancer du sein selon le délai de diagnostic dans l'étude Docetaxel -Adriamycine- Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

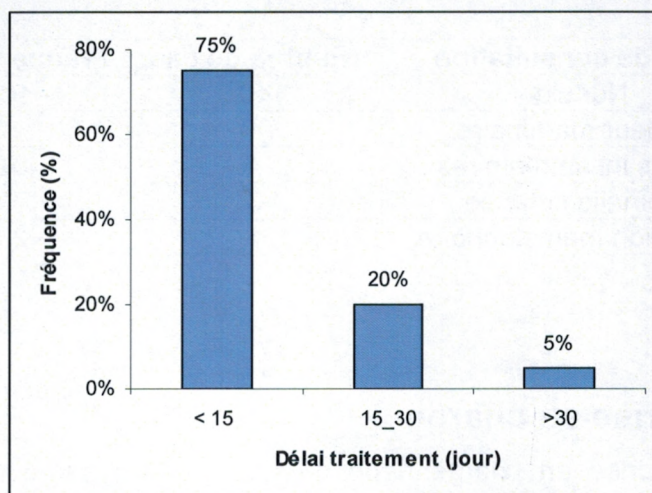
Délai diagnostic	Nbre. de cas	Fréquence (%)
\leq 3mois	12	30
4 – 6 mois	16	40
> 6mois	12	30
Total	40	100

II.2.2.2. Délai de traitement

Par définition, le délai de traitement est la période qui s'écoule entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.

Dans notre série, trente patientes (75%) ont reçu leur traitement dans les 15 jours qui ont suivi le diagnostic. Ce délai est supérieur à 15 jours chez dix patientes.

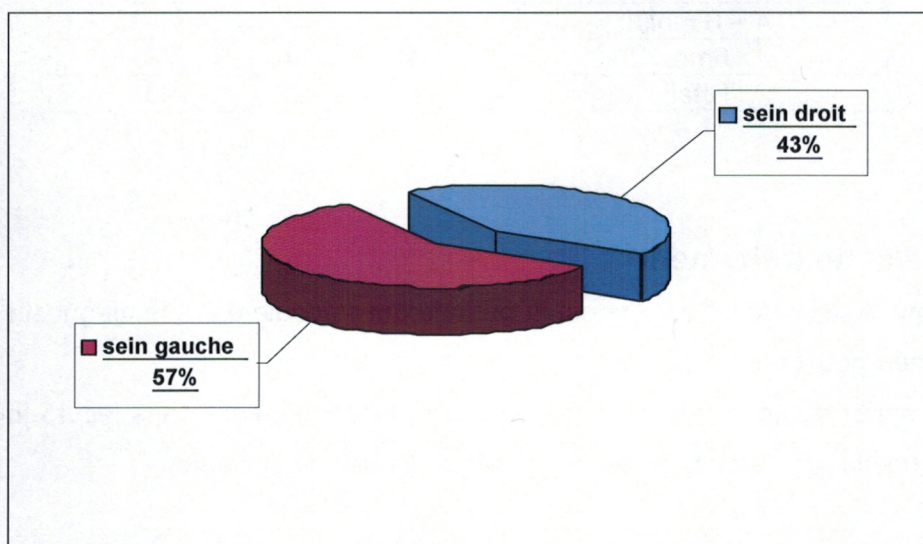
Figure 15 : Répartition des cas de cancer du sein selon le délai de traitement dans l'étude Docetaxel -Adriamycine- Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



II.2.3. Localisation

Dans cette série, la localisation du cancer du sein se répartit de façon homogène. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Figure 16 : Répartition des cas de cancer du sein selon la localisation dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



II.2.4. Siège de la tumeur

Dans cet échantillon, le sein est atteint en totalité dans vingt cas (50%). Le quadrant supéro-externe est atteint chez dix patientes (25%), le quadrant central et supéro-interne sont retrouvés chez quatre patientes (10%) chacune.

Tableau 33 : Répartition des cas de cancer du sein selon le siège de la tumeur dans l'étude Docetaxel- Adriamycine- Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Siège	Nombre	%
Quadrant supéro-externe	10	25
Quadrant inféro-externe	2	5
Tout le sein	20	50
Central	4	10
Quadrant supéro-interne	4	10

II.2.5. Signes associés au nodule

Le nodule du sein se retrouve chez toutes les patientes, il est associé à :

- Des anomalies cutanées type nodules de perméation, infiltration cutanée, ulcération cutanée,
- Des signes inflammatoires,
- Anomalie mamelonnaire type rétraction, ulcération mamelonnaire.

Tableau 34 : Fréquence des signes associés au nodule dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Signes associés	Type	Nombre	Fréquence (%)
Anomalie du mamelon	Rétraction	2	5
	ulcération mamelonnaire	1	2,5
Anomalie cutanée	nodules perméation	8	20
	infiltration cutanée	8	20
	ulcération cutanée	6	15
Signes inflammatoires	érythème cutané	10	25
	peau d'orange	12	30
	Chaleur	6	15

II.2.6. Taille tumorale clinique

La taille moyenne tumorale clinique est de 10.6 cm \pm 1.2 [4, 18].

II.2.7. Présence d'adénopathie

L'examen des aires ganglionnaires a retrouvé chez vingt et une patientes (52.5%) des adénopathies axillaires homolatérales dont dix (10) sont fixées.

II.2.8. Base de diagnostic

Le trépied clinique – mammographique – cytologique a été concordant malin chez toutes nos patientes.

La biopsie a été réalisée chez cinq patientes (12,5%).

II.2.9. Le bilan d'extension

Aucune localisation secondaire n'a été retrouvée lors du bilan d'extension réalisée chez les quarante patientes.

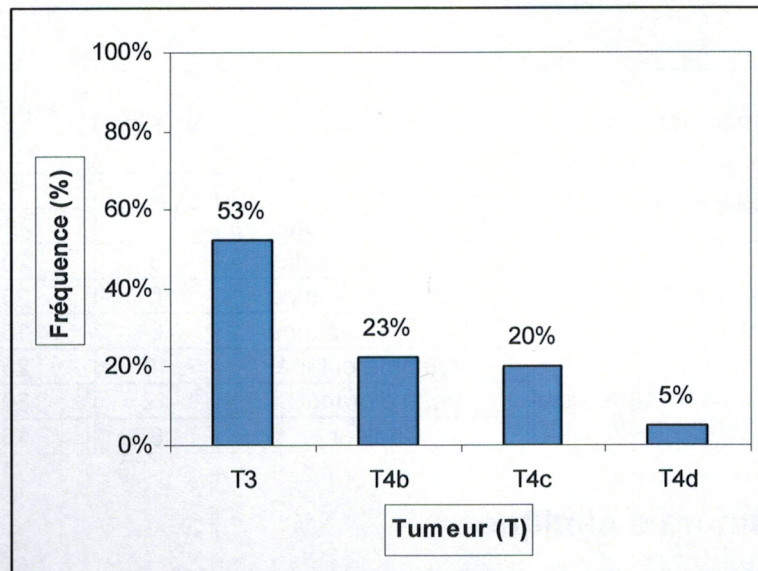
II.2.10. Classification

II.2.10.1. Classification de la tumeur

Dans cette série, nous signalons des tumeurs classables :

- T₃ chez vingt et une patientes,
- T_{4b} chez neuf autres,
- T_{4c} chez huit patientes,
- T_{4d} chez deux autres.

Figure 17 : Répartition du cancer du sein selon la tumeur (T) dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



Le tableau n° 35 représente la distribution des tumeurs (T) en fonction des adénopathies (N) et donne plus de précision sur la stadification de la tumeur.

**Tableau 35 : Distribution des T et N
dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.**

	N ₀	N ₁	N ₂	Total
T ₃	10	7	4	21
T _{4b}	5	1	3	9
T _{4c}	3	2	3	8
T _{4d}	1	1	0	2
Total	19	11	10	40

II.2.10.2. Répartition en fonction du stade

Dans notre échantillon, le stade II_b (T_m >5cm) est retrouvé chez dix patientes, alors que onze patientes sont au stade III_a et dix neuf au stade III_b.

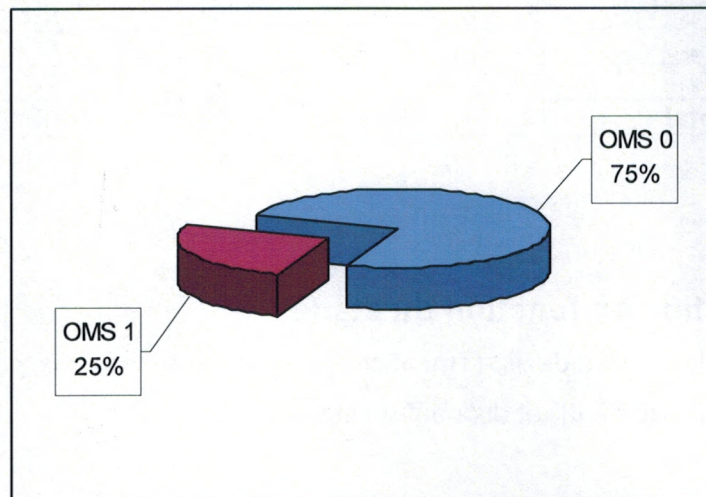
**Tableau 36 : Répartition du cancer du sein selon le stade.
dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.**

	Nombre	Fréquence (%)
II _b	10	25
III _a	11	27,5
III _b	19	47,5
Total	40	100

II.2.11. Répartition selon le statut de performance

La totalité des patientes de cet échantillon a un statut de performance ≤ 1 .

Figure 18 : Répartition du cancer du sein selon le statut de performance dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.



II.2.12. Facteurs anatomopathologiques

La biopsie avant d'entamer une chimiothérapie néoadjuvante n'a pu être réalisée que chez cinq patientes (12,5%). Le type histologique est le carcinome canalaire infiltrant (5), le grade histologique est le grade II (5), les récepteurs hormonaux sont positifs chez trois des cinq patientes (> 10 fmoles/mg).

L'étude anatomopathologique de la pièce de mastectomie avec curage ganglionnaire permet de déterminer :

- Le type histologique,
- La taille tumorale histologique,
- Les limites d'exérèse,
- L'atteinte cutanée, atteinte de la paroi thoracique,
- Le reliquat tumoral,
- Les récepteurs hormonaux,
- L'envahissement ganglionnaire.

Elle a été réalisée pour trente et une des trente deux pièces du fait de la mauvaise conservation d'une pièce opératoire rendant difficile toute interprétation histopathologique.

II.2.12.1. Répartition en fonction du type histologique

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent (58%), le carcinome lobulaire infiltrant ne représente que 6,4%. Par ailleurs, le carcinome in situ a été retrouvé chez cinq patientes (16%), de plus aucune tumeur n'a été retrouvée chez huit patientes (25,8%).

Tableau 37 : Répartition du cancer du sein selon le type histologique dans l'étude Docetaxel -Adriamycine -Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Type histologique	Nombre	Fréquence (%)
Pas de tumeur	8	25,8
Carcinome intralobulaire	1	3,22
Carcinome intracanaire	4	12,9
Carcinome canalaire infiltrant	10	32,2
Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaire	4	12,9
Carcinome canalaire infiltrant polymorphe	4	12,9
Carcinome lobulaire infiltrant	1	3,22
Carcinome lobulaire infiltrant avec composante intralobulaire	1	3,22
Total	31	100

II.2.12.2. Répartition en fonction du grade histologique

Nous notons que trois patientes présentaient une tumeur de grade I, douze une tumeur grade II, trois autres une tumeur de grade III. Parmi les treize patientes qui n'ont pas été gradée, huit patientes n'avaient plus aucune tumeur, cinq autres avaient un carcinome in situ. De plus, nous signalons l'absence de changement du grade chez quatre patientes qui ont bénéficiées d'une biopsie avant le traitement, nous notons la disparition de la tumeur seulement chez une patiente.

Tableau 38 : Répartition du cancer du sein selon le grade histologique dans l'étude Docetaxel - Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Grade	Nombre	Fréquence (%)
Grade I	3	9,7
Grade II	12	38,6
Grade III	3	9,7
Pas de tumeur	8	25,8
Non précisé	5	16,2
Total	31	100

II.2.12.3. Répartition en fonction de la taille tumorale histologique

La taille tumorale histologique est :

- Inférieure ou égale à 20 mm chez six patientes,
- Comprise entre 20 – 50 mm chez onze patientes,
- Plus de 50 mm chez trois patientes,
- Aucune tumeur n'a été retrouvée chez onze patiente.

Tableau 39 : Répartition du cancer du sein selon la taille tumorale histologique dans l'étude Docetaxel - Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Taille (mm)	Nombre	Fréquence (%)
0	11	35.5
≤ 20	6	19,3
20-50	11	35,5
>50	3	9,7
Total	31	100

La taille tumorale histologique médiane est de 16 mm. Alors ces résultats nous permettent de représenter sur le tableau 40, la classification histologique pT.

Tableau 40 : Répartition du cancer du sein selon la classification histologique pT. dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

	Nombre	Fréquence (%)
pT ₀	11	35.5
pT ₁	6	19.3
pT ₂	11	35.5
pT ₃	3	9,7
Total	31	100

L'étude anatomopathologique n'a pas signalé d'atteinte de la paroi thoracique (base de résection postérieure moyenne est à 15 mm). Le revêtement cutané est indemne de toute infiltration tumorale.

Les limites d'exérèse (latérale - profonde) étaient suffisantes chez toutes nos patientes opérées.

II.2.12.4. Répartition en fonction du reliquat tumoral

Dans cette série, nous n'avons retrouvé aucun reliquat chez 8 patientes, mais il a été macroscopique chez 18 et microscopique chez 5.

Tableau 41 : Répartition du cancer du sein selon le reliquat tumoral dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

	Nombre	Fréquence (%)
Absence (R ₀)	8	26
Macroscopique (R ₁)	18	58
Microscopique (R ₂)	5	16
Total	31	100

II.2.12.5. Répartition en fonction du récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux ont été dosés chez dix huit patientes, ils sont positifs (30 à 60 fmoles) chez cinq patientes, négatif chez sept d'entres elles et non précisés chez six autres.

II.2.12.6. Répartition en fonction de l'envahissement ganglionnaire

Parmi les trente une patientes opérées, dix huit d'entre elles avaient des ganglions indemnes de toute infiltration tumorale, treize patientes ont présenté un envahissement ganglionnaire: chez sept (7) patientes plus de quatre ganglions sont envahis, chez six (6) patientes le nombre de ganglions envahis est compris entre 1 à 3.

Le nombre de ganglions axillaires prélevés lors du curage ganglionnaire était supérieur à dix ganglions chez vingt huit patientes, alors qu'il était insuffisant chez trois patientes.

Tableau 42 : Répartition du cancer du sein en fonction de l'envahissement ganglionnaire dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

	Nombre	Fréquence (%)
N ⁻	18	58
N ⁺ (1-3)	6	19,5
N ⁺ (≥4)	7	22,5
Total	31	100

**III. RESULTATS DE L'ASSOCIATION DOCETAXEL-
DOXORUBICINE -CYCLOPHOSPHAMIDE**

III.1. Caractéristiques des patientes

Quarante (40) patientes présentant un cancer du sein localement avancé stade II_b (>5cm), III_a, III_b ont été incluses dans l'étude de l'association Docetaxel-Doxorubicine-Cyclophosphamide. Les caractéristiques des patientes sont résumés sur le tableau 43.

Tableau 43 : Caractéristiques des patientes dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Caractéristiques	Nombre de patients	(%)
Nombre total	40	100%
Age (années)		
≤ 45ans	14	35
46 – 49 ans	14	35
≥50 ans	12	30
Age (année)		
Moyenne à IC 95%	46,700 ± 2,81	
Min -max	28-66	
Statut ménopausique		
ménopausée	16	40
périménopause	16	40
Activité génitale	8	20
Taille tumorale clinique		
Moy 10.6 ± 1.23		
Tumeur (T)		
T ₃	21	52,5
T _{4b}	9	22,5
T _{4c}	8	20
T _{4d}	2	5
Ganglion axillaire (N)		
N ₀	19	47,5
N ₁	11	27,5
N ₂	10	25
Stade		
II b	10	25
III _a	11	27,5
III _b	19	47,5
Statut de performance (OMS)		
O		
I	30	75
	10	25

III.2. Traitement

III.2.1. Administration de la chimiothérapie

Dans cette série, trente huit (38) patientes ont reçu quatre cures comme défini au protocole. Par contre les deux (2) autres n'ont reçu qu'une seule cure suite à des évènements indésirables. Au total, nous avons administré 154 cures des 160 cures prévues. Le nombre de cure administré selon le protocole prédéfini est de 95%.

La dose cumulative médiane dans le protocole TAC est respectivement de 288 mg/m², 192.5 mg/m², 1925 mg/m².

La dose intensité est le rapport de la dose de l'antimitotique administrée (mg/m²) sur le nombre de semaines. La dose intensité relative médiane est pour chaque molécule de 0,96. Aucun report de cure n'a été attribuable à la toxicité. Aussi, aucune réduction des doses n'a été signalée.

III.2.2. Chirurgie

Une intervention type Patey a été réalisée chez trente deux patientes après un délai moyen entre la dernière cure et la chirurgie de 36 jours.

Les suites opératoires ont été favorables chez trente et une patientes, seule une patiente a signalé un retard de cicatrisation.

III.3. Réponse au traitement

III.3.1. Taux de réponse clinique.

Après quatre cures du protocole de notre étude associant Docétaxel-Doxorubicine-Cyclophosphamide, trente huit (38) patientes des quarante incluses ont été évaluées sur le plan clinique. La réponse clinique a été complète [R_C] chez vingt sept patientes (67.5%) et partielle chez onze [R_P] (27.5%).

III.3.2. Taux de réponse radiologique

Une évaluation radiologique a été réalisée après la quatrième cure chez les trente huit des quarante patientes. La réponse radiologique a été complète chez vingt et une (52,5%) des vingt sept patientes qui ont eu une réponse clinique complète. Chez les dix sept patientes restantes la réponse radiologique a été partielle (42,5%).

Tableau 44 : Réponse radiologique en fonction de la réponse clinique dans l'étude Docetaxel – Adriamycine -Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

	RR _C	RR _P	Total
R _C	21	6	27
R _P	0	11	11
Total	21	17	38

III.3.3. Taux de réponse histologique.

Sur les trente et une (31) patientes opérées, la réponse histologique a été complète chez treize patientes d'entre elles (32,5%), et partielle chez dix huit (45%). Seulement, treize des vingt une patientes qui ont eu une réponse clinique complète et radiologique complète, ont eu une réponse histologique complète.

Tableau 45 : Réponse au traitement clinique- radiologique- histologique dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

	Clinique		Radiologique		Histologique	
	n	%	n	%	n	%
Réponse Complète	27	67,5	21	52,5	13	32,5
Réponse Partielle	11	27,5	17	42,5	18	45
Réponse objective	38	95	38	95		
Stabilité	-	-	-	-	-	-
Progression	-	-	-	-	-	-
non évaluable	2	5	2	5	9	22,5
Total	40	100	40	100	40	100

III.4. Réponse clinique

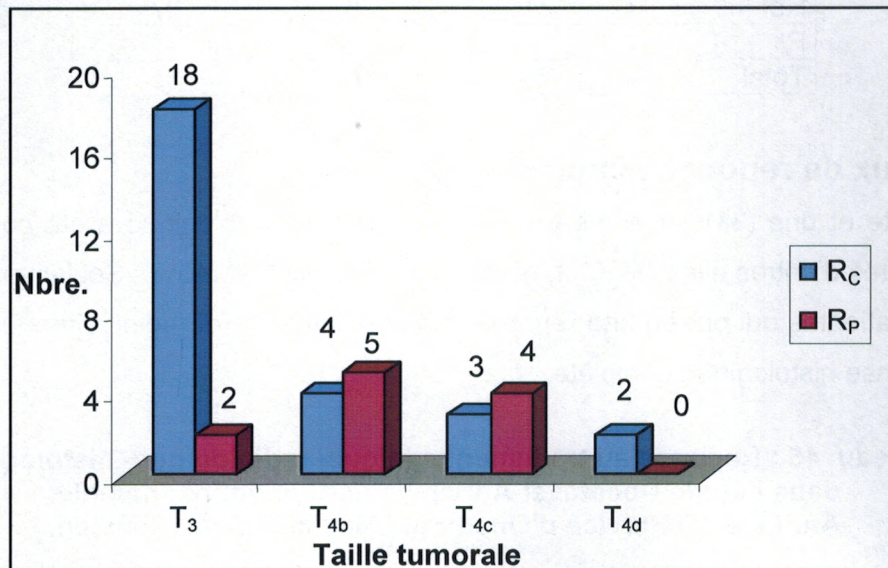
III.4.1. Réponse clinique en fonction de la tumeur

Dans cet échantillon, la réponse clinique a été complète chez 18/20 patientes T₃ (90%), 4/9 patientes T_{4b} (44%), 3/7 patientes T_{4c} (42.8%), 2/2 patientes (100%) patientes T_{4d}. La réponse clinique complète est supérieure significativement pour les tumeurs T₃ par rapport aux tumeurs T₄ (p = 0,01).

