

République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département de Biologie



**Projet de Fin d'Etudes**

**Pour l'obtention du diplôme de Master en : Biochimie**

**Domaine : Sciences de la nature et de la vie**

**Filière : Science biologique**

**Spécialité : Biochimie**

**Thème :**

**Impact des comorbidités sur les options de traitement dans le cancer  
du sein chez les femmes âgées.**

**Présenté Par :**

- 1) Melle BEN AHMED Imane
- 2) Melle AMRANI Asmaa
- 3) Melle BEDDANE Noura

**Devant le jury composé de :**

Mr.BENNABI .F	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Mme. GHEMBAZA.N	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Mlle .TAHARI .F Z	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent )	Encadrant

Année Universitaire 2023/2024

# Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail **Allah**

Le tout miséricordieux, le tout puissant qui ma inespéré, qui ma guidé sur le droit chemin.

Soumissions, louange et remerciements pour votre clémence et miséricordes.

**A mon très cher père** pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études

**A ma très chère mère** qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi

À toute a famille « **BEN AHMED** »et plus particulièrement mon grand-père « **BEN AHMED Boumediene** » et ma grand-mère « **BOUTLELIS Fatna** »que dieu leur fasse miséricorde, mes oncles et surtout mes tantes « **Rahmouna** », « **Yamina et sa fille bouchra et leur marie Hamel Ali** », « **Zoulikha** »et « **Rachida** »(paix à son âme) ,à mes frères «**Boumediene** » et « **Rabah** ».

Et les femmes de mes oncles **sakina** et ses enfant **malek** et **nadir** et **rabhia** et ses enfants **boumediene** et **rachida** et finalement **aicha** et ses filles **fatna,kaouter, sarah et aya**

Mon amour pour vous et son limités

À toute la famille **Daoudi** et notamment mes grands-parents « **DAOUDI Boumediene** et **CHIKR Mama** », mes tantes « **À Ghalima** », « **Houaria** »et mes oncles et ses enfants.

À ma sœur « **CHIKR Sarra** », ma confidente. Ainsi, son mari « **DAOUDI Mohamed** », et « **Mohamed Mahdi** ». Mon amour pour vous est sans limites.

**À mon encadrant**

**Mlle Tahari Fatima zohra**, je vous souhaite beaucoup de succès dans votre carrière et un plus bel avenir

**A tous mes collègues de la promotion2023/2024**

5 ans de stress, de joie, merci pour tous ces moments

**A mon cher binôme**

**Noura** et **Asmaa** pour leur amitié et leur patience Et à tous ceux que j'aime et qui m'aiment En souvenir de tous les bons moments passés ensemble merci pour l'encouragement que vous m'avez adressé. Qu'ALLAH vous donne longue vie et nous unisses d'avantage.



*Imane*

# Dédicace

Tout d'abord, je remercie DIEU Tout puissant de m'avoir donné la force de surmonter toutes les difficultés, de m'avoir appris ce que je ne savais pas et m'avoir facilité toutes choses.

Je dédie ce modeste travail :

**À ma très chère mère**, Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me guide et ta présence à mes côtés à toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

**À mon très cher père**, Pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son amour et son sacrifice afin que je rien n'entrave le déroulement de mes études.

**À tout à famille "BEDDANE "ET "BEN MHAL"**, à mes frères "**Hamza**,sa femme Rabhi houaria et ses enfants amine, souad, halima, douaa el firdawss,amina hibt allah》, 《**Mehamed** et sa femme soufi marzoug khadija 》 《**Abd rahman** 》, 《**Khadra** ,son mari arabi said et ses enfants raniya et aoukacha 》, 《**saido**》. Mon amour pour vous et son limités

**À mon encadrant, Mlle Tahari F.Z** je vous souhaite beaucoup de succès dans votre carrière et un plus bel avenir

Toutes mes salutations chaleureuses à ma tante, **Mme Makhloufi, Khadija**, et à sa fille, **Mme Makhloufi, Souad**, pour leur aide et leur soutien.

**A mes chers amis** de mon parcours scolaire, **Imane, Imane et Imane, Bouchra, Khalidiya** et **Khawla** pour leur bonne amitié.

**À tout mes collègues de la promotion**  
2023/2024

**À mon cher binôme**  
**Imane et Asmaa** pour leur amitié et leur patience. Et a tous ceux que j'aime et qui m'aiment



***Noura***

# Dédicace

**A mon Dieu grâce au leur réussite, renfort et faveurs.**

Aujourd'hui et après toutes ces années, j'ai l'honneur mais surtout le plaisir de dédier ce travail à toutes les personnes qui m'aiment qui croient en moi et me donne des raisons de Devenir.

**Ma mère**, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

**Mon père**, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi .

**A mes chers frères Khaled ,ibrahim, Abdelghani**, Je te souhaite beaucoup de bonheur de succès dans votre avenir.

**A ma sœur Amel** , Qui ma donner toujours l'espoir qu'un jour je réussirai merci, sans vous je m'ennuierais, vous êtes la meilleure chose qui me soit jamais arrivée.

**À belles enfants de mon frère et sœur khadouri sami et Baraa**, malgré la distance entre nous et notre incapacité à nous rencontrer, n'ont pas nui à notre amour. Je suis tellement chanceux de vous avoir tous, que Dieu tous garde à mes côtés.

**A mon binome Imane& Noura**, pour leur amitié et leur patience je vous Souhaite une bonne continuation dans votre vie.

**A mes chers amis Imane, celina**, En souvenir de tous les bons moments passés ensemble merci pour l'encouragement que vous m'avez adressé. Qu'ALLAH vous donne longue vie et nous unisses d'avantage.

A tous mes collègues de la promotion ,5 ans de stress, de joie, merci pour tous ces moments.



*Asmaa*

*Enfin, une réflexion approfondie et une invitation chaleureuse à ces femmes qui luttent  
chaque jour contre le cancer du sein*



# Remerciement

Avant tout, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour réaliser ce travail.

Aussi nous adressons nos remerciements à notre belle encadrant **Melle Tahari. F.Z** pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer et pour votre patience et encouragement et votre disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Aussi nous adressons nos remerciements a **Mr.BENNABLF**, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury qui été un meilleur professeur dans notre cheminement universitaire.

Nous tenons à remercier **Mme. GHEMBAZA.N** , de nous avoir fait l'honneur d'être examinatrice et de participer au jury de ce mémoire.

Nos chaleureux remerciements au chef service **Bencherrat.M** et tout le personnel de Service d'oncologie du **l'hôpital Dr Benzerdjeb** qui nous ont largement facilité la taches et l'obtention d'informations surtout statistiques relatives à notre travail.

Nous remercions également tous les médecins du service sans exception pour avoir fourni des informations précieuses et remonter le moral.

Nos remerciements s'adressent également au chef département **Mr.CHERIF. N** tous nos enseignants et tous les membres administratifs de la faculté de biologie.

Nous tenons à remercier vivement tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour l'élaboration et la participation à la rédaction de ce travail.

# Résumé

## Résumé

Le cancer du sein est un défi de santé majeur à l'échelle mondiale, touchant des millions de femmes chaque année. En Algérie, comme dans de nombreux autres pays, il représente un fardeau croissant pour la santé publique.

Nous avons réalisé une comparaison entre les paramètres épidémiologiques et les paramètres biochimiques de deux groupes, le premier groupe est formé de femmes âgées atteintes de cancer du sein avec comorbidité, et le second est formé de femmes âgées atteintes de cancer du sein sans comorbidité.

D'après la description de notre série de cas, nous avons remarqué que la tranche d'âge la plus touchée est de 73 à 76 ans avec 53 % des cas. L'examen clinique a révélé que la majorité des patientes présentaient une atteinte du sein gauche avec 76,92 % pour les patientes présentant des comorbidités. Nous avons constaté lors de l'analyse histologique que le carcinome canalaire infiltrant était le plus dominant avec 63,64 %. Le grade SBR le plus abondant était le grade II avec 61,54 %. Le marquage des récepteurs hormonaux nous avait démontré une positivité prédominante des RO et RP avec 92,31 %.

Les biomarqueurs de la fonction hépatique et de la fonction rénale nous ont permis de noter que les femmes âgées atteintes de cancer avec des comorbidité ont présenté des taux élevés de TGO, de TGP, d'urée et de créatinine, en comparaison avec les femmes sans comorbidité.

**Mots clés :** Cancer du sein, femmes âgées, comorbidité, récepteurs hormonaux, fonction hépatique, fonction rénale.

## **Abstract**

Breast cancer is a major global health challenge, affecting millions of women every year. In Algeria, as in many other countries, this is an increasing burden on public health.

We made a comparison of epidemiological and biochemical criteria for two groups, the first group is made up of elderly women suffering from breast cancer with comorbidities, and the second is made up of elderly women suffering from breast cancer without comorbidities.

Describing our case series, we noticed that the most affected age group is from 73 to 76 years old in 53% of cases. Clinical examination showed that the majority of patients had left breast involvement with a percentage of 76.92% for patients with concomitant diseases. During the histological analysis, we noticed that infiltrative ductal carcinoma was the most prevalent with 63.64%. The most abundant SBR score was the second grade with 61.54%. The identification of hormonal receptors showed us a predominant positive for RO and RP of 92.31%.

Biomarkers of liver function and kidney function allowed us to notice that elderly women with cancer with comorbidity presented elevated levels of TGO, TGP, urea and creatinine, compared with women without comorbidity.

**Keywords:** breast cancer, elderly women, comorbidities, hormone receptors, liver function, kidney function.

## ملخص

يعد سرطان الثدي تحديًا صحيًا عالميًا كبيرًا، حيث يؤثر على ملايين النساء كل عام. وفي الجزائر، كما هو الحال في العديد من البلدان الأخرى، يمثل ذلك عبئًا متزايدًا على الصحة العامة. قمنا بإجراء مقارنة بين المعايير الوبائية والمعايير البيوكيميائية لمجموعتين، المجموعة الأولى مكونة من نساء مسنات يعانين من سرطان الثدي مع اعتلالات مصاحبة، والثانية مكونة من نساء مسنات يعانين من سرطان الثدي دون اعتلالات مصاحبة.

ومن خلال وصف سلسلة الحالات لدينا، لاحظنا أن الفئة العمرية الأكثر تأثرًا هي من 73 إلى 76 عاماً بنسبة 53% من الحالات. أظهر الفحص السريري أن غالبية المرضى لديهم تأثر بالثدي الأيسر بنسبة 76.92% للمرضى الذين يعانون من أمراض مصاحبة. لاحظنا خلال التحليل النسيجي أن سرطان الأفتية الارتشاحي كان الأكثر انتشاراً بنسبة 63.64%. كانت درجة SBR الأكثر وفرة هي الدرجة الثانية بنسبة 61.54%. أظهر لنا تحديد المستقبلات الهرمونية إيجابية سائدة لـ

(RO) و (RP) بنسبة 92.31

سمحت لنا المؤشرات الحيوية لوظائف الكبد ووظائف الكلى بملاحظة أن النساء المسنات المصابات بالسرطان مع الاعتلال المشترك قدمن مستويات مرتفعة من (TGO) و (TGP) واليوريا والكرياتينين، مقارنة بالنساء اللاتي لا يعانين من اعتلال مشترك.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الثدي، النساء المسنات، الاعتلالات المصاحبة، مستقبلات الهرمون، وظائف الكبد، وظائف الكلى.

# **Sommaire**

## Sommaire

- Dédicace
- Remerciement
- Résumé
- Liste des abréviations
- Liste des figures
- Liste des tableaux

<b>Introduction</b> .....	2
---------------------------	---

### Chapitre I : Synthèse bibliographique

1. Sein normal .....	5
1.1. Définition .....	5
1.2. Taille .....	6
1.3. Anatomie .....	7
1.4. Vascularisation .....	7
1.5. Système lymphatique du sein .....	8
2. Sein pathologique .....	8
2.1. Pathologies tumorales bénignes du sein .....	9
2.1.1. Fibroadénome (FA) .....	9
2.1.1.1. Fibroadénome simple .....	9
2.1.1.2. Fibroadénome complexe .....	9
2.1.2. Papillome intra-canaux (PI) .....	9
2.1.3. Tumeur phyllode (TP) .....	10
2.1.4. Adénome .....	10
2.1.5. Lipome .....	10
2.2. Pathologies tumorales malignes du sein .....	10
2.2.1. Les adénocarcinomes <i>in situ</i> .....	11
2.2.1.1. Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) .....	11

2.2.1.2. Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS) .....	11
2.2.2. Carcinomes Infiltrant .....	11
2.2.2.1. Carcinome canalaire infiltrant (CCI) .....	11
2.2.2.2. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) .....	12
2.2.2.3. Carcinome tubuleux .....	13
2.2.2.4. Carcinome médullaire .....	13
2.2.2.5. Carcinome mucineux ou carcinome colloïde .....	13
2.2.2.6. Carcinome papillaire .....	13
2.2.2.7. Carcinome inflammatoire .....	13
2.2.2.8. Carcinome micro-invasif .....	14
2.2.2.9. Maladie de Paget du mamelon .....	14
2.3. Classification du cancer du sein .....	14
2.3.1. Classification TNM .....	14
2.3.2. Grades du cancer (SBR) .....	17
2.3.3. Classification en fonction des récepteurs .....	19
2.3.3.1. Les tumeurs de type basal ou basal-like .....	20
2.3.3.2. Tumeurs de type HER2 .....	20
2.3.3.3. Tumeurs de type luminal .....	20
2.3.3.4. Normale-like .....	21
2.4. Facteurs de risque .....	21
2.4.1. Âge .....	21
2.4.2. Les antécédents familiaux .....	21
2.4.3. Antécédents personnels .....	22
2.4.4. Hygiène de vie .....	22
2.4.5. Histoire hormonale .....	23
3. Comorbidités chez les femmes âgées .....	23
3.1. Les maladies cardiovasculaires .....	24
3.2. Le diabète .....	24
3.2.1. Diabète de type 1 .....	25

3.2.2. Diabète de type 2 .....	25
3.3. Obésité .....	26
3.4. Maladies osseuses .....	27
3.5. Maladies pulmonaires .....	28
4. Caractéristiques du cancer du sein chez la femme âgée .....	28
4.1. Caractéristiques biologiques plus favorables .....	28
4.2. Particularités de la détection clinique et paraclinique .....	29
4.3. Une maladie plus lentement évolutive .....	29
4.4. Une efficacité thérapeutique indépendante de l'âge .....	29
5. Approche Thérapeutique .....	30
5.1. Intervention Chirurgicale .....	30
5.2. Radiothérapie .....	31
5.3. Thérapies Médicamenteuses .....	31
5.3.1. Chimiothérapie .....	31
5.3.2. Thérapies Ciblées .....	32
5.3.2.1. Trastuzumab .....	32
5.3.2.2. Hormonothérapie .....	32

## **Chapitre II : Matériels et Méthodes**

1. Matériel et méthodes .....	35
2. Recueil des données .....	35
3. Détermination des paramètres biochimiques .....	35
3.1. Aspartate aminotransférase (AST) .....	35
3.2. Alanine Amino Transférase (ALT) .....	36
3.3. Bilirubine totale et bilirubine directe .....	38
3.4. Gamma GT ( $\gamma$ -GT) .....	38
3.5. Phosphatase alcaline (PAL) .....	39
3.6. Urée .....	41

3.7. Créatinine .....	42
-----------------------	----

### **Chapitre III : Résultats et Discussion**

1. Description de la population étudiée .....	49
1.1. Âge .....	49
1.2. Année d'hospitalisation .....	49
2. Étude clinique .....	50
2.1. Sein touché .....	50
2.2. Localisation de la tumeur .....	51
2.3. Etude anatomo-pathologique .....	52
2.3.1. Classification TNM .....	52
2.3.1.1. Taille de la tumeur .....	52
2.3.1.2. Statut des ganglions axillaires .....	53
2.3.1.3. Métastase .....	53
2.3.2. Type histologique .....	54
2.3.3. Grade SBR .....	55
3. Récepteurs hormonaux .....	56
4. Statut HRE2 .....	57
5. Paramètres biochimiques .....	58
5.1. Transaminases .....	58
5.2. Urée .....	58
<b>Conclusion</b> .....	<b>60</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>62</b>
<b>Annexe</b> .....	<b>7</b>

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau I.</b> Classification TNM de l'UICC, 2002 .....	<b>14</b>
<b>Tableau II.</b> Groupement par stades du cancer du sein .....	<b>16</b>
<b>Tableau III.</b> Grading SBR modifié par Elston et Ellis .....	<b>17</b>
<b>Tableau IV.</b> Description de chaque grade du cancer du sein .....	<b>19</b>
<b>Tableau V.</b> Réactifs utilisés pour tester AST .....	<b>36</b>
<b>Tableau VI.</b> Réactifs utilisés pour tester ALT .....	<b>37</b>
<b>Tableau VII.</b> Réactifs utilisés pour tester la bilirubine totale et la bilirubine directe .....	<b>38</b>
<b>Tableau VIII.</b> Réactifs utilisés pour tester $\gamma$ -GT .....	<b>39</b>
<b>Tableau IX.</b> Réactifs utilisés pour tester PAL .....	<b>40</b>
<b>Tableau X.</b> Réactifs utilisés pour tester urée .....	<b>41</b>
<b>Tableau XI.</b> Préparation des milieux réactionnels pour doser l'urée .....	<b>42</b>
<b>Tableau XII.</b> Réactifs utilisés pour tester la créatinine .....	<b>43</b>
<b>Tableau XIII.</b> Préparation des milieux réactionnels pour doser l'urée .....	<b>44</b>
<b>Tableau XIV.</b> Protocoles immunohistochimie optimaux HER2 .....	<b>44</b>
<b>Tableau XV.</b> Protocoles immunohistochimie optimaux RO .....	<b>46</b>
<b>Tableau XVI.</b> Protocoles immunohistochimie optimaux RP .....	<b>46</b>

## Listes des figures

<b>Figure 1.</b> Représentation générale et coupe sagittale du sein .....	<b>6</b>
<b>Figure 2.</b> Anatomie chirurgicale du sein .....	<b>7</b>
<b>Figure 3.</b> Anatomie du sein .....	<b>13</b>
<b>Figure 4.</b> Mécanismes du diabète de type 1 et 2 .....	<b>26</b>
<b>Figure 5.</b> Schéma d'os normal et ostéoporose .....	<b>28</b>
<b>Figure 6.</b> Répartition des cas par tranche d'âge .....	<b>49</b>
<b>Figure 7.</b> Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation .....	<b>50</b>
<b>Figure 8.</b> Répartition des patientes selon le sein touché .....	<b>51</b>
<b>Figure 9.</b> Répartition des patientes selon la Localisation de la tumeur .....	<b>52</b>
<b>Figure 10.</b> Répartition des patients selon classification de taille tumorale "T" .....	<b>53</b>
<b>Figure 11.</b> Répartition des patientes selon classification de adénopathies "N" .....	<b>53</b>
<b>Figure 12.</b> Répartition des patientes selon classification de métastase "M" .....	<b>54</b>
<b>Figure 13.</b> Répartition des patientes selon le type histologique .....	<b>55</b>
<b>Figure 14.</b> Répartition des cas selon le grade SBR .....	<b>56</b>
<b>Figure 15.</b> Répartition des cas selon les récepteurs hormonaux RO et RP .....	<b>57</b>
<b>Figure 16.</b> Répartition des cas selon le statu HER2 .....	<b>57</b>
<b>Figure 17.</b> Répartition des cas selon les transaminases .....	<b>58</b>
<b>Figure 18.</b> Répartition des cas selon urée .....	<b>59</b>

## Liste des abbreviations

**AJCC:** American Joint Committee of Cancer.

**ALAT:** Alanine Amino Transférase.

**ASAT:** Aspartate Amino Aransférase.

**BRCA1:** Breast Cancer gene 1.

**BRCA2:** Breast Cancer gene 2.

**CCI:** Carcinome canalaire infiltrant.

**CCIS:** cancer canalaire *in situ*.

**CLI:** Carcinome lobulaire infiltrant.

**CLIS:** Carcinome lobulaire *in situ*.

**cTNM:** Clinical Tumor Node Metastastasis.

**DID:** Diabète insulino-dépendant.

**DNID :** Diabète non insulino-dépendant

**FISH:** L'hybridation in situ en fluorescence.

**HER-2:** Human Epidermal growth factor Receptor 2.

**HTA:** L'hypertension artérielle.

**IHC:** l'immunohistochimie.

**MCV:** Les maladies cardiovasculaires.

**PACE:** Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly

**PALB2:** partner and localizer of BRCA2.

**PAM:** Plaque aréolo-mamelonnaire.

**PI:** Papillome intracanalair.

**PTEN:** Phosphatase and tensin homolog.

**pTNM:** Pathological Tumor Node Metastasis.

**QIE :** Quadrant inféro-externe.

**QII :** Quadrant inféro-interne.

**QSE :** Quadrant super-externe.

**QSI :** Quadrant supéro-interne.

**RO :** Récepteur œstrogène.

**RP :** récepteur de progestérone.

**RT :** Réactif de travail.

**SBR :** Scarff Bloom Richardson.

**SIOG :** Société Internationale d'Onco-Gériatrie

**TNM :** Timor-Node-Métastases.

**TP :** Tumeur phyllode.

**UICC :** Union Internationale contre le cancer.

# **Introduction**

## **Introduction**

Dans notre société, le sein représente le symbole de féminité et de maternité, son atteinte est considérée comme un tabou puisqu'elle met en péril cette féminité (**Najjar et al., 2010**).

