



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 225

TestTs genomiques dans le cancer du sein: EnjEux Et pErspEctivEs d'avEnir

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Soukaina BELHAJ

Née le 04 Juillet 1995 à rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés: Cancer du sein; Oncogénétique; Signature génomique; Oncotype Dx

Membres du Jury :

Madame Aicha KHARBACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Monsieur Aziz BAYDADA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Monsieur Brahim RHRAB

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Madame Amina LAKHDAR

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية (31)

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. AL Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie

Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane

Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie

Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

Dédicaces



À ma magnifique, très chère mère Fatima El Guessabi

Quoique je puisse dire ou écrire, je ne pourrais jamais exprimer la profondeur de mon amour envers toi et ma reconnaissance envers tout ce que tu as pu faire pour moi tout au long de ma vie.

Tu es et a toujours été une source inépuisable de tendresse, de foi, de patience et de sacrifices.

Ton soutien et tes prières m'ont accompagné dans chaque étape de ma vie. Tu as su me réconforter quand je n'allais pas bien comme personne d'autre, et tu as partagé mes moments de joie comme personne d'autre. Tu as tout le temps mis mon bien-être et celui de notre famille avant tes propres besoins, et on ne pourra jamais te remercier assez pour ça.

Je t'aime infiniment, et je te dédie ce modeste travail chère maman, tellement fière et émue de pouvoir enfin dire que j'ai réalisé ton rêve, notre rêve.

Puisse Dieu, tout puissant, te préserver et t'accorder santé, joie, et une longue vie épanouie.

À mon formidable, très cher père Baiz Belhaj

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance, mes respects et mon profond amour envers toi.

Je peux fièrement dire que je suis chanceuse d'avoir un père assez spécial comme toi, une perle rare. Un père qu'on considère plutôt comme un ami, et qui a su m'inculquer les bonnes valeurs de la vie qui font de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Tu seras toujours un exemple pour moi par ta patience, ta persévérance dans la vie et ta bonne foi. Je ne te remercierai jamais assez pour tes sacrifices, et tout ce que tu as pu faire pour mes frères et moi.

J'espère que tu trouveras dans ce travail le fruit de tes prières, tes peines, et tous tes efforts aussi bien moral que financier. Et j'espère en ce jour pouvoir enfin réaliser l'un de tes rêves.

J'implore Dieu, tout puissant, de te procurer santé, longue vie et bonheur.





À mes précieux, très chers frères Simohamed, Youssef et Mehdi

Je ne saurais aucunement traduire sur du papier les sentiments d'affection et d'attachement que j'éprouve à votre égard.

J'ai toujours estimé que Dieu m'a fait le plus beau cadeau de vous avoir dans ma vie -ou de m'avoir dans la vôtre plutôt vu que je suis venue un peu en retard, mais cela importe peu-.

Je vous considère mon école, car grâce à vous j'ai pu apprendre plein de leçons de vie que je ne pourrais pas apprendre ailleurs.

Vous avez toujours été mes protecteurs, mes conseillers, mes fournisseurs, ma source de joie et de bonne humeur, et aussi mes meilleurs amis.

Sans votre présence et votre soutien, je ne serais pas parvenue à être là où je suis aujourd'hui, et je n'aurais pas vécu la totalité des expériences et aventures que j'ai vécus jusqu'à ce jour.

Je vous dédie ce travail en guise de remerciement pour tout ce que vous avez fait pour moi et que je ne pourrais pas résumer en quelques mots.

Puisse Allah vous protéger, vous combler de santé, de bonheur et de réussite, et renforcer notre indéfectible union de fraternité.

À ma très chère belle-sœur Hanan

La vie m'a peut-être privé d'avoir une sœur, mais elle t'a mis sur notre chemin et a croisé ton destin au notre.

Avec ta spontanéité et ton sens d'écoute, tu as su être ma confidente avec qui je pouvais partager toutes mes peines, mes inquiétudes et mes moments de faiblesse. On a également partagé plein de rires, de moments de joie et de folie que je n'oublierais jamais.

Je te remercie de m'avoir accompagné tout au long de cette aventure, et je t'exprime à travers ce travail mes sentiments d'amour et d'affection.





À mes adorables neveux Sophia, Rayan et Yasmine Belhaj

Pour vous mes amours, notre source renouvelable d'énergie et de bonheur au sein de notre famille.

Votre naissance fut l'un des plus beaux cadeaux que la vie nous a offert. Je n'imaginais jamais pouvoir ressentir autant d'amour et d'attachement pour des petits enfants jusqu'à ce que vous êtes venus au monde.

Vous m'avez accompagné vous aussi durant mon cursus et avez largement marqué mes périodes d'examens avec vos adorables bêtises.

Je vous aime de tout mon cœur et je prie Dieu que vous puissiez garder votre innocence, joie et bonté même quand vous serez adultes. J'espère vous voir un jour dans les plus hautes positions.

À ma chère tante Mansoura

Tu es l'une des piliers de notre petite et grande famille et ta place sera toujours spéciale pour nous.

L'affection que j'ai pour toi est sans aucune mesure. Que Dieu te prête santé et longue vie.

À mes chères cousines maternelles

Votre soutien, prières et inquiétude dans les moments les plus difficiles de ma vie resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

Les expressions me trahissent, et ne peuvent exprimer mon amour et ma gratitude pour vous.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail ma vive reconnaissance et mon fidèle attachement.





À mes tantes, mes oncles, cousins et cousines

*À tous les membres de ma famille **BELHAJ** et **EL GUESSABI***

Je vous remercie profondément pour votre soutien continu et vos prières tout au long de mon parcours.

Que ce travail soit pour vous un modeste témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

À la mémoire de mes grands-parents

Que vous reposiez dans le paradis su Seigneur

*À mes très chers sœurs **Fadwa Fatih** et **Rim Chakara***

Je pense que je peux fièrement dire aujourd'hui que vous êtes mes sœurs, et non seulement mes copines.

Toute l'encre du monde ne pourrait suffire pour vous exprimer mes sentiments d'amour et de reconnaissance pour votre présence à mes côtés durant toutes ces années. Quatorze ans d'amitié à deux était juste formidables, mais ces dernières huit ans à trois l'étaient encore plus.

Vous m'avez toujours écouté attentivement et aidé inlassablement. Vous étiez les premières personnes vers qui je courrais aussi bien avec les bonnes nouvelles qu'avec les mauvaises, car je sais très bien que je peux compter sur vous à tout moment. Vous êtes mon havre de paix, car vous avez le pouvoir de m'apaiser quand j'en ai besoin.

En écrivant ces mots je repense aux nombreux souvenirs qu'on a partagés ensemble et je ne peux m'empêcher d'avoir un large sourire qui s'est tracé sur mes lèvres. Je suis très fière de nous et des femmes qu'on est devenues. Ce n'était pas toujours facile, c'était même très difficile des fois, mais on l'a fait.

J'espère que cet œuvre pourra vous exprimer ma profonde estime et ma sincère amitié que j'espère durera toute la vie.





À ma chère amie Ibtissam Amkrane

Notre amitié est née de la manière la plus inattendue, mais a pu prendre de l'ampleur en si peu de temps.

Je te remercie pour ta présence, ton écoute, et les discussions des plus profondes aux plus drôles qu'on a partagés ensemble.

Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de succès et de joie.

À mes copines Manal El Hadrami et Basma Naciri

À celles qui m'ont donné le titre de Docteur bien avant que je le mérite, je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer mon affection.

Que ce travail soit le symbole de mon estime et profonde gratitude envers vous.

Que Dieu vous bénisse et vous accorde longue vie pleine de joie et de réussite.

À mes chers amis : Inass Nassi, Hiba Lambarki, Hinda Fatih, Meryem El Moustouai, Yousra Boussoni, Fatima Zahra Belhaj, Ismail Qarch, Souleimane Guenoun, Oussama Amelal et tous ceux que j'ai omis de citer

Je tiens à vous remercier un par un pour votre sincère amitié et votre présence dans ma vie.

Tous les moments de joies, de rires et de folies, aussi bien de peines et de peurs qu'on a partagés, seront à jamais dans ma mémoire.

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

Trouvez dans ce travail l'assurance de ma profonde affection, et l'expression de mes vœux les plus sincères de santé, joie, et de réussite.



Remerciements





A notre maître et Présidente de thèse

Madame le Professeur Aicha Kharbach

Professeur de gynécologie-obstétrique À L'hôpital de maternité de Rabat

Nous vous remercions infiniment du grand honneur que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous avons bénéficié de votre enseignement lors de différentes étapes de notre parcours académique, et nous admirons en vous, vos qualités humaines et professionnelles de savoir et de savoir-faire.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre sincère reconnaissance.





À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Aziz Baydada

Professeur en Gynécologie-Obstétrique À L'hôpital de maternité de Rabat

Ce fût un grand honneur pour moi d'être encadrée par vous, tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre modestie.

J'ai été touchée par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous m'avez accueilli.

L'étendue de vos connaissances, votre sens du devoir et votre disponibilité font de vous une source intarissable de science et de sagesse, et ont toujours suscité notre respect et notre admiration.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude pour l'aide considérable que vous m'avez apporté.





À notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Brahim Rhrab

Professeur en Gynécologie-Obstétrique À L'hôpital de maternité de Rabat

Votre présence au sein de notre jury représente un grand honneur pour nous.

*Qu'il me soit permis de vous remercier, et de vous exprimer à travers ce travail mon
profond respect et ma grande considération.*





À notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Amina Lakhdar

Professeur en Gynécologie-Obstétrique À L'hôpital de maternité de Rabat

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.





À Monsieur Daniel Zarca

Médecin en chirurgie générale, Gynécologie-Obstétrique et Cancérologie

Président de l'institut Français du sein

Créateur et coordinateur scientifique du Salon de Gynécologie-Obstétrique Pratique

Créateur et coordinateur du congrès Femmes et Cancers

Nos vives remerciements à Monsieur Daniel Zarca, un des pionniers de la médecine de précision, et à qui revient le mérite de défendre l'apport de l'onco-génétique en pathologie mammaire, et spécialement l'avènement de la signature génomique.

Monsieur Zarca est célèbre pour son implication dans la défense de cette approche et sa vulgarisation auprès des hautes instances de la santé, afin de l'adopter dans les stratégies thérapeutiques de routine du cancer du sein, et la rendre ainsi accessible à plusieurs populations de patientes.

Nous aimerions lui présenter à travers ce travail le témoignage de notre profonde gratitude et admiration, ainsi que nos souhaits les plus sincères pour une carrière plus prospère.





À Madame le Docteur Amina Tber

Médecin spécialiste en Gynécologie-Obstétrique À L'hôpital de maternité de Rabat

Je suis infiniment reconnaissante de la grande aide que vous m'avez apporté au cours de la réalisation de ce travail, ainsi que votre temps précieux et énergie.

Votre engagement, votre compétence et votre sens d'excellence m'ont profondément marqué et me serviront d'exemple tout au long de ma future carrière.

Veillez accepter à travers ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance, ainsi que mes souhaites de succès dans votre fructueuse carrière.



Liste des abréviations



Abréviations

ASCO	: American society for clinical oncology
CCPT	: Critères clinico-pathologiques traditionnels
CTA	: Chimiothérapie
EAG	: Groupe d'évaluation externe
GS	: ganglion sentinelle
HER2	: Human epidermal growth factor receptor 2 (Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain)
HTA	: Hormonothérapie
ICERs	: Incremental cost-effectiveness ratio (Ratios coût-efficacité supplémentaires)
N+	: Atteinte ganglionnaire d'un ganglion ou plus
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PAM	: plaque aréolo-mamelonnaire
pN0	: Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique
QALYs	: Quality adjusted life years (Années de vie pondérées par la qualité)
RH	: Récepteurs hormonaux
RO	: Récepteur à l'œstrogène
ROR	: Risk of recurrence (Risque de récurrence)
RP	: Récepteur à la progestérone
RS	: Recurrence Score (Score de récurrence)
RTH	: Radiothérapie
SBR	: Scarf, Bloom et Richardson (Score histopronostique)
SG	: Signature génomique
TAM	: Tamoxifène

Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : Tumeur superficielle du sein gauche	13
Figure 2 : Aspect de peau d'orange	13
Figure 3 : Masse spiculée avec microcalcifications du sein gauche	17
Figure 4 : Images de kyste simple et de carcinome en échographie	19
Figure 5 : Hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ	27
Figure 6 : Carcinome canalaire infiltrant grade 1 de SBR	28
Figure 7 : Carcinome lobulaire infiltrant de l'union des quadrants externes du sein gauche.....	29
Figure 8 : Carcinome mucineux	30
Figure 9 : Carcinome papillaire intrakystique du sein.....	31
Figure 10 : Carcinome adénoïde kystique du sein.	32
Figure 11 : Maladie de Paget du Mamelon.	34
Figure 12 : Protocole de traitement chirurgical du cancer du sein en stade précoce en fonction de la taille tumorale.	42
Figure 13 : Population ciblée préalablement pour l'évaluation susceptible de recevoir de la CTA.....	64
Figure 14 : Gènes informatifs examinés dans les différentes analyses.	67

Liste des tableaux

Tableau I: Tableau comparatif entre les données épidémiologiques à partir des registres du cancer de Rabat et du Grand Casablanca.	9
Tableau II : Comparaison des grades histopronostiques EE et SBR.....	26
Tableau III: Différents protocoles de CTA adjuvante et néo-adjuvante.....	50
Tableau IV: Guide pratique des signatures génomiques en cancer du sein	102
Tableau V: Prix des différentes signatures génomiques en Angleterre.....	106

Liste des graphiques

Graphique 1: Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin, registre des cancers du grand casablanca 2008 - 2012.....	6
Graphique 2: Fréquence du cancer du sein chez femmes, registre des cancers du grand casablanca 2008 - 2012	7
Graphique 3: Taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes : comparaison entre les registres mondiaux.	10
Graphique 4: Profil de mortalité par cancer	12
Graphique 5 : Résultats cliniques chez les patientes avec un score de récurrence RS entre 11 et 25.....	77

Sommaire



Introduction	1
Généralités	4
1. Epidémiologie	5
2. Diagnostic	13
2.1. Diagnostic clinique	13
2.1.1. Symptomatologie clinique	13
2.1.2. Examen clinique	14
a) L'inspection	14
b) La palpation	15
2.2. Diagnostic radiologique	16
2.2.1. Mammographie	16
2.2.2. Échographie	18
2.2.3. IRM	19
2.3. Diagnostic cytologique et histologique	20
2.3.1. Cytologie	20
2.3.2. Biopsie et étude histologique	20
3. Évolution naturelle	22
3.1. Dissémination métastatique et ganglionnaire	22
3.1.1. Dissémination ganglionnaire	22
3.1.2. Extension métastatique	23
3.2. Classification TNM	23
3.3. Grade histopronostique de Scarf, Bloom et Richardson	24
4. Anatomie pathologique	27
4.1. Types histologiques	27
4.1.1. Tumeurs non infiltrantes	27
a) Carcinome intracanaux	27
b) Carcinome lobulaire in situ	27
4.1.2. Tumeurs infiltrantes	28
a) Carcinome canalaire infiltrant	28

b) Carcinome lobulaire infiltrant	29
c) Carcinome muqueux ou mucineux	30
d) Carcinome médullaire	31
e) Carcinome papillaire	31
f) Carcinome tubuleux	32
g) Carcinome adénoïde kystique	32
h) Carcinome apocrine	33
i) Carcinome métaplasique	33
j) Autres types de carcinomes infiltrants	33
4.1.3 Maladie de Paget du mamelon	34
4.2. Récepteurs hormonaux	35
4.3. Sous-types moléculaires	36
4.3.1. Basal	36
4.3.2. Luminal	36
4.3.3. HER2	37
4.3.4. Normal-like (comme normale)	37
4.3.5. Triple négatif	37
5. Modalités thérapeutiques	38
5.1. Historique	38
5.2. Traitement chirurgical	40
5.2.1. La chirurgie conservatrice (Tumorectomie, quadrantectomie, segmentectomie, mastectomie partielle...)	40
5.2.2. La chirurgie radicale	40
5.2.3. Curage axillaire	41
5.2.4. Le ganglion sentinelle	41
5.3. Radiothérapie	43
5.4. Traitements adjuvants	45
5.4.1. Hormonothérapie	45
5.4.2. La thérapie ciblée / Anticorps monoclonaux	47
5.4.3. Chimiothérapie	48

a) Agents chimio-thérapeutiques	48
b) Protocoles thérapeutiques	49
c) Effets secondaires de la chimiothérapie	51
d) Indications de la chimiothérapie	52
e) Situations d'incertitude décisionnelle	53
L'avènement de la signature génomique	54
Matériel et Méthodes	56
1. Objectifs	57
2. Stratégie de recherche	57
3. Méthodologie et critères de sélection	58
4. Population cible	59
4.1. Critères d'inclusion.....	59
4.2. Critères d'exclusion	59
Résultats	60
1. Place de la biologie moléculaire et signature génomique	61
1.1. Historique	61
2. Apport et intérêt cliniques	63
2.1. Apport clinique	63
2.2. Intérêt clinique	65
2.3. Utilité clinique	65
3. Tests génomiques	66
3.1. Les principales signatures génomiques	66
3.2. Autres signatures génomiques	68
4. Points de similitude et de divergence entre les tests génomiques.....	69
5. Niveaux de preuve	70
6. Oncotype Dx	71
6.1. Valeur pronostique	72
6.2. Valeur prédictive	73
6.3. Étude TAILORx	75
6.4. Étude RxPONDER	78

7. MammaPrint	80
7.1. Valeur pronostique	81
7.2. Valeur prédictive	82
7.3. Étude MINDACT	82
8. EndoPredict	85
8.1. Valeur pronostique	86
9. Prosigna	88
9.1. Valeur pronostique	89
10. Limitations	90
Discussion	92
1. Comparaison	93
1.1. Impact sur la décision d'une CTA	94
2. Valeur ajoutée d'Oncotype Dx par rapport aux autres marqueurs	95
3. Utilité clinique	96
3.1. Critères d'évaluation de l'utilité clinique	96
3.1.1. Critères primaires d'évaluation	96
3.1.2. Critères secondaires d'évaluation	97
3.2. Distinction entre validité et utilité clinique	98
4. Délibérations pour démontrer l'utilité clinique d'une SG	99
5. Rapport Coût-efficacité	103
6. Pratique actuelle au Maroc	107
7. Perspectives	108
Conclusion	110
Résumés	112
Annexes	116
Bibliographie	124

Introduction



L'augmentation de l'incidence du cancer du sein dans les dernières années du 20^{ème} et 21^{ème} siècle est devenue un fléau mondial qui touche toutes les populations du monde. Il représente la première cause de décès par cancer chez la femme, et peut toucher également l'homme.

Le Maroc connaît environ 10414 nouveaux cas par an depuis 2019. C'est pour cette raison que, depuis quelques années, un programme national de dépistage a été mis en place afin de détecter précocement ces cas et d'en réduire la mortalité.

La mortalité par cancer du sein résulte principalement de la capacité de certaines tumeurs à se métastaser dans d'autres sites distants. La sélection des patientes qui présentent des micro-métastases au moment du diagnostic est cruciale pour les cliniciens afin de déterminer si le choix d'une chimiothérapie adjuvante, souvent coûteuse et toxique, serait bénéfique pour éradiquer ces cellules métastatiques. Ce choix dépend de plusieurs facteurs. D'une part, il faut tenir compte des caractéristiques cliniques de la patiente, et, d'autre part, des caractéristiques biologiques et histologiques de la tumeur en plus de son profil génomique et immuno-histochimique, classant ainsi les patientes en trois groupes. Des patientes à risque de métastases faible, élevé, ou intermédiaire.

De ce fait, plusieurs modèles de décision d'indication de chimiothérapie existent, mais restent cependant hétérogènes, surtout en cas de risque de récurrence intermédiaire au vu des critères clinico-pathologiques classiques, mettant ainsi plusieurs patientes sous une chimiothérapie non nécessaire.

C'est là où l'avènement des signatures génomiques a fait preuve d'efficacité en guise de complément des critères clinico-pathologiques classiques pour la prise de décision concernant la chimiothérapie. Il s'agit de tests génomiques réalisés sur la tumeur, portant sur l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la caractérisation, la progression et l'agressivité de la maladie. Certains tests ont un double rôle, aussi bien prédictif que pronostique.

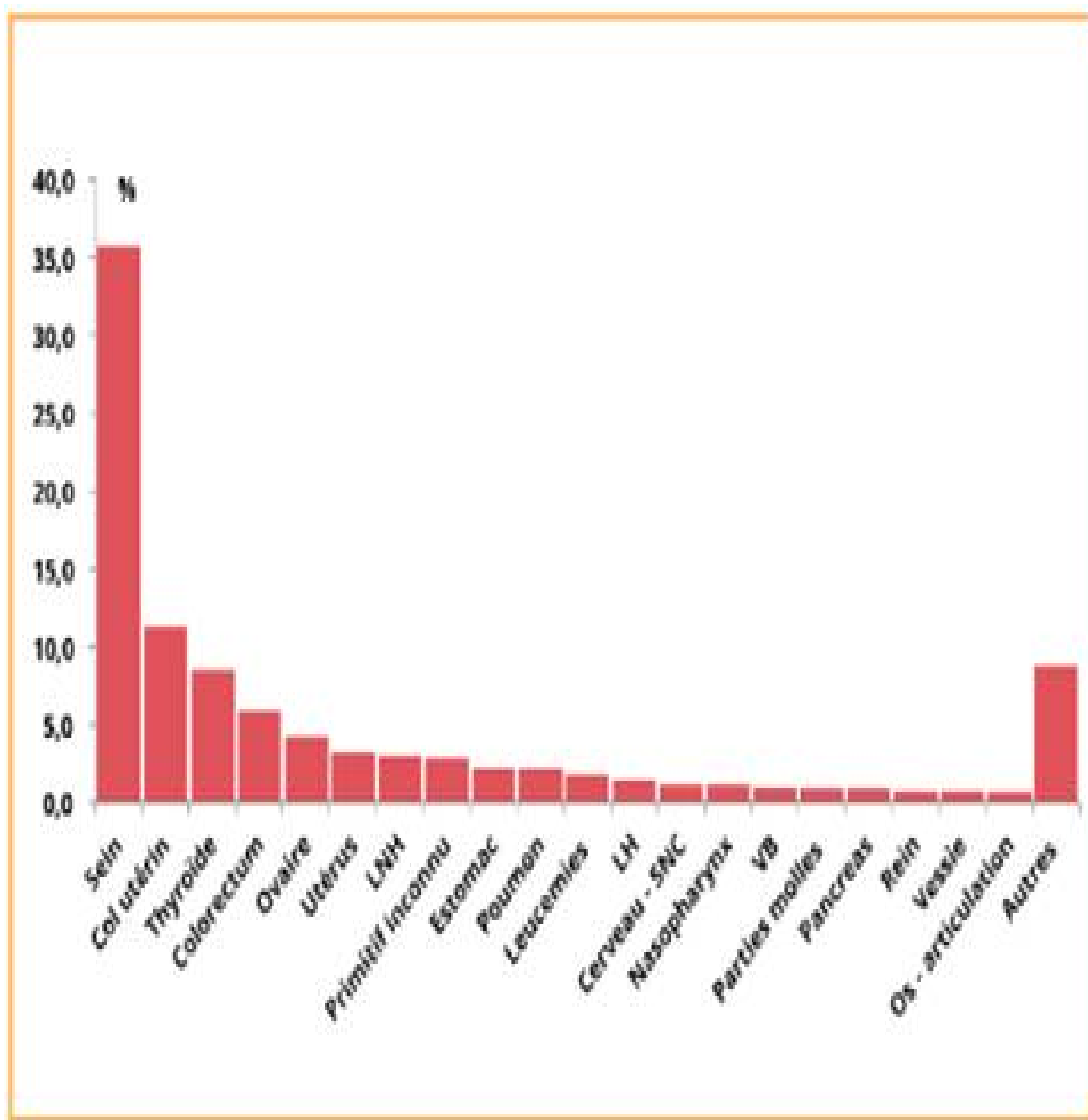
Ainsi, la signature génomique a réussi à apporter un regard neuf sur les tumeurs au-delà des types histo-pathologiques et du profil de la tumeur, et pourrait donc personnaliser le traitement du cancer du sein dans des situations optimales pour les décisions thérapeutiques.

Généralités

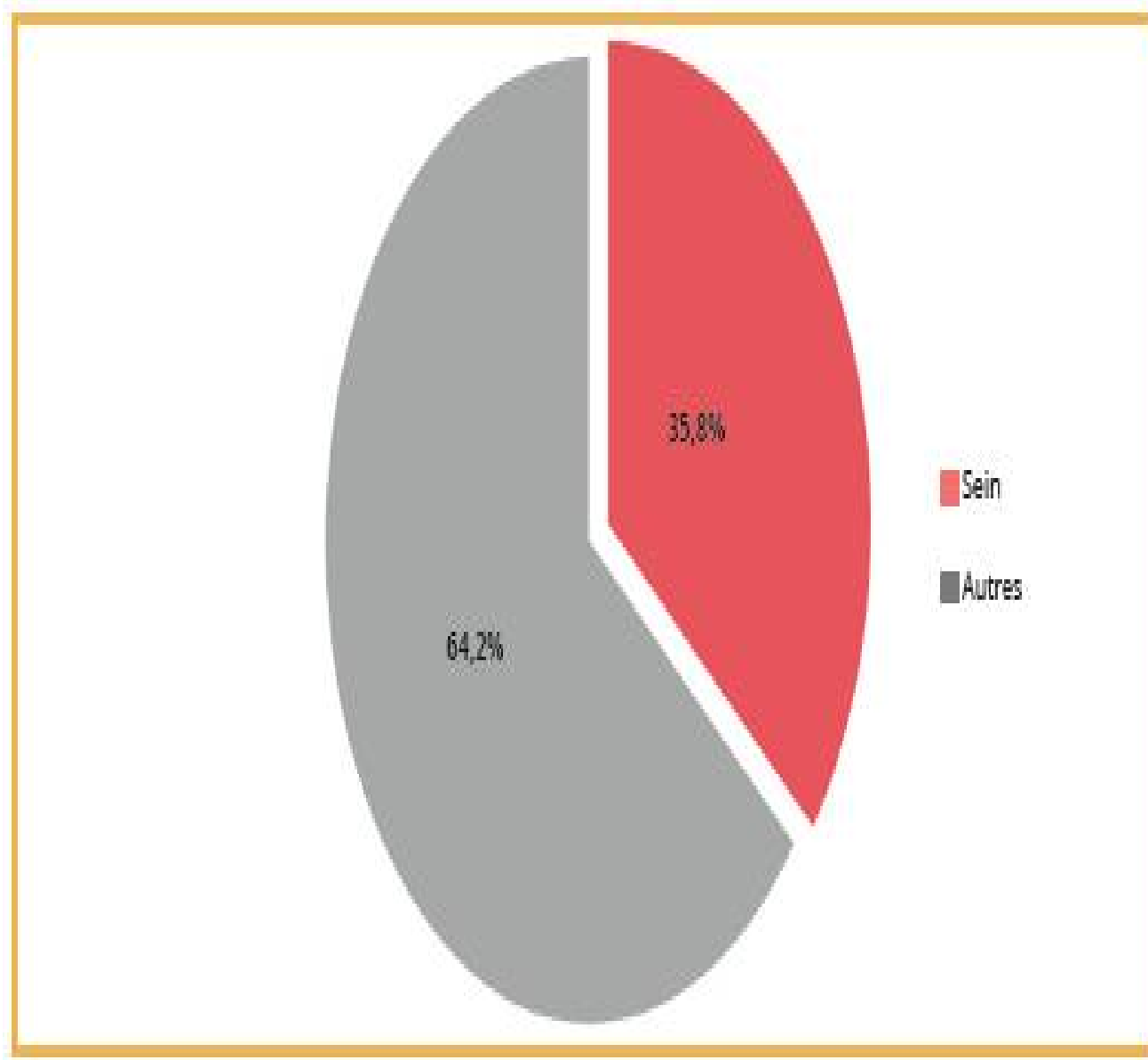


1. Epidémiologie

Le cancer du sein constitue un réel problème de santé publique au niveau mondial et national. C'est le deuxième cancer en terme de fréquence dans le monde (succédant le cancer du poumon), touchant ainsi 1,7 millions de cas en 2012, soit 11,9% du total des cancers[1]. Il représente le premier cancer chez la femme (35,8% des cancers chez les femmes)[2].