Tableau 46 : Réponse clinique en fonction de la tumeur (T) dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

	T ₃	T _{4b}	T _{4c}	T _{4d}	N
R _C	18	4	3	2	27
R _P	2	5	4	0	11
Total	20	9	7	2	38

Figure 19 : Réponse clinique en fonction de la tumeur (T) dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



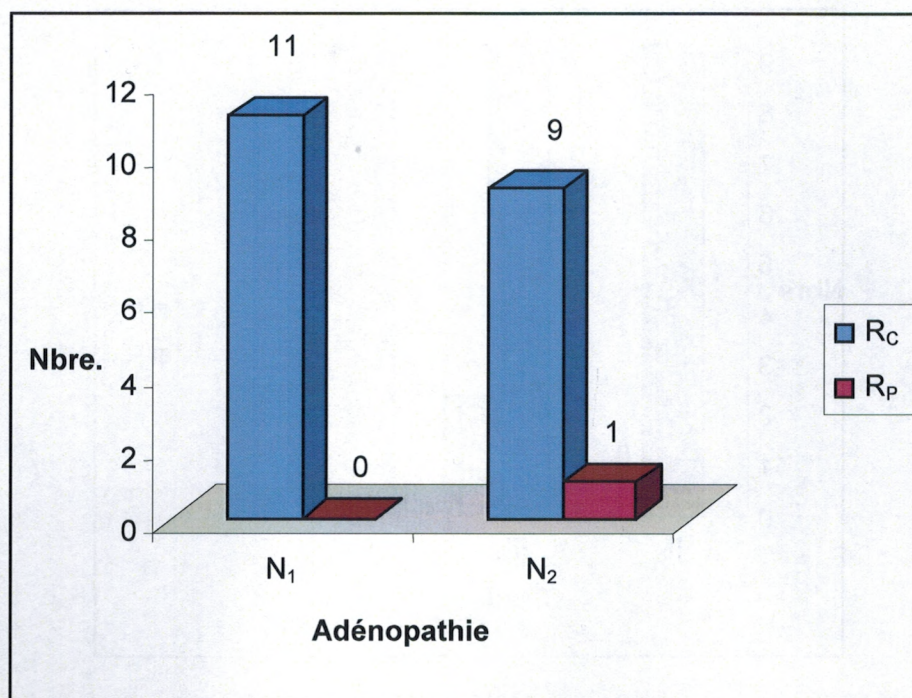
III.4.2. Réponse clinique en fonction des ganglions (N)

Après les quatre cures, les adénopathies axillaires palpables (N₁-N₂) ont répondu complètement chez 20 patientes, et partiellement chez 1 patiente.

Tableau 47 : Réponse clinique des adénopathies dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Node	R _C	R _P	Total
N ₁	11	0	11
N ₂	9	1	10
Total	20	1	21

Figure 20 : Réponse clinique des adénopathies dans l'étude Docetaxel –Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



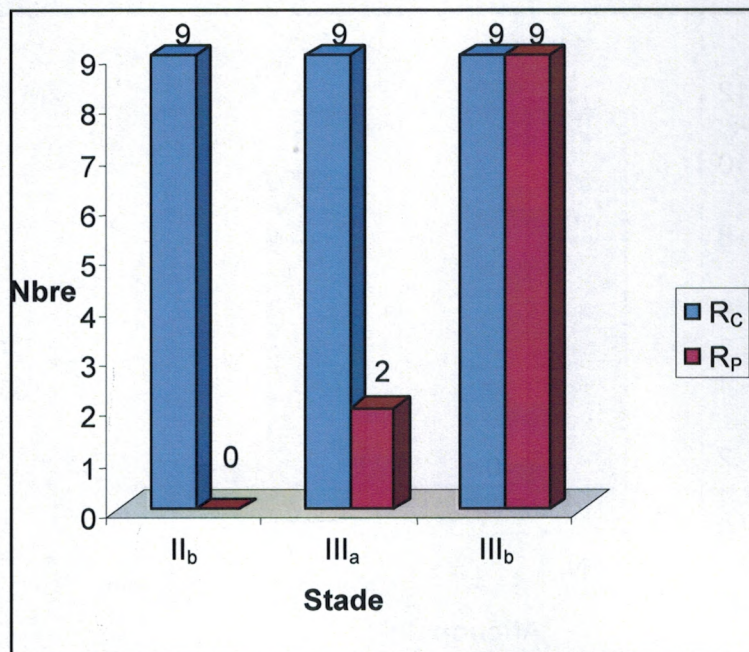
III.4.3. Réponse clinique en fonction du stade

La réponse a été complète chez 9/9 patientes stade II_b (100%), 9/11 stade III_a (81,81%), 9/18 pour le stade III_b (50%) (voir tableau 48). La réponse clinique complète a été significativement supérieure dans les tumeurs stade II_b, III_a par rapport aux tumeurs stade III_b ($p= 0,031$).

Tableau 48 : Réponse clinique en fonction du stade dans l'étude Docetaxel –Adriamycine - Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Stade	R _C	R _P	Total
II _b	9	0	9
III _a	9	2	11
III _b	9	9	18
Total	27	11	38

Figure 21 : Réponse clinique en fonction du stade dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



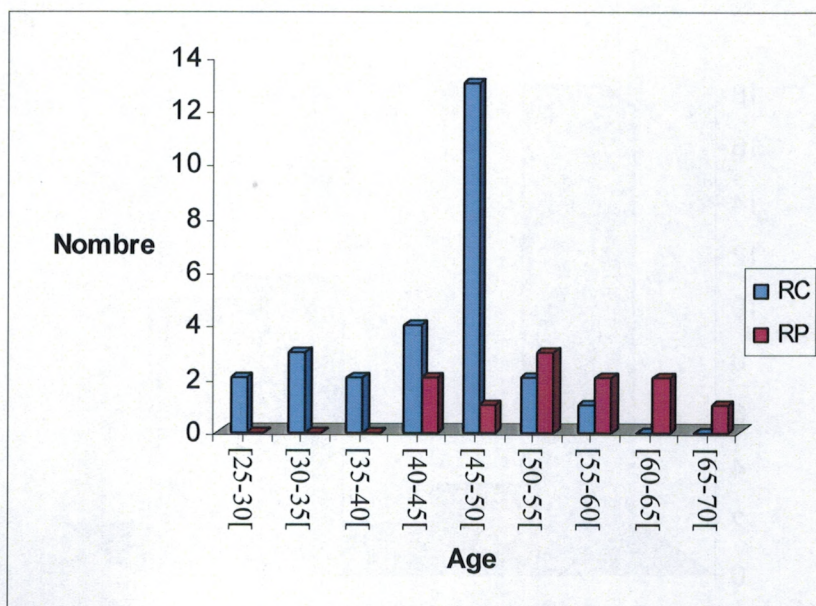
III.4.4. Réponse clinique en fonction de l'âge

La proportion de réponse complète est statistiquement différente chez les patientes de ≤ 46 ans et les patientes de plus de 47 ans (voir tableau 49, 50, 51). Cette différence reste toujours significative pour les tranches d'âge de < 45 ans, 45-49 ans et ≥ 50 ans.

Tableau 49 : Réponse clinique en fonction de l'âge dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

Tranche d'âge	R _C	R _P
[25-30]	2	0
[30-35]	3	0
[35-40]	2	0
[40-45]	4	2
[45-50]	13	1
[50-55]	2	3
[55-60]	1	2
[60-65]	0	2
[65-70]	0	1
	27	11

Figure 22 : Réponse clinique en fonction de l'âge dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

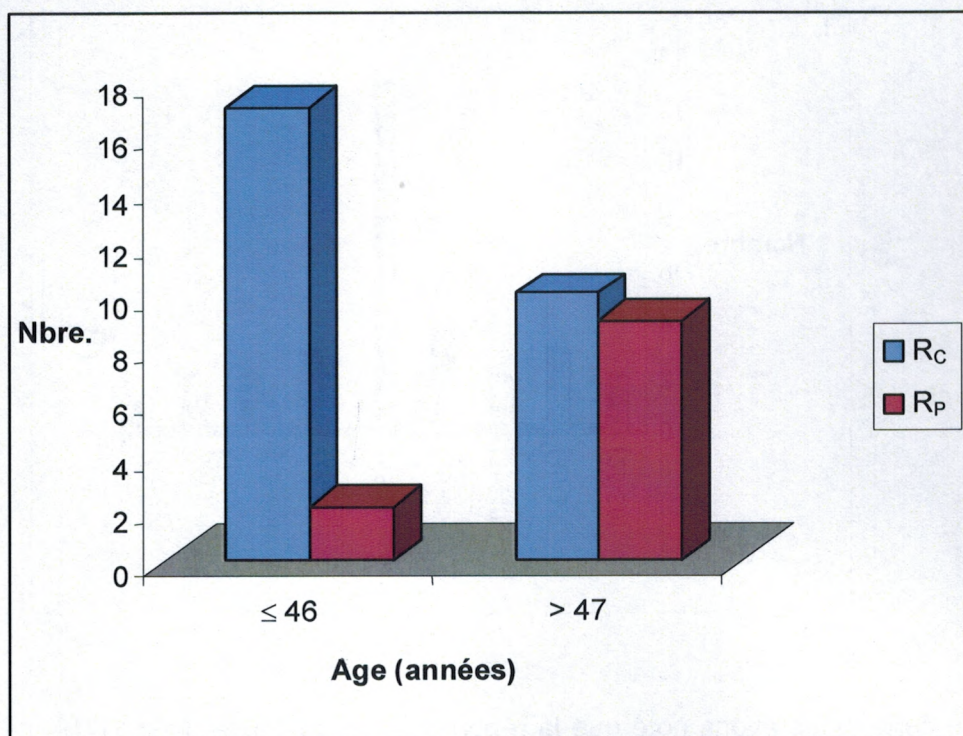


Dans notre série, nous avons noté que la réponse a été complète chez 17/19 (89,5%) des patientes de moins de 46 ans, et 10/19 (52,6%) des patientes de plus de 47ans. Cette différence est statistiquement significative. La réponse clinique complète dépend de l'âge de la patiente.

Tableau 50 : Réponse clinique en fonction de l'âge (2) dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

	R _C	R _P	Total
≤ 46	17	2	19
> 47	10	9	19
Total	27	11	38
$\chi^2 = 4,61$ $p = 0,031$ Différence significative			

**Figure 23 : Réponse clinique en fonction de l'âge (2)
dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.**



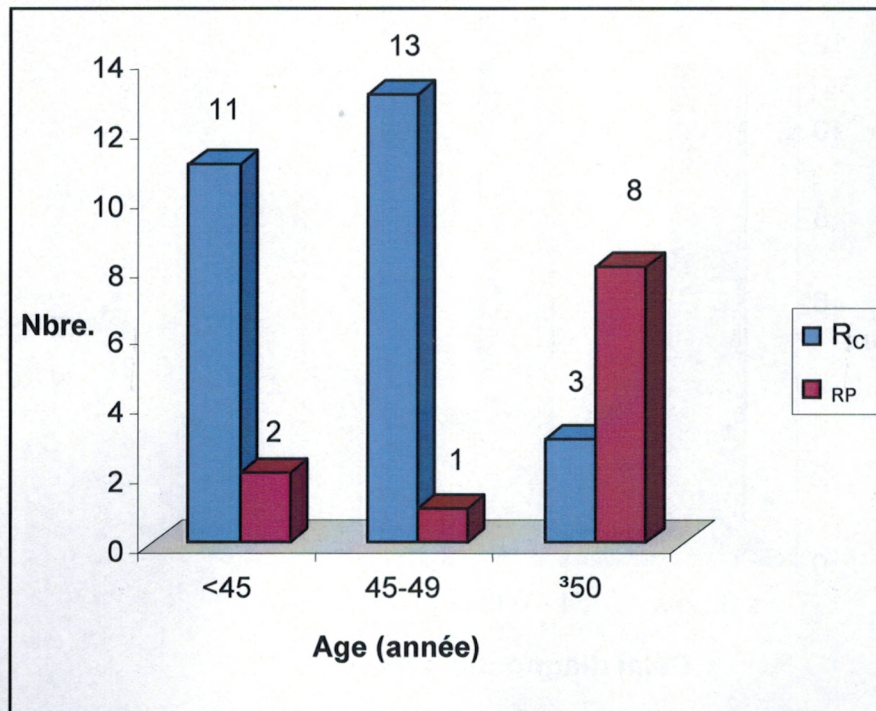
Dans notre échantillon, la réponse a été complète chez 11/13 (84,6%) des patientes de moins 45 ans, 13/14 (93%) des patientes dont l'âge est compris de 45 à 49 ans et 3/11 (27,3%) des patientes de plus de 50 ans.

Cette différence est statistiquement significative pour les tranches d'âge de <45ans, 45 à 49 ans, ≥ 50 ans.

**Tableau 51 : Réponse clinique en fonction des tranches d'âge
dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.**

	R _C	R _P	Total
< 45 (n=14)	11	2	13
45-49 (n=14)	13	1	14
≥ 50 (n=12)	3	8	11
Total	27	11	38
$\chi^2 = 14,65$ $p = 0,00065$ Différence très significative			

Figure 24 : Réponse clinique en fonction des tranches d'âge dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.



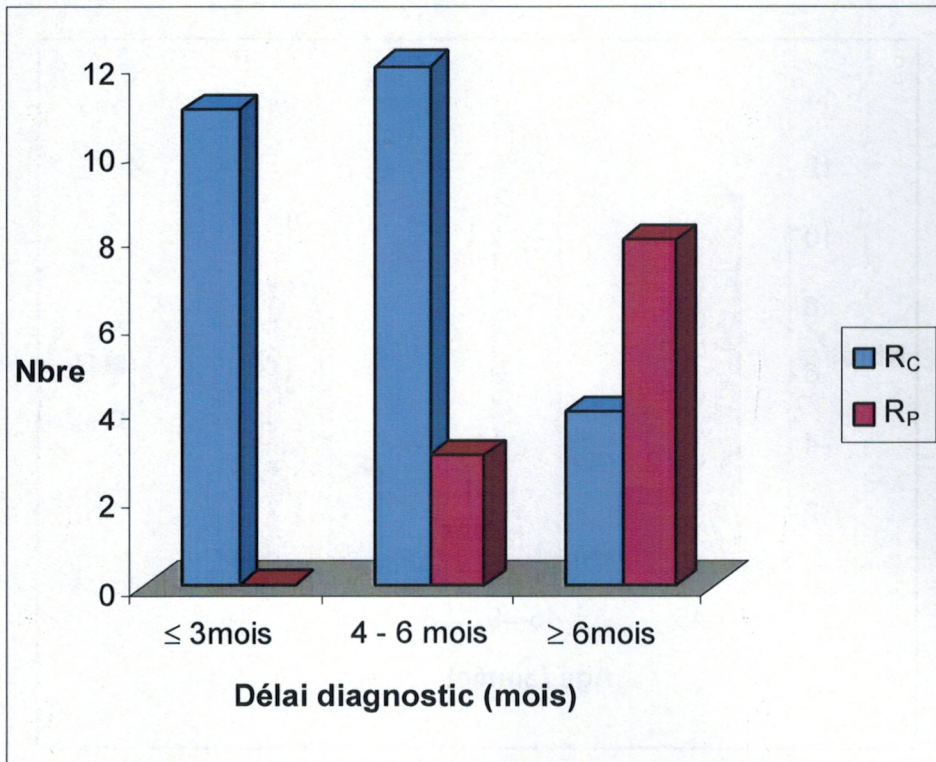
III.4.5. Réponse clinique en fonction du délai de diagnostic

Dans notre série, la réponse a été complète chez 11/11 (100%) des patientes dont le délai diagnostique a été ≤ 3 mois, 12/15 (80%) patientes dont le délai était compris entre 4 et 6 mois et 4/12 patientes dont le délai est supérieur à 6 mois (33%). La réponse clinique en fonction du délai de diagnostic a été significativement différente en fonction du délai de diagnostic (≤ 3 mois, 4 à 6 mois, > 6 mois).

Tableau 52 : Réponse clinique en fonction du délai de diagnostic dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

Délai	R _C	R _P	Total
≤ 3 mois	11	0	11
4 - 6 mois	12	3	15
> 6 mois	4	8	12
Total	27	11	38
$\chi^2 = 13,37$ $p = 0,001$ Différence significative			

Figure 25 : Réponse clinique en fonction du délai diagnostic dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.



III.4.6. Réponse clinique en fonction du statut ménopausique

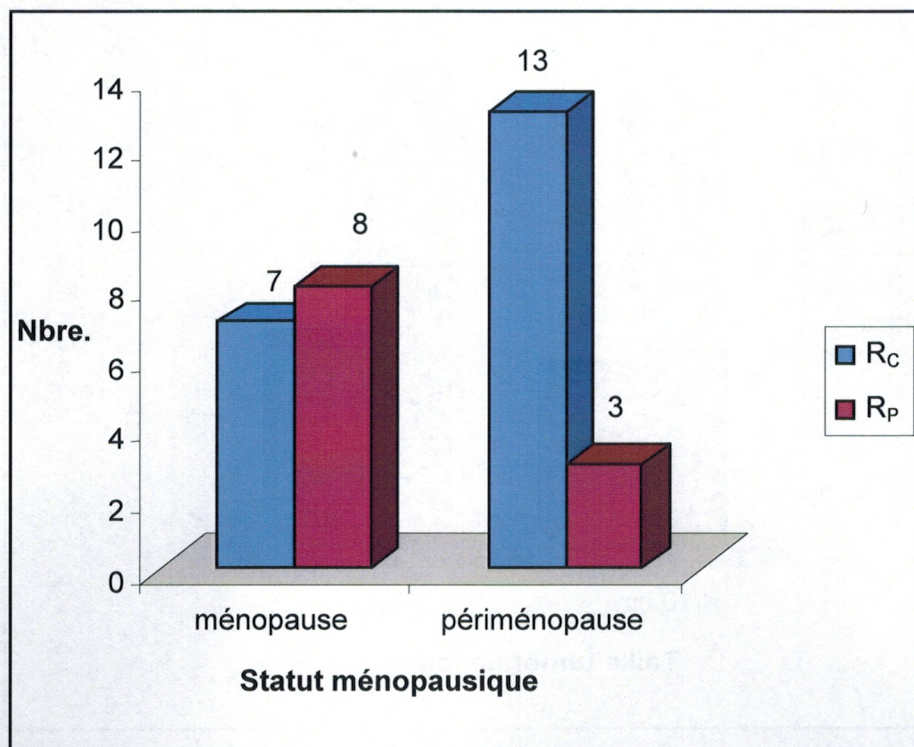
Dans notre étude, la réponse a été complète chez 7/15 des patientes ménopausées (46,66%) et 13/16 des patientes en péri ménopause (81,25%).

La réponse clinique a été statistiquement significative ($p=0.04$) en fonction du statut ménopausique.

Tableau 53 : Réponse en fonction du statut ménopausique dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Statut	R _C	R _P	Total
Ménopause	7	8	15
Péri ménopause	13	3	16
Total	20	11	31
$\chi^2 = 4,04$ $p = 0,04$ Différence significative			

Figure 26 : Réponse clinique en fonction du statut ménopausique dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.



