

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

**ANNÉE : 2019**

**N° 34**

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME**

**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Diplôme d'État**

**Mention : D.E.S. Gynécologie-Obstétrique**

**PAR**

**Massimo LODI**

**Né le 07/04/1990 à NEGRAR (ITALIE)**

**Particularités cliniques, pathologiques et  
thérapeutiques du cancer du sein chez la femme âgée :  
étude auprès de 7965 patientes réalisée grâce aux  
nouvelles technologies issues de l'Intelligence Artificielle**

**Directeur de thèse : Carole MATHELIN, Professeur**



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition MARS 2018  
Année universitaire 2017-2018

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
M. GAUTIER Christophe

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Héléne      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	<b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	<b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	<b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP6 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MALVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	<b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<p>HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil            * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)            CU : Chef d'unité fonctionnelle            Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)            Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur            (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --&gt; 31.08.2017            (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --&gt; 31.08.2017            (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --&gt; 31.08.2017            (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017</p>			

## A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

**MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	<b>Physiologie</b>
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cynille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	<b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCO Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*  
BERTHEL Marc (Gériatrie)  
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

- ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02  
 BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87  
 KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99  
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

Je tiens à sincèrement remercier toutes les personnes qui m'ont accompagné, de loin ou de près, ponctuellement ou régulièrement, tout au long du chemin de ce travail de thèse.

Je remercie tout d'abord les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail présenté dans ce manuscrit et d'assister à la soutenance.

Je remercie chaleureusement et vivement le Professeur **Carole Mathelin** pour avoir dirigé ce projet, pour m'avoir transmis la passion de la sénologie, pour tout ce qu'elle m'a enseigné et les innombrables opportunités qu'elle m'a offert. Ces années auprès de vous ont été passionnantes et j'espère qu'elles se poursuivront par d'autres encore plus.

Merci au Docteur **Catherine Tomasetto**, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche, pour sa patience et sa contribution à ce travail de thèse. Je voudrais vous remercier également pour m'avoir fait découvrir, avec rigueur et gentillesse, le monde de la recherche scientifique.

Merci à Madame le Professeur **Marie-Pierrette Chenard** d'avoir accepté d'évaluer cette thèse, ainsi que nos nombreuses journées de travail. Merci pour votre disponibilité, votre politesse et tous les cafés et chocolats que vous avez partagés avec moi.

Merci au Docteur **Nathalie Reix** d'avoir participé et d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Je te remercie pour tous les projets sur lesquels nous avons travaillé ensemble (notamment uPA/PAI-1 !), pour ta motivation et ta sympathie.

Merci au **Docteur Damien Heitz** d'avoir accepté d'évaluer cette thèse et de participer à ce travail. Je vous suis reconnaissant de votre implication clinique quotidienne auprès des patientes âgées et de votre contribution à ce projet de recherche.

Je tiens à remercier toute l'équipe de **Quantmetry**, pour tous les projets sur lesquels nous avons travaillé ensemble. Je tiens particulièrement à remercier Marc, Karl, Nicolas, Stéphane, Issam et Pablo pour leur immense aide sur ce projet, qui n'aurait pas pu aboutir sans eux.

Ma reconnaissance s'adresse aux personnes et aux établissements suivants qui ont contribué à l'achèvement de ma thèse : l'équipe de l'unité de sénologie de l'Hôpital de Hautepierre (notamment Mousselim et Sandrine) et l'équipe de Catherine Tomasetto de l'IGBMC (Fabien, Corinne, Amélie, Thomas, Arthur, Titi numéro 1 et Titi numéro 2, pour l'année géniale que j'ai passé parmi vous).

J'adresse ici mes plus sincères remerciements à mes amis et collègues du pôle de gynécologie-obstétrique et sénologie des HUS, notamment à ma super « ancienne » promo, mes co-internes et mes chefs.



Je tiens également à remercier le Professeur Pierre Kehrli, qui a été et sera toujours un exemple pour moi.

*Last but not least*, je remercie toutes les personnes qui me sont chères et qui me supportent depuis plus ou moins longtemps : Laure, mes parents, ma famille, Boris, Gio, Sgrillex, Dgiugg, Riton, Flowi, Marie, Wabeth, Justin, Giulia, Kevin, Fanny, Pierre, Philou, Valentine, Mittsu...

*« C'est une étrange fatalité que nous devons éprouver tant de peur et de doute pour une si petite chose... une si petite chose... »* J.R.R. Tolkien

*C-3PO: Sir, the possibility of successfully navigating an asteroid field is approximately 3,720 to 1. "Never tell me the odds."* - Han Solo

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>- 31 -</b>
---------------------	---------------

<b>PREMIERE PARTIE - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>- 33 -</b>
---	---------------

<b>I. LE CANCER DU SEIN EN 2019</b>	<b>- 33 -</b>
-------------------------------------	---------------

<b>1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET PREDICTIONS</b>	<b>- 33 -</b>
--	---------------

1.1. INCIDENCE DU CANCER DU SEIN	- 33 -
----------------------------------	--------

1.2. MORTALITE PAR CANCER DU SEIN	- 34 -
-----------------------------------	--------

1.3. REPARTITION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE PAR CANCER DU SEIN SELON L'AGE	- 36 -
---	--------

1.4. TENDANCES EVOLUTIVES D'ICI 2040	- 38 -
--------------------------------------	--------

<b>2. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN</b>	<b>- 39 -</b>
--	---------------

2.1. SEIN NORMAL	- 39 -
------------------	--------

2.2. PROCESSUS DE CANCERISATION	- 40 -
---------------------------------	--------

2.3. CAPACITES DISTINCTIVES DU CANCER	- 41 -
---------------------------------------	--------

2.3.1. Maintien d'une signalisation proliférative	- 42 -
---	--------

2.3.2. Evitement des supresseurs de croissance	- 43 -
--	--------

2.3.3. Résistance à la mort cellulaire	- 43 -
--	--------

2.3.4. Immortalité répllicative	- 44 -
---------------------------------	--------

2.3.5. Induction de l'angiogenèse	- 45 -
-----------------------------------	--------

2.3.6. Activation de l'invasion et des métastases	- 46 -
---	--------

2.3.7.	Reprogrammation du métabolisme énergétique _____	- 47 -
2.3.8.	Evitement de la destruction immunitaire _____	- 48 -
2.3.9.	Instabilité du génome _____	- 50 -
2.3.10.	Inflammation _____	- 51 -
2.4.	MICRO-ENVIRONNEMENT TUMORAL _____	- 51 -
2.4.1.	Généralités _____	- 51 -
2.4.2.	Impact du vieillissement _____	- 53 -
<b>3.</b>	<b>DIAGNOSTIC ET LA CLASSIFICATION DU CANCER DU SEIN _____</b>	<b>- 54 -</b>
3.1.	DIAGNOSTIC D'INVASIVITE _____	- 54 -
3.2.	DIFFERENTS SOUS-TYPES HISTOLOGIQUES _____	- 56 -
3.3.	GRADE TUMORAL _____	- 59 -
3.4.	EXAMENS IMMUNOHISTOCHIMIQUES _____	- 60 -
3.4.1.	Récepteurs hormonaux _____	- 60 -
3.4.2.	Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2) _____	- 61 -
3.4.3.	Index de prolifération Ki67 _____	- 63 -
3.4.4.	Autres marquages _____	- 64 -
3.5.	CLASSIFICATION MOLECULAIRE _____	- 65 -
<b>4.</b>	<b>STADIFICATION DU CANCER DU SEIN _____</b>	<b>- 66 -</b>
4.1.	STADE TNM _____	- 66 -
4.2.	STADE UICC _____	- 69 -
<b>5.</b>	<b>PRINCIPES DU TRAITEMENT _____</b>	<b>- 70 -</b>
5.1.	REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE _____	- 71 -
5.2.	CHIRURGIE _____	- 71 -
5.2.1.	Historique de la chirurgie du cancer du sein _____	- 71 -
5.2.2.	Chirurgie de l'aire mammaire _____	- 73 -

5.2.3. Chirurgie de l'aire axillaire _____	- 75 -
5.3. CHIMIOThERAPIE _____	- 77 -
5.3.1. Historique de la chimiothérapie _____	- 77 -
5.3.2. Chimiothérapie adjuvante _____	- 79 -
5.3.3. Chimiothérapie néoadjuvante _____	- 80 -
5.3.4. Chimiothérapie en situation métastatique _____	- 80 -
5.4. RADIOTHERAPIE _____	- 82 -
5.4.1. Principes de fonctionnement _____	- 82 -
5.4.2. Indications de la radiothérapie en sénologie _____	- 83 -
5.4.3. Spécificités chez la femme âgée _____	- 84 -
5.5. HORMONOTHERAPIE _____	- 85 -
5.5.1. Analogues de la GnRH _____	- 86 -
5.5.2. Anti-aromatases _____	- 87 -
5.5.3. Anti-estrogènes _____	- 87 -
5.6. INHIBITEURS DE CDK4/6 _____	- 88 -
5.7. IMMUNOTHERAPIE _____	- 89 -
<b>6. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN _____</b>	<b>- 89 -</b>
6.1. DEFINITION ET CRITERES DU DEPISTAGE IDEAL _____	- 89 -
6.2. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN DANS LE MONDE _____	- 91 -
6.2.1. Risques et les bénéfices du dépistage organisé _____	- 91 -
6.2.2. Âge limite de participation _____	- 92 -
6.2.3. Taux de participation dans le monde _____	- 92 -
6.3. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE _____	- 93 -
6.3.1. Dépistage organisé _____	- 93 -
6.3.2. Dépistage individuel _____	- 93 -

6.3.3. Taux de participation au dépistage en France \_\_\_\_\_ - 94 -

**II. LA FEMME AGÉE \_\_\_\_\_ - 97 -**

**1. DEFINITION DU CONCEPT DE « PERSONNE AGÉE » \_\_\_\_\_ - 97 -**

**2. DEMOGRAPHIE DU VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION GÉNÉRALE \_\_\_\_\_ - 98 -**

**3. PRINCIPES DE L'ONCOGÉRIATRIE \_\_\_\_\_ - 100 -**

3.1. OUTILS DE DÉPISTAGE DE LA FRAGILITÉ GÉRIATRIQUE EN ONCOLOGIE \_\_\_\_\_ - 100 -

3.2. ÉVALUATION GÉRIATRIQUE APPROFONDIE \_\_\_\_\_ - 101 -

**4. CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME AGÉE \_\_\_\_\_ - 101 -**

4.1. MATÉRIEL ET MÉTHODES \_\_\_\_\_ - 102 -

4.1.1. Sélection bibliographique \_\_\_\_\_ - 102 -

4.1.2. Analyse des données \_\_\_\_\_ - 103 -

4.1.3. Limites de l'étude \_\_\_\_\_ - 103 -

4.2. RESULTATS \_\_\_\_\_ - 104 -

4.2.1. Caractéristiques du cancer du sein chez les femmes de plus de 70 ans \_\_\_\_\_ - 104 -

4.2.2. Différences entre deux sous-groupes d'âge de plus de 70 ans \_\_\_\_\_ - 105 -

4.2.3. Mortalité par cancer du sein chez les femmes de 70 ans et plus et différences entre les deux sous-groupes d'âge \_\_\_\_\_ - 108 -

**III. LES TECHNOLOGIES ISSUES DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE \_\_\_\_\_ - 109 -**

**1. QU'EST-CE QUE LE BIG DATA ? HISTORIQUE ET DÉFINITION \_\_\_\_\_ - 109 -**

**2. STRUCTURATION DES DONNÉES \_\_\_\_\_ - 110 -**

**3. L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET SES ENJEUX DANS LA SANTÉ \_\_\_\_\_ - 111 -**

3.1. MACHINE LEARNING \_\_\_\_\_ - 111 -

3.2. ROBOTIQUE \_\_\_\_\_ - 113 -

**IV. CONCLUSION** \_\_\_\_\_ - 114 -

**DEUXIEME PARTIE – MON ETUDE** \_\_\_\_\_ - 115 -

**I. OBJECTIFS** \_\_\_\_\_ - 115 -

**II. MATERIEL ET METHODES** \_\_\_\_\_ - 115 -

**1. SENOMETRY** \_\_\_\_\_ - 116 -

1.1. CONCEPTION DE L'OUTIL \_\_\_\_\_ - 116 -

1.2. LANGAGE DE PROGRAMMATION \_\_\_\_\_ - 117 -

1.3. DONNEES SOURCES \_\_\_\_\_ - 117 -

1.4. EXTRACTION DES INFORMATIONS \_\_\_\_\_ - 117 -

1.4.1. Standardisation des textes \_\_\_\_\_ - 118 -

1.4.2. Détection des synonymes \_\_\_\_\_ - 118 -

1.4.3. Structuration du texte \_\_\_\_\_ - 119 -

1.5. CROISEMENT DES SOURCES DE DONNEES \_\_\_\_\_ - 120 -

**2. CRITERES INCLUSION ET DE NON INCLUSION** \_\_\_\_\_ - 121 -

2.1. CRITERES D'INCLUSION \_\_\_\_\_ - 121 -

2.2. CRITERES DE NON INCLUSION \_\_\_\_\_ - 122 -

**3. CRITERES DE JUGEMENT** \_\_\_\_\_ - 122 -

**4. ANALYSE STATISTIQUE** \_\_\_\_\_ - 123 -

<b>III. RESULTATS</b>	<b>- 124 -</b>
1. COMORBIDITES	- 124 -
2. STADE AU DIAGNOSTIC	- 125 -
3. CARACTERISTIQUES TUMORALES	- 126 -
4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	- 127 -
<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>- 129 -</b>
1. PHENOMENES BIOLOGIQUES	- 129 -
1.1.1. Hypersensibilité aux estrogènes	- 129 -
1.1.2. Modifications des cellules épithéliales mammaires	- 131 -
1.1.3. Rôle du microenvironnement tumoral (fibroblastes et adipocytes)	- 131 -
1.1.4. Sénescence immunitaire	- 133 -
2. MECANISMES SOCIETAUX	- 133 -
2.1. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME AGEE	- 134 -
2.1.1. Encourager la poursuite du dépistage individuel après 75 ans	- 134 -
2.1.2. Amélioration de l'accessibilité au dépistage	- 136 -
2.2. IDEES REÇUES	- 138 -
2.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	- 140 -
3. IMPACT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE	- 141 -
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>- 143 -</b>

# LISTE DES DOCUMENTS ANNEXÉS

Annexe 1 : Lodi M, Scheer L, Reix N et al. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166: 657-668.

Annexe 2 : Lodi M, Lodi A, Reix N, Tomasetto C, Mathelin C. Why and How Should We Improve Breast Cancer Management in Elderly Women? *Eur J Breast Health*. 2018;14(3):132-3.

Annexe 3 : consentement éclairé des patientes incluses dans la cohorte.

Annexe 4 : Breast cancer characteristics, treatment and outcomes in elderly women : results from an artificial intelligence-based French cohort of 7965 patients. Article en cours de rédaction en vue d'une soumission dans *Annals of Oncology* (1<sup>ère</sup> page)

Annexe 5 : lettre du comité d'éthique du projet Senometry



# TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1. Répartition selon l'âge de l'incidence et de mortalité par cancer du sein chez la femme dans le monde (2018) [1] .....</i>	<i>- 37 -</i>
<i>Figure 2. Répartition selon l'âge de l'incidence et de mortalité par cancer du sein chez la femme dans les pays à très haut Index de Développement Humain (IDH) (2018) [1].....</i>	<i>- 37 -</i>
<i>Figure 3. Répartition selon l'âge de l'incidence et de mortalité par cancer du sein chez la femme en France (2018) [1] .....</i>	<i>- 38 -</i>
<i>Figure 4. Les capacités distinctives du cancer et leurs thérapeutiques. Image reproduite d'après Hanahan et al. [9].....</i>	<i>- 42 -</i>
<i>Figure 5. Représentation de l'évolution génomique des cancers du sein métastatiques. Image reproduite d'après Yates et al. [10] .....</i>	<i>- 47 -</i>
<i>Figure 6. Schématisation du micro-environnement tumoral. Image reproduite d'après Hanahan et al. [9] .....</i>	<i>- 52 -</i>
<i>Figure 7. Représentation schématique du processus de cancérisation et d'invasion (en sens horaire). Toutefois, dans la pratique clinique la distinction entre ces étapes peut parfois être plus complexe car il existe de nombreuses situations frontalières. Image reproduite d'après C. Tomasetto.....</i>	<i>- 56 -</i>
<i>Figure 8. Interprétation des examens immunohistochimiques et d'hybridation in situ pour déterminer le statut HER2 d'un cancer du sein. D'après Penault-Llorca, 2014. ....</i>	<i>- 63 -</i>
<i>Figure 9. Historique de la chirurgie loco-régionale du cancer du sein .....</i>	<i>- 73 -</i>
<i>Figure 10. Arbre décisionnel de la prise en charge du cancer du sein métastatique selon l'ESMO 2012 [86]. -</i>	<i>- 81 -</i>
<i>Figure 11. Les différentes cibles thérapeutiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein. Image reproduite d'après Clere et Faure [93].....</i>	<i>- 86 -</i>
<i>Figure 12. Taux de participation au dépistage organisé en France, de 2004 à 2017 (en bleu). En rouge, l'objectif national de 70%. Source : INCa.....</i>	<i>- 95 -</i>
<i>Figure 13. Evolution du taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein, par région, Période 2005 à 2017. Source : Santé Publique France .....</i>	<i>- 96 -</i>
<i>Figure 14. Les prévisions de la pyramide des âges chez la femme en France entre 2007 et 2060 (prévisions). -</i>	<i>- 99 -</i>