Le cancer du sein touche de nombreuses personnes et il est tout à fait normal de se poser des questions sur la raison de son apparition. Malgré tous les progrès scientifiques et la recherche médicale moderne, les causes exactes de nombreux cas de cancer du sein restent encore inconnues, car plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement de cette maladie, tels que les antécédents familiaux, les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux et le mode de vie. Cependant, ces facteurs ne garantissent pas nécessairement qu'une personne développe un cancer du sein, et certaines personnes qui ne présentent aucun de ces facteurs peuvent quand même être touchées. C'est une réalité complexe, mais il est très important de se concentrer sur le soutien, le traitement et la sensibilisation pour aider les personnes touchées par cette maladie.

Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe à partir de cellules du sein. Il existe différents types de cancer du sein en fonction du type de cellules à partir desquelles il se développe (**Wolff, 2018**).

Comme dans tous les pays du monde, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme algérienne avec 12536 nouveaux cas enregistrés annuellement, et représente la première cause de mortalité avec 4116 décès enregistrés annuellement (**OMS, 2020**). Le cancer du sein est présent dans tous les pays du monde et touche des femmes de tout âge à partir de la puberté mais toujours est-il que le taux d'incidence s'accroît toutefois à mesure que l'âge avance (**OMS, 2020**).

Chez la femme âgée, il représente un problème particulier compte tenu des particularités propres à cette tranche d'âge (comorbidités). L'appréciation du terrain, des comorbidités et de la tolérance des traitements cytotoxiques entraîne des décisions thérapeutiques différentes, difficilement évaluables et confère à l'estimation de l'espérance de vie un poids important dans la prise de la décision thérapeutique (**Housni Alaoui, 2011; Tahri, 2011**).

Ainsi, l'incidence du cancer du sein est en nette augmentation particulièrement dans les pays en voie de développement où contrairement aux pays développés, la mortalité reste élevée du fait d'un diagnostic tardif aux stades localement avancés ou métastatique (**Michel et al., 2008**).

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude histopathologique des cancers mammaires chez la femme âgée ayants des comorbidités, et de vérifier l'influence des comorbidités sur les décisions de traitement pour le cancer du sein.

Ce manuscrit est reparti en trois principales parties, la première s'agit d'une revue bibliographique, la seconde partie décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes suivies pour déterminer les paramètres épidémiologiques et pathologiques des patientes, Quant à la dernière section, elle est consacrée aux résultats et discussion. À la fin du manuscrit une conclusion générale qui résume les résultats obtenus ainsi quelles perspectives à envisager.

# **Chapitre I**

## **Synthèse bibliographique**

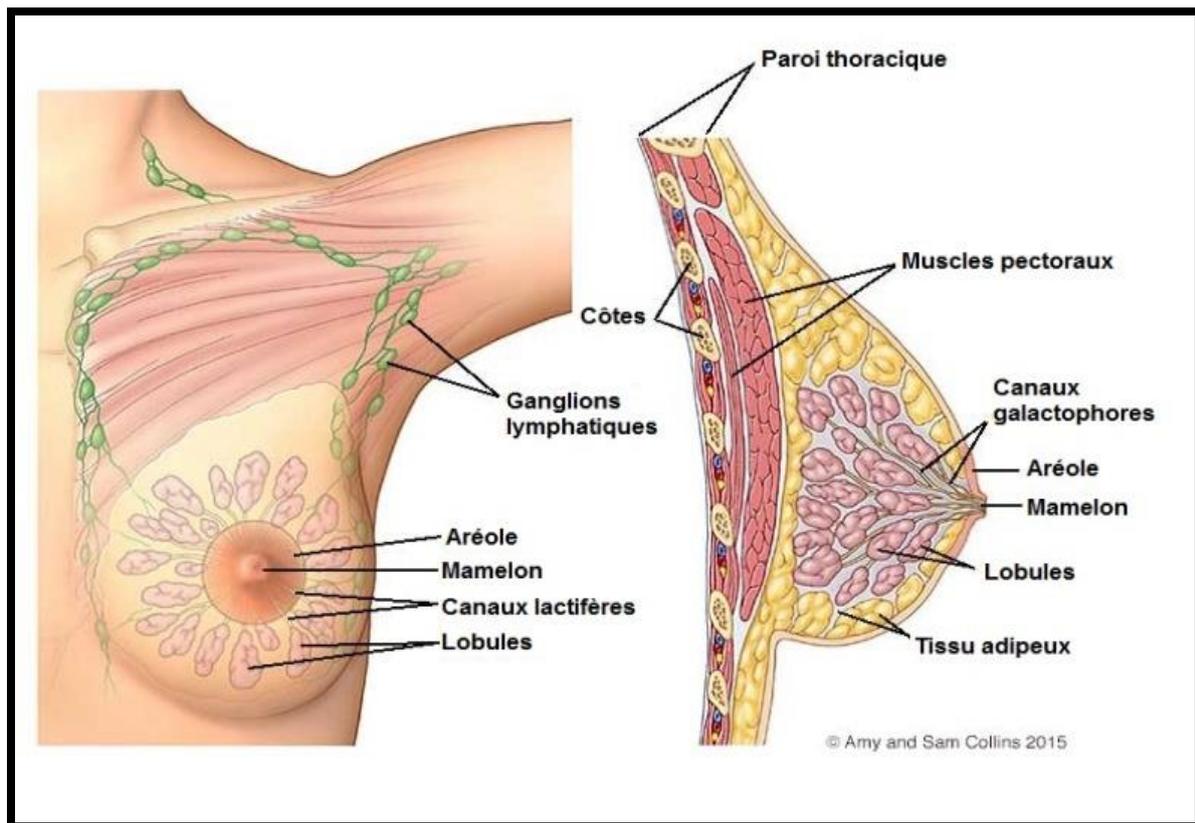
## 1. Sein normal

### 1.1. Définition

Le sein, également connu sous le nom de glande mammaire, est une glande superficielle située contre le thorax, entre la peau et le muscle grand pectoral. Il joue un rôle crucial chez la femme, non seulement pour nourrir le nouveau-né, mais aussi pour son importance dans l'image corporelle (**Mémoire D.U. Dr AMOS KODIO, 2022**).

Ils sont présents chez les deux sexes (homme et femme) ; cependant, la femme possède plus de tissu mammaire que l'homme, ce qui constitue un atout important dans la féminité. Seules les glandes mammaires chez la femme peuvent produire du lait après l'accouchement pour nourrir un nouveau-né ; c'est pourquoi les seins sont considérés comme des organes accessoires de l'appareil reproducteur féminin (**Société canadienne du cancer, 2023**).

Le sein est constitué de glandes mammaires, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissu adipeux), le tout étant recouvert de peau. La quantité de chaque ingrédient varie d'une femme à l'autre. La glande mammaire humaine consiste en une structure tubulo-alvéolaire composite formée par 15 à 25 lobes irréguliers irradiant à partir du mamelon. La peau entourant le mamelon est appelée l'aréole (figure 1). Elle est pigmentée et contient des glandes sébacées qui s'hypertrophient pendant la grossesse et prennent alors le nom de tubercules de Montgomery. Les sécrétions de ces glandes participent probablement à la protection du mamelon et de l'aréole lors de l'allaitement. Un canal unique, le canal galactophore, draine chaque lobe par l'intermédiaire d'un orifice propre à la surface du mamelon. Juste avant de s'ouvrir à la surface, le canal galactophore forme une dilatation appelée sinus lactifère. Le mamelon contient des travées de muscles lisses orientées parallèlement aux canaux galactophores et circulairement près de sa base (**Adriaenssens et al., 2008**).



**Figure 1.** Représentation générale et coupe sagittale du sein (Amy and Sam Collins 2015).

Les glandes produisent du lait quand elles sont stimulées par les hormones de la femme en cours de grossesse (Société canadienne du cancer, 2023).

## 1.2. Taille

La taille des seins varie en fonction de l'architecture glandulaire. Néanmoins, plusieurs formes ont été décrites pour cet organe de géométrie variable : discoïde, conique, piriforme, et pédiculaire, mais surtout semi-sphérique. Les diamètres horizontal et vertical sont d'environ 12 cm, avec une épaisseur de 5 à 6 cm. La distance bi-mamelonnaire est d'environ 20 cm. Bien que les deux seins soient symétriques, cette symétrie est imparfaite.

On observe une augmentation de leur taille pendant la grossesse, l'allaitement, ainsi que la période prémenstruelle. Le volume et la forme du sein dépendent de la quantité de tissu adipeux entourant le tissu glandulaire (Ferris et al., 2005 ; Inman et al., 2015).

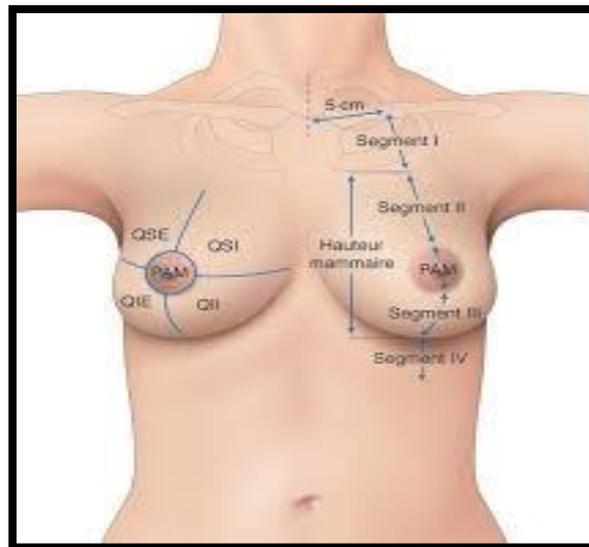
### 1.3. Anatomie

Les seins sont divisés par une ligne invisible qui va de haut en bas et de gauche à droite en passant par le mamelon (figure 2). Chacune de ces 4 régions est appelée quadrant :

- Quadrant super-externe (QSE),
- Quadrant supéro-interne (QSI),
- Quadrant inféro-externe (QIE),
- Quadrant inféro-interne (QII).

Ils sont également divisés en quatre segments :

- Segment 1 : représenté par la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'au sillon sus-mammaire.
- Segment 2 : s'étendant du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la Plaque aréolo-mamelonnaire (PAM).
- Segment 3 : s'étendant du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire.
- Segment 4 : s'étendant du sillon sous-mammaire au bord costal.



**Figure 2.**Anatomie chirurgicale du sein (Dr ZINNE-EDDINE ISMAIL, 2021).

### 1.4. Vascularisation

Le sein possède un réseau de vaisseaux sanguins pour assurer l'irrigation artérielle de la glande mammaire :

- Des rameaux mammaires médiaux, issus de branches perforantes et des rameaux intercostaux antérieurs de l'artère thoracique interne (mammaire interne), elle-même originaire de l'artère subclavière.
- Les artères thoraciques latérales (mammaires externes) et thoraco-acromiales (acromiothoraciques), branches de l'artère axillaire.
- Les artères intercostales postérieures des 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> espaces, branches de l'aorte thoracique.
- Le drainage veineux du sein est principalement dirigé vers la veine axillaire, mais aussi partiellement vers les veines thoraciques internes (mammaires internes) (**Moore et al., 2007**).

### 1.5. Système lymphatique du sein

Les vaisseaux lymphatiques sont des tubes minces semblables aux vaisseaux sanguins. Ils recueillent et transportent la lymphe loin du sein jusqu'à de petites masses de tissu lymphatique en forme de haricot appelées ganglions lymphatiques, qui entourent la région mammaire. Les vaisseaux et les ganglions lymphatiques font partie du système lymphatique, qui aide à combattre les infections (**société canadienne du cancer, 2023**).

Ces ganglions sont présents des deux côtés du corps :

- Les ganglions sus-claviculaires se trouvent au-dessus de la clavicule.
- Les ganglions infra-claviculaires, ou sous-claviculaires, se trouvent sous la clavicule.
- Les ganglions mammaires internes se trouvent à l'intérieur du thorax, autour du sternum.
- Les ganglions qui interviennent dans le système lymphatique du sein sont situés dans le creux de l'aisselle (ganglions axillaires).

## 2. Sein pathologique

Le sein est un organe complexe susceptible de nombreuses pathologies touchant chacun de ses éléments anatomiques (**Institut du sein Henri Hartmann, 2024**).

En raison de son évolution permanente sous l'influence des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) et de différents facteurs de croissance, le sein subit une croissance et une

différenciation cellulaires importantes. Ces processus rendent cet organe plus susceptible de développer des cellules cancéreuses (**Olsson H, 2000**).

## **2.1. Pathologies tumorales bénignes du sein**

Le sein peut être sujet à de multiples affections bénignes, dont l'étendue et l'aspect varient chez les différentes patientes, et qui dégénèrent rarement en lésions cancéreuses. Les kystes mammaires, lipomes et autres tumeurs bénignes peuvent provoquer l'apparition de masses plus ou moins importantes, accompagnées ou non de douleurs, qui peuvent inquiéter la patiente, mais sont généralement sans danger (**institut du sein henri hartmann,2024**)

### **2.1.1. Fibroadénome (FA)**

Le fibroadénome est le type de tumeur bénigne qui se développe le plus souvent dans le sein. La plupart des fibroadénomes mesurent de 1 à 2 cm, mais ils peuvent atteindre jusqu'à 5 cm (**Société canadienne du cancer, 2023**)

#### **2.1.1.1. Fibroadénome simple**

Le fibroadénome simple est le type le plus courant. Il est constitué d'un seul type de tissu et ne fait pas augmenter le risque de cancer du sein.

#### **2.1.1.2. Fibroadénome complexe**

Le fibroadénome complexe est constitué de différents tissus, dont des kystes, des calcifications et des groupes de glandes enflées qui produisent le lait (lobules). Le fibroadénome complexe augmente légèrement le risque de cancer du sein (**Société canadienne du cancer, 2023**).

### **2.1.2. Papillome intra-canaux (PI)**

Le papillome intracanaux est une tumeur semblable à une verrue qui se forme dans les canaux mammaires. Il est habituellement détecté près du mamelon. La plupart des cas de PI ne font pas augmenter le risque de cancer du sein. Le symptôme le plus courant du PI est l'écoulement du mamelon, qui peut être clair ou sanguinolent. Il arrive qu'on sente une masse au toucher près du mamelon ou en-dessous. Certaines personnes peuvent éprouver de la douleur (**Société canadienne du cancer, 2023**).

### 2.1.3. Tumeur phyllode (TP)

La tumeur phyllode peut aussi être appelée cystosarcome phyllode. Elle prend naissance dans les tissus conjonctifs ou glandulaires du sein, Presque toutes les tumeurs phyllodes sont non cancéreuses.

TP peut être une masse ronde et ferme, elle provoque parfois de la douleur. TP se développe souvent très rapidement, et elle peut être assez grosse quand on la diagnostique.

Le médecin fait une chirurgie pour enlever TP, soit une tumorectomie. Il retire une bande large de tissu mammaire normal autour de la tumeur appelée marge chirurgicale puisque cette tumeur a tendance à réapparaître (récidiver) si on ne l'enlève pas en entier. Le médecin pourrait devoir pratiquer une mastectomie si la tumeur phyllode est grosse et cancéreuse ou si elle a récidivé (**Société canadienne du cancer, 2023**).

### 2.1.4. Adénome

L'adénome est une prolifération épithéliale pure. Il peut s'agir d'un adénome lacté chez la jeune femme enceinte ou allaitante de moins de 40 ans, ou d'un adénome tubuleux. Le diagnostic est établi par histologie au cours d'un geste chirurgical. L'adénome ne présente pas de risque de cancer (**Kané, 2006**).

### 2.1.5. Lipome

Il s'agit d'une prolifération bénigne de tissu graisseux entourée d'une capsule développée dans la lame graisseuse antérieure (**Kané, 2006**).

## 2.2. Pathologies tumorales malignes du sein

Ce sont la seconde classe de tumeurs du sein qui sont au contraire mal délimités et non-encapsulés. Ce sont des cellules à croissance rapide qui tendent à infiltrer et détruire les tissus adjacents. La grande majorité (plus de 95% des cas) des tumeurs malignes sont adénocarcinomes (**Verbeke, 2010**).

Les tumeurs malignes ont des contours le plus souvent mal délimités. Certaines sont toutefois bien limitées et peuvent alors être considérées un temps comme bénignes ; ceci pouvant retarder le diagnostic de cancer (**Institut national du cancer, 2024**).

### 2.2.1. Les adénocarcinomes *in situ*

Lorsque les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure et donc sans qu'elle ait infiltré le tissu voisin, on parle de cancer ou carcinome *in situ* (**Institut national du cancer, 2024**).

#### 2.2.1.1. Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) est le type le plus fréquent de cancer *in situ*. Huit à neuf cancers *in situ* sur dix sont des cancers canaux *in situ*. Les cellules cancéreuses ne sont présentes que dans le revêtement du canal mammaire (figure 3). Elles ne se sont pas propagées aux tissus mammaires voisins ou à d'autres organes (**Geneviève.U et Hamadi.M, 2015**).

#### 2.2.1.2. Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)

Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) se définit comme un carcinome touchant les canalicules intra-lobulaires sans envahissement de la membrane basale (**Larhzi, 2019**). Le diagnostic de CLIS est établi à partir d'une biopsie du sein effectuée en raison de microcalcifications (figure 3). Il est considéré comme un facteur de risque bilatéral (**Puddu et Tafforeau, 2004**) puisqu'ils développent un cancer invasif dans le même sein ou dans le sein controlatéral (cancer dans l'autre sein) (**Page et al., 1995**).