III.4.7. Réponse clinique en fonction de la taille tumorale

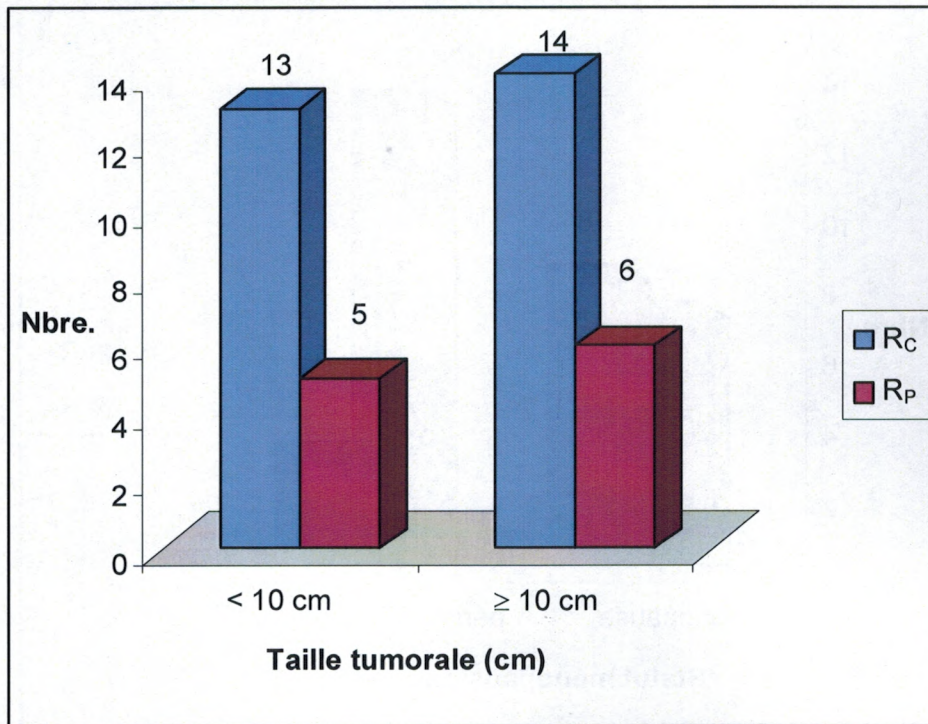
Dans cette série, la réponse a été complète chez 13/18 patientes dont la taille tumorale était < 10 cm (72,22%), et 14/20 patientes dont la taille tumorale est \geq 10 cm (70%).

La réponse clinique n'est pas statistiquement différente en fonction de la taille tumorale. La réponse clinique est indépendante de la taille tumorale (tableau 54 & figure 27).

Tableau 54: Réponse en fonction de la taille tumorale dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen.

Taille tumorale	R _C	R _P	Total
< 10 cm	13	5	18
\geq 10 cm	14	6	20
Total	27	11	38
$\chi^2 = 0,02$ $p = 0,88$ Différence non significative			

Figure 27 : Réponse clinique en fonction de la taille tumorale dans l'étude Docetaxel-Adriamycine-Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHUTlemcen



III.4.8. Analyse des facteurs prédictifs de la réponse clinique complète

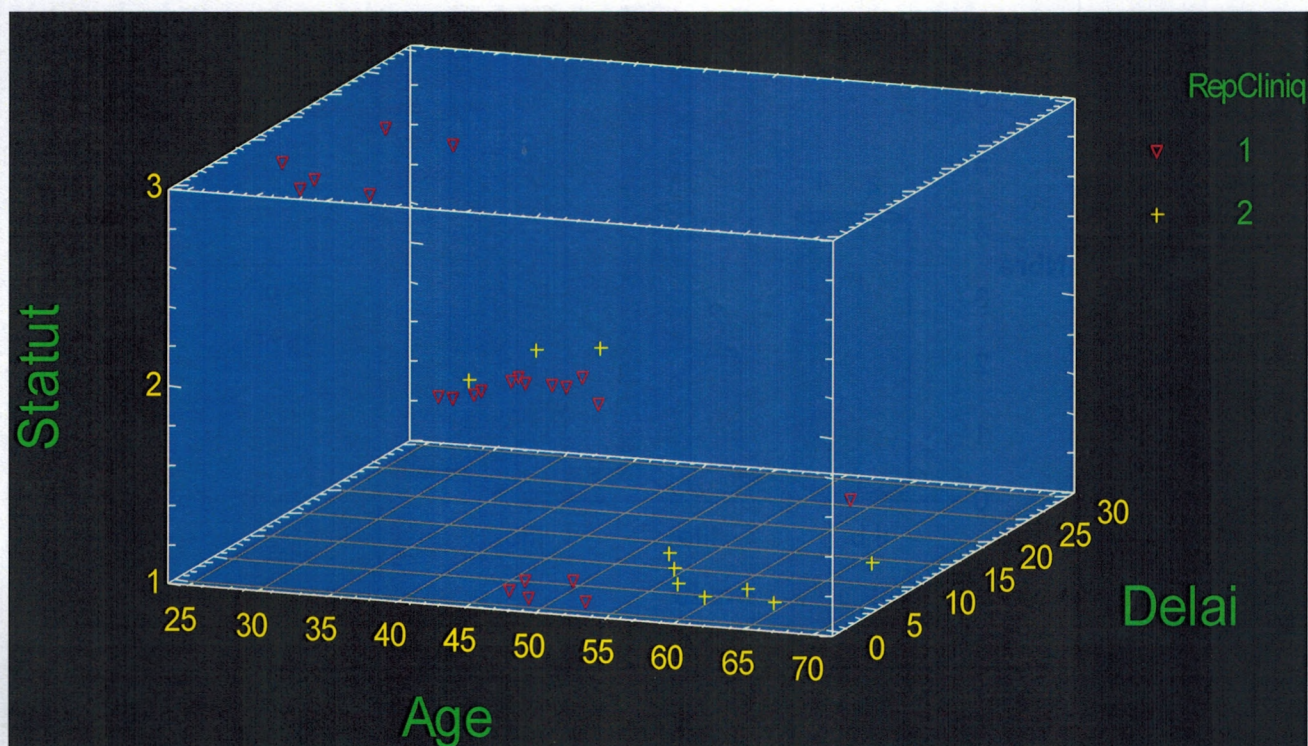
Nous pouvons déduire à partir des résultats précédents que la réponse clinique complète dépend essentiellement de l'âge de la patiente, de son statut ménopausique, du délai de diagnostic et du stade de la maladie. Il en résulte que les patientes âgées de moins de 50 ans, en période de péri ménopause, et dont le délai du diagnostic a été inférieure à 6 mois ont donné un taux de réponse clinique complète relativement élevé.

L'ensemble des facteurs sujets de notre essai, ont été étudié par la méthode de l'analyse des variances (analysis of variance components) à l'aide du logiciel Statgraphics plus. Parmi ces facteurs, seuls l'âge de la patiente, le statut ménopausique, le délai du diagnostic ont donné des corrélations significatives.

Sur cette base, nous avons utilisé la méthode de l'analyse multivariable discriminante, qui nous a permis de mettre en évidence que le taux de réponse clinique complète le plus élevé se trouve chez les patientes âgées entre 40 et 50 ans, en période de péri ménopause pour un délai de diagnostic inférieur ou égal à 6 mois (voir figure 28).

De plus, nous constatons que les femmes jeunes ont plus tendance à répondre cliniquement de manière complète que les femmes âgées de plus de 50 ans.

Figure 28 : corrélation entre l'âge, le délai du diagnostic et le statut ménopausique en fonction de la réponse clinique dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie médicale CHU Tlemcen.



Age (année). Statut ménopausique (1 : ménopausée, 2 : péri ménopause, 3 : femmes en activité génitale). Délai (mois).

III.5. Réponse histologique

III.5.1. Réponse histologique en fonction du stade

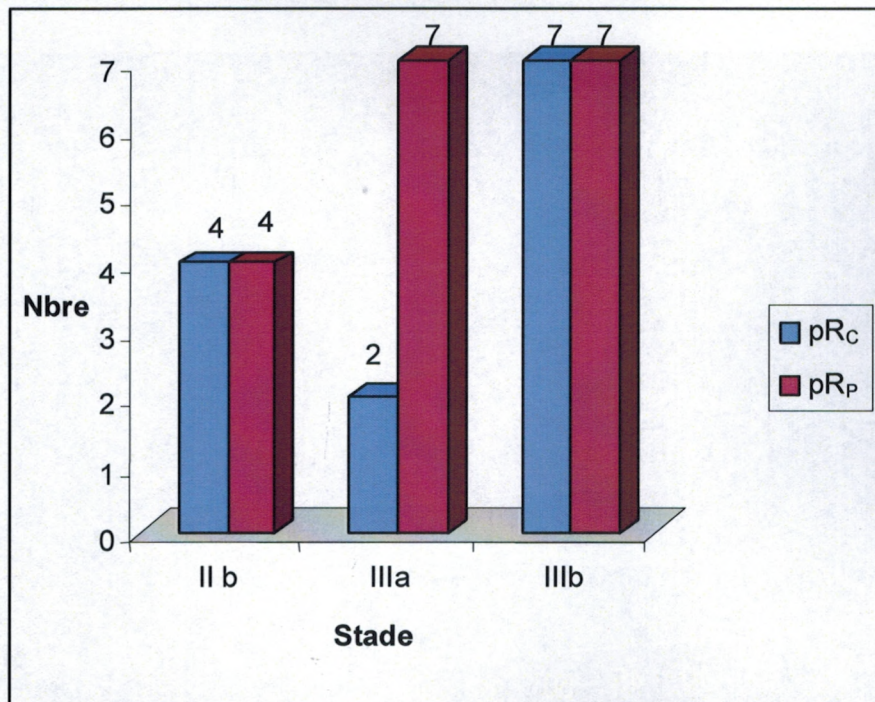
Dans cet échantillon, la réponse histologique a été complète chez 13/31 patientes (42%). Elle a été notée chez 4/8 patientes stade II_b (50%), 2/9 patientes stade III_a (22,2%), et de 7/14 stade III_b (50%).

La réponse histologique dans cette étude n'est pas différente statistiquement ($p=0,36$). Donc la réponse histologique est indépendante du stade de la maladie

Tableau 55 : Réponse histologique en fonction du stade dans l'étude Docetaxel – Adriamycine -Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Stade	pR _C	pR _P	Total
II _b	4	4	8
III _a	2	7	9
III _b	7	7	14
Total	13	18	31
$\chi^2 = 2.02$ $p = 0.36$ Différence non significative			

Figure 28 : Réponse histologique en fonction du stade dans l'étude Docetaxel – Adriamycine -Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



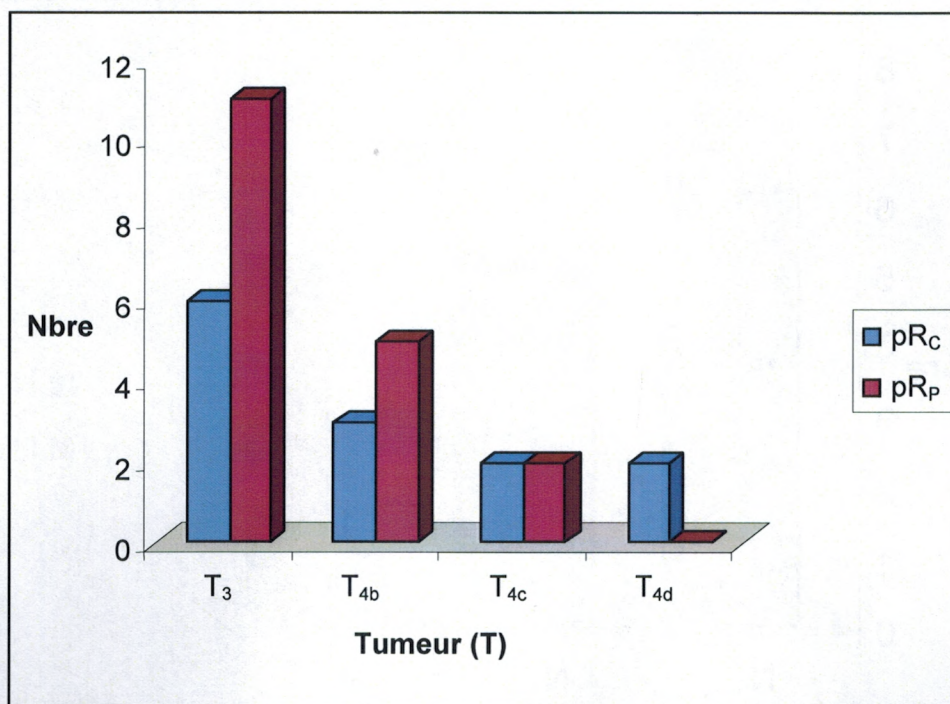
III.5.2. Réponse histologique en fonction du T (Tumeur)

Dans notre série, la réponse histologique a été complète chez 6/18 patientes ayant une tumeur T₃ (33,3%), 3/5 patientes T_{4b} (60%), 2/4 patientes T_{4c} (50%), 2/2 patientes T_{4d} (100%).

Tableau 56 : Réponse histologique en fonction du T dans l'étude Docetaxel – Adriamycine -Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Taille tumorale	pR _C	pR _P	Total
T ₃	6	11	18
T _{4b}	3	5	9
T _{4c}	2	2	4
T _{4d}	2	0	2
Total	13	18	31

Figure 29 : Réponse histologique en fonction du T dans l'étude Docetaxel – Adriamycine -Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



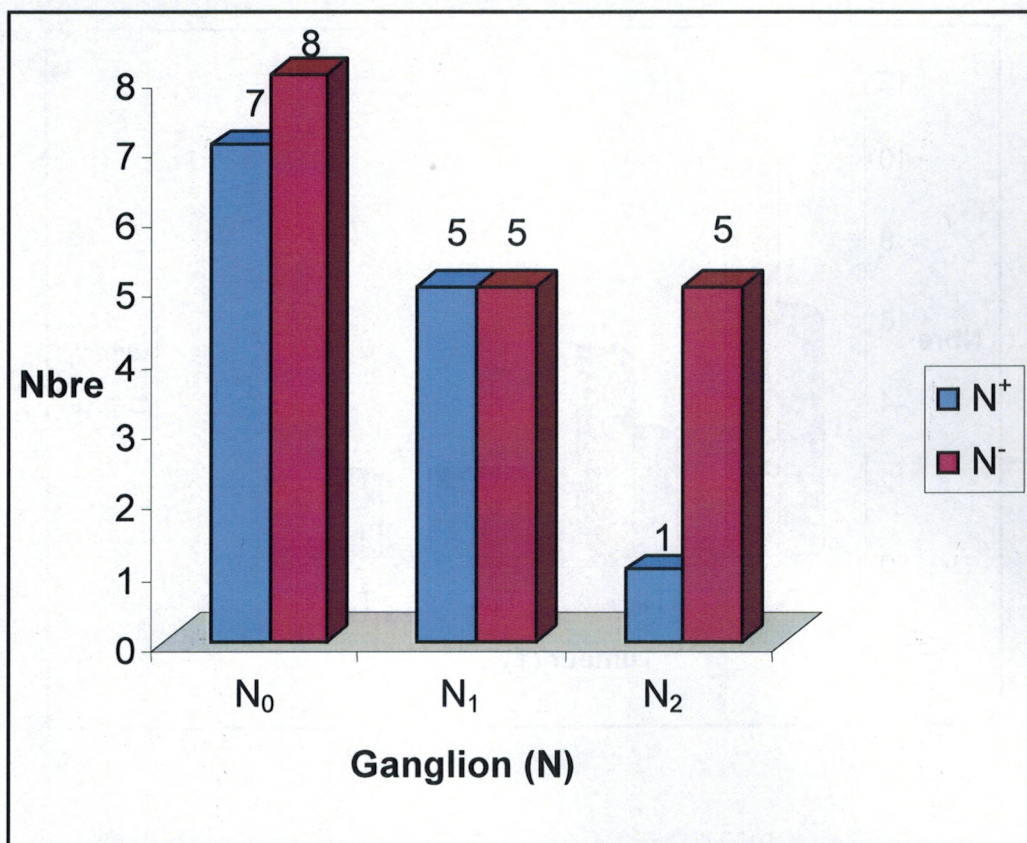
III.5.3. Réponse histologique ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 13 patientes. Il n'existe pas de différence significative entre l'envahissement ganglionnaire histologique et la présence d'adénopathie. La réponse histologique ganglionnaire est indépendante de la présence ou pas d'adénopathie palpable avant le traitement (N).

Tableau 57 : Réponse histologique en fonction de l'envahissement ganglionnaire. dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Node	N ⁺	N ⁻	Total
N ₀	7	8	15
N ₁	5	5	10
N ₂	1	5	6
Total	13	18	31
$\chi^2=1.98$ p = 0.37 Différence non significative			

Figure 30 : Réponse histologique en fonction de l'envahissement ganglionnaire. dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



III.5.4. Réponse histologique en fonction de l'âge

Tableau 58 : Réponse histologique en fonction de l'âge. dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Tranche d'âge	PR _C	PR _P
[25-30]	0	1
[30-35]	2	1
[35-40]	2	0
[40-45]	2	4
[45-50]	4	6
[50-55]	2	1
[55-60]	0	3
[60-65]	0	2
[65-70]	1	0
Total	13	18

Dans notre étude, la réponse histologique complète a été notée chez 8/16 patientes dont l'âge est moins de 46 ans (50%), et 5/12 patients dont l'âge est supérieur à 47ans (41,66%). La réponse histologique n'est pas statistiquement différente chez les patientes ≤ 46 ans, et les patientes âgées de plus de 47 ans.