*Figure 15. Diagramme de flux représentant le protocole de recherche de notre étude .....- 121 -*

*Figure 16. Taux de survie nette à 5 ans après cancer di selon la tranche d'âge d'après 4 études épidémiologiques récentes.....- 139 -*

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau I. : Incidence des cancers chez la femme (2018) [1].....	- 34 -
Tableau II. Mortalité par cancer chez la femme (2018) [1] .....	- 35 -
Tableau III. Répartition de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein selon l'âge (2018) [1]. .....	- 36 -
Tableau IV. Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer d'ici 2040 [5]. .....	- 39 -
Tableau V. Classification morphologique des sous-types du cancer du sein selon l'OMS [18] .....	- 57 -
Tableau VI. Score histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson [24][24] modifié par Eltson et Ellis .....	- 59 -
Tableau VII. Classification moléculaire des cancers du sein selon Perou et al. [53] adaptée lors de la conférence de St Gallen.....	- 66 -
Tableau VIII. Stade T de la classification TNM .....	- 67 -
Tableau IX. Stade cN de la classification TNM .....	- 68 -
Tableau X. Stade pN de la classification TNM .....	- 68 -
Tableau XII. Stade M de la classification TNM .....	- 69 -
Tableau XIII. Classification UICC du cancer du sein .....	- 70 -
Tableau XIV. Principaux protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein.....	- 79 -
Tableau XV. Proportion des différentes tranches d'âge de la population française entre 1960 et 2060 .....	- 99 -
Tableau XVI. Caractéristiques du cancer du sein d'après la revue de la littérature .....	- 107 -
Tableau XVII. Mortalité et récurrence du cancer du sein d'après la revue de la littérature .....	- 108 -
Tableau XVIII. Critères de jugement de l'étude .....	- 122 -
Tableau XIX. Résultats : comorbidités. ....	- 124 -
Tableau XX. Résultats : types de cancer (invasivité).....	- 125 -
Tableau XXI. Résultats : classification TNM au diagnostic des cancers invasifs .....	- 125 -
Tableau XXII. Résultats : caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers invasifs .....	- 126 -
Tableau XXIII. Résultats : traitements des cancers invasifs .....	- 127 -
Tableau XXIV. Résultats : traitements des cancers in situ.....	- 128 -

# ABREVIATIONS

ABC : Advanced Breast Cancer

ACS : American Cancer Society

ADN : acidedésoxyribonucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated

CA : Curage Axillaire

CEP17 : centromère du chromosome 17

CISH : ChromogenIn Situ Hybridization

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DBD : DNA-Binding Domain

DIN : Ductal In situ Neoplasia

EBC : Early Breast Cancer

EGF : Epidermal Growth Factor

ERE : Estrogen Response Eléments

ESMO : European Society of Medical Oncology

FGF : Fibroblast Growth Factor

FISH : Fluorescent In Situ Hybridization

FOG : Filtre Oncogériatrique

FSH : Follicle-Stimulating Hormone

GATA3 : GATA bindingprotein 3

GDS : Geriatric Depression Scale

GnRH : *Gonadotropin Releasing Hormone*

GS : Ganglion Sentinelle

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2

HSP : HeatShockProtein

IA : Intelligence Artificielle

IDH : Index de Développement Humain

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

InVS : Institut de Veille Sanitaire

LBD : Ligand-Binding Domain

LH : Luteinizing Hormone

LIN : Lobular In situ Neoplasia

MBC : Metastatic Breast Cancer

MMP : métalloprotéasesmatricielles

MMS : Mini Mental State

MNA : Mini Nutritional Assessment

NLP : Natural Language Processing

NTD : NH<sub>2</sub>-terminal Domain

OCED : Organisation for Economic Co-operation and Development

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRE : ProgesteronResponseElements

RA : récepteur aux androgènes

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : récepteur aux estrogènes

RP : récepteur à la progestérone

SERD : Selective Estrogen Receptor Down regulator

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator

SISH : Silver In Situ Hybridization

TC : Traitement Conservateur

TGF : Transforming Growth Factor

TR : Traitement Radical

TSP-1 : Thrombospondine-1

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UMM : Unités Mobiles De Mammographie

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VES13 : Vulnerable Elder Survey-13

# Introduction

Le cancer du sein de la femme âgée constitue un enjeu de santé publique majeur. Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes dans le monde, et son incidence augmente dans les pays à haut Index de Développement Humain (IDH) selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). On estime qu'en France en 2018, le cancer du sein représente 28,1% des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez la femme tout âge confondu, et 20,5% de ces cas surviennent après 74 ans[1]. De plus, le cancer du sein est actuellement le cancer le plus pourvoyeur de décès chez la femme avec 17,1% des décès par cancer en France en 2018 [1]. Toutefois, on estime que 52% des décès reliés au cancer du sein surviennent après 74 ans [1], traduisant ainsi une surmortalité liée à l'âge. Selon les prévisions, l'incidence, et de manière plus marquée la mortalité spécifique du cancer du sein chez la femme âgée, augmenteront dans les deux prochaines décennies[2-4]. A titre d'exemple, en France d'ici 2040, l'incidence et la mortalité par cancer du sein diminueront avant 70 ans (respectivement -4,9% et -4,6%) alors qu'elles augmenteront sensiblement (respectivement +50,3% et +57,1%) chez les femmes âgées de 70 ans et plus[5].

Afin de ralentir, voire d'inverser ces tendances, il semble essentiel de comprendre les phénomènes sous-jacents à ces observations épidémiologiques. Les données issues de la littérature scientifique suggèrent que le cancer du sein de la femme âgée présente des particularités cliniques, pathologiques et biologiques propres. En effet, malgré des

caractéristiques biologiques tumorales plus favorables, la maladie est souvent diagnostiquée à un stade plus avancé. De plus, il semblerait que ceci s'accroît avec l'avancée en âge[6].

Or, la population âgée – celle où on retrouve le plus de décès par cancer du sein – est exclue du dépistage organisé en France, bien qu'elle soit invitée à participer à un programme de dépistage individuel mal connu. Actuellement, le dépistage organisé concerne les femmes entre 50 et 74 ans à raison d'un bilan tous les deux ans comportant des mammographies avec double lecture, un examen clinique et une échographie mammaire facultative. L'arrêt du dépistage organisé pour les femmes âgées est également observé dans la plupart des pays européens, alors qu'aux États-Unis le dépistage organisé peut être poursuivi tant que l'espérance de vie est estimée être supérieure à 10 ans selon les recommandations de l'American Cancer Society[7]. Le dépistage a fait la preuve de son intérêt dans la prévention secondaire et la diminution de la mortalité par cancer du sein chez la femme plus jeune[8], et pourrait constituer un outil efficace même après 74 ans. Par conséquent, nous avons voulu étudier les différences portant sur le stade initial au diagnostic, les caractéristiques tumorales et les traitements en comparant 3 groupes de patientes selon leur âge afin de pouvoir déterminer si une avance au diagnostic est possible chez les femmes âgées.

Cette thèse est constituée de deux grandes parties. Nous allons tout d'abord rappeler quelques généralités sur le cancer du sein, la femme âgée et les technologies issues de l'Intelligence Artificielle. Ensuite, nous allons présenter notre étude en commençant par la méthodologie de notre travail, en rappelant les critères d'inclusion et de non inclusion, les critères de jugement et l'analyse statistique. Après cela, nous allons présenter les résultats de l'étude, et enfin la discussion et la conclusion de la thèse.



# Première partie - Rappels bibliographiques

## I. Le cancer du sein en 2019

### 1. Epidémiologie descriptive et prédictions

#### 1.1. Incidence du cancer du sein

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans le monde, en termes d'incidence et de mortalité. En effet, il existe plus de 2 millions de cas de cancer du sein dans le monde diagnostiqués par an, représentant ainsi 24,2% de tous les nouveaux cas de cancer. En France en 2018, cette proportion est encore plus élevée : 28,1% des cancers diagnostiqués chez la femme sont des cancers du sein[1].

Tableau I. : Incidence des cancers chez la femme (2018)[1].

\* = tout cancer à l'exception des cancers cutanés autres que le mélanome.

Chez la femme uniquement	Monde		Pays à HDI très élevé		France	
	n	%	n	%	n	%
Tous les cancers*	8622539	100,00	3714184	100,00	123338	100,00
Sein	2088849	24,23	912469	24,57	34639	28,08
Colo-rectal	823303	9,55	407754	10,98	13678	11,09
Poumon	725352	8,41	339293	9,14	10971	8,90
Col de l'utérus	569847	6,61	92705	2,50	1137	0,92
Thyroïde	436344	5,06	169829	4,57	4228	3,43
Endomètre	382069	4,43	202742	5,46	8524	6,91
Estomac	349947	4,06	113035	3,04	1677	1,36
Ovaire	295414	3,43	107657	2,90	3371	2,73
Foie	244506	2,84	60666	1,63	1588	1,29
Lymphome non-Hodgkinien	224877	2,61	110210	2,97	3896	3,16
Pancréas	215885	2,50	119240	3,21	4587	3,72
Leucémie	187579	2,18	74212	2,00	3155	2,56
Œsophage	172335	2,00	22625	0,61	838	0,68
Rein	148755	1,73	87062	2,34	3834	3,11
Mélanome	137025	1,59	112074	3,02	3803	3,08
Cerveau / Système nerveux central	134317	1,56	45877	1,24	1671	1,35
Vessie	125311	1,45	74271	2,00	1818	1,47
Vésicule biliaire	122024	1,42	44043	1,19	943	0,76
Lèvre / bouche	108444	1,26	34379	0,93	1439	1,17
Myélome multiple	70088	0,81	40155	1,08	1835	1,49
Vulve	44235	0,51	23701	0,64	552	0,45
Nasopharynx	35663	0,41	3250	0,09	56	0,05
Lymphome de Hodgkin	33431	0,39	14137	0,38	109	0,09
Glandes salivaires	23543	0,27	7276	0,20	264	0,21
Larynx	22445	0,26	8204	0,22	246	0,20
Oropharynx	18415	0,21	9759	0,26	907	0,74
Vagin	17600	0,20	5029	0,14	180	0,15
Sarcome de Kaposi	13551	0,16	894	0,02	28	0,02
Hypopharynx	13112	0,15	2946	0,08	204	0,17
Mésothéliome	8781	0,10	4765	0,13	344	0,28

## 1.2. Mortalité par cancer du sein

Le cancer du sein est actuellement le cancer le plus pourvoyeur de décès chez la femme. En 2018, il représente 15,0% des décès par cancer dans le monde et jusqu'à 17,9%

en France. Dans les pays à très haut IDH, le cancer du sein est en deuxième position en termes de mortalité depuis peu. En effet, il a été dépassé par le cancer du poumon et on estime que cette modification est due à une augmentation du tabagisme chez la femme[1].

Tableau II. Mortalité par cancer chez la femme (2018) [1]

Chez la femme uniquement	Monde		Pays à IDH très élevé		France	
	n	%	n	%	n	%
Tous les cancers*	4169387	100,00	1427398	100,00	53955	100,00
<b>Sein</b>	<b>626679</b>	<b>15,03</b>	<b>205616</b>	<b>14,40</b>	<b>9673</b>	<b>17,93</b>
Poumon	576060	13,82	240670	16,86	9477	17,56
Colo-rectal	396568	9,51	177616	12,44	5451	10,10
Col de l'utérus	311365	7,47	37400	2,62	1209	2,24
Estomac	269130	6,45	65483	4,59	1129	2,09
Foie	233256	5,59	56631	3,97	1875	3,48
Pancréas	205332	4,92	111572	7,82	4418	8,19
Ovaire	184799	4,43	66847	4,68	3002	5,56
Œsophage	151395	3,63	17504	1,23	681	1,26
Leucémie	129488	3,11	44436	3,11	1992	3,69
Cerveau / SNC	105194	2,52	34459	2,41	1686	3,12
Lymphome non-Hodgkinien	102755	2,46	40615	2,85	1510	2,80
Vésicule biliaire	94919	2,28	31691	2,22	393	0,73
Endomètre	89929	2,16	44212	3,10	1931	3,58
Rein	61276	1,47	29243	2,05	1238	2,29
Lèvre / bouche	57691	1,38	10546	0,74	355	0,66
Vessie	51652	1,24	25679	1,80	826	1,53
Myélome multiple	47280	1,13	25290	1,77	965	1,79
Mélanome	25881	0,62	16192	1,13	695	1,29
Thyroïde	25514	0,61	7302	0,51	174	0,32
Nasopharynx	18707	0,45	1409	0,10	36	0,07
Vulve	15222	0,37	7851	0,55	181	0,34
Larynx	12965	0,31	2927	0,21	106	0,20
Lymphome de Hodgkin	10397	0,25	2463	0,17	61	0,11
Oropharynx	8889	0,21	3395	0,24	253	0,47
Glandes salivaires	8736	0,21	2084	0,15	57	0,11
Vagin	8062	0,19	1987	0,14	72	0,13
Mésothéliome	7244	0,17	3940	0,28	266	0,49
Hypopharynx	13112	0,15	2946	0,08	204	0,17

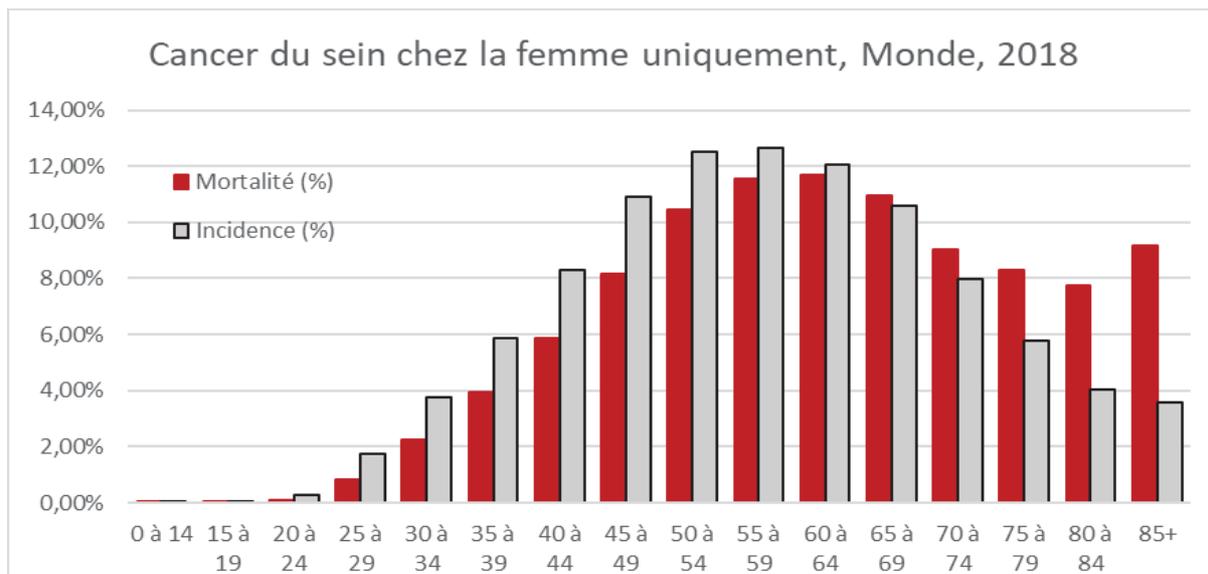
### 1.3. Répartition de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein selon l'âge

L'incidence et la mortalité du cancer du sein ne suivent pas les mêmes dispositions en fonction de l'âge. Dans le monde en 2018, 30,9% des cancers du sein surviennent avant 50 ans, 55,8% entre 50 et 74 ans et 13,3% à partir de 75 ans. Dans les pays à très haut IDH, cette disposition est légèrement différente en raison de l'âge moyen de la population plus élevé. En France, 20% des cancers du sein surviennent avant 50 ans, 59% entre 50 et 74 ans et 21% à partir de 75 ans[1].

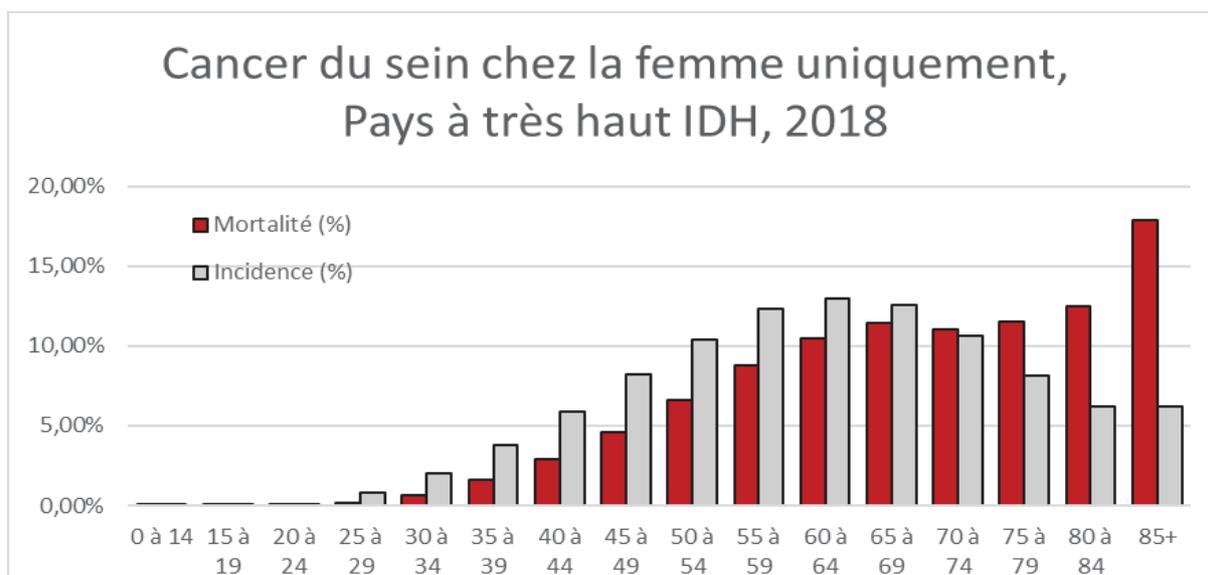
Tableau III. Répartition de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein selon l'âge (2018)[1].