### 2.2.2. Carcinomes Infiltrant

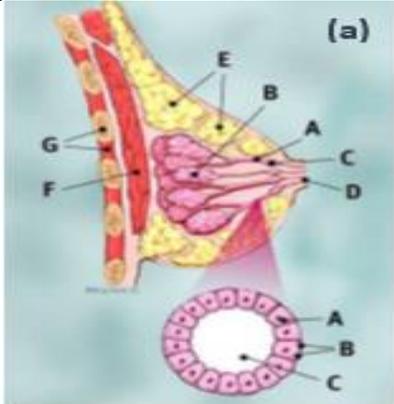
Ce type de cancer est également appelé carcinome invasif. Il résulte des cellules cancéreuses qui franchissent la lame basale et envahissent les tissus mammaires environnants. La plupart des cancers du sein sont invasifs. Il existe plusieurs types de cancers infiltrants du sein, chacun ayant des caractéristiques propres, certains types étant plus communs que d'autres.

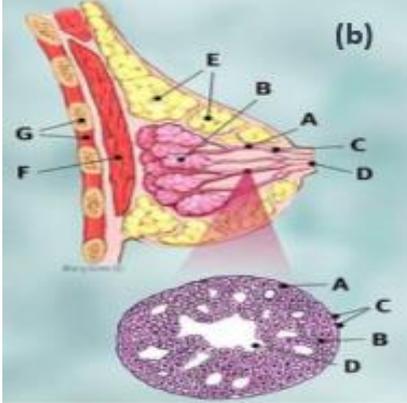
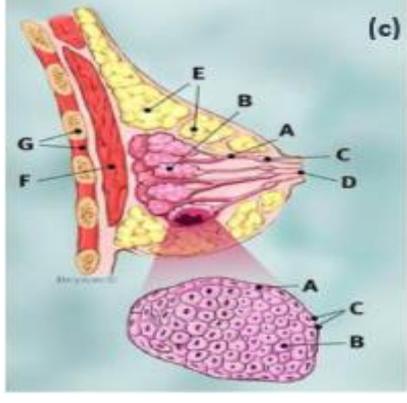
#### 2.2.2.1. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Il représente la forme la plus fréquente (76%) (Figure 3). Tout comme le carcinome canalaire *in situ*, il prend ses origines à partir des canaux galactophores mais à la différence, il finit par envahir les tissus adjacents. (**Barroso-Sousa et Metzger-Filho, 2016**).

**2.2.2.2. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)**

Deuxième type de cancer du sein le plus fréquent (8%) après le carcinome canalaire infiltrant (Figure 3). Tout comme le CLIS, il commence à se développer à partir des lobules pour ensuite se propager dans les tissus mammaires voisins (**Chiquette et Hogue, 2014**).

<p><b>A</b> : Canaux galactophores  <b>B</b> : Lobules  <b>C</b> : Portion dilatée du canal galactophore  <b>D</b> : Mamelon  <b>E</b> : Graisse  <b>F</b> : Muscle grand pectoral  <b>G</b> : Côte</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Sein normal</b></p>	<p><b>Coupe du canal galactophore :</b></p> <p><b>A</b> : Cellules canalaire normales  <b>B</b> : Membrane basale  <b>C</b> : Lumen (centre du canal)</p>
---	---	---

 <p style="text-align: center;"><b>Carcinome canalaire <i>in situ</i></b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Carcinome lobulaire <i>in situ</i></b></p>
--	---

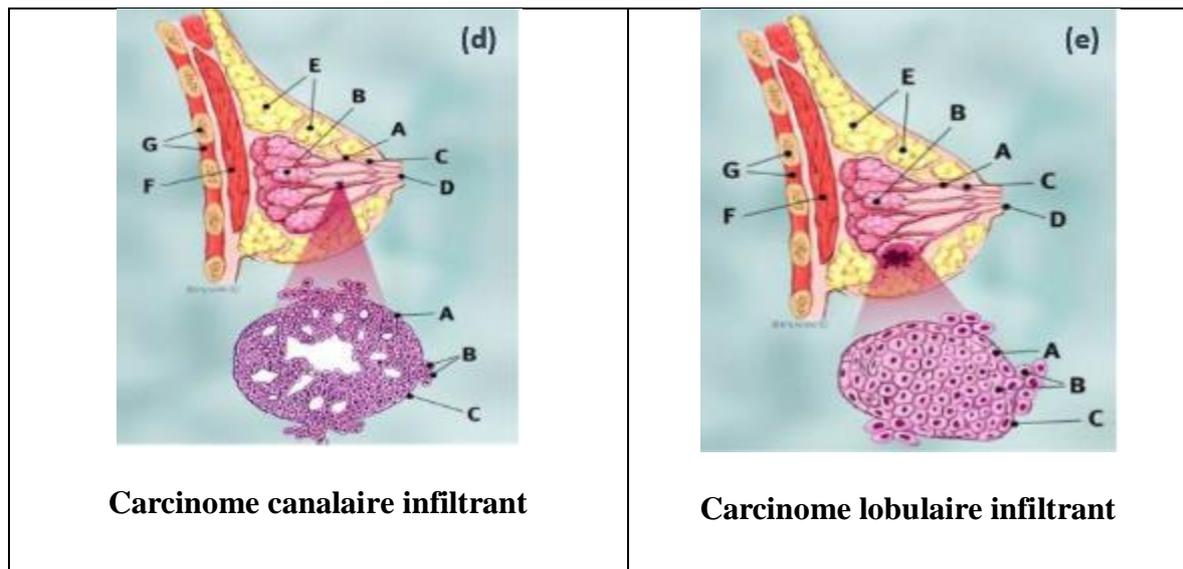


Figure 3. Anatomie du sein (Cordina-Duverger, 2015).

### 2.2.2.3. Carcinome tubuleux

Le carcinome tubuleux est une tumeur rare de bon pronostic, dont la taille varie entre 0,5 et 3 cm. Il est composé de structures tubulaires bien différenciées, tapissées par une seule couche de cellules épithéliales (Larhzil, 2019).

### 2.2.2.4. Carcinome médullaire

Le carcinome médullaire est un carcinome bien circonscrit, composé de cellules peu différenciées disposées en nappes, sans structure glandulaire, avec un stroma peu abondant et un important infiltrat lymphoplasmocytaire (Larhzil, 2019).

### 2.2.2.5. Carcinome mucineux ou carcinome colloïde

Le carcinome mucineux est formé de cellules cancéreuses qui sécrètent du mucus. Ce type de cancer a un meilleur pronostic que les autres cancers du sein infiltrants.

### 2.2.2.6. Carcinome papillaire

Le carcinome papillaire représente 1 à 2 % des cancers du sein infiltrants et touche principalement les femmes âgées.

### 2.2.2.7. Carcinome inflammatoire

C'est une forme particulière associée à un comportement très agressif. Il se traduit par des symptômes cliniques distinctifs, incluant une évolution rapide et d'importants changements dermatologiques y compris la peau d'orange, l'œdème et une rougeur touchant plus d'un quart du sein (Lucas et al., 1978).

### 2.2.2.8. Carcinome micro-invasif

Il se définit comme étant un carcinome infiltrant ne dépassant pas 0,1 cm dont les cellules malignes envahissent à un ou plusieurs foyers (Edge et al., 2010).

### 2.2.2.9. Maladie de Paget du mamelon

La maladie de Paget du sein est un type rare de cancer du sein. Elle apparaît sous la forme d'une éruption cutanée ou d'autres changements sur la peau du mamelon, habituellement sur un seul sein. La maladie de Paget du sein affecte davantage les femmes âgées de plus de 50 ans. La plupart des femmes atteintes de la maladie de Paget ont également un carcinome canalaire infiltrant ou un carcinome canalaire *in situ* (CCIS). Le cancer peut ensuite se propager à la peau de couleur foncée qui entoure le mamelon (aréole) (société canadienne du cancer, 2023).

## 2.3. Classification du cancer du sein

Les médecins diagnostiquent le cancer du sein et le classent morphologiquement en se basant sur plusieurs critères : type histologique, taille de la tumeur, éventuel envahissement ganglionnaire, présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone) et surexpression de la protéine HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2). Deux types de classifications sont couramment utilisés : la classification clinique et la classification histologique (Lecarpentier, 2012).

### 2.3.1. Classification TNM

Les tumeurs mammaires sont classées selon le système TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Le système TNM définit le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM" (Tableau 1). Dans ce système, la description de l'extension anatomique de la maladie repose sur trois critères (Giuliano et al., 2017).

**Tableau I.** Classification TNM de l'UICC, 2002 (Singletary et al., 2002).

Tumeur primitive (T)	
Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible

<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Cancer in situ (CCIS)
<b>T1ab</b>	Taille tumorale $\leq$ 10 mm dans sa plus grande dimension
<b>T1c</b>	Taille tumorale $>$ à 10 mm et $\leq$ 20 mm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Taille tumorale $>$ à 20 mm et $\leq$ 50 mm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Taille tumorale $>$ 50 mm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique <sup>†</sup> ou à la peau
<b>Adénopathies régionales (N)</b>	
<b>Nx</b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire <sup>‡</sup>
<b>N0</b>	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
<b>N1</b>	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
<b>N2</b>	Ganglions axillaires homolatéraux fixes entre eux ou d'autres structures
<b>N3</b>	Ganglion mammaires internes homolatéraux

<b>Métastases à distance (M)</b>	
<b>Mx</b>	Détermination impossible de l'extension métastatique

<b>M0</b>	Absence de métastases à distance
<b>M1</b>	Présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires)
<p>† : La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.</p> <p>‡ : Du fait par exemple, d'une exérèse antérieure.</p>	

Cela conduit à un grand nombre de possibilités TNM. On peut alors créer des regroupements par stades que l'on définit pour qu'ils soient homogènes en durée de survie. Les cancers *in situ* sont toujours de stade 0, les métastatiques de stade IV. Ce groupement est très utilisé aux USA (Tableau 2).

**Tableau II.** Groupement par stades du cancer du sein (**Broeders *et al.*, 2000**)

<b>Stade</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade I</b>	T1		M0
<b>Stade IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0

<b>Stade II B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stade III A</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>Stade III B</b>	T4	Toute N	M0
	Toute T	N3	M0
<b>Stade IV</b>	Toute T	Toute N	M1

### 2.3.2. Grades du cancer (SBR)

La classification histologique consiste à examiner au microscope le prélèvement fait par biopsie et à lui attribuer un grade en fonction de l'apparence et du comportement des cellules cancéreuses, comparés à ceux des cellules normales (différenciation). Ceci peut fournir des informations sur le pronostic de la maladie (notamment la rapidité d'évolution) et influence la prise en charge thérapeutique.

La modification de Nottingham du grade de Bloom-Richardson (aussi appelée grade de Scarff-Bloom-Richardson ou grade d'Elston Ellis) est la classification histologique la plus couramment utilisée. Elle est appliquée aux cancers du sein infiltrants.

Cette classification histologique se base sur trois caractéristiques différentes des cellules de la tumeur (Tableau 3). Un score de 1 à 3 est attribué à chacune de ces caractéristiques (SCC, 2021).

**Tableau III.** Grading SBR modifié par Elston et Ellis (Oncologik, 2019)

<b>1. Différenciation tubulo-glandulaire :</b>	<b>Score</b>
Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
<b>2. Pléomorphisme nucléaire :</b>	
Degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
<b>3. Nombre de mitoses :</b>	
(à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3

Puis, il faut additionner chacun de ces scores. Le total ainsi obtenu, qui varie entre 3 et 9, permet de déterminer le grade de la tumeur (Tableau 4). Plus le grade est élevé, plus le pronostic est péjoratif. Une relation a été démontrée entre le nombre de mitoses et la

sensibilité à la chimiothérapie. Le grade SBR est réalisé pour tous les types histologiques de cancers infiltrants, à l'exception du carcinome médullaire (**Allioua et Dellal, 2014**).

**Tableau IV.** Description de chaque grade du cancer du sein (**Allioua et Dellal, 2014**).

Score total	Grade	Description
3 à 5	Grade I	Tumeur de bas grade (bien différenciée) qui ne semble pas se développer rapidement et qui est peu susceptible de se propager.
6 à 7	Grade II	Tumeur de grade intermédiaire (modérément différenciée) dont les caractéristiques varient entre celles des tumeurs de grade 1 et de grade 3.
8 à 9	Grade III	Tumeur de haut grade (peu différenciée) qui a tendance à se développer rapidement et qui est susceptible de se propager.

### 2.3.3. Classification en fonction des récepteurs

Depuis plus de dix ans, le développement continu de nouvelles technologies d'analyse à haut débit a permis d'étudier les altérations de la structure de l'ADN (amplification, délétion, gain), les pertes d'hétérozygotie et les altérations du niveau d'expression des gènes des carcinomes. Au début des années 2000, (**Perou CM, Sorlie T et al., 2000**) ont subdivisé les cancers du sein en sous-groupes selon leur profil d'expression génique, définissant ainsi plusieurs sous-types de tumeurs différents d'un point de vue transcriptionnel et pronostique. Ces sous-types sont fortement reliés à l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et à la surexpression de la protéine HER2, critères utilisés jusqu'alors pour classer les différentes tumeurs (**Lecarpentier, 2012**).

Les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP) sont des protéines que l'on retrouve entre autres dans la glande mammaire. Elles font partie d'une superfamille de protéines régulatrices de l'expression des gènes, qui sont des facteurs de transcription dépendant de leur liaison à un ligand (**Yager et Davidson, 2006**). Dans les cancers du sein, l'expression des RE et RP est indépendante : ils peuvent chacun être

exprimés ou non. La présence de récepteurs hormonaux constitue un facteur pronostique : l'absence d'expression des RE est le témoin d'une entité biopathologique associée à un pronostic évolutif péjoratif (**Platet et al., 2004**). De plus, la présence de RE ainsi que de RP constitue des facteurs prédictifs importants, puisque la réponse aux thérapies antihormonales (traitements anti-œstrogènes et traitements anti-aromatase, qui constituent un type de traitement important du cancer du sein) est étroitement liée à la présence des récepteurs hormonaux (**Kapoor et Vogel, 2005**).

Aujourd'hui, quatre sous-types de tumeurs sont bien individualisés : luminal, basal-like, HER2+ et normal-like.

#### **2.3.3.1. Les tumeurs de type basal ou basal-like**

Sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales (ou basales) du sein normal. Ces tumeurs ont un phénotype particulier, elles n'expriment pas de récepteurs aux œstrogènes (RE), ne sur-expriment pas la protéine HER2, et expriment au moins un marqueur de cellules basales (**Nielsen et al., 2004**). Ces tumeurs, en majorité, n'expriment pas de récepteurs à la progestérone (RP-). Par extension, on parle de tumeur triple négative qui sont RE-, RP- et HER2-, et qui comprennent un grand nombre de tumeurs de type basal. Il n'y a toutefois pas de superposition complète entre ces deux groupes. Ces tumeurs « triple négatives » ont un pronostic particulièrement mauvais. Il a été montré que le phénotype triple négatif est retrouvé dans 15 à 20 % des cancers du sein sporadiques et dans plus de 50 % des cancers du sein survenant dans un contexte de mutation du gène BRCA1 (**Lecarpentier, 2012**).

#### **2.3.3.2. Tumeurs de type HER2**

Regroupent toutes les tumeurs HER2+ quelle que soit leur expression des récepteurs hormonaux. Leur pronostic est défavorable (**Lecarpentier, 2012**).

#### **2.3.3.3. Tumeurs de type luminal**

Regroupent les tumeurs RE+ dont l'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales luminales. Certaines études distinguent deux groupes : luminal A, avec le pronostic le plus favorable, et luminal B, avec un pronostic moins bon que celui du groupe luminal A (**Sorlie et al., 2003**).

#### 2.3.3.4. Normale-like

Ce dernier type a ensuite été écarté car il correspondait à un biais de sélection de certaines tumeurs contaminées par des tissus mammaires non cancéreux (**Hu et al., 2006**). Certaines études isolent d'autres sous-types inconstamment identifiés, comme le type baso-luminal dont l'expression génique est proche de celle du tissu mammaire normal. Le phénotype des tumeurs de ce sous-type n'est pas décrit. Leur pronostic est intermédiaire. Il reste environ 10 à 15 % de tumeurs non classées n'appartenant pas aux groupes précédemment décrits (**Lecarpentier, 2012**).

Les différents types de tumeurs ne répondent pas de la même façon aux traitements (**Bertucci et al., 2008**). Ces paramètres permettent ainsi de distinguer les types tumoraux et de déterminer le traitement le plus adapté pour la patiente. Cependant, il reste une certaine hétérogénéité au sein même de certains sous-types.

### 2.4. Facteurs de risque

#### 2.4.1. Âge

Plus de deux tiers des cancers du sein surviennent après 50 ans. La maladie est rare chez la femme de moins de 35 ans et tout à fait exceptionnelle avant 20 ans.

#### 2.4.2. Les antécédents familiaux

L'existence de formes familiales de cancer du sein est connue depuis longtemps. La recherche a mis en évidence plusieurs gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire, dont les formes mutées sont transmises dans certaines familles. La mutation de ces gènes confère risque important de développer un cancer du sein aux femmes qui en sont porteuses. On estime ainsi que 5% des cancers du sein seraient liés à une prédisposition génétique. Les mutations les plus fréquentes touchent les gènes BRCA1 et BRCA2, avec une implication dans environ 80% des formes héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire et dans 65% des formes héréditaires de cancers du sein isolés. En pratique, le risque d'avoir un cancer du sein est double chez une femme dont la mère ou la sœur a eu la maladie. Si le cancer est survenu chez la mère avant la ménopause, les risques chez la fille sont encore plus élevés. Le père peut aussi transmettre une telle mutation, associée chez les hommes à un risque de cancer du sein, du pancréas ou de la prostate. Lorsque plusieurs femmes, parentes au premier ou au deuxième degré, ont été touchées par un cancer du sein et/ou de l'ovaire, notamment à un âge

précoce, la prédisposition familiale est possible. Il est alors recommandé d'en parler avec un médecin qui pourra orienter les patientes vers des consultations spécialisées, dites d'oncogénétique, où l'histoire familiale du cancer sera évoquée et qui pourront déboucher sur des tests génétiques. Ces tests reposent actuellement sur l'analyse d'un panel de 13 gènes de prédispositions (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et EPCAM). Pour autant, il faut savoir que tous les gènes de prédisposition n'ont pas été mis en évidence. Il arrive parfois que la fréquence des cas familiaux indique l'existence d'un risque mais qu'aucun des gènes actuellement identifiés ne soit muté dans la famille (**brochure cancer sein, 2023**).

### 2.4.3. Antécédents personnels

Après un cancer à un sein, une femme présente 4 à 5 fois plus de risque de développer une tumeur au niveau de l'autre sein par rapport aux femmes sans antécédent. En moyenne, cela concerne 15 % des femmes traitées pour un cancer du sein. Le risque de cancer du sein est également augmenté après un premier cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire (**brochure cancer sein, 2023**).

### 2.4.4. Hygiène de vie

En 2015, selon le Centre international de recherche sur le cancer, la proportion de cancers du sein imputables à la consommation d'alcool (plus d'un verre par jour) était estimée à plus de 15%, ce qui en fait probablement, à ce jour, le facteur de risque comportemental le plus important. L'impact du tabagisme est plus difficile à évaluer car sa consommation est souvent associée à celle d'alcool, néanmoins le tabagisme actif et passif est associé à une augmentation du risque.

La sédentarité et le surpoids sont également en cause. En particulier chez la femme, la prise de poids à l'âge adulte augmente le risque de cancer du sein après la ménopause, la raison en est peut-être que le tissu graisseux stocke facilement certaines hormones impliquées dans le développement de ces cancers. À l'inverse, une activité physique régulière diminue le risque de cancer du sein à raison d'une durée minimale de 30 minutes par jour à une fréquence d'au moins cinq fois par semaine.