Figure 31 : Réponse histologique en fonction de l'âge.
dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

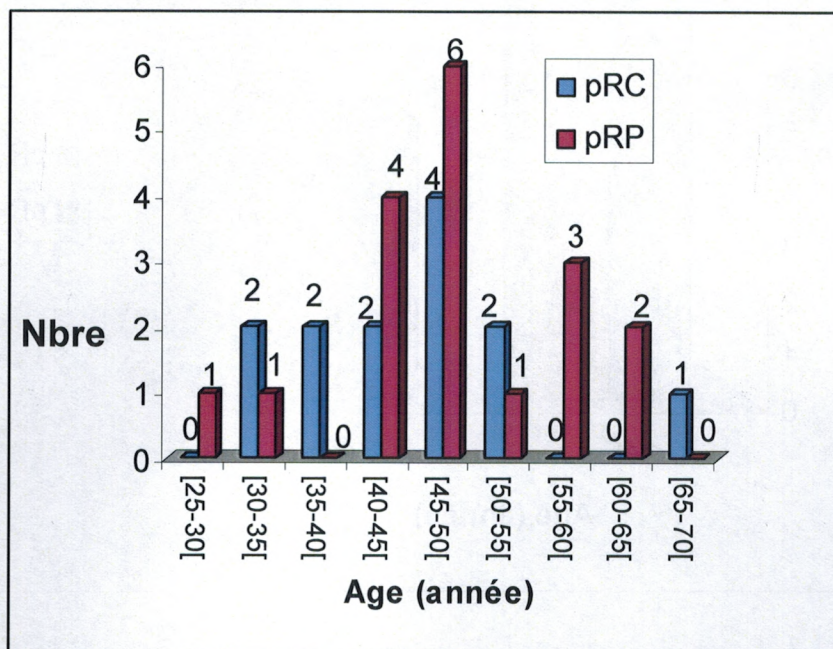
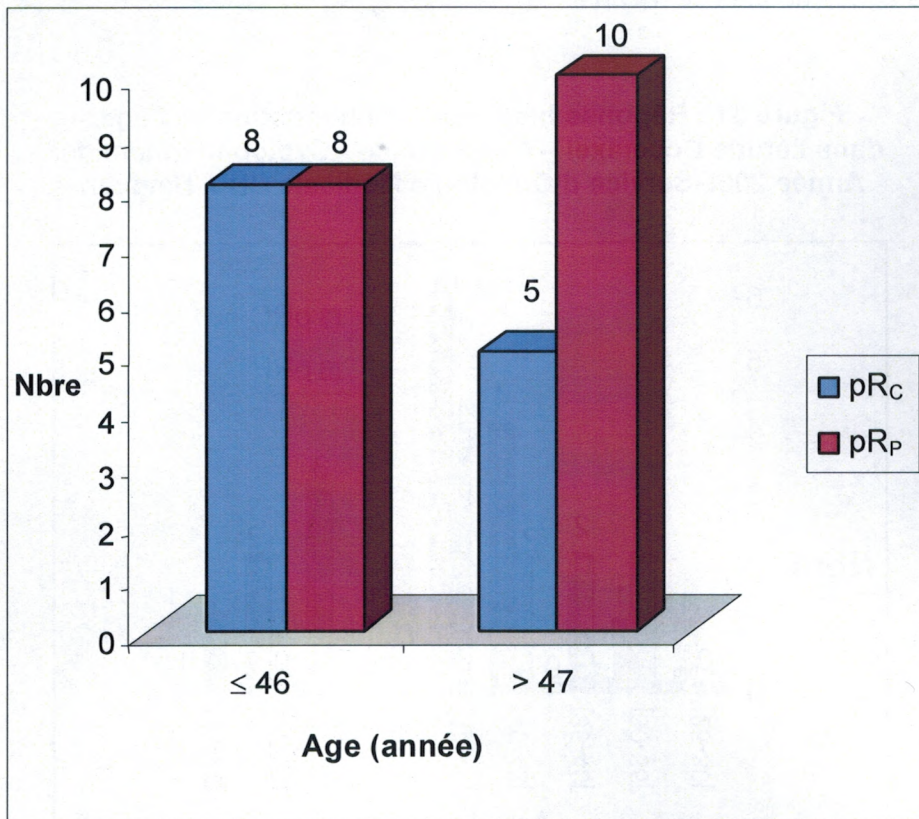


Tableau 59 : Réponse histologique en fonction de l'âge (2).
dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Age	pR _C	pR _P	Total
≤ 46	8	8	16
> 47	5	10	12
Total	13	18	31
$\chi^2 = 0.88$ $p = 0.34$ Différence non significative			

**Figure 32 : Réponse histologique en fonction de l'âge (2).
dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**

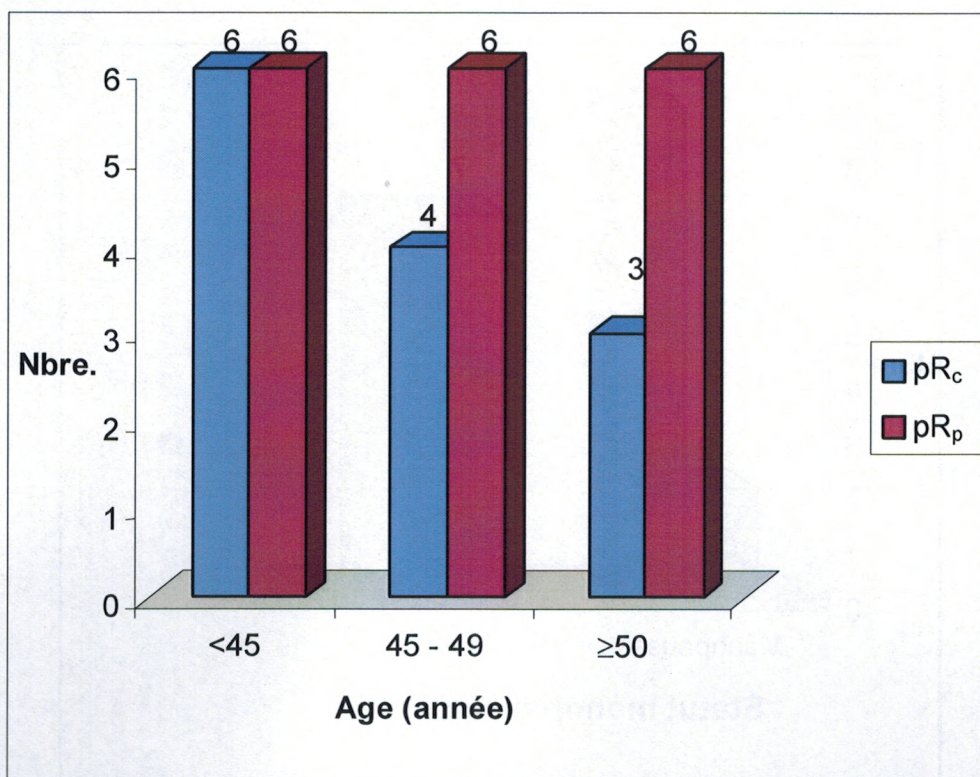


La réponse histologique a été complète chez 6/12 patientes dont l'âge est inférieur à 45 ans (50%), 4/10 patientes dont l'âge est compris entre 45 et 49 ans (40%), 3/9 patientes dont l'âge est supérieur ou égal à 50 ans (33,3%). Cette différence reste non significative pour les tranches d'âge <45 ans, 45 à 49 ans, ≥50 ans. La réponse histologique complète est indépendante de l'âge.

**Tableau 60 : Réponse histologique en fonction des tranches d'âge.
dans l'étude Docetaxel - Adriamycine - Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**

Age	pR _C	pR _P	Total
<45	6	6	12
45 - 49	4	6	10
≥ 50	3	6	9
Total	13	18	31
$\chi^2= 0.61$ $p = 0.73$ Différence non significative			

**Figure 33 : Réponse histologique en fonction des tranches d'âge.
dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide .
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**



III.5.5. Réponse histologique en fonction du statut ménopausique.

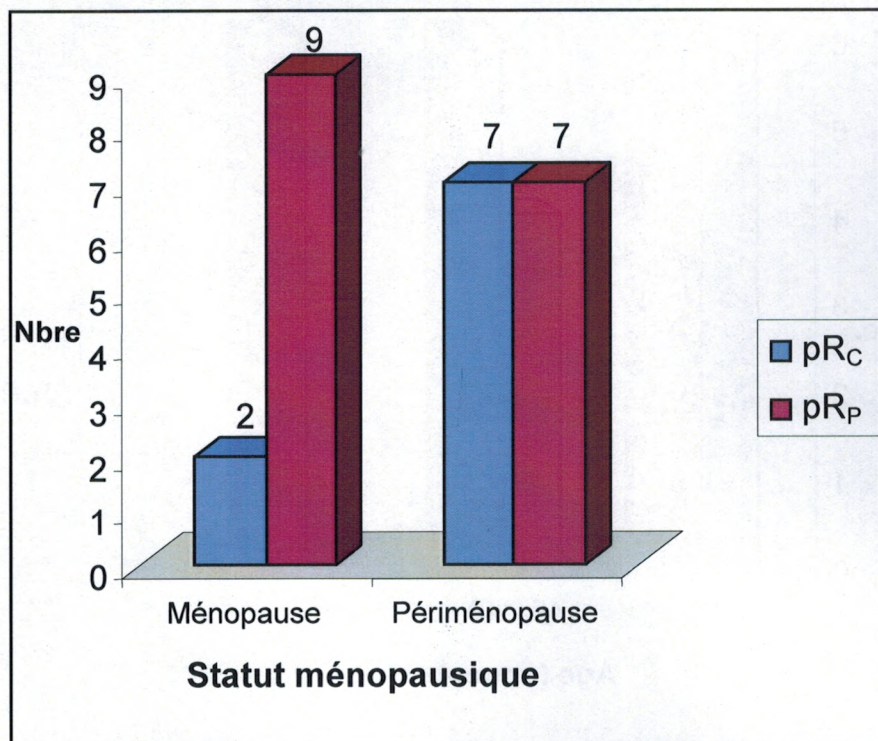
La réponse histologique en fonction du statut ménopausique, a été complète chez 2/11 patientes ménopausées (18%), 7/14 patientes en péri ménopause (50%).

La réponse histologique n'est pas différente statistiquement en fonction du statut ménopausique. Donc la réponse histologique est indépendante du statut ménopausique.

**Tableau 61 : Réponse histologique en fonction du statut ménopausique.
dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**

Statut	PR _c	pR _p	Total
Ménopausée	2	9	11
Périménopausée	7	7	14
Total	9	16	25
$\chi^2 = 1.50$ $p = 0.22$ Différence non significative			

Figure 34 : Réponse histologique en fonction du statut ménopausique. dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



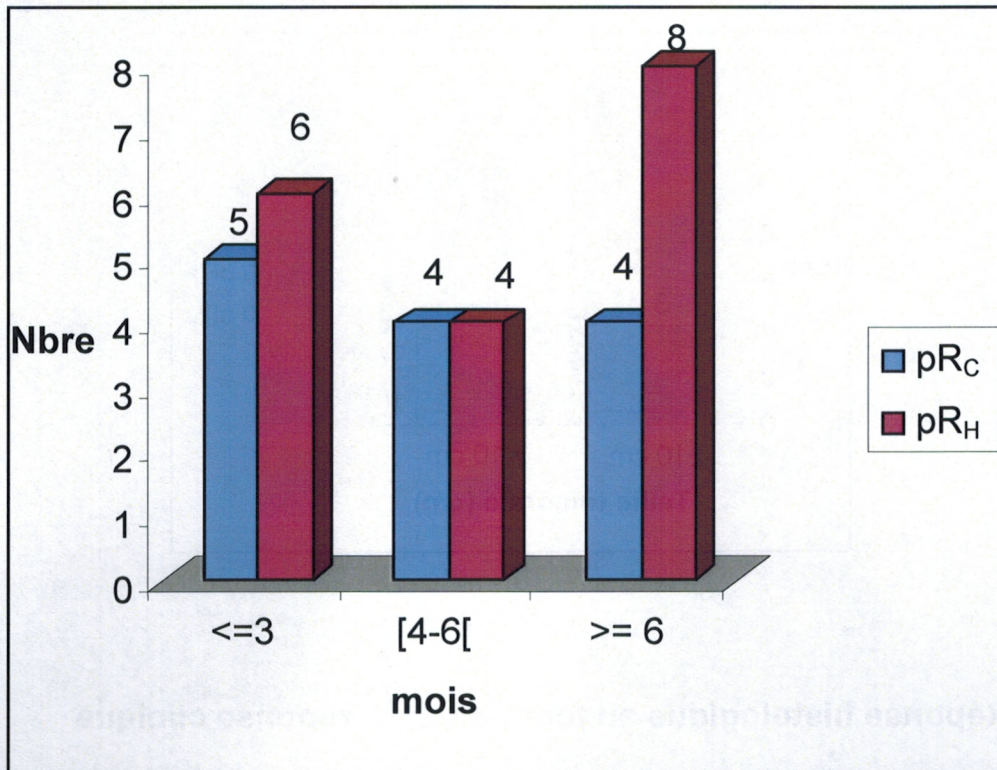
III.5.6. Réponse histologique en fonction du délai de diagnostic

Dans notre série, la réponse histologique a été complète chez 5/11 patientes dont le délai diagnostic a été ≤ 3 mois (45,4%), 4/8 patientes dont le délai de diagnostic est compris entre 4 et 6 mois (50%), 4/12 patientes dont le délai de diagnostic est ≥ 6 mois (33,3%). La réponse histologique est indépendante du délai diagnostic puisque la différence n'est pas significative.

Tableau 62 : Réponse histologique en fonction du délai diagnostic. dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

	pRC	pRP	Total
≤ 3 mois	5	6	11
4 - 6 mois	4	4	8
≥ 6 mois	4	8	12
Total	13	18	31
$\chi^2= 0.63$ $p= 0.73$ Différence non significative			

**Figure 35 : Réponse histologique en fonction du délai de diagnostic.
dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**



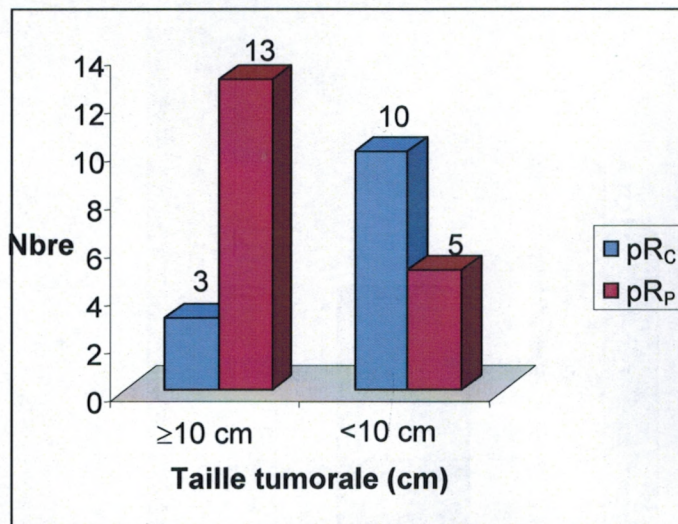
III.5.7. Réponse histologique en fonction de la taille tumorale

Dans notre échantillon, 3/16 des patientes dont la taille tumorale est ≥ 10 cm ont eu une réponse histologique complète, par contre elle a été de 10/15 pour les patientes dont la taille tumorale est < 10 cm. La réponse histologique est différente significativement en fonction de la taille tumorale. Donc la réponse histologique dépend de la taille tumorale clinique.

**Tableau 63 : Réponse histologique en fonction de la taille tumorale.
dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**

Taille tumorale	PR _C	pR _P	Total
≥ 10 cm	3	13	16
< 10 cm	10	5	15
Total	13	18	31
$\chi^2 = 7.30$ p = 0.006 Différence significative			

Figure 36 : Réponse histologique en fonction de la taille tumorale. dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.



III.5.8. Réponse histologique en fonction de la réponse clinique

La réponse histologique complète a été notée chez 11/27 patientes qui ont présenté une réponse clinique complète (41%) et 2/11 patientes qui ont eu une réponse clinique partielle (18%). Aucune différence significative n'a été notée donc la réponse clinique complète n'est pas un facteur prédictif de la réponse histologique complète ($p = 0,36$)

Tableau 64 : Réponse histologique en fonction de la réponse clinique. dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide . Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

	pRC	pRP	Indét	Total
RCC	11	11	5	27
RCP	2	7	2	11
Total	13	18	7	38
$\chi^2=1,04$ $p=0.36$ Différence non significative				

III.5.9. Réponse histologique en fonction de la réponse radiologique

La réponse histologique complète a été notée chez 8/21 patientes qui ont présenté une réponse radiologique complète (38%) et 5/17 des patientes ayant eu une réponse radiologique partielle (29,5%).

La différence n'est pas statistiquement significative. la réponse radiologique complète ne peut pas prédire une réponse histologique complète.

Tableau 65 : Réponse histologique en fonction de la réponse radiologique. dans l'étude Docetaxel – Adriamycine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

	pRC	pRP	Indét	Total
RRC	8	8	5	21
RRP	5	10	2	17
Total	13	18	7	38
$\chi^2=2,23$ p=0.13 Différence non significative				

III.6. Evaluation de la tolérance

Les événements indésirables attribuables au protocole étudié sont consignés dans les tableaux 66,67,68,69. La toxicité est évaluable pour les 40 patientes de cette étude, soit pour les 154 cycles administrés. Cette évaluation a été faite selon les critères de toxicité de l'OMS (annexe 11).

Tableau 66 : Toxicité hématologique Docetaxel- Adriamycine- Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

Toxicité	Grade 1-2	Grade 3-4
Leucopénie	0	0
Neutropénie	3,86	0
Thrombopénie	1,3	0
Anémie	2	0

La toxicité hématologique la plus fréquente est la neutropénie (grade I-II), elle représente 3.86% des cycles. L'anémie ne représente que 2%, une transfusion sanguine a été nécessaire chez deux patientes.

Cependant, le nadir neutropénique est de grade 3 et 4 dans 10 % des cures.

L'incidence des complications neutropéniques (neutropénie fébrile) a été retrouvée chez deux patientes après la quatrième cure (1.95%). L'incidence de l'anémie grade 1-2 est de 12.5%, la thrombopénie grade I-II représente 15%.

**Tableau 67: Toxicité hématologique J10 (NADIR)
dans l'étude Docetaxel- Adriamycine- Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**

Toxicité (%)	G 1-2	G3 G4
Neutropénie	90	10
Neutropénie fébrile	1.95	
Anémie	12,5	0
Thrombopénie	15	0

La toxicité non hématologique attribuable au protocole est représentée sur le tableau 68. Les nausées-vomissements étaient les plus fréquentes, elles étaient de grade 3-4 dans 8.75% des cycles.

La diarrhée principalement de grade 1-2 a été observée dans 45,6% des cas. La stomatite retrouvée dans 3,75 % était de grade 3-4.

L'alopécie a été constante chez toutes nos patientes.

L'asthénie a été décrite chez la majorité des malades soit 72.5%. La myalgie a été signalée chez 48.14%.

La toxicité neurologique a été signalée chez une patiente.

Une allergie a été signalée chez une patiente.

Une rétention hydrique a été signalée chez une patiente à type d'œdème du visage.

Aucunes anomalies biologique (hépatique et rénale) et cardiaque (la fraction d'éjection ventriculaire gauche) n'ont été signalées chez toutes nos patientes après traitement.

**Tableau 68 : Toxicité non hématologique
Docetaxel- Adriamycine- Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**

Toxicité	Grade 1-2	Grade 3-4
Vomissement	75	8,75
Diarrhée	45,6	0
Stomatite	36,8	3,75
Constipation	7,5	0
Réaction d'hypersensibilité	2.5	0
Oedème	2.5	0
Syndrome de rétention hydrique	2.5	0
Alopécie	82,5	17,5
Ongle	10,5	0
Neuropathie	2,5	0

**Tableau 69 : Autres toxicités du protocole
Docétaxel- Adriamycine- Cyclophosphamide.
Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.**

Toxicité (%)	Fréquence (%)
Hypersensibilité au produit	2,6
Asthénie	72,5
Anorexie	62,5
Myalgie	48

III.4. La répartition en fonction de la tumeur (T)

Dans notre échantillon, vingt et une patientes ont une tumeur classable T₃ (52,5%), et dix neuf autres ont une tumeur T₄ soit 47,5%.

Dans son étude, Von Minckwitz a inclus même les cas opérables puisque les tumeurs T₂ sont majoritaires (T₁ : 1,7%, T₂ : 73 %, T₃ : 14%, T₄ : 10,9%).

Dans la série d'Aldina, Les tumeurs T₃ sont majoritaires (67%) alors que les tumeurs T₄ représente 33%.

III.5. La répartition en fonction du stade

Le quart des patientes de notre série sont de stade II_b, 27,5 % III_a et III_b de 47,5%.

Dans sa série, Dr. Kanoun n'a inclus que le stade III_b [104]. Cependant, dans l'étude de Puertolas, 67% des tumeurs incluses sont de stade II, 30% sont de stade III_a et seulement 3% sont de stade III_b [169].

III.6. Facteurs histologiques

L'analyse des facteurs histologiques est difficile en absence d'une biopsie de la tumeur avant l'intervention.

IV. Traitement

Dans notre série, trente huit des quarante patientes ont reçu leur traitement comme défini au protocole, En général, le protocole TAC a été administré à la dose totale et à des intervalles réguliers chez 38 de nos patientes.

Une mastectomie radicale avec curage ganglionnaire a été réalisée chez trente deux patientes en complément d'une chimiothérapie néoadjuvante. Dans notre série, nous ne signalons aucune conservation mammaire par contre le taux de conservation est de 40% dans l'étude de Puertolas [169]. La principale raison est l'absence de repérage du siège de la tumeur avant le début du traitement rendant difficile un acte conservateur surtout après une disparition complète clinique et radiologique

D. DISCUSSION.

Aucun antécédent mammaire (infection - tumeur bénigne) n'a été signalé.

Le cancer du sein familial représente 5 à 10% des cancers du sein [19, 20], il représente 9 dans la série du Dr. Terki, la notion de tumeur maligne du sein dans la famille apparaît chez deux patientes (5%) où le lien de parenté est du premier degré.