Graphique 1: Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin, registre des cancers du grand casablanca 2008 - 2012.[2]



Graphique 2: Fréquence du cancer du sein chez femmes, registre des cancers du grand casablanca 2008 - 2012.[2]

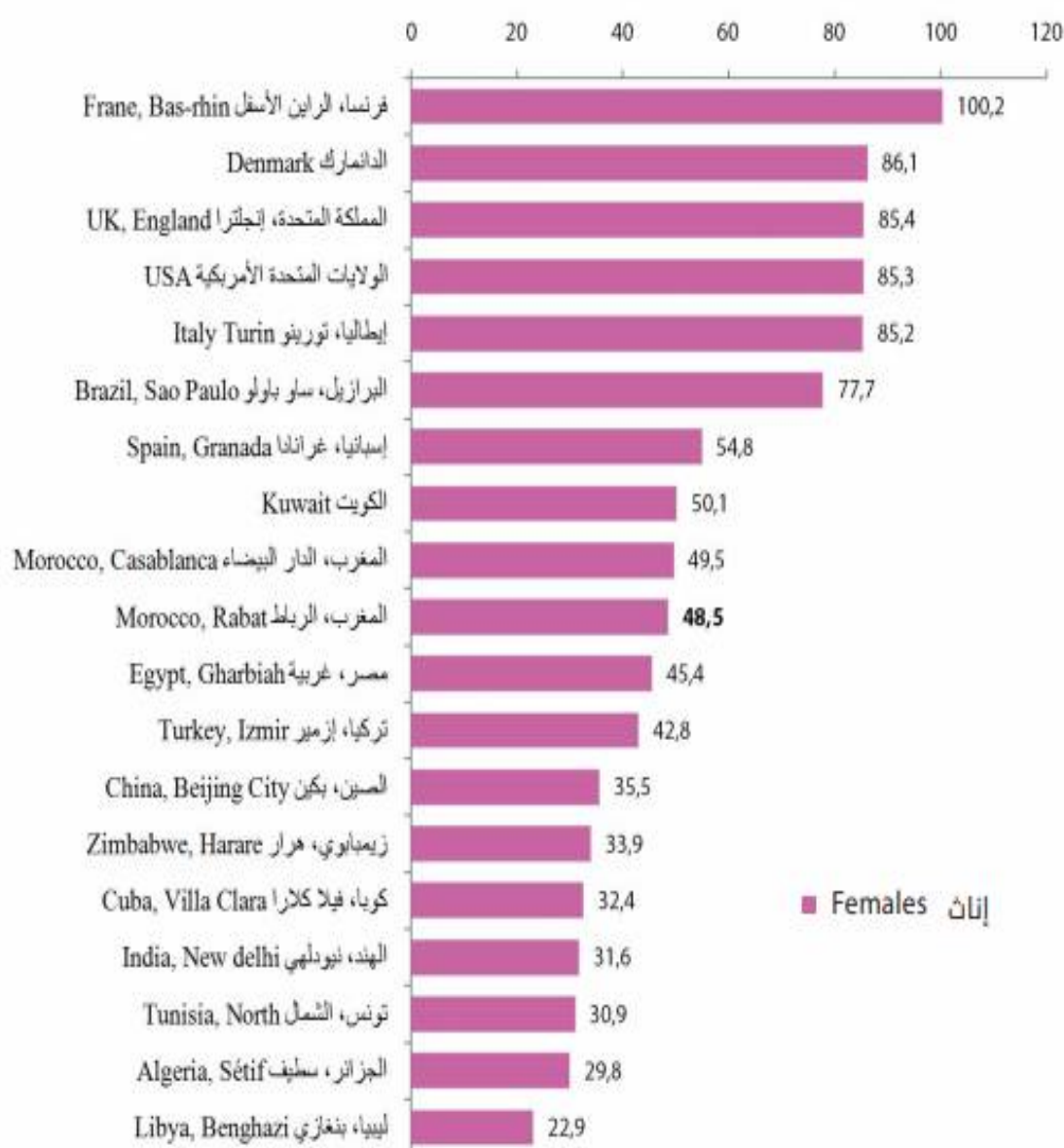
Selon les données marocaines émanant des deux registres de cancer de population [3] [4], l'incidence annuelle brute du cancer du sein chez la femme était à 57.7 à Rabat et à 47.0 au grand Casablanca pour 100 000 femmes entre 2008-2009 et 2012 [4] [3].

L'incidence standardisée sur la population mondiale entre 2008- 2009 et 2012 était de 48.5 et 49.5 pour 100000 femmes respectivement à Rabat et au grand Casablanca [4] [1].

	Grand Casablanca 2008-2012	Rabat 2009-2012	Rabat 2011-2012
Nouveaux cas	4794	708	363
Incidence brute	47	57,7	59,6
Incidence standardisée sur la population Maroc	45,5	46,1	47,8
Incidence standardisée sur la population Monde	49,5	48,5	48,9

Tableau I: Tableau comparatif entre les données épidémiologiques à partir des registres du cancer de Rabat et du Grand Casablanca.[4] [2]

مُعَدَّل الإصابة بسرطان الثدي عند النساء: مقارنة بين السجلات Incidence of breast cancer in females: comparison with registries^a



^a ref. 9 & 10

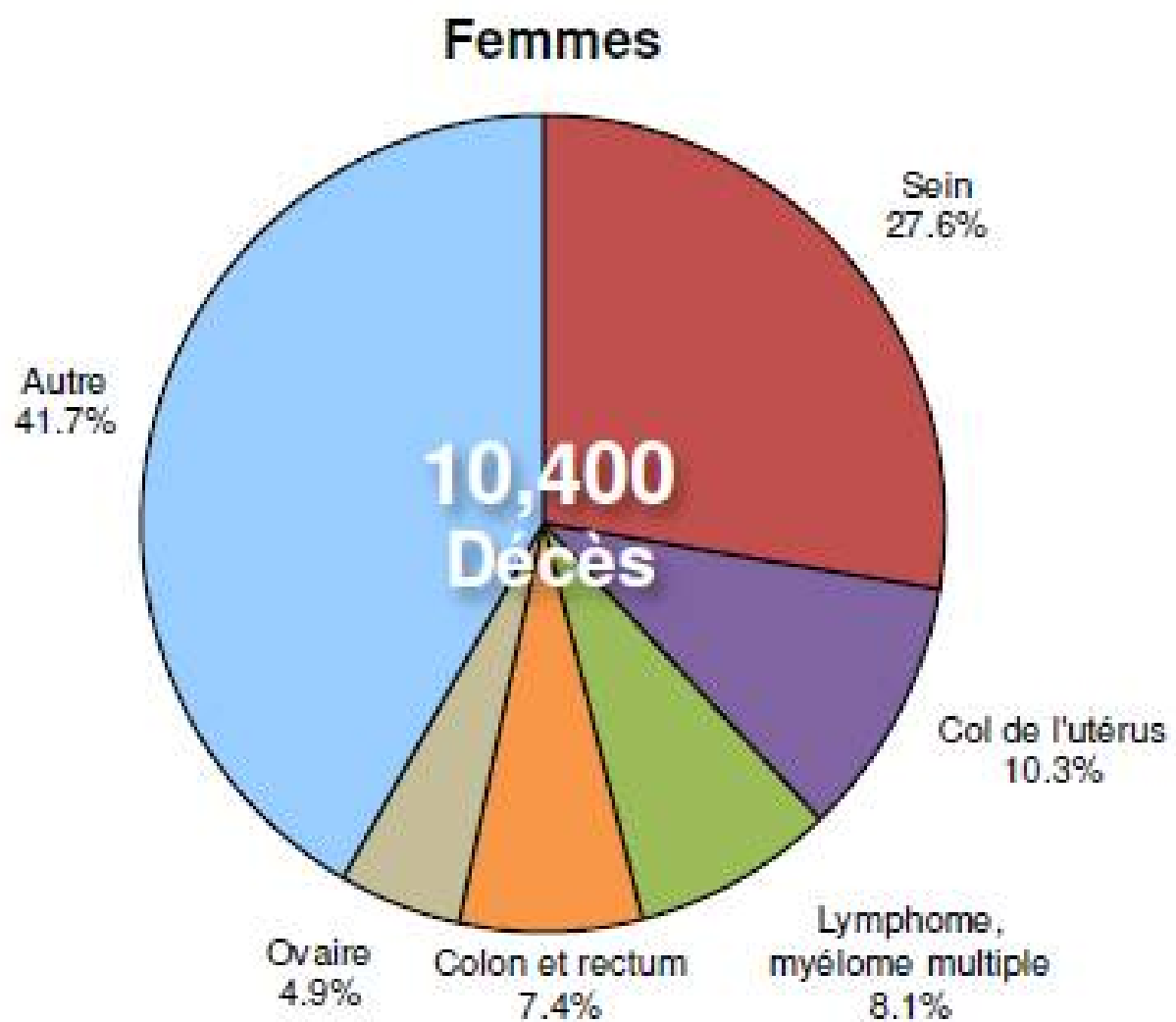
في 100 000 نسمة

Graphique 3: Taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes : comparaison entre les registres mondiaux. [4]

Les chiffres des nouveaux cas diagnostiqués par an ont passé de 5465 en 2004, à 10414 en 2019. Selon les prévisions du registre des cancers de Rabat (RCR), ce chiffre atteindra 11125 en 2025, touchant majoritairement les femmes entre 45 et 49 ans.[4]

On précise par ailleurs que l'opération d'enregistrement des cancers au Maroc reste néanmoins récente et n'a débuté qu'en 2004 avec l'inauguration du RCGC puis du RCR en 2005.

Le cancer du sein est également la première cause de décès chez la femme, atteignant un taux de mortalité de 27,6% selon l'organisation mondiale de la santé, qui reste différent selon les pays du Nord et les pays du Sud.



Graphique 4: Profil de mortalité par cancer[5]

2. Diagnostic :

2.1. Diagnostic clinique :

2.1.1. Symptomatologie clinique :

Le signe révélateur le plus fréquent des cancers du sein est représenté par **la tumeur** dans 65 à 80% des cas[6]. La malignité est évoquée devant une tumeur dure, irrégulière et rétractile avec des **adénopathies axillaires** ou **sus-claviculaires**, voire des **métastases à distance**. Le cancer mammaire se manifeste des fois par des **modifications cutanées et aréolo-mamelonnaires**. Il peut se présenter sous forme d'un œdème localisé ou généralisé d'un sein, d'une rougeur ou d'un aspect de peau d'orange, d'une ulcération, d'une rétraction cutanée ou mamelonnaire ou d'une lésion eczématiforme. Dans d'autres situations, le cancer du sein peut se révéler par une adénopathie axillaire isolée, un écoulement mamelonnaire hématique unilatéral et unipore ou par un gros bras quand le stade du cancer est très avancé.

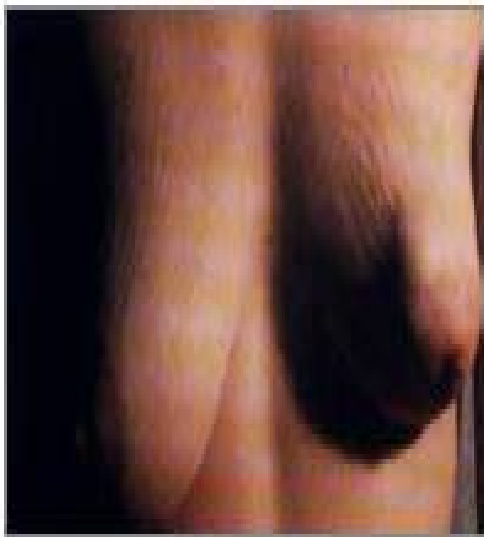


Figure 1 : Tumeur superficielle du sein gauche[6]

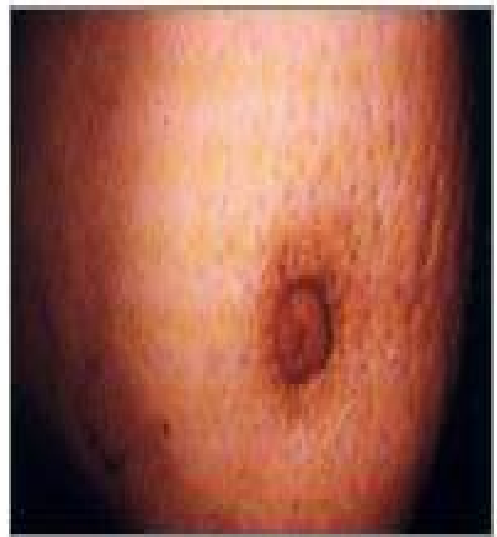


Figure 2 : Aspect de peau d'orange[6]

2.1.2. Examen clinique :

En général, le cancer du sein n'est pas douloureux, mais il peut l'être chez 1 à 15% des cas[6]. De ce fait, sa découverte se fait dans la majorité du temps par la patiente même lors de l'autopalpation, ou lors d'une action de dépistage au niveau des centres de santé urbains et communaux, et qui intéresse toutes les femmes âgées de 45 à 69 ans[6], en plus des femmes présentant des antécédents familiaux de cancer du sein (grand-mère, mère, sœur, tante).

Après un interrogatoire élaboré à la recherche des facteurs de risque, l'examen clinique doit être méthodique et doit comporter l'inspection et la palpation des seins et des aires ganglionnaires.

a) L'inspection :

Le professionnel de santé doit examiner la femme dévêtue jusqu'à la ceinture en position assise, avec les bras pendants puis relevés. Il apprécie le volume et la symétrie des seins, puis recherche toute[6] :

- **Anomalie cutanée** : sous forme d'asymétrie, voussure, œdème ou inflammation.
- **Anomalie du mamelon ou de l'aréole** : sous forme de rétraction ou de déviation.
- **Lésion inflammatoire ou érosive** comme pour le cas de la maladie de Paget.

b) La palpation :[6]

La palpation doit être méthodique et comparative et doit comporter la totalité des seins et des aires ganglionnaires. La palpation des quadrants internes se fait les bras relevés, la palpation des quadrants externes se fait les bras le long du corps, tout en effectuant des mouvements circulaires de l'extrémité des doigts avec une légère pression de la glande sur le grill costal.

- **La tumeur** : en précisant son siège, sa consistance, sa forme, sa taille, sa limite et ses rapports avec le plan profond. Un cancer est généralement peu mobile voire fixé. En cas de tumeur fixée, l'examineur est tenu de préciser si la fixation est superficielle ou profonde. Une tumeur fixée à la peau se manifeste par la rétraction cutanée et le pincement de la peau est impossible. Une tumeur fixée aux plans profonds présente trois degrés de fixation :

- 1er degré : fixation de la tumeur au fascia pectoral
- 2ème degré : fixation de la tumeur au muscle pectoral
- 3ème degré : fixation de la tumeur à la paroi thoracique

- **La peau** : noter la présence d'une inflammation ou un aspect de peau d'orange

- **L'écoulement** : noter si la pression fait sourde un écoulement mamelonnaire. Si c'est le cas, préciser si c'est un écoulement séreux ou sanglant sans oublier son envoi pour étude cytologique.

- **Les aires ganglionnaires** : chercher des adénopathies dans les aires axillaires et sus-claviculaires, en mentionnant leur consistance, mobilité et leur uni ou bilatéralité.

2.2. Diagnostic radiologique :

2.2.1. Mammographie :

La mammographie représente la méthode de référence en matière de dépistage et de diagnostic du cancer du sein. Elle est indiquée même dans les cas où le tableau clinique est franc et vire en faveur de la malignité d'une tumeur. La mammographie a un taux de sensibilité qui varie entre 46 et 80%, alors que le taux de spécificité peut atteindre 82 à 99%[7]. Sa valeur prédictive dépend de la taille et localisation de la tumeur, de la densité du tissu mammaire de la patiente, de la qualité des ressources techniques et des capacités de l'examineur.

Les aspects radiologiques en faveur d'un cancer du sein sont[6] :

- Une opacité stellaire, à contours irréguliers, avec prolongements ou spicules, parfois cernée d'un halo clair
- Des modifications cutanées en regard : épaissement ou rétraction cutanée ou du mamelon
- Des micro-calcifications fines et irrégulières (<5mm) souvent groupées en amas.

Les aspects radiologiques moins évocateurs ou trompeurs :

- Opacité à contours à peine irréguliers
- Opacité ronde faussement bénigne.

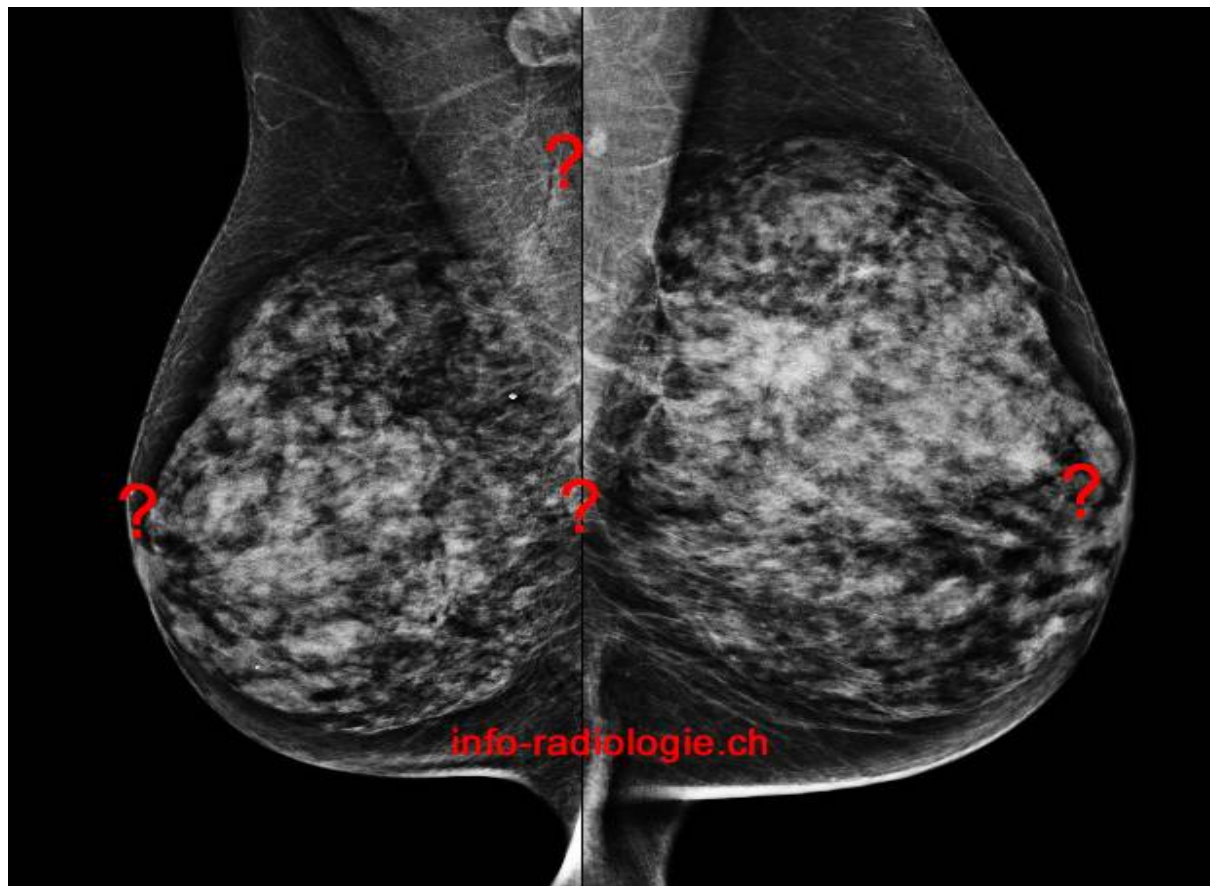


Figure 3 : Masse spiculée avec microcalcifications du sein gauche[8]

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification ACR, version française de la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology). Elle décrit 5 niveaux de risque [9]:

- ACR 0 : nécessite une évaluation additionnelle, classification d'attente
- ACR 1 : normal, aucun commentaire
- ACR 2 : évaluation normale avec particularité bénigne

- ACR 3 : bénin probable avec proposition de surveillance à court terme (6 mois)
- ACR 4 : anomalie suspecte, une biopsie doit être envisagée
- ACR 5 : haute probabilité de malignité, une chirurgie sans biopsie est envisageable

Cependant, même avec l'usage de techniques d'excellence, le taux de faux négatifs varie entre 10 et 15% des cas, et atteint 40% chez les patientes avec une forte densité tissulaire[7]. De ce fait, l'anormalité clinique ne doit pas être négligée même lorsque la mammographie suggère autrement, et le diagnostic radiologique doit être poussé par le biais d'autres méthodes.

2.2.2. Échographie :

Bien que ce soit un outil non ionisant et non invasif, l'échographie a une valeur prédictive basse par rapport à la mammographie dans le diagnostic du cancer du sein. Elle ne permet pas de détecter les micro-calcifications[7], et donc n'est pas une méthode de référence systématique. Toutefois, elle est indiquée comme complément d'information pour le diagnostic en cas d'asymétrie ou de densité élevée du tissu mammaire.

L'image de suspicion de malignité lors d'une échographie se présente sous forme d'image hypoéchogène à contours flous irréguliers, à cône d'ombre postérieur et un axe perpendiculaire au plan cutané.

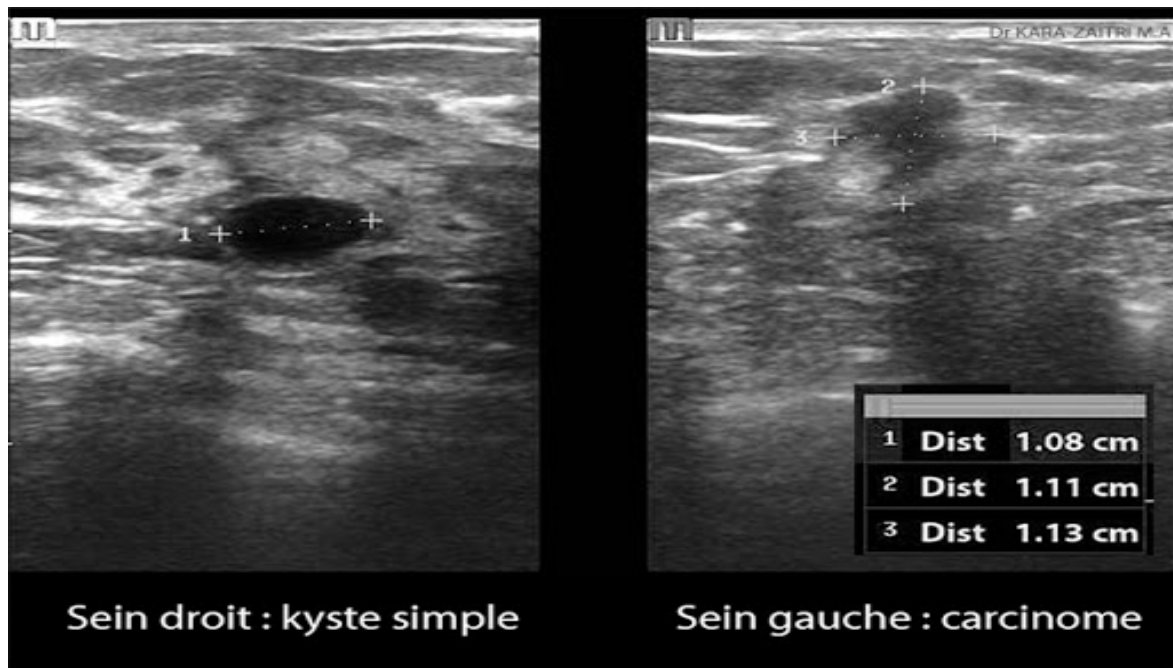


Figure 4 : Images de kyste simple et de carcinome en échographie[10]

2.2.3. IRM :

Nouvelle méthode diagnostique qui prend un rôle de plus en plus important durant ces dernières années. C'est l'imagerie radiologique la plus sensible en termes de détection de cancer mammaire, mais elle engendre un taux de faux positifs non négligeable[7], chose qui limite sa prescription. D'autant plus, son coût est élevé et son impact est non démontré à ce jour dans la réduction de la mortalité due au cancer du sein.

2.3. Diagnostic cytologique et histologique :

Le diagnostic de cancer n'est porté qu'après avoir étudié au niveau microscopique la nature des cellules composant la lésion repérée grâce aux techniques d'imagerie.

2.3.1. Cytologie :

L'aspiration ou ponction cytologique est une méthode relativement simple et à coût bas qui est effectuée en cas de lésion repérée à l'imagerie. Une fine aiguille est introduite dans le sein sous contrôle échographique. Elle permet d'aspirer du liquide ou des cellules, dont l'analyse microscopique apportera des premiers éléments relatifs à la nature de la tumeur. Elle n'a de valeur que si elle est positive ; c'est-à-dire une cytologie suspecte ou négative ne permet pas d'éliminer un éventuel cancer mammaire. D'autant plus, elle ne permet pas de déterminer le type histologique ni le degré d'expression des récepteurs hormonaux. Le taux des faux positifs est relativement bas. En revanche, 5 à 20% des cas sont des faux négatifs[7], dus essentiellement à une technique de préparation inadéquate.

2.3.2. Biopsie et étude histologique :

C'est le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic de cancer. Elle est réalisée sous anesthésie locale à l'aide d'une aiguille tranchante qui ramène le matériel d'étude, ou carrément la tumeur lors d'une tumorectomie en vue d'un examen extemporané (demandé qu'en cas de doute).

Elle est indiquée en cas de nodules à 1cm ou plus, ou en cas de calcifications prolongées. La sensibilité de cet examen est entre 48 et 100%, et la spécificité est entre 91 et 100%.[7]

L'examen histologique :

- Affirme la malignité
- Le caractère infiltrant détermine l'indication du curage ganglionnaire
- Précise le grade histopronostique, les récepteurs hormonaux, et l'existence d'angio-invasions
- Permet d'établir un plan de traitement préopératoire.

3. Évolution naturelle :

3.1. Dissémination métastatique et ganglionnaire :

Les tumeurs malignes du sein seraient engendrées par la multiplication d'une seule cellule provenant d'un composant normal du sein mais qui est devenue maligne, formant ainsi des masses mal limitées avec des prolongements. C'est de là que vient l'appellation « cancer » qui veut dire « crabe » en latin[11]. Non traité, le cancer se propage aux ganglions lymphatiques, aux organes de voisinage, pour atteindre en dernier lieu les organes à distance.