Le type d'alimentation peut également influencer le développement du cancer du sein. Une alimentation de type méditerranéenne (riche en aliments d'origine végétale : légumes, fruits et céréales) a un effet protecteur et doit être privilégiée au détriment d'une alimentation riche en

graisses et en sucres. Enfin, certaines publications évoquent une augmentation du risque de ce cancer en cas de travail de nuit (**Cf. Travaux de Pascal Guénel**) ou de changements réguliers d'horaires de travail (infirmières, travail posté en usine, hôtesses de l'air, etc.). Ce surrisque s'expliquerait par les bouleversements de l'horloge biologique et ses répercussions sur la régulation du métabolisme, des hormones ou encore de l'immunité (**brochure\_cancer\_sein , 2023**).

#### 2.4.5. Histoire hormonale

Le développement du cancer du sein est influencé par l'imprégnation hormonale de la patiente, c'est-à-dire les taux d'œstrogènes et de progestérone auxquels elle a été soumise au cours de sa vie. Ainsi, le risque de cancer du sein est légèrement augmenté chez les femmes ayant été réglées avant l'âge de 12 ans ou chez celles dont la ménopause est survenue après 55 ans. De la même façon, les femmes n'ayant pas eu d'enfant ou celles n'ayant pas allaité ont un risque de cancer du sein légèrement supérieur aux autres femmes. Le risque est également légèrement augmenté avec la prise de contraceptifs œstroprogestatifs ou encore de traitements hormonaux de la ménopause (THM) associant progestatif de synthèse et œstrogène. Mais le risque diminue rapidement après l'arrêt du traitement (**brochure\_cancer\_sein, 2023**).

### 3. Comorbidités chez les femmes âgées

Le vieillissement est un processus physiologique qui réduit les réserves fonctionnelles de l'organisme, nécessaires pour surmonter des situations difficiles. Il résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux tout au long de la vie. Ce processus lent et progressif se distingue des maladies. L'état de santé d'une personne âgée est généralement influencé par le vieillissement et les effets de maladies passées, présentes, chroniques ou aiguës (**w. ketata et al., 2012**).

Les comorbidités désignent essentiellement la présence d'un ou plusieurs troubles, associés à un trouble ou à une pathologie dite primaire. Elles sont donc parfois qualifiées de pathologies secondaires.

Le terme de comorbidités peut aussi être employé pour désigner des antécédents médicaux, dans le cadre d'une anamnèse (recherche des antécédents d'un patient dans le cadre d'une consultation médicale) en l'occurrence, le diabète, l'hypertension ou l'obésité (**Manon Duran, 2022**).

### 3.1. Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires, affaiblissent le cœur ou épaississent les parois des ventricules. Au début, le cœur trouve des moyens de compenser et d'assurer le débit cardiaque. Mais, peu à peu, les changements physiologiques empêchent le cœur de réguler sa fréquence ou son débit. **(yael.A- cap retraite, 2024)**

Les maladies cardiovasculaires (MCV) touchent, comme leur nom l'indique, le cœur, les vaisseaux sanguins approvisionnant le cœur, ainsi que le réseau de vaisseaux sanguins (artères et veines) dans tout le corps et à l'intérieur du cerveau. Elles comprennent l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les malformations cardiaques, les valvulopathies, la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'athérosclérose, l'angine de poitrine et l'accident vasculaire cérébral, et sont parmi les maladies cardiovasculaires les plus fréquentes. L'hypertension artérielle (HTA) correspond à une augmentation anormale de la pression du sang sur la paroi des artères. Dans la majorité des cas aucune cause connue n'explique son apparition, mais elle est favorisée par des facteurs de risque (L'Assurance Maladie, 2021). Les MCV représentent la deuxième cause de décès chez l'homme et la première chez la femme **(Danièle Hermann, Fondation Recherche Cardiovasculaire, 2024)**.

La moitié des individus diagnostiqués pour cancer du sein au stade III (UICC) présentaient un risque cardiovasculaire au moment du diagnostic du cancer. Le risque d'évènement cardiovasculaire serait complexe car multifactoriel, impliquant à la fois les antécédents cardiovasculaires du sujet, son profil (âge, IMC, tabagisme...), et les traitements du cancer du sein eux-mêmes. Ces données mettent en évidence l'importance de stratifier le risque cardiovasculaire au moment du diagnostic de cancer du sein, afin de mettre en place des stratégies prophylactiques chez les sujets les plus à risque. Elles mettent également en lumière la nécessité de mener de plus amples études afin de pouvoir établir des recommandations pratiques qui à ce jour manquent aux cliniciens **(Barrès, 2020)**.

### 3.2. Le diabète

Après avoir consommé une nourriture, le taux de sucre dans le sang augmente, ce qui entraîne une transformation essentielle des glucides en glucose. Le pancréas perçoit une hausse de la glycémie. Les îlots de Langerhans sont des amas de cellules bêta du pancréas qui vont alors produire de l'insuline afin de réguler le taux de glucose dans le sang.

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Cela se manifeste par un niveau élevé de glucose dans le sang, également connu sous le nom d'hyperglycémie (**Fédération Française Des Diabétiques, 2014**).

### 3.2.1. Diabète de type 1

Le diabète insulino-dépendant (DID), également connu sous le nom de diabète maigre ou juvénile, est une forme de maladie qui affecte principalement les jeunes. La destruction progressive de la cellule bêta du pancréas, qui produit l'insuline, est à l'origine de cette maladie. Le diabétique de type I est traité par des injections d'insuline quotidiennes (figure 4). Les signes les plus fréquents du diabète de type 1 comprennent un amaigrissement, une soif intense, une asthénie et un besoin fréquent d'uriner (**Santé dz, 2007**).

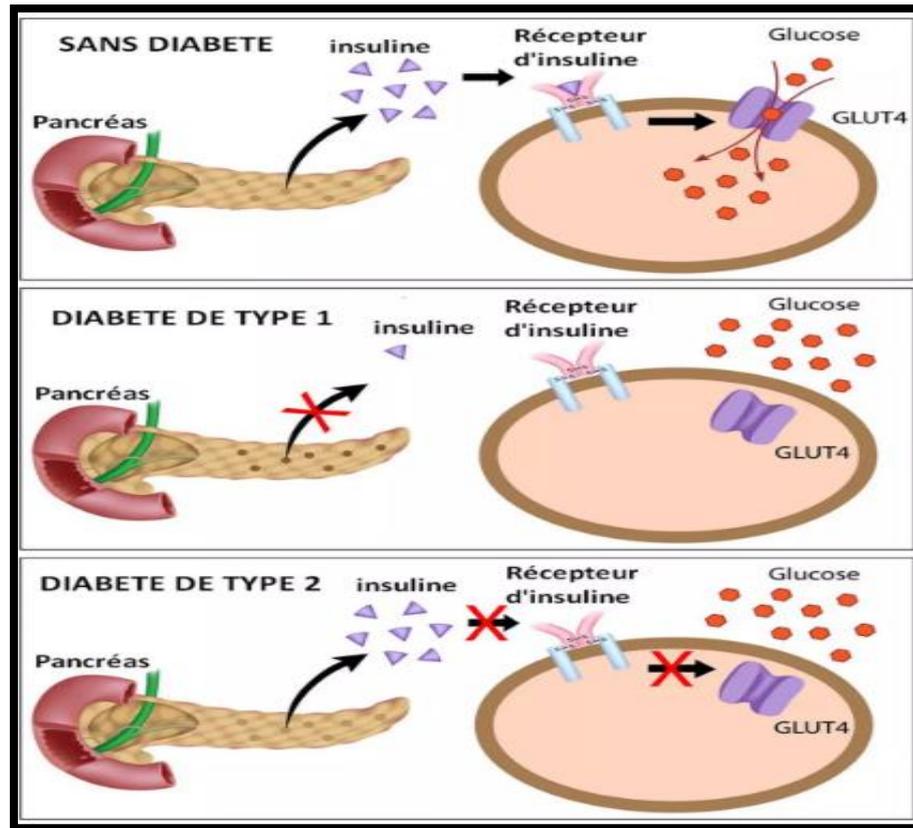
### 3.2.2. Diabète de type 2

Appelé non insulino-dépendant (DNID), le processus est différent de celui du diabète de

Type 1. Deux anomalies sont responsables de l'hyperglycémie (figure 4) :

- Soit le pancréas fabrique toujours de l'insuline mais pas assez, par rapport à la glycémie, c'est l'insulinopénie
- Soit cette insuline agit mal, c'est l'insulinorésistance.

L'insuline ne peut plus réguler la glycémie et cette résistance épuise progressivement le pancréas qui finit par ne plus assurer une production suffisante d'insuline. Ces deux mécanismes font que le glucose ne pénètre pas dans les cellules du corps et reste dans la circulation sanguine. Le taux de glucose dans le sang n'est pas régulé par l'insuline (**Fédération Française Des Diabétiques, 2014**).



**Figure 4.** Mécanismes du diabète de type 1 et 2 (Dr Anne-Christine Della Valle, 2022).

Une étude de cohorte incluant des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique révèle que le fait d'être atteinte d'un diabète comorbide (comparativement à l'absence de diabète) n'est associé aucune détérioration de la survie globale (SG) à cinq ans. Cependant, l'analyse expresse du groupe diabétique fournit des leçons importantes pour la prise en charge du diabète chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. L'utilisation de la metformine en monothérapie et un bon contrôle glycémique sont associés à une meilleure SG (Cheung, 2022).

### 3.3. Obésité

Elle est définie comme une augmentation de la masse grasse par rapport à la masse non grasse, ce qui a des effets néfastes sur la santé. Le vieillissement et l'obésité ont donné naissance à un nouveau syndrome appelé obésité sarcopénique. Cette entité clinique, relativement récente, a été initialement définie chez les personnes âgées comme étant la coexistence de l'obésité, caractérisée par un excès de masse grasse, et de la sarcopénie,

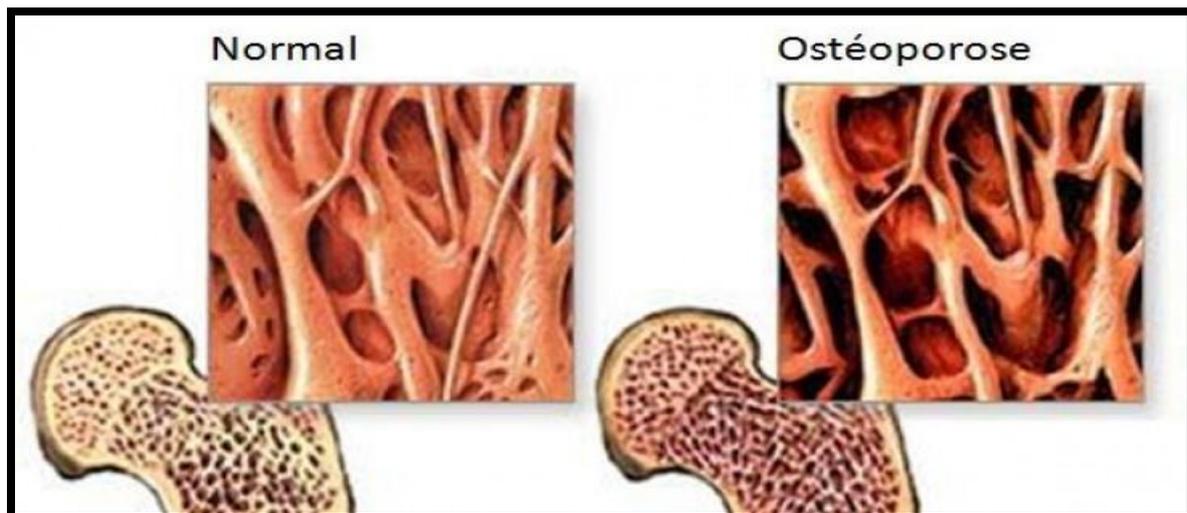
caractérisée par une faible masse musculaire et une fonction musculaire diminuée. (**Centre de Ressources et d'Informations Nutritionnelles, 2023**).

Concernant les cancers du sein, l'obésité augmente leur survenue de 30 à 50 % chez la femme ménopausée selon un effet dose-réponse, l'augmentation du risque étant de 9 à 31 % pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC (**Rehnan et al, 2015 ; Fallone et al., 2018**). Bien que le tissu adipeux (TA) soit à l'origine de très nombreuses sécrétions que nous détaillerons plus loin, il est actuellement admis que le taux accru d'œstrogènes circulants chez les patientes obèses, lié à la capacité du TA d'aromatiser des androgènes en œstrogènes, joue un rôle majeur dans l'augmentation de la prévalence des cancers du sein chez les femmes ménopausées (**Rehnan et al., 2015 ; Fallone et al., 2018**). Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'association entre obésité et cancer du sein est atténuée chez les patientes ayant bénéficié d'une hormonothérapie, diluant ainsi l'effet des hormones endogènes (**Rehnan et al, 2015**). Les femmes ménopausées obèses présentent une augmentation importante du risque de survenue des tumeurs les plus fréquentes dans la population générale, qui expriment des récepteurs aux œstrogènes (RE+) et/ou à la progestérone (RP+) (+33 % par augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC) (**Rehnan et al., 2015 ; Fallone et al., 2018**).

### 3.4. Maladies osseuses

L'os est un tissu vivant, qui se renouvelle continuellement au cours de la vie de tout un chacun. Le processus normal est le suivant, les cellules dites ostéoclastes détruisent l'os endommagé, pendant que les cellules dites ostéoblastes reconstruisent un nouvel os. Il s'agit du remodelage osseux. Dans l'enfance et l'adolescence, les cellules construisent davantage de tissus osseux qu'elles n'en résorbent. C'est ce qui garantit la croissance. À l'âge adulte, le mécanisme s'équilibre. Avec le vieillissement, la résorption des tissus endommagés n'est plus systématiquement suivie d'une formation osseuse compensatoire. L'ostéoporose peut alors s'installer (**Irène Golliot, 2023**).

L'ostéoporose est une maladie des os, différente de la perte osseuse liée au vieillissement. Certains facteurs peuvent accélérer la dégradation osseuse et conduire à l'apparition plus rapide d'une ostéoporose. Chez la femme, l'ostéoporose est le plus souvent observée après la ménopause, à la suite d'une carence en œstrogène (**La rhumatologie pour tous, 2022**).



**Figure 5.** Schéma d'os normal et ostéoporose (Santé dz, 2010).

### 3.5. Maladies pulmonaires

Comme l'ensemble des autres organes et fonctions, le système respiratoire subit une involution progressive avec l'âge, involution se traduisant par des modifications anatomiques et fonctionnelles s'exerçant à tous les niveaux du système respiratoire (W.Ketata *et al.*, 2012).

Les infections respiratoires sont plus fréquentes chez les personnes de plus de soixante-cinq ans et sont favorisées par la vie en institution. L'incidence de la pneumopathie communautaire augmente avec l'âge. Et sont une cause essentielle de mortalité chez le sujet âgé (Fondation de souffle, 2019).

## 4. Caractéristiques du cancer du sein chez la femme âgée

### 4.1. Caractéristiques biologiques plus favorables

Comme chez la femme plus jeune, les cancers du sein de la femme âgée sont principalement des carcinomes canaux infiltrants (80%). Les carcinomes lobulaires représentent 10% des cancers, le reste étant composé de tumeurs rares, considérées de bon pronostic (tubuleux, mucineux, médullaire) (Diab *et al.*, 2000 ; Ecomard, 2013).

Les caractéristiques biologiques tumorales sont plus favorables : moindre taux de prolifération, phénotype hormonosensible plus fréquent avec niveau d'expression plus élevé de récepteurs hormonaux, moindre taux de surexpression d'Her2 (Diab *et al.*, 2000 ; Eppenberger-Castori *et al.*, 2002).

Ainsi, la grande majorité des cancers du sein de la femme âgée sont de type luminal (80%), le plus souvent de type A (c'est à dire peu proliférant), tandis qu'une très petite fraction est Her2+ (10%) ou triple négatif (10%) (**Cheang et al., 2008 ; Ecomard, 2013**).

#### 4.2. Particularités de la détection clinique et paraclinique

Le tissu mammaire connaît une involution adipeuse et devient moins dense avec l'âge, ce qui rend l'examen clinique plus facile, et permet d'augmenter la sensibilité clinique de l'examen (**Wishart et al., 2010 ; Ecomard, 2013**). Les lésions bénignes comme les adénofibromes sont beaucoup plus rares, augmentant la valeur prédictive positive de l'examen. Des résultats comparables sont observés en radiologie : la mammographie est plus efficace dans la détection des cancers du sein chez la femme âgée que chez la femme jeune, et le nombre de faux positifs diminue chez les femmes avec un âge avancé (**Sinclair et al., 2011 ; Ecomard, 2013**).

#### 4.3. Une maladie plus lentement évolutive

En 1990, **Kreisle** a inoculé des cellules tumorales à deux cohortes d'une dizaine de souris, l'une âgée de 9 semaines, l'autre de 19 mois. Deux types de cellules tumorales furent inoculés (mélanome ou fibrosarcome) (**Ecomard, 2013**). Après trois jours, l'analyse des souris sacrifiées montra qu'effectivement, l'angiogénèse se développa moins vite chez les souris les plus âgées. Le volume tumoral moyen était moindre pour les tumeurs mélaniques alors qu'il n'a pas été noté de différence entre les deux groupes de souris pour les tumeurs conjonctives (**Kreisle et al., 1990**). Les résultats observés pour les tumeurs mélaniques dans ces conditions expérimentales n'ont pas été confirmés par l'expérience clinique pour le cancer du sein : à stade initial égal, le délai de survenue des événements métastatiques est le même si l'on compare des patientes de moins de 40 ans, de 40 à 70 ans ou au-delà de 70 ans (**Singh et al., 2004**). Ainsi, les données médicales ne soutiennent pas l'opinion largement répandue selon laquelle un cancer du sein évoluerait moins vite chez une femme âgée que chez une femme plus jeune (**Ecomard, 2013**).

#### 4.4. Une efficacité thérapeutique indépendante de l'âge

Il est depuis longtemps admis que l'efficacité de la chirurgie, de la radiothérapie ou encore de l'hormonothérapie est indépendante de l'âge (**Ecomard, 2013**). Il a cependant fallu attendre l'année 2005 pour que **Muss** montre que les patientes de plus de 65 ans avec un cancer du sein stade I à III bénéficiaient autant d'une chimiothérapie adjuvante que les patientes plus jeunes, en termes de survie globale et de survie sans récurrence (**Muss et al.,**

2005). Ce n'est que tout récemment qu'il a été montré que l'efficacité du trastuzumab est également indépendante de l'âge des patientes (**Partridge et al., 2013**)

## 5. Approche Thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein chez la femme âgée s'appuie largement sur les données issues des essais cliniques, bien que les personnes âgées y soient souvent sous-représentées (**Wildiers et al., 2007 ; Weggelaar et al., 2011**). Malgré la faible représentation des femmes âgées atteintes de cancer du sein dans ces études, les indications thérapeutiques restent similaires. Toutefois, certaines particularités de cette population doivent être prises en compte (**De Montgolfier et Cudennec, 2010**). L'approche thérapeutique pour ces patientes repose sur une analyse minutieuse des comorbidités (pathologies associées), qui sont des éléments déterminants à considérer. L'âge ne doit pas limiter les indications thérapeutiques, car ni la morbidité ni la mortalité ne sont significativement augmentées lorsqu'on traite les femmes âgées de manière standard (**Serin et Escoute, 1999**).

Les traitements sont décidés en concertation entre le chirurgien, le radiothérapeute et l'oncologue médical (réunion de concertation pluridisciplinaire - RCP), et sont adaptés à chaque patiente, en tenant compte notamment des paramètres de l'évaluation gériatrique (**De Montgolfier et Cudennec, 2010**). Cinq types de traitements sont disponibles, seuls ou combinés : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et traitements ciblés.