III. FACTEURS CLINIQUES

III.1. Délai de prise en charge

Dans le diagnostic du cancer du sein, le principal motif de consultation reste le nodule du sein qui apparaît seul ou associé à d'autres signes.

Le délai diagnostique est un élément subjectif qui revêt une grande importance pour l'évaluation de la vitesse de croissance du cancer. Toutes nos patientes ont consulté à un stade localement avancé. Le délai moyen de diagnostic est de 6.6 mois.

Le délai diagnostique a été ≤ 3 mois chez douze patientes, le stade évolué est dû probablement à l'agressivité de la maladie (croissance rapide) ; mais il dépasse les 4 mois chez 28 patientes, ce délai est assez long du fait de l'accessibilité de la tumeur à l'examen clinique.

Trente patientes ont commencé leur traitement dans les 15 jours qui ont suivi le diagnostic, tandis que les dix autres ne l'ont fait que tardivement.

Les raisons de ce retard sont principalement : l'éloignement, le manque de moyens pour compléter le bilan, la peur, la pratique de la médecine traditionnelle.

III.2. La taille tumorale

Dans notre série la taille moyenne de la tumeur est de 10,6 cm. Elle varie en fonction des études, elle est de 10,4 cm dans la série du Dr. Kanoun [103] et de 4 cm dans l'étude de Von Minckvitz [93, 167].

III.3. Base de diagnostic

Le diagnostic est posé par l'association clinique, mammographie et cytologique (100%).

Le trépied clinique - mammographie - cytologique a été concordant malin chez toutes nos patientes. Le contrôle histologique n'a été réalisé que chez 5 patientes en raison de la difficulté d'accès au bloc opératoire pour de simples biopsies d'où l'intérêt de développer les biopsies au trucut.

La revue de la littérature a été relativement difficile pour deux raisons :

- ✓ la majorité des études sont des études récentes. Elles ne sont pas encore publiées ce qui rend délicat l'interprétation des résultats et n'ont pas un recul assez long,
- ✓ Le concept de cancer localement avancé n'est pas le même puisque dans notre étude ce sont des tumeurs inopérables, alors que dans la majorité des études récentes le cancer du sein localement avancé regroupe même les tumeurs opérables.

I. FREQUENCE DU CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCE

La fréquence du cancer du sein localement avancé varie dans le monde, il est peu fréquent en Europe et aux Etats unis [4, 6], il représente 5 à 7% de la totalité des cancers mammaires. En Tunisie, plus de la moitié soit 52,2% sont des cancers localement avancés [163, 164].

En Algérie, très peu de données relatives aux stades de diagnostic du cancer du sein sont publiées. Selon une étude multicentrique réalisée au niveau des différents services d'Oncologie Médicale, le cancer du sein localement avancé représente 75,84% des tumeurs du sein traitées [165].

Il représente 22,2% de l'ensemble des cancers du sein traités durant l'année 2005 au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen.

L'une des explications de cette variation de fréquence entre les pays est due principalement à l'absence de programme de dépistage qui permet un diagnostic à des stades précoces.

Au niveau des différents services d'Oncologie Médicale, la fréquence est élevée ceci peut être expliqué par l'orientation de ces cas au niveau de ces services.

II. ETUDE DESCRIPTIVE

II.1. Répartition en fonction de l'âge

Dans notre série, l'âge moyen au diagnostic des quarante patientes traitées pour cancers du sein localement avancés est de 46 ans avec des extrêmes de 28 à 66 ans ce qui correspond à l'âge moyen au diagnostic des différents registres algériens [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Cependant, l'âge moyen au diagnostic est inférieur de dix ans celui des pays occidentaux [4, 6].

Il est proche de l'âge moyen dans la série du Dr.kanoun qui est de 45 ans [103], et de la série du Dr. Puertolas de 48 ans [169], de 50 ans dans l'étude de Von Minckwitz [168] et de 53 ans dans l'étude d'Alidina [167].

II.2. Facteurs socioéconomiques

Les femmes que nous avons traitées sont des femmes citadines à 50% et les 50% restant, viennent d'un milieu rural avec un niveau d'instruction nul ou bas (88%), tandis que le niveau supérieur n'existe pas. La majeure partie de ces patientes sont des femmes au foyer (95%). Ces résultats rejoignent ceux trouvés par Dr. Hannoun [165], Dr. Bessaih [166], Dr. Terki [13] mais différent de ceux de la femme occidentale qui est plutôt d'un milieu urbain de niveau socioéconomique élevé [19, 20].

Le célibat et l'âge au premier mariage tardif constitue des facteurs de risque du cancer du sein. Dans notre série, la quasi totalité des patientes sont mariées (33/40), l'âge au mariage est compris entre 18 à 30 ans, la notion de mariage tardif n'a été retrouvée que chez deux patientes. L'âge moyen au premier mariage est de 19,7 ans, ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la série du Dr. Terki [13].

Dans la littérature, la nulliparité et l'âge tardif à la première grossesse multiplient le risque de cancer. Dans notre série, vingt neuf patientes sont des multipares, l'âge tardif à la première grossesse n'a été retrouvé que chez deux femmes. La nulliparité a été signalée chez onze patientes (27,5%) alors qu'elle ne représente que 6% dans la série du Dr. Terki [13].

II.3. Facteur hormonal

Dans notre série, il y a autant de femmes ménopausées (16) soit 40% que de femmes en périménopause (16), seules huit femmes sont en activité ovarienne soit 20%. L'âge moyen à la ménopause est égal à 48 ans. La ménopause précoce facteur protecteur contre le cancer du sein est retrouvée chez huit patientes (20%). La ménopause tardive : facteur promoteur de cancer du sein n'a été retrouvée que chez deux femmes soit 5%. Le reste des patientes ont eu une ménopause à un âge normal.

Les femmes en périménopause représente 45% dans la série de Von Minckvitz et Alidina [167, 168] et 67% dans l'étude du Dr. Kanoun [103] seulement dans cette étude, les femmes en activité ovarienne et en périménopause ont été considérées comme en activité ovarienne.

En théorie, l'obésité est un facteur de risque dans la survenue de cancer sein et tout particulièrement chez la femme ménopausée. Dans cette étude, elle est retrouvée chez plus de la moitié des patientes (52,5%). Le poids moyen est de 70 kg. Une différence est notée avec les résultats du Dr. Terki où l'obésité n'est retrouvée que chez 20% des patientes. Seulement, dans cette étude, l'indice de masse corporelle n'a pas été étudié.

L'allaitement pourrait avoir un rôle protecteur si la durée moyenne est longue, vingt quatre des vingt neuf patientes qui ont eu des enfants, ont allaités leurs enfants. Le nombre moyen d'enfants allaités au sein est de 4, la durée moyenne d'allaitement est de 4,5 mois ; elle est très courte par rapport à celle décrite en théorie.

V. Discussion de l'association Docetaxel - Doxorubicine - Cyclophosphamide.

Les résultats du cancer du sein localement avancé traité par chirurgie seule sont décevants, la radiothérapie lorsqu'elle est possible est responsable de complications importantes. La survie à 5 ans des cancers localement avancés est de 25 à 40% et de 5% pour les cancers inflammatoires [40].

Le mauvais pronostic de ces cancers explique que l'on ne puisse pas se satisfaire d'un traitement radio-chirurgical, et comme la raison essentielle des échecs du traitement est la micro diffusion métastatique, le traitement général est justifié en première intention

Les premiers résultats encourageants de la chimiothérapie ont été observés dans les années soixante dix. Divers travaux rapportent des résultats optimistes de la chimiothérapie associés au traitement locorégional dans le cancer du sein est plus particulièrement dans le cancer du sein inflammatoire.

Pour la majorité des auteurs, la chimiothérapie néoadjuvante permet une réponse de l'ordre de 60 à 80%. Le taux de réponse clinique complète est de 10 à 15% dans la majorité des études, alors que le taux de réponse histologique complet ne dépasse pas les 10% [171, 172, 173]. De plus, la survie globale et la survie sans récurrence sont significativement supérieur en cas de réponse complète clinique [83, 84] ou histologique [78].

L'ensemble des études de la littérature concorde pour reconnaître le rôle de la chimiothérapie première dans le cancer du sein localement avancé pour le contrôle local et le traitement de la maladie micro métastatique et vérifier la chimiosensibilité de la tumeur envers ce traitement.

Le protocole que nous avons adopté comporte l'association de trois antimétabolites les plus actifs dans le cancer du sein suivi d'un traitement locorégional radio chirurgical en cas de réponse favorable au traitement.

Le but de ce traitement est de faire régresser la tumeur, de rendre plus mobile les tumeurs fixées, de faire disparaître les signes inflammatoires dans un délai court.

Nos résultats seront comparés à ceux des principales études de phase II (voir tableau 70).

Parmi les trente huit malades évalués, vingt sept patientes ont eu une réponse clinique complète soit 67,5%, les onze autres ont eu une réponse partielle

Dans la littérature, il a été difficile de comparer la taille des lésions mammaires et le stade à ceux de notre série puisque la majorité des lésions de nos malades dépassaient 10 cm de diamètre, accompagnées d'anomalie cutanée (ulcère, signes inflammatoires), fixation au plan profond contrairement à la majorité des études qui ont inclus des tumeurs opérables (T₁, T₂, T₃) [93, 167].

Dans notre étude, le taux de réponse objective est de 95%, il apparaît supérieur au taux de réponse des premières études de chimiothérapie première qui varie de 60 à 80% [75, 171, 172, 173], le taux de réponse de l'association Docetaxel-Doxorubicine (AT) est de 75% dans l'étude du Dr. Kanoun [103]. Le taux de réponse objective dans l'association Docetaxel-Doxorubicine-Cyclophosphamide (TAC) est de 88% dans l'étude de Von Minckwitz [167], de 91% dans la série de Puertolas [169] et 94% dans l'étude d'Alidina [168].

Dans notre série, le taux de réponse clinique complète est de 67,5% , il est de 10 à 15% dans les premières études [75, 171, 172, 173] il est passé à 21 et 29% pour l'association AT [103, 93], est de 50,5% pour l'association TAC [167].

L'examen anatomo-pathologique de la mastectomie n'a pas identifié de tumeur chez huit malades soit 20%, chez cinq autres (12,5%) un carcinome in situ a été retrouvé. Le résidu macroscopique médian est de 16 mm.

La définition de la réponse histologique varie selon les séries, certaines d'entre elles considèrent l'absence de composante invasive comme une réponse histologique complète [79], alors que d'autres ajoutent même la présence de carcinome in situ [114]. Actuellement, il n'existe aucun standard de cette définition. Dans notre étude, l'absence de composante invasive ou présence de composante in situ constituent la réponse histologique complète.

Le taux de réponse histologique complète est de 32,5% (ou 20% sans composante in situ).

Le taux de réponse histologique des premières études ne dépassait pas 10%, depuis l'introduction du Docetaxel en monochimiothérapie dans la chimiothérapie néoadjuvante les taux de réponse histologiques ont augmenté pour atteindre 10 à 16% [89, 90] alors qu'il ne dépasse pas 20% dans l'association AT [93, 103]. L'association TAC a permis d'augmenter le taux de réponse histologique, ainsi dans l'étude de Von Minckwitz, l'association TAC a donné un taux de réponse histologique de 22,5% [167], ce taux est de 18% dans l'étude de Puertolas [169] et de 27% dans l'étude d'Alidina [168].

L'étude des facteurs prédictifs de la réponse complète en analyse bivariée ou multivariée a été réalisée en fonction de l'âge, le statut ménopausique, délai diagnostique, du stade en fonction du T(tumeur) etc. L'analyse de ces facteurs a permis de confirmer les résultats de la littérature, ainsi, le taux de réponse clinique complète était meilleur chez les patientes de moins de cinquante ans et en période de pérимénopause.

Cependant, l'analyse de la réponse histologique avec les mêmes facteurs ne retrouve aucune différence par rapport à l'âge, au stade de la maladie, au statut ménopausique, au délai diagnostique.

Tableau 70 : Résultats de la chimiothérapie néoadjuvante.

Etude	N	Age (année)	Tumeur (%)	Taille tumorale moyenne (cm)	TRT néoadjuvant	RO (%)	RC (%)	PRC (%)
Bonadonna [75]	536	-	LABC		FAC, FEC,* CMF	76	16	3
Von Minckwitz [104]	250		T ≥ 3 cm		A 50 T 75 2 semaines x 4 ± Tamoxifène		29	12
Kanoun [103]	29	45	III _b	10,4	A (50) T (75) x 4 3 semaines x 3 à 6	75	21,6	16
Von Minckwitz Gepartrio [167]	280	50	II _a 1.7 II _b 7.3 III _a 14.4 III _b 10.9	4	T(75)A(50)C(500) 3 semaines x 6	88,4	50,4	22,9
Alidina [168]	30	48	T ₃ 67 T ₄ 33	-	T(75)A(50)C(500) 3 semaines x 3 à 6	94	-	27
Puertolas [169]	33	53	II _a 36.4 II _b 30.3 III _a 30.3 III _b 3	-	T(75)A(50)C(500) 3 semaines x 3 à 6	91	27,7	18
Notre série	40	46	II _b 25 III _a 27.5 III _b 47,5	10,6	T(75)A(50)C(500) 3 semaines x 4	95	67,5	32,5

La seule différence a été notée par rapport à la taille tumorale. Aussi plus la taille tumorale est petite plus la réponse histologique est complète. Ces résultats rejoignent ceux retrouvés dans la littérature [75].

L'analyse de la réponse histologique complète en fonction de la réponse clinique et radiologique a permis de confirmer que la réponse complète qu'elle soit clinique ou radiologique ne peut en aucun cas prédire l'absence de cellules tumorales viables. A cet effet, le contrôle histologique est nécessaire même en cas de réponse clinique complète.

Dans notre série quatre patientes après réponse complète clinique et radiologique ont refusé toute intervention chirurgicale qu'elle soit radicale ou conservatrice. A cet effet, une radiothérapie complémentaire leur ont été proposée.

Tableau 71 : Toxicité (grade 3 - grade 4) dans les différentes études de l'association Docetaxel - Doxorubicine - Cyclophosphamide. Année 2005 Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen.

(%)	Von Minkwitz Gepartrio [167]	ALIDINA et col. [168]	PUERTOLAS et col. [169]	Notre série
Neutropénie				10
Neutropénie fébrile	13.5	20	30	-
Anémie	1.6	-	-	-
Thrombopénie	2	-	-	-
Neutropénie	70.2	-	-	-
Nausée- vomissement	8	6	-	8.75
Stomatite	22.9	33	18	3.75
Diarrhée	4.8			-
Asthénie	17.1	12	13.3	72.5
Alopécie	98.8	100	-	17.5
Allergie	0.1	-	-	2.56
Oedème	3.6	-	-	-

Dans notre série, la principale toxicité hématologique grade 3-4 a été la neutropénie (à J 10 de la cure) pour éviter toute neutropénie fébrile des mesures préventives même à domicile ont été préconisées à savoir un isolement des malades, une surveillance stricte de la température, une antibiothérapie à large spectre systématique était débutée à la moindre élévation de la température, devant toute élévation de la température. L'utilisation des facteurs de croissance était préconisée si une fièvre de plus de 38°. Une neutropénie fébrile (grade I-II) a été retrouvée chez deux patientes après la quatrième cure.

La neutropénie fébrile représente a été signalée chez quatre patientes pour l'association AT dans la série du Dr. Kanoun [103], elle varie de 13 à 30% en fonction des séries [167, 168, 169]. Cette différence peut s'expliquer en partie, par les mesures préventives que nous avons préconisé et aussi par l'utilisation de facteurs de croissance.

La toxicité non hématologique est dominée par la toxicité digestive principalement à type de vomissements G 3-4, dans notre série, ils représentent 8.75%. Ces résultats sont proches de ceux de l'étude de Von Minckwitz (8%) [167] et d'Alidina (6%) [168].

La stomatite grade 3-4 a été retrouvée dans 3.75% des cycles de notre série, elle représente 6% dans l'étude Nabbohtz [68]. Seulement, elle est plus fréquente dans l'étude d'Alidina [168], Von Minckvitz [167] et Puertolas [169] où elle représente 18 à 30%.

L'asthénie a été signalée chez la majorité des patientes surtout entre le 10^{ème} et le 15^{ème} jours suivant la cure. Elle a été observée chez 80% des patients [68].

Une allergie a aussi été observée chez une patiente durant l'administration de la cure malgré la prémédication par corticothérapie. Elle représente 2,5% dans notre étude. Von minckwitz signale cette réaction dans 0,1% des cas. Cependant, dans les différentes études de Puertolas et Alidina elle n'est pas retrouvée

Une patiente est décédée soudainement après trois semaines de sa première cure de cause inconnue. Von Minckwitz a signalée aussi dans sa série le décès d'une patiente [167].

- [17] - P. Cappelaere. Epidémiologie descriptive et analytique des cancers du sein. Polycopié de Sénologie. Diplôme universitaire de Sénologie. Centre Oscar Lambret. Université de Droit et de la santé Lille II 1995-1996.
- [18] - A. Brémond. Epidémiologie. Maladies du sein, Masson, pp. 34-41.
- [19] - B. Hulka , A. Stark. Breast cancer : cause and prevention. Lancet 1995; volume 346; pp. 883- 886.
- [20] - K. Pherson, C. Steel . Breast cancer – Epidemiology, risk factors and genetics. British Medical Journal ; volume 309 ; pp. 1003-1006.
- [21] - L. Mauriac, E. Luporsi, B. Cutuli, et col. Standard Option et recommandation (2001). Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Ed. Cancer du sein infiltrants non métastatique (2 édition). Paris John Libbey Eurotext.
- [22] - C. Mathelin – B. Gairad et col. Examen clinique du cancer du sein. Encyclopédie Médicale et Chirurgicale ; 865.C10.1997.11P.
- [23] - M. Durand, F. Bonichon, et col. Bilan pré thérapeutique des cancers du sein. Bremond ed.Paris 1982.
- [24] - TNM. Classification des tumeurs malignes. 6^{ème} édition, 2003. Union International Comittee Cancer : 145-156.
- [25] - P. Valagussa, M. Zambetti et col. T_{3b} –T₄ breast cancer factor affecting results in combined modality treatment. Clin exp metastasis - 1983; 1:191-202 (Medline).
- [26] - J. Bonneterre . Facteurs pronostiques . Polycopié de Sénologie. Diplôme universitaire de Sénologie. Centre Oscar Lambret. Université de Droit et de la santé Lille II 1995 – 1996.
- [27] - P. Fumoleau . Facteurs pronostiques, cliniques et biologiques dans le cancer du sein. XI^{ème} cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. Institut Gustave Roussy.1996.
- [28] - I. Treilleux, A. Brémond. Facteurs de pronostic. Maladies du sein. Edition Masson ISBN 2004. pp. 86-87.
- [29] - J.M. Ferrero et M. Namer. Cancer du sein. Cancers : évaluation, traitement et surveillance. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997. Document Medespace – 1999.
- [30] - C.D. Haagensen. Diseases of the breast. 2nd Ed. Philadelphia. 1971.
- [31] - C.L. Carter, C. Allen, D.E. Heusson. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer.Jan 1; 63 (1) : 181 – 7.
- [32] - L.M. Toonkeel, I. Fix. Locally advanced breast carcinoma, results with combined regional therapy. Radiat Oncology. Biol Physi 1986. Sep; 12 (9) :1583.