3.1.1. Dissémination ganglionnaire :

Le cancer du sein peut se disséminer par trois voies : locale, lymphatique et hématogène.

L'extension locale se fait directement aux structures adjacentes : à la paroi thoracique, au creux axillaire et sus-claviculaire par le biais des voies lymphatiques.[12]

Ceci dit, l'examen de l'aisselle est primordial dans le but de la recherche d'un ganglion affecté (généralement ferme et indolore) dans un des trois niveaux axillaires : l'étage axillaire inférieur, moyen ou supérieur, sans oublier les autres sites ganglionnaires.

On note pN0 en cas d'absence d'atteinte ganglionnaire, et N+ en cas d'atteinte d'un ou plusieurs ganglions.

3.1.2. Extension métastatique :

Elles se font par migration des cellules tumorales soit par voie lymphatique, soit par voie hématogène.

Les organes le plus fréquemment touchés sont l'os, le cerveau, le foie et le poumon.[9]

Le risque de métastase est plus élevé...[13]

- Pour les os : patientes RH+ et HER2+
- Pour le cerveau : patientes présentant des sous-types RH-/HER2+
- Pour le foie : patientes présentant des sous-types RH+/HER2+ et HR-/HER2+
- Pour le poumon : patientes présentant un sous-type triple négatif

3.2. Classification TNM :

C'est un code standard international, proposé en 1959, à travers lequel les médecins en cancérologie décrivent l'extension d'un cancer. [14]

Le système appliqué est le système TNM du comité « American Joint Committee on Cancer »

- La lettre T (Tumeur) : suivie d'un chiffre allant de 0 à 4, décrit la taille de la tumeur et son extension à la peau ou à la paroi du thorax sous le sein.
- La lettre N (ganglion) (Node en anglais) : suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques situés près du sein au niveau axillaire et, si c'est le cas, si les ganglions touchés sont fixés à d'autres structures anatomiques.

- La lettre M (Métastase) : suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes à distance (par exemple dans les poumons ou dans les os) ou aux ganglions lymphatiques qui ne sont pas près du sein comme les ganglions sus-claviculaires.

Les caractéristiques attribuées par le système TNM sont importantes lors de la prise en charge du cancer du sein car elles permettent de répondre aux trois objectifs suivants :[14]

- Thérapeutique : permettant ainsi d'établir le traitement la stratégie la plus adéquate pour la patiente.
- Pronostique : afin de prévoir l'évolution de la maladie.
- Prospectif : en répertoriant la réponse aux différents traitements établis et en la comparant aux réponses d'autres traitements à un même stade du même cancer. Ceci est nécessaire pour que les professionnels de santé puissent déterminer quel traitement donne les meilleurs résultats selon les patients et les cancers, de façon à écarter les traitements donnant les réponses les moins performantes.

3.3. Grade histopronostique de Scarf, Bloom et Richardson :

Le grade SBR comprend trois grades (I, II, et III), obtenu par l'addition de trois critères ; architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3 :[15]

- architecture :
 1. la tumeur comprend que des tubes
 2. partiellement tubulaires
 3. la tumeur ne comprend aucun tube

- atypies cytonucléaires :

1. noyaux réguliers monomorphes
2. atypies modérées
3. noyaux pléomorphes avec atypies marquées

- nombre de mitoses : le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitose le plus important par grand champ est retenu.

Si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

Si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

Si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

L'addition des trois critères permet de réaliser le grade:[15]

Grade I : 3,4,5

Grade II : 6,7

Grade III : 8,9

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire.

Il existe notamment le grade d'Elston et Ellis (EE), qui est basée sur les mêmes critères que le grade SBR.

	EE		SBR	
Formation de glandes (architecture)	> 75 %	score 1	100 %	score 1
	10 à 75 %	score 2	99 % à 1 %	score 2
	< 10 %	score 3	0 %	score 3
Pléiomorphisme (nucléaire)	Léger	score 1	idem	
		Modéré	score 2	
		Marqué	score 3	
Nombre de mitoses	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)		à l'objectif × 40	
		0 à 1	score 1	
		2	score 2	
		3 ou plus	score 3	

Tableau II : Comparaison des grades histopronostiques EE et SBR[15].

4. Anatomie pathologique

4.1. Types histologiques :

4.1.1. Tumeurs non infiltrantes :[16]

- a) **Carcinome intracanaulaire** : carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin et caractérisé par quatre types architecturaux : **massif, en comédons, papillaire et cribriforme.**
- b) **Carcinome lobulaire in situ** : il intéresse les canalicules intralobulaires, qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives, sans qu'il y ait un envahissement du tissu conjonctif avoisinant.

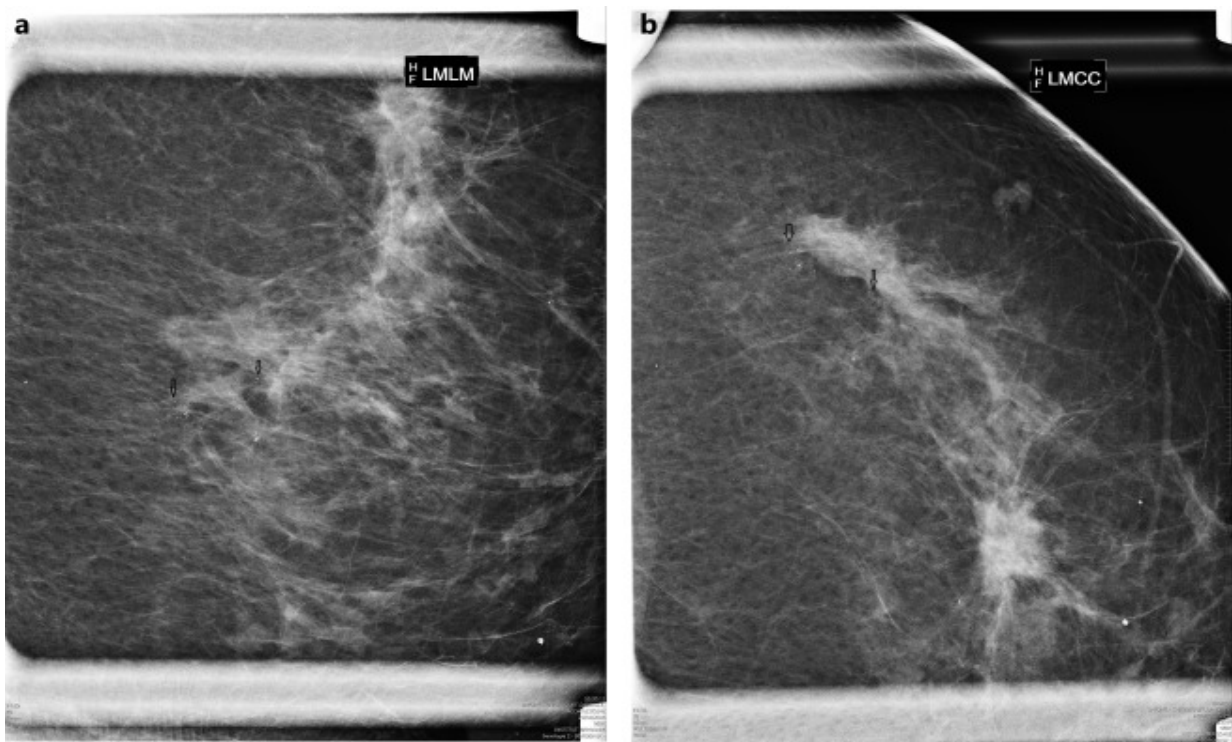


Figure 5 :Hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ [17]

4.1.2. Tumeurs infiltrantes :[16]

a) Carcinome canalaire infiltrant :

C'est le type le plus fréquent de tumeur maligne du sein. Les aspects macro- et microscopiques sont extrêmement variables. Les cellules tumorales se disposent généralement en îlots, en travées et en formations glanduliformes. Parfois, la tumeur est multicentrique ou multifocale.

Il existe aussi la forme canalaire infiltrante avec composante intracanaulaire prédominante, qui est essentiellement intracanaulaire mais présente des foyers d'infiltration du tissu conjonctif.

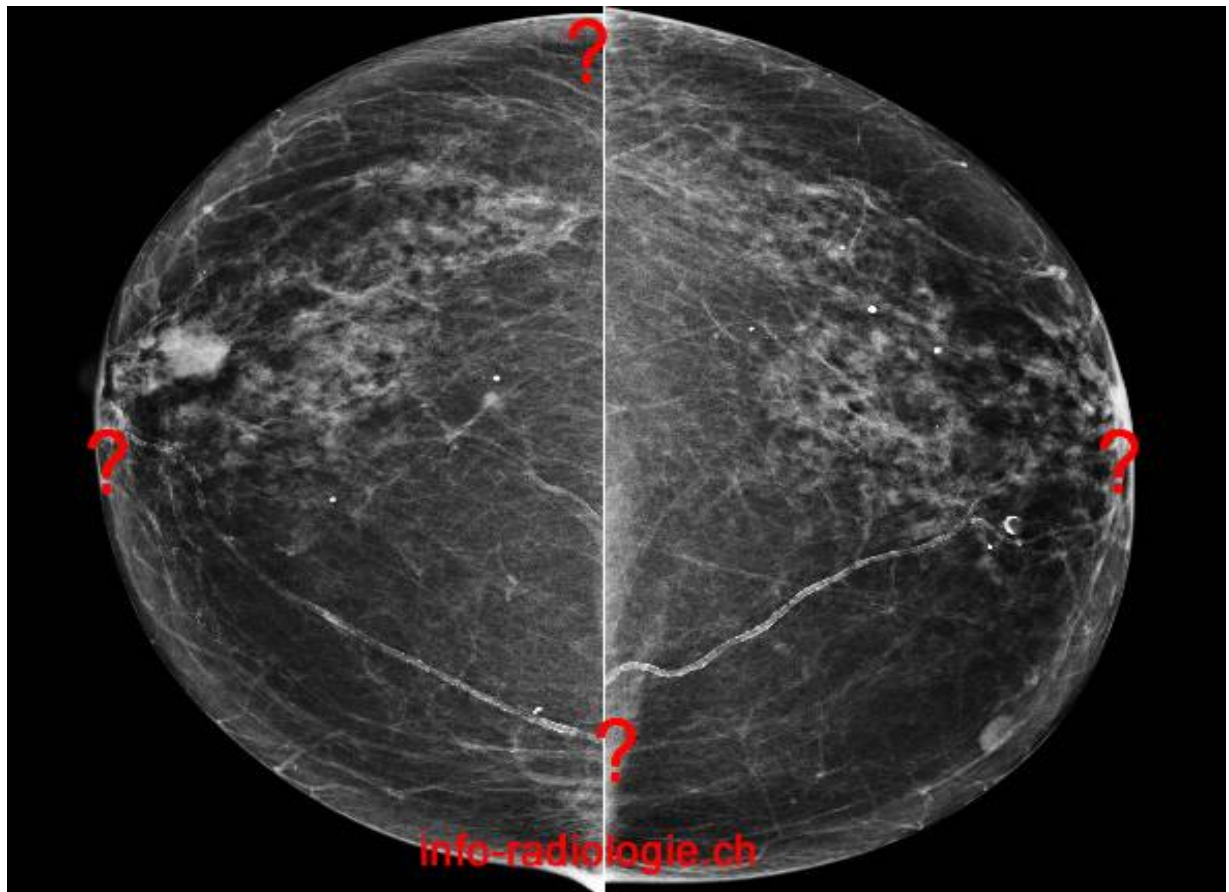


Figure 6 : Carcinome canalaire infiltrant grade 1 de SBR [18]

b) Carcinome lobulaire infiltrant :

Il est formé de cellules régulières ressemblant à celles du carcinome lobulaire in situ, s'ordonnant en file indienne, s'alignant ou apparaissant individuellement englobées dans du tissu fibreux. Les cellules infiltrantes se disposent souvent concentriquement autour des canaux donnant un aspect "en cible". L'identification de reliquats de carcinome lobulaire in situ aide au diagnostic. Il a en général un faible taux de mitoses.

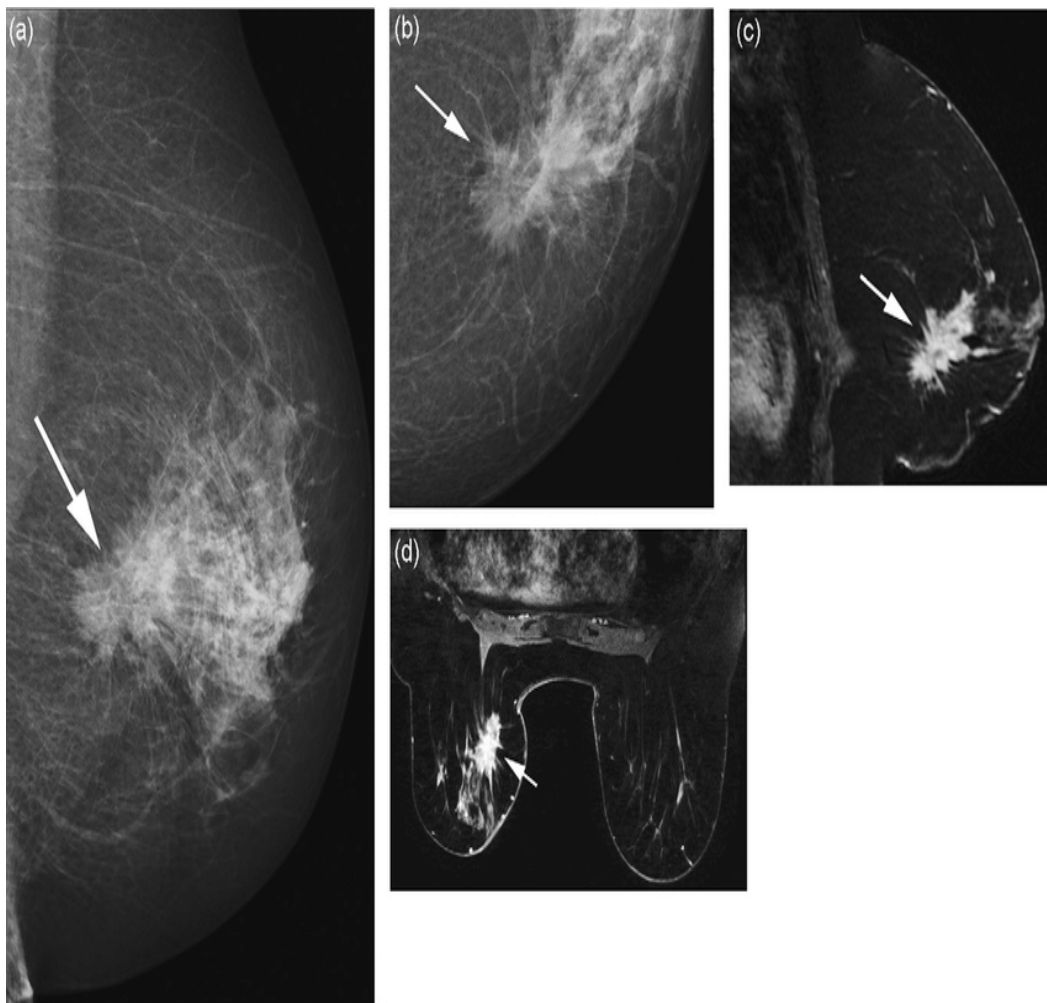


Figure 7 : Carcinome lobulaire infiltrant de l'union des quadrants externes du sein gauche. [19]

c) Carcinome muqueux ou mucineux :

Carcinome riche en mucus épithélial extracellulaire, en quantité suffisante pour être visible macroscopiquement et se reconnaître au microscope comme extra- et intracellulaire. On admet que le pronostic des carcinomes mucineux purs est meilleur que celui des carcinomes canaux infiltrants.

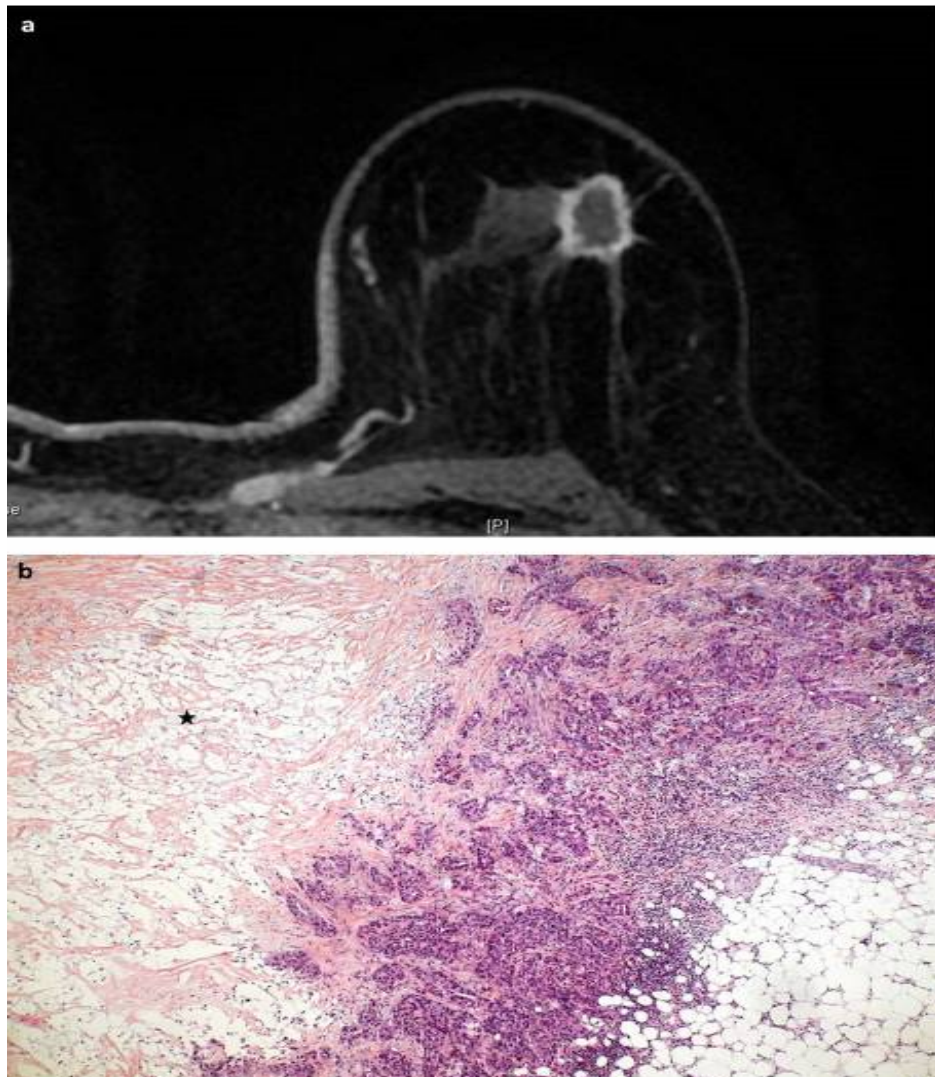


Figure 8 : Carcinome mucineux : a : aspect échographique de masse ovale de contour circonscrit ; b : aspect histologique de tumeur homogène bien délimitée sans réaction stromale périphérique (étoile).[20]

d) Carcinome médullaire :

C'est un carcinome bien limité, constitué de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant, avec une intense infiltration lymphoïde. L'architecture habituelle est faite de plages et de larges travées anastomotiques sans structures glanduliformes. Ces tumeurs paraissent avoir un meilleur pronostic que celui des carcinomes canaux infiltrants, malgré leur faible degré de différenciation et le nombre élevé de mitoses.

e) Carcinome papillaire :

Carcinome rare, fait surtout de structures papillaires. L'architecture papillaire apparaît en général au niveau des métastases.

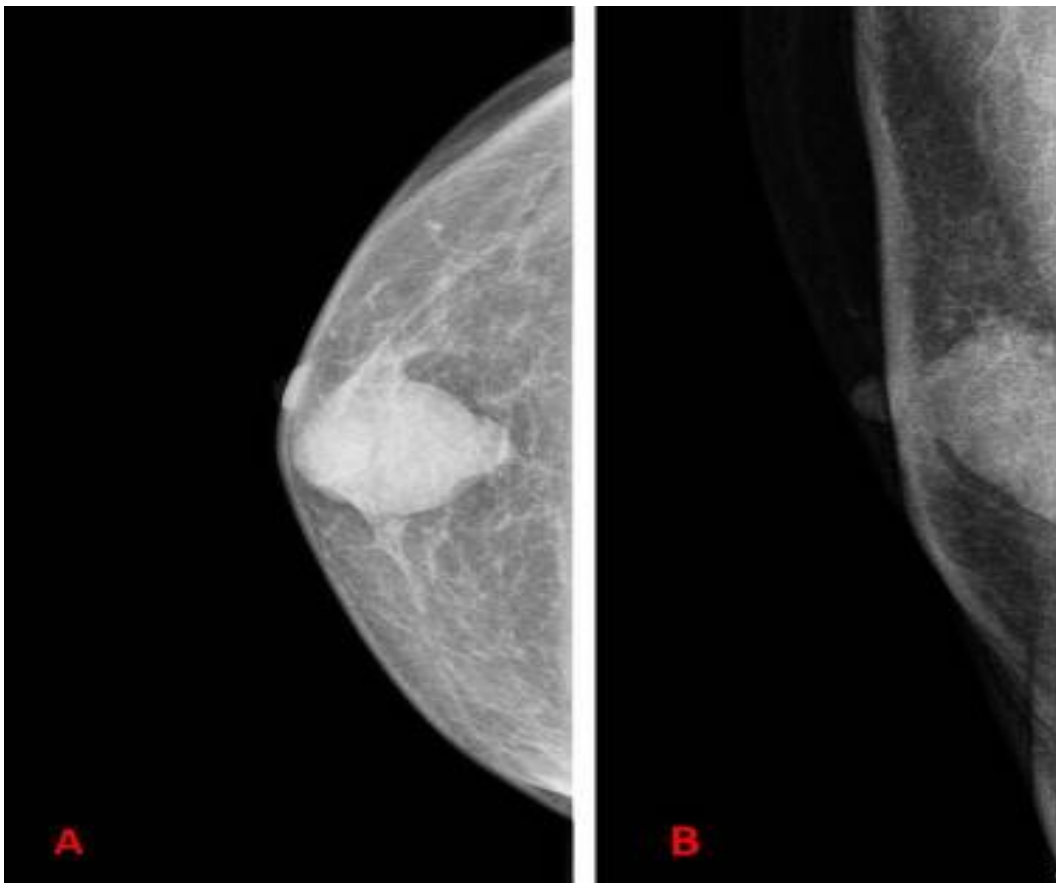


Figure 9 : Carcinome papillaire intrakystique du sein.[21]

f) Carcinome tubuleux :

Typiquement fait d'une seule couche de cellules régulières et disposées en tubules bien structurées, entourées d'un stroma fibreux abondant. Il a un pronostic favorable.

g) Carcinome adénoïde kystique :

Appelé aussi carcinome adénokystique ou cylindrome. Il est caractérisé par son aspect cribriforme. Son pronostic est remarquablement meilleur que celui des carcinomes canaux infiltrants.

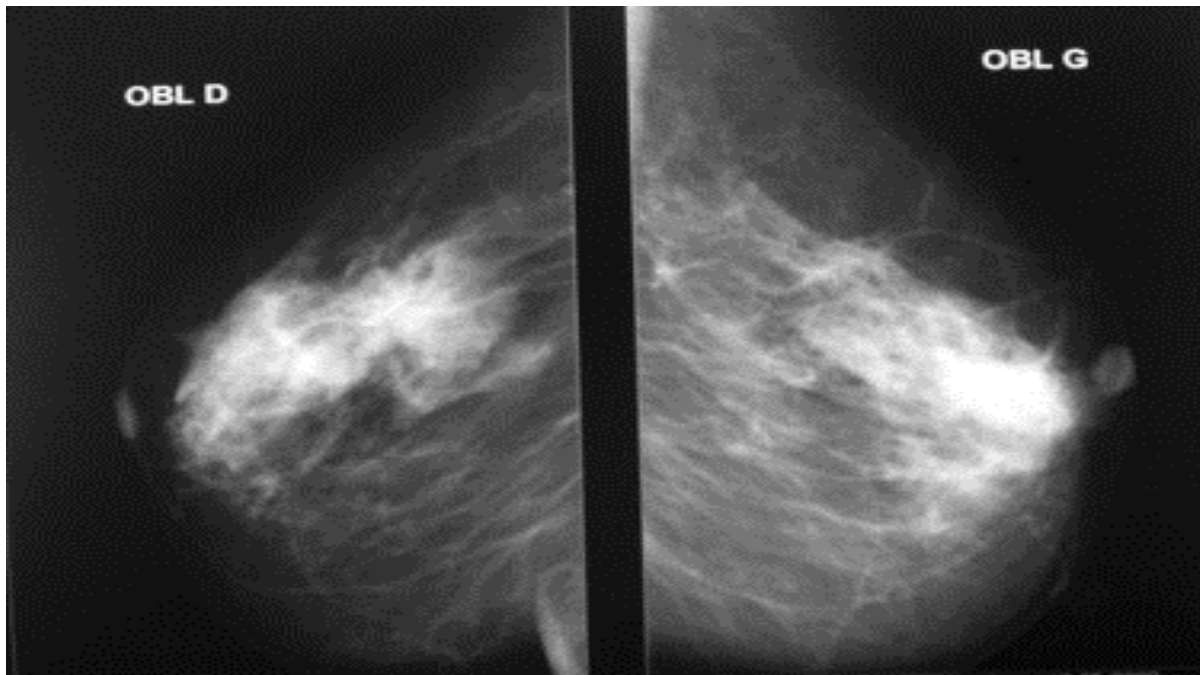


Figure 10 : Carcinome adénoïde kystique du sein.[22]

h) Carcinome apocrine :

Appelé aussi carcinome oncocytaire ou sudoripare, formé essentiellement de cellules à cytoplasme éosinophile abondant qui rappelle celui des cellules apocrines métaplasiques.

i) Carcinome métaplasique :

Plusieurs types de remaniements métaplasiques peuvent être observés dans les carcinomes canauxaux infiltrants, à savoir ;

- * Le type épidermoïde
- * Le type à cellules fusiformes
- * Le type chondroïde et osseux
- * Le type mixte contenant une association épidermoïde/chondroïde et osseux

j) Autres types de carcinomes infiltrants :

- Carcinome riche en lipides ; formé de cellules à cytoplasme spumeux qui contient une quantité élevée de lipides
- Carcinomes à petites cellules
- Carcinomes à cellules en bague à chaton

4.1.3 Maladie de Paget du mamelon :[16]

Lésion faite de grandes cellules peu colorées qui apparaissent dans la moitié profonde de l'épiderme du mamelon. Les cellules de Paget contiennent essentiellement de la mucine et rarement de la mélanine. Elles sont isolées ou en nids, mais n'envahissent pas le derme. Elles peuvent être présentes aussi dans les canaux galactophores et les annexes cutanées.

La maladie de Paget du mamelon est généralement associée à un carcinome intracanalair et moins souvent à un carcinome infiltrant.