Les objectifs de ces traitements, selon les cas, sont :

- Supprimer la tumeur ou les métastases,
- Réduire le risque de récurrence,
- Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases,
- Traiter les symptômes causés par la maladie,
- Améliorer la survie et la qualité de vie des patientes

### 5.1. Intervention Chirurgicale

La chirurgie est le traitement standard pour les patientes de tous âges atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce (**O'Connor et al., 2013**). Bien que les données de la littérature soient rassurantes concernant les toxicités des différentes modalités chirurgicales, les pratiques oscillent entre un sous-traitement généralisé et un excès de mastectomies chez les

femmes âgées (**Falandry et al., 2008**). Ainsi, une évaluation pré-opératoire systématique a été recommandée par un groupe de travail de la Société Internationale d'Onco-Gériatrie (SIOG) (**Audisio et al., 1990**) sous la forme du PACE (Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly), qui est une évaluation multidimensionnelle (évaluation gériatrique approfondie, état de santé général, fatigue et risque anesthésique). La majorité des patientes âgées tolèrent bien la chirurgie et l'anesthésie, avec une très faible morbidité et une mortalité presque inexistante, de l'ordre de 0 à 0,3% (**Audisio, 2004 ; Wildiers et al., 2007 ; Wyld et Reed, 2007**). De plus, le principal facteur influençant la morbidité et la mortalité chirurgicale n'est pas l'âge, mais la présence significative de comorbidités (**Dialla, 2014**).

La chirurgie peut également concerner les ganglions lymphatiques, avec la recherche du ganglion sentinelle ou le curage axillaire (De Montgolfier et Cudenneq, 2010). Pour les femmes âgées atteintes de cancer du sein sans évidence clinique d'envahissement ganglionnaire, la technique du ganglion sentinelle, qui provoque moins d'effets indésirables, devrait être préférée au curage axillaire (**Dialla, 2014**).

## 5.2. Radiothérapie

La tolérance locorégionale à l'irradiation chez les femmes âgées est comparable à celle des patientes plus jeunes. Cependant, les femmes âgées reçoivent moins fréquemment de la radiothérapie post-chirurgicale que leurs homologues plus jeunes (**Schonberg et al., 2010 ; Van de Water et al., 2012**). Ce sous-traitement résulte probablement de multiples facteurs, notamment les préférences des chirurgiens, les décisions des oncologues, ainsi que les souhaits des patientes (**Ring A et al., 2011**). Pour les femmes âgées, la radiothérapie adjuvante est généralement recommandée après une chirurgie conservatrice, sauf chez les patientes fragiles avec une espérance de vie limitée (**Dialla, 2014**).

## 5.3. Thérapies Médicamenteuses

Trois types de médicaments anticancéreux sont utilisés pour traiter le cancer du sein : la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

### 5.3.1. Chimiothérapie

L'utilisation de la chimiothérapie après 70 ans est controversée en raison du manque d'études spécifiques. Toutefois, les données recueillies chez les femmes ménopausées plus jeunes pourraient être appliquées aux femmes âgées, notamment parce qu'une amélioration de

la survie a été clairement démontrée chez les jeunes ménopausées (**Ghiringhelli et al., 2005**). Chez la femme âgée, l'indication théorique de la chimiothérapie adjuvante doit prendre en compte les caractéristiques histo-pronostiques de la tumeur (taille, grade, récepteurs hormonaux, envahissement ganglionnaire, sur-expression d'Her2-neu), mais aussi l'espérance de vie résiduelle de la patiente et sa tolérance attendue au traitement, évaluée principalement par une évaluation gériatrique (**Falandry et al., 2008**). La chimiothérapie peut entraîner des toxicités cardiaques et hématologiques significatives, affectant le statut fonctionnel (**Dialla, 2014**). Avec l'âge, la présence de comorbidités (comme le diabète et les maladies cardiovasculaires) et les co-médications nécessitent une évaluation de la fonction rénale et une possible adaptation des traitements (**Falandry et al., 2008**).

### 5.3.2. Thérapies Ciblées

Les cibles thérapeutiques fréquemment considérées dans le traitement du cancer du sein sont les récepteurs de l'oncoprotéine HER2/neu et les récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone) (**Dialla, 2014**).

#### 5.3.2.1. Trastuzumab

Le trastuzumab, un inhibiteur du récepteur HER2/neu, est la thérapie ciblée la plus couramment administrée. Il augmente l'efficacité de la chimiothérapie chez les patientes âgées HER2/neu positives (**Dialla, 2014**). Cependant, le trastuzumab est cardiotoxique, un effet qui s'accroît avec l'âge et l'utilisation de chimiothérapies telles que les anthracyclines (**Dialla, 2014**). Ces effets sont généralement réversibles (**Ring et al., 2011**).

#### 5.3.2.2. Hormonothérapie

Près de 70-80% des femmes de 65 ans et plus présentent des tumeurs du sein avec des récepteurs hormonaux positifs (**Dialla, 2014**). L'efficacité de l'hormonothérapie chez les femmes âgées est bien établie. Le traitement par Tamoxifène réduit le risque de récurrence et le taux de mortalité à 5 ans de 39% et 31% respectivement, indépendamment de l'âge (**Ring et al., 2011**). Cependant, le Tamoxifène augmente l'incidence des cancers de l'endomètre et des événements thromboemboliques (**Ghiringhelli et al., 2005**).

L'introduction des inhibiteurs de l'aromatase en thérapie adjuvante dans le cancer du sein, en remplacement ou en relais du Tamoxifène, a conduit à leur évaluation chez les patientes âgées. Deux études ont démontré l'efficacité et le bénéfice sur la survie sans progression de

l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase par rapport au Tamoxifène, indépendamment de l'âge de la patiente (**Ring et al., 2011**). Cependant, leur utilisation est associée à des effets secondaires tels que des bouffées de chaleur, une augmentation du risque d'arthralgies et de myalgies, et une diminution de la densité osseuse (**Ring et al., 2011**).

# **Chapitre II**

## **Matériel et méthodes**

## 1. Matériel et méthodes

Notre étude expérimentale a été menée au sein du service d'oncologie médicale et du service d'anatomie pathologique de l'établissement hospitalier Dr Benzerdjeb à Ain Témouchent, sur une période allant du 03/03/2024 au 07/03/2024. Cette étude rétrospective et descriptive porte sur 23 femmes âgées de plus de 70 ans.

## 2. Recueil des données

Nous avons extrait les dossiers de toutes les patientes hospitalisées pour un cancer du sein, puis sélectionné ceux des femmes âgées de plus de 69 ans. Les données ont été collectées sur des fiches d'exploitation détaillées et complètes. Ces fiches contiennent des informations épidémiologiques telles que l'âge, la profession et l'état civil, des données cliniques telles que le sein touché et la localisation de la tumeur, ainsi que des données anatomopathologiques telles que le type histologique et la classification TNM. Elles incluent également les résultats des examens des paramètres biochimiques et des récepteurs hormonaux.

## 3. Détermination des paramètres biochimiques

Les paramètres biochimiques des patientes sont dosés dans le sérum sanguin avant chaque cure de chimiothérapie, un prélèvement sanguin est effectué dans des tubes héparinés. Ces échantillons sont ensuite centrifugés à 2500 tours par minute pendant 5 minutes afin de séparer le sérum des autres constituants du sang.

### 3.1. Aspartate aminotransférase (AST)

L'AST est une enzyme intracellulaire présente en grande quantité dans les muscles cardiaques, les cellules hépatiques et les cellules musculaires squelettiques, ainsi qu'en quantités moindres dans d'autres tissus.

#### 3.1.1. Principe de la méthode

L'aspartate aminotransférase (AST), autrefois appelée glutamate oxaloacétique (TGO), catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate, formant du glutamate et de l'oxaloacétate. L'oxaloacétate ainsi produit est réduit par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH :



**MDH**

La vitesse de réduction de NADH est déterminée par spectrophotométrie, cette vitesse est proportionnelle à la concentration d'AST dans l'échantillon.

**3.1.2. Dosage d'AST (TGO)**

Le réactif de travail (RT) est préparé grâce à la dissolution d'une tablette de substrat (R2) dans le tampon (R1) (tableau V). Le réactif de travail est stable pendant 15 jours à 2-8°C ou pendant 7 jours à température ambiante (15-25°C).

**Tableau V.** Réactifs utilisés pour tester AST.

Réactif	Composant	Concentration
<b>R 1 : Tampon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRIS pH 7,8</li> <li>• Lactate déshydrogéné (LDH)</li> <li>• Malate déshydrogéné (MDH)</li> <li>• L-aspartate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mmol/L</li> <li>• 800 U/L</li> <li>• 600 U/L</li> <li>• 200 mmol/L</li> </ul>
<b>R 2 : Substrats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NADH</li> <li>• <math>\alpha</math>-cétoglutarate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,18 mmol/L</li> <li>• 12 mmol/L</li> </ul>

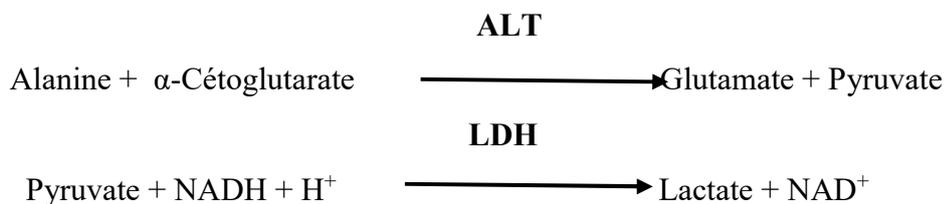
Pour la mesure de l'activité enzymatique, un volume de RT de 1,0 mL est mélangé avec un échantillon de 100  $\mu$ L. Le mélange est ensuite incubé pendant une minute. La lecture de l'absorbance initiale de l'échantillon est effectuée à une longueur d'onde de 340 nm. Une fois cette mesure prise, le chronomètre est démarré et l'absorbance est lue à chaque minute pendant une période de trois minutes. En utilisant ces lectures, la moyenne de l'augmentation de l'absorbance par minute ( $\Delta A/\text{min}$ ) est calculée. Les résultats sont exprimés en unités internationales (UI).

**3.2. Alanine Amino Transférase (ALT)**

L'ALT est une enzyme intracellulaire, qui se trouve principalement dans les cellules du foie et des reins.

### 3.2.1. Principe de la méthode

L'alanine aminotransférase (ALT), initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT), catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé de l'alanine vers l'alpha-cétoglutarate, formant du glutamate et du pyruvate. Le pyruvate produit est ensuite réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et de NADH :



La vitesse de réduction de NADH est déterminée par spectrophotométrie, cette vitesse est proportionnelle à la concentration d'ALT dans l'échantillon.

### 3.2.2. Dosage d'ALT (TGP)

Le réactif de travail (RT) est préparé en mélangeant un volume de substrat (R2) avec quatre volumes de Tampon (R1) (tableau VI). Le réactif de travail est stable pendant 21 jours à 2-8°C ou pendant 72 heures à température ambiante (15-25°C).

**Tableau VI.** Réactifs utilisés pour tester ALT.

Réactif	Composant	Concentration
<b>R 1 : Tampon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRIS pH 7,8</li> <li>• Lactate déshydrogénase (LDH)</li> <li>• L-Alanine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mmol/L</li> <li>• 1200 U/L</li> <li>• 500 mmol/L</li> </ul>
<b>R 2 : Substrat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NADH</li> <li>• <math>\alpha</math>-Cétoglutarate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,18 mmol/L</li> <li>• 15 mmol/L</li> </ul>

Pour évaluer l'activité enzymatique de l'ALT, un volume de 1,0 mL de RT est combiné avec un échantillon de 100  $\mu$ L. Ce mélange est ensuite incubé pendant une minute. L'absorbance initiale de l'échantillon est mesurée à une longueur d'onde de 340 nm. Après cette mesure, un chronomètre est déclenché et l'absorbance est relevée chaque minute durant trois minutes.

A partir de ces relevés, on calcule la moyenne de l'augmentation de l'absorbance par minute ( $\Delta A/\text{min}$ ). Les résultats sont exprimés en unités internationales (UI).

### 3.3. Bilirubine totale et bilirubine directe

La bilirubine provient de la dégradation de l'hémoglobine. Elle est transportée depuis la rate vers le foie et est excrétée dans la bile.

#### 3.3.1. Principe de la méthode

La bilirubine est transformée en azobilirubine au moyen de l'acide sulfanilique diazoté, et se mesure par photométrie. Parmi les deux fractions présentes dans le sérum, la bilirubine-glucuronide et la bilirubine libre associée à l'albumine, seule la première réagit en milieu aqueux (bilirubine directe). La deuxième ne réagit que par solubilisation avec du diméthylsulfoxyde (DMSO) - c'est la bilirubine indirecte. Lors de la détermination de la bilirubine indirecte, on mesure également la bilirubine directe, le résultat correspondant à la bilirubine totale. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de bilirubine présente dans l'échantillon testé.

#### 3.3.2. Dosage de bilirubine totale et bilirubine directe

Tous les réactifs sont prêts à l'emploi (tableau VII).

**Tableau VII.** Réactifs utilisés pour tester la bilirubine totale et la bilirubine directe.

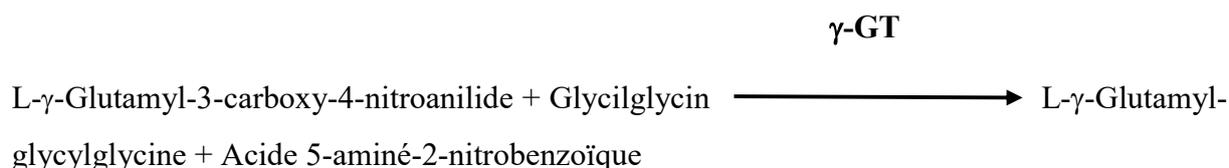
Réactif	Composant	Concentration
<b>R1 (D)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide sulfanilique</li> <li>• Acide chlorhydrique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mmol/L</li> <li>• 400mmol/L</li> </ul>
<b>R2 (T)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrite de sodium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50mmol/L</li> </ul>
<b>R3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caféine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mmol/L</li> </ul>

### 3.4 Gamma GT ( $\gamma$ -GT)

La  $\gamma$ -glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT) est une enzyme qui est présente dans presque tous les tissus de l'organisme, en étant particulièrement élevée dans le foie, le pancréas, le rein et la prostate.

#### 3.4.1. Principe de la méthode

La gamma-glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT) catalyse le transfert d'un groupe  $\gamma$ -glutamyl de la  $\gamma$ -glutamyl-p-nitroanilide au dipeptide accepteur glycylglycine, d'après la réaction suivante :



La vitesse de formation de l'acide 5-aminé-2-nitrobenzoïque est déterminée par spectrophotométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de  $\gamma$ -GT dans l'échantillon testé<sup>1,2</sup>

### 3.4.2. Dosage de $\gamma$ -GT

Le réactif de travail (RT) est préparé grâce à la dissolution d'un comprimé substrat (R2) dans 15 mL de tampon (R1) (tableau VIII). Le réactif de travail est stable pendant 15 jours à 2-8°C ou pendant 7 jours à température ambiante (15-25°C).

**Tableau VIII.** Réactifs utilisés pour tester  $\gamma$ -GT.

Réactif	Composant	Concentration
<b>R 1 : Tampon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRIS pH 8,6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mmol/L</li> </ul>
<b>R 2 : Substrat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycylglycine</li> <li>• L-<math>\gamma</math>-glutamyl-3-carboxi-4 nitroanilide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mmol/L</li> <li>• 3 mmol/L</li> </ul>

Pour évaluer l'activité enzymatique de  $\gamma$ -GT, un volume de 1 mL de RT et 100  $\mu$ L de l'échantillon sont mélangés et ensuite incubé pendant une minute. L'absorbance initiale de l'échantillon est mesurée à une longueur d'onde de 405 nm. Après cette mesure, un chronomètre est déclenché et l'absorbance est relevée chaque minute durant trois minutes. Les résultats sont exprimés en unités internationales (UI).

### 3.5. Phosphatase alcaline (PAL)

Les phosphatases alcalines sont des enzymes qui sont présentes dans presque tous les tissus de l'organisme, en étant particulièrement élevées dans les os, le foie, le placenta, les intestins et les reins.

### 3.5.1. Principe de la méthode

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate (pNPP) vers le 2-amino-méthyle-1-propanol, libérant ainsi du p-nitrophénol et du phosphate selon la réaction suivante :



La vitesse de formation du p-Nitrophénol, déterminée de manière spectrophotométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de phosphatase alcaline (PAL) dans l'échantillon testé.

### 3.5.2. Dosage de PAL

Le réactif de travail (RT) est préparé en mélangeant un volume de réactif (R2) avec quatre volumes de Tampon (R1) (tableau IX). Le réactif de travail est stable pendant 21 jours à 2-8°C ou pendant 72 heures à température ambiante (15-25°C).

**Tableau IX.** Réactifs utilisés pour tester PAL.

Réactif	Composant	Concentration
<b>R 1 : Tampon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-Amino-2-méthyle-1-propanol</li> <li>• Zinc sulfate</li> <li>• Acétate de magnésium</li> <li>• N-acide hydroxyéthyl éthylène diamine tétra-acétique (EDTA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,35 mol/L</li> <li>• 1 mmol/L</li> <li>• 2 mmol/L</li> <li>• 2 mmol/L</li> </ul>
<b>R2 : Substrat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• p-Nitrophénylphosphate (pNPP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mmol/L</li> </ul>

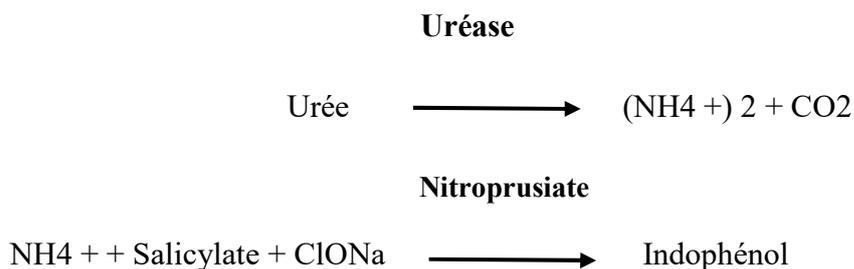
Pour évaluer l'activité enzymatique de PAL, un volume de 1 mL de RT et 20 µL de l'échantillon sont mélangés et ensuite incubé pendant une minute. L'absorbance initiale de l'échantillon est mesurée à une longueur d'onde de 405 nm. Après cette mesure, un chronomètre est déclenché et l'absorbance est relevée chaque minute durant trois minutes. Les résultats sont exprimés en unités internationales (UI).

### 3.6. Urée

L'urée est le produit final du métabolisme des protéines ; elle se forme dans le foie à partir de leur dégradation.

#### 3.6.1. Principe de la méthode

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) et en anhydride carbonique ( $\text{CO}_2$ ). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorithe ( $\text{ClONa}$ ), en présence du catalyseur nitroprusiate, pour former un indophénol vert :



#### 3.6.2. Dosage de l'urée

Le réactif de travail (RT) est préparé grâce à la dissolution d'une tablette d'enzyme (R3) le flacon de tampon (R1) (tableau X). Le réactif de travail est stable pendant 4 semaines à 2-8°C ou pendant 7 jours à température ambiante (15-25°C). Le R2  $\text{ClONa}$  prêt à l'emploi.