E. CONCLUSIONS.

- [1] - E. Hermand (1995), Histologie du sein normal, Polycopié de Sénologie, Centre Oscar Lambret / Université de Droit et de la santé de Lille, Lille II, France, pp.300.
- [2] - C. Fontaine. Embryologie et anatomie de la glande mammaire. Polycopié de Sénologie. Diplôme universitaire de Sénologie. Centre Oscar Lambret. Université de Droit et de la santé Lille II. 1995-1996.
- [3]- P. Cappelaere. Epidémiologie descriptive dans le cancer du sein. Polycopié de Sénologie . Diplôme universitaire de Sénologie 1995-1996. Centre Oscar Lambret – Université du Droit et de la santé Lille II.
- [4] - A. Jemal , R.Siegel et col. Cancers Statistics 2006. C.A Cancer Journal Clinical 2006 ; 56 :106 – 130.
- [5] - Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 2000- 2003.
- [6]- J. Estève. Epidémiologie des cancers du sein. Données françaises. Nouvelles techniques, Nouvelles thérapeutiques : nouvelles stratégies. XXV^{èmes} Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Nice 17-19 septembre 2003.
- [7] - J. Rouesse, G.A. Contesso « Le praticien face au cancer du sein » 1997.
- [8]- K. Bouzid. II^{ème} Journée d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Central de l'Armée. 23 avril 2003 Alger. Communication orale.
- [9] - M. Hamdi Cherif, N. Sekfali et col. Données d'incidence et de survie du registre du cancer de Sétif. 1990 –1997.
- [10] - Registre des tumeurs Alger. Institut national de la Santé Publique. Année 2004.
- [11] - L. Mokhtari, N. Midoun, et col. Registre du cancer d'Oran .Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive Centre hospitalo-universitaire d'Oran.12^{ème}rapport,Octobre 2004. Résultats : Année 2003.
- [12] - K. Meguenni. Registre des cancers de la wilaya de Tlemcen. Approche étiologique et perspectives). Etude rétrospective, année 1994-1996.Thèse de doctorat en Sciences Médicales.
- [13] - K. Terki. Cancer du sein de la femme dans la wilaya de Tlemcen. Thèse de doctorat en Sciences médicales . Université de Tlemcen . Année 2003.
- [14] - K. Meguenni et col. Les données du registre de cancer. Fréquence et incidence des cancers. Année 1999-2001.
- [15] - K. Meguenni et col. Rapport annuel du registre de cancer de Tlemcen « 2002 ». Communication orale.
- [16] - K. Meguenni et col. Rapport annuel du registre de cancer de Tlemcen « 2003 ». Communication orale.

Le cancer du sein pose un problème majeur de santé publique. Le cancer du sein occupe la première place des cancers en incidence et en mortalité.

Le cancer du sein localement avancé constitue une entité clinique du cancer du sein. Sa fréquence varie d'un pays à un autre. En Algérie, ce type de cancer est relativement fréquent, par contre sa fréquence est basse dans les pays occidentaux.

Les résultats du traitement du cancer du sein localement avancé par chirurgie, radiothérapie ou les deux associées étaient décevants.

La chimiothérapie néoadjuvante a permis d'assurer le contrôle local, sans améliorer la survie globale et la survie sans récurrence par rapport à la chimiothérapie adjuvante.

L'introduction du Docetaxel dans la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein opérable en association avec les anthracyclines (combiné ou séquentiel) a permis d'améliorer les résultats.

Les résultats de notre étude prospective menée au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen a évalué l'association Docetaxel, Doxorubicine, Cyclophosphamide (TAC) chez les patientes présentant un cancer du sein localement avancé stade II_b - III_a - III_b inopérable. Quarante patientes ont été incluses dans cette étude.

L'âge moyen de diagnostic est de 46.7 ans avec 40% des patientes en péri ménopause. Les tumeurs sont diagnostiquées à un stade localement avancé avec 25% des patientes en stade II_b, 27,5% stade III_a et 47,5% stade III_b. Le délai de diagnostic moyen est de 6,6 mois et l'ensemble des patientes avaient un statut de performance ≤ 1 .

Après quatre cures de chimiothérapie première selon le protocole TAC, 38 patientes des 40 incluses ont été évaluables sur les plans clinique et radiologique. Le taux de réponse objective est de 95% avec une réponse clinique complète de 67,5%. Parmi les trente et une patientes opérées, 32,5% ont présenté une réponse histologique complète.

L'analyse univariée en fonction de l'âge, du statut ménopausique, de la taille tumorale, du stade, du délai diagnostic par rapport à la réponse clinique après une chimiothérapie première a été étudiée. Une différence significative a été notée pour les femmes de moins de 50 ans par rapport aux femmes de plus de 50 ans ainsi que les femmes en péri ménopauses relativement aux femmes ménopausées.

Une analyse de la réponse histologique a été réalisée, seulement aucune différence n'a été retrouvée ni en fonction de l'âge, ni en fonction du statut ménopausique, ni en fonction du délai de diagnostic. Cette analyse doit se faire en fonction des caractéristiques histologiques de la tumeur.

La toxicité a été évaluée chez nos quarante patientes soit après 154 cycles administrés. Les principaux événements indésirables de grade 3 et 4 attribués au protocole étudié sont la neutropénie (10%), vomissements (8,75%), stomatite (3,75%). L'alopécie a été notée chez toutes nos patientes après traitement. De plus, l'asthénie a été signalée chez la majorité des

F. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

malades. Une réaction d'hypersensibilité au produit a été signalée chez une patiente malgré la prémédication motivant le changement de traitement.

L'association Docetaxel - Doxorubicine - Cyclophosphamide, a montré une grande efficacité sur le plan de la réponse clinique avec une toxicité acceptable, ce qui nous permet d'opérer des patientes qui étaient d'emblée inopérable.

Cependant, ces résultats doivent être confirmés par une large étude randomisée comparant l'association Docetaxel - Doxorubicine - Cyclophosphamide, au bras standard avec étude de la survie à long terme.

L'étude que nous avons entreprise nous permet enfin de proposer les recommandations et les perspectives suivantes concernant la chimiothérapie première :

1. En ce qui concerne le diagnostic :

En absence de programme de dépistage dans notre pays, la sensibilisation des femmes algériennes a une importance capitale .

2. En ce qui concerne le traitement :

Les premiers protocoles utilisés en chimiothérapie première ne sont pas proposés suite à de larges études cliniques randomisées. Seulement, ils sont devenus des traitements standards puisque les cancers du sein localement avancés ne pouvaient pas être traités par chirurgie première. Cependant, il existe un certain nombre de questions concernant l'indication de la chimiothérapie néoadjuvante reste posé :

Pourquoi devons nous confirmer le diagnostic anatomopathologique avant d'entamer une chimiothérapie première ?

Le grade histopronostique, la présence de récepteurs, l'envahissement ganglionnaire sont les principaux facteurs pronostiques du cancer du sein, c'est la raison pour laquelle le diagnostic doit être confirmé histologiquement par biopsie avant la chimiothérapie première. Cette biopsie doit ramener une quantité suffisante afin de permettre les différents dosages biologiques. De plus, ces tissus doivent être stockés pour un minimum d'une dizaine d'années. Ainsi l'étude anatomopathologique de la pièce de biopsie doit préciser le grade histopronostique, et la présence des récepteurs hormonaux. La détermination du Ki67, EGF Récepteurs peut être proposée dans le cadre d'étude.

L'envahissement ganglionnaire ne peut pas être déterminé avant une exérèse chirurgicale première, la biopsie du ganglion sentinelle peut être proposée avant d'entamer une chimiothérapie première pour connaître s'il existe ou pas un envahissement ganglionnaire.

Questions non résolues ?

L'utilisation de la chimiothérapie première avec comme objectif d'augmenter l'opérabilité représente la première étape de l'exploration des avantages de ce traitement.

Les futures recherches doivent se concentrer sur l'étude de la chimiosensibilité de la tumeur à une chimiothérapie première.

La détermination des facteurs prédictifs cliniques et pathologiques d'une bonne réponse à une chimiothérapie représente une importante voie de recherche.

L'examen anatomopathologique de la tumeur avant, pendant et après le traitement par chimiothérapie première est possible en utilisant les techniques modernes par immunohistochimie, DNA microarrays, tissus microarrays, etc.

De nouvelles combinaisons à base de thérapie ciblée représente une des voies de recherche dans ce domaine.

Quelle est la place de l'hormonothérapie ?

L'hormonothérapie peut être proposée chez des patientes âgées, ne pouvant pas recevoir une chimiothérapie avec un état général moyen présentant des contre-indications opératoires. Les récepteurs hormonaux doivent être positifs puisqu'ils représentent un facteur prédictif à la réponse à l'hormonothérapie. A l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué l'efficacité de l'hormonothérapie par rapport à la chimiothérapie première chez les femmes en péri-ménopause.

Pourquoi l'hormonothérapie et la chimiothérapie peuvent être combinées ?

L'hormonothérapie peut aussi être associée à la chimiothérapie première puisqu'elle est devenue un standard dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante.

L'association de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie première de façon concomitante ou séquentielle peut représenter une voie de recherche dans le cancer du sein localement avancés.

Quand, comment, quand pouvons nous contrôler la chimiothérapie première ?

Le standard actuellement est d'évaluer la tumeur et les adénopathies régionales cliniquement avant de commencer une chimiothérapie et avant chaque cycle.

La mammographie et l'échographie mammaire sont une option. D'autres méthodes d'évaluation comme l'imagerie par résonance magnétique, tomographie par émission de positron du sein peuvent être intégrées dans les études cliniques.

Comment pouvons nous localiser le siège de la tumeur ?

La chimiothérapie première nécessite une étroite collaboration entre médecin oncologue, chirurgien cancérologue et médecin radiologue. Ces trois disciplines doivent contribuer dans la décision et le suivi au cours du traitement. Cette coopération est importante surtout si les patientes répondent mal au traitement, une chirurgie sera nécessaire.

Quand les tumeurs fondent rapidement après chimiothérapie première la détermination du siège de la tumeur avant la chirurgie sera difficile. Pour toutes ces raisons, une documentation précise du siège de la tumeur est nécessaire. Différents procédés sont recommandés dans les études cliniques soit par repérage par clips, soit par tatouage cutané soit localisée la tumeur par méthode stéréotaxique en utilisant la mammographie.

La disparition complète de la tumeur à l'examen clinique, mammographie et à l'échographie mammaire a été rare jusqu'à nos jours, mais suite à l'augmentation du taux

de réponse histologique le repérage du site tumoral peut devenir un standard à développer.

Comment devons nous opérer la tumeur ?

Le but de la chirurgie est d'obtenir des limites d'exérèse suffisantes à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire avec ou sans chimiothérapie première.

Comment l'anatomopathologique doit examiner sa pièce opératoire ?

Les recommandations concernant l'examen de la pièce opératoire après une chimiothérapie première est de faire :

- systématiquement des sections perpendiculaires tout le long du grand axe,
- Une radiographie de la pièce peut aider à détecter le siège de la tumeur,
- Le compte rendu anatomopathologique doit préciser la présence ou l'absence de la multifocalité, l'extension intracanaulaire, présence ou non d'embols lymphatiques, préciser la réponse histologique et la réponse ganglionnaire, grader la régression tumorale.

Quel est le rôle de la chimiothérapie post opératoire ?

Pour les patientes présentant un cancer du sein inflammatoire il est plus approprié d'administrer le maximum de cures avant l'intervention.

Quand la réponse est inadéquate, il n'est pas recommandée de reprendre le même protocole de chimiothérapie en post opératoire.

Quand et comment la radiothérapie post thérapeutique doit s'intégrer ?

La radiothérapie est considérée comme un standard dans le traitement du cancer du sein localement avancé. Elle est délivrée avec les mêmes recommandations que chez les patientes qui n'ont pas reçu de chimiothérapie première.

Après mastectomie totale, la radiothérapie de la paroi thoracique se fera en fonction de la taille tumorale initiale. Après réponse complète histologique l'irradiation du sein est indiquée après un traitement conservateur.

Nous ne disposons pas de données définitives concernant l'indication de la radiothérapie en fonction de l'importance de l'envahissement ganglionnaire après chimiothérapie première.

- [33] - M. Hery, T. Ramaioli et col. Facteurs pronostiques des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire pN₀. *Oncologie* 2002 ; 2 : 255 ; 261.
- [34] - J.E. Stewart, R.J. KING, P.J. Winter et col. Oestrogen receptors clinical features and pronostics in stage III breast cancer . *Eur J Cancer Clin Onco* 1982. Dec ;18 (12) : 1315-20.
- [35] - S. Menard, P. Casalini, M. Campiglio et col. HER 2 overexpression in various tumor types, focussing on its relationship to the development of invasive breast cancer. *Annals Oncology* 2001; 12 (suppl.1) : S15-9.
- [36] - J. S. Ross, J.A. Fletcher. The HER2/neu Oncogene in breast cancer: Prognostic factor. Predictive factors and target for therapy. *Oncologist* 1998; 3 (4) : 237-52.
- [37] - J. D. Marée, J. Chauvergne, B. Clavel, L. Mauriac et col. Méthodes de traitement. Bremond ,ed.Paris 1982. pp 348-374.
- [38] - L. Turner, R. Swindell, R. Bell. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Annals Oncology* 1981-63 /239.
- [39] - W. Maddox, J. Capenter, H. Laws et col. A randomised prospective trail of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Annals Surgical* 1983; 198-207.
- [40]- J. Chauvergne, A. Avril, M. Durand, L. Mauriac. Indications et résultats thérapeutiques. Bremond ,ed. Paris 1982; pp 380-395.
- [41] - B. C. Dequeneant, J. M. Caudrelier. Cancer du sein et radiothérapie exclusive. Polycopié de Sénologie. Diplôme universitaire en Sénologie 1995-1996. Centre Oscar Lambret et Université de droit et de la santé Lille II.
- [42] - J. R. Vilcoq, A. Fourquet, F. Campana et col. Cancer du sein : traitement conservateur à l'institut Curie. F.Baillet , Paris 1988,149-58.
- [43] - R. Amalric, F. Santamaria, F. Robert et col. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer : 20 years experience at the marseille cancer institue . *Cancer*. 1982, 49, 30-4.
- [44] - B. Pierquin, B. Huart, M. Raynal et col. Conservatrice treatment for Breast Cancer : Long term results (15 years). *Radiotherapy Oncology*.1991,20,16-23.
- [45] - S. M. Scholl, A. Fourquet, B. Asselain et col. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery. Preliminary results of a randomised trial. *European Journal Cancer* 1994 :30A. pp 645-652.
- [46] - V. F. Semiglazov, E. E. Topuzov, J. L. Bavli et col. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in stage IIB-IIIa breast cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5 : 591-595.
- [47] - P. Broet, S. M. Scholl, et col. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res.Treat* 1999; 58 : 151-156.

- [48] - J. Bonneterre. Chimiothérapie palliative dans le cancer du sein. Polycopié de Sénologie. Diplôme universitaire en Sénologie 1995-1996. Centre Oscar Lambret et Université de droit et de la santé Lille II.
- [49] - S. Chang et col. Prospective randomised trial of Docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical Oncology*. Volume 17 N°8, 1999: pp 2341-2354.
- [50] - J. Nabholz, H.J. Senn et col. Prospective randomised trial of Docetaxel versus mitomycine C plus Vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17: pp 1413-1424.
- [51] - J. Sjotrom, C. Blomqvist et col. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5 fluoro-uracile in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure : a randomized phase III study with crossover on progression by the scandinavian Breast Group. *European Journal cancer*. 1999; 35: pp 1194-1201.
- [52] - J. Bonneterre, H. Roche, A. Monnier et col. Docetaxel versus 5 Fluorouracile-vinorelbine in patients with metastatic breast cancer as second line chemotherapy: a phase III study. *Breast cancer res treatment* 1998; 50: 261. Abstract 223.
- [53] - S.E. Jones, J. Erban, B. Overmoyer, et col. Randomized Phase III Study of Docetaxel Compared With Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical Oncology* Aug 20 2005: pp 5542-5551.
- [54] - R. Parideans et col. Paclitaxel versus doxorubicin as first line single agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European Organisation for research and treatment of cancer randomized study with cross over. *Journal of clinical Oncology* 2000; 18: pp 724 -733.
- [55] - J. F. Bishop, J. Dewar, C. Toner, et col. Initial Paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front line therapy in untreated metastatic breast cancer. *Journal of clinical Oncology* 1999; 17: pp 2355-2364.
- [56] - G. W. Sledge, D. Neuber, J. Ingle et col. Phase III trial of doxorubicin (A) versus paclitaxel (T) versus doxorubicin + Paclitaxel (A+T) as first line therapy for metastatic breast cancer (MBC): an intergroup trial. *Proceeding american society Clinical of oncology*. 1997; 16: 1a. Abstract 2.
- [57] - J. M. Nabholz, J. R. Mackey, M. Smylie, et col. Phase II Study of Docetaxel, Doxorubicin, and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical Oncology*. Jan 15 2001: pp 314-321
- [58] - J. Bonneterre. et col. Epirubicine -Docetaxel (ET) versus 5fluorouracile -Epirubicine Cyclophosphamide (FEC) combination as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer res treatment*. 2001; 69:215. Abstract 27.
- [59] - J. Nabholz, G. Falkson, D. Campos et col. A phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical Oncology* Mar 15 2003: vol 21 n° 6 : 968-975.

- [60] - J. Nabholz, A. Paterson, L. Dirix et col. A phase III randomized trial comparing docetaxel (T), Doxorubicine (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients with metastatic breast cancer. American Society of clinical oncology. 2002 ; 21:35 a. Abstract 137.
- [61] - L. Biganzoli, T. Cufer, P. Bruning et col. Doxorubicin / Taxol versus doxorubicin/ cyclophosphamide as first line chemotherapy in metastatic breast cancer (MBC) : a phase III study .Proceeding American Society Clinical Oncology.2000; 19:19:73a. Abstract 282.
- [62] - J. Jassem, T. Pienkowski, et col .Doxorubicin and Paclitaxel Versus Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide as First-Line Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: Final Results of a Randomized Phase III Multicenter Trial. Journal of clinical Oncology Mar 15 2001:vol 19, n° 6: pp 1707-1715.
- [63] - H. J. Luck, C. Thomssen, M. Untch et col. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer (ABC) .Epirubicin / paclitaxel (ET) versus epirubicin /cyclophosphamide (EC). A study of the AGO Breast Cancer group Proceeding of American Society clinical Oncology. 2000; 19:73a. Abstract 280.
- [64] - J. Carmichael. UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) versus epirubicin and taxol (ET) in first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC).Proceeding American Society Clinical of Oncology.2001; 20: 22a. Abstract 84.
- [65] - J. O'Shaughnessy et col .superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. Journal of clinical Oncology 2002; 20: pp 2812-2823.
- [66] - J. O'Shaughnessy et col. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT vs T) as frontline therapy for breast cancer (MBC): first report of overall survival. American Society of clinical oncology. 2004; 22: Abstract 510.
- [67] - N. Robert, B. Leyland et col. Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in Her 2/neu positive advanced breast cancer. Breast cancers Res treat 2002; 76 (suppl.1):37.
- [68] - J. Nabholz, T. Pienkowski, et col. Results of two open label multicenter phase II pilot studies with herceptin in combination with docetaxel and platinum salts as therapy for advanced breast cancer in women with tumors over expressing the Her -neu-protogene. European j Cancer 2001; 37 (suppl.6):695.
- [69] - J. Bonnetterre. Chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein. Diplôme universitaire de Sénologie. Centre Oscar Lambret et Université de droit et de la santé Lille II. 1995-1996.
- [70] - L. E. Morrell , Y. J. Lee , J. Hurley , M. Arias et col. A Phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. Cancer. 1998 Feb 1; 82 (3): 503-11
- [71] - J. Abrahamova , J. M. Wagnerova, E. Kubala, V. Malec, E. Simova et col. Vinorelbine, Epirubicin, and Methotrexate (VEM) as Primary Treatment in Locally Advanced Breast Cancer. The Oncologist, Vol. 6, No. 4, 347-352, August 2001.