	Incidence						Mortalité					
	Monde (n)	Monde (%)	Très haut HDI (n)	Très haut HDI (%)	France (n)	France (%)	Monde (n)	Monde (%)	Très haut HDI (n)	Très haut HDI (%)	France (n)	France (%)
0 à 14	159	0,01	11	0,00	0	0,00	34	0,01	1	0,00	0	0,00
15 à 19	655	0,03	60	0,01	2	0,00	108	0,02	3	0,00	0	0,00
20 à 24	6135	0,29	615	0,07	5	0,01	601	0,10	33	0,02	3	0,02
25 à 29	36010	1,72	7032	0,77	415	0,74	5135	0,82	321	0,16	6	0,04
30 à 34	78342	3,75	18204	2,00	1081	1,92	14203	2,27	1361	0,66	70	0,52
35 à 39	122609	5,87	34356	3,77	2025	3,61	24759	3,95	3255	1,58	175	1,31
40 à 44	173181	8,29	53961	5,91	3217	5,73	36702	5,86	5920	2,88	313	2,34
45 à 49	227662	10,90	74945	8,21	4750	8,46	51082	8,15	9418	4,58	515	3,86
50 à 54	261645	12,53	94959	10,41	5900	10,51	65377	10,43	13537	6,58	675	5,06
55 à 59	264747	12,67	112256	12,30	6803	12,11	72495	11,57	18070	8,79	848	6,35
60 à 64	251439	12,04	118204	12,95	7196	12,81	73120	11,67	21451	10,43	1058	7,92
65 à 69	221184	10,59	114259	12,52	7347	13,08	68536	10,94	23540	11,45	1356	10,16
70 à 74	166463	7,97	96818	10,61	5971	10,63	56587	9,03	22700	11,04	1394	10,44
75 à 79	120197	5,75	74226	8,13	3862	6,88	51998	8,30	23651	11,50	1353	10,13
80 à 84	83947	4,02	56214	6,16	3460	6,16	48541	7,75	25579	12,44	1907	14,28
85+	74474	3,57	56349	6,18	4128	7,35	57401	9,16	36776	17,89	3680	27,56

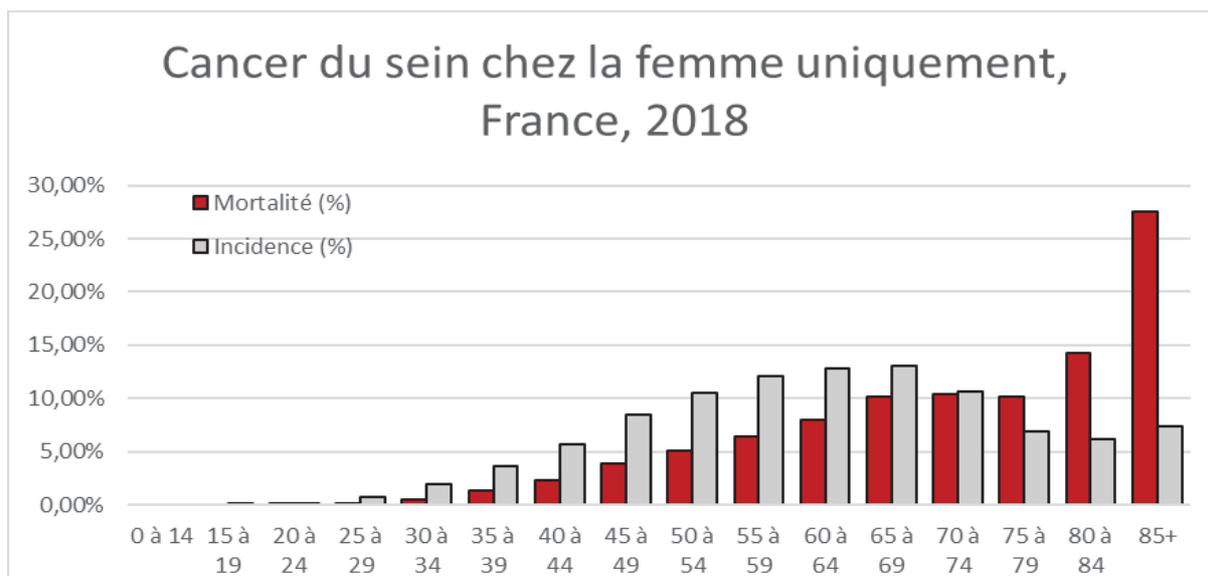
Toutefois, il existe une sur-mortalité par cancer du sein observée avec l'augmentation de l'âge, et ceci est d'autant plus observé dans les pays à très haut IDH. Par exemple en France en 2018, 52% des décès par cancer du sein surviennent à partir de 75 ans, contre 8% avant 50 ans[1].



**Figure 1. Répartition selon l'âge de l'incidence et de mortalité par cancer du sein chez la femme dans le monde (2018)[1]**



**Figure 2. Répartition selon l'âge de l'incidence et de mortalité par cancer du sein chez la femme dans les pays à très haut Index de Développement Humain (IDH)(2018)[1]**



**Figure 3. Répartition selon l'âge de l'incidence et de mortalité par cancer du sein chez la femme en France(2018)[1]**

#### **1.4. Tendances évolutives d'ici 2040**

Les disparités entre les femmes âgées et celles plus jeunes vont augmenter dans les prochaines années selon les prévisions de l'IACR [5], tant sur l'incidence que sur la mortalité. En effet, l'incidence et la mortalité du cancer du sein devraient baisser en France d'ici 2040 avant 70 ans (respectivement -4,9% et -4,6%). A l'inverse, chez les femmes âgées de 70 ans ou plus, l'incidence et la mortalité par cancer du sein vont massivement augmenter (respectivement +50,3% et +57,1%). Dans le monde d'ici 2040, on estime qu'il y aura une augmentation du nombre de cancers (+56,8%) ainsi que de la mortalité par cancer (+67,7%) de manière globale, mais ceci sera plus marqué chez la femme âgée de 70 ans ou plus (cf. tableau suivant)[5].

Tableau IV. Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer d'ici 2040[5].

		Monde				France				
		2018 (n)	2040 (n)	Evolution (n)	Evolution (%)	2018 (n)	2040 (n)	Evolution (n)	Evolution (%)	
Incidence	Tous les cancers	Tout âge	8622539	13518251	4895712	56,8	196034	240689	44655	22,8
		0-69	5762023	7647039	1885016	32,7	104468	99848	-4620	-4,4
		70+	2860516	5871212	3010696	105,3	91566	140841	49275	53,8
	Cancer du sein	Tout âge	2088849	3059829	970980	46,5	56162	63020	6858	12,2
		0-69	1643768	2151710	507942	30,9	38741	36842	-1899	-4,9
		70+	445081	908119	463038	104,0	17421	26178	8757	50,3
Mortalité	Tous les cancers	Tout âge	4169387	6991203	2821816	67,7	76820	105065	28245	36,8
		0-69	2286193	3110710	824517	36,1	25495	24390	-1105	-4,3
		70+	1883194	3880493	1997299	106,1	51325	80675	29350	57,2
	Cancer du sein	Tout âge	626679	991904	365225	58,3	13353	17881	4528	33,9
		0-69	412152	549922	137770	33,4	5019	4788	-231	-4,6
		70+	214527	441982	227455	106,0	8334	13093	4759	57,1

## 2. Histoire naturelle du cancer du sein

### 2.1. Sein normal

Le sein, du latin *sinus* (courbure, sinuosité, pli), est un organe pair contenant la glande mammaire et sa fonction principale est la sécrétion de lait. La glande mammaire est composée de 15 à 20 compartiments séparés par du tissu graisseux appelés lobes, et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des structures fibreuses et du tissu adipeux. Chaque lobe est lui-même composé de 20 à 40 lobules, dont chacun contient de 10 à 100 acini organisés selon une architecture tubulo-alvéolaire. Chaque acinus est bordé par une membrane basale sur laquelle reposent des cellules myoépithéliales (également appelées cellules basales) et des cellules épithéliales, appelées encore luminales, car elles sont au contact de la lumière des acini. Les acini se drainent dans les canaux intralobulaires, qui confluent pour former des canaux interlobulaires. Ces derniers

forment ensuite les canaux galactophores, qui s'abouchent individuellement via des sinu galactophoriques au niveau du mamelon.

La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles, notamment les estrogènes et la progestérone. Les estrogènes sont impliqués dans le développement pubertaire et dans les modifications liées à la grossesse. La progestérone qui joue un rôle dans la différenciation des cellules épithéliales mammaires.

## **2.2. Processus de cancérisation**

Le cancer est défini selon l'Institut National du Cancer (INCa) comme une « maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase) ».

Il existe deux types de cancers du sein : les cancers issus du tissu glandulaire, appelés adénocarcinomes, et les issus du tissu conjonctif, appelés sarcomes. Les adénocarcinomes constituent la très grande majorité des cancers du sein. Les adénocarcinomes sont issus des cellules luminales (85%) et des cellules myoépithéliales (15%, aussi appelées basales). Les sarcomes sont issus de cellules constituant le tissu adipeux (liposarcomes), le tissu vasculaire (angiosarcomes), du tissu fibreux (fibrosarcome), etc.

Lorsque les cellules cancéreuses restent à l'intérieur des acini et de l'arbre galactophorique, il s'agit d'adénocarcinomes in situ. A partir du moment où les cellules adénocarcinomateuses franchissent la membrane basale et infiltrent le stroma mammaire, il



s'agit d'adénocarcinomes infiltrants. Ensuite, l'extension du cancer du sein se fait :

- au niveau local avec un envahissement du tissu conjonctif et adipeux.
- au niveau régional vers les ganglions axillaires, les ganglions de la chaîne mammaire interne et les ganglions sus claviculaires.
- à distance : les cellules cancéreuses peuvent migrer via la circulation lymphatique et sanguine vers divers sites et organes, constituant ainsi des métastases.

### **2.3. Capacités distinctives du cancer**

Les caractéristiques des cellules cancéreuses des tumeurs humaines comprennent dix capacités biologiques acquises en plusieurs étapes au cours de leur développement, détaillées ensuite et résumées dans la figure suivante. En plus des cellules cancéreuses, les tumeurs présentent une autre dimension de complexité : elles contiennent un répertoire de cellules recrutées dites normales (non cancéreuses), qui contribuent à l'acquisition de traits caractéristiques en créant le microenvironnement tumoral. Le chapitre suivant résume les différentes capacités distinctives du cancer décrites par Hanahan et Weinberg [9].

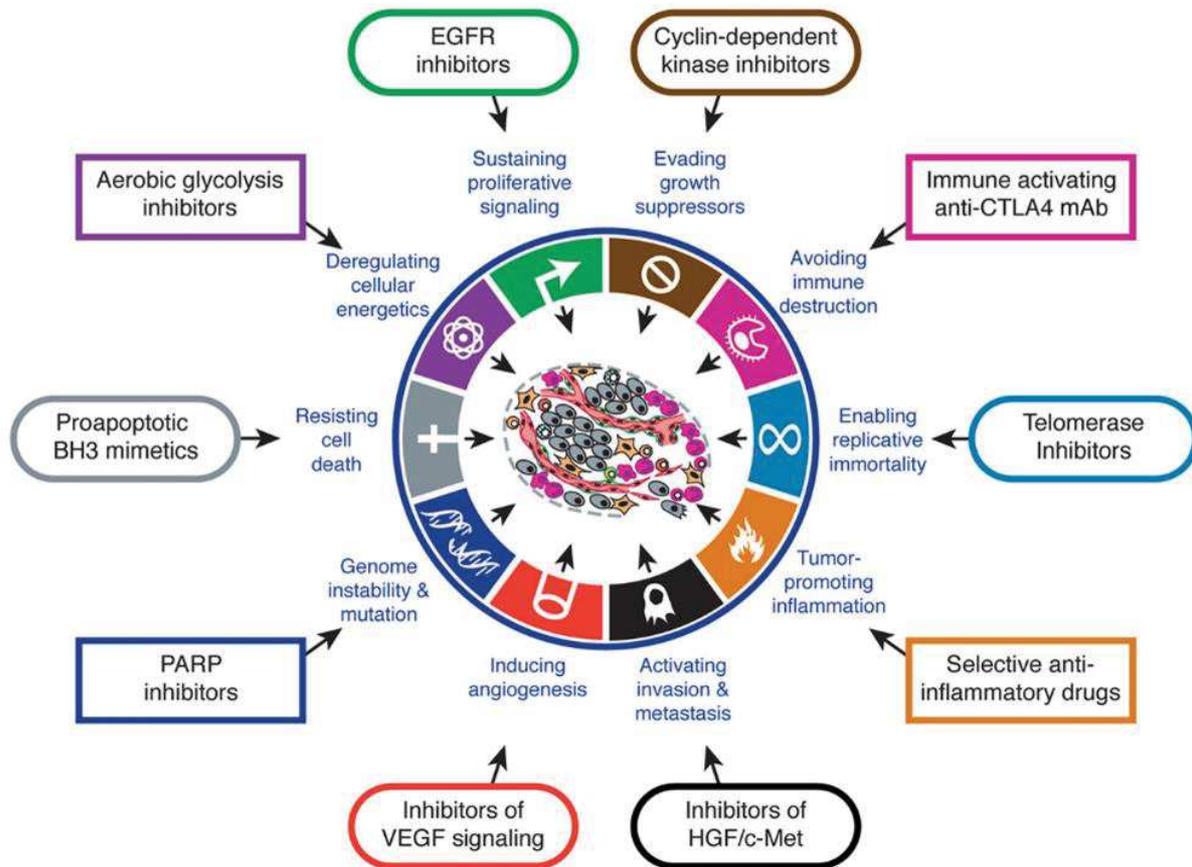


Figure 4. Les capacités distinctives du cancer et leurs thérapeutiques. Image reproduite d'après Hanahan et al.[9]

### 2.3.1. Maintien d'une signalisation proliférative

Les tissus normaux contrôlent soigneusement la production et la libération de signaux favorisant la croissance qui indiquent l'entrée et la progression dans le cycle de croissance et de division cellulaire, assurant ainsi une homéostasie du nombre de cellules et un maintien de l'architecture et de la fonction tissulaire. Les cellules cancéreuses, en dérégulant ces signaux, deviennent maîtresses de leur propre destin. Ces signaux sont souvent des facteurs de croissance qui se lient à un récepteur exprimé à la surface des cellules cancéreuses (comme les récepteurs à tyrosine-kinase). Les cellules cancéreuses peuvent acquérir la capacité de soutenir la signalisation proliférative de plusieurs façons différentes : en

produisant elles-mêmes des facteurs de croissance (voie autocrine), soit en envoyant des signaux pour stimuler la sécrétion de facteurs de croissance par les cellules normales du micro-environnement tumoral, soit en augmentant la quantité de récepteurs à la surface des cellules cancéreuses (ce qui rend ces cellules hyperréactives à des quantités limitées de ligand), soit suite à des altérations structurelles des récepteurs favorisant l'activation indépendamment du ligand. L'indépendance à l'égard du facteur de croissance peut également découler de l'activation constitutive des voies de signalisation en aval de ces récepteurs[9].

### **2.3.2. Evitement des supresseurs de croissance**

De nombreux gènes supresseurs de tumeurs, qui agissent de diverses façons pour limiter la croissance et la prolifération cellulaire, ont été découverts par leur inactivation caractéristique dans l'une ou l'autre forme de cancer animal ou humain. Les cellules cancéreuses doivent aussi contourner ces puissants systèmes qui régulent négativement la prolifération cellulaire[9].

### **2.3.3. Résistance à la mort cellulaire**

La cellule cancéreuse acquiert, via l'altération des mécanismes d'initiation et d'exécution de l'apoptose, une résistance à la mort cellulaire. Ceci lui permet de résister à des conditions de stress auxquelles toute cellule cancéreuse est exposée pendant le processus de cancérisation, mais aussi d'acquérir une résistance aux thérapies anticancéreuses[9].

#### **2.3.4. Immortalité réplivative**

Les cellules de la plupart des lignées cellulaires normales de l'organisme sont capables de passer que par un nombre limité de cycles successifs de croissance et de division cellulaire. Cette limitation a été associée à deux obstacles distincts à la prolifération: la sénescence, une entrée généralement irréversible dans un état non prolifératif mais viable, et la crise cellulaire, qui implique la mort de la cellule[9].