Maladie de Paget du mamelon



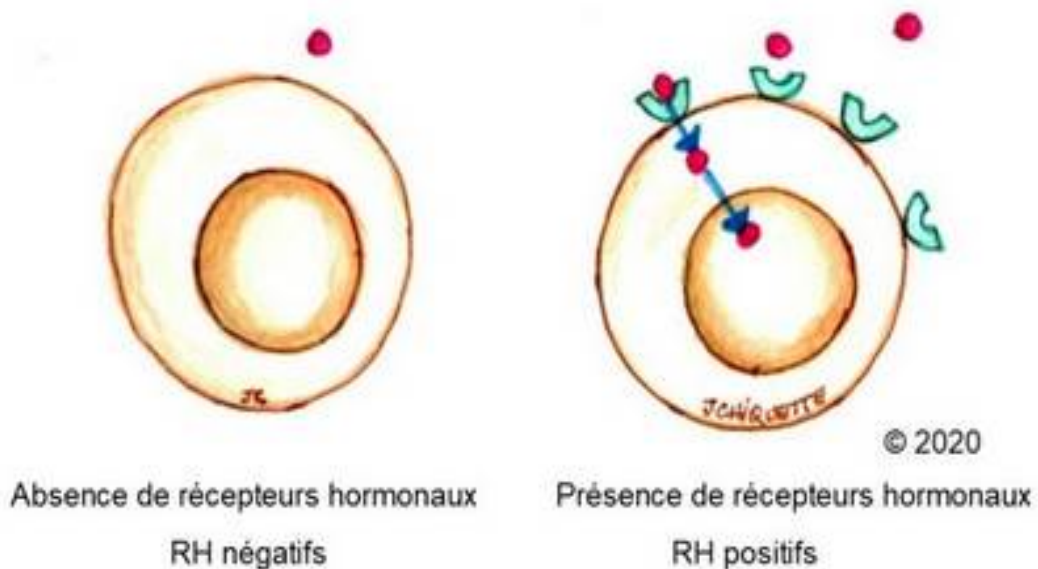
Figure 11 :Maladie de Paget du Mamelon.

4.2. Récepteurs hormonaux :

Connaître le statut des récepteurs hormonaux est primordial pour pouvoir déterminer le profil d'une tumeur et les éventuelles stratégies thérapeutiques lors du traitement du cancer du sein. Ils sont de 2 types : les récepteurs à l'œstrogène (RO), et les récepteurs à la progestérone (RP). Leur rôle est de fixer les hormones femelles sur les cellules, dont notamment celles du cancer du sein, résultant ainsi en leur croissance et la détermination de leur comportement et évolution. Ceci dit, ils affectent aussi le pronostic et la survie liés au cancer du sein chez la femme.

Ils sont recherchés par la technique d'immunohistochimie, et exprimés en pourcentage de cellules tumorales exprimant les récepteurs.

Ainsi, un traitement hormonal est instauré si la tumeur exprime plus de 10% des RO ou si elle est RO et RP positive. Il est aussi parfois envisagé en cas de tumeur RO négatif et RP positive, mais la tumeur dont les deux récepteurs hormonaux sont négatifs n'est pas traitée par hormonothérapie.[23] [24]



4.3. Sous-types moléculaires :

4.3.1. Basal :

Ce type de tumeurs est caractérisé par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par les cellules myoépithéliales (ou basales) du sein normal ; l'actine musculaire lisse, les cytokératines CK14, CK17, CK5/6[25]. Il regroupe les carcinomes de type médullaire atypique, métaplasiques, la majorité des carcinomes liés à une mutation de BRCA1 et les carcinomes canauxaux infiltrants de grade III. Les tumeurs ont un phénotype particulier : récepteurs aux œstrogènes RO- , en majorité récepteurs à la progestérone RP- , HER2- , avec l'expression d'au moins un marqueur de cellules basales cités ci-dessus [25]. Leur grade histopronostique est de III avec une activité mitotique élevée. C'est le sous-type avec le pronostic le plus défavorable pour la survie globale sans rechute. Cependant, il a un taux plus élevé de réponse favorable à une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines.

4.3.2. Luminal :

Ce sous-type comprend des tumeurs RO+ qui expriment des marqueurs génétiques proches de ceux des cellules épithéliales lumbinales ; CK8/18 et CK19[25]. Il regroupe les carcinomes de faible grade avec les formes histologiques suivantes : cribriforme, mucineux et carcinomes canauxaux infiltrants de grade histopronostique I et II.

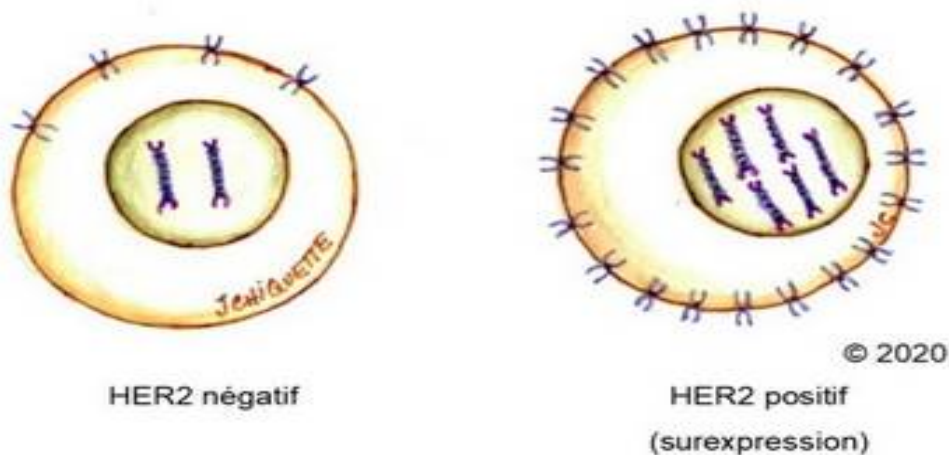
On distingue deux variantes du sous-type luminal :[25]

- Luminal A : positif de récepteur hormonal avec faible ou négative concentration HER2 de la protéine Ki-67, associé à un lent développement et un bon pronostic.

- Luminal B : positif de récepteur hormonal et hauts niveaux de la protéine Ki-67, associé à un développement plus rapide et un pronostic plus faible.

4.3.3. HER2 :

Groupe souvent défini comme incluant toutes les tumeurs qui surexpriment le gène HER2+ quelle que soit leur expression des récepteurs hormonaux. Il regroupe les carcinomes de type apocrine et canaux infiltrants de grade II et III et a un pronostic défavorable.[25] [24]



4.3.4. Normal-like (comme normale) :

L'expression génique est proche de celle du tissu mammaire normal. Ce sous-type est assimilé au Luminal A mais a un pronostic plus mauvais.

4.3.5. Triple négatif :

Négatif de récepteur hormonal (RO- RP-) et négatif HER2 avec un pronostic particulièrement mauvais. Il représente moins de 15% des tumeurs du sein[25] et est courant chez les femmes avec une mutation dans le gène BRCA1.

5. Modalités thérapeutiques :

5.1. Historique :

Le traitement du cancer du sein a beaucoup évolué durant les dernières années. Ce progrès est dû essentiellement au développement des thérapeutiques médicales, mais aussi à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle du cancer du sein.

Le concept de Halsted[26], qui considérait le cancer du sein d'abord comme une maladie locorégionale et nécessite donc une chirurgie d'exérèse large, a longtemps été la référence en traitement du cancer mammaire. La mastectomie totale (avec ablation des muscles pectoraux) a donc été pendant plus de 100 ans le seul traitement proposé.

C'est en 1894 qu'Halsted a rapporté les résultats des 50 premières patientes traitées par mastectomie radicale au Johns Hopkins hospital de Baltimore : le taux de récurrence locale ne dépassait pas 6% à 3 ans[26]. Cependant, une étude ultérieure reprenant cette série originelle et tenant compte du suivi additionnel, a rapporté un taux de récurrence locale situé plutôt aux alentours de 32%.

La mastectomie radicale comme traitement de référence du cancer du sein n'avait donc pas résolu le problème de la récurrence locale.

Par la suite, Fisher prouve que le cancer du sein devait plutôt être considéré comme une **maladie générale à expression locale**[27], après avoir démontré que les ganglions lymphatiques régionaux ne constituaient pas des barrières contre la progression tumorale. Selon les résultats de l'étude randomisée du NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) conduite entre 1971 et 1974 sur 1765 patientes : il n'y avait aucune différence de survie globale entre les deux groupes de femmes présentant des cancers de stade I et stade II traitées soit par mastectomie totale, soit par mastectomie simple.[28] [29]

Parallèlement une série d'essais randomisés a évalué le rôle de la radiothérapie adjuvante après mastectomie totale et a démontré une diminution du taux de récurrence locale de 35 à 80%[30] [31]. C'est de là que l'avènement du traitement conservateur radio-chirurgical a pris en place en traitement du cancer mammaire.

Le problème majeur restait celui de la maladie métastatique qu'on ne savait pas gérer, chose qui a créé la nécessité de chercher d'autres modalités thérapeutiques complémentaires au traitement conservateur, comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

La chimiothérapie a d'abord été utilisée dans le traitement des leucémies avant de l'être pour le cancer du sein au début des années 1960[32]. Ensuite, de nouvelles stratégies, comme l'hormonothérapie et l'immunothérapie (qui bloque les récepteurs de croissance des cellules) ont fait surface.

5.2. Traitement chirurgical :

5.2.1. La chirurgie conservatrice (Tumorectomie, quadrantectomie, segmentectomie, mastectomie partielle...) :

La chirurgie conservatrice sera proposée à chaque fois qu'elle sera réalisable. Elle réalise l'exérèse au large de la tumeur (1 à 2 cm de marges latérales macroscopiquement saines) en conservant le reste du parenchyme mammaire[33]. Son indication dépend des caractéristiques de la tumeur elle-même (taille, localisation, possibilité d'une exérèse en monobloc, avec berges saines et résultats esthétiquement acceptables), du volume mammaire et du choix de la patiente. La mastectomie partielle est réalisée selon la technique classique (L'exérèse en bloc s'étend depuis la peau jusqu'au fascia pré-pectoral. La résection cutanée est rarement nécessaire sauf en cas de doute), avec ou sans oncoplastie.

Les principales contre-indications au traitement conservateur sont les tumeurs multicentriques, les cancers du sein inflammatoires ainsi que les cancers qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie néo-adjuvante.[33]

5.2.2. La chirurgie radicale :

La mastectomie radicale s'oppose au traitement conservateur par son caractère quasi complet de l'exérèse de la glande.

Elle trouve son indication dans les contre-indications du traitement conservateur ou par choix de la patiente.

La chirurgie consiste aujourd'hui en la réalisation d'une mastectomie radicale modifiée avec préservation des muscles pectoraux et réalisation d'un curage axillaire des deux premiers étages de Berg (intervention de Madden)[34], après l'abandon de l'intervention Halsted qui consistait en une mastectomie totale avec ablation des muscles pectoraux (actuellement pratiquée sauf en cas d'adhérences aux plans musculaires).

Selon les indications, il est possible de réaliser une conservation du plan cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire. Les conditions de conservation de la PAM requièrent : un cancer infiltrant situé à plus de 2 cm de la PAM de grade I ou II, sans embole, sans atteinte ganglionnaire, HER2- avec la réalisation d'une recoupe rétro aréolaire systématique[33]. En dépit du caractère mutilant d'une mastectomie radicale, les objectifs cosmétique et fonctionnel sont importants, et donc la patiente doit être informée de la possibilité d'une reconstruction mammaire.

5.2.3. Curage axillaire :

Le curage axillaire se fait par l'exérèse des ganglions axillaires, situés au niveau des 1^{er} et 2^{ème} étages de Berg, sans aller au-delà de la veine axillaire et en respectant le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé. En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaires externes peuvent également être disséquées et respectées[35].

5.2.4. Le ganglion sentinelle :

La recherche du ganglion sentinelle a été développée pour éviter un curage non nécessaire sur le plan thérapeutique en cas de tumeur de petite taille sans envahissement ganglionnaire clinique.

Les ganglions sentinelles sont les ganglions drainant directement la tumeur, ils sont donc susceptibles d'être les premiers atteints par une diffusion métastatique.

La mise en évidence du GS fait appel à l'injection péri tumorale ou périaréolaire d'un produit lymphotrope, colorant (bleu patenté®), radiocolloïde marqué au technétium 99 métastable, qui va migrer des lymphatiques du sein vers le GS. Trois méthodes de détection sont donc disponibles : colorimétrique, isotopique ou combinée.

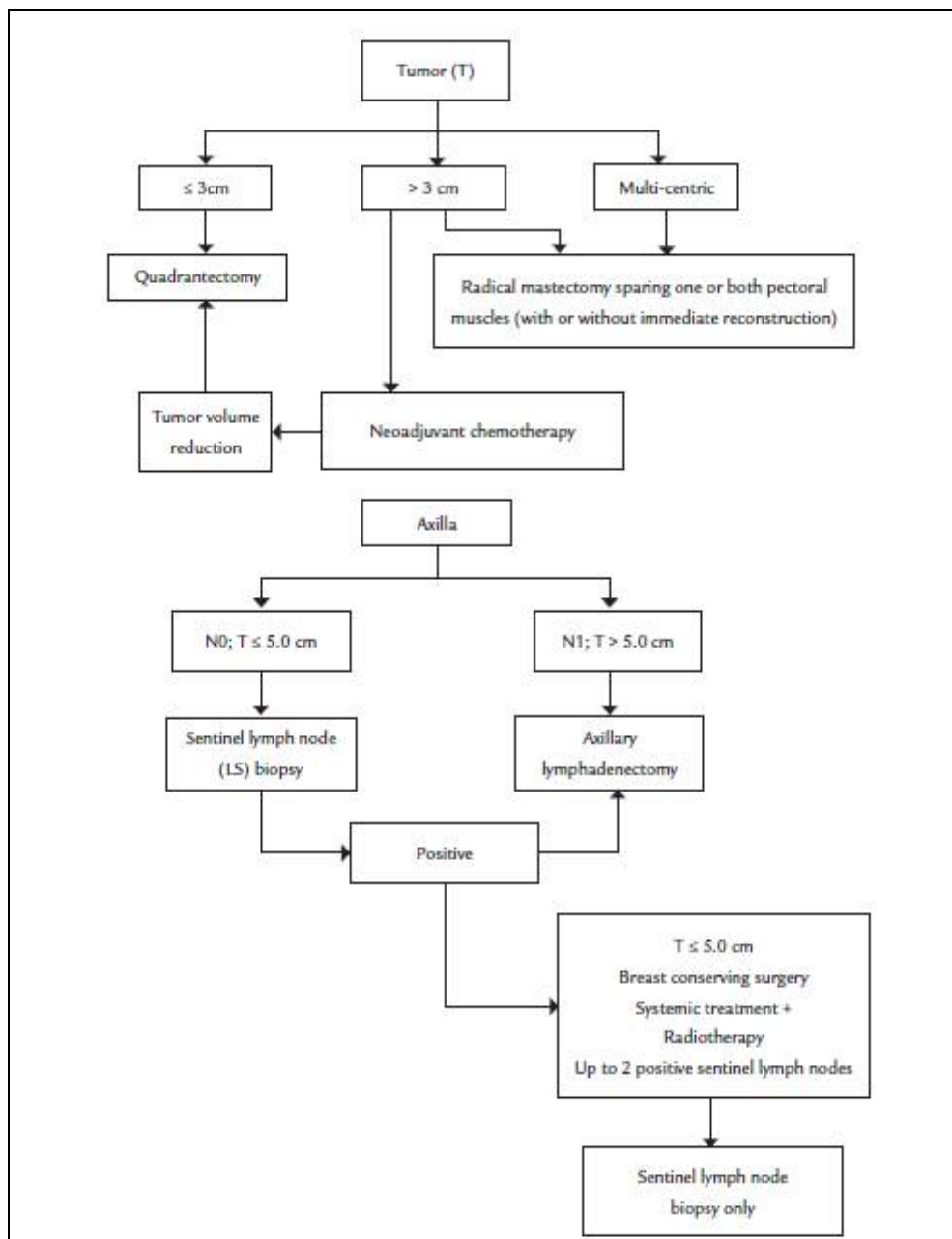


Figure 12 :Protocole de traitement chirurgical du cancer du sein en stade précoce en fonction de la taille tumorale.[7]

5.3. Radiothérapie :

La radiothérapie occupe une place primordiale dans le traitement du cancer du sein, quel que soit le stade d'évolution de la tumeur ou la stratégie thérapeutique adoptée, car elle limite le risque de récurrence locale et réduit la mortalité à long terme.

On distingue :

- La radiothérapie externe, qui utilise une source externe de rayonnements dirigés, à travers la peau, vers la zone à traiter. C'est la modalité la plus fréquente pour la radiothérapie des cancers mammaires
- La curiethérapie, qui utilise une source radioactive placée à l'intérieur du corps, directement au contact de la zone à traiter. Elle est surtout utilisée en cas de RTH exclusive.[36]

Pour un cancer du sein, quatre zones représentent les volumes cibles et les organes critiques[36] :

- La glande mammaire (après chirurgie conservatrice) qui inclut également le revêtement cutané en regard et l'aponévrose du muscle grand pectoral
- Le lit tumoral
- La paroi thoracique, qui inclut la peau et les muscles pectoraux après chirurgie radicale
- Les ganglions axillaires, sus-claviculaires et ceux de la chaîne mammaire interne

Les principaux organes critiques sont les poumons et le cœur pour les localisations gauches, ainsi que le larynx.

Le choix des volumes cible dépend [9]:

- Du type de chirurgie (radicale ou conservatrice)
- De la localisation de la tumeur
- Des données anatomopathologiques (taille, grade SBR, emboles, marges d'exérèse)
- De l'envahissement ganglionnaire
- De l'âge de la patiente.

La dose totale délivrée est de 45 à 50 Gy pour tous les volumes cible, en fractionnement de 5 séances de 2 Gy par semaine.

5.4. Traitements adjuvants :

Le traitement médical adjuvant comporte trois modalités: l'hormonothérapie (pour les cancers porteurs des récepteurs hormonaux), la chimiothérapie et les anticorps monoclonaux (Le TRASTUZUMAB ou HERCEPTIN).

5.4.1. Hormonothérapie :

Une hormonothérapie (HTA) est indiquée dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible (RH+) ; on parle de cancer RH+ lorsque les cellules cancéreuses possèdent sur leur surface des récepteurs hormonaux qui captent l'œstrogène (RO) et la progestérone (RP) circulantes. Cette liaison hormones-récepteurs hormonaux déclenche la stimulation de la croissance de ces cellules. Donc, plus le taux des récepteurs hormonaux est élevé, plus la tumeur réagit au traitement.

L'HTA est basée soit sur le blocage des effets stimulateurs des oestrogènes sur la cellule tumorale, soit sur le retrait des oestrogènes en supprimant leur production.

On distingue trois types de médicaments[36] :

- **Les anti-œstrogènes** : empêchent l'action de l'hormone en se substituant à elle au niveau du complexe hormone-récepteur dans la cellule cible. Dans d'autres cas, ils abîment les récepteurs hormonaux pour générer le même effet.

Le chef de fil de cette gamme est le **TAMOXIFÈNE (TAM)** qui est adopté aussi bien chez la femme ménopausée que la femme non ménopausée. Le TAM permet une diminution du risque annuel de rechute de 41%, une diminution du risque annuel de décès de 34%, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante.

Le TAM en adjuvant permet également une diminution de 39% du risque de cancer controlatéral.[37]

Il est utilisé chez la patientes au moment du diagnostic, même en cas de chimiothérapie chimio-induite, pour une durée standard de 5 ans[9] en l'absence de contre-indication (risque thromboembolique ou hyperplasie de l'endomètre).

- **Les inhibiteurs de l'aromatase** : L'aromatase est l'enzyme responsable de la conversion des précurseurs stéroïdiens sexuels en œstrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase inhibent fortement cette conversion au niveau des tissus périphériques.

- **Les analogues de la LH-RH** : Ce sont des médicaments qui suppriment la production ovarienne des hormones féminines.

Les arthralgies et l'ostéoporose ont été notés comme les principaux effets secondaires observés pour ces médicaments.[38]

5.4.2. La thérapie ciblée / Anticorps monoclonaux :

Nombreuses thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement du cancer du sein, notamment le **Bévacimuzab**, le **Lapatinib**, l'**évérolimus** et le **Trastuzumab** comme étant le plus connu.

- Le **TRASTUZUMAB**, connu aussi sous son nom commercial **Herceptin**, est un anticorps monoclonal humanisé qui a été conçu pour bloquer la protéine HER2 dont la recherche est systématique sur examen anatomopathologique dès le diagnostic. En bloquant le récepteur HER2, le trastuzumab bloque le processus de division des cellules tumorales et stimule au même temps le système immunitaire contre ces cellules.

Le trastuzumab adjuvant diminue le risque de rechute dans une proportion de 40 à 58%, et le risque de décès de 30 à 59% à 2 ou 4 ans de recul selon les essais[39][40]. Il améliore aussi le devenir des cancers du sein HER2+.

5.4.3. Chimiothérapie :

La chimiothérapie (CTA) anticancéreuse est basée sur des produits cytotoxiques qui bloquent la division cellulaire et entraînent leur mort.

Une CTA est indiquée pour certains cancers localisés et infiltrants du sein dans les 3 à 6 semaines après la chirurgie. Son objectif est de diminuer le risque de récurrence tumorale afin d'augmenter la durée et la qualité de vie des patientes. Son efficacité thérapeutique a été prouvée à la fois sur la réduction des risques de développement d'une récurrence locorégionale et/ou une métastase à distance.

D'après ces données, la CTA aurait une efficacité de 25 à 35 % sur la réduction des récurrences et de 10 à 20 % sur la réduction de la mortalité globale[41]. En parallèle, l'augmentation du risque absolu de décès par toxicité aiguë serait minime (0,2 - 0,3 %) mais variable selon le protocole reçu de CTA. Le risque de complication grave et de décès par toxicité différée serait modéré aussi.[42]

a) Agents chimio-thérapeutiques :

La chimiothérapie de première intention du cancer du sein fait appel aux médicaments suivants[43] :

- **Les anthracyclines** : (A) adriamycine, (E) Epirubicine
- **Doxorubicine**
- **Les taxanes** : Docétaxel (Taxotère™) ou paclitaxel (Taxol™) (T), surtout si un ganglion est envahi (N+)
- **Paclitaxel**
- **Le cyclophosphamide (C)** (Endoxan™)

- **Adriamycine/Cyclophosphamide (AC)**
- **Adriamycine/Taxane (AT)**
- **Taxane/Cyclophosphamide (TC)**
- **Le 5-fluorouracile (5-FU)**

b) Protocoles thérapeutiques :

La chimiothérapie est administrée habituellement en 4 à 6 cures espacées généralement d'une durée de 3 semaines qui peut varier en fonction du protocole administré.[43]

Plusieurs protocoles sont disponibles aussi bien pour la CTA curative que la CTA néoadjuvante, dont les plus habituels sont :

- **CMF** : cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracile
- **FEC** : 5-fluorouracile, epirubicine, cyclophosphamide
- **FAC** : 5-fluorouraciles, adriamycine, cyclophosphamide
- **TAC** : docetaxol (taxotère), adriamycine, cyclophosphamide
- **FT** : 5-fluorouracile, taxotère
- **FUN** : 5-fluorouracile, navelbine

• LES PROTOCOLES USUELS DE CHIMIOTHÉRAPIE SELON LE TYPE D'UTILISATION

Adjuvant	Néo-adjuvant	Cancer avancé
- FEC (CMF) - Docétaxel (TAC) - Farmo 1-8 - EC-Taxol - EC-Taxol + Herceptin	- FEC (CMF) - Docétaxel - EC-Taxol - EC-Taxol + Herceptin	- SIM - Docétaxel (Txt) - Txt - 5-FU - Txt - navelbine - Txt - Herceptin - FUN - Navelbine - TTP - Navelbine - Herceptin - Xéloda - ...

• PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Traitements	Tumeur HER2-	Tumeur HER2 +
Habituels	- 3-4 FEC100 suivis de 3-4 Taxotère 100 - 5FU optionnel - 4 AC ou 3-4 (FEC100 + 12 Taxol hebdomadaire sans pause - 4 Taxotère - Cyclophosphamide (femmes âgées, maladie limitée N-)	- 3-4 FEC100 suivis de 3-4 Taxotère ⇒ trastuzumab à partir du Taxotère pendant 1 an - AC-TH : 4 AC/FEC100 suivis de 12 Taxol hebdomadaire ⇒ Trastuzumab à partir du Taxol pour 1 an - 4-6 Taxotère Cyclophosphamide + trastuzumab
Alternatives	- AC60/EC75 dose dense q2w x 4-6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Taxotère - FEC100 x 6 (contre-indication aux taxanes) - 6 Taxotère - Cyclophosphamide (contre-indication aux anthracyclines ou déjà traitée par anthracyclines)	- TCH : Taxotère - Carboplatine x 6, Trastuzumab dès la première cure - Paclitaxel hebdo 12 injections + Trastuzumab 1 an (cancers du sein T1 N-) - Herceptin sous cutanée en option après la phase de chimiothérapie, pour l'entretien

• PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE

Traitements	Tumeur ne surexprimant pas HER2	Tumeur surexprimant HER2
Habituels	- 3-4 FEC100 suivis de 3-4 Taxotère 100 - 4 AC ou 3-4 FEC100 + 12 Taxol hebdomadaire sans pause	3-4 FEC100 suivis de 3-4 Taxotère, Trastuzumab à partir du Taxotère, pour 1 an AC-TH : 4 AC/FEC100 suivis de 12 Taxol hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Taxol pour 1 an Pertuzumab (stade III)
Alternatives	- AC60/EC75 dose dense q2w x 6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Taxotère - 6 Taxotère- cyclophosphamide si contre-indication aux anthracyclines	6 Taxotère- cyclophosphamide + trastuzumab (en cas d'exposition antérieure aux anthracyclines) Trastuzumab pour 1 an au total

Tableau III: Différents protocoles de CTA adjuvante et néo-adjuvante[43]

c) Effets secondaires de la chimiothérapie :

La CTA peut causer des effets secondaires puisqu'elle risque d'endommager les cellules saines tout en détruisant les cellules cancéreuses. Les effets secondaires d'une chimiothérapie varient selon les médicaments utilisés, les associations de médicaments, les doses administrées, le mode d'administration et l'état général de la patiente.

Les majeurs effets observés se regroupent en[44]:

- **Toxicité digestive** : nausées, vomissements, diarrhée
- **Toxicité hématologique** : anémie, neutropénie, thrombopénie
- **Stomatite**
- **Alopécie**
- **Asthénie triple** parfois d'apparition soudaine
- **Toxicité cardiovasculaire** : pouvant être potentialisée en cas d'irradiation thoracique ou d'exposition aux différents produits
- **Toxicité unguéale** : pieds et mains
- **Toxicité neurologique périphérique** : paresthésies avec troubles de la sensibilité pouvant être irréversibles
- **Toxicité ovarienne** : aménorrhée temporaire, infertilité liée à une baisse de la réserve ovarienne, ménopause précoce avec une symptomatologie plus intense et une ostéoporose accélérée

d) Indications de la chimiothérapie :

Avant de décider d'administrer ou non une CTA, la chirurgie d'exérèse doit être faite et carcinologiquement complète. En cas de cancer localisé du sein, les critères clinicopathologiques traditionnels (CCPT) sont :

+ Les critères pronostiques qui estiment le risque de récurrence de la tumeur[45] :

- L'âge de la patiente
- Le type histologique
- La taille tumorale (T)
- Le statut des ganglions lymphatiques (N)
- Le grade histopronostique
- La présence d'embolies lymphovasculaires
- Le statut des récepteurs hormonaux (RH)
- Le statut des récepteurs HER2.