- [72] – I. E. Smith, G. Walsh, A. Jones, J. Prendiville, S. Johnston et col. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1995, Vol 13, 424-429.
- [73] - C. Jacquillat, M. Weil, F. Baillet, C. Borel, G. Auclerc et col. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990 Jul 1; 66 (1):119-29.
- [74] - E. Thomas, F. A. Holmes, T. L. Smith et col. The Use of Alternate, Non-Cross-Resistant Adjuvant Chemotherapy on the Basis of Pathologic Response to a Neoadjuvant Doxorubicin-Based Regimen in Women With Operable Breast Cancer: Long-Term Results From a Prospective Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 12 (June 15), 2004: pp. 2294-2302.
- [75] - G. Bonadonna, P. Valagussa, C. Brambilla et col. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *Journal of Clinical Oncology* 1998 ; 16: 93–100.
- [76] - L. Mauriac, G. Mac Grogan, A. Avril et col. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Annals of Oncology* 1999; 10: 47–52.
- [77] - A. Makris, T. J. Powles, S. E. Ashley et col. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemo-endocrine therapy in primary breast cancer. *Annals of Oncology* 1998; 9: 1179–1184.
- [78] - B. Fisher, J. Bryant, N. Wolmark et col. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1998 ; 16: 2672–2685.
- [79] - J. A. Van der Hage, C. J. Van de Velde, J. P. Julien et col. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *Journal of clinical Oncology* 2001; 19: 4224–4237.
- [80] - J. C. Gazet, H. T. Ford, R. Gray, C. McConkey et col. Estrogen-receptor-directed neoadjuvant therapy for breast cancer: results of a randomised trial using formestane and methotrexate, mitozantrone and mitomycin C (MMM) chemotherapy. *Annals of Oncology* 2001; 12:pp 685–91.
- [81] - D. N. Danforth, K. Cowan, R. Altemus, M. Merino, et col. Preoperative FLAC / granulocyte – colony - stimulating factor chemotherapy for stage II breast cancer: a prospective randomized trial. *Annals Surgical Oncology* 2003; 10: pp 635–44.
- [82] - D. Mauri, N. Pavlidis, J. Ioannidis. Neoadjuvant versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 97, No. 3, 188-194, February 2, 2005.
- [83] - T. Shenkier, L. Weir, M. Levine, I. Olivetto et col. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *Canadian Medical Association Journal*, March 16, 2004; 170 (6).

- [84] - M. S. Mano , A. Awada . Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. *Annals of Oncology* 2004;15: pp. 1161-1171.
- [85] - B. Chevallier , H. Roche , J. P. Olivier, P. Chollet , P. Hurteloup . Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *American journal of Oncology*. 1993 Jun;16 (3):223-8.
- [86] - P. Therasse, L. Mauriac, M. Jaskiewicz et col. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and Cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer : an EORTC-NCIC-SAKK . Multicenter study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: pp. 843–850.
- [87]- W. J. Gradishar. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. *Oncology* 1997; 11 (suppl8):15-8.
- [88] - S. Amat , P. Bougnons, F. Penaultlorca, et col. Neoadjuvant Docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast conservation rate: *Br J Cancer* 2003; 88:pp. 1339-45.
- [89] - L. G. Estevez. J. M. Cuevas, A. Anton et col. Weekly Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer: efficacy and correlation with biological markers in a phase II, multicenter study. *Clinical Cancer Res* 2003; 9: pp. 686-92.
- [90] - S. M. Swain, M. Jahanzeb, J. K. Erban et col. Neoadjuvant Docetaxel followed adjuvant Doxorubicine and Cyclophosphamide for stage III breast cancer: clinical response and long term survival .*Proceeding of the American Society of Clinical Oncology* 2003/22:36 (abstract 143).
- [91] - A. Buzdar, S. Eva Singletary, L. Theriault et col .Prospective Evaluation of Paclitaxel Versus Combination Chemotherapy With Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide as Neoadjuvant Therapy in Patients With Operable Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, Issue 11 (November), 1999: pp.3412-3417.
- [92] – M. C. Green, A. U. Budzar, et col. Weekly paclitaxel followed by FAC in the neoadjuvant setting provides improved pathologic complete remission rates compared to standard paclitaxel followed by FAC therapy: preliminary results of an ongoing prospective randomised trial. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2001 (abstract 129).
- [93] - G. Von minckovitz, S. D. Costa, G. Raab et col. Dose dense Doxorubicine, Docetaxel, and Granulocyte Colony stimulating factor support with or without Tamoxifene as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of breast: a randomised controlled, open phase II study. *Journal of clinical Oncology* 2001:19: pp. 3506-15.
- [94] - V. J. Dorr, S. Standiford. A pilot study of Taxotère (T) and Adriamycine combined with surgery and radiation in locally advanced breast cancer .*Breast cancer Res Treatment*.1998; 50: 50: 328 (abstract 551).
- [95] - I. Biernat, P. Flaherty et col. A phase II study of combination of Taxotère .Doxorubicine and infusional 5 Fluorouracile in the treatment of locally advanced breast cancer preliminary toxicity data. *Breast cancer Res treat* 1998:50:328 (abstract 550)

- [96] - C. Wenzel, M. Scmidinger, G. Locker et col. Clinical phase II evaluation of neoadjuvant . Cytotoxic combination chemotherapy with Docetaxel and Epi Doxorubicin in female breast cancer patients.
- [97] - S. Akashi, T. Fukutomi, T. Watanabe et col. Accuracy of contrast enhanced compute de tomography in the prediction of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy Int J Cancer 2001/96: pp. 66-73.
- [98] - B. Chevalier, P. Fumoleau, P. Kerbrat et col. Docetaxel is a major cytotoxic drug for treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the clinical screening Cooperative group of the European organisation for research and treatment of cancer. Journal of clinical Oncology. 1995. 13: pp. 314-322,.
- [99] - M. Spielmann. Cancer du sein métastatique. biologie –génétique –thérapeutique p 60.
- [100] - J. E. Hurley, P. Donily, P. Velez et col. High rate of axillary node clearance with neoadjuvant heceptin.taxotère and cisplatin in locally advanced and inflammatory breast cancer. Breast Cancer Res Treatment 2001:69:300 (abstract 516).
- [101] - B. Wachters, P. Annemie, D. Ines et col. Efficacy and tolerance of Epirubicine-Docetaxel (E-T) in patients with inflammatory breast cancer (IBC).Breast cancer res Treatment 2001.69:301 (abstract 519)
- [102] - A. Milla, S. Morales, M. A. Burillo et col . A phase II neoadjuvant trial of sequential Doxorubicine and Docetaxel for the treatment of stage III breast cancer measuring signal transducers and activators of transcription (STAT) activation as a predictor of reponse to therapy. Breast Cancer res Treatment 2001:69:300 (abstract 514).
- [103] - N. Kanoun, M. Saddouki, K. Bouzid. Docetaxel-doxorubicine in localised breast cancer. 16th International Congress on Anticancer Treatment. February 1st – 4th, 2005.
- [104] - G. Ganem , M. Tubiana-Hulin, P. Fumoleau, M. Combe, et col. Phase II trial combining docetaxel and doxorubicin as neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. Annals of Oncology. 2003. 14: pp.1623-1628.
- [105] - J. Vinholes, K. Bouzid, F. Salas. Preliminary results of a multicentre phase III trial of taxotere and doxorubicin (AT) versus 5- fluoracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) in patients (Pts) with unresectable locally advanced breast cancer (ULAB). Proc American Society of Clinical Oncology 2001; 20: 26a (Abstr 101).
- [106] - T. R. J. Evans, A. Yellowlees, E. Foster, H. Earl, et col. Phase III Randomized Trial of Doxorubicin and Docetaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide As Primary Medical Therapy in Women With Breast Cancer: An Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 13 (May 1), 2005: pp. 2988-2995.
- [107] - E. Luporsi, L. Vanlemmens, B. Coudert. 6 cyles of FEC 100 vs 6 cycles of epirubicin–docetaxel (ED) as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients (Pts): Preliminary results of a randomized phase II trial of GIREC S01. American Society of Clinical Oncology 2000; 19: 92a (Abstr 355).
- [108] - V. Diéras, P. Fumoleau, G. Romieu, et col. Randomized Parallel Study of Doxorubicin Plus Paclitaxel and Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Neoadjuvant Treatment of

- Patients With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004: Vol 22, No 2 (December 15), pp. 4958-4965.
- [109] - P. Ponillart, R. Fumoleau, G. Romieu et col. Final results of a phase II randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin / Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *Proceeding American Society of Clinical Oncology 1999*; 18: 73a (Abstract 275).
- [110] - S. E. Minton, R. Garcia, T. Bowman et col. A phase II neoadjuvant trial of sequential doxorubicin and docetaxel for the treatment of stage III breast cancer measuring signal transducers and activators of transcription (STAT) activation as a predictor of response to therapy. *Breast cancer Res Treat 2001* : 69 :300 Abstract 514.
- [111] - S. Ohno, M. Toi, K. Kuroi et col. Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer. Elsevier SAS. 2005 .
- [112] - B. Fisher et col. The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and Cyclophosphamide. Preliminary results from NSABP Protocole 27. *Breast cancer Res treatment*.
- [113] - L. Gianni, J. Baselga, W. Eiermann et col. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proceeding American Society of Clinical Oncology 2002*; 21: 34a (Abstr 132).
- [114] - I. C. Smith, S. D. Heys, A. W. Hutcheon et col. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly enhanced response with Docetaxel. *Journal of clinical Oncology*. 2002: vol 20 n°6 : pp.1456-66.
- [115] - G.C. Jackisch, G. Von minckwitz, S. D. Costa et col. Dose dense Weekly vs sequential (24 weeks) neoadjuvant chemotherapy with Adriamycin cyclophosphamide and docetaxel in operable breast cancer (T₂₋₃ N₀₋₂M₀) Interim analysis of Geparduo Trail. *Breast cancer res treatment 2001*: 69:299 (abstract 509).
- [116] - C. Jackisch, G. Von Minckwitz, H. Eidtmann et col. Dose-dense biweekly doxorubicin/ docetaxel versus sequential neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin / cyclophosphamide/ docetaxel in operable breast cancer: second interim analysis. *Clinical Breast Cancer 2002*; 3: pp. 276-280.
- [117] - S. J. Cleator, A. Makris, S. E. Ashley, R. Lal, T. J. Powles. Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival *Annals of Oncology 2005* 16 (2): pp. 267-272.
- [118] - K. D. Miller, W. Mc Caskill-Stevens, J. Sisk et col. Combination versus sequential doxorubicin and Docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical of Oncology*. 1999:17: pp.3033-7.
- [119] - M. Untch, G. Konercy, N. Ditsch, Y. Sorikina et col. Dose dense sequential Epirubicin-Paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study. *Proceeding American Society of Clinical Oncology 2002* (Abstract 133).
- [120] - E. Alistair, A. Ellis. Taxanes in the treatment of early breast cancer. *Cancer treatment reviews (2005) Elsevier*. 31,618 - 627.

- [121] - M. Kaufmann, G. Von Minckwitz, A. Rody. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. Elsevier 2005: doi:10.1016 / j breast. 2005.08.010.
- [122] - V. Parmar, A. Hrishnamurthy, R. Hawaldar et col. Breast conservation treatment in women with locally advanced breast cancer – experience from single centre. Elsevier 2006 ; doi :10.1016 / i.jsu.2006.01.004.
- [123] – M. Cariarti, T. M. Bennett-Britton et col. Inflammatory breast cancer. Surgical oncology 14 2005:133-143.
- [124] - H. Gogas, G. Fountzilas. The role of taxanes as a component of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Annals of Oncology 2003: 14: pp. 667-674.
- [125] - M. Kaufmann, G. Von Minckwitz, R. Smith, et col. International Expert Panel on the Use of Primary (Preoperative) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: Review and Recommendations. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, Issue 13 (July), 2003: pp. 2600-2608.
- [126] - M. J. Piccart-Gebhart. Mathematics and Oncology: A Match for Life?. Journal of Clinical Oncology 2003, Vol 21, Issue 8 (April):pp. 1425-1428.
- [127] – H. M. Kuerer, L. A. Newman, T. L. Smith et col : Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. Journal of Clinical Oncology 1999.17: pp. 460-469,.
- [128] - Chimiothérapie adjuvante. Cancer du sein. Recommandation pour la pratique clinique de saint – Paul - De Vence. Oncologie 2005 (7 ; 337) pp. 364-365.
- [129] - J. Bonnetterre. Traitement médical adjuvant du cancer du sein. Diplôme universitaire de Sénologie. Centre Oscar Lambret. Université de Droit et de la santé Lille II 1995-1996.
- [130] - R. Nissemeyer et col. Surgical adjuvant chemotherapy. Results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy of breast cancer. Cancer 1978;41(6), pp. 2088-98
- [131] - B. Fisher, E. R. Fisher et col. Ten year results from the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) clinical trial evaluating the use of Phenyl alanine mustardin in the management of primary breast cancer. Journal of Clinical Oncology 1986: 4 (6): pp. 929-41.
- [132] - G. Bonadonna, G. Valgussa. Combination chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer. New england Journal of medicine.1976;294:pp. 405-10.
- [133] - Early breast cancer 1992. Early breast cancer trialist's collaborative group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immunotherapy. Lancet 1992. 339 (8784).1.15.
- [134] - Early breast cancer. Early breast cancer trialist's collaborative group. Polychimiotherapy for early breast cancer an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352 (9132) :pp. 930-42.
- [135] - P. Fumoleau, P. Kerbat, P. Romestaing et col. randomised trial comparing six versus three cycles of epirubicin based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node

- positive breast cancer patients : 10 year follow-up results of the french adjuvant study group 01 trial. *Journal clinical of oncology*. 2003; 21: pp.298-305.
- [136] - C. I. Henderson, D. A. Berry, G. D. Demetri et col. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer. *Journal of clinical of oncology* 2003; 21:pp. 976-83.
- [137] - P. Mamounas, J. Bryant, B. C. Lembersky et col. Paclitaxel following Doxorubicin / Cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: results from NSABP-28. *American Society of Clinical Oncology* 2003. Abstract 12.
- [138] - M. Martin, T. Pienkoski, J. Mackey et col. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients BCIRG 001: 55 months follow up. 26th Annual San Antonio ,TX. Abstract 43. Decembre 29, 2003.
- [139] - H. Roche, F. Lorca , C. Sagan et col. Five years analysis of the PACSS 01 trial : 6 cycles of FEC 100 versus 3 cyles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *SABCS* (Abstract 27).
- [140] – E. G. Brain, T. Bachelot, D. Serain et col. Phase III trial comparing adriamycin docetaxel (AT) with adriamycin cyclophosphamide (AC) in the adjuvant treatment of high risk node negative (pN0) and mimited node positive (pN+≤ 3) breast cancer (BC) patients: first analysis of toxicity. *American Society of Clinical Oncology* 2004. Abstract 617.
- [141] - J. Bonnetterre, H. Roché, A. Bremond. On behalf of french adjuvant study group. Results of a randomised trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 versus FEC 100 in high risk node positive breast cancer patients. . *American Society of Clinical Oncology* 1998. Abstract 473.
- [142] – J. C. Gazet, C. Markopolis et col. Prospective randomised trial of Tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988; 1(8587) :679-81.
- [143] – J. F. Robertson, I. O. Ellis et col. Mastectomy or Tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly pateints .*European Journal Cancer* 1992;28 A (4-5) : 908 -10.
- [144] - T. Bater, D. L. Riley et col. Breast cancer in elderly women, a cancer research comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery . *British Jour Syrgery*.1991;78(5): pp. 591-4.
- [145] - W. Eirmann, S. Paepke et col. Preoperative treatment of post menopausal breast cancer patients with Letrozole. A randomised double blind multicenter study. *Annals Oncology*. 2001, 12 : pp.1527,1532,.
- [146] - J. M. Nabholz. Role of Anastrozole across the breast cancer continuum: from advanced to early breast disease and prevention. *Oncology* 2006 ; 70:1-12 : pp.1-12.
- [147] - L. Cataliotti, A. Buzdar, et col. Efficacy of preoperative Arimidex (Anastrozole) compared with Tamoxifen (PROACT) as neoadjuvant therapy in post menopausal women with hormone receptor positive breast cancer. *European Journal Cancer Suppl* 2004; 2:46.

- [148] - I. Smith, M. Dowsett. IMPACT trialists : Comparaison of Anastrozole versus tamoxifene alone and in combinaison as neoadjuvant treatment of estrogen receptor positive operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast cancer res treat* 2003. 82.1
- [149] - I. Smith, L. Cataliotti. Anastrozole versus tamoxifen as neoadjuvant therapy for oestrogen receptor positive breast cancer in post menopausal women. *The IMPACT and PROACT trials. European journal Suppl* 2004;2:47.
- [150] - J. M. Dixon, L. Renshaw, M. Stuart et col. The effets of neoadjuvant Anastrozole on tumor volume in post menopausal women with breast cancer: a randomised , double blind , single center study. *Clinical cancer research* 2000;6:2229-2235.
- [151] – A. M. Santos, L. Milla , N. Calvo et col . Anastrozole is an effective neoadjuvant therapy for patients with hormone dependant, locally advanced breast cancer irrespective of Cerb 2. *American Society of clinical Oncology* 2003; 22:154.
- [152] - V. F. Semiglazov, V. V. Semiglazov. et col .Anastrozole (A) vs Tamoxifen (T) vs Combiné (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of post menopausal breast cancer patients. *American Society of clinical Oncology* 2003; 22: 3538.
- [153] - Hormonothérapie Adjuvante. Cancer du sein. Recommandation pour la pratique clinique de saint - Paul - De Vence. *Oncologie* 2005 (7 ; 337), pp. 357-363.
- [154] - EBCTCG (Early breast cancer trialist's collaborative group) (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: pp.1687 – 717.
- [155] - J. G. Kling ,R. W. Blamey, F. Boccardo et col . Combined Tamoxifen and luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer : a metaanalysis of four randomised trials . *Journal of clinical Oncology*2001;19 (2):343-53.
- [156] - ATAC trialist group: anastrozole alone or in combination with Tamoxifen versus Tamoxifen alone for adjuvant treatment of post menopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2000. 359 (9324): 2131- 9.
- [157] - M. Baum, A. Budzar, J. Cuzisk et col. Anastrozole alone or in combination with Tamoxifen versus Tamoxifen alone for adjuvant treatment of post menopausal women with early stage breast cancer: results of the ATAC (Anastrozole, Tamoxifen alone or in combination) trail efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003. 98 (9): pp.1802-10.
- [158] - T. Delozier, M. Spielmann, J. M. Lesc'h et col. Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomised study comparing short term treatment with long term treatment .*Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Breast group. Journal clinical oncology* 18 (20): 3507 -12.
- [159] - B. J. Thurlimann, A. keshaviah, H. Mouridsen et col. BIG 1-98. Randomised double blind phase III study to evaluate letrozole versus tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor positive breast cancer. *American Society of Clinical Oncology* 2005. Abstract 511.

- [160] – P. E. Goss, J. N. Ingle, S. Martino et col. A randomised trial of Letrozole in post menopausal women after five years of Tamoxifen therapy for early stage breast cancer (MA17). *New England Journal of Medicine* 2003;349 (19):1793- 802.
- [161] - Y. Tao, A. Klause et col. Clinical and biomarker endpoint analysis in neoadjuvant endocrine therapy trials. Elsevier. *Journal of Steroids Biochemistry and Molecular Biology* 95 (2005) 91 –95.
- [162] - Registre de l'institut Salah Azaiz. 1994-1999. Service d'Epidémiologie et Biostatistique et information médicale. Ministère de la santé publique.
- [163] - Registre des cancers nord Tunisie 1995-1998.
- [164] – N. Kanoun et col. Prise en charge des cancers du sein localement évolués et résultats des traitements néoadjuvants. Communication orale. 2^{èmes} journées d'Oncologie Médicale. Hôpital Militaire de l'Armée. 30 avril 2003.
- [165] - D. Hannoun. Epidémiologie du cancer du sein en Algérie et place de quelques facteurs de risque. Résultats préliminaires. Institut National de Santé Publique. II^{ème} journée d'Oncologie Aventis. Traitements du cancer du sein. 6 Juillet 2000.
- [166] - N. Bessaih. Facteurs de risque du cancer du sein dans l'ouest Algérien. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales en Oncologie médicale. Université d'Oran. Année 2001.
- [167] - G. Von Minckwitz, et col. In vivo chemosensitivity- adapted preoperative chemotherapy in patients with early stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Annals of Oncology*: 16:56 – 63, 2005.
- [168] - A. G. Alidina, A. M. Lal, I. Vaziri, S. M. Khan and A. T. Valimohd. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with TAC in LABC in Pakistani patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), pp. 2005- 2119.
- [169] - T. Puertolas, R. Grandez, A. Ruiz de Lobera et col. Phase II trial of docetaxel plus doxorubicin and cyclophosphamide in locally advanced breast cancer (LABC). *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004 : 855.
- [170] – B. Chevalier, P. Fumoleau, P. Kerbrat et col. Docetaxel is a major cytotoxic drug for treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the clinical screening Cooperative group of the European organisation for research and treatment of cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 13:314-322, 1995.
- [171] - G. N. Hotobaggy, G. R. Blumensheim et col. Multinodal treatment of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1983, mar 1; 51 (5): 763 – 8.
- [172] - M. Delena, M. Varini et col. Multinodal treatment of locally advanced breast cancer. Results of chemotherapy –radiotherapy versus chemotherapy surgery. *Cancer Clinical Trials* 1981; 4:229-236.
- [173] - M. Perloff, G. J. Lemisch et col. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a cancer and leukemia group study. *Journal of Clinical Oncology* 1988 Vol 6, 261-269.