Les télomères, composés de multiples répétitions hexanucléotidiques en tandem et qui protègent les extrémités des chromosomes, sont impliquées de façon centrale dans la capacité de prolifération illimitée. Les télomères se raccourcissent progressivement dans les cellules normales, perdant finalement la capacité de protéger les extrémités des acides désoxyribonucléiques (ADN) chromosomiques des fusions « bout à bout » ; ces fusions produisent des chromosomes bi-centriques instables dont la résolution résulte en une altération du caryotype non viable pour la cellule. Par conséquent, la longueur de l'ADN télomérique d'une cellule détermine le nombre de générations cellulaires successives que sa progéniture peut traverser avant que les télomères ne soient largement érodés et n'aient donc perdu leurs fonctions protectrices, ce qui déclenche l'entrée en crise cellulaire[9].

La télomérase, l'ADN polymérase spécialisée qui ajoute des segments répétitifs télomériques aux extrémités de l'ADN télomérique, est presque absente dans les cellules non immortalisées, mais exprimée à des niveaux fonctionnellement significatifs dans la grande majorité des cellules spontanément immortelles, y compris les cellules cancéreuses humaines. En étendant l'ADN télomérique, la télomérase est capable de contrer l'érosion progressive du télomère qui se produirait en son absence[9].

### **2.3.5. Induction de l'angiogenèse**

Comme les tissus normaux, les tumeurs ont besoin de nutriments et d'oxygène, ainsi que d'une capacité à évacuer les déchets métaboliques et le dioxyde de carbone. La néovascularisation associée à la tumeur, générée par le processus de l'angiogenèse, répond à ces besoins. Au cours de l'embryogenèse, le développement du système vasculaire implique la naissance de nouvelles cellules endothéliales et leur assemblage en tubes (vasculogenèse) en plus de la germination (angiogenèse) de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existants. Au cours de la progression tumorale, un « interrupteur angiogénique » est presque toujours activé et reste en fonction, ce qui fait que les vaisseaux vasculaires normalement immobiles germent continuellement de nouveaux vaisseaux qui aident à soutenir la croissance néoplasique[9].

L'effet angiogénique est régi par un équilibre entre des facteurs qui induisent ou s'opposent à l'angiogenèse. Certains de ces régulateurs angiogéniques sont des protéines de signalisation qui se lient aux récepteurs de surface des cellules stimulatrices ou inhibitrices des cellules endothéliales vasculaires. Les prototypes bien connus d'inducteurs et d'inhibiteurs de l'angiogenèse sont respectivement le VascularEndothelial Growth Factor-A (VEGF-A) et la thrombospondine-1 (TSP-1)[9].

Le gène VEGF-A code les ligands impliqués dans l'orchestration de la croissance des nouveaux vaisseaux sanguins au cours du développement embryonnaire et postnatal, puis dans la survie homéostatique des cellules endothéliales, ainsi que dans des situations physiologiques et pathologiques chez l'adulte. Son expression peut être régulée à la fois par hypoxie et par signalisation oncogène. De plus, le VEGF-A peut être séquestré dans la matrice extracellulaire sous forme latente qui est libérée et activée par des protéases dégradant la

matrice extracellulaire (p. ex. MMP-9). De plus, d'autres signaux pro-angiogéniques, comme les membres de la famille des Fibroblast Growth Factor (FGF), ont été impliqués dans le maintien de l'angiogenèse tumorale[9].

### **2.3.6. Activation de l'invasion et des métastases**

La « cascade invasion-métastase » consiste en une succession de changements biologiques cellulaires. Tout d'abord on observe une invasion locale des cellules cancéreuses, puis une intravasation dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques adjacents. Ensuite les cellules cancéreuses transitent par les systèmes lymphatique et hématogène puis échappent de la lumière de ces vaisseaux dans le parenchyme des tissus distants (extravasation). Le processus se poursuit par la formation de petits amas de cellules cancéreuses (micrométastases). Enfin la croissance des lésions micrométastatiques en tumeurs macroscopiques est appelée « colonisation » [9].

Les mécanismes génétiques sous-jacents à cette cascade invasion-métastase sont complexe et encore mal élucidés. Récemment, une équipe a réalisé le séquençage du génome d'un grand nombre de cancers du sein primaires et de leur métastases [10]. L'évolution du génome des cellules cancéreuses consiste en l'acquisition de mutations de gènes *drivers* dits « précoces », leur conférant un avantage par rapport aux autres clones tumoraux. Il existe de nombreux gènes *driver* bien connus : TP53, GATA3, PIK3CA, AKT1, ERBB2, etc. De manière intéressante, on note que les cellules cancéreuses continuent d'acquérir des mutations d'autres gènes, non présentes dans les tumeurs primaires : ce sont les gènes *drivers* « tardifs ». Auparavant considérés comme des entités rares, on observe que ces *drivers* tardifs sont en réalité communs dans les métastases de cancer du sein. Ces

derniers peuvent conférer des résistances aux thérapies médicamenteuses (par exemple ESR1 confère une résistance à l'hormonothérapie), mais peuvent être eux-mêmes des cibles thérapeutiques potentielles non encore développées (par exemple JAK2-STAT3 ou SWI/SNF) [10]. La figure suivante schématise l'évolution génomique des cancers du sein métastatiques.

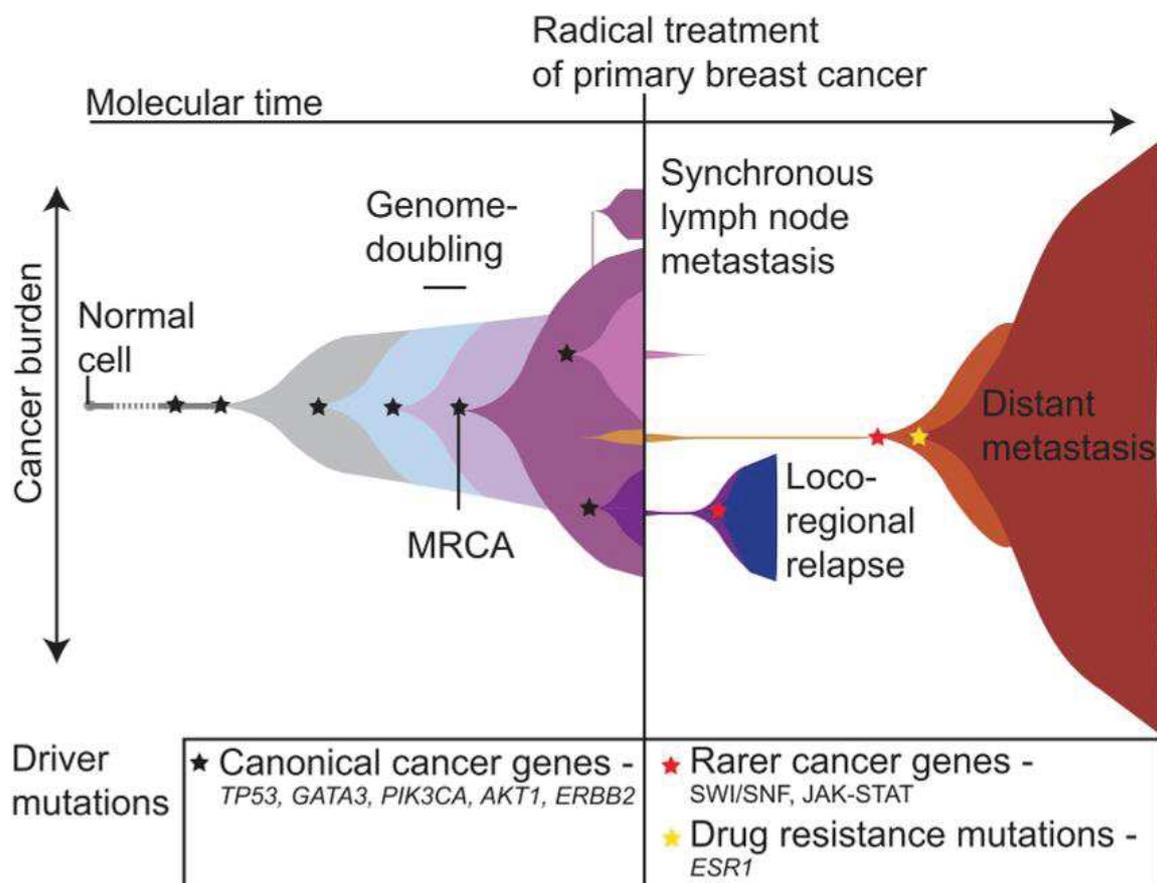


Figure 5. Représentation de l'évolution génomique des cancers du sein métastatiques. Image reproduite d'après Yates et al. [10]

### 2.3.7. Reprogrammation du métabolisme énergétique

La maladie néoplasique implique non seulement un contrôle dérégulé de la

prolifération cellulaire, mais aussi des ajustements du métabolisme énergétique afin de stimuler la croissance et la division des cellules. Même en présence d'oxygène, les cellules cancéreuses peuvent reprogrammer leur métabolisme du glucose, et donc leur production énergétique, en limitant largement leur métabolisme énergétique à la glycolyse, ce qui a entraîné un état appelé glycolyse aérobie. Toutefois, la glycolyse anaérobie a une efficacité moindre par rapport à la phosphorylation oxydative mitochondriale (aérobie). Ceci est en contradiction avec la notion que les cellules cancéreuses acquièrent des capacités qui leur permettent de mieux survivre et évoluer par rapport aux cellules saines. En réalité, il semblerait que l'augmentation de la glycolyse permettrait de détourner les intermédiaires glycolytiques vers diverses voies de biosynthèse, dont celles génératrices de nucléosides et d'acides aminés, facilitant ainsi la biosynthèse des macromolécules et des organelles nécessaires pour l'assemblage de nouvelles cellules. De plus, ce type de métabolisme est présent dans de nombreux tissus embryonnaires qui se divisent rapidement, ce qui suggère une fois de plus un rôle dans le soutien des programmes de biosynthèse à grande échelle qui sont nécessaires à la prolifération cellulaire active[9].

En fait, la réorientation du métabolisme énergétique est en grande partie orchestrée par des protéines qui participent d'une manière ou d'une autre à la programmation des caractéristiques fondamentales du cancer. Vu sous cet angle, la glycolyse aérobie n'est qu'un autre phénotype programmé par des oncogènes induisant la prolifération[9].

### **2.3.8. Evitement de la destruction immunitaire**

La théorie de la surveillance immunitaire propose que les cellules et les tissus soient



constamment surveillés par un système immunitaire toujours alerte, et que cette surveillance immunitaire est responsable de la reconnaissance et de l'élimination de la grande majorité des cellules cancéreuses naissantes et donc des tumeurs naissantes. Selon cette logique, les tumeurs solides qui apparaissent ont réussi d'une manière ou d'une autre à éviter d'être détectées par les différentes branches du système immunitaire ou ont pu limiter l'étendue de la destruction immunologique, évitant ainsi leur éradication[9].

Le rôle de la surveillance immunologique défectueuse des tumeurs semble être validée par l'évolution rapide de certains cancers chez les personnes immunodéprimées. Au cours des dernières années, de plus en plus de données probantes, provenant à la fois de souris génétiquement modifiées et d'épidémiologie clinique, suggèrent que le système immunitaire joue un rôle important dans la formation et la progression des tumeurs, du moins dans certaines formes de cancers non induits par un virus[9].

Les interactions immunologiques tumeur-hôte sont complexes et encore mal connues. Par exemple, on suppose que des clones de cellules cancéreuses hautement immunogènes sont systématiquement éliminés dans les hôtes immunocompétents, ne laissant derrière eux que des variantes faiblement immunogènes pour croître et générer des tumeurs solides. Toutefois, il a été démontré également que des cellules cancéreuses hautement immunogènes peuvent très bien échapper à la destruction immunitaire en désactivant les composants du système immunitaire qui ont été envoyés pour les éliminer en sécrétant du TGF- $\beta$  ou d'autres facteurs immunosuppresseurs[9].

### 2.3.9. Instabilité du génome

L'acquisition des multiples caractéristiques énumérées ci-dessus dépend en grande partie d'une succession d'altérations des génomes des cellules néoplasiques. En effet, certains génotypes mutants confèrent un avantage sélectif aux sous-clones de cellules, permettant leur croissance et leur domination éventuelle dans un environnement tissulaire local. Par conséquent, la progression tumorale en plusieurs étapes peut être représentée comme une succession d'expansions clonales, chacune étant déclenchée par l'acquisition fortuite d'un génotype mutant favorable. Étant donné que les phénotypes héréditaires, par exemple l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, peuvent également être acquis par des mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones, certaines extensions clonales peuvent bien être provoquées par des modifications non mutationnelles affectant la régulation de l'expression génétique[9].

Au cours de l'acquisition de la liste de gènes mutants nécessaires pour orchestrer la cancérogenèse, les cellules cancéreuses augmentent souvent les taux de mutation. Cette mutabilité est obtenue par une sensibilité accrue aux agents mutagènes, par une défaillance d'un ou de plusieurs composants de la machine de maintenance génomique, ou des deux. De plus, l'accumulation de mutations peut être accélérée en compromettant les systèmes de qui surveillent normalement l'intégrité génomique et forcent les cellules génétiquement endommagées à devenir sénescentes ou à entrer en apoptose. Ces gènes « gardiens » du génome (par exemple *TP53*) comprennent ceux dont les produits sont impliqués dans la détection des dommages à l'ADN et l'activation des machines de réparation, la réparation directe de l'ADN endommagé, et l'inactivation ou l'interception des molécules mutagènes avant que celles-ci aient endommagé l'ADN. D'un point de vue génétique, ces gènes

gardiens se comportent comme des gènes suppresseurs de tumeurs puisque leurs fonctions peuvent être perdues au cours de la progression tumorale, ces pertes étant obtenues soit par inactivation des mutations, soit par répression épigénétique[9].

#### **2.3.10. Inflammation**

Pratiquement toutes les lésions néoplasiques contiennent des cellules immunitaires présentes à des densités allant d'infiltrations subtiles détectables uniquement avec des anticorps spécifiques à des inflammations majeures qui sont apparentes même par des techniques de coloration histologique standard.

L'inflammation fournit des molécules bioactives au microenvironnement tumoral, y compris des facteurs de croissance qui soutiennent la signalisation proliférative, des facteurs de survie qui limitent la mort cellulaire, des facteurs proangiogéniques, des enzymes modifiant la matrice extracellulaire qui favorisent l'angiogenèse, l'invasion et la métastase, et des signaux inducteurs qui entraînent l'activation de la transition épithélio-mésenchymateuse. L'inflammation est fortement liée au micro-environnement tumoral décrit ci-dessous[9].

### **2.4. Micro-environnement tumoral**

#### **2.4.1. Généralités**

Le micro-environnement tumoral, aussi connu sous le nom de stroma tumoral, est un tissu spécifique de chaque cancer, contenant différents types cellulaires impliqués dans l'évolution de la maladie. Ces types cellulaires, comme les fibroblastes ou les adipocytes, sont des cellules non cancéreuses ; toutefois, elles sont altérées et contrôlées par les cellules

cancéreuses pour répondre à leurs besoins[9].

En effet, le micro-environnement tumoral est impliqué dans l'apport de certains facteurs de croissance, du maintien de l'angiogenèse, de la dissémination métastatique, dans la survie des cellules souches tumorales et bien d'autres phénomènes liés à la physiopathologie du cancer. La figure suivante schématise l'organisation des micro-environnements tumoraux présents aux différents stades de la maladie[9].