**Tableau X.** Réactifs utilisés pour tester urée.

Réactif	Composant	Concentration
<b>R 1 : Tampon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tampon phosphates pH 6,7</li> <li>• EDTA</li> <li>• Salicylate de sodium</li> <li>• Nitroprusiate de sodium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 mmol/L</li> <li>• 2 mmol/L</li> <li>• 400 mmol/L</li> <li>• 10 mmol/L</li> </ul>
<b>R 2 : <math>\text{ClONa}</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypochlorite de sodium (<math>\text{ClONa}</math>)</li> <li>• Hydroxyde de sodium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 mmol/L</li> <li>• 150 mmol/L</li> </ul>
<b>R 3 : Enzymes</b>	Uréase	30000 U/L
<b>UREA CAL (</b>	Patron primaire de détection d'urée	50 mg/Dl

Pour déterminer la quantité de l'urée, un volume de 1 mL de RT est mélangé à 10 µL de l'étalon et 10 µL de l'échantillon (tableau XI) et ensuite incubé pendant 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante. 1mL de R2 est rajouté au blanc, à l'étalon et à l'échantillon, les mélanges sont incubés pendant 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante. Les absorbances du blanc, de l'étalon et de l'échantillon sont mesurées à une longueur d'onde de 580 nm. La quantité de l'urée est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Concentration de l'urée (mg/dl)} = \frac{(A)\text{échantillon} - (A)\text{blanc}}{(A)\text{étalon} - (A)\text{blanc}} \times 50(\text{concentration étalon})$$

**Tableau XI.** Préparation des milieux réactionnels pour doser l'urée.

	<b>Blanc</b>	<b>Étalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>RT (mL)</b>	1,0	1,0	1,0
<b>Étalon (µL)</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µL)</b>	--	--	10
Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante			
<b>R2 (mL)</b>	1,0	1,0	1,0
Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante			

### 3.7. Créatinine

La créatinine est le résultat de la dégradation de la créatine, composant des muscles et elle peut être transformée en ATP source d'énergie pour les cellules.

#### 3.7.1. Principe de la méthode

Dans la première réaction, nous utilisons de la créatinase oxydase dans hydrolyse enzymatique de la créatine endogène pour produire du peroxyde d'hydrogène, qui est éliminé par catalase. Dans la seconde réaction, la catalase est inhibée par l'azoture de sodium, on ajoute de la créatinase et 4- aminoantipyrine (4-AA), et seulement la créatine générée à partir de la créatinine par la créatinase on hydrolyse séquentiellement par la créatinase y sarcosine oxydase, pour produire du peroxyde d'hydrogène. Ce nouveau peroxyde d'hydrogène formé

est mesuré dans une réaction accouplée catalysée par la peroxydase, avec N-éthyle-n-sulfopropyle-m-toluidine (TOPS)/4-AA comme chromogène.

### 3.7.2. Dosage de la créatinine

Les réactifs R1 et R2 sont prêts à être utilisés (tableau XII).

**Tableau XII.** Réactifs utilisés pour tester la créatinine.

Réactif	Composant
<b>R 1</b>	MOPS 25 mmol/L, TOPS 0,5 mmol/L, Créatinase 10 KU/L, Sarcosine Oxydase 5 KU/L Catalase 3 KU/L, EDTA 1mmol/L, pH7,5.
<b>R 2</b>	MOPS 90 mmol/L, Créatinase 30 KU/L, Peroxydase KU/L, pH 7,5. Azoture de sodium 0,5g/L
<b>Créatinine cal</b>	Patron primaire aqueux de Créatinine 2 mg/dL.

Pour évaluer la quantité de créatinine, un volume de 450  $\mu$ L de réactif de test (R1) est mélangé à 10  $\mu$ L de l'étalon et à 10  $\mu$ L de l'échantillon (tableau XIII), puis incubé pendant 5 min. L'absorbance (A1) à 545 nm de l'étalon et de l'échantillon par rapport au blanc est ensuite mesurée.

Ensuite, 150  $\mu$ L de réactif 2 (R2) est ajouté au blanc, à l'étalon et à l'échantillon. L'absorbance (A2) à 545 nm de l'étalon et de l'échantillon par rapport au blanc est déterminée. La quantité d'urée est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Créatinine (mg/dl)} = \frac{(\Delta A)_{\text{échantillon}} \times K - (\Delta A)_{\text{blanc}} \times K}{(\Delta A)_{\text{étalon}} \times K - (\Delta A)_{\text{blanc}} \times K} \times C(\text{concentration étalon})$$

$$K = 0,754 = 460\mu\text{L}/610\mu\text{L}, C = \text{Concentration du patron}, \Delta A = A2 - A1$$

**Tableau XIII.** Préparation des milieux réactionnels pour doser l'urée.

	<b>Blanc</b>	<b>Étalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>R1 (µL)</b>	450	450	450
<b>Étalon (µL)</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µL)</b>	--	--	10
Mélanger et incubé 5 min			
<b>R2 (mL)</b>	150	150	150

#### 4. Étude histopathologique

##### 4.1. Le statut HER2

HER2 est le nom le plus connu du gène ErbB2. HER2 ou HER2/neu, signifie human epidermal growth factor receptor 2, c'est-à-dire récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain. Le rôle du HER2 est de contrôler une protéine située à la surface des cellules qui les aide à croître. Si le gène HER2 change, cela risque de favoriser la croissance d'une tumeur (SCC à, 2023). Le statut HER2 est analysé selon deux méthodes, l'immunohistochimie (IHC) et L'hybridation in situ en fluorescence (FISH). L'IHC consiste à colorer la protéine surexprimée à la surface des cellules afin d'étudier le niveau d'expression du récepteur HER2. Si les résultats de l'IHC ne sont pas clairs, on peut avoir recours à la FISH pour obtenir un résultat plus sûr, et vice versa.

**Tableau XIV.** Protocoles immunohistochimie optimaux HER2 (EEQ 2009 - 2010)

<b>Anticorps</b>	<b>Type de technique</b>	<b>Dilution</b>	<b>Temps d'incubation</b>	<b>Démasquage</b>	<b>Kit de révélation</b>
<b>4B5</b>	Ventana Benchmark	Pré-dilué	16 min (8 à 32 min)	CC1 court	iView ou ultraview

<b>A0485</b>	Dako Autostainer	1/900	45 min	Bain-marie, citrate pH7, durée non précisée	EnVision Dako
		1/400	30 min	PT-link, tampon pH6, durée non précisée	
<b>SP3</b>	Ménarini Bond	1/50	15 min	Citrate pH6, 20 min	Bond Polymer  Refine  Detection

#### 4.2. Le statut des récepteurs hormonaux

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones femelles. Elles peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Les récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR) sont trouvés à la surface ou à l'intérieur (dans le noyau ou d'autres composants) des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein (SCC b, 2023). Le statut des récepteurs hormonaux est déterminé lors du processus de diagnostic du cancer du sein ou quand un cancer du sein réapparaît après le traitement (récidive). Souvent le statut des récepteurs hormonaux est évalué en même temps que le statut HER2. Les tests d'immunohistochimie permettent d'établir le nombre de récepteurs hormonaux présents dans les cellules du cancer du sein. Les résultats des tests se basent sur la présence de récepteurs de chaque type et leur quantité. Les résultats sont positifs ou négatifs. Il est possible de trouver des récepteurs positifs (+) et des récepteurs négatifs (-) dans une même tumeur (SCC b, 2023).

**Tableau XV.** Protocoles immunohistochimie optimaux RO (EEQ 2009 - 2010)

Anticorps	Type de technique	Dilution	Temps de d'incubation	Démasquage	Kit de révélation
<b>SP1</b>	Ventana Benchmark	Pré-dilué	20 à 24 min (12 à 32 min)	CC1 court > CC1 standard > CC1 long > CC23	iView ou ultraView
<b>6F11</b>	Dako Autostainer	1/50	20 min	PT link, Durée non précisée	EnVision Dako
	Ventana Benchmark	1/10	32min	CC1 standard	iView
	Ménarini Bond	1/100	25 min	Epitope Retrieval Solution 2, 30 mn	Bond Polymer Refine Detection
<b>1D5</b>	Dako Autostainer	1/40	20 min	Bain-marie pH9, durée ND	EnVision Dako

**Tableau XVI.** Protocoles immunohistochimie optimaux RP (EEQ 2009 - 2010)

Anticorps	Type de technique	Dilution	Temps de d'incubation	Démasquage	Kit de révélation
<b>1E2</b>	Ventana Benchmark	Pré-dilué	16 ou 20 min (8 à 32 min)	CC1 court > CC1 standard > CC1 long	iView ou ultraView

<b>636</b>	Dako Autostainer  (n=9)	1/40	30 min	Cocotte EDTA pH 9, durée non précisée	Dako K3468
		1/50 à 1/100	20 à 30 min	Citrate pH6, 20 à 40 min ou Tris/EDTA pH9, 20 à 60 min	EnVision Dako ou REAL detection system Dako
		Pré-dilué	20 min	PT link, 20 min	EnVision Dako
	Ventana Benchmark	1/100	32 min	CC1 court	iView ou ultraView
	Ménarini Bond	1/200	15 min	Epitope Retrieval Solution 2,30 min	Bond Polymer Refine Detection
	<b>16</b>	Manuelle	1/100	60 min	Cocotte citrate pH 7, durée non précisée
Ventana Benchmark		1/25 à 1/50	32 min	CC1 court	iView ou ultraView

# **Chapitre III**

## **Résultat et discussion**

## 1. Description de la population étudiée

### 1.1. Âge

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants pour le développement du Cancer du sein. Après avoir examiné les résultats obtenus et en nous basant sur le Graphique (figure 6), nous avons identifié plusieurs points essentiels. Chez les Femmes présentant des comorbidités, la tranche d'âge la plus touchée est de 73 à 76 Ans avec 53 % des cas, suivie par la tranche de 70 à 73 ans avec 30 %. En Revanche, chez les femmes sans comorbidités, la tranche d'âge la plus touchée est Celle de 76 à 79 ans, représentant 30 % des cas. **Zhou et al. (2021)** ont noté que la Tranche d'âge la plus touchée par le cancer du sein est de 70 à 75 ans, avec 27,30 % Des cas.

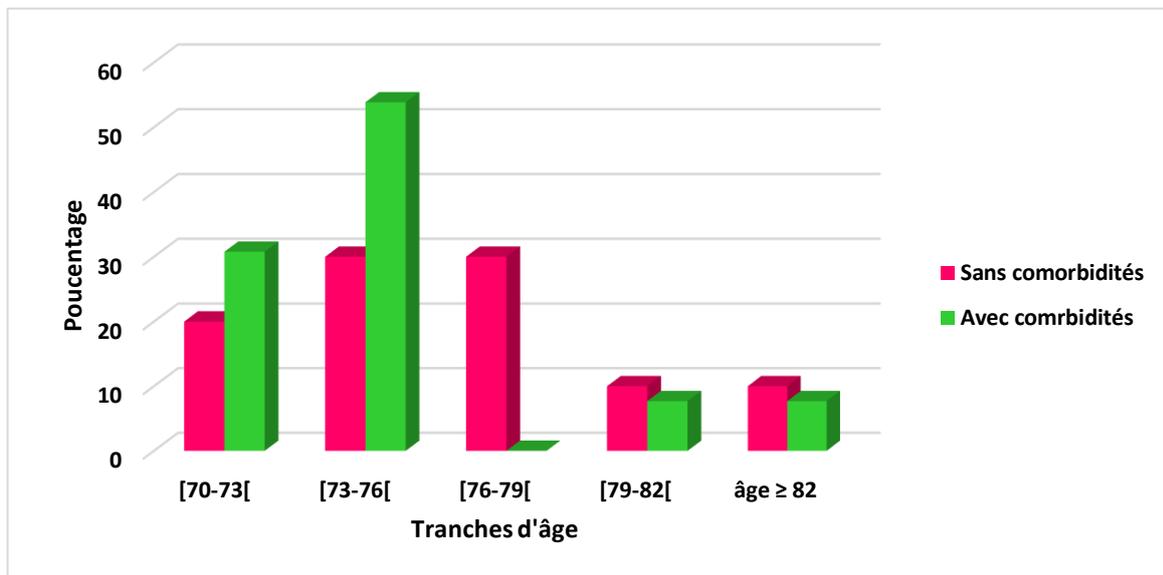


Figure 6. Répartition des cas par tranche d'âge.

### 1.2. Année d'hospitalisation

L'hospitalisation des patientes formant notre série de cas s'est déroulée de 2016 à 2023. À travers ce graphe (figure 7), nous avons remarqué que les femmes atteintes de cancers et présentant une comorbidité n'ont été hospitalisées qu'à partir de l'année 2021. Nous avons constaté que le nombre maximal d'hospitalisations pour les femmes cancéreuses avec des comorbidités a été enregistré en 2022, avec 46,15 % des cas, suivi de l'année 2021 avec 30,77 % des cas. Pour les femmes atteintes de cancers sans comorbidité, le maximum d'hospitalisations a été observé en 2022 avec 40 % des cas.

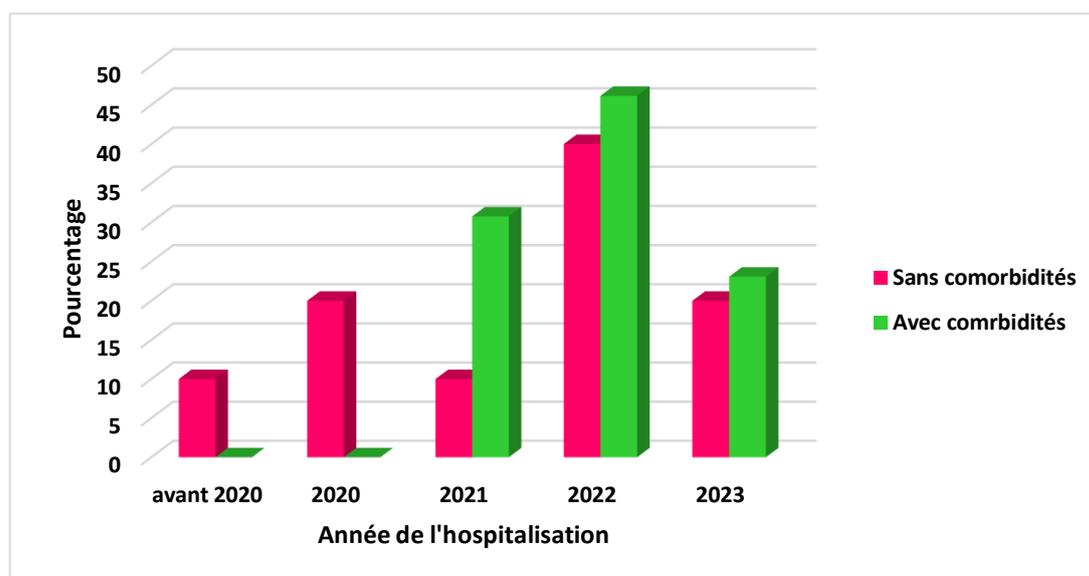
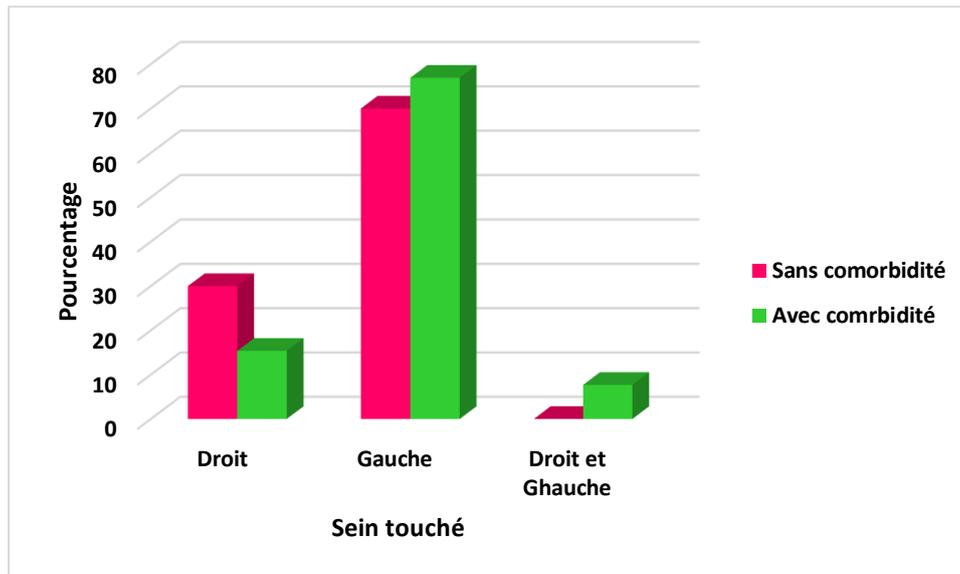


Figure 7. Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation.

## 2. Étude clinique

### 2.1. Sein touché

À travers ce graphique (figure 8), nous avons observé que l'atteinte du sein gauche est Prédominante dans les deux groupes de patientes, avec 76,92 % pour les femmes présentant Des comorbidités et 70 % pour celles n'en ayant pas. Le sein droit a été touché chez 15,38 % des patientes avec comorbidités et chez 30 % des patientes sans comorbidités. Nous avons également enregistré une atteinte des deux seins chez les femmes atteintes de cancer et Présentant des comorbidités dans 7,69 % des cas. Ces résultats sont en accord avec une étude Marocaine réalisée par **Housni Alaoui en 2011**, qui avait constaté que le sein gauche était le Plus souvent atteint avec 19 cas (51,7 %), le sein droit dans 16 cas (44,4 %), et une seule Patientte avait un cancer du sein bilatéral.



**Figure 8.** Répartition des patientes selon le sein touché.

## 2.2. Localisation de la tumeur

Dans notre série d'étude, nous avons observé que le quadrant supéro-externe (QSE) est le Plus fréquemment touché chez toutes les patientes, avec un taux de 33,33 % chez celles Présentant des comorbidités et de 90 % chez celles n'ayant pas. Parmi les femmes Présentant des comorbidités, l'atteinte du quadrant supérieur (QS) représente 44,44 % des cas, Dont 22,22 % sont localisés dans la partie interne (QSI). Quant à l'atteinte du quadrant Inférieur (QI), elle est observée dans 22 % des cas, dont 11 % se trouvent dans la partie Interne (QII).

**Housni Alaoui (2011)** avait noté que la localisation prédominante dans sa série a été le Quadrant supéro-externe (QSE) dans 20 cas, soit 55,5% et l'atteinte du quadrant inféro-interne a été enregistré (QII) dans 1 cas (2,8%).