- [174] - B. Chevalier, P. Fumoleau, P. Kerbrat et col. Docetaxel is a major cytotoxic drug for treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the clinical screening Cooperative group of the European organisation for research and treatment of cancer. *Journal of clinical Oncology*.1995. 13: pp. 314-322.
- [175] - V. Dieras, B. Chevalier et col. A multicenter phase II study of Docetaxel 75 mg/m² in first line chemotherapy for patients with advanced breast cancer : report of clinical screening group of EORTC. *British Journal Cancer*.
- [176] - B. S. Reichman, Seidman.Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony stimulating factor as initial chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical Oncology*.1993,11 (10): pp. 1943.51.
- [177] - W. R. Vogel, V. P. Furtado et col. First line non hormonal treatment of women with Her 2 overexpressing metastatic breast cancer with Herceptin. *American Society of clinical Oncology*.2000.Abstract 275;.
- [178] - M. Bontenbalet col. Phase III study comparing AT to FAC as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *ECCO 2003*. Abstract 671.
- [179] - Mc. Guire, W. L. Carbone et col.Oestrogen receptor in human breast cancer .New york Raven. Press. 1975.
- [180] - M. Kaufmann, N. G. Hortogagy, A. Goldhirschet col. Recommendations from international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *Journal of Clinical Oncology*. 2006. vol 24, 12, 1940-1949.

G. ANNEXES.

ANNEXE 7 : CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE

pT : Tumeur primitive

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique. Les catégories pT correspondent aux catégories T.

pN : Adénopathies régionales

pN_x : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.

pN₀ : pas d'envahissement des ganglions régionaux

pN_{1mi} : Micrométastases (de plus de 0,2 mm mais dont aucune n'excède 2 mm dans son plus grand diamètre.

pN₁ : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes homolatéraux avec métastases microscopiques détectées par dissection du ganglion sentinelle mais cliniquement non apparentes.

pN_{1a} : métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans son plus grand diamètre.

pN_{1b} : métastases mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par dissection du ganglion sentinelle mais cliniquement apparentes.

pN_{1c} : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases détectés par dissection du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes.

pN₂ : Métastases dans 4-9 ganglions axillaires et mammaires internes homolatéraux cliniquement apparentes en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire.

pN_{2a} : métastases dans 4-9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm.

pN_{2b} : Métastases dans 10 ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires.

pN₃ : Métastases dans 10 ganglions axillaires homolatéraux ou plus ; ou dans les ganglions homolatéraux sous claviculaires ; ou dans les ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en présence d'une ou plusieurs adénopathies axillaires positives ; ou dans plus de trois ganglions axillaires avec métastases microscopiques cliniquement négatives dans la chaîne mammaire interne ; ou dans les ganglions lymphatiques sous claviculaires homolatéraux.

pN_{3a} : Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous claviculaires.

pN_{3b} : Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes cliniquement apparentes en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par dissection du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent.

pN_{3c} : métastase (s) ganglionnaire (s) sus claviculaire

pM : Métastases à distance

Les catégories pM correspondent aux catégories M.

ANNEXE 1 : Description morphologique des microcalcifications**(Classification de Le Gal)**

Type	Description morphologique	Malignité (%)
1	Annulaires à centre clair, cupuliformes ou polyédriques, rhomboédriques	0
2	Punctiformes régulières	19
3	Pulvérentes	39
4	Punctiformes irrégulières	59
5	Vermiculaire	95

ANNEXE 6 : GROUPEMENT PAR STADE (2003)

Stade	Statut de la tumeur	Statut des adénopathies	Statut des métastases
Stade 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Stade I	T ₁	N ₀	M ₀
Stade II _a	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Stade II _b	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Stade III _a	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ et N ₂	M ₀
Stade III _b	T ₄	N ₀ - N ₁ - N ₂	M ₀
Stade III _c	T ₁ - T ₂ - T ₃	N ₃	M ₀
Stade IV	T ₁ - T ₂ - T ₃ - T ₄	N ₀ - N ₁ - N ₂ - N ₃	M ₁

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DES ANOMALIES MAMMOGRAPHIQUES

Niveau ACR	Description morphologique combinant l'ACR et la classification de LeGal
ACR 1	Mammographie est normale
ACR 2	Mammographie montre des anomalies bénignes: Masses opaques rondes avec macrocalcifications (microadénome ou kyste) Masses opaques ovalaires à centre clair (ganglion intramammaire) Image de densité grasseuse ou mixte Cicatrices connues Macrocalcifications isolées Microcalcifications de type I d'après Le Gal Calcifications vasculaires
ACR 3	La mammographie montre une anomalie probablement bénigne. La probabilité d'une lésion maligne est inférieure à 5 % Microcalcification de type 2 de Legal en foyer unique ou diffuse nombreuse. Microcalcification dispersée groupée au hasard Masses opaques rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites Asymétrie focales de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la graisse.
ACR 4	La mammographie montre une anomalie suspecte. La probabilité d'une lésion maligne est comprise entre 10 et 50 % Microcalcification de type 2 d'après Le Gal en foyers multiples Microcalcification de type 3 d'après Le Gal ou de type 4 peu nombreuses Images spiculées sans centre dense Masses opaques non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué Distorsions architecturales Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes
ACR 5	La mammographie montre une anomalie évocatrice de cancer. La probabilité d'une lésion maligne est supérieure à 95 % Microcalcification de type 5 d'après LeGal ou de type 4 nombreuse et groupés Foyer de microcalcifications de topographie galactophorique quelque soit le type Calcification évolutive ou associée à des anomalies architecturales ou à une masse opaque Masses opaques mal circonscrites à contours flous et irréguliers Masses opaques spiculées à centre dense.

ANNEXE 5 : CLASSIFICATION CLINIQUE (UICC 2003)

T Tumeur primitive

- T_x : Détermination de la tumeur primitive impossible
- T₀ : Pas de signe de la tumeur primitive
- T_{is} : Carcinome in situ
- T₁ : Tumeur ≤ 2cm dans son plus grand diamètre
- T_{1a} : Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm
- T_{1b} : Tumeur >0,5 cm et ≤ 1 cm
- T_{1c} : Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
- T₂ : Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans son plus grand diamètre
- T₃ : Tumeur >5 cm dans sa plus grande taille
- T₄ : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
- T_{4a} : Extension à la paroi thoracique
- T_{4b} : Oedème ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation.
- T_{4c} : à la fois 4a et 4b
- T_{4d} : Carcinome inflammatoire

N Adénopathies régionales

- N_x : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
- N₀ : Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
- N₁ : Ganglions axillaires cliniquement homolatéraux mobiles
- N₂ : Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
- N_{2a} : Métastase dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaires fixé(s).
- N_{2b} : Métastases dans les ganglions mammaires internes, cliniquement décelable seulement, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire homolatérale cliniquement décelable.
- N₃ : Métastase dans les ganglions sous claviculaires homolatéraux avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase ganglionnaire axillaire.
- N_{3a} : Métastase (s) ganglionnaire (s) sous claviculaire (s)
- N_{3b} : Métastase (s) ganglionnaire (s) mammaires internes ou axillaires.
- N_{3c} : Métastase (s) ganglionnaire (s) sus claviculaire (s)

M Métastases à distance

- M_x : Détermination impossible de l'extension métastatique
- M₀ : Absence de métastases à distance
- M₁ : Présence de métastases à distance

ANNEXE 3 : CLASSIFICATION CLINIQUE (UICC 1998)**T Tumeur primitive**

- T_x : Détermination de la tumeur primitive impossible
T₀ : Pas de signe de la tumeur primitive
T_{is} : Carcinome in situ
T₁ : Tumeur ≤ 2cm dans son plus grand diamètre
T_{1a} : Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm
T_{1b} : Tumeur >0,5 cm et ≤ 1 cm
T_{1c} : Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
T₂ : Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans son plus grand diamètre
T₃ : Tumeur >5 cm dans sa plus grande taille
T₄ : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
T_{4a} : Extension à la paroi thoracique
T_{4b} : Oedème ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation.
T_{4c} : à la fois 4a et 4b
T_{4d} : Carcinome inflammatoire

N Adénopathies régionales

- N_x : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N₀ : Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
N₁ : Ganglions axillaires cliniquement homolatéraux mobiles
N₂ : Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
N₃ :Ganglions mammaires internes homolatéraux.

M Métastases à distance

- M_x : Détermination impossible de l'extension métastatique,
M₀ : Absence de métastases à distance,
M₁ : Présence de métastases à distance (comprenant les métastases sus claviculaires).

ANNEXE 4 : GROUPEMENT PAR STADE (American joint Co 1989)

	T	N	M
Stade 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Stade I	T ₁	N ₀	M ₀
Stade II _a	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
Stade II _b	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Stade III _a	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
Stade III _b	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₃	M ₀
	T ₂	N ₃	M ₀
	T ₃	N ₃	M ₀
	T ₄	N ₃	M ₀
Stade IV	T ₁ , T ₂ , T ₃ , T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂ , N ₃	M ₁

ملخص

يشكل سرطان الثدي مشكلة حقيقية في الصحة العمومية في العالم بصفة عامة و في الجزائر بصفة خاصة، نظرا لازدياد عدد الحالات و عدد الوفيات الناتجة عن تشخيص المرض في مراحل متأخرة. إن المرض يشخص في أطوار متقدمة و يتطلب علاجا تصنيفيا عن طريق المعالجة الكيماوية. بروز أدوية جديدة مضادة للسرطان سمحت بتطوير بيانات علاجية من أجل تحسين النتائج. لقد قمنا بدراسة استقبالية لمصلحة السرطان بالمستشفى الجامعي بتلمسان، حيث دمجنا الأدوية الثلاث: دوكسو روبيسين - تكسوطير- سيكلوفوسدين (TAC) في معالجة سرطان الثدي في مراحل متقدمة الطور. هدفنا هو تقويم التجاوب و التسمم. شاركت في هذه الدراسة 40 مريضة بسرطان الثدي متقدم الطور.

25% منهّن في طور aII

27.5% منهّن في طور IIIa

40.5% منهّن في طور III b

السنّ المتوسط لهذه المريضات هو 46.7 عام.

النتائج بعد العلاج هي كالتالي :

95% للمعدل الإجمالي للتجاوب.

67.5% للتجاوب الكلي .

32.5% للتجاوب الكلي النسبي.

ينقسم معدل التسمم من الدرجة

10% لتروبي

8.75% فيء.

3.75% التهاب غشاء الفم.

الكلمات الجوهرية : سرطان الثدي ، معالجة كيماوية ، تكسوطير ، تسمم.

ANNEXE 8 : STATUT DE PERFORMANCE (Echelle O.M.S.)

Grade	performance statut (PS)
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduite, mais ambulatoire moins de 25% de la journée au lit.
2	Ambulatoire, mais incapable d'un travail, debout moins de 50% de la journée
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins. Confiné au lit près de 75% de la journée.
4	Invalide, ne peut plus satisfaire seul à ses propres besoins. Au lit, toute la journée.

SUMMARY

The breast cancer is a real problem of public health.

Locally advanced breast cancer without metastasis can not be removed. However, neoadjuvant chemotherapy is preconised. News drugs were also tested.

A prospective phase II study was realized at the Medical Oncology service -C.H.U-Tlemcen, her aim was to evaluate the efficacy and safety profile of Doxorubicine-Taxotere-cyclophosphamide in patients with unresectable locally advanced breast cancer.

This study concerned 40 patients, the median age was 46.7, performance statut score was 0-1. Fourty pourcent of patients were premenopausal. Median tumor size was 10,6 cm.

After four cycles, the overall response rate was 95% with complete clinical response 67.5%. Pathologic complete response was 32.5%. Most frequent toxicity grade 3 / 4 were Neutropenia (10%), vomiting (8.75 %) and stomatitis (3.75%). Asthenia and alopecia were also seen.

Doxorubicine - Taxotere - Cyclophosphamide regimens is effective in achieving an objective clinical and pathologic complete response. Treatment was tolereed with manageable toxicity and a possible remove.

Key words : chemotherapy neoadjuvant, Docetaxel, locally advanced breast cancer, toxicity.

ANNEXE 9 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

De M

Adresse

Le Dr _____ m'a proposé de participer à une recherche organisée par
Sur _____

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser ; cela ne changera pas nos relations pour mon traitement.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées ci dessus.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Dr _____

Fait à Tlemcen, le _____

Signature du Médecin

Signature du patient

Lu et approuvé

RESUME

Le cancer du sein représente un véritable problème de santé publique. Il est le premier cancer de la femme en incidence et en mortalité.

Le cancer du sein diagnostiqué, à un stade localement avancé même en absence de métastase à distance, rend impossible un traitement loco-régional. A ce stade, seul un traitement général par chimiothérapie néoadjuvante est proposé.

Depuis l'avènement de nouveaux médicaments anticancéreux, des schémas thérapeutiques ont été étudiés afin d'augmenter l'efficacité de cette chimiothérapie néoadjuvante.

Notre travail a consisté en l'étude de l'association Doxorubicine - Taxotère - Cyclophosphamide (TAC) dans le traitement néoadjuvant des cancers du sein localement avancés. Notre objectif a été l'étude du taux de réponse et de la toxicité de ce protocole.

Pour répondre à cet objectif, une étude prospective de phase II a été menée au niveau du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen. L'étude a concerné quarante patientes présentant un cancer du sein localement avancé de stade II_b (25%), stade III_a (27.5%), stade III_b (47.5%). L'âge moyen au diagnostic de ces patientes est de 46.7 ans, 40 % d'entre elles sont en périménopause. La taille tumorale moyenne est 10,6 cm. Leur statut de performance est 0 -1.

Après quatre cures de chimiothérapie néoadjuvante, le taux de réponse objective est de 95%, avec une réponse clinique complète de 67.5%. Le taux de réponse histologique est de 32.5%.

Les principaux évènements indésirables, de grade 3 et 4, attribués à ce protocole sont : la neutropénie (10%), les vomissements (8.75%) et la stomatite (3,75%). L'alopécie et l'asthénie ont été signalées chez la majorité de nos patientes.

La chimiothérapie néoadjuvante selon le protocole Doxorubicine - Taxotère - Cyclophosphamide a montré une grande efficacité, avec une toxicité acceptable et la possibilité d'une intervention chirurgicale.

Mots clés : chimiothérapie néoadjuvante, Docetaxel, cancer du sein localement avancé, toxicité.

Auteur : Dr. Ghomari née Bezzar Soumia :
Maitre-Assistante en Oncologie Médicale
Service d'Oncologie Médicale
Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

Directeur de thèse : Pr. DJELLALI Louafi
Chef de Service d'Oncologie Médicale
Centre Hospitalo-universitaire d'Oran.

ANNEXE 10 : INFORMATION DU PATIENT

BUT :

La maladie que vous présentez, nécessite un traitement médicamenteux que l'on appelle habituellement une chimiothérapie. Dans les médicaments jugés nécessaires de vous administrer figurent les drogues suivantes : DOCETAXEL, ADRIABLASTINE et CYCLOPHOSPHAMIDE.

L'objectif de ce choix est de déterminer non seulement l'efficacité mais aussi leur tolérance.

MODALITES DU TRAITEMENT

Votre traitement nécessite au moins quatre cycles.

EFFETS SECONDAIRES

Les médicaments employés sont des médicaments déjà commercialisés et bien connus. Ils sont susceptibles comme tout médicament de ce type, de produire des effets secondaires comme : nausées, vomissements, baisse de plaquettes et des leucocytes, alopecie.

Concernant les nausées et vomissements on peut les prévenir par un traitement antiémétique (ZOPHREN, PRIMPERAN, SOLUMEDROL)

CONFIDENTIALITES

Les données de votre observation seront informatisées et utilisées de façons anonymes.

	Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Alopécie		Absente	Chute de cheveux discrète	Chute de cheveux importante ou totale	Chute de cheveux totale et réversible	Chute de cheveux totale irréversible
Cardiaque	Fonction cardiaque	Normale	Asymptomatique, baisse de la FEV < 20 %	Asymptomatique baisse de la FEV > 20 %	Insuffisance cardiaque répondant au traitement	Insuffisance cardiaque ne répondant pas au traitement.
Cutanée		Absente	Eruptions disséminées maculaire ou papillaire asymptomatique	Eruptions disséminées maculaire ou papillaire érythème, prurit, ou autres symptômes associés	Eruptions généralisées maculaire ou papillaire ou vésiculaire symptomatique	Dermatite exfoliante ou ulcérate
Allergie		Absente	Rash transitoire fièvre médicament euse < 38 °	Fièvre médicamenteuse = 38 ° urticaire bronchospasme	Maladie sérique bronchospasme .traitement parentéral requis	Anaphylaxie
Neurologique		Absente	Paresthésie discrète baisse des réflexes ostéo-tendineux	Atteinte sensorielle objective discrète ou modérée paresthésies modérées	Atteinte sensorielle objective sévère ou paresthésies	

ANNEXE 11 : DEROULEMENT PRATIQUE DE LA SURVEILLANCE

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
BILAN CLINIQUE (pds,oms,SF,SP)	X	X	X	X
BILAN BIOLOGIQUE				
NFS + Plaquettes et J 10	X	X	X	X
Bilan hépatique : GGT, PHA,BIL,ASAT – ALAT	X	X	X	X
Urée – Créatinine	X	X	X	X
Albuminémie -TP	X			
IMAGERIE				
Mammographie et échographie mammaire	X			X
Radiographie Thoracique	X			X
Echographie abdominale	X			X
Scintigraphie osseuse	X			
Echocardiographie	X			X

ANNEXE 12 : TOXICITE

	Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique	Leucocytes (1000/ml)	≥ 4	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
	Granulocytes (1000/ml)	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
	Plaquettes (1000 / ml)	≥ 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
	Hémoglobine (g / 100 ml)	≥ 11.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
Hémorragie (clinique)		Absente	Discrète (Pas de transfusion)	Importante Transfusion 1 - 2 unités	Importante transfusion (3 - 4 unités)	Massive Transfusion < 4 unités
Digestive	Nausée	Absentes	Capacité raisonnable d'alimentation	Alimentation significativement Réduite mais maintenue		
	vomissements	absents	1 épisode/24 h	2 - 5 épisode /24 h	6 - 10 épisodes/24 h	>10 épisodes/24 h
	Diarrhées	Absentes	2 - 3 selles liquides de plus / jour	4 - 6 selles / jour ou selles nocturnes ou crampes modérées ;	7 - 9 selles / jour ou incontinence ou crampes sévères.	> 10 selles de plus ou diarrhée hémorragique ou voie parentérale nécessaire.
	Stomatite		Ulcérations indolores ou douleurs discrètes	Erythème œdème ou ulcérations mais alimentation possible	Erythème œdème ou ulcérations mais alimentation impossible	voie parentérale nécessaire
Infection		Absente	Discrète	Modérée	sévère	Engageant le pronostic vital
Hépatique	Bilirubine	Normal	-	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	> 3.0 x N
	Transaminase	Normal	≤ 2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1- 20.0x N	> 20.0 x N
	Phosphatase alcaline	Normal	≤ 2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1- 20.0x N	> 20.0 x N
Rénale	Créatinine	Chute de cheveux importante ou totale	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	> 3.0 x N	≥ 6.0 x N