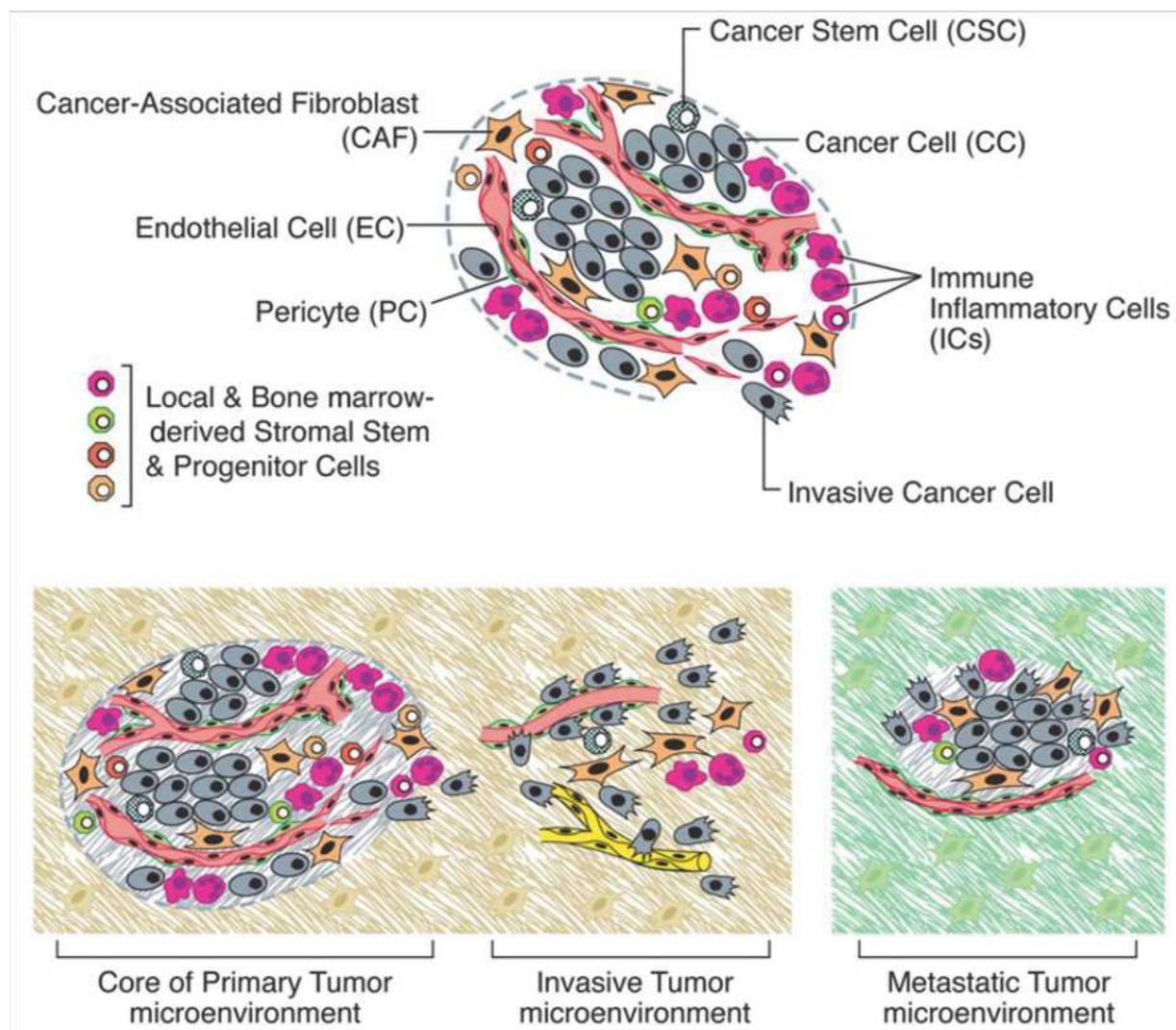


Figure 6. Schématisation du micro-environnement tumoral. Image reproduit'après Hanahan et al. [9]

#### **2.4.2. Impact du vieillissement**

Le vieillissement du tissu mammaire s'accompagne de variations structurelles et fonctionnelles et plusieurs études suggèrent une contribution possible de ces changements au développement d'un cancer du sein lié à l'âge [11]. Ainsi, le micro-environnement tumoral évolue de manière importante selon l'âge de la patiente.

Le vieillissement de la glande mammaire entraîne une disparition du stroma conjonctif aux dépens de tissu adipeux, rendant le micro-environnement tumoral du cancer de la femme âgée plus riche en adipocytes. Ceci entraîne des interactions différentes entre la tumeur et son micro-environnement chez la femme âgée et un impact sur le développement du cancer [12].

Au niveau cellulaire, le vieillissement des cellules épithéliales mammaires humaines est associé à des altérations morphologiques et fonctionnelles importantes telles qu'une taille cellulaire accrue et une prolifération réduite. Cette sénescence cellulaire résulte d'une interaction de nombreux événements extracellulaires et intracellulaires complexes et encore peu connus[11].

De plus, l'accumulation de cellules vieillissantes au cours de la durée de vie normale du tissu mammaire peut aussi avoir un effet conséquent et interagir avec les populations voisines adjacentes dans le microenvironnement local pour fournir des conditions de croissance optimisées qui pourraient également soutenir les cellules néoplasiques[11]. En effet, il a été rapporté que les cellules épithéliales mammaires pré-cancéreuses exposées à des fibroblastes humains sénescents chez la souris perdent irréversiblement leurs propriétés différenciées, deviennent invasives et subissent une transformation maligne complète[13].

Enfin, des altérations du stroma mammaire peuvent conduire à un processus de

vieillesse accéléré, aboutissant à une inflammation locale et des changements métaboliques des cellules cancéreuses, deux capacités impliquées dans le développement du cancer discutées précédemment [14].

### **3. Diagnostic et la classification du cancer du sein**

Le diagnostic de cancer du sein est fait par le pathologiste lors de l'analyse histologique d'un prélèvement tissulaire. Il existe différents types de prélèvements tissulaires : la micro-biopsie, la macro-biopsie et la biopsie-exérèse chirurgicale.

La première étape est le diagnostic de malignité, c'est-à-dire la présence de cellules anormales carcinomateuses (cellules avec atypies nucléaires et des mitoses). Puis, le pathologiste détermine le caractère in situ ou infiltrant de la prolifération (présence d'anomalies architecturales tissulaires). Ensuite, il détermine les caractéristiques morphologiques tumorales (la taille, le grade, le sous-type histologique, la présence d'anomalies particulières, etc.). Enfin, grâce à des marquages immunohistochimiques, le pathologiste détermine les caractéristiques moléculaires (l'expression des récepteurs hormonaux, d'HER2 et l'index de prolifération Ki67) du cancer.

#### **3.1. Diagnostic d'invasivité**

Le franchissement de la lame basale par les cellules carcinomateuses qui se sont développées dans la lumière canalaire signe le passage du carcinome in situ au carcinome invasif. La lame basale est une matrice extracellulaire dense, fortement réticulée, en forme de feuillets, qui sous-tend tous les épithéliums et endothéliums chez les animaux multicellulaires[15].

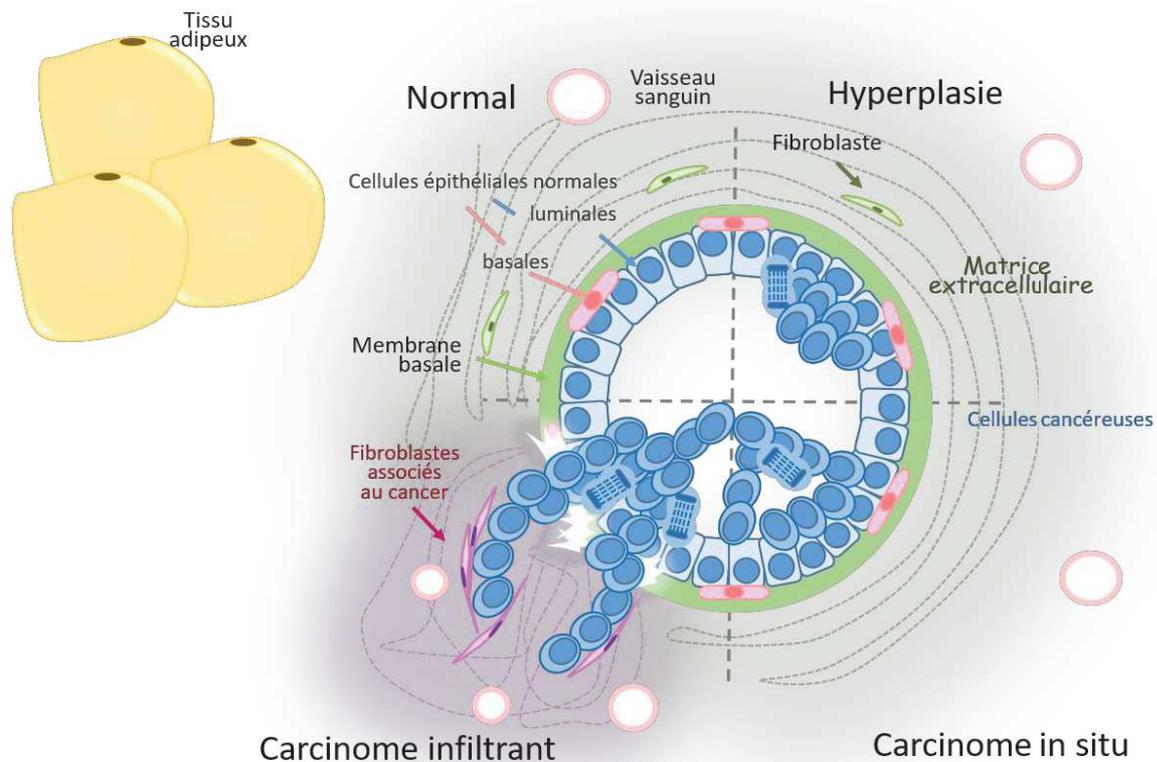
Actuellement, les mécanismes biologiques qui permettent aux cellules cancéreuses de

traverser la lame basale sont mal connus[15], malgré le fait que la dysrégulation de la lame basale soit une caractéristique de nombreux cancers[16]. Le modèle actuel est que la cellule cancéreuse acquiert une capacité à remodeler la lame basale, c'est-à-dire de la dégrader et de la sécréter de manière concomitante. De plus, le micro-environnement tumoral pourrait jouer un rôle majeur dans ce processus [15-17].

La dégradation est médiée par des protéases, qui sont normalement présentes dans la lame basale. Les cellules cancéreuses peuvent exprimer une protéase particulière (notamment celles appartenant à la famille des métalloprotéases matricielles (MMP)) qui induisent l'activation d'autres protéases et la dégradation de la matrice extra-cellulaire. De plus, en dégradant les échafaudages de la lame basale, les MMP peuvent libérer des fragments cryptiques de collagène et de laminine avec des fonctions de signalisation (par exemple l'angiogenèse et la transition épithélio-mésenchymateuse) [15]. Une analyse protéomique récente des signatures matricielles extracellulaires des tumeurs métastatiques a révélé que plusieurs composantes de la lame basale – dont la laminine et le collagène de type IV – sont sécrétées à la fois par les cellules stromales et tumorales des tumeurs hautement métastatiques, mais ne le sont que par le stroma des tumeurs faiblement métastatiques. Ces observations suggèrent que les cellules tumorales primaires modifient activement la composition des lames basales et que les changements qui en résultent dans l'ultrastructure et/ou la signalisation de la lame basale peuvent entraîner des métastases[16].

En histologie, la présence de cellules cancéreuses dans le tissu de soutien mammaire classe la tumeur en « invasive ». En immunohistochimie, un marquage de la protéine p63 – spécifique aux cellules myoépithéliales qui bordent les canaux normaux – permet parfois d'aider au diagnostic. La figure suivante schématise le processus d'invasion et la transition in

situ – infiltrant des carcinomes mammaires.



**Figure 7. Représentation schématique du processus de cancérisation et d'invasion (en sens horaire).** Toutefois, dans la pratique clinique la distinction entre ces étapes peut parfois être plus complexe car il existe de nombreuses situations frontières. Image reproduite d'après C. Tomasetto.

### **3.2. Différents sous-types histologiques**

Il existe une grande variété de sous-types histologiques du cancer du sein, soulignant la grande hétérogénéité de cette pathologie. La classification des tumeurs du sein par l'OMS [18] décrit 22 différents sous-types histologiques résumés dans le tableau ci-dessous. La classification de l'OMS est morphologique ; toutefois, ces sous-types correspondent à différents groupes moléculaires différents, avec des pronostics spécifiques.



Tableau V. Classification morphologique des sous-types du cancer du sein selon l'OMS [18]

---

**Classification morphologique des sous-types du cancer du sein selon l'OMS**

**Carcinome infiltrant de type non spécifique**

**Sous-types spéciaux**

- Carcinome lobulaire infiltrant
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribroforme infiltrant
- Carcinome mucineux
- Carcinome médullaire
- Carcinome avec différenciation apocrine
- Carcinome avec cellules en bague à châton
- Carcinome micropapillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique
- Carcinome adénoïde kystique

**Sous-types rares**

- Carcinome neuroendocrine
- Carcinome sécrétant (juvénile)
- Carcinome papillaire infiltrant
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome polymorphe
- Carcinome oncocytaire
- Carcinome à cellules riches en lipides
- Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
- Carcinome sébacé
- Tumeurs de type annexes cutanées / glandes salivaires

Les trois principaux sous-types de carcinome mammaire dont nous allons discuter sont le canalaire infiltrant non spécifique, le lobulaire infiltrant et le mucineux. Les carcinomes canauxiaux infiltrants non spécifiques sont les plus fréquents, représentant de 40% à 75% des cas selon les études[19]. Il s'agit d'un groupe hétérogène d'un point de vue morphologique et pronostique.

Les carcinomes lobulaires infiltrants sont les deuxièmes sous-types plus fréquents, avec une incidence de 5% à 15%[18]. Chez la femme âgée, on retrouve plus de carcinomes

lobulaires invasifs par rapport à la femme plus jeune [18]. Morphologiquement, ils se caractérisent typiquement par la présence de petites cellules tumorales uniformes réparties individuellement dans le stroma, formant un motif de file indienne et entourées par les lobules selon un motif concentrique. D'un point de vue moléculaire, ce sous-type est caractérisé par une perte de la E-Cadhérine secondaire à différents mécanismes comme par exemple la mutation génique [18].

Le carcinome mucineux est un sous-type histologique rare caractérisé par une importante production de mucine extracellulaire. Il en existe deux sous-types. Les mucineux purs sont définis comme contenant plus de 90% de mucine, et les mixtes sont ceux contenant 50% à 90% de mucine [20]. La présence de moins de 50% de mucine définit le carcinome canalaire invasif avec une composante mucineuse [21]. Les carcinomes mucineux représentent de 1 à 4 % des cancers du sein [22], bien que l'incidence des formes pures soit plus élevée chez les femmes âgées [22]. De plus, les formes pures ont un comportement moins agressif et un meilleur pronostic que les carcinomes canaux non spécifiques [21, 22].

Le carcinome canalaire in situ, également appelé Ductal In situ Neoplasia (DIN), est considéré comme une lésion pré-cancéreuse. A l'inverse, le carcinome lobulaire in situ (ou Lobular In situ Neoplasia, LIN) est une lésion bénigne et n'est pas considérée comme une lésion pré-cancéreuse mais comme un facteur de risque de développer un cancer du sein [23].

### 3.3. Grade tumoral

Le grade d'un cancer du sein est un facteur pronostique car il est représentatif du "potentiel agressif" de la tumeur. D'une manière générale, les cancers de bas grade ont tendance à être moins agressifs que les cancers "de haut grade". Le score actuellement recommandé est le score de Scarff-Bloom-Richardson [24] modifié par Eltson et Ellis[25], ensuite adopté dans les critères de Nottingham[26]. Le tableau suivant résume les différents critères du score d'Eltson et Ellis. Le grade tumoral dépend du total des 3 critères du score :

- Score total de 3, 4 ou 5 : grade I (bas grade)
- Score total de 6 ou 7 : grade II (grade intermédiaire)
- Score total de 8 ou plus : grade III (haut grade)

Tableau VI. Score histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson [24][24] modifié par Eltson et Ellis

Critère	Description	Score
<b>Degré de différenciation architecturale</b>	Présence de tubes occupant plus de 75% du champ du microscope	1
	Tubes occupant entre 10 et 75 % du champ du microscope	2
	Tubes occupant moins de 10% du champ du microscope	3
<b>Nombre de mitoses par champ (objectif 40x soit grossissement 400x)</b>	0 à 6 mitoses pour 10 champs	1
	7 à 12 mitoses pour 10 champ	2
	Plus de 12 mitoses pour 10 champs	3
<b>Importance du pléomorphisme nucléaire</b>	Noyaux réguliers entre eux et taille cellulaire < 2 fois noyau normal	1
	Situations intermédiaires	2
	Noyaux réguliers entre eux mais taille > 3 fois la taille d'un noyau normal et nucléole proéminent OU noyau de tailles irrégulières variant de 1 à 3 fois celle d'un noyau normal	3

### **3.4. Examens immunohistochimiques**

#### **3.4.1. Récepteurs hormonaux**

Le récepteur aux estrogènes (RE) et le récepteur à la progestérone (RP) sont les deux récepteurs hormonaux principalement impliqués dans les cancers du sein. Ce sont des récepteurs nucléaires (qui sont des facteurs de transcription) : ce sont des protéines intracytoplasmiques qui se lient à leur ligand, transloquent dans le noyau et se fixent au promoteur cible sur l'ADN double-brin, et peuvent recruter soit des co-activateurs soit des co-represseurs et modulent la transcription de gènes.

Les récepteurs hormonaux possèdent trois domaines fonctionnels : le domaine NTD (NH2-terminal Domain), le domaine de liaison à l'ADN (DBD, DNA-Binding Domain) et le domaine de liaison au ligand (LBD, Ligand-Binding Domain) [27]. RE et RP possèdent le même mécanisme d'action. En absence de ligand (estrogènes ou progestérone), le récepteur est lié à des protéines HSP (HeatShockProtein) dans le cytoplasme de la cellule. En présence de ligand, le récepteur subit des modifications conformationnelles le dissociant des protéines HSP et permettant au récepteur d'être transloqué dans le noyau. Dans le noyau, le récepteur se dimérise et se fixe sur les séquences régulatrices des gènes cibles. Cette interaction entre le récepteur et les gènes cibles se fait par liaison directe du domaine DBD du récepteur à l'ADN via un élément de réponse appelé ERE (Estrogen ResponseElements) ou PRE (ProgesteronResponseElements) [27]. Cela entraîne ensuite la transcription des gènes cibles.

Il existe deux isoformes connues des RE – RE $\alpha$  et RE $\beta$  – codés par deux gènes localisés sur deux chromosomes distincts. RE $\alpha$  joue un rôle majeur dans la croissance des cellules

cancéreuses mammaires [27], alors que le rôle de RE $\beta$  reste encore mal connu. RP possède également deux isoformes qui sont codés par le même gène mais transcrits par deux promoteurs différents et qui sont généralement co-exprimés[28]. Les cellules cancéreuses surexprimant le récepteur à la progestérone libèrent des facteurs prolifératifs qui induisent une signalisation paracrine et ont des effets significatifs sur le maintien des cellules souches tumorales et la croissance tumorale [29].