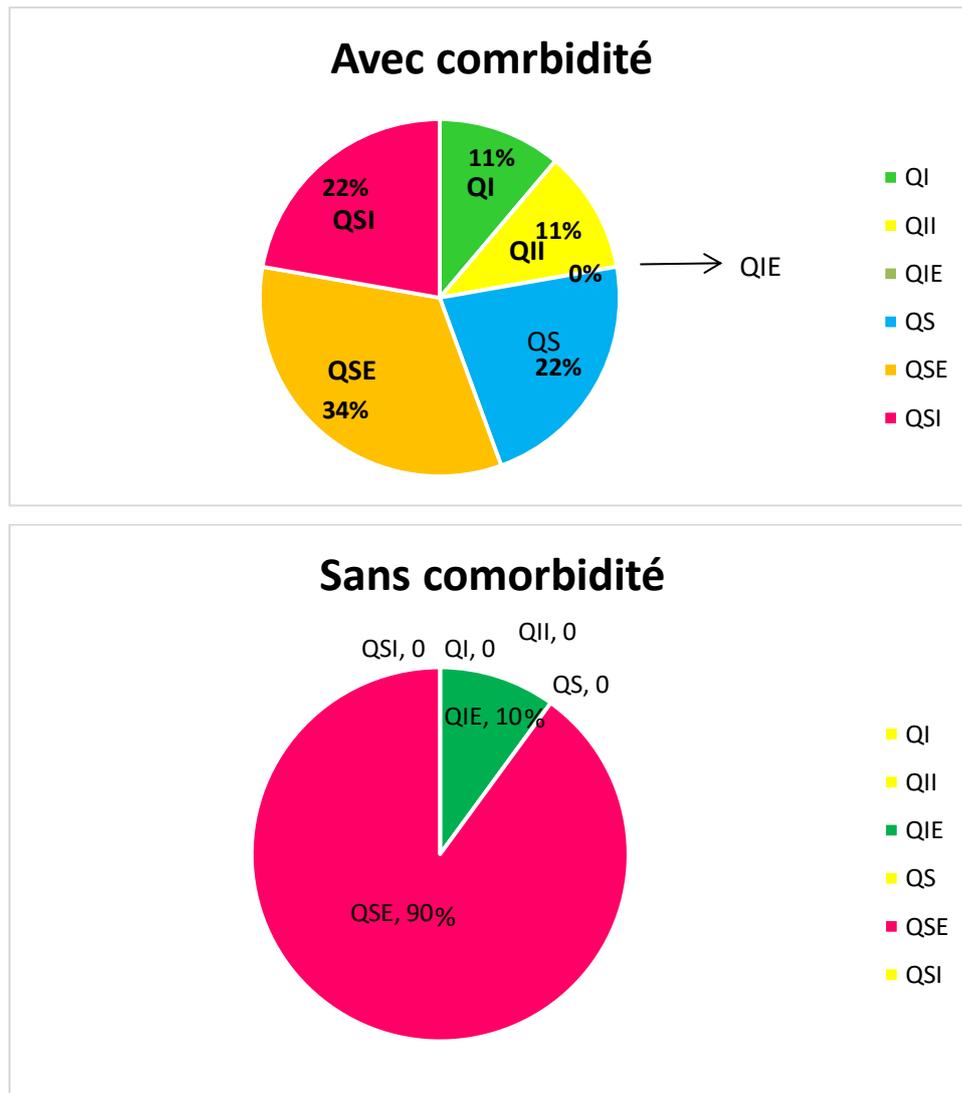


Figure 9. Répartition des patientes selon la Localisation de la tumeur.

### 2.3. Étude anatomo-pathologique

#### 2.3.1. Classification TNM

##### 2.3.1.1. Taille de la tumeur

Dans le groupe de femmes âgées atteintes de cancer et présentant des comorbidités, les Tumeurs classées T2 sont les plus fréquentes, représentant 50 % des cas, suivies des tumeurs T4 avec 30 %. Enfin, les tumeurs classées T2 et T3 sont enregistrées chez 10 % des cas pour Chaque classe (figure 10). Dans le groupe de femmes âgées ne présentant aucune comorbidité, les tumeurs classées T1 sont les plus prédominantes, concernant 50 % des cas, suivies des tumeurs T2 et T3, chacune représentant 25 % des cas (figure 10)

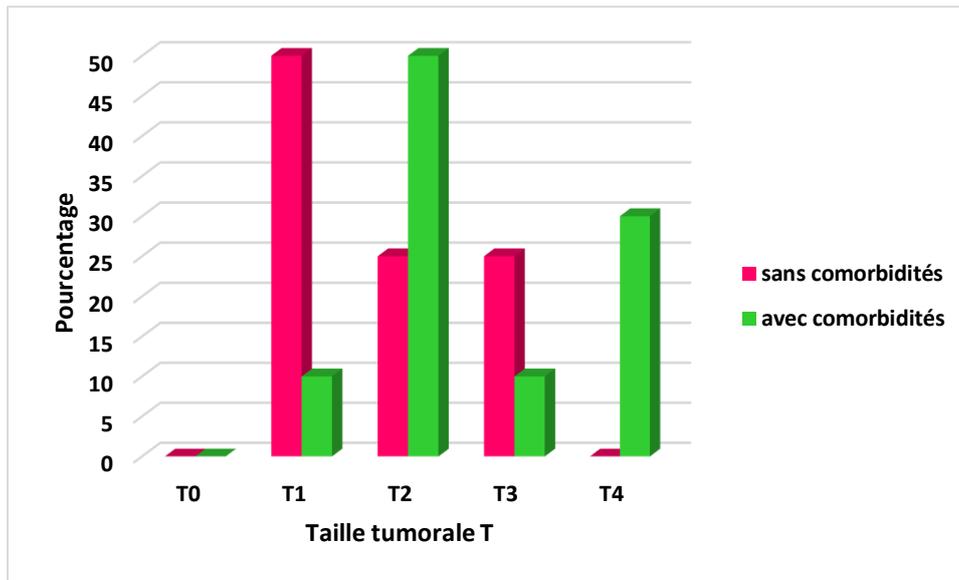


Figure 10. Répartition des patients selon classification de taille tumorale "T".

### 2.3.1.2. Statut des ganglions axillaires

Dans notre étude, nous avons observé que le stade N0 est prédominant chez les Deux groupes de patientes : il concerne 50 % des femmes âgées sans comorbidités Et 40 % des femmes âgées avec comorbidités. L’envahissement ganglionnaire N1 et N2 représente 30 % des cas pour chaque classe chez les patientes avec comorbidités. En revanche, pour les patientes sans comorbidités, l’envahissement Ganglionnaire N1 et N3 représente 25 % des cas pour chaque classe (figure 11).

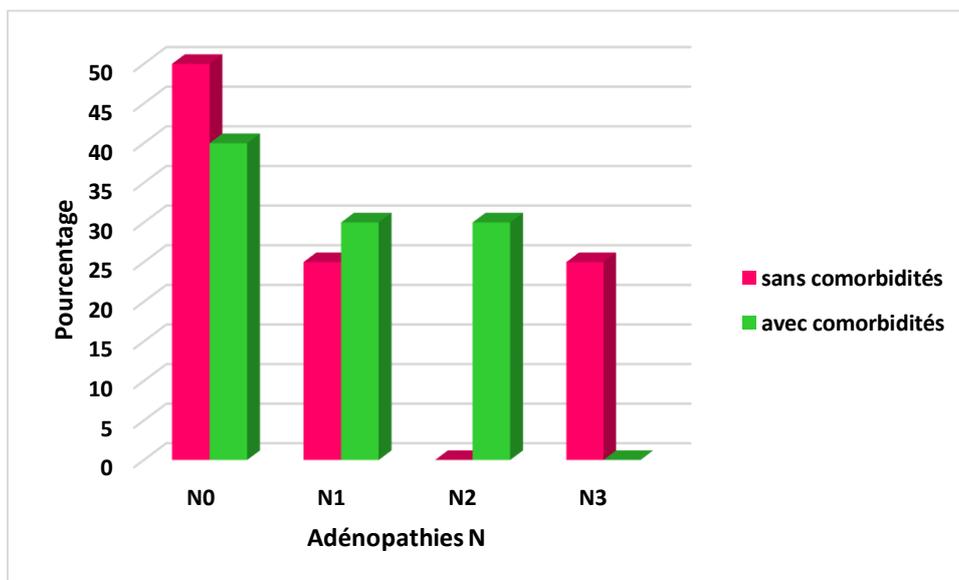
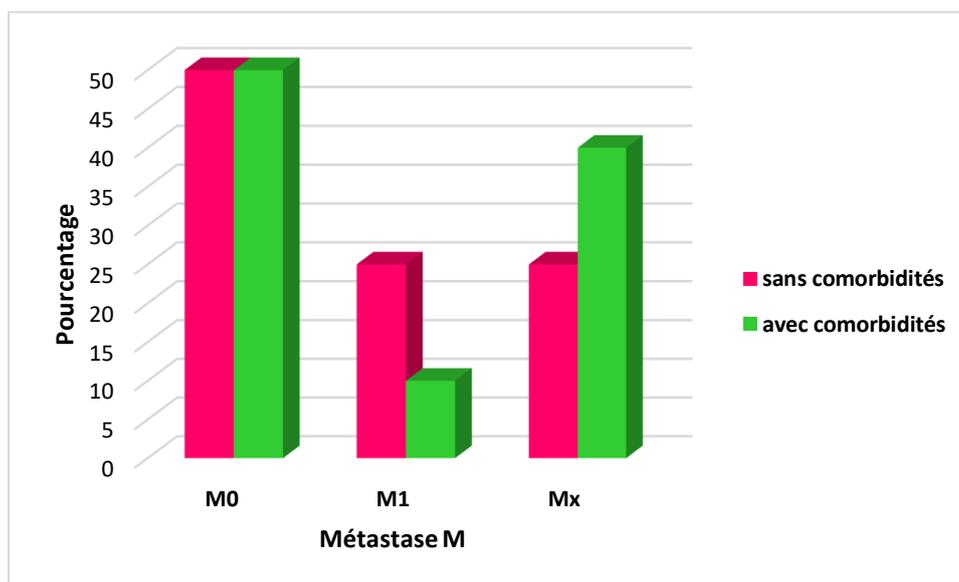


Figure 11. Répartition des patientes selon classification de adénopathies "N".

### 2.3.1.3. Métastase

Nous avons observé une prédominance du stade M0, représentant 50 % des cas Dans les deux groupes de patientes. Ce stade est suivi du stade Mx, qui représente 40 % des cas chez les patientes avec comorbidités. En revanche, chez les patientes Sans comorbidités, les stades M1 et Mx représentent chacun 25 % des cas (figure 12).



**Figure 12.** Répartition des patientes selon classification de métastase " M".

### 2.3.2. Type histologique

Les résultats des deux groupes que nous avons étudiés montrent que le carcinome canalaire Invasif (CCI) est prédominant, représentant 63,64 % des cas chez les patientes avec comorbidités et 90 % des cas chez les patientes sans comorbidités. Les 36,36 % restants des Cas dans le groupe des patientes avec comorbidités se répartissent de manière égale entre les Autres types de cancer, chacun représentant 9,09 % des cas (figure 13).

Les résultats obtenus par Jedidi et al. (2010) ont confirmé que le type histologique le plus Abondant était le carcinome canalaire infiltrant, représentant 84 % des cas. Parmi ceux-ci, 56,6% étaient des carcinomes canaux infiltrants purs et 27,4 % étaient associés à d'autres types histologiques. Selon **Housni Alaoui (2011)**, le carcinome canalaire infiltrant était Prédominant avec 91,7 %, suivi du carcinome peu différencié à 5,5 %, et enfin du carcinome Tubuleux à 2,8 %. **Angarita et al. (2021)** ont rapporté que le carcinome canalaire invasif Prédominait avec 82 %, suivi du carcinome lobulaire invasif avec 18 %.

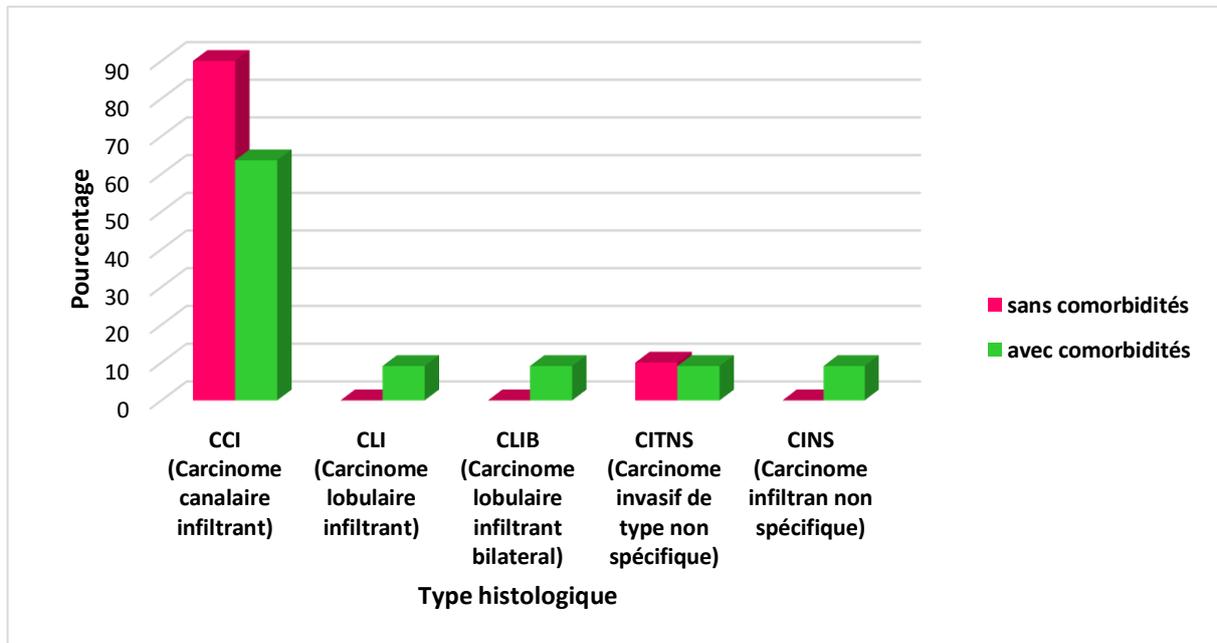


Figure 13. Répartition des patientes selon le type histologique.

### 2.3.3. Grade SBR

D'après les résultats obtenus pour le groupe de patientes atteintes de cancer et présentant des comorbidités, nous avons constaté que le grade II était prédominant avec 61,54 % des cas, Suivi du grade I avec 23,08 %, et le grade III représentait 15,38 % des cas. Pour le groupe de Patientes atteintes de cancer sans comorbidités, toutes les patientes présentaient un grade II (Figure 14).

Dans l'étude menée par Jedidi et al. (2010), une prédominance du grade II a été notée, avec Un taux de 47,3 %. En revanche, le grade I était observé chez 11,1 % des cas, tandis que le Grade III était présent dans 41,6 % des cas. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude De **Housni Alaoui (2011)**, qui a également identifié le grade II comme le plus fréquent, Concernant 56,7 % des cas. Le grade III était quant à lui présent dans 33,3 % des cas, tandis Que le grade I ne représentait que 10 % des cas.

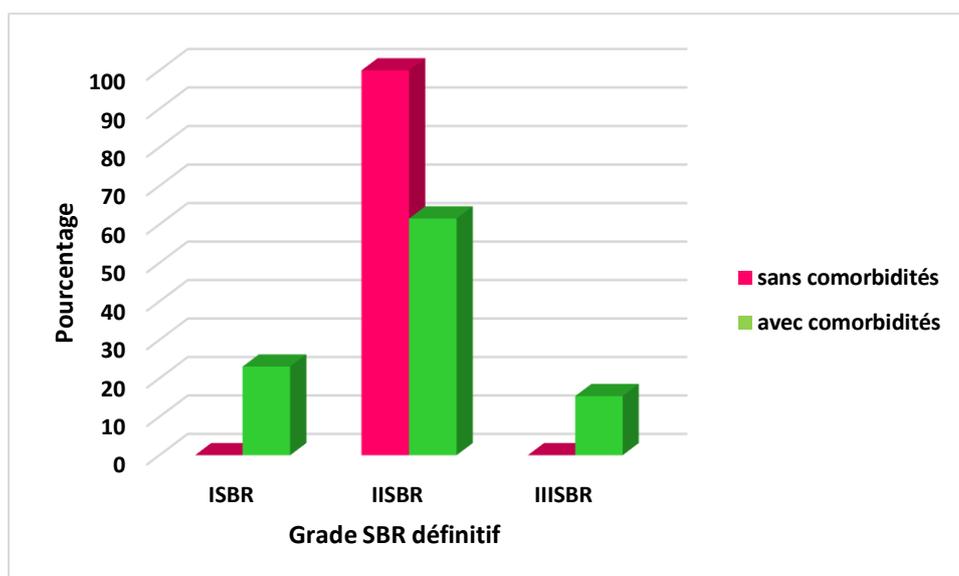


Figure 14. Répartition des cas selon le grade SBR.

### 3. Récepteurs hormonaux

Tous les corps humains produisent de l'œstrogène et de la progestérone, en des quantités variables. Ces hormones peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, notamment celles du cancer du sein. Des récepteurs d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP) sont présents dans le noyau de la cellule, où les hormones se fixent. Une fois fixées, les hormones peuvent influencer le comportement ou le développement des cellules. Dans notre série d'études, nous avons observé une prévalence élevée de récepteurs d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP) positifs. Nous avons enregistré un taux de RO+/RP+ de 92,31 % chez les femmes âgées atteintes de cancer présentant des comorbidités, et un taux de RO+/RP+ de 70 % chez les femmes âgées atteintes de cancer sans comorbidité (figure 15).

Une augmentation de la fréquence des tumeurs riches en récepteurs hormonaux, notamment Les récepteurs d'œstrogènes, avec l'âge, témoignant d'une différenciation accrue et confirmant

La sensibilité accrue de ces cancers à l'action des hormones. En effet, après l'âge de 70 ans, la Fréquence des tumeurs ne présentant pas de récepteurs hormonaux est inférieure à 20 %, Comparativement à 50 % chez les patientes de plus de 20 ans. Par exemple, **Djordjevic et al. (2004)** ont observé un taux de récepteurs d'œstrogènes positifs de 68,41 % chez les femmes âgées contre 28,49 % chez les femmes plus jeunes. De plus, plusieurs auteurs rapportent un taux de récepteurs hormonaux positifs chez les femmes âgées variant de 81 à 84 % (**Tang et al., 2011 ; Pierga et al., 2004 ; Garbay et al., 1998**).

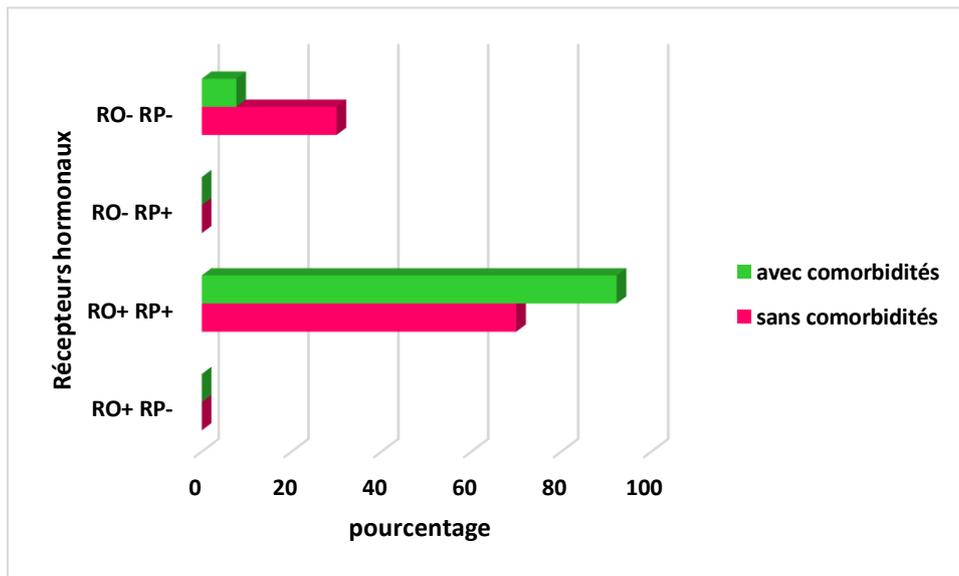


Figure 15. Répartition des cas selon les récepteurs hormonaux RO et RP.

#### 4. Statut HRE2

La recherche de l'expression de l'HER2, réalisée par immunohistochimie au niveau de la composante carcinomateuse infiltrante, permet de visualiser le marquage membranaire des cellules tumorales. Nous avons observé une prévalence du statut HER2 négatif : 61,54 % des patientes présentant des comorbidités et 77,78 % des patientes sans comorbidités (figure 16). Dans l'étude de **Housni Alaoui (2011)**, le statut HER2 était négatif chez 83,3 % des patientes, avec un taux de positivité de 16,7 %.