+ Les critères prédictifs de l'efficacité d'une thérapie ciblée[45] :

- le statut immuno-histochimique RH+ permet d'envisager un traitement par hormonothérapie adjuvante (HTA)
- Le statut immuno-histochimique HER2+ qui permet d'envisager un traitement par thérapie ciblée

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants[9] :

- Une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire

- Une taille tumorale supérieure ou égale à 20 mm
- Un grade histologique élevé (SBR II ou III)
- L'absence d'expression des récepteurs hormonaux
- Un âge au diagnostic de moins de 35 ans.

e) Situations d'incertitude décisionnelle :

Un certain nombre de recommandations indiquent que les tumeurs RO+ HER2-, de taille infracentimétrique (pT1ab) et sans envahissement ganglionnaire (pN0) possèdent un excellent pronostic. En France, 93 à 98 % des patientes avec un profil tumoral semblable ne nécessitent ni reçoivent de CTA[45]. Le choix pour ces patientes se pose surtout entre l'absence de traitement systémique et HTA exclusive. En revanche, une CTA sera, sauf exception, systématique chez d'autres patientes qui possèdent une maladie localement avancée[46].

Il reste alors une population préalablement ciblée à risque intermédiaire de récurrence, pour qui le choix se fait au cas par cas entre une HTA exclusive, ou une HTA + CTA.

Ces patientes sont celles possédant une **tumeur infiltrante de stade pT1c-T2a pN0-N1a, hormono-dépendante, de statut immunohistochimique RO+/HER2- (environ 40 % des cancers infiltrants)** [45] chez qui une décision de CTA n'est ni systématique (patientes à risque élevé), ni trop peu fréquente (petite tumeur de faible risque ou de risque intermédiaire bas).

Cette sous-population en particulier semble conduire les professionnels de santé à une hétérogénéité de pratiques. Des CCPT concordants mais équivoques ou un profil de discordance entre ceux-ci peut mener à ces situations d'incertitude décisionnelle, chose qui a créé le besoin d'un nouvel outil afin d'améliorer la pertinence thérapeutique.

L'avènement de la signature génomique



L'un des principaux obstacles à une approche efficace dans le traitement du cancer du sein, c'est la variabilité génétique entre les tumeurs. Chaque tumeur serait caractérisée par un profil ou signature génétique propre à elle, qui constituerait un des facteurs prédictifs clé de la réussite du traitement.[47]

La méthode classiquement utilisée pour identifier le profil génétique est celle basée sur la technologie ADN « microarray » [47]. Cette technique permet d'analyser les 30.000-40.000 gènes du génome humain et leur expression. L'avantage majeur de cette analyse réside en sa capacité à identifier les propriétés spécifiques des cellules, qui peuvent être reconnues grâce au niveau d'expression des groupes de gènes. Ceci a été du point de vue opérationnel défini comme "**signature génomique**".

Le profil génétique permet de prédire le comportement de la tumeur, en termes de risque de récurrence, de prévision sur la survie sans récurrence et la survie globale, et de réponse à des traitements spécifiques comme la CTA.

L'analyse de la corrélation entre l'expression génétique et le comportement de la tumeur devrait donc permettre d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs.

Ainsi, la signature génomique de la tumeur donnerait des informations cruciales pour le choix du traitement adéquat. Elle permettrait d'éviter les traitements inutiles se basant sur des moyens inefficaces et tous les effets indésirables qui en découlent.

Matériel et Méthodes



1. Objectifs :

Les objectifs principaux de ce travail sont :

- Démontrer l'intérêt actuel de l'oncogénétique dans le traitement du cancer du sein
- Évaluer l'utilité clinique de chacune des signatures génomiques et leur revendication respective en termes d'optimisation de la décision de la CTA
- Déterminer le degré de concordance décisionnelle

2. Stratégie de recherche :

La méthode de cette évaluation se fonde sur une analyse critique des données de la littérature après une recherche systématique des publications en langue française et anglaise sur les bibliothèques de PUB MED, MEDLINE et SCIENCE DIRECT.

3. Méthodologie et critères de sélection :

Plusieurs facteurs ont été mis en considération lors de la sélection des données analysées dans ce travail :

- La population préalablement ciblée pour l'évaluation et en particulier ces deux sous-populations : patientes susceptibles de recevoir une CTA en situation d'incertitude décisionnelle et celles avec une indication préalable de CTA
- Les critères techniques de la SG
- La sélection des revues systématiques avec ou sans méta-analyses d'études prospectives comparatives randomisées (à défaut, non randomisées) comme l'étude phare **RxPonder** concernant la SG Oncotype Dx;
- La sélection des études d'impact clinique prospectives, comparatives et randomisées (à défaut, non randomisées) avec un suivi minimal de cinq ans (à partir du diagnostic de cancer) ;
- La sélection des études rétrospectives et comparatives de concordance décisionnelle.

4. Population cible :

4.1. Critères d'inclusion[45] :

Sont incluses, toutes les patientes présentant l'ensemble des caractéristiques suivantes :

- Bon état général, sans comorbidités importantes
- Cancer infiltrant et localisé du sein opérable d'emblée avec marges saines
- Immunohistochimie : RH+ / HER2-
- Stade précoce avec un diamètre tumoral entre 1 et 5 cm avec un envahissement ganglionnaire nul ou limité (pT1c-T2 ; pN0-N1)

4.2. Critères d'exclusion :

Seront exclues les patientes chez qui existe déjà une indication préalable de CTA et celles présentant une des caractéristiques suivantes :

- L'absence d'expression des récepteurs hormonaux
- Les tumeurs HER2 positive
- L'envahissement ganglionnaire de plus de 3 ganglions
- La présence d'embols lymphovasculaires
- Le grade 3 histopronostique

Résultats



1. Place de la biologie moléculaire et signature génomique :

Au cours de la dernière décennie, avec les progrès continus en pathologie, en génomique, et en méthodes de séquençage, plusieurs tests génomiques sont devenus disponibles comme outil d'aide à définir l'histoire naturelle de la maladie et, dans certains cas, la probabilité de la réponse à des interventions spécifiques, telles que la CTA adjuvante.

Bien que ces tests aient été développés en utilisant différentes méthodologies et validées sur différentes populations de patientes, ils ont récemment été incorporés (à des degrés divers) dans certains protocoles établis pour le traitement du cancer du sein, y compris ceux du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO)[48].

Malgré cela, les cliniciens ont toujours des questions concernant le mode d'emploi approprié de ces tests, leur utilité dans différentes populations de patientes, et comment intégrer au mieux ces tests dans l'utilisation de routine en matière de soins thérapeutiques.

1.1. Historique :

Par définition simple, un « microarray » est un arrangement ordonné d'échantillons d'ADN fixés sur un support solide pouvant être interrogés avec de l'ADNc ou de l'ADN génomique[49]. L'avantage de cette récente technologie réside en sa capacité de mesurer l'expression d'ARN de milliers de gènes en un seul temps, et de comparer le modèle d'expression génique d'un gène entre différents échantillons de tumeurs, afin de décortiquer la nature complexe du génome du cancer du sein avec détail exquis.

L'une des premières tentatives globales de caractérisation de la variation d'expression génique entre différents échantillons de tumeurs mammaires a été publiée par « Perou et al » (1999, 2000)[49].

Cette étude révolutionnaire a été la première à établir que les tumeurs pouvaient être phénotypiquement classées en sous-types distingués par des différences dans leurs profils d'expression. « Perou et al » ont examiné dans leur étude 40 tumeurs mammaires, et 20 paires d'échantillons appariés, avant et après traitement à la doxorubicine. Un ensemble de gènes intrinsèques de 476 ADNc ont été sélectionnés.

On a constaté que ces gènes étaient exprimés de manière variable entre les 40 tumeurs sporadiques qu'entre les échantillons appariés. Cet ensemble de gènes intrinsèques était alors utilisé pour regrouper et séparer les tumeurs en sous-groupes.[49]

Plus récemment, van't Veer et al (2002b)[49] ont utilisé l'analyse « microarray » pour identifier la signature de 70 gènes chez des jeunes patientes ayant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, et ce dans le but de prédire leur pronostic.

L'étude a utilisé un modèle de cas/contrôle et a utilisé 5 ans de suivi clinique pour définir les patientes de «bon» pronostic et les patientes de «mauvais» pronostic. Cette technique a pu prédire de manière correcte l'évolution de la maladie pour 65 des 78 patients (83%), et identifier les cas de mauvais pronostic avec une sensibilité de 85%, et les cas de bon pronostic avec une spécificité de 81%.[49]

Ainsi, l'étude a démontré la pertinence du profilage moléculaire pour la prédiction des résultats des protocoles thérapeutiques en se référant aux facteurs non cliniques.

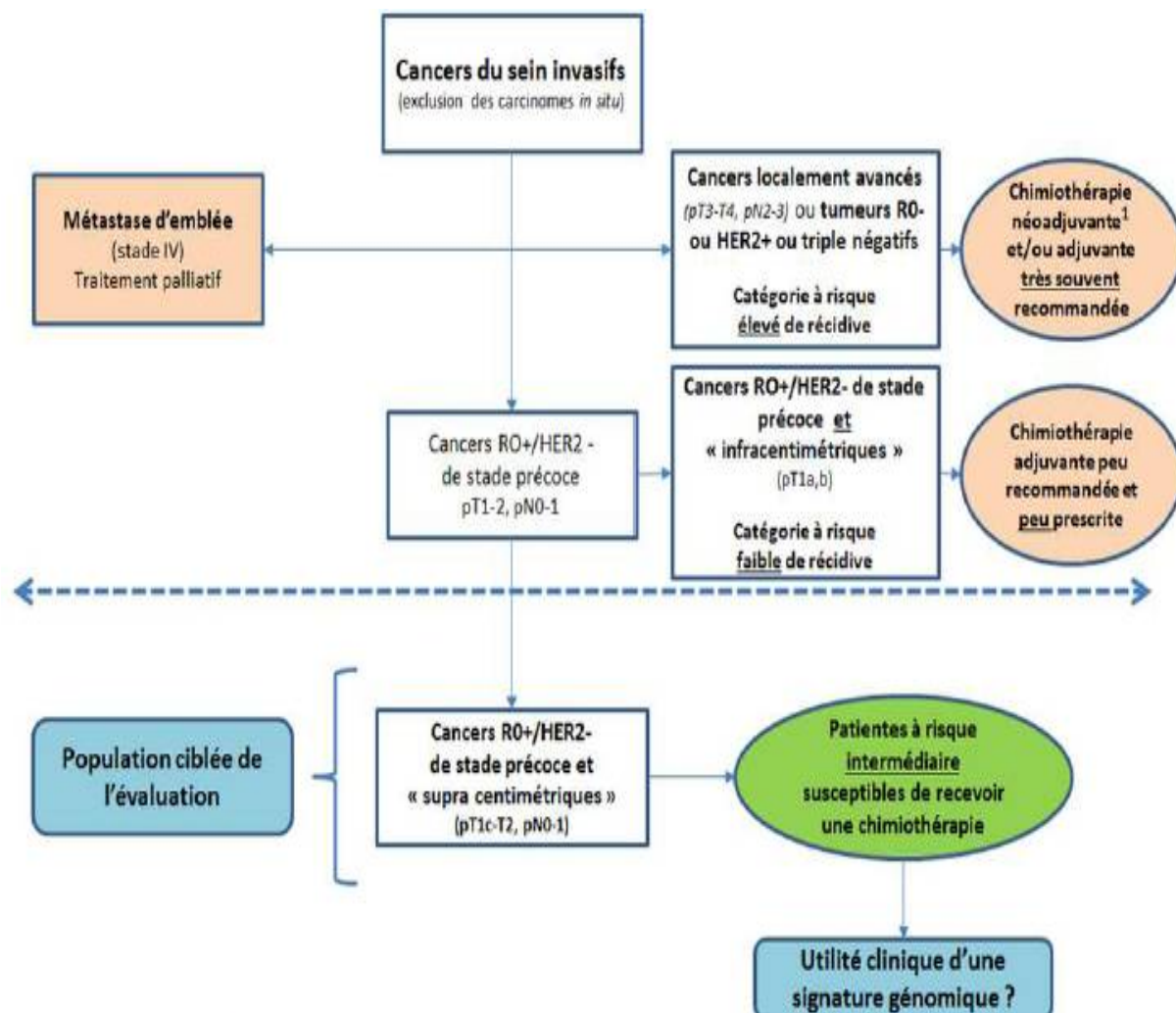
2. Apport et intérêt cliniques :

2.1. Apport clinique :

Une signature génomique (SG) est un type de biomarqueur²¹ quantifiant, le plus souvent au sein d'une tumeur, l'expression moléculaire d'un panel de gènes sélectionnés[45].

L'objectif de ces tests vise à optimiser la décision du protocole de traitement. Celle-ci peut concerner le fait d'administrer ou non un traitement en particulier, notamment la CTA adjuvante.

Le résultat est rendu sous forme d'un **score génomique** qui repose sur une construction mathématique complexe (modélisation/algorithme), et qui sera interprété au regard d'un **seuil de décision prédéfini** conduisant la patiente à des prises en charge différentes au même titre que le seuil de positivité d'un test diagnostique (marqueur positif ou négatif).



1- En complément d'une réduction du risque de récurrence, un traitement systémique néoadjuvant (chimiothérapie, hormonothérapie, antiHER2) adapté en fonction du profil tumoral (hormono-résistance, statut HER2) vise à améliorer le taux de conservation du sein et de résectabilité complète d'une tumeur localement avancée.

Figure 13 : Population ciblée préalablement pour l'évaluation susceptible de recevoir de la CTA[45]

2.2. Intérêt clinique :

L'intérêt clinique d'une SG dans le cancer du sein de stade précoce, comme pour tout marqueur tumoral, peut résider dans :

- Sa **valeur pronostique**[50] : la mesure dans laquelle le test peut prédire avec précision le risque d'un résultat tel que la récurrence de la maladie.
- Sa **valeur prédictive**[50] : capacité du test à prédire quelles patientes ont une maladie qui répondra à la chimiothérapie. Il peut être évalué en examinant si l'effet relatif d'une CTA adjuvante ou de l'absence de CTA diffère selon le score du test.

2.3. Utilité clinique :

L'utilité clinique d'un nouveau marqueur tumoral devrait s'apprécier conjointement par :

- Son **utilité clinique**[50] : la capacité de l'utilisation prospective du test à affecter les résultats des patientes tels que la récurrence et la survie par rapport à la pratique actuelle, dans le but de l'amélioration du devenir clinique des patientes
- Son **impact décisionnel**[50] sur les habitudes habituelles : capacité à modifier dans une certaine mesure les décisions médicales

3. Tests génomiques :

3.1. Les principales signatures génomiques : (Annexe 4)

Nous décrivons quelques tests génomiques commercialisés et approuvés pour une utilisation dans le cancer du sein. D'autres tests sont disponibles, mais les tests énumérés dans le tableau ci-dessous ont été pris en compte dans la discussion parce qu'ils sont les plus couramment utilisés actuellement et sont décrits dans les directives de l'ASCO et du NCCN[48].

Parmi ces tests on note :

- **Oncotype Dx**[48] : Ce test comprend 16 gènes liés au cancer du sein (dont ceux impliqués dans la signalisation et la prolifération des œstrogènes) ainsi que 5 gènes de référence, pour un total de 21 gènes
- **Mammaprint**[48] : un test de 70 gènes qui a été développé dans un but pronostique d'une éventuelle récurrence précoce
- **Prosigna**[48] : se compose de 50 gènes de classification et de 5 gènes de contrôle et est utilisé pour classer les tumeurs dans 4 sous-types intrinsèques de cancer du sein
- **Endopredict**[48] : teste basé sur la recherche de 12 gènes

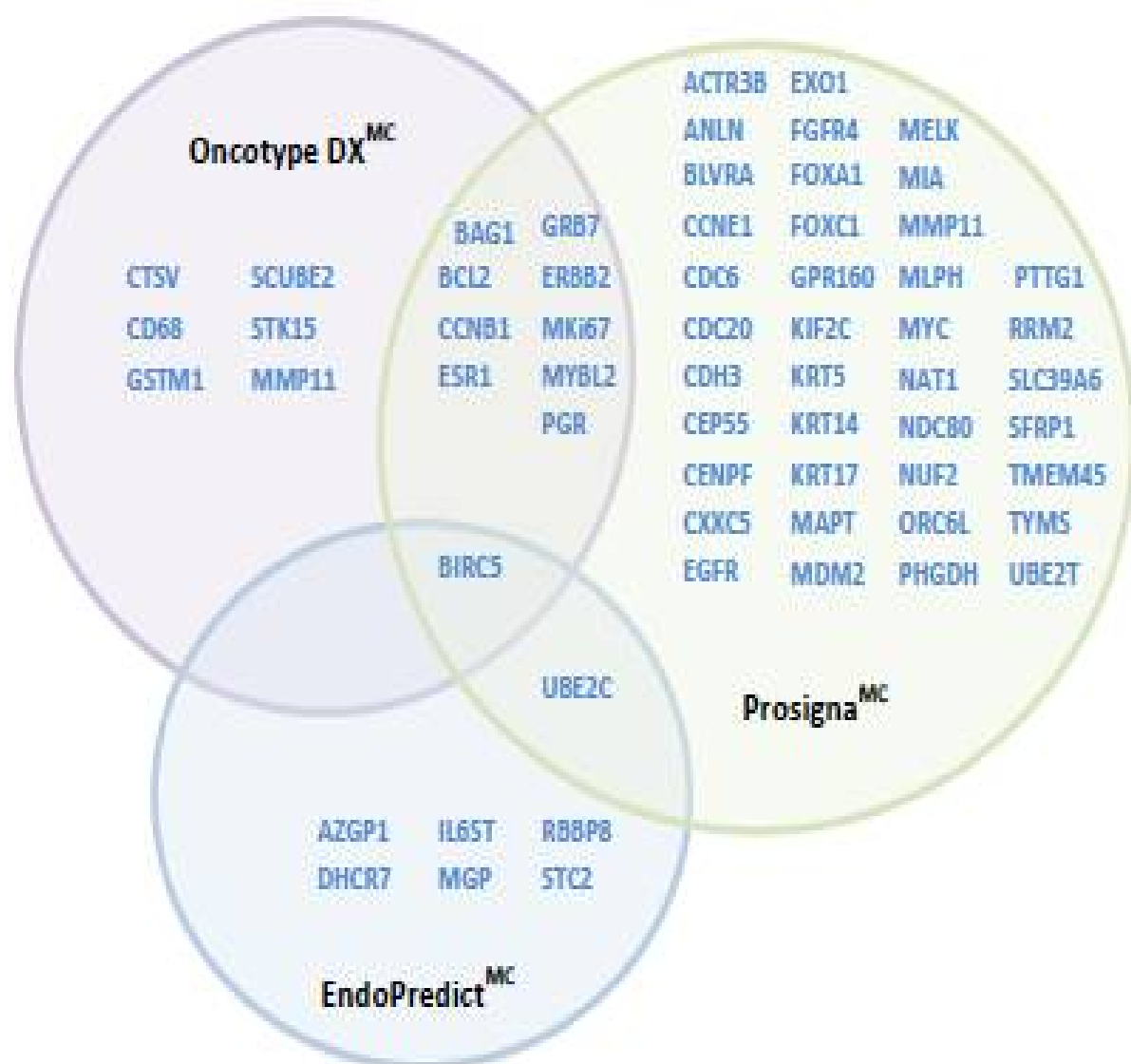


Figure 14 :Gènes informatifs examinés dans les différentes analyses.[51]

3.2. Autres signatures génomiques :

On trouve également d'autres tests, mais qui sont moins connus et moins utilisés en routine, comme :

- **BCI (Breast Cancer Index)[48]** : intègre un indice de grade moléculaire pronostique à 5 gènes et un biomarqueur prédictif à 2 gènes. Le test a été initialement développé comme un biomarqueur d'expression à 2 gènes capable d'identifier un sous-ensemble de patientes à risque de récurrence dans le cadre d'un traitement par tamoxifène; il a ensuite été démontré que la composante de l'indice de grade moléculaire du test fournissait des informations pronostiques supplémentaires. Le score BCI classe les patientes comme présentant un risque faible (score 0-5) ou élevé (score 5.1-10) de récurrence tardive dans les 5 à 10 années suivantes.
- **IHC4 ET IHC4+C[50]** : Le test IHC4 est un test développé en laboratoire qui combine les résultats de 4 mesures d'immunohistochimie (IHC). Le test IHC4 + C combine les résultats des 4 tests IHC4 avec des caractéristiques cliniques et pathologiques telles que l'âge, le statut ganglionnaire, la taille et le grade. Les deux versions sont conçues pour quantifier le risque à 10 ans de récurrence à distance de la maladie, en supposant que la patiente a déjà reçu 5 ans d'HTA. Le test est destiné aux femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce qui est RO-positif et pN0 ou N+ (jusqu'à 3 ganglions positifs).

4. Points de similitude et de divergence entre les tests génomiques[48] :

On note qu'au sein des différents établissements, il existe un test préconisé plus que d'autres puisque de nombreux tests fournissent des types d'informations similaires. Pour cette raison, les oncologues encouragent souvent les cliniciens à ordonner le test qu'ils ont le plus habitude à utiliser.

En termes de choix entre les tests, on estime qu'il est essentiel que le clinicien comprenne d'abord le type d'informations fournies (ou non fournies) avec chaque signature génomique.

Globalement, tous ces tests ont la capacité de fournir des informations pronostiques, c'est-à-dire des informations sur l'histoire naturelle de la maladie (par exemple le risque de récurrence dans les 5 à 10 ans), alors que certains se distinguent également par leur capacité à fournir des informations prédictives, c'est-à-dire des informations sur le résultat probable d'un traitement ou une intervention spécifique (le cas de la CTA adjuvante).

Il est également important de reconnaître que certains biomarqueurs ont à la fois une valeur pronostique (pour de meilleurs résultats) ainsi que prédictive (pour le bénéfice).

Quant à l'échantillon de biopsie nécessaire pour les tests génomiques, on reconnaît que dans le passé, il y avait eu quelques différences dans le type de tissu nécessaire pour chaque test (par exemple, MammaPrint vs Oncotype DX). Aujourd'hui tous les échantillons fixés au formol et inclus en paraffine peuvent désormais être utilisés pour tous les tests mentionnés ci-dessus.

5. Niveaux de preuve[52] :

Les trois niveaux de preuve, ou **Level Of Evidence (LOE)**, qui avaient été attribués aux valeurs pronostique et prédictive de chacun des biomarqueurs étaient ceux prévus par la grille décrite par **Hayes** en 1996:

- LOE I : niveau de preuve élevé ;
- LOE II : niveau de preuve intermédiaire ;
- LOE III : niveau de preuve bas.

6. Oncotype Dx :

Le biomarqueur Oncotype Dx a été développé et exclusivement réalisé dans le laboratoire de « Genomic Health Inc. » établi en Californie aux États-Unis. Il est commercialisé depuis 2004 et est considéré comme un test maison (Laboratory developed test – LDT) par la « Food and Drug Administration » en 2015 et par Santé Canada[51].

Oncotype Dx quantifie l'expression de **21 gènes** dont 16 gènes cibles par RT-qPCR (Reverse Transcriptase-Quantitative Polymerase Chain Reaction) sur du tissu tumoral fixé et inclus en paraffine. Les 16 gènes incluent principalement des gènes associés à la prolifération, à l'expression de RO, RP et HER2.

Le test donne une valeur de « **recurrence score** » (**RS**) qui correspond à un niveau de risque de récurrence pour chaque tumeur analysée[53].

L'indice RS est représenté par une valeur qui varie entre 0 et 100, tenant compte du statut des ganglions lymphatiques. Le test estime le risque de récurrence à distance sur une période de 10 ans suivant la chirurgie de résection, répartissant ainsi les patientes entre 3 catégories de risque[51] : **risque faible**, **risque intermédiaire** et **risque élevé**.

Les premières études (PAIK2004) (PAIK2006) ont déterminé les seuils suivants :

- $RS < 18$: risque faible
- $18 \leq RS < 31$: risque intermédiaire
- $RS \geq 31$: risque élevé[53].

L'essai TAILORx qui est venu quelques années plus tard a employé des seuils différents :

- **RS < 11 : risque faible**
- **$11 \leq \text{RS} \leq 25$: risque intermédiaire**
- **RS > 25 : risque élevé**

6.1. Valeur pronostique :

Chez les patientes pN0, RO+ sous tamoxifène, le test Oncotype Dx a une valeur pronostique en déterminant le risque de métastases à distance pour une période de 10 ans (niveau de preuve intermédiaire : LOE II). [54]

Cette conclusion repose sur 3 études rétrospectives–prospectives réalisées à partir de trois essais cliniques publiés avant 2009 (NSABP-B14, NSABP-B20, ATAC)[55] [56].

Parmi ces études, on trouve l'étude rétrospective initiale de Paik qui a permis de développer l'outil Oncotype Dx. L'étude de Paik a montré une relation statistiquement significative entre le RS et le risque de métastase à distance, à partir d'une cohorte de 668 patientes (issues de l'essai du NSABP-B14 évaluant l'efficacité du tamoxifène chez des patientes pN0 RO+).[54]

Mais, nombreuses réserves sont à considérer pour ces études [54] :

- Quelques-unes d'entre elles ont inclus également la cohorte de patientes de l'essai NSABP-B14 qui a permis d'élaborer l'algorithme initial, ce qui induit un biais. La multiplicité des analyses de mêmes cohortes de patientes induit alors des limites méthodologiques à l'interprétation des données

- Parmi les critères nécessaires pour l'attribution d'un niveau LOE I on trouve la représentativité de l'échantillon analysé (il faut inclure au moins deux tiers de la population de l'essai clinique d'origine dans la cohorte d'échantillons analysés). Aucune des études de sous-groupes publiées ne remplit ce critère et ne peut donc justifier d'un niveau LOE I.

Par ailleurs, d'autres groupes internationaux concluent que le test Oncotype Dx n'atteint pas un niveau de preuve suffisant (faible ou intermédiaire) pour une utilisation de routine en clinique[57] [58] [59]

Pour les tumeurs RH+ et HER2- , Oncotype Dx présenterait une valeur pronostique (niveau de preuve intermédiaire : LOE II), qu'il s'agisse des patientes pN0 sous anastrozole[60] ou sous tamoxifène[61], ou des patientes N+ sous anastrozole ou sous tamoxifène.

Lorsque le grade histologique est inclus dans le modèle multivarié, cette valeur pronostique du RS perd sa significativité (niveau de preuve bas).

6.2. Valeur prédictive :

Chez les patientes RO+ pN0 sous tamoxifène, le test Oncotype Dx présente une valeur prédictive de réponse à la CTA adjuvante à base de CMF (niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes)[53].

Cette conclusion est basée sur une étude rétrospective comparative, qui a évalué 651 patientes RO+ pN0 sous tamoxifène, en présence et en l'absence de CTA (à base de CMF ou de MF).