En immunohistochimie, on utilise le H-Score pour déterminer l'expression des récepteurs hormonaux d'un cancer du sein[30]. On évalue le pourcentage de cellules tumorales marquées et l'intensité du marquage (de 0 à 3+). Le H-Score résulte de la multiplication entre le pourcentage et l'intensité moyenne, allant de 0 à 300. Les tumeurs sont considérées comme positives lorsque le H-Score est  $\geq 10$ .

Enfin, il existe d'autres récepteurs hormonaux dont l'étude est plus récente : les récepteurs aux androgènes (RA)[31]. Les RA sont des récepteurs nucléaires similaires aux RE et RP d'un point de vue structural et fonctionnel. Les tumeurs exprimant les RA constituent environ 70% de l'ensemble des cancers et présentent des caractéristiques cliniques et biologiques plus favorables : une plus petite taille tumorale, un grade nucléaire plus faible et la co-expression des RE et RP [32].

#### **3.4.2. Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2)**

Le Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2), aussi appelé ErbB2, est un récepteur de tyrosine kinase appartenant à la famille ErbB composée de 4 membres : HER1, HER2, HER3 et HER4 [33]. Contrairement aux autres récepteurs ErbB, HER2 ne lie aucun des ligands ErbB[34, 35], tel que le Epidermal Growth Factor (EGF), le Transforming Growth

Factor (TGF)- $\alpha$ , les neuregulines, etc.

Le proto-oncogène HER2 est amplifié dans environ 13% des cancers du sein [36], toutefois ce taux peut varier de 8 à 30% selon le sous-type tumoral[37]. L'amplification et la surexpression de HER2 jouent un rôle central dans l'initiation, la progression et la métastase de certains cancers, dont le cancer du sein, des ovaires, du poumon et de l'estomac[33]. Les mutations génétiques dans les cancers du sein comprennent l'amplification du gène HER2, ce qui entraîne une surexpression de la protéine HER2[33]. En général, la surexpression de HER2 est associée à l'amplification génique, mais certaines tumeurs de caractère moins agressif présentent une expression élevée sans amplification génique[38]. De plus, un sous-ensemble de cancers du sein qui amplifie le gène HER2 ne surexprime pas la protéine HER2[39]. La surexpression de la protéine HER2 conduit principalement à l'hétérodimérisation de HER2-HER3[40]. L'hétérodimère HER2-HER3 active plusieurs voies de signalisation : les voies PI3K/Akt/mTOR, JAK/STAT et Ras/Raf/MEK/ERK, entraînant un effet oncogène sur différentes caractéristiques du cancer comme l'immortalité et la survie[41].

La surexpression de la protéine HER2 est détectée par immunohistochimie grâce à un anticorps spécifique anti-HER2 et l'amplification du gène HER2 est détectée par hybridation in situ. Le score immunohistochimique repose sur l'analyse de deux paramètres : l'intensité du signal et sa localisation (membranaire). Le score est noté de 0 à 3+. Les scores 0 ou 1+ sont considérés comme négatifs, le score 3+ classe la tumeur en tant que HER2-positif. Le score intermédiaire (2+) impose la réalisation d'un examen de deuxième ligne afin de mesurer l'amplification du gène HER2 : l'hybridation in situ. Il existe 3 différentes techniques : la fluorescence (FISH), la chromogène (CISH) et l'argent (SISH). Le principe de

l'hybridation in situ est d'hybrider l'ADN de la tumeur avec deux sondes d'ADN révélables : une sonde complémentaire du gène HER2 et une deuxième sonde reconnaissant le centromère du chromosome 17 (CEP17, le gène HER2 étant situé sur le chromosome 17). Le tableau suivant résume les conditions de positivité d'HER2 en immunohistochimie ou en hybridation in situ [42].

<b>Statut HER2</b>	
<b>Statut HER2 positif</b>	<p>IHC 3+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• marquage membranaire complet intense &gt; 10% des cellules tumorales</li> </ul> <p>FISH positive (amplification du gène <i>HER2</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le nb de copie du gène <i>HER2</i> est <math>\geq 6</math></li> <li>• le nb de copies du gène <i>HER2</i> est <math>\geq 4</math> et <math>&lt; 6</math> avec un ratio <i>HER2/CEP17</i> <math>\geq 2</math></li> </ul>
<b>Statut HER2 équivoque</b>	<p>IHC 2+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• marquage membranaire complet d'intensité modérée &gt; 10% des cellules tumorales</li> <li>• marquage membranaire complet <i>intense</i> <math>\leq 10\%</math> des cellules tumorales</li> <li>• marquage incomplet basolatéral ou micropapillaire, visible au x4-x5, de &gt;10% des cellules tumorales</li> </ul> <p>FISH équivoque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le nb de copies du gène <i>HER2</i> est <math>\geq 4</math> et <math>&lt; 6</math> avec un ratio <i>HER2/CEP17</i> <math>&lt; 2</math></li> </ul>
<b>Statut HER2 négatif</b>	<p>IHC 1+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• marquage membranaire d'intensité faible, non perceptible au x4-5, de &gt; 10% des cellules tumorales</li> </ul> <p>IHC 0 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absence de marquage ou marquage membranaire d'intensité faible ou modéré de <math>\leq 10\%</math> des cellules tumorales</li> </ul> <p>FISH négative (Absence d'amplification du gène <i>HER2</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le nb de copies du gène <i>HER2</i> est <math>&lt; 4</math>.</li> </ul>

**Figure 8. Interprétation des examens immunohistochimiques et d'hybridation in situ pour déterminer le statut HER2 d'un cancer du sein. D'après Penault-Llorca, 2014.**

### **3.4.3. Index de prolifération Ki67**

L'antigène Ki67 est une protéine codée par le gène MKI67 et est impliqué dans le maintien de l'intégrité des chromosomes mitotiques[43].

Il est exprimé tout au long du cycle cellulaire et est absent des cellules quiescentes[44]. Sa détection est réalisée par immunohistochimie sur des coupes de tumeurs à l'aide d'un anticorps spécifique anti-Ki67. L'index Ki67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps. Il traduit le pourcentage de cellules cancéreuses qui se divisent, et donc le niveau de prolifération de la tumeur[45]. L'index de prolifération Ki67 peut être réalisé sur la

biopsie initiale et sur la pièce opératoire. Il comporte 3 catégories : faible, intermédiaire et élevé. Les seuils définissant le Ki67 faible et élevé diffèrent selon les pays et selon les recommandations, c'est pourquoi certains auteurs suggèrent que le Ki67 devrait être considéré comme une variable continue plutôt qu'une valeur seuil[46].

En raison de l'hétérogénéité tumorale, l'index de prolifération Ki67 peut varier de manière importante entre deux territoires de la même tumeur : des zones peuvent être quasiment négatives alors que d'autres « hot spots » sont le siège d'une prolifération élevée. Par conséquent, en pratique clinique, la moyenne du Ki67 sur pièce opératoire est utilisée pour prendre des décisions thérapeutiques car elle est pertinente que le Ki67 sur biopsie initiale.

#### **3.4.4. Autres marquages**

L'E-Cadhérine est une protéine membranaire codée par le gène CDH1 qui permet l'adhésion cellulaire. Les carcinomes lobulaires infiltrants n'expriment pas d'E-Cadhérine, et le marquage immunohistochimique de cette protéine peut se révéler utile dans les doutes diagnostiques entre les sous-types canalaire et lobulaire.

La protéine p63 est un marqueur des cellules myoépithéliales qui bordent le canal normal. Le marquage p63 est utile pour déterminer si une prolifération cancéreuse agencée en tubule est invasive (absence de marquage) ou in situ (présence du marquage).

La mammaglobuline est une glycoprotéine appartenant à la famille des sécrétoglobulines exprimée par les cellules cancéreuses d'origine mammaire. Le marquage immunohistochimique anti-mammaglobuline est utilisé pour identifier si une métastase est d'origine mammaire ou non. Sa spécificité est bonne notamment pour les métastases



cérébrales [47], toutefois 17% des métastases d'origine endométriale expriment également la mammaglobuline[48].

GATA binding protein 3 (GATA3) est un facteur de transcription fortement exprimé dans les cancers du sein luminaux. L'évaluation de l'expression de GATA3 peut être réalisée par immunohistochimie tant sur les tumeurs primaires que sur les métastases. GATA3 est un marqueur pronostique indépendant au niveau de la tumeur primaire, sa faible expression est associée à un mauvais pronostic [49]. De plus, l'expression de GATA3 au niveau d'une métastase peut être utilisé pour confirmer son origine mammaire (luminale) [50].

### **3.5. Classification moléculaire**

Actuellement, on classe les cancers du sein en 5 différents sous-types moléculaires en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux, HER2, le Ki67 et parfois les signatures moléculaires [51, 52]. Cette classification a été développée en 2000 par Perou et al. en utilisant une approche partiellement non-supervisée d'étude génomique de cancers du sein localement avancés [53]. Ensuite cette classification a été affinée et simplifiée pour une utilisation en pratique clinique résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau VII. Classification moléculaire des cancers du sein selon Perou et al. [53] adaptée lors de la conférence de St Gallen

Sous-type moléculaire		Caractéristiques immunohistochimiques
<b>Luminal A (50%)</b>	Luminal A-like	RE positif HER2 négatif Ki67 bas RP élevé Signature moléculaire à bas risque
<b>Luminal B (15%)</b>	Luminal B-like (HER2-négatif)	RE positif HER2 négatif Ki67 élevé ou RP bas Signature moléculaire à haut risque
<b>Surexpression HER2 (15%)</b>	Luminal B-like (HER2-positif)	RE positif HER2 positif Tout Ki67 et tout RP
	HER2-positif (non luminal)	HER2 positif RE et RP négatifs
<b>Basal-like (20%)</b>	Triple-négatif	HER2, RE et RP négatifs

## 4. Stadification du cancer du sein

### 4.1. Stade TNM

La classification TNM est l'outil de stadification des cancers solides le plus utilisé et le plus pratique. Cette classification est établie sous l'égide de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et sa dernière version (8<sup>ème</sup>) date de 2017 [54]. Elle est composée de 3 éléments : T pour « tumor », N pour « nodes » et M pour « metastasis ». Il existe 3 préfixes utilisés pour préciser le stade en fonction des différentes thérapeutiques :

- c : clinique (avant chirurgie)
- p : pathologique (après chirurgie)
- y : après chimiothérapie néo-adjuvante

- yp : après chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie

Les tableaux suivants résument la classification TNM 8<sup>ème</sup> version (2017) du cancer du sein [54].

**Tableau VIII. Stade T de la classification TNM**

<b>Tx</b>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>Tis (DCIS)</b>	Carcinome canalaire in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome in situ dans le parenchyme mammaire sous-jacent
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
<b>T1mi</b>	Micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
<b>T1a</b>	Tumeur >1 mm et ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
<b>T1b</b>	Tumeur >5 mm et ≤ 10 mm dans sa plus grande dimension
<b>T1c</b>	Tumeur >10 mm et ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille avec :
<b>T4a</b>	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
<b>T4b</b>	Œdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
<b>T4c</b>	A la fois 4a et 4b
<b>T4d</b>	Carcinome inflammatoire

Tableau IX. Stade cN de la classification TNM

<b>cN0</b>	<b>Absence</b> de signe d'envahissement ganglionnaire régional
<b>cN1</b>	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux <b>mobiles</b>
<b>cN2</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
<b>cN2a</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) <b>fixé(s)</b> entre eux (confluents) ou à d'autres structures
<b>cN2b</b>	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions <b>mammaires internes</b> , et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
<b>cN3</b>	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
<b>cN3a</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) <b>sous-claviculaire(s)</b> (niveau III)
<b>cN3b</b>	Métastases ganglionnaires <b>mammaires internes et axillaires (cN2a+cN2b)</b>
<b>cN3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) <b>sus-claviculaire(s)</b>

Tableau X. Stade pN de la classification TNM

<b>pN0</b>	pN0(i-)/(mol-)	Étude immunohistochimique / moléculaire négative
	pN0(i+)/(mol+)	ITC(isolatedtumorcells) : ≤ 0,2 mm ou ≤ 200 cellules
<b>pN1</b>	pN1mi	Micrométastase : plus de 0,2 mm (ou 200 cellules) mais ≤ 2 mm
	pN1a	Macrométastases dans 1 à 3 ganglions axillaires
	pN1b	Métastases mammaires internes histologiques mais non cliniquement apparentes
	pN1c	= pN1a + pN1b
<b>pN2</b>	pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques
	pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires (idem cN2b)
<b>pN3</b>	pN3a	Métastases dans 10+ ganglions lymphatiques axillaires ou dans les ganglions sous-claviculaires

Tableau XI. Stade M de la classification TNM

<b>Mx</b>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>cM0(i+)</b>	Présence de micrométastases (<0.2 mm) Présence de cellules tumorales en biopsie liquide (CTC/DTC) Patient asymptomatique et bilan clinique + radiologique négatif
<b>cM1</b>	Métastase à distance (clinique / radiologique) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pulmonaire <b>PULM</b></li> <li>- Osseuse <b>OSS</b></li> <li>- Hépatique <b>HEP</b></li> <li>- Surrénalienne <b>ADR</b></li> <li>- Cérébrale <b>BRA</b></li> <li>- Autres <b>OTH</b></li> <li>- Médullaire <b>MAR</b></li> <li>- Pleurale <b>PLE</b></li> <li>- Péritonéale <b>PER</b></li> <li>- Cutanée <b>SKI</b></li> <li>- Lymphatiques (ganglions) <b>LYM</b></li> </ul>
<b>pM1</b>	Métastase prouvée histologiquement

#### 4.2. Stade UICC

La classification de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) propose une classification basée sur le TNM qui traduit de manière plus simple le stade évolutif du cancer. Le tableau suivant résume la classification UICC du cancer du sein.

Tableau XII. Classification UICC du cancer du sein

Stade 0	Tis	In situ
Stade I a	T1	N0
Stade I b	T0-T1	N1mi
Stade II a	T0-T1	N1
	T2	N0
Stade II b	T2	N1
	T3	N0
Stade III a	T3	N1
	Tout N2	
Stade III b	Tout T4	
Stade III c	Tout N3	
Stade IV	Tout M1	

Dans cette classification, on peut noter 4 grands groupes clinico-pathologiques, chacun ayant ses spécificités pronostiques et thérapeutiques détaillées plus loin.

- Le cancer du sein in situ
- Le cancer du sein précoce : « early breast cancer » (EBC)
- Le cancer du sein avancé : « advancedbreast cancer » (ABC)
- Et le cancer du sein métastatique : « metastaticbreast cancer » (MBC)

## 5. Principes du traitement

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein est remarquable par sa multidisciplinarité et sa complexité. En effet, contrairement à d'autres pathologies, le cancer du sein est très hétérogène et il existe de nombreux sous-types, chacun caractérisé par une prise en charge et un pronostic spécifique. De plus, il existe un vaste arsenal thérapeutique, allant de la chirurgie aux thérapies médicamenteuses et comprenant également la radiothérapie, la kinésithérapie etc.

## **5.1. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire**

Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) se définissent par « un regroupement des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment » [55]. Il s'agit d'une démarche basée sur un principe d'amélioration de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des soins, réunissant compétence, rationalité, multidisciplinarité et démocratie sanitaire (égalité des chances). En oncologie, il s'agit d'une obligation pour la prise de décision, et ces réunions doivent être effectuées au moins deux fois par mois. Pour être jugée valable, la présence minimale de trois médecins de spécialités différentes est nécessaire [55].

La RCP a comme objectif principal d'optimiser la prise en charge des patients. Toutefois, il existe des objectifs secondaires, notamment la formation des participants (ainsi que la formation professionnelle continue) et l'actualisation des référentiels sur lesquels les décisions sont prises, en notifiant les questions non résolues ou ambiguës.

La proposition thérapeutique est décidée de manière collégiale et est marquée dans la fiche de RCP. Chaque fiche est ensuite envoyée aux différents médecins du patient, et une copie est classée dans le dossier du patient (sous format électronique ou papier), afin de garantir une traçabilité systématique de toutes les décisions [55].

## **5.2. Chirurgie**

### **5.2.1. Historique de la chirurgie du cancer du sein**

Les interventions chirurgicales ont beaucoup évolué depuis les premières interventions qui étaient très mutilantes jusqu'à nos jours, où une approche moins invasive est préconisée.

L'histoire de la chirurgie moderne du cancer du sein commence en 1882, quand le chirurgien américain William S. Halsted commence à réaliser la mastectomie radicale pour soigner le cancer du sein, et publie ses résultats en 1894 [56]. La mastectomie radicale selon Halsted consiste en une ablation du sein ainsi que des muscles pariétaux (grand et petit pectoral) et était associée à un curage axillaire (CA) des 3 niveaux de Berg et souvent un curage de la chaîne mammaire interne.

Cette intervention est restée la référence jusqu'à ce que les chirurgiens britanniques D. H. Patey et W. H. Dyson publient en 1948 une technique alternative moins mutilante[57]. Cette intervention consiste en une ablation du sein et du muscle petit pectoral (mais en préservant le muscle grand pectoral) associée avec un CA des 3 niveaux de Berg.

La mastectomie radicale développée en 1972 par le chirurgien américain John L. Madden [58]est la technique radicale utilisée actuellement. Elle consiste en une ablation du sein en préservant les muscles pectoraux et à un CA des niveaux I et II de Berg.