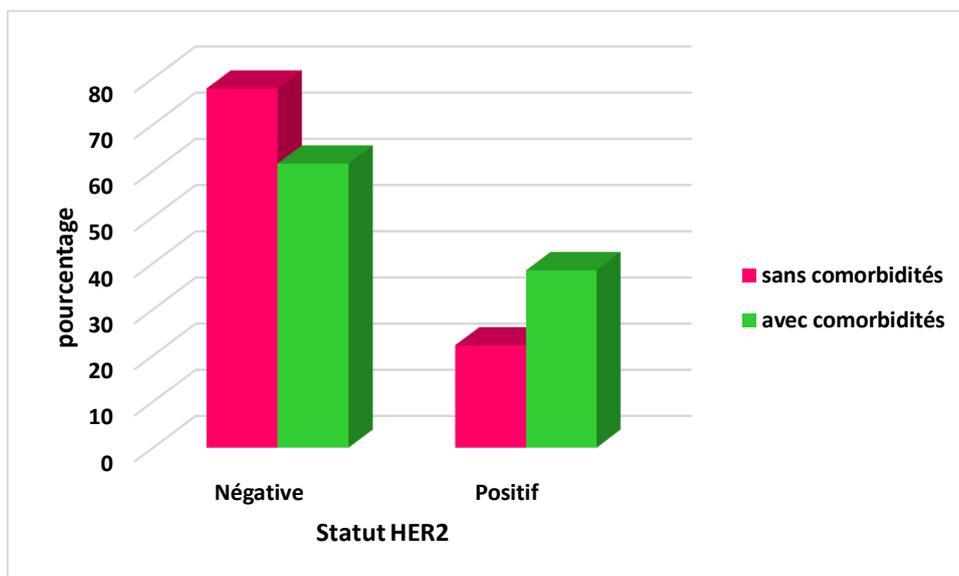


Figure 16. Répartition des cas selon le statut HER2

## 5. Paramètres biochimiques

### 5.1. Transaminases

L'ASAT se trouve en quantité importante dans les muscles cardiaques et squelettiques, ainsi que dans le foie, les reins et le cerveau. Une atteinte de ces organes, comme lors d'un infarctus ou d'une hépatite, entraîne la libération de cette enzyme dans le sang et l'augmentation de son taux dans le plasma sanguin. D'après nos résultats, le taux d'ASAT chez les patientes ayant un cancer avec comorbidité est de 27 U/L, tandis que le taux d'ASAT chez les patientes ayant un cancer sans comorbidité est de 23,78 U/L (figure 17).

L'ALAT est une enzyme présente naturellement dans l'organisme, principalement dans les cellules du foie. Son dosage est particulièrement utile dans le cadre d'un bilan hépatique. Nos résultats montrent que le taux d'ALAT est significativement plus élevé chez les patientes ayant un cancer avec comorbidité. Le taux d'ALAT chez ces patientes est de 24 U/L, alors qu'il est de 15,23 U/L chez les patientes ayant un cancer sans comorbidité (figure 17).

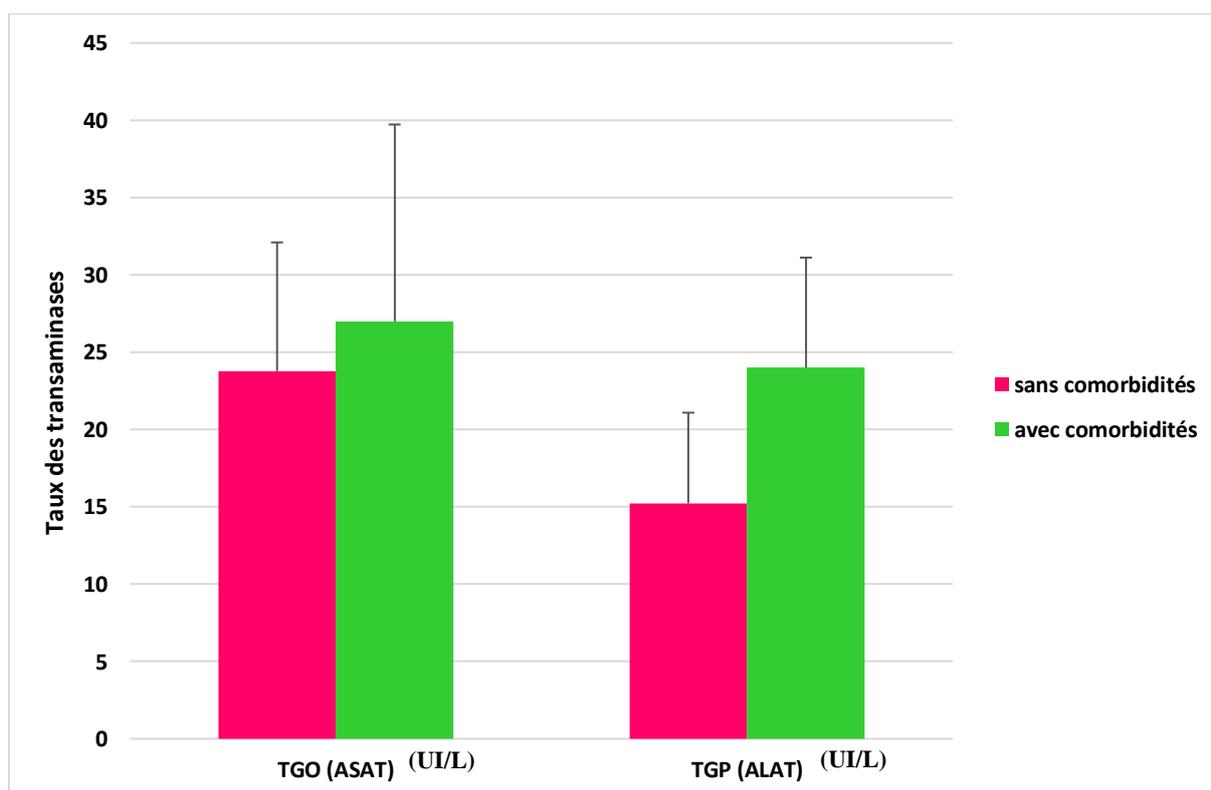
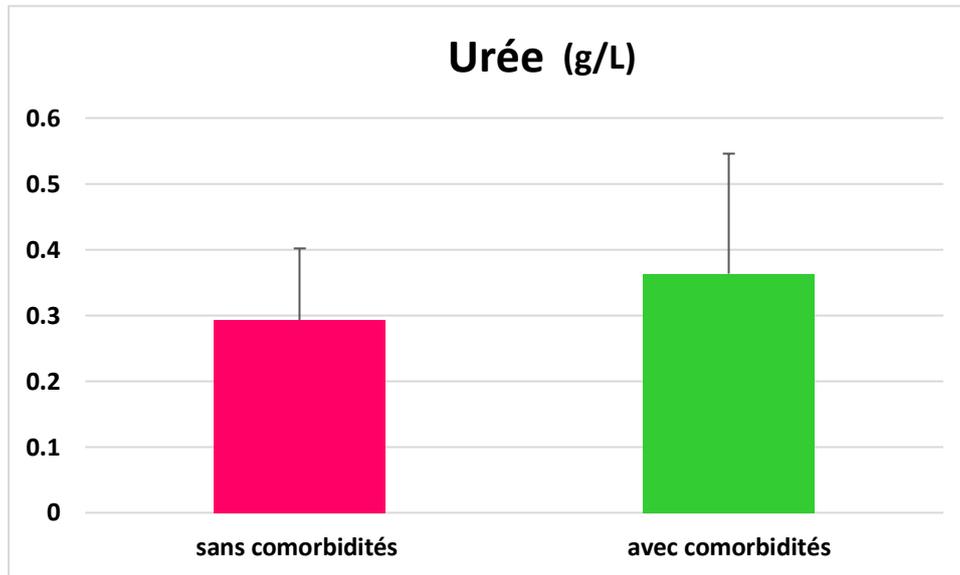


Figure 17. Répartition des cas selon les transaminases.

## 5.2. Urée

Notre travail expérimental a révélé que les femmes âgées atteintes de cancer avec comorbidités présentent un taux d'urée le plus élevé, soit 0,36 g/L. En revanche, les femmes âgées atteintes de cancer sans comorbidités ont un taux d'urée de 0,29 g/L (figure 18).



**Figure 18.** Répartition des cas selon urée.

# **Conclusion**

## **Conclusion**

Le cancer du sein est une maladie très fréquente qui affecte toutes les régions du monde que ce soit développée, en voie de développement ou non développée.

De plus, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, le cancer du sein reste un danger menaçant la catégorie féminine. Ainsi, il est considéré comme la première cause de mortalité des femmes de tous âges.

Cette recherche nous a permis de déterminer que l'âge avancé et la présence de comorbidité ne doivent pas être considérés comme des éléments discriminants de l'offre de soins pour la femme atteinte de cancer du sein d'où la nécessité de standardiser les protocoles thérapeutiques et les échelles d'évaluation.

Notre étude a été menée sur une série de 23 patientes atteintes de cancer du sein et âgées de 70 ans et plus. Cette étude nous a permis de récolter des informations très utiles de point de vue épidémiologique et histopathologique.

Au cours de ce travail, nous avons constaté que la tranche d'âge la plus touchée est de 73 à 76 ans soit 58% des cas avec comorbidité. En revanche, la tranche d'âge la plus touchée pour les patientes sans comorbidités est celle de 70 à 73 ans avec 30 % des cas. De plus, l'étude histopathologique nous a permis de constater que le type de cancer du sein le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec 63,64 % des cas chez les patientes ayant des comorbidités et 90 % chez les patientes sans comorbidités.

Par ailleurs les paramètres biochimiques que nous avons déterminé chez les patientes des deux groupes nous ont permis de noter une augmentation des taux de tous les paramètres dosés chez les patientes avec comorbidité en comparaison avec les patientes sans comorbidité.

En perspectives il serait intéressant de :

- L'élargissement de l'étude épidémiologique afin d'augmenter la taille de l'échantillon.
- Compléter les informations qui manquent dans quelque dossier afin de parvenir à des conclusions représentatives autant que possible sur la population d'Ain Temouchent.
- L'installation d'un registre de cancer de sein au niveau de la wilaya d'Aïn Témouchent.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

### A

**Allioua, F. et Dellal, K.h. (2014).**Cancer du Sein (Mémoire de fin d'études. CHU Khelil Amrane, Béjaia, Faculté de Médecine de Béjaia .p57,131).

**Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, et al. (1990).** The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. Eur. J. Cancer Oxf. Engl.

**Audisio RA. (2004).** The surgical risk of elderly patients with cancer. Surg. Oncol. 2004;13(4):169-173.

### B

**Barrès N.2020** ,Univadis from medescape. <https://www.univadis.fr/viewarticle/maladie-cardiovasculaire-et-cancer-du-sein>

**Bertucci,F., Finetti, P., Cervera, N. et Birnbaum, D.(2008).**Prognostic classification of breast cancer and gene expression profiling.Med Sci (Paris), 24,599-606.

**brochure\_cancer\_sein.pdf 2023**

**Broeders, M., Codd,M., Nystrom, L., Ascunce, N. et Riza, E. (2000).**Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancerscreening. Protocol II-A 'Quality assurance in the epidemiology of Breast Cancer Screening". 15-66.

### C

Cf. Travaux de Pascal Guénel, chercheur à l'INSERM, financés par **la Fondation ARC en 2012**.<https://www.fondation-arc.org/actualites/2012/le-travail-de-nuit-est-il-cancerigene>

**Characteristics and outcome of 1755 operable** breast cancers in women over 70 years of age The breast 2004 ;13 :369-75.

**Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. (2008).** Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res 2008 ; 14(5):1368-76.

**CHEREL P, BERLIE J, et al.** Le traitement du cancer du sein après 70 ans : à propos de 1143 cas. Académie nationale de chirurgie du 11 Mars 1998 ; 123 :379-86.

**Cheung, 2022** Cheung YM, Hughes M, Harrod J, Files J, Kirkner G, Buckley L, Lin NU, Tolaney SM, McDonnell ME, Min L. The effects of diabetes and glycemic control on cancer outcomes in individuals with metastatic breast cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun 29 [Epub ahead of print]. doi: 10.1210/clinem/dgac375. PMID: 35766387

**Chiquette, J. et Hogue, J.C.(2014).**La sénologie au quotidien les défis mammaires en pratique courante. CHU Qué. - Cent. Mal. Sein Deschênes-Fabia - Hôp. St-Sacrement.]

**Cordina-Duverger, E. (2015).** Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme: Etude CECILE. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Université Paris X.

## D

**De Montgolfier S, Cudennec T.** Le cancer du sein chez la femme âgée. Soins Gériatologien°85. 2010:45-46.

**Diab SG, Elledge RM, Clark GM, (2000)** .Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000 ; 92 : 550–556.

**Dialla, P. O. (2014).** Impact de l'âge dans le cancer du sein: du diagnostic a la qualité de vie des patientes. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Université De Bourgogne.

**DJORDJEVIC N, KARANIKOLIC A, PESIC M. Breast cancer in elderly women Archives of gerontology and geriatrics 2004 ;39:291-9**

## E

**Ecomard, L.M. (2013).** Modalités diagnostiques du cancer du sein chez la femme à partir de 75 ans en Gironde. Rôle du médecin généraliste. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Université Bordeaux 2

**Eppenberger-Castori S, Moore DH Jr., Thor AD, Edgerton SM, Kueng W, Eppenberger U et al. (2002).** Age-associated biomarker profiles of human breast cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2002 ; 34 : 1318–1330.

**Espié, M., Hamy, A. S., Eskenazy, S., Cuvier, C., & Giacchetti, S. (2012).** Épidémiologie du cancer du sein. *EMC-Gynécologie*, 7(4), 1-17.

## **F**

**Falandry C, Morel-Soldner I, Bonnefoy M, Freyer G. (2008).** Cancer du sein de la femme âgée. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). December 2008:493-516.

**Fallone et al., 2018** Fallone, F., Deudon, R., Muller, C., & Vaysse, C. (2018). Cancer du sein, obésité et tissu adipeux-Un trio à haut risque. *médecine/sciences*, 34(12), 1079-1086.

**Federationdesdiabetiques.org/information/diabete 2014**

**FONDATION DU SOUFFLE 2019.** [lesouffle.org/sites/default/files/2022-11/93\\_2019\\_LettreFDS\\_SujetAge%CC%81.pdf](https://lesouffle.org/sites/default/files/2022-11/93_2019_LettreFDS_SujetAge%CC%81.pdf)

**Fondation-recherche-cardio-vasculaire.org/votre-sante-cardio-vasculaire/les-maladies-cardio-vasculaires/quelles-sont-ces-maladies.**

## **I**

**Institu National du cancer 2024,** les maladies du sein <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein>

## **G**

**GARBAY J-R, BERTHEAULT-CVITKOVIC F, COHEN-SOLAL C, STEVENS D,**

**Ghiringhelli F, Ladoire S, Manckoundia P, et al. (2005).** Prise en charge des cancers solides et des hémopathies malignes du sujet âgé : l'oncogériatrie une discipline en devenir. Rev. Médecine Interne 2005;26(3):216-225.

**Giuliano,A.E., Connolly,J.L., Edge,S.B., Mittendorf, E.A., Rugo,H.S., Solin,L.J. et al. (2017).** Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth

## H

**HENRNI HERTMAN , 2024.** Institu cancer du sein . <https://ishh.fr/>

## K

**Kapoor, A. Vogel,V.G. (2005).** Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. Expert Rev Anticancer Ther, 5, 269-281.

**Kreisle RA, Stebler BA, Ershler WB. (1990).** Effect of host age on tumor-associated angiogenesis in mice. J Natl Cancer Inst 1990 ; 82(1) : 44-7

## L

**Lecarpentier, J. (2012).** Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. Santé publique et épidémiologie (Thèse de Doctorat, Université Paris Sud – Paris).

## M

**Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D et al.** Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA 2005 ; 293 : 1073–1081

## N

**Nielsen,T., Hsu, F.D.,Jensen,K., Cheang, M., Karaca, G., Hu,Z. et al. (2004).** Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res, 10, 5367-5374.

## O

**O'Connor T, Shinde A, Doan C, Katheria V, Hurria A. (2013).** Managing breast cancer in the older patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013 Jun;11(6):341–347.

**Olsson H 2000.** Tumour biology of a breast cancer at least partly reflects the biology of the tissue/epithelial cell of origin at the time of initiation-a hypothesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* Vol. 74, no 5, P :345-350, Nov.2000, doi :10.1016/s0960- 0760(00)00111-4.

**Ostéoporose-chest-les-personnes-âgées 2023**

## P

**Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, Focant F, Scullion M, Holmes E, et al.** Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013 Jul 20;31(21):2692-8. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1956. Epub 2013 Jun 10.

**PIERGA J-Y, GIRRE V, LAURENCE V, ASSELAIN B, DIERAS V, JOUVE M, et al.**

**Platet, N.Cathiard, A.M., Gleizes,M. et Garcia,M.(2004).** Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol*, 51, 55-67.

## R

**Rehman et al., 2015**Rehman AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015 ; 15 : 484-98.

**Ring A, Reed M, Leonard R, et al. (2011).** The treatment of early breast cancer in women over the age of 70. *Br. J. Cancer* 2011;105(2):189-193.

## S

**Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. (2010).** Breast Cancer Among the Oldest Old: Tumor Characteristics, Treatment Choices, and Survival. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(12):2038-2045.

**Serin D, Escoute M.** Cancer du sein de la femme âgée. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie*, 689-A-20. 1999:1-6.

**Sinclair N, Littenberg B, Geller B, Muss H.** Accuracy of screening mammography in older women. *Am J Roentgenol* 2011; 197 (5) : 1268-73.

**Singh R, Hellman S, Heimann R.** (2004). The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer* 2004 ; 1009 :1807-13.

**Singletary,S.E., Allred,C., Ashley,P., Bassett,L.W.,Berry, D., Bland,K.I et al. (2002).** Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*, 20(17), 3628-3636.

**Société Canadienne du Cancer (2023).**

**Société Canadienne du Cancer (2021).** Grades du Cancer du Sein. Repéré à <http://www.cancer.ca/frca/cancer-information>.

**Sorlie,T., Tibshirani,R., Parker,J., Hastie, T., Marron,J.S., Nobel, A.et al.(2003).** Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 8418-8423.

## T

**TANG S-W, PARKER H, WINTERBOTTOM L, HASSELL K, ELLIS I-O, MORGAN D-A-L, et al.** Early primary breast cancer in the elderly- pattern of presentation and treatment *Surgical Oncology* 2011 ; 20 :7-12..

## V

**Van de Water W, Bastiaannet E, Dekkers OM, et al. (2012).** Adherence to treatment guidelines and survival in patients with early-stage breast cancer by age at diagnosis. *Br. J. Surg.* 2012;99(6):813-820.

## W

**Weggelaar I, Aben KK, Warlé MC, Strobbe LJ, van Spronsen DJ.** Declined Guideline Adherence in Older Breast Cancer Patients: A Population-Based Study in The Netherlands: Guideline Adherence in Elderly Breast Cancer Patients. *Breast J.* 2011;17(3):239-245

**Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al.** Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2007;8(12):1101-1115.

**Wishart GC, Warwick J, Pitsinis V, Duffy S, Britton PD.** Measuring performance in clinical breast examination. *Br J Surg* 2010 ; 97 : 1246-1252

**Wyld L, Reed M. (1990).** The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2007;43(15):2253-2263.

## Y

**Yager, J.D. et Davidson, N.E.(2006).** Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*, 354, 270-282

# **Annexes**

**Tableau I : Valeurs usuelles des paramètres mesurés**

<b>Paramètres</b>	<b>Normes</b>
Aspartate amino-transférase (UI/l)	< 40 UI/L
Alanine amino-transférase (UI/l)	< 40 UI/L
Phosphatase alcaline (UI/l)	< 240 U/L
Créatinine (mg/dl)	5,1-12 mg/L
Urée (g/l)	0,11-0,47 g/l
Bilirubine totale	3-12 mg/l
Gamma Gt ( $\gamma$ -GT)	< 38 UI/L