Dans le groupe à **RS élevé**, la survie sans métastases à distance à 10 ans passait de 60 % à 88 % lorsque la chimiothérapie est ajoutée au tamoxifène. Ce bénéfice est beaucoup moins observé pour le groupe à **RS intermédiaire** (survie sans métastases à distance à 10 ans est de 89,1 % vs 90,9 %), et dans le groupe à **RS faible** (95,6 % vs 96,8 %). Ces résultats sont semblables pour la survie sans rechute et la survie globale. [54]

Les données de Paik ont montré que **le degré d'interaction entre CTA - RS est plus élevé qu'entre la CTA et certains paramètres clinico-pathologiques classiques** (âge, taille tumorale, RH, grade histologique), suggérant que le RS a une meilleure prédictivité de la réponse à la CTA.

Ce test permettrait alors d'éviter la CTA à une catégorie de patientes, et de la réserver à celles à haut risque de récurrence ou à risque intermédiaire.

Les nouvelles données apparues depuis la publication de l'étude de Paik[55] n'ont pas modifié ce niveau de preuve qui reste au meilleur des cas intermédiaire, jusqu'à la publication des nouvelles études TAILORx et RxPONDER qui ont démontré l'intérêt majeur de cette SG.

6.3. Étude TAILORx [62]:

Dans l'étude TAILORx, le score du marqueur à 21 gènes (Oncotype Dx) a été utilisé pour définir une population de patientes avec un RS intermédiaire de 11 à 25, dont le bénéfice de la CTA n'était pas clair auparavant[48].

Dans cet essai prospectif randomisé, on a trouvé que parmi 6711[62] femmes ayant des récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif avec absence d'atteinte ganglionnaire axillaire, l'HTA adjuvante seule et la combinaison HTA-CTA étaient toutes les deux efficaces au même degré chez ce groupe de patientes, avec des taux similaires de survie sans maladie, de survie globale et d'absence de récurrence à distance.

Ces résultats contrastent avec ceux des études précédentes réalisées rétrospectivement avec l'utilisation d'échantillons tumoraux d'archives, dans lesquelles un bénéfice substantiel de la combinaison HTA-CTA a été trouvé chez les patientes avec un RS de 26 ou plus.

Le taux de récurrence à distance sur une période de 9 ans chez les femmes avec un RS de 11 à 25 était d'environ 5% dans cet essai[62], indépendamment de l'utilisation de la CTA. Cette constatation est cohérente avec celle prédite à partir du rapport original montrant une corrélation entre le bénéfice d'une CTA et un score de 26 ou plus.

Certains avantages de la CTA, cependant, ont été trouvés dans une analyse exploratoire examinant le bénéfice de la CTA en fonction de l'âge. Pour les patientes âgées de moins de 50 ans, l'ajout de CTA a augmenté le taux de survie sans maladie de 2,7% dans le groupe $16 < \text{RS} < 20$, et de 5,8% dans le Groupe $21 < \text{RS} < 25$ [62]. On a noté que cette constatation pourrait être liée aux effets hors cible de la CTA entraînant une ménopause prématurée, qui est un effet

indésirable notable associé à une amélioration du paramètre de survie sans maladie.

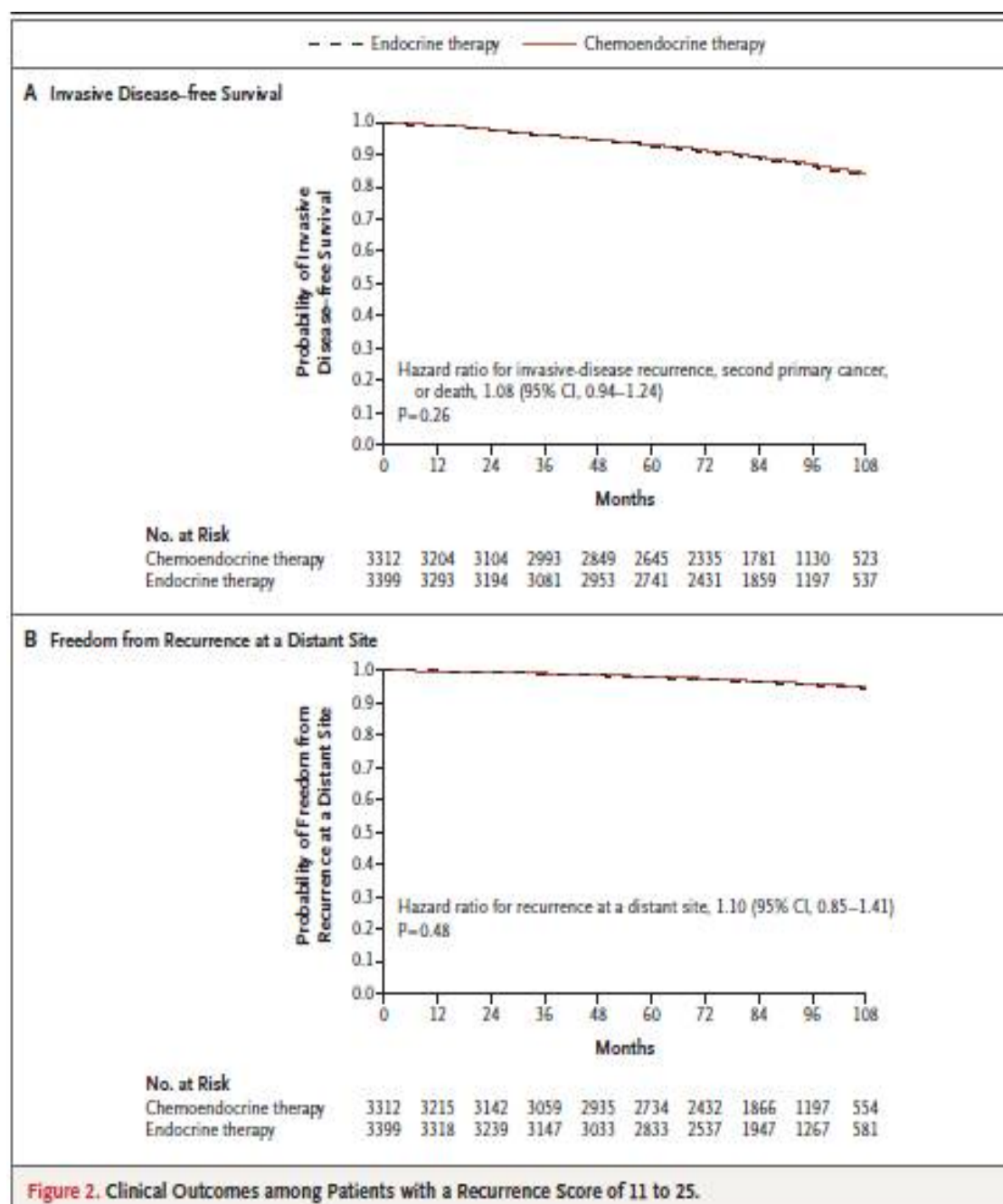
Le groupe reconnaît également que les résultats chez le groupe d'âge de moins de 50 ans ont malheureusement ajouté à la complexité d'interprétation des résultats du rapport Oncotype Dx.

Dans l'ensemble, l'essai TAILORx fournit des données de niveau 1 qu'une proportion importante de patientes peut être identifiée à l'aide du test Oncotype Dx, et peut être épargnée d'une CTA adjuvante. Le seul ajout important de cette étude était de définir les patientes à faible risque cliniquement avec des scores RS compris entre 16 et 20 comme ne bénéficiant pas de CTA, tandis que les patientes à haut risque cliniquement avec un score RS de 16 à 20 avaient des bénéfices similaires à celles avec un RS de 21 à 25[48].

Il est important de noter que **la majorité des patientes (74%) randomisées dans cette étude présentaient un risque cliniquement faible**, et que **même les patientes qui présentaient un risque cliniquement élevé (26%) et qui avaient un RS faible, le bénéfice de la CTA n'a pas pu être identifié**[48].

Certains panélistes ont noté qu'il reste encore une zone grise dans l'étude contenant les femmes avec un RS compris entre 26 et 30[48], pour qui le bénéfice de la CTA n'est toujours pas clair ; aucune donnée prospective randomisée n'est disponible pour ce groupe de patientes. Cependant, la norme actuelle de soins exige que la CTA soit offerte à ces patientes.

Les directives du NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) reconnaissent actuellement le test Oncotype DX comme le meilleur test validé/préféré de prédiction du bénéfice de la CTA pour les patientes RH+ HER2- pN0.



Graphique 5 : Résultats cliniques chez les patientes avec un score de récurrence RS entre 11 et 25[62]

Les estimations de Kaplan-Meier des taux de survie dans l'analyse TailorX en fonction du traitement assigné sont représentées pour le groupe qui a reçu une HTA et le groupe qui a reçu un traitement combiné CTA-HTA dans l'analyse de la survie sans maladie invasive (définie comme l'absence de récurrence de maladie invasive, deuxième cancer primaire ou décès) et absence de récurrence du cancer du sein sur un site distant. Les rapports de risque sont pour le groupe de HTA par rapport au groupe de thérapie CTA-HTA.

6.4. Étude RxPONDER[63] :

L'utilisation du test Oncotype Dx dans le cancer du sein à un stade précoce est étayée par les résultats prospectifs de plus de 17 000 patientes atteintes d'un cancer mammaire avec atteinte ganglionnaire, et de plus de 83 000 patientes atteintes d'un cancer mammaire sans atteinte ganglionnaire[63], y compris les résultats de l'étude TAILORx. Cette dernière, publiée en 2018, a montré que le test Oncotype DX identifie la grande majorité des femmes pN0 qui ne bénéficient d'aucune valeur ajoutée de la CTA (environ 80%), ainsi que la minorité importante pour qui la CTA peut sauver la vie.

RxPONDER est une étude prospective et randomisée de phase III publiée en Décembre 2020, et qui a été menée dans 632 sites[63] au sein de neuf pays : États-Unis, Canada, Mexique, Colombie, Irlande, France , Espagne, Corée du Sud et Arabie saoudite. Elle présente l'un des plus grands essais cliniques chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce, RH+, HER2- avec atteinte ganglionnaire.

L'étude a recruté plus de 5 000 femmes avec **jusqu'à trois ganglions positifs**. Les femmes avec un RS de 0 à 25 ont été randomisées pour un traitement par HTA seule ou une CTA suivie d'une HTA. Les patientes randomisées ont été stratifiées en fonction du résultat de leur score de récurrence, de leur état ménopausique et du type de chirurgie des ganglions lymphatiques.

Bien que le rapport détaillé ne soit toujours pas publié sur les plateformes scientifiques, RxPONDER a montré un effet différent de la CTA selon les résultats du RS pour les femmes ménopausées et préménopausées.

Les femmes ménopausées avec un score de 0 à 25 n'ont pas tiré bénéfice de la CTA et pourraient donc éviter les effets secondaires associés au traitement. D'autant plus, aucun bénéfice de la CTA n'a été observé quel que soit le nombre de ganglions affectés, le grade de la tumeur ou la taille. Les deux tiers des patientes de l'essai étaient ménopausées[63].

Les premiers résultats ont également démontré, après une moyenne de cinq ans de suivi, que **les femmes préménopausées avec un RS de 0 à 25 avaient un bénéfice de CTA statistiquement significatif**, avec une amélioration moyenne des taux de récurrence à distance à 5 ans de 3 %[63].

Environ 85% des femmes atteintes d'un cancer mammaire avec une atteinte ganglionnaire ont des résultats de RS de 0 à 25[63].

Les femmes ménopausées et préménopausées avec des résultats de RS de 26 à 100 n'ont pas été incluses dans l'étude, car les enquêteurs ont examiné les études antérieures et ont déterminé que ce groupe de patientes bénéficierait clairement d'une CTA.

Avec les essais TAILORx et RxPONDER, la mise au point est actuellement quasiment définitive et indéniable par rapport à l'utilisation de la CTA adjuvante pour les patientes RH+ HER2- avec ou sans atteinte ganglionnaire.

7. MammaPrint :

Ce test a été développé à partir d'une analyse de patientes atteintes d'un cancer du sein non traité avec un suivi de 20 ans, dans laquelle 2 groupes à risque ont été comparés : un groupe à faible risque (sans récurrence à distance dans les 5 ans), et un groupe à haut risque (avec développement de métastases à distance dans les 5 ans)[48].

À partir de ces études, un test de **70 gènes** a été développé à visée pronostique de récurrence précoce et prédictive d'un éventuel bénéfice de la CTA. Ces gènes sont généralement associés à 7 parties différentes de la voie métastatique: croissance et prolifération, angiogenèse, invasion locale, entrée dans la circulation, survie dans la circulation, entrée de la circulation vers les organes et adaptation au microenvironnement sur un site secondaire[50].

Le test est destiné aux femmes pré et post-ménopausées, atteintes d'un cancer du sein de stade I ou II, d'une taille de tumeur de 5 cm ou moins, et d'une atteinte ganglionnaire négative pN0 ou positive N+ (jusqu'à 3 ganglions positifs). [50]

Le test MammaPrint nécessite de l'ARN extrait d'un échantillon de tissu de cancer du sein. En Europe, les échantillons sont analysés au laboratoire Agendia aux Pays-Bas[50]. Les résultats sont disponibles dans les 10 jours suivant la soumission de l'échantillon.

Le test est basé sur un diagnostic « microarray ». Un logiciel est utilisé pour calculer le résultat de MammaPrint sur une **échelle de -1 à +1**. Le score indique le risque de développer des métastases à distance au cours d'une période de 10 années sans aucune HTA ou CTA adjuvantes.

Un résultat MammaPrint de **0 ou moins** indique un **risque élevé de métastases** au cours des 10 années suivantes et un résultat **supérieur à 0** indique un **faible risque** (10% ou moins) de métastases au cours des 10 années suivantes[50].

7.1. Valeur pronostique :

Le test a été initialement développé à partir d'une série de 78 patientes, âgées de moins de 55 ans, pN0, et dont la taille tumorale était inférieure à 5 cm[64]. Il a été ensuite évalué sur 295 patientes pN0 ou N+ [65]. Ces études ont démontré un lien significatif entre MammaPrint et le risque de métastases à distance à 5 ans.

Cette valeur pronostique a été ensuite confirmée par une étude indépendante des 2 premières, menée sur 307 patientes pN0 âgées de moins de 61 ans[66].

Chez les patientes pN0, MammaPrint avait une précision pronostique statistiquement significative de survie sans récurrence pour un intervalle de 10 ans. Pour les patientes pN0 âgées de moins de 61 ans, dont la tumeur est d'une taille inférieure ou égale à 5 cm (stade I ou II), le test présente une valeur pronostique de bas niveau de preuve LOE III[54].

Chez les patients N+, MammaPrint avait une précision pronostique limite de survie à distance sans récurrence sur une période de 10 ans. En revanche, il présente tout de même une valeur ajoutée par rapport aux critères histopronostiques classiques permettant d'identifier un groupe de bon pronostic à faible risque de récurrence (niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes)[53]

En conclusion, le niveau de preuve attribué à ce test par les professionnels internationaux est un niveau de preuve bas, voire au mieux intermédiaire. Cependant, Les résultats de l'essai MINDACT ont fourni les preuves actuelles de l'utilisation de MammaPrint à la fois pour les patientes pN0 et N+.

7.2. Valeur prédictive :

Un nombre limité de données permet d'évaluer la valeur prédictive du test, notamment en termes de survie sans métastases à distance sur un période de 5 ans ; les patientes classées à haut risque de récurrence selon MammaPrint pourraient répondre à la CTA adjuvante[67] et à la CTA néoadjuvante[68], attribuant ainsi un niveau de preuve bas LOE III.

Les résultats de l'étude de Knauer[67] montrent un bénéfice clinique significatif lié à l'adjonction de la CTA adjuvante à l'HTA pour les patientes à haut risque prédit par MammaPrint. Ce bénéfice n'est pas significatif pour les patientes à faible risque.

7.3. Étude MINDACT :

Dans l'essai MINDACT, la signature MammaPrint a été utilisée pour identifier une population de patientes discordantes sur les plans clinique et génomique, qui ont ensuite été randomisées pour recevoir ou non une CTA adjuvante, en fonction de leur risque clinique ou génomique.

Le groupe de patientes à risque cliniquement élevé (C-élevé) qui présentaient un risque génomique faible (G-bas) comprenait 1550 patients (environ 23% de la population totale).

Les patientes avec des résultats discordants (c-à-d. Soit C-élevé / G-bas ou C-bas / G-élevé) ont été assignés aléatoirement en 2 groupes en fonction du résultat clinique ou du résultat génomique : un qui a reçu une CTA, et un autre qui n'a pas reçu de CTA [48].

L'objectif était de déterminer si la population des femmes présentant un haut risque clinique et un faible risque génomique (C-élevé / G-bas) et qui n'a pas reçu de CTA, avait un taux de survie semblable à la population qui en a reçu.

Cet objectif a été effectivement démontré par le taux de survie sans métastase à distance chez le groupe qui n'a pas reçu de CTA et qui était à 94,7%[48].

Cependant, dans les analyses secondaires concernant le bénéfice de la CTA, le taux de survie à 5 ans sans métastase à distance était légèrement plus élevé pour les patientes du groupe C-élevé / G-bas qui ont reçu une CTA adjuvante par rapport à celles qui n'en ont pas reçu (une constatation qui n'était pas statistiquement significative)[69].

Les résultats pour le groupe C-bas/G-élevé, par comparaison, ont montré qu'il n'y avait pas de différence dans le taux de survie sans métastases à distance à 5 ans lors de l'attribution du traitement en fonction du risque clinique (taux de survie de 95,0% chez le groupe qui n'a pas bénéficié de CTA) ou lors de

l'attribution du traitement basé sur le risque génomique (Taux de survie de 95,8% chez le groupe qui a bénéficié d'une CTA).

Les résultats n'impliquent donc aucun avantage d'attribuer un traitement en fonction du risque génomique chez les patientes à faible risque cliniquement[48].

En gros, il a été démontré qu'une proportion importante de patientes peuvent être identifiées grâce à la signature génomique MammaPrint, et peuvent donc renoncer en toute sécurité à la CTA.

Cependant, malgré les conclusions de MINDACT, il a été reconnu qu'un suivi plus long est nécessaire.

8. EndoPredict :

EndoPredict a été mis au point par Sividon Diagnostics GmbH (Cologne, Allemagne), puis acquis par Myriad Genetics Inc. établis en Allemagne et aux États-unis en 2016. Il a reçu une certification de conformité européenne en novembre 2012 et une homologation conditionnelle lui a été octroyée par Santé Canada en décembre-juin 2017 [51].

EndoPredict est un test conçu pour **prédire la probabilité de développement de métastases dans les 10 ans suivant le diagnostic initial de cancer du sein**[64]. Le test est destiné aux femmes pré- et postménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce avec un profil RO+ , HER2- , pN0 ou N+[70] (jusqu'à 3 ganglions positifs)[51].

EndoPredict mesure l'expression de **12 gènes**: 3 gènes associés à la prolifération, 5 gènes associés aux récepteurs hormonaux, 3 gènes de référence et 1 gène témoin[50].

Un logiciel d'évaluation en ligne calcule un **score EP** et un **score EPclin** :

- Un **score EP de 0 à moins de 5** indique un **faible risque** de récurrence à distance à 10 ans.
- Un **score EP de 5 à 15**[50] indique un **risque élevé** de récurrence à distance à 10 ans.

Le **score EPclin** estime la probabilité de développement de métastases dans les 10 ans[71] (pour une population qui a reçu 5 ans d'HTA). Il est calculé en associant des données cliniques (la taille tumorale et le statut ganglionnaire) au score EP.

- Un **score EPclin inférieur à 3,3**[50] indique un **faible risque** (moins de 10%) de métastases à 10 ans.
- Un **score EPclin de 3,3 ou plus**[50] indique un **risque élevé** de métastases à 10 ans.

8.1. Valeur pronostique :

Plusieurs études ont rapporté des analyses ajustées sur la partie du score EP, montrant qu'il fournissait des informations supplémentaires statistiquement significatives par rapport aux variables cliniques et pathologiques, quel que soit le statut ganglionnaire[50].

D'après l'étude britannique du British Journal of cancer « BJC »[72], 1702 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RO+ / HER2- , randomisées à partir de deux essais adjuvants de phase III (ABCSG6, ABCSG8) [73] [74] et traitées avec 5 ans d'HTA ont participé à cette étude[72]. Les patientes étaient attribuées rétrospectivement à des catégories de risque en fonction de l'expression génique et des paramètres cliniques.

Le critère d'évaluation principal était les métastases à distance dans un intervalle de temps précoce (0-5 ans) et tardif (45 ans après le diagnostic)[72].

Au total, 49% des patientes (n=832)[72] ont été classées comme à faible risque selon le score EP et présentaient un résultat clinique significativement amélioré dans le premier (0-5 ans) et le deuxième intervalle de temps (45 ans)[72] ; on a noté une négativité absolue de récurrence à distance de 96,29% (93,48% - 99,11%)[72] durant les 5 à 10 ans de suivi.

Le statut ganglionnaire était également significativement associé au résultat clinique dans les deux intervalles de temps, avec les tumeurs N+ montrant un taux de récurrence tardive considérablement plus élevé par rapport aux patientes pN0.

L'EPclin de son côté a fait preuve d'une meilleure performance pour prédire les événements de rechute tardive avec un index de 0,786[72].

Des différences significatives de survie sans métastase ont été trouvées entre les groupes à risque EPclin entre 0 et 5 ans après 5 ans de suivi[72]. Après 10 ans de suivi, l'absence absolue de récurrence à distance des patientes avec EPclin à faible risque et EPclin à haut risque était de 98,20% (96,54–99,85%) et 87,69% (82,86–92,52%)[72], respectivement.

En conclusion :

- Le score EP est significativement associé à la fois aux métastases à distance précoces et tardives[75], et fournit donc des informations pronostiques supplémentaires concernant les métastases tardives par rapport aux variables pronostiques classiques[76].
- L'EPclin a été identifié comme le meilleur facteur de prédiction des événements de récurrence tardive vu qu'il identifie avec précision les patientes avec des taux de rechute tardive même très faibles.

9. Prosigna :

Le test Prosigna, initialement développé sous l'appellation PAM50, est distribué par NanoString Technologies Inc. (Seattle, États-unis). Il a reçu la certification européenne en octobre 2013, et l'homologation par la Food and Drug Administration (FDA) en septembre 2013. [51]

Ce test mesure l'expression de **50 gènes** et est utilisé pour classer les tumeurs selon les 4 sous-types intrinsèques du cancer du sein: luminal A, luminal B, HER2 enrichi et de type basal[77]. En outre, le test fournit des données quantitatives sur la prolifération et l'expression génique luminale.

Le test permet également de générer un score de risque **ROR** (risk of recurrence) de récurrence pour les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RO+. Le ROR est compris entre 0 et 100. Sur la base de ce score et du statut nodal, les échantillons sont classés en catégories de risque[78]:

- pN0: **risque faible (0 à 40), risque intermédiaire (41 à 60) ou risque élevé (61 à 100).**
- N+ (jusqu'à 3 ganglions positifs): **risque faible (0 à 15), risque intermédiaire (16 à 40) ou risque élevé (41 à 100).**

9.1. Valeur pronostique :

L'utilité clinique de PAM50 en tant que modèle pronostique a été validée chez 1478 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce RO+, recrutées dans l'essai ABCSG-8. Dans cette étude, le ROR a classé 47% des patientes pN0 dans la catégorie à faible risque, chez qui le risque de métastases à 10 ans était inférieur à 3,5%, indiquant l'absence de bénéfice d'une CTA supplémentaire[79].

De plus, les études ont suggéré que **le score ROR a également une valeur pour prédire les récidives tardives**. L'analyse des données chez les patientes incluses dans l'essai ABCSG-8 a montré que le ROR pouvait identifier les patientes avec un profil tumoral hormono-sensible qui présentent un faible risque de rechute tardive, et pouvaient donc être épargnées des toxicités indésirables des thérapies prolongées[80].

En outre, comparé au score de récurrence du test Oncotype Dx, le ROR a fourni plus d'informations pronostiques dans le profil tumoral RO+ pN0, et une meilleure différenciation des groupes à risque intermédiaire et élevé ; moins de patientes ont donc été classées comme à risque intermédiaire par ROR, et plus comme à haut risque, ce qui pourrait réduire l'incertitude dans l'estimation du bénéfice clinique de la CTA[56].

Cependant, la limitation majeure du PAM50 réside dans le manque d'études prospectives avec ce test.

10. Limitations :

Des progrès importants ont été réalisés pour l'amélioration des marqueurs génomiques qui sont clairement nécessaires afin de mieux stratifier les patientes en fonction de leur risque de développer des métastases. Cependant, ces progrès font toujours face à de nombreuses limitations.

➤ À ce stade, la signature génomique toute seule ne fournit pas de réponses définitives. L'inclusion d'un gène dans une liste pronostique - qui est déterminée par une méthode de classification supervisée[81] - n'indique pas l'importance de ce gène dans la biologie du cancer, et ne fournit pas non plus un aperçu fonctionnel des mécanismes sous-jacents de la maladie[82].

➤ En outre, les études qui analysent les tissus grossièrement homogénéisés définissent une signature d'expression génique qui ne tient pas compte des variations et de la complexité tumorale, de l'hétérogénéité et des contributions des cellules non tumorales[83].

➤ Pour des considérations économiques, le nombre d'échantillons testés à ce jour reste très faible par rapport à la dimensionnalité « microarray » qui permet aujourd'hui une couverture complète du génome [82]. C'est pour cette raison et bien d'autres que plusieurs études multi-institutionnelles ont été faites et d'autres sont en cours d'organisation pour faciliter l'évaluation des signatures génomiques du cancer du sein dans un nombre bien plus important d'échantillons cliniques.

➤ Ces signatures n'incluent pas les patientes porteuses de tumeurs de haut grade, de tumeurs triples négatives ou HER2 positives, qui sont quasiment toujours dans les catégories de mauvais pronostic. À titre d'exemple, aucun

clinicien actuellement ne s'abstiendrait de traiter une patiente HER2 positive sur le seul résultat d'une signature moléculaire favorable[84]. Il en va de même pour une tumeur identifiée de bon pronostic par la signature moléculaire et de stade clinique très avancé[84] (plus de 5 cm, N > 3).

➤ Par ailleurs, même si l'objectif de ce travail était d'analyser l'utilité des tests génomiques commerciaux dans la prise en charge du cancer du sein à un stade précoce, la plupart des données pertinentes émanant de grandes études prospectives et rétrospectives correspondent surtout à l'Oncotype Dx.

➤ Au Maroc, ainsi qu'en France, à ce jour, l'utilisation de ces signatures en routine n'est toujours pas recommandée par les sociétés savantes (comme l'Institut national du cancer).

➤ Ces tests ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale. Néanmoins, ils sont accessibles, soit à travers des essais cliniques à l'étranger, soit grâce à des mesures locales au Maroc.