Ce n'est que à partir des années 1980 qu'apparaissent les premiers essais cliniques prospectifs randomisés comparant un traitement conservateur du sein (tumorectomie et CA) versus un traitement radical [59, 60]. La désescalade chirurgicale au niveau du creux axillaire dans les années 1990 avec le développement de la technique de la lymphadénectomie sélective sentinelle, ou technique du ganglion sentinelle [61]. Cette technique est devenue la référence à partir du début des années 2000 suite aux résultats de l'essai contrôlé randomisé NSABP B-32 [62]. Depuis, les indications du ganglion sentinelle sont en train de remplacer les indications du CA systématique.





Figure 9. Historique de la chirurgie loco-régionale du cancer du sein

### 5.2.2. Chirurgie de l'aire mammaire

Il existe deux types de chirurgie mammaire : le traitement conservateur (TC) et le traitement radical (TR). Le TC consiste en la résection chirurgicale de la lésion cancéreuse avec une marge de sécurité tout en laissant en place le sein atteint avec un résultat esthétique correct. Pour réaliser ce type d'interventions, la lésion est repérée avant le geste soit par guide métallique soit marquage cutané grâce à la palpation, la mammographie et l'échographie mammaire selon le contexte. On réalise l'exérèse glandulaire de la peau jusqu'au plan du pectoral en passant au large de la tumeur (berge chirurgicale d'au moins 10 mm) par abord cutané direct de la tumeur. La pièce est orientée par des fils ou des clips métalliques et une radiographie per-opératoire de la pièce d'exérèse est réalisée afin de s'assurer de la présence de la lésion et des marges de sécurité correctes. On laisse également en place au niveau du lit tumoral de clips métalliques afin de faciliter le contourage du radiothérapeute. La glande est remodelée afin de limiter les séquelles esthétiques du traitement conservateur. Dans certains cas, un geste oncoplastique immédiat

peut être réalisé. Les indications du TC sont :

- Si elle permet une exérèse complète de(s) lésion(s) cancéreuses
- Avec des berges saines
- Et ne compromet pas ou peu l'esthétique du sein

Les contre-indications du TC sont :

- Refus de la patiente
- S'il est impossible : rapport tailles, multicentricité, maladie de Paget, cancer inflammatoire
- Contre-indication à la radiothérapie

Le TR consiste en l'ablation du sein en totalité : la résection de toute la glande mammaire, de la majeure partie de la peau qui la recouvre, de la plaque aréolo-mamelonnaire et d'une éventuelle cicatrice de tumorectomie antérieure. On réalise une incision oblique qui emporte une palette cutanée comportant le mamelon et l'aréole. La glande est disséquée superficiellement en emportant les crêtes de Duret et en profondeur en emportant le fascia pré-pectoral. Les indications du TR sont :

- Tumeur de plus de 5 cm
- Tumeurs multicentriques
- Tumeur rétro-aréolaire
- Maladie de Paget
- Récidive après traitement conservateur
- Désir de la patiente
- Contexte familial
- Contre-indication à la radiothérapie

Il existe plus de récurrences en cas de traitement conservateur (0,5%/an pour le TC contre 2% à 20 ans pour le TR), mais la survie globale est identique [63]. De plus, le risque de récurrence post-opératoire diminue fortement avec l'ajout d'une radiothérapie post-opératoire [64].

### **5.2.3. Chirurgie de l'aire axillaire**

Il existe deux types de chirurgie axillaire : le CA et la lymphadénectomie sélective sentinelle.

La lymphadénectomie sélective sentinelle consiste en la détection, l'exérèse et l'analyse (extemporanée ou non) du/des ganglion(s) sentinelle(s) (GS). Le GS est défini comme le(s) premier(s) ganglion(s) recevant le drainage lymphatique du sein. Pour détecter le(s) GS en cancérologie mammaire, on réalise une méthode comportant 3 techniques :

- La technique isotopique : réalisation d'une lymphoscintigraphie préopératoire avec l'injection la veille de l'intervention du Technétium 99-métastable. La lymphoscintigraphie dresse une cartographie qui peut faciliter l'exécution du geste d'adénectomie sélective, et on utilise une sonde de détection gamma en per-opératoire.
- La technique colorimétrique : injection de bleu de méthylène aux 4 points cardinaux péri-aréolaires après l'induction anesthésique
- La palpation per-opératoire : tout ganglion suspect est également prélevé.

Les indications de la lymphadénectomie sélective sentinelle sont les suivantes :

- En cas de TR pour les lésions de néoplasie canalaire in situ
- Pour toute tumeur de 5 cm ou moins, sans atteinte ganglionnaire et unifocale
- En cas de ganglion axillaire palpable mobile (N1) après une échographie axillaire

éventuellement complétée par une cytoponction ou une microbiopsie ganglionnaire confirmant l'absence d'atteinte ganglionnaire

- En cas de tumeurs bifocales bénéficiant d'un traitement conservateur (plurifocaux de proximité)
- Après chirurgie tumorale préalable
- En pré- ou en post-chimiothérapie néo-adjuvante pour les patientes cN0 ou cN1 après une exploration négative de l'aisselle (échographie axillaire et cytoponction ou biopsie ganglionnaire négative)

Le CA consiste en une résection des ganglions axillaires des niveaux 1 et 2 de Berg (les ganglions en dessous et en arrière du muscle petit pectoral, mais jamais au-dessus du tendon du muscle petit pectoral). On résèque 10 ganglions au minimum, en conservant le nerf thoracique long, les nerfs intercosto-brachiaux et le pédicule thoraco-dorsal. Les indications du CA sont :

- Tumeur > 5 cm
- Tumeur multifocale
- Atteinte ganglionnaire prouvée par biopsie ou cytoponction ganglionnaire
- Présence de 3 ou plus ganglions macrométastatiques ou présence de rupture capsulaire en cas de lymphadénectomie sélective sentinelle

Le CA comporte de nombreux effets secondaires par rapport à la lymphadénectomie sélective sentinelle : plus de lymphœdème (14-20% vs <1%), une diminution de la mobilité (17-19% vs <1%) et de la sensibilité (40-78% vs 5%), plus de douleurs (20-30% vs 10%).

## **5.3. Chimiothérapie**

### **5.3.1. Historique de la chimiothérapie**

Le concept du traitement du cancer par des médicaments remonte à plus de 500 ans lorsque des préparations de mercure, d'argent et de zinc étaient utilisées. Le premier cas documenté de chimiothérapie anticancéreuse, cependant, fut celui de Lissauer en 1865, qui administra une solution de Fowler (arsénite de potassium) à un patient atteint de leucémie avec des « effets bénéfiques »[65].

L'ère moderne de la chimiothérapie a commencé lorsque le gaz de guerre « moutarde au soufre » a été utilisé chez les patients en 1931, d'abord par voie topique, puis par injection intratumorale directe. Toutefois, on croyait que c'était trop toxique pour l'homme. La thérapie de deuxième génération, la moutarde azotée, a ensuite été testée par les pharmacologues Gilman et Goodman, d'abord chez la souris puis chez un patient atteint d'un lymphome non hodgkinien dans les années 1940, en extrapolant à partir des résultats de l'autopsie de l'hypoplasie lymphoïde et de la myélosuppression chez les soldats qui avaient été exposés au soufre[66]. Les recherches ultérieures sur les moutardes ont découvert le mécanisme d'action basé sur l'alkylation de l'ADN, stimulant ainsi le développement ultérieur d'agents alkylants de nouvelle génération, tels que le cyclophosphamide et le chlorambucil. Peu après furent découverts les anti-folates aminoptérine et méthotrexate, représentant les premiers antimétabolites. Ils démontrèrent leur efficacité thérapeutique en induisant une rémission chez les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë[67] car il avait été observé que la supplémentation en folate accélérât la prolifération des cellules leucémiques chez l'enfant

[68].

A partir de ces découvertes initiales est né un intérêt croissant pour les médicaments en tant que traitement du cancer. En 1950, les anthracyclines ont été isolées à partir d'un streptomycète du sol, bien que leur utilisation clinique ait été limitée initialement en raison de leur toxicité [69]. Au cours des deux décennies qui ont suivi, les essais de produits naturels d'origine végétale et marine ont mené à la découverte d'agents tels que les alcaloïdes, les taxanes et les camptothécines. Puis, dans les années 1960, suite à la découverte fortuite que des champs électriques générés par des électrodes en platine inhibaient la division cellulaire d'*Escherichia coli*, il a été démontré que le cisplatine avait une activité antitumorale [70].

Depuis, des progrès extraordinaires ont été réalisés grâce à la recherche fondamentale et clinique dans le domaine de la cancérologie. La découverte de la croissance exponentielle des cancers, des relations dose-efficacité et dose-toxicité, de la génétique, des nouvelles techniques diagnostiques, etc. a permis de développer non seulement des nouvelles molécules, mais aussi des nouvelles approches : par exemple, l'utilisation de plusieurs molécules simultanément, des administrations intermittentes, des doses élevées, le choix de toxicités non cumulatives, etc.

Les deux dernières décennies ont marqué le début d'une ère de transition dans le traitement du cancer : les cibles thérapeutiques ne sont plus que l'ADN et la mitose, car actuellement on développe des stratégies de manipulation des voies moléculaires dysrégulées qui caractérisent le phénotype cancéreux. De plus, nous sommes actuellement dans une « médecine personnalisée ». En effet, les examens de routine permettent de connaître de nombreuses caractéristiques tumorales, permettant ainsi de proposer des thérapies « sur mesure » à l'ensemble des patients [71].

### 5.3.2. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est réalisée après la chirurgie. Elle débute dans les 8 semaines après l'intervention chirurgicale. Son but est de diminuer les risques de récurrence et d'évolution métastatique en éradiquant une éventuelle maladie micro-métastatique infra-clinique et infra-radiologique par l'action cytotoxique sur les cellules cancéreuses.

Le tableau suivant résume les différents protocoles actuellement recommandés en situation adjuvante [72, 73] ainsi que les essais cliniques princeps. Dans le cas du cancer du sein HER2-positif, les protocoles combinent une chimiothérapie cytotoxique et un anticorps monoclonal (trastuzumab). Ce dernier est administré toutes les 3 semaines pendant 18 cures (soit 1 an de traitement).

Tableau XIII. Principaux protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein

Situation	Protocole
Cancer du sein HER2-négatif	3-4 (F)EC-100 (Fluorouracile optionnel [74] + Epirubicine + Cyclophosphamide) – 3-4 Docetaxel[75]
	4 Docetaxel – Cyclophosphamide[76] (préférentiel chez la femme âgée et si N-)
	4 AC(Adriablastine (Doxorubicine) Cyclophosphamide)– 4 Docetaxel[77]
	4 AC– 12 Paclitaxelhebdomadaire [78]
	6 FEC-100[79] (en cas de contre-indication aux taxanes)
Cancer du sein HER2-positif	3-4 (F)EC-100 – 3-4 Docetaxel + Trastuzumab[80]
	4 AC - 12 Paclitaxelhebdomadaire [78] + Trastuzumab[80]
	6 Carboplatine + Docetaxel+ Trastuzumab[81]
	6 TCH (Docetaxel+ Cyclophosphamide+ Trastuzumab)[76, 82]
	12 Paclitaxelhebdomadaire + Trastuzumab[83]

### **5.3.3. Chimiothérapie néoadjuvante**

Deux essais cliniques principaux ont comparé l'administration de chimiothérapie avant ou après la chirurgie dans le cancer du sein opérable : NSABP B-18[84]et NSABP B-27[77, 85]. Tous les deux démontrent que le traitement néo-adjuvant est équivalent au traitement adjuvant à court et à long terme. Actuellement, on réalise une chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou taxanes comportant 6 à 8 cures avec réévaluation tumorale clinique après chaque cycle, et évaluation radiologique entre les deux séquences et avant chirurgie.

### **5.3.4. Chimiothérapie en situation métastatique**

La grande majorité des cancers du sein métastatiques sont incurables et par conséquent le but du traitement est palliatif, avec l'amélioration de la qualité de vie et éventuellement la prolongation de la survie.

Les options thérapeutiques systémiques sont l'hormonothérapie, la chimiothérapie, les anti-remodelage osseux (p. ex. bisphosphonates, denosumab) et les thérapies ciblées [86]. La figure suivante résume les recommandations actuelles de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) sur le cancer du sein métastatique.



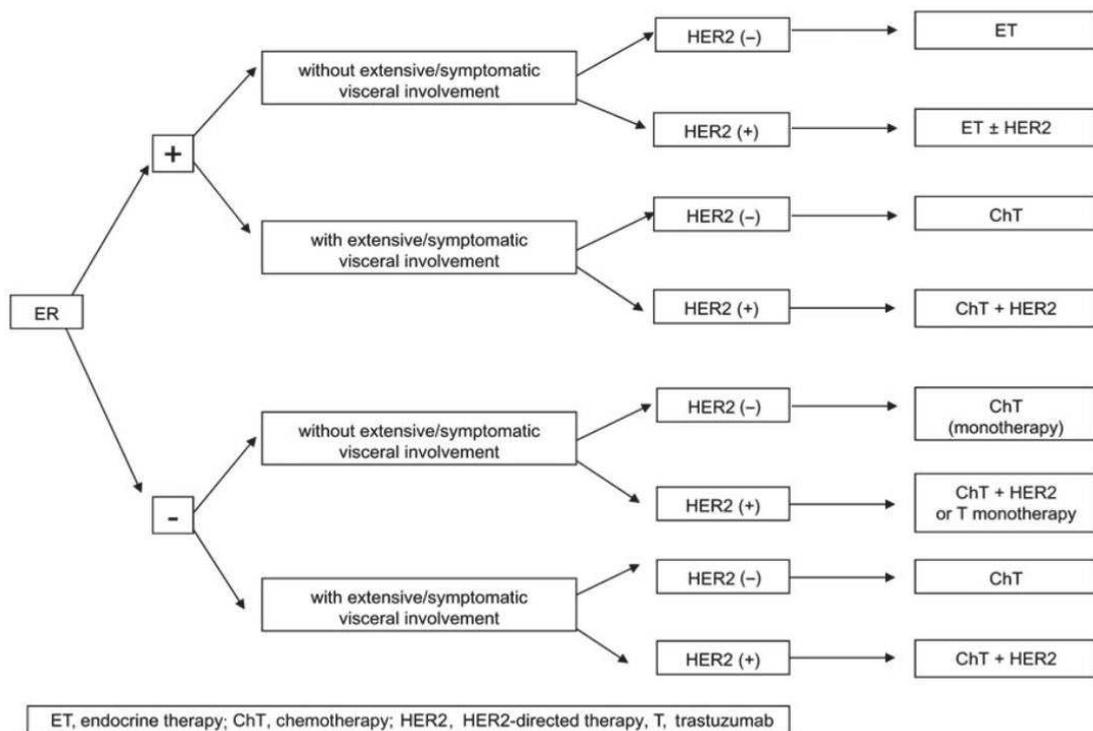


Figure 10. Arbre décisionnel de la prise en charge du cancer du sein métastatique selon l'ESMO 2012[86].

De plus, on peut également réaliser de la radiothérapie palliative en cas de métastases osseuses douloureuses et/ou à risque fracturaire, de métastases cérébrales et parfois des lésions cutanées hémorragiques ou douloureuses.

Chez des patientes sélectionnées, un traitement chirurgical de la lésion primitive peut être envisagé. Le contrôle systémique de la tumeur devrait être la condition préalable au traitement local de réduction de la tumeur dans la maladie métastatique. Bien qu'il n'existe pas de données randomisées, un grand nombre de données rétrospectives suggèrent que l'ablation de la tumeur primaire (avec des marges claires) présente un avantage significatif pour la survie chez les patients[86].

Les bisphosphonates ou le denosumab(anticorps anti RANK-ligand)peuvent être utilisés pour le traitement des métastases osseuses cliniquement évidentes (pour atténuer

les symptômes et diminuer le risque d'événements osseux).

Enfin, les traitements de support sont essentiels à la prise en charge afin d'améliorer la qualité de vie de la patiente, tant d'un point de vue « pharmacologique » que « psychologique ».

## **5.4. Radiothérapie**

La radiothérapie est une technique consistant en l'utilisation de rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses [87]. La radiothérapie est utilisée dans un grand nombre de cancers solides ainsi que dans certaines hémopathies du fait de son impact thérapeutique majeur. On estime que plus de 50% des cancers diagnostiqués (tout type confondu) bénéficieront d'une radiothérapie [88].

### **5.4.1. Principes de fonctionnement**

Ce passage est largement inspiré de l'article publié dans l'EMC par Huguet et al. en 2014 [89]. Il existe 4 types de particules utilisées dans la radiothérapie. Les photons et les électrons sont les plus répandus, et les protons et les ions carbonés (hadronthérapie) sont en développement. L'irradiation d'une population de cellules produit une cascade d'événements physiques, chimiques, biochimiques puis biologiques aboutissant à la destruction des cellules ayant des systèmes de réparation cellulaire défectueux, c'est-à-dire les cellules cancéreuses. Dans la phase physique, les particules du rayonnement interagissent avec les atomes en perturbant leurs cortèges électroniques (effet Compton, effet photoélectrique) aboutissant à la formation de micro-dépôts d'énergie. Pendant la phase chimique, les ions interagissent avec le milieu essentiellement composé d'eau et produisent des radicaux libres (radiolyse de l'eau) qui s'homogénéisent par diffusion. Ces

radicaux sont responsables de la formation d'un grand nombre de lésions dans les différents compartiments cellulaires, dont principalement des lésions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) : dommages de bases, pontages ADN-protéines et ADN-ADN, cassures simple et double-brin. La formation de ces dommages constitue la phase biochimique. En réponse aux dommages de l'ADN, la cellule active ses mécanismes de reconnaissance et de réparation qui ont pour but de restaurer l'ADN endommagé. Si la réparation est fidèle, la cellule va survivre ; sinon, elle peut mourir (par mort différée, apoptose ou sénescence) ou se transformer (mutagenèse) [89].