Discussion



1. Comparaison :

➤ Les études suggèrent qu'Oncotype DX, MammaPrint et EndoPredict peuvent faire la distinction entre les patientes présentant un risque élevé et faible quel que soit le statut ganglionnaire[50]. En termes de performance pronostique supplémentaire des SG par rapport aux variables cliniques et pathologiques classiques, EndoPredict a semblé avoir le plus grand bénéfice[50], suivi par Oncotype Dx puis MammaPrint. Cependant, en raison des limites méthodologiques, l'EAG (groupe d'évaluation externe) a jugé que ces études ne fournissaient **pas de preuves concluantes de la supériorité d'une SG par rapport aux autres.**

➤ L'étude OPTIMA Prelim basée au Royaume-Uni, a analysé la concordance entre différents tests. L'étude comprenait Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna et IHC4 plus 2 autres marqueurs moléculaires. Dans le champ d'application, MammaPrint a attribué le plus de patientes à la catégorie à faible risque[50], mais contrairement aux 3 autres tests, cette SG ne dispose pas de catégorie intermédiaire. Lorsque les catégories à faible et intermédiaire risque ont été traitées comme une seule catégorie de faible risque pour les tests comportant 3 groupes à risque, **Oncotype DX a attribué le plus de patientes à cette catégorie et MammaPrint le moins[50].**

➤ Seulement 39% des tumeurs ont été classées uniformément comme à risque faible/intermédiaire ou à risque élevé par les SG de l'étude. Parmi celles-ci, 31% étaient classées comme à risque faible/intermédiaire par toutes les SG et 8% présentaient un risque élevé par toutes les SG aussi. On a conclu alors que **bien que les SG attribuent des proportions similaires de patientes aux catégories à risque faible, intermédiaire et à risque élevé, les résultats des tests pour une patiente individuelle peuvent différer considérablement selon le marqueur de SG utilisé[50].**

1.1. Impact sur la décision d'une CTA :

L'examen de l'impact des décisions s'est concentré sur des études réalisées au Royaume-Uni ou dans le reste de l'Europe[50]:

- Oncotype DX: 6 études britanniques et 12 autres études européennes
- EndoPredict: 1 étude britannique et 3 autres études européennes
- Prosigna: 3 études européennes
- MammaPrint: 8 études européennes.

Le pourcentage de patientes avec un changement dans la recommandation ou la décision de traitement (soit une application ou oblitération de la CTA) dans les études britanniques était de 29% à 49% dans 4 études Oncotype DX et 37% dans une étude EndoPredict. Les fourchettes des études européennes (non britanniques) étaient de 5% à 70% pour Oncotype DX, 38% à 41% pour EndoPredict, 14% à 41% pour Prosigna et 13% à 51% pour MammaPrint[50].

Le changement net du pourcentage de patientes avec une recommandation ou une décision de CTA (pré-test à post-test) parmi les études britanniques était une réduction de 8% à 23% dans 4 études Oncotype Dx et une augmentation de 1% dans 1 étude EndoPredict. Les changements nets dans les études européennes (non britanniques) étaient une réduction de 0% à 64% pour Oncotype DX, une réduction de 13% à 26% pour EndoPredict, une réduction de 2% à une augmentation de 9% pour Prosigna, et une réduction de 31% à une augmentation de 8% pour MammaPrint[50].

2. Valeur ajoutée d'Oncotype Dx par rapport aux autres marqueurs :

Pour les récepteurs hormonaux, 2 études [85] [86] suggèrent une concordance entre les mesures par Oncotype Dx et par IHC. En termes de valeur ajoutée pronostique, les données suggèrent une redondance de l'information apportée par le RS d'Oncotype Dx par rapport aux marqueurs usuels.

En effet, le RS semble significativement corrélé au grade nucléaire, à l'index mitotique[87] ainsi qu'aux RH et au Ki67, ce qui est attendu puisque ces paramètres sont inclus dans le panel de gènes d'Oncotype Dx[88].

3. Utilité clinique :

L'utilité clinique se définit par la capacité de l'utilisation prospective d'un test à affecter le devenir des patientes, tels que la récurrence et la survie, par rapport à la pratique actuelle[50]. Par conséquent, le test a un impact sur la prise de décision en ce qui concerne les patientes à qui une CTA va être proposée.

L'utilité clinique d'une SG réside au mieux dans une amélioration de la survie globale. L'intérêt pour la santé d'un nouveau marqueur qui guide la décision d'un traitement spécifique repose sur la démonstration d'un gain clinique (bénéfice net suffisant) basée sur une balance bénéfice/sécurité favorable [89]. Cette balance bénéfice/sécurité doit être plus importante avec la nouvelle stratégie qu'avec la stratégie habituelle en pratique courante (sans le nouveau marqueur).

3.1. Critères d'évaluation de l'utilité clinique :

Selon les standards méthodologiques internationaux[90], le rapport bénéfice/sécurité d'un nouveau test nécessite de définir et de hiérarchiser les critères d'évaluation selon leur pertinence clinique[91].

3.1.1. Critères primaires d'évaluation :

- **Critères primaires du bénéfice** : La survie globale (non décès) et la survie sans maladie (non récurrence tumorale) sont les deux principaux critères à prendre en considération pour quantifier le bénéfice d'une intervention ou d'un test.[45]

- **Critères primaires de sécurité** : elle est évaluée par le taux de survenue des effets indésirables graves aigus et/ou différés, mais qui n'entraînent pas la mort. Par « différés » on entend à titre d'exemple la toxicité cardiaque sous anthracycline ou les cancers secondaires chimio-induits.[45]

- **Balance bénéfice/sécurité (Bénéfice net)** : L'objectif clinique d'une stratégie décisionnelle basée sur la SG est d'atteindre une meilleure balance bénéfice/sécurité que sans ce nouveau marqueur. Le bénéfice net doit être positif, statistiquement significatif, fiable méthodologiquement et cliniquement pertinent.

3.1.2. Critères secondaires d'évaluation :

- **Contrôle du cancer** : la survie sans métastase à distance, le délai avant une première récurrence ou avant une première métastase à distance sont des paramètres pronostiques essentiels d'incurabilité et de mortalité[92] [93]. Néanmoins, le délai d'apparition d'une métastase particulièrement en cas de cancer mammaire de stade précoce est peu fréquent. La prise en compte exclusive des métastases, sans les autres événements cliniques (récurrences locorégionales, autres cancers) pour estimer le bénéfice net, n'est quasiment jamais observée dans les études. À cet effet, ces critères ne sont pas recommandés en tant que critères primaires pour évaluer les résultats d'un essai thérapeutique. [94] [95] [96]

- **Qualité de vie** : La récurrence tumorale entraîne généralement un impact négatif sur l'état psychologique et la qualité de vie de la patiente [47]. Dans le cas d'une maladie grave mais curable, l'évolution de la qualité de vie et du bien-être des patientes durant la période de traitement restent des critères cliniques secondaires. De plus, ils sont plus sensibles au risque de biais que le contrôle de

la maladie [97]. La qualité de vie peut être mesurée à l'aide d'échelles internationales génériques (EQ-5D, SF-36) ou spécifiques du cancer (EORTC-QLQ-C30, FACT-G) ou même spécifique du cancer du sein (QLQ-BR23)[45].

3.2. Distinction entre validité et utilité clinique :

La validation clinique d'un nouveau test pronostique ou prédictif est dans sa capacité à montrer respectivement une différence pronostique ou une différence d'efficacité (interaction test-traitement) statistiquement significative[45].

La valeur pronostique d'un test est clairement établie quand sa valeur ajoutée - par rapport aux autres examens réalisés – est statistiquement indépendante et cliniquement pertinente[98] [99]. Si par exemple un nouveau test complexe à manipuler ou coûteux est redondant avec les tests habituels (c-à-d il n'apporte aucune valeur ajoutée) alors ce test est inutile[100].

L'utilité clinique d'un nouveau test pronostique ou prédictif est prouvée si l'on observe un impact clinique favorable sur les critères de morbi-mortalité [101] [102].

4. Délibérations pour démontrer l'utilité clinique d'une SG :

L'existence d'incertitude décisionnelle concernant la CTA pour certains profils de cancer du sein (RH+ HER2-) et la préférence des professionnels de santé pour certains référentiels de prescription par rapport à d'autres, font qu'il existe une certaine hétérogénéité dans les prises de décision concernant la CTA [103]. Le recours à une SG permettrait d'optimiser cette décision en ne prescrivant ce traitement que chez les patientes dont le bénéfice serait remarquable en l'omettant chez celles qui en subiraient principalement les effets délétères [104] [105].

Plusieurs comités ont examiné la capacité pronostique des SG. On a noté que **pour les patientes pN0, toutes les SG avaient une précision pronostique statistiquement significative par rapport aux caractéristiques cliniques et pathologiques traditionnels** (CCPT) [50]. On a également noté que pour les patientes N+, les résultats sur la capacité pronostique étaient significatives mais plus variables d'un test à l'autre.

Le groupe d'évaluation externe (EAG) a expliqué qu'il y avait des préoccupations concernant le biais du spectre des patientes dans toutes les études rapportant la capacité pronostique. Cela était dû au fait que dans de nombreuses études, certaines ou toutes les patientes avaient subi une CTA. En outre, la plupart des études excluaient les échantillons de tumeurs avec des tissus insuffisants, et certaines études incluaient des patientes RH négatifs ou HER2 positifs.

Tout de même, on a conclu que malgré le biais potentiel du spectre, les preuves suggèrent que **toutes les SG ont la capacité de prédire le risque de récurrence à distance dans la population incluse dans l'évaluation, ainsi que de prédire le bénéfice d'une éventuelle CTA.** [50]

Il reste impératif de mentionner que **les preuves disponibles actuellement n'étaient pas l'hypothèse selon laquelle les SG seules peuvent prédire le bénéfice de la CTA, et qu'il est important donc de les joindre aux critères cliniques et pathologiques classiques pour une décision optimale**[50].

Le groupe d'experts a suggéré également que le clinicien devrait avoir trois considérations principales au moment de décider une prescription d'une SG[48]:

- premièrement, s'il y a un besoin d'évaluation génomique au premier lieu;
- deuxièmement, lequel des tests disponibles doit être commandé;
- troisièmement, comment les résultats du test doivent être interprétés.

À cet égard, le panel a suggéré qu'à l'heure actuelle, **les tests génomiques devraient être limités aux patientes RO+ , HER2-**, vu que le bénéfice du test a été moins largement étudié dans d'autres groupes de patientes, y compris celles avec des tumeurs triple-négatives, HER2+ et celles N+ avec 4 ganglions ou plus[48].

Un autre concept essentiel est de reconnaître que, étant donné que les tests actuellement disponibles ont été développés et validés à travers différentes populations de patientes et différents antécédents de traitements, ils ne doivent pas être considérés comme interchangeables, et il faut s'attendre à une discordance entre les tests génomiques (par exemple, une patiente présentant un risque élevé selon le score d'un test en opposition d'un risque faible ou intermédiaire selon un autre)[48].

Pour éviter cette situation qui peut induire d'autres incertitudes et ambiguïtés concernant le traitement, **il est fortement recommandé qu'un seul test soit effectué pour chaque échantillon de patiente**[48].

Un autre point général souligné était que la réalisation d'une SG **ne doit pas être ordonnée si le résultat ne change pas le cours du traitement** [48]- par exemple, si la patiente n'envisage en aucune circonstance une CTA, ou lorsqu'elle présente des caractéristiques clinicopathologiques nettement informatifs.

Pour conclure, De l'avis des experts, l'absence de donnée clinique pertinente à ce jour quantifiant concrètement la valeur ajoutée et l'utilité clinique des SG (par rapport aux CCPT) pour optimiser la décision de CTA, reste problématique. De ce fait, **une SG ne devrait pas se substituer aux critères cliniques et pathologiques traditionnels pour décider d'une CTA**[45]. Selon eux, leur valeur prédictive n'a pas été, à ce jour, démontrée par les études prospectives d'impact clinique à disposition.

Avec les trois grands essais TAILORx, MINDACT et RxPonder, **les SG de première génération** (Oncotype Dx et MammaPrint) seraient arrivées selon les experts à un stade final de leur développement en population pN0 et N+ (RxPonder) [45].

Les SG de deuxième génération (Prosigna et Endopredict), quant à elles, restent toujours en attente des résultats pertinents et d'études prospectives d'utilité clinique. Les données disponibles à ce jour ne sont pas suffisantes pour statuer sur leur utilité clinique et leur valeur prédictive.[51]

Table 3	Genomic Testing in Breast Cancer: Clinical Practice Points
	• Genomic testing is generally only indicated in patients with hormone receptor–positive (ER⁺/PgR⁺) and HER2[−] tumors, and those with up to 3 positive nodes.
	• Genomic testing should generally not be performed for patients with hormone receptor–negative disease, > 3 positive nodes, HER2 positivity, or TNBC outside the context of a clinical trial.
	• Genomic testing should generally not be performed in patients for whom the results of the testing will not affect the course of treatment.
	• Importantly, neither ASCO nor NCCN guidelines currently imply the superiority of any one genomic test over another.
	• Discordance between available genomic tests is expected because the different tests were developed and validated across a range of patient populations and treatment backgrounds; performing more than one genomic test on a patient should be avoided, as uncertainties in risk assignment may result.

Abbreviations: ASCO = American Society of Clinical Oncology; ER = estrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple-negative breast cancer.

Tableau IV: Guide pratique des signatures génomiques en cancer du sein[48]

Tableau récapitulatif des conclusions citées ci-dessus concernant le groupe de patientes chez qui une SG peut être indiquée et le groupe qui n'en bénéficie pas et les discordances entre les différentes SG

5. Rapport Coût-efficacité :

Les SG ont la capacité de révolutionner la pratique clinique. Par conséquent, elles ont un impact économique croissant sur les différents systèmes de santé[106]. Les études médico-économiques ne permettent pas de donner une conclusion pertinente sur le résultat coût-efficacité de l'utilisation des SG pour guider la décision d'une CTA adjuvante car les coûts varient selon les études et les pays, avec dans certaines un surcoût et dans d'autres une économie[54].

L'impact sur les résultats de santé se traduit par un gain ou une perte du nombre d'années de vie pondérées par la qualité (quality adjusted life years [QALYS])[54].

Dans une analyse allemande d'impact budgétaire, différentes signatures multigéniques, notamment Oncotype Dx, MammaPrint, Prosigna et EndoPredict ont été comparées[107]. **Oncotype Dx était la seule signature génomique dont on a estimé qu'elle réduisait les coûts par rapport aux soins standards en Allemagne**[108]. Par conséquent, le remboursement d'Oncotype Dx devient de plus en plus facile en pratique clinique.

La rentabilité de l'utilisation de la signature MammaPrint a été analysée au cours de l'essai MINDACT. [109]

Un modèle hybride d'arbre décisionnel-Markov a simulé des stratégies de traitement conformément à la signature MammaPrint avec évaluation clinique contre une évaluation clinique seule, sur un horizon temporel de 10 ans. Les principaux critères de jugement étaient les QALYS, les coûts spécifiques au pays et les ratios coût-efficacité supplémentaires (ICERs) pour six pays: la Belgique, la France, l'Allemagne, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et les États-Unis.[109]

Les stratégies de traitement guidées par la signature MammaPrint ont abouti à plus de QALYS par rapport à l'évaluation clinique seule.

En termes d'économies, les coûts annuelles étaient diminuées dans cinq des six pays par un chiffre de 4.2M Euros en Belgique, 24.7M Euros en France, 45.1M Euros en Allemagne, 12.7M Euros aux Pays-Bas et 244 millions de dollars aux États-Unis.

En revanche, l'augmentation du budget britannique était de 8,4 millions de livres sterling.[109]

L'utilisation donc de la signature MammaPrint pour guider en toute sécurité la désescalade de la CTA chez les patientes RO+ HER2- est rentable par rapport à l'utilisation de l'évaluation clinique seule. Cependant, un suivi à long terme est nécessaire pour faire face aux incertitudes dérivées du modèle.

En ce qui concerne EndoPredict et Prosigna une étude britannique a noté que les ICERs se situaient entre 20 000 £ et 30 000 £ par QALYS gagnée[50]. Cependant, le comité a estimé que ces ICERs étaient très incertains en raison des données cliniques disponibles.

D'une manière générale, le niveau de preuve des études médico-économiques a été jugé faible. Ceci est déduit à partir d'un ensemble de revues internationales réalisées sur le sujet [57] [110].

Ceci dit, pour avoir des résultats plus concluants, les études devraient :

- utiliser des données détaillées avec un recul temporel suffisant pour réaliser des extrapolations de survie crédibles

- être menées de manière conjointe aux études cliniques (en se basant sur un recueil prospectif des données de consommation de ressources et des données de qualité de vie) pour que les conclusions soient robustes
- s'appuyer sur une mesure précise des coûts et des tarifs de remboursement, avec une actualisation au regard de l'évolution des tarifs pratiqués.

À noter que l'intérêt des études coût/efficacité prend sa valeur lorsqu'un niveau de preuve élevé des valeurs pronostique et/ou prédictive du test génomique est atteint[54].

Test	Cost	Comments
Oncotype DX	£2,580	Tests carried out in Genomic Health laboratory in US. Cost includes sample handling and customer service. A commercial-in-confidence discounted test cost was used in the model.
Prosigna	£1,970	Based on doing the test in an NHS laboratory, which includes the laboratory costs (£240), the Prosigna kit (£1,650) and the nCounter System (£194,600) and is based on 2,500 samples per lifetime of the nCounter system).
EndoPredict	£1,500	Tests carried out in Myriad's laboratory in Munich.
IHC4	£203	The cost was based on 2014 prices. The total cost of the test (£198) was uplifted using the HCHS indices to current prices.
MammaPrint	£2,326	Converted from Euros to UK pounds sterling, assuming an exchange rate of 1 British pound to 1.15 Euros.
Abbreviations: HCHS, hospital and community health services		

Tableau V: Prix des différentes signatures génomiques en Angleterre[50]

- Oncotype Dx coûte 2580 Livres Sterling uniquement pour la prise en charge de l'échantillon et les services Clients. Le test est réalisé aux États-unis au laboratoire Genomic Health Laboratory
- Prosigna coûte 1970 Livres Sterling qui inclut les coûts du laboratoire, le kit Prosigna et le système nCounter
- EndoPredict est réalisé au Laboratoire Myriad à Munich et coûte 1500 Livres Sterling
- MammaPrint coûte 2326 Livres Sterling (prix basé à partir du coût en Euros)

6. Pratique actuelle au Maroc :

La SG n'est pas encore ancrée dans les procédures dictées par les protocoles officiels émanant des sociétés savantes Marocaines.

Le Maroc n'adopte actuellement que l'Oncotype Dx , qui coûte environ 40 000 dirhams, et n'est pas remboursée par toutes les assurances.

Les cliniques d'oncologie qui pratiquent ce test travaillent à travers des intermédiaires avec la firme Californienne en leur envoyant l'échantillon, pour recevoir le résultat quelques jours après.[111]

7. Perspectives :

Le cancer du sein n'est pas une maladie mais un ensemble de plusieurs maladies biologiquement différentes. Il existe des différences moléculaires à grande échelle entre les cancers RH+ et RH- qui vont bien au-delà de la présence ou de l'absence des récepteurs hormonaux. Les cancers amplifiés par HER2 ont également une signature d'expression génique très distincte.

Les technologies « microarray » peuvent mesurer l'expression d'un grand nombre de gènes simultanément, qui peuvent définir de nouvelles classes moléculaires d'une manière plus précise que les marqueurs conventionnels à un seul gène.

Cependant, avec les nouvelles technologies, de nouveaux défis se posent également. La reproductibilité intra et inter laboratoire des résultats doit être déterminée et la standardisation de la méthodologie doit être établie. Le défi le plus difficile serait de créer une infrastructure clinique rationalisée pour la découverte et la validation des marqueurs moléculaires.

Le deuxième défi rencontré actuellement est la combinaison des informations moléculaires et cliniques afin de prédire le devenir des patientes et le bénéfice de certains schémas thérapeutiques.

D'autant plus, nous manquons de tests moléculaires prédictifs pour déterminer, chez les patientes HER2 positives, celles qui vont bien répondre aux traitements classiques ou ciblés.[84]

Il est tout aussi important de réaliser que la recherche pharmaco-génomique génère une grande base de données moléculaires sur le cancer du sein. Ces données peuvent avoir un impact important sur le futur processus de découverte de médicaments et de biomarqueurs surtout.

En conclusion, les profils génomiques constituent des outils très puissants qui peuvent disséquer la complexité biologique du cancer du sein. De ce fait, ils permettraient une meilleure appréciation de l'agressivité tumorale et, pour beaucoup de patientes, d'éviter une CTA inutile et ainsi de faire des économies de santé. **On peut alors espérer un accès plus large des patientes à ces tests moléculaires dans le but d'une désescalade thérapeutique.**

Conclusion



En plus des facteurs clinico-pathologiques classiques, tels que la taille et le grade de la tumeur, la positivité des récepteurs hormonaux, le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), et l'état des ganglions lymphatiques, plusieurs tests génomiques sont désormais disponibles aujourd'hui pour aider à éclairer les décisions de traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce.

Les tests génomiques peuvent fournir des informations pronostiques importantes (risque de récurrence) et, dans certains cas, prédictives (bénéfice de la chimiothérapie), qui peuvent être utilisées pour aider à guider les décisions de traitement du cancer du sein. Les tests disponibles diffèrent dans les types d'informations qu'ils fournissent, ainsi que dans les populations de patientes et les essais cliniques qui ont été menés pour les valider.

Bien que ces tests améliorent notre compréhension du cancer du sein et aident à individualiser les décisions de traitement, les cliniciens sont confrontés à des défis lorsqu'ils décident de la signature génomique la plus appropriée à adopter et des avantages de l'une par rapport à une autre. C'est pour cette raison qu'il est indispensable de les joindre aux critères cliniques et pathologiques classiques lors de la prise de décision, afin de garantir la meilleure stratégie thérapeutique pour la patiente.

Pour finir, on espère étendre dans l'avenir cette signature génomique à une population plus large pour une prestation de soins et une prise en charge plus précise en cancérologie gynécologique.

Résumés



Résumé

Titre : Tests génomiques dans le cancer du sein: Enjeux et perspectives d'avenir

Auteur: Soukaina Belhaj

Mots clés: Cancer du sein-oncogénétique-signature génomique-oncotype Dx

Le cancer du sein représente un réel défi pour la santé publique, d'une part par l'augmentation de son incidence, et d'autre part par le caractère lourd et hétérogène de son traitement.

La chimiothérapie constitue l'une des stratégies thérapeutiques les plus utilisées dans ce sens, sauf que dans quelques situations de cancer mammaire de stade précoce et à faible risque métastatique, son impact sur la survie globale et la survie sans métastases n'est pas réellement démontré.

Ainsi, le développement de la biologie moléculaire et l'avènement de la signature génomique ont pu établir de nouveaux outils qui permettent de classer les patientes en différents groupes de risque : haut, intermédiaire et faible.

Il s'agit de tests génomiques, destinés à une population spécifique de patientes avec un cancer du sein de stade précoce, infiltrant et localisé, opérable d'emblée, avec un envahissement ganglionnaire nul ou limité à trois ganglions, récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, et dont la décision du choix thérapeutique était auparavant hétérogène et relative au protocole adopté par l'établissement de santé.

Ces tests fournissent des informations pronostiques importantes (risque de récurrence) et, dans certains cas, prédictives aussi (bénéfice de la chimiothérapie), à travers des scores, qui sont utilisés pour aider à guider les décisions de traitement.

Ce travail a étudié essentiellement les tests suivants : Oncotype Dx, MammaPrint, EndoPredict et Prosigna.

Ces signatures génomiques ont démontré leur pertinence dans différents essais cliniques. Mais, plusieurs limitations ont aussi été notées. C'est pour cette raison qu'il est indispensable de les joindre aux critères clinico-pathologiques classiques lors de la prise de décision, afin de garantir le meilleur résultat pour la patiente.

On espère étendre dans l'avenir cette signature génomique à une population plus large pour une prestation de soins et une prise en charge plus précise en cancérologie gynécologique.

Abstract

Title: Genomic tests in Breast cancer: stakes and future prospects

Author: Soukaina Belhaj

Key words: Breast cancer-oncogenetics-genomic signature-Oncotype Dx

Breast cancer represents a real challenge for public health, on one hand by the increase in its incidence in recent years and on the other hand by the heavy and heterogeneous character of its treatment.

Chemotherapy is one of the most used therapeutic strategies in this sense, except that in some situations of early stage breast cancer with low metastatic risk, its impact on overall survival and survival without metastasis is not really demonstrated.

Therefore, the development of molecular biology and the advent of the genomic signature have made it possible to establish new tools that make it possible to classify patients into different risk groups: high, intermediate and low.

These genomic tests are intended for a specific population of patients with early-stage, infiltrating and localized breast cancer, operable from the outset, with no or limited lymph node invasion, hormone receptor-positive and HER2-negative, and for whom the decision on the choice of treatment was previously heterogeneous and related to the protocol adopted by the health care institution.

These tests can provide important prognostic information (risk of recurrence) and, in some cases, predictive information (benefit of chemotherapy) through scores, which are used to help guide treatment decisions.

This work primarily studied the following tests: Oncotype Dx, MammaPrint, EndoPredict and Prosigna.

These genomic signatures have demonstrated their relevance in various clinical trials. However, several limitations have also been noted. For this reason, it is essential to join them to the classic clinicopathological criteria when making a decision, in order to guarantee the best result for the patient.

We hope that this genomic signature can extend in the future to a larger population for more precise care and management in gynecological oncology.

ملخص

العنوان: الاختبارات الجينية في سرطان الثدي: رهانات و آفاق المستقبل

الكاتبة: سكينة بلحاج

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي - علم الوراثة والأورام - التوقيعات الجينية - أونكوتيب Dx

يمثل سرطان الثدي تحديا حقيقيا للصحة العامة، من ناحية الزيادة في حدوثه خلال السنوات الأخيرة، ومن ناحية الطبيعة الثقيلة و المتباينة في أنواع علاجه.

يعد العلاج الكيميائي أحد أكثر الاستراتيجيات العلاجية المستخدمة في هذا الاتجاه، غير أنه في بعض الحالات من سرطان الثدي المبكر و ذو الاحتمال الضعيف للانتشار، فهو لم يثبت تأثيره الفعلي في أمد البقاء على قيد الحياة الإجمالي أو بدون مرض.

ممكن تطوير البيولوجيا الجزيئية ومخبرة التوقيع الجيني من إنشاء أدوات جديدة تصنف المرضى في مجموعات مختلفة من المخاطر: عالية، متوسطة وضعيفة.

هذه الاختبارات الجينية مخصصة لفئة معينة من المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي في مراحله الأولى الممركز في الثدي فقط مع قابليته للجراحة، بدون انتشار في الغدد اللمفاوية أو مع انتشار محدود في ثلاث غدد، مع وجود المستقبلات الهرمونية و انعدام HER2 حيث كان قرار اختيار العلاج الأنجع سابقا متباين و متعلق أساسا بالبروتوكول الذي تعتمد منه المنشأة الصحية.

يمكن أن توفر هذه الاختبارات معلومات مهمة متعلقة بالتنبؤ بخطر العودة أو الانتشار الثانوي للسرطان، كما يمكنها أيضا تنبؤ ربح العلاج الكيميائي في بعض الحالات من خلال الدرجات التي تستخدم للمساعدة في توجيه قرارات العلاج. ركز هذا العمل على الاختبارات التالية.

Oncotype Dx, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna

أظهرت هذه التوقيعات الجينية أهميتها في التجارب السريرية المختلفة. لكن عدة قيود قد لوحظت أيضا. لهذا السبب من الضروري إرفاقها مع المعايير السريرية و المختبرية للأنسجة عند اتخاذ القرارات، من أجل ضمان أفضل نتيجة للمريض.

نأمل في توسيع هذا التوقيع الجيني ليشمل عددا أكبر من السكان في المستقبل من أجل رعاية و إدارة أكثر دقة في علم الأورام النسائية.

Annexes



Annexe 1

Classification TNM du cancer du sein

Classification de la tumeur primitive (T)

TX : Tumeur ne pouvant être appréciée par défaut de renseignement

T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : Carcinome *in situ* (CCIS ou CLIS ou Paget du mamelon sans tumeur décelable)

T1 : Tumeur < à 2 cm

T1mic : Micro-invasion < 1 mm

T1a : Invasion > 1 mm et < 5 mm

T1b : Invasion > 5 mm et < 1 cm

T1c : Invasion > 1 cm et 2 cm

T2 : Tumeur > à 2 cm et < à 5 cm

T3 : Tumeur > à 5 cm

T4 : Tumeur, de toute taille, avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b).

T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T4b : OEdème ou ulcération de la peau ou nodule de perméation

T4c : 4a + 4b.

T4d : Carcinome inflammatoire

Classification des adénopathies (N)

NX : Évaluation ganglionnaire impossible

N0 : Absence de ganglion lymphatique régional suspect

N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects qui restent mobiles

N2 :

N2a : Ganglions axillaires homolatéraux suspects, fixés entre eux ou à d'autres structures

N2b: Ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, sans ganglion axillaire suspect

N3 :

N3a : Ganglions suspects axillaires et sous-claviculaires homolatéraux

N3b : Ganglions mammaires internes homolatéraux suspects et ganglions axillaires suspects

N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Classification des métastases à distance (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

Stades de la maladie

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade I : T1N0M0

Stade IIA : T0N1M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0

Stade IIB : T2N1M0 T3 N0 M0

Stade IIIA : T0N2M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0

Stade IIIB : T4N0M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0

Stade IIIC : tout T N3 M0

Stade IV : tout T tout N M1

Annexe 2

Grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR)

(Modifié selon Elston et Ellis)

Différenciation tubulo-glandulaire

Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)

- > 75% : tumeur bien différenciée : **1**
- 10-75% : tumeur moyennement différenciée : **2**
- < 10% : tumeur peu différenciée : **3**

Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie

Apprécié sur la population tumorale prédominante

- Noyaux petits, réguliers, uniformes : **1**
- Pléomorphisme modéré : **2**
- Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : **3**

Nombre de mitoses

À compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)

- 1 sur quelques champs : **1**
- 2-3 sur la majorité des champs : **2**
- > 2-3 sur la majorité des champs : **3**

Score total par addition des 3 paramètres

- 3-4-5 : **Grade I**
- 6-7 : **Grade II**
- 8-9 : **Grade III**

Annexe 3

Classification ACR

ACR 1 : il n'y a rien à signaler, les seins sont symétriques, il n'y a ni masse, ni distorsion architecturale, ni calcification suspecte.

ACR 2 : les anomalies décelées sont typiquement bénignes : fibroadénome calcifiés, calcifications sécrétoires multiples, lésions de tonalité grasseuse telles que le kyste huileux et le lipome, ou de tonalité mixte telles que la galactocèle, l'hamartome et les ganglions intramammaires. Il n'y a pas lieu de pousser plus loin les investigations quand le diagnostic est formel.

ACR 3 : bénignité est hautement probable; un contrôle mammographique à court terme peut être suggéré (des modifications futures sont probables).

ACR 4 : sont probablement malignes, elles n'ont pas les caractères typiques d'un cancer du sein mais leur aspect fait prescrire un examen cytologique ou tissulaire.

ACR 5 : l'image anormale à un aspect malin et la lésion est quasi certainement un cancer.

Annexe 4

Tableau récapitulatif de la comparaison entre les signatures génomiques en termes de fabricant, Gènes identifiés, méthode du test, laboratoire central, classification, applicabilité clinique, pronostic à 5 ans (récidive tardive), valeur prédictive de CTA et valeur prédictive de l'HTA, sous-typage moléculaire, études cliniques réalisées et guides de recommandation pour CTA.

OncoPrint™		Manufacture®	EndoPrint™ (EP)	Prosigna® (PAM50, P06)	Endo Cancer Index®
Manufacturer	Genomic Health	Agilent/Inv	Myriad Genetics	NanoString Technologies	BioRad/Idex
Genes	21 genes (16 tumor-related + 5 reference genes)	70 genes	12 genes (EP) (6 cancer-related + 4 reference genes)	50 genes (+5 reference genes)	7 genes (HOMER, MLHER, ERBB + 5 genes)
Test method	RT-PCR	RT-PCR or RNA microarray	RT-PCR	RT-PCR (COMET)	RT-PCR
Control lab	Yes	Yes	No	No	Yes
Type of tissue	FFPE	FFPE or fresh tissue	FFPE	FFPE	FFPE
Classification	RS 0-100: Low risk (0-30) Intermediate risk (31-55) High risk (>55 in women aged <50 years, >55 and high clinical risk or >2L independently of the clinical risk) [38, 42]	Manufacture Index: Low risk High risk	EP molecular score 0-15: Low risk (<5) High risk (>5) EP risk score (with tumor size and model status) Low risk (<3.3) High risk (>3.3)	RS 0-100: Low risk (<40) Intermediate risk (41-60) High risk (61-100)	Molecular grade index 1-10: Low risk (<5) Intermediate risk (5-6.3) High risk (>6.3)
Clinical applicability	Prognostic, endocrine-treated, HR+, HER2-, N-+	Prognostic, age <70 years, HR+, HER2-, N-+	Prognostic, endocrine-treated, (pre-) postmenopausal, HR+, HER2-, N-+	Prognostic, endocrine-treated, postmenopausal, HR+, HER2-, N-+	Prognostic, endocrine-treated, HR+, HER2-, N-+
Prognosis after 5 years (late recurrence)	Yes	Not separately shown	Yes	Yes	Yes
Predictive value (chemotherapy)	Yes	Yes	No	No	No
Predictive value (endocrine therapy)	Yes	No	No	Yes	Yes (extended endocrine therapy)
Molecular subtyping	No	Yes (OncoPrint®)	No	Yes	No
Clinical studies	NSABP B14 NSABP B20 SWOG 8814 TREATAC (retrospective) TAILORx W5G-HRB (prospective) P06ender W5G-ADAPT (prospective, ongoing)	TRANSBIG (retrospective) MASTERMINDACT (prospective)	CECAME 9906 ABCSG6 ABCSG3 (retrospective)	ABCOR ATAC (retrospective)	TREATAC, Stockholm trials (retrospective)
Guideline recommendations (chemotherapy)	NOCN (1 for N0, 1A for N+) ASCO (N0, strong) NICE St. Gallen/ESMO XPOG AGO + (adj.)	NOCN (1 for N0 and 1-3 N+) ASCO (N0 strong, 1-3 N+ moderate) St. Gallen ESMO AGO + (adj.)	NOCN (2A for N0 and 1-3 N+) ASCO (N0, strong) NICE St. Gallen ESMO AGO + (adj.)	NOCN (2A for N0 and 1-3 N+) ASCO (N0, strong) NICE St. Gallen ESMO AGO + (adj.)	NOCN (2A) ASCO (N0, moderate) AGO + (NACT)

Bibliographie



- [1] « Survie au cancer du sein à Rabat (Maroc) 2005-2008 Survival rate for breast cancer in Rabat (Morocco) 2005-2008 Nada Bennani Mechita^{1,&}, Mohammed Adnane Tazi², Abdelouahed Er-Raki², Mustapha Mrabet^{1,3}, Asma Saadi¹, Nouredine Benjaafar², Rachid Razine¹ ¹Laboratoire de Santé Publique, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc, ²Registre des Cancers de Rabat/Institut National d'Oncologie, Rabat, Maroc, ³Laboratoire d'Hygiène du Milieu, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc ».
- [2] « REGISTRE DES CANCERS — de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 - 2012 — Édition 2016 ».
- [3] « Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005-2006-2007. Maroc: Association Lallasalma de lutte contre le cancer. Rapport publié en 2012. 2012. Google Scholar ».
- [4] « Registre_Cancer_Rabat_2009-2012.pdf ».
- [5] « Organisation mondiale de la Santé - profils des pays pour le cancer, 2014 ».
- [6] « GUIDE DE DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS DU SEIN ET DU COL DE L'UTÉRUS EDITION 2011 ».
- [7] « Breast cancer: news in diagnosis and treatment Afonso Celso Pinto Nazário¹, Gil Facina², José Roberto Filassi³ ».

- [8] « Masse spiculée avec microcalcifications du sein gauche ». <https://www.info-radiologie.ch/masse-spiculee-microcalcifications-sein.php> (consulté le avr. 07, 2021).
- [9] « THÈSE pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée par Marine GEFFROY le 28 octobre 2010
TRAITEMENT CHIRURGICAL DES RECIDIVES MAMMAIRES
APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR INITIAL DU CANCER
DU SEIN Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur ? »
- [10] « Cancer du sein ». <http://www.dr-karazaitri-ma.com/pages/examens-complementaires/echographie-mamaire/echographie-mammaire-et-cancer-du-sein-1.html> (consulté le avr. 07, 2021).
- [11] « InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Maladie - Les tumeurs malignes ». <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/maladie/les-tumeurs-malignes.html/> (consulté le avr. 06, 2021).
- [12] « BERG J.W. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma, Cancer, 1955, vol. 8, n° 4, 776-778. ».
- [13] « InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Maladie - Les tumeurs malignes ». <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/maladie/les-tumeurs-malignes.html/> (consulté le avr. 06, 2021).

- [14] « InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - La stadification ». <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/> (consulté le avr. 06, 2021).
- [15] « Item 309 (ex item 159) – Tumeurs du sein Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013 1 ».
- [16] « CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE INTERNATIONALE DES TUMEURS TYPES HISTOLOGIQUES DES TUMEURS DU SEIN DEUXIÈME ÉDITION ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ GENÈVE 1981 ».
- [17] « Hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ : description, corrélations radio-histologiques et conduite à tenir Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ: Description, radio-histologic correlations and management Author links open overlay panel Françoise Beltjens ».
- [18] « Carcinome canalaire infiltrant grade 1 de SBR ». <https://www.info-radiologie.ch/carcinome-canalaire-infiltrant-grade-1.php> (consulté le avr. 06, 2021).
- [19] « Figure 2. Carcinome lobulaire infiltrant de l'union des quadrants... », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Carcinome-lobulaire-infiltrant-de-lunion-des-quadrants-externes-du-sein-G-La_fig2_257699533 (consulté le avr. 06, 2021).

- [20] « Figure 2. Carcinome mucineux : a : aspect échographique de masse ovale... », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Carcinome-mucineux-a-aspect-echographique-de-masse-ovale-de-contour-circonscrit-b_fig1_281490201 (consulté le avr. 06, 2021).
- [21] « Carcinome papillaire intrakystique du sein : une tumeur rare chez l'homme Intracystic papillary carcinoma of the breast: A rare tumor in man Author links open overlay panel Radouan Taha Rachida Latib Laila Jroundi Ilham Chami Mohamed Najib Boujida ».
- [22] « Carcinome adénoïde kystique du sein : à propos d'un cas et revue de la littérature Adenoid cystic carcinoma of the breast: Case report Author links open overlay panel Nabila Sellal Houssam Haddad Zineb Bouchbika Nadia Benchakroun Hassan Jouhadi Nezha Tawfiq Souha Sahraoui Abdellatif Benider ».
- [23] « Analyse du statut des récepteurs hormonaux - Société canadienne du can », *www.cancer.ca*. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/hormone-receptor-status-test/?region=nb> (consulté le avr. 06, 2021).
- [24] « Récepteurs hormonaux et HER2 ». <http://www.depistagesein.ca/recepteurs-hormonaux-et-her2/#.YGyaGh9KjIV> (consulté le avr. 06, 2021).
- [25] « Les sous-types moléculaires des cancers du sein Molecular subtypes of breast cancer IP M.C. Mathieu * ».

- [26] « HALSTED W.S. The results of operations for cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from 1889 to 1894, Ann Surg, 1894, vol. 497. ».
- [27] « FISHER B., FISHER E.R. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination, Surg Gynecol Obstet, 1966, vol. 122, n° 4, 791-798. ».
- [28] « FISHER B., JEONG J.H., ANDERSON S., BRYANT J., FISHER E.R., WOLMARK N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation, N Engl J Med, 2002, vol. 347, n° 8, 567-575. ».
- [29] « FISHER B., REDMOND C., FISHER E.R., BAUER M., WOLMARK N., WICKERHAM D.L., DEUTSCH M., MONTAGUE E., MARGOLESE R., FOSTER R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation, N Engl J Med, 1985, vol. 312, n° 11, 674-681 ».
- [30] « BERSTOCK D.A., HOUGHTON J., HAYBITTLE J., BAUM M. The role of radiotherapy following total mastectomy for patients with early breast cancer, World J Surg, 1985, vol. 9, n° 5, 667-670. ».
- [31] « HOST H., BRENNHOVD I.O. The effect of post-operative radiotherapy in breast cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1977, vol. 2, n° 11-12, 1061-1067. ».
- [32] « Brève histoire du cancer du sein | Ligue contre le cancer ». https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26490_breve-histoire-du-cancer-du-sein (consulté le avr. 07, 2021).

- [33] « RÉFÉRENTIELS DE L'AP-HP Référentiel cancers du sein Mars 2016 ».
- [34] « MADDEN J.L., KANDALAFT S., BOURQUE R. Modified radical mastectomy, Ann Surg, 1972, vol. 175, 624-627. ».
- [35] « GARNIER J.M., HAMY A., CLASSE J.M., LABORDE O., SAGOT P., LOPES P., BOOG G., DRIANNO J.C., GUILLARD Y. [A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding], J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1993, vol. 22, n° 3, 237-242. ».
- [36] « LES TRAITEMENTS DES CANCERS DU SEIN GUIDES PATIENTS OCTOBRE 2013 2 L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France. »
- [37] « EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, Lancet, 2005, vol. 365, n° 9472, 1687-1717. ».
- [38] « BERGERAT J.P. Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein : reste-t-il des indications aux anti-oestrogènes de type tamoxifène ?, Presse Med, 2007, vol. 36, 333-340. ».

- [39] « JOENSUU H., BONO P., KATAJA V. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatment of breast cancer : final results of the FinHer Trial, *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, 5685-5692. ».
- [40] « SMITH I., PROCTER M., GELBER R.D., GUILLAUME S., FEYEREISLOVA A., DOWSETT M., GOLDBIRSCH A., UNTCH M., MARIANI G., BASELGA J., KAUFMANN M., CAMERON D., BELL R., BERGH J., COLEMAN R., WARDLEY A., HARBECK N., LOPEZ R.I., MALLMANN P., GELMON K., WILCKEN N., WIST E., SANCHEZ ROVIRA P., PICCART-GEBHART M.J. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial, *Lancet*, 2007, vol. 369, n° 9555, 29-36. ».
- [41] « Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of longterm outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44. ».
- [42] « Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 2015;24 Suppl 2:S149-53. ».
- [43] « InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Traitements - La chimiothérapie ». <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chimiotherapie.html/> (consulté le mars 22, 2021).

- [44] « CANCERS DU SEIN /Du diagnostic au suivi MARS 2016 L’Institut national du cancer est l’agence d’expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France. »
- [45] « Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce HAS ».
- [46] « European School of Oncology and Breast, European Society for Medical Oncology, Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014;25(10):1871-88. ».
- [47] « Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d’une politique de santé en Belgique Marina Puddu, Jean Tafforeau ».
- [48] « Case-Based Review and Clinical Guidance on the Use of Genomic Assays for Early-Stage Breast Cancer: Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG) Muaiad Kittaneh,1 Sunil Badve,2 Humberto Caldera,3 Robert Coleman,4 Matthew P. Goetz,5 Reshma Mahtani,6 Eleftherios Mamounas,7 Kevin Kalinsky,8 Elyse Lower,9 Mark Pegram,10 Michael F. Press,11 Hope S. Rugo,12 Lee Schwartzberg,13 Tiffany Traina,14 Charles Vogel15 ».
- [49] « Genomic approaches in the management and treatment of breast cancer JC Chang*,1, SG Hilsenbeck1 and SAW Fuqua1 1Breast Center, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030, USA ».

- [50] « NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE DIAGNOSTICS ASSESSMENT PROGRAMME Diagnostics consultation document Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer ».
- [51] « INESSS_EndoPredict-et-Prosigna_vs_Oncotype.pdf ».
- [52] « Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche HJr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst 1996;88:1456–66. ».
- [53] « Reco_UPA-PAI-1_ONCOTYPE-DXtm_MAMMAPRINT_Valeurs_pronostique _predictive_cancer_sein _Rapport_integral_2013_V2.pdf ».
- [54] « uPA/PAI-1,OncotypeDXTM,MammaPrint®.Valeurs pronostique etprédictivepouruneutilitécliniquedans la priseenchargeducancerdusein ElisabethLuporsi,Jean-PierreBellocq,JérômeBarriere,JuliaBonastre, Jérôme Chetritt,Anne-GaëlleLeCorroller,PatriciadeCremoux,Frederic Fina, Anne-SophieGauchez,Pierre-JeanLamy,etal. »
- [55] « Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recur- rence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004;351: 2817–26. ».
- [56] « Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol. 2013; 31:2783–90. [PubMed: 23816962] ».

- [57] « Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10:1–57. ».
- [58] « Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, Haddow JE, Piper M, Calonge N, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med* 2009;11:3–14. ».
- [59] « AGO Breast Committee. Prognostic and predictive factors. Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer; 2012 [online] Available: URL: [http:// www.ago-online.de](http://www.ago-online.de). ».
- [60] « Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31:2783-90. ».
- [61] « Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010;28:1677–83. ».

- [62] « Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, P.M. Ravdin, M.M. Keane, H.L. Gomez Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr. »
- [63] « RxPONDER Study Results Demonstrate that the Oncotype DX® Test Can Now Spare Chemotherapy Use in the Majority of Women with Node-positive Early-stage Breast Cancer • First results from the independent SWOG Cancer Research Network-led Phase III study to be presented at the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium • RxPONDER results from over 5,000 women likely to transform the treatment of node-positive breast cancer, as the TAILORx study did in node-negative disease ».
- [64] « van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415(6871): 530–536. ».
- [65] « van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999–2009. ».

- [66] « Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183–92. ».
- [67] « Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, van d V, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:655–61. ».
- [68] « Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wessel- ing J, van de Vijver MJ, Rutgers EJ, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:551–8. ».
- [69] « Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al, MINDACT Investigators. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:717-29. ».
- [70] « Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108:djw149. ».
- [71] « Filipits M, Dubsky P, Rudas M, et al. Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER-positive, HER2-negative breast cancer with a maximum follow-up of 16 years. Poster presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium December 7, 2018. ».

- [72] « The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER β /HER2_ breast cancer patients P Dubskey*,1, J C Brase2, R Jakesz1, M Rudas3, C F Singer4, R Greil5, O Dietze6, I Luisser7, E Klug8, R Sedivy9, M Bachner10, D Mayr11, M Schmidt12, M C Gehrman13, C Petry2, K E Weber2, K Fisch2, R Kronenwett2, M Gnant1 and M Filipits14 on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) ».
- [73] « Schmid M, Jakesz R, Samonigg H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Seifert M, Haider K, Taucher S, Mlineritsch B, Steindorfer P, Kwasny W, Stierer M, Tausch C, Fridrik M, Wette V, Steger G, Hausmaninger H (2003) Randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus aminoglutethimide as adjuvant treatment in postmenopausal breast cancer patients with hormone receptor-positive disease: Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6. J Clin Oncol 21(6): 984–990. ».
- [74] « Dubskey P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer C, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman M, Petry C, Weber K, Kronenwett R, Brase J, Gnant M. (ABCSG). (2012a) EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2_negative early breast cancer. Ann Oncol 24: 640–647. ».
- [75] « Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, Chu PW, Yau C, Ozanne E, Chung RE, Tandon VJ, Park JW, Baehner FL, Kreps S, Tutt AN, Gillett CE, Benz CC (2011) Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 129(2): 607–616. ».

- [76] « Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, Redmond CK (2011) Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol* 29(17): 2301–2304. ».
- [77] « Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z, Quackenbush JF, Stijleman IJ, Palazzo J, Marron JS, Nobel AB, Mardis E, Nielsen TO, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS (2009) Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 27(8): 1160–1167. ».
- [78] « Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, Davies SR, Snider J, Stijleman IJ, Reed J, Cheang MC, Mardis ER, Perou CM, Bernard PS, Ellis MJ (2010) A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifentreated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 16(21): 5222–5232. ».
- [79] « Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014; 25:339–45. [PubMed: 24347518] ».
- [80] « Genomic Testing in the Management of Early-Stage Breast Cancer Sima Ehsani, MD and University of Arizona Cancer Center, Tucson, AZ Kari Braun Wisinski, MD University of Wisconsin Carbone Cancer Center and School of Medicine and Public Health, Madison, WI (Dr. Wisinski) ».

- [81] « Kreunin P, Urquidi V, Lubman DM, Goodison S: Identification of metastasis-associated proteins in a human tumor metastasis model using the mass-mapping technique. *Proteomics* 4: 2754– 2765 (2004). ».
- [82] « Genomic signatures of breast cancer metastasis V. Urquidi a S. Goodison b Departments of a Medicine and b Surgery, University of Florida, Jacksonville, FL (USA) Manuscript received 16 August 2006; accepted in revised form for publication by L. Cannizzaro, 28 September 2006 ».
- [83] « Doniger SW, Salomonis N, Dahlquist KD, Vranizan K, Lawlor SC, Conklin BR: Mappfinder: Using gene ontology and genmapp to create a global gene-expression profile from microarray data. *Genome Biol* 4:R7 (2003). ».
- [84] « Les signatures moléculaires dans le cancer du sein : le point de vue du pathologiste Molecular signatures of breast cancer: the pathologist's point of view F. Penault-Llorca* ».
- [85] « O'Connor SM, Beriwal S, Dabbs DJ, Bhargava R. Concordance between semiquantitative immunohistochemical assay and oncotype DX RT-PCR assay for estrogen and progester- one receptors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:268–72. ».
- [86] « Sun B, Zhang F, Wu SK, Guo X, Zhang LL, Jiang ZF, et al. Gene expression profiling for breast cancer prognosis in Chinese populations. *Breast* 2011;17:172–9. ».

- [87] « Flanagan MB, Dabbs DJ, Brufsky AM, Beriwal S, Bhargava R. Histopathologic variables predict Oncotype DX recurrence score. *Mod Pathol* 2008;21:1255–61. ».
- [88] « Williams DJ, Cohen C, Darrow M, Page AJ, Chastain B, Adams AL. Proliferation (Ki- 67 and phosphohistone H3) and oncotype DX recurrence score in estrogen receptor- positive breast cancer. *Appl Immunohisto- chem Mol Morphol* 2011;19:431–6. ».
- [89] « Ferrante di Ruffano L, Dinnes J, Taylor-Phillips S, Davenport C, Hyde C, Deeks JJ. Research waste in diagnostic trials: a methods review evaluating the reporting of test-treatment interventions. *BMC medical research methodology* 2017;17(1):32. ».
- [90] « European Network for Health Technology Assesment. Endpoints used for relative effectiveness assessment: clinical endpoints : EUnetHTA; 2015. ».
- [91] « Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):395-400. ».
- [92] « Penault-Llorca F, Coeffic D, Delozier T, Dohollou N, Freyer G, Gligorov J, et al. Le cancer du sein sans envahissement ganglionnaire. Au-delà des consensus internationaux : une approche pragmatique. *Bull Cancer* 2011;98(7):807-25. ».
- [93] « Zingarello A, Mazouni C, Rivera S, Mokdad-Adi M, Pistilli B. Prognostic assessment and systemic treatments of invasive local relapses of hormone receptor-positive breast cancer. *Breast* 2017;35:162-8. ».

- [94] « Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2127- 32. ».
- [95] « Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry clinical trial endpoints the approval of cancer drugs and biologics. Rockville: FDA; 2007. ».
- [96] « European Society for Medical Oncology, Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMOMCBS). *Ann Oncol* 2015;26(8):1547-73. ».
- [97] « European Network for Health Technology Assessment. Endpoints used for relative effectiveness assessment: clinical endpoints : EUnetHTA; 2015. ».
- [98] « Moons KG, de Groot JA, Linnet K, Reitsma JB, Bossuyt PM. Quantifying the added value of a diagnostic test or marker. *Clin Chem* 2012;58(10):1408-17. ».
- [99] « Gleiss A, Zeillinger R, Braicu EI, Trillsch F, Vergote I, Schemper M. Statistical controversies in clinical research: the importance of importance. *Ann Oncol* 2016;27(7):1185- 9. ».

- [100] « American Society of Clinical Oncology, Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50. ».
- [101] « Bossuyt PM, Reitsma JB, Linnet K, Moons KG. Beyond diagnostic accuracy: the clinical utility of diagnostic tests. *Clin Chem* 2012;58(12):1636-43. ».
- [102] « Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med* 2013;10(2):e1001381. ».
- [103] « Fekih M, Petit T, Zarca D, Guinebretière JM, André F, Pierga JY, et al. Utilisation de référentiels et hétérogénéité décisionnelle des indications de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux, HER2-négatifs: résultats d'un sondage national en France. *Bull Cancer* 2014;101(10):918-24. ».
- [104] « Bossuyt PM, Parvin T. Evaluating biomarkers for guiding treatment decisions. *EJIFCC* 2015;26(1):63-70. ».
- [105] « Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* 2017;87:4-13. ».
- [106] « Katz G, Romano O, Foa C, Vataire AL, Chantelard JV, Hervé R, et al. Economic Impact of Gene Expression Profiling in Patients with Early-Stage Breast Cancer in France. *PLoS One*. 2015 Jun; 10(6):e0128880. ».

- [107] « Genomic Signatures in Luminal Breast Cancer Julian Puppe Tabea Seifert Christian Eichler Henryk Pilch Peter Mallmann Wolfram Malter Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany ».
- [108] « Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al.; OPTIMA TMG. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Apr; 108(9):djw050. ».
- [109] « Cost-effectiveness analysis of the 70-gene signature compared with clinical assessment in breast cancer based on a randomised controlled trial Valesca P. Rete`l a,b, \*,1 , Danalyn Byng a,b,1 , Sabine C. Linn c,d,e , Katarzyna Jo`_zwiak a,k , Hendrik Koffijberg b , Emiel J. Rutgers f , Fatima Cardoso g , Martine J. Piccart h , Coralie Poncet i , Laura J. van't Veer j , Wim H. van Harten a,b ».
- [110] « Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. ScHARR Univer- sity of Sheffield; 2011 [online] Available: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13283/57998/57998.pdf>. ».
- [111] « Cancer du sein : Le test “Oncotype” permettra de réduire de 40% la chimiothérapie - La Nouvelle Tribune ». <https://lnt.ma/cancer-sein-test-oncotype-permettra-de-reduire-de-40-chimiotherapie/> (consulté le avr. 05, 2021).



Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
 - *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
 - *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
 - *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
 - *Les médecins seront mes frères.*
 - *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
 - *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
 - *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
 - *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*
- 

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 225

سنة : 2021

الاختبارات الجينية في سرطان الثدي: رهانات و آفاق المستقبل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة سكيمة بلحاج

المردادة في 04 يوليوز 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي؛ علم الوراثة و الأورام؛ التوقع الجينية؛ أونكوتيب Dx

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة عائشة خرباش

أستاذة في طب النساء والتوليد

مشرف

السيد عزيز ببيدانا

أستاذ في طب النساء والتوليد

عضو

السيد ابراهيم غراب

أستاذ في طب النساء والتوليد

عضو

السيدة أمينة لخضر

أستاذة في طب النساء والتوليد