#### **5.4.2. Indications de la radiothérapie en sénologie**

La radiothérapie se réalise après la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante. Les indications varient selon qu'il y ait eu TC ou non. Il existe deux aires : l'aire mammaire et l'aire ganglionnaire.

Au niveau de l'aire mammaire, après TC l'irradiation de l'ensemble du sein restant est systématique. La dose de 50 Gy par photons est administrée à raison de 2 Gy par séance, tous les jours de la semaine pendant 5 semaines. On réalise également un boost (ou surimpression) de 16 Gy au niveau du lit tumoral en séquentiel ou en concomitant. Le boost peut être discuté si la patiente est âgée de plus de 70 ans, avec des marges histologiques saines, pour les tumeurs de moins de 2 cm qui expriment les récepteurs hormonaux.

En cas de TR, l'irradiation de la paroi par 50 Gy – en 5 séances de 2 Gy par semaine pendant 5 semaines – est indiquée pour les tumeurs avec macrométastase(s) ganglionnaire(s), les tumeurs classées pT3 ou pT4 et pour les tumeurs classées pT2 et ayant au moins 1 facteur de risque supplémentaire (âge inférieur à 40 ans, grade 3, présence

d'emboles ou tumeur triple négative).

Les aires ganglionnaires (chaîne mammaire interne et sus-claviculaire) sont irradiées avec une dose de 45 à 50 Gy avec mixage systématique alterné par photons et électrons en irradiation conformationnelle 3D. Les indications sont les suivantes :

- Les tumeurs des quadrants internes classées pT2-N0 et ayant au moins 1 facteur de risque supplémentaire (âge inférieur à 40 ans, grade 3, présence d'emboles ou tumeur triple négative)
- Les tumeurs des quadrants externes classées pT3-pT4 et pN0, à discuter si multiples facteurs de risques (âge inférieur à 40-50 ans, grade 3, présence d'emboles ou tumeur triple négative)
- Toute tumeur avec au moins une macrométastase ganglionnaire

Toutefois, ces indications sont en cours d'évolution et il existe une tendance actuelle à la désescalade.

#### **5.4.3. Spécificités chez la femme âgée**

Chez la femme âgée, il existe des protocoles spécifiques avec des schémas hypofractionnés et avec réduction des doses. Ainsi, ces protocoles ne nécessitent qu'une séance par semaine, rendant la radiothérapie plus confortable pour les patientes âgées souvent peu autonomes. De plus, plusieurs études évaluent une abstention de la radiothérapie pour les patientes âgées diagnostiquées à un stade précoce et bénéficiant d'une hormonothérapie [90].

## 5.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée dans les cas de cancers du sein surexprimant les récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone[91]. On estime que 75 % à 80 % des tumeurs qui surexpriment les récepteurs répondent à l'hormonothérapie [92]. L'hormonothérapie a pour but d'empêcher l'action stimulante des hormones sexuelles sur les cellules cancéreuses. L'hormonothérapie adjuvante est débutée après la chirurgie et la chimiothérapie, souvent concomitamment à la radiothérapie. Il existe 3 mécanismes d'actions différents des hormonothérapies utilisées dans le cancer du sein schématisés dans la figure ci-dessous. Pour chaque mécanisme il existe une classe médicamenteuse :

- Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire : les analogues de la GnRH
- Inhibition de la synthèse enzymatique des hormones stéroïdiennes : les anti-aromatase
- Inhibition de l'action directe des hormones stéroïdiennes : les anti-estrogènes

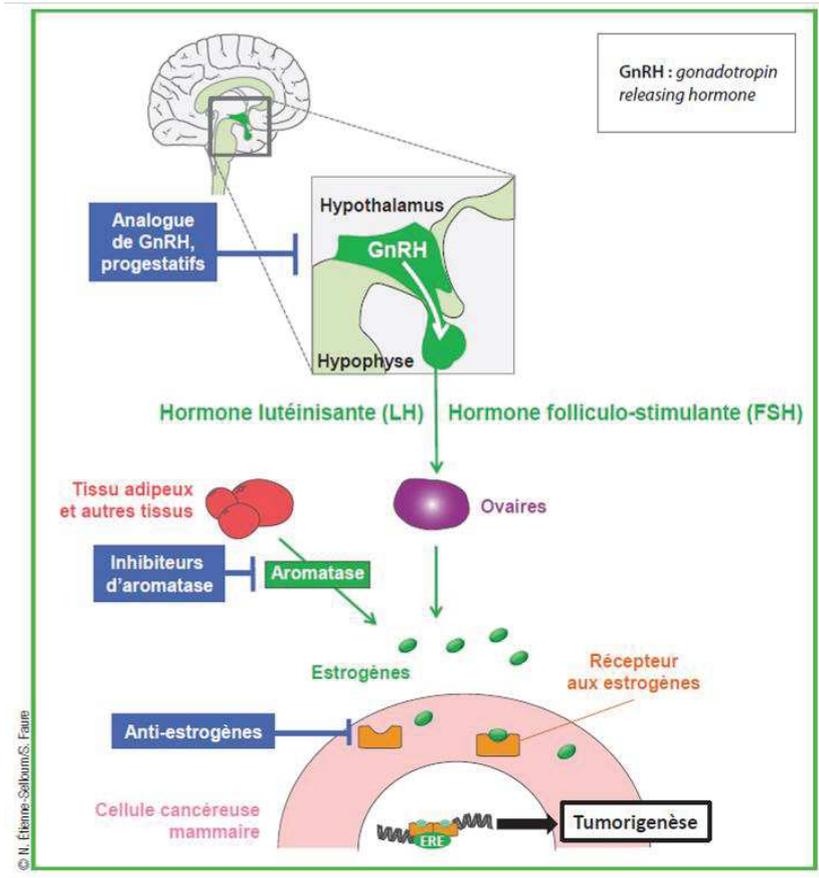


Figure 11. Les différentes cibles thérapeutiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein. Image reproduite d'après Clere et Faure[93]

### 5.5.1. Analogues de la GnRH

Les analogues de la *GonadotropinReleasing Hormone* (GnRH), anciennement appelée Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH), induisent la suppression physiologique hypothalamique de la GnRH et, par conséquent, ceci entraîne une baisse de la sécrétion des gonadotrophines (Follicle-Stimulating Hormone [FSH] et Luteinizing Hormone [LH]) par l'hypophyse. Ceci entraîne une inhibition de la sécrétion ovarienne d'estrogènes chez la femme non ménopausée. Les médicaments utilisés dans le cancer du sein sont la goséreline et leuproréline. Les principaux effets secondaires sont ceux liés à la déprivation estrogénique (bouffées de chaleur, atrophie vaginale et prise de poids...). L'administration de ces

médicaments induit une ménopause artificielle réversible, contrairement à l'ovariectomie bilatérale.

### **5.5.2. Anti-aromatases**

Les anti-aromatases sont des médicaments qui inhibent l'aromatase. L'aromatase est une enzyme responsable de la synthèse des estrogènes après la ménopause. Il existe deux types d'anti-aromatase :

- Les anti-aromatases de type I : ils se lient de manière irréversible à l'enzyme et sont de nature stéroïdienne (exémestane)
- Les anti-aromatases de type II : ils inhibent le coenzyme du complexe enzymatique porteur de l'activité aromatasique de façon réversible et temporaire, ils sont non-stéroïdiens (anastrozole, létrozole).

Les anti-aromatases sont donc indiqués dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant chez la femme ménopausée. Les principaux effets secondaires sont ceux de la déprivation estrogénique (bouffées de chaleur, atrophie vaginale et prise de poids), mais également une diminution de la densité minérale osseuse et des douleurs ostéo-articulaires.

### **5.5.3. Anti-estrogènes**

Les anti-estrogènes sont des médicaments qui entrent en compétition avec les estrogènes en empêchant ces derniers de se fixer à leurs récepteurs nucléaires. Ceci entraîne un blocage de l'activation du récepteur et des voies de signalisation en aval. On distingue deux types d'anti-estrogènes : les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) comme le tamoxifène et les SERD (Selective Estrogen Receptor Down regulator) comme le

fulvestrant. Le tamoxifène est une pro-drogue. Il est métabolisé en endoxifène, puis se lie au RE et bloque de manière compétitive la liaison des estrogènes. Le fulvestrant, plus récent, est un antagoniste pur des RE car il empêche sa dimérisation (nécessaire à son activation). Ils peuvent être proposés à des femmes ménopausées ou non. Le fulvestrant est indiqué chez la femme ménopausée en monothérapie pour le cancer localement avancé, métastatique ou en progression sous hormonothérapie. Il peut être associé au palbociclib. En cas d'administration chez la femme pré- ou péri-ménopausée, il doit être associé à des analogues de la GnRH.

Les effets secondaires des anti-estrogènes comprennent ceux de la déprivation estrogénique (bouffées de chaleur, aménorrhée, atrophie vaginale et prise de poids). Toutefois, on note également des anomalies endométriales (polypes, cancers), une augmentation du risque thromboembolique, la survenue de kystes ovariens et des rétinopathies.

## **5.6. Inhibiteurs de CDK4/6**

Le déséquilibre de la voie de la cycline D et de la cyclin-dépendent kinase (CDK) dans les cellules cancéreuses peut entraîner une déviation de la voie de la sénescence vers un phénotype plus prolifératif. Les cellules cancéreuses peuvent augmenter l'activité dépendante de la cycline D par divers mécanismes. L'inhibition thérapeutique des CDK dans les tumeurs pour annuler leur évasion des suppresseurs de croissance a été identifiée comme une stratégie anticancéreuse cruciale[94]. Actuellement en France il existe sur le marché le palbociclib. Le palbociclib est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et HER2 négatif, en



association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant.

## **5.7. Immunothérapie**

L'immunothérapie en cancérologie est une thérapie ciblant le système immunitaire du patient afin de lutter contre la progression de la maladie. Il existe différentes cibles thérapeutiques afin de moduler le système immunitaire : l'inhibition de checkpoints immunitaires, la vaccination, la CAR-T thérapie, etc. La thérapie CAR-T à base de lymphocytes T génétiquement modifiés à l'aide de chimeric antigen receptors (CAR) est l'approche la plus couramment utilisée pour générer des lymphocytes T spécifiques des tumeurs.

Contrairement à d'autres localisations cancéreuses (notamment le rein), l'immunothérapie dans le cancer du sein n'est pas réalisée en pratique clinique pour l'instant. Il existe plusieurs essais cliniques en cours mais ils sont encore à un stade précoce, comme par exemple l'association atezolizumab au paclitaxel en phase I [95], la CAR-T thérapie ciblant ROR1 en phase I [96], etc.

Ce champ thérapeutique en plein essor est très intéressant mais il n'est volontairement pas développé dans cette thèse car il s'éloigne de la problématique centrale.

## **6. Dépistage du cancer du sein**

### **6.1. Définition et critères du dépistage idéal**

Le dépistage d'une pathologie a pour principe d'identifier, chez des patients apparemment en bonne santé mais à risque de développer une pathologie, la présence d'une pathologie donnée afin de modifier le cours de celle-ci. Les principes

généraux du dépistage ont été établis par l'OMS en 1968 par Wilson et Jungner[97] :

- La maladie doit être un problème de santé publique
- La maladie doit être accessible à un traitement efficace
- Il faut disposer des moyens appropriés de diagnostic et de traitement
- La maladie doit être décelable pendant une phase de latence
- Il doit exister un test ou un examen de dépistage fiable
- Le test doit être acceptable pour la population
- L'histoire naturelle de la maladie, de la phase de latence à la phase symptomatique, doit être connue
- Le choix des sujets à traiter doit être réalisé selon des critères préétablis
- Le coût total de l'identification des cas ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux
- Il faut assurer la continuité dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

En 2008, ces critères ont été revus par Andermann *et al.*, notamment devant l'évolution des techniques de génétique et de génomique [98]. Les critères suivants ont été rajoutés :

- Le programme de dépistage doit répondre à un besoin reconnu
- Les objectifs du dépistage doivent être définis dès le début
- Il doit exister une population cible
- Il doit exister une preuve scientifique de l'intérêt du programme de dépistage
- Le programme doit intégrer la formation, les tests, les ressources cliniques et l'organisation du programme de dépistage

- Il doit exister un contrôle de qualité et des mécanismes de limitation des risques du dépistage
- Le programme doit promouvoir l'égalité d'accès au dépistage pour la totalité de la population cible
- L'évaluation du programme de dépistage doit être prévue dès le début
- Les bénéfices globaux du dépistage doivent être supérieurs aux risques de celui-ci

## **6.2. Dépistage du cancer du sein dans le monde**

L'objectif du dépistage organisé du cancer du sein est d'augmenter la détection des cancers à un stade précoce[99]. Ceci a pour conséquence, non seulement la réduction de la mortalité, mais également la diminution de la lourdeur des traitements, qu'ils soient chirurgicaux (traitements radicaux et curages axillaires) ou médicaux (chimiothérapies)[99].

### **6.2.1. Risques et les bénéfices du dépistage organisé**

Le principal bénéfice démontré du dépistage organisé du cancer du sein est la réduction de la mortalité par cancer du sein de l'ordre de 15 à 21% selon les études[8, 100, 101], alors que d'autres études ont montré des chiffres beaucoup plus importants (40%) [8]. On estime que 150 à 300 décès par cancer du sein seraient ainsi évités pour 100000 femmes participant régulièrement au programme de dépistage pendant 7 à 10 ans[101].

Toutefois, le dépistage comporte certains inconvénients. Le surdiagnostic correspond à la détection par le dépistage de lésions cancéreuses qui n'auraient pas donné de symptôme du vivant de la personne. Ce risque se situe entre 1 et 10% [101]. On estime qu'avec le dépistage organisé un décès est évité pour 3 cas de surdiagnostic [101]. Les cancers radio-induits sont la conséquence de l'irradiation reçue au cours d'examen ou de

traitements utilisant des rayons ionisants. On estime le risque de décès par cancer radio-induit de l'ordre de 1 à 20 cas pour 100 000 femmes participant régulièrement au programme[101]. Enfin, les cancers d'intervalle – ceux diagnostiqués entre deux examens de dépistage – sont estimés à 17% des cancers diagnostiqués, soit 20 femmes sur 100 000 participant au dépistage [101].

### **6.2.2. Âge limite de participation**

Actuellement, les critères de participation au dépistage organisé du cancer du sein se basent sur l'âge chronologique, c'est-à-dire que la population ciblée a un âge compris entre une borne inférieure et une supérieure. Ces deux bornes font l'objet de discussions et varient selon le pays et les recommandations. Nous allons traiter uniquement de l'âge limite de participation au dépistage (borne supérieure).

Selon une étude récente dans la région européenne (définie par l'OMS), les femmes âgées de plus de 75 ans ne sont pas incluses dans les programmes de dépistage organisé à l'exception de la Russie et de Monaco [102]. A l'inverse, aux Etats Unis, l'American Cancer Society (ACS) recommande de poursuivre le dépistage tant que l'état de santé général est bon et que la longévité prévue est estimée à 10 ans ou plus [7, 103].

Malheureusement, il n'existe pas assez de preuves scientifiques concernant l'impact du dépistage organisé chez la femme âgée de plus de 74 ans, car cette tranche d'âge n'est pas incluse dans les essais cliniques publiés [104, 105].

### **6.2.3. Taux de participation dans le monde**

Dans la région européenne (définie par l'OMS) en 2016, les taux de participation varient entre 20% pour la Turquie jusqu'à 91% pour certaines régions de la Suède[102]. De

plus, on note qu'en comparaison aux pays à faible/moyen revenu, dans les pays à haut revenu les programmes de dépistage sont bien organisés, avec des centres de dépistage agréés, la présence d'unités mobiles pour accroître la couverture, les dépistages gratuits et la qualité relativement élevée des données reportées [102].

Aux Etats Unis, le taux de participation était de 79,5% en 2016 selon l'Organisation for Economic Co-operation and Development (OCED) [106]. Au Canada, le taux de participation en 2014 était de 54%, avec d'importantes disparités territoriales [107].

### **6.3. Dépistage du cancer du sein en France**

#### **6.3.1. Dépistage organisé**

En France, le dépistage organisé du cancer du sein a été démarré en 1989 sous la forme de différents projets pilotes départementaux [108, 109]. En 2004, le dépistage organisé a été généralisé à l'ensemble du territoire [110].

Actuellement, les femmes âgées entre 50 et 74 ans sont invitées tous les deux ans à bénéficier d'une mammographie avec double incidence associée à un examen clinique et, si nécessaire, l'examen sera complété par une échographie mammaire[111]. De plus, une double lecture est réalisée par deux radiologues de tous les clichés de mammographie, permettant ainsi une augmentation du taux de détection des cancers [112]. Enfin, le dépistage est pris en charge à 100% par l'assurance maladie sans avance de frais, garantissant un accès égalitaire pour toutes les femmes invitées.

#### **6.3.2. Dépistage individuel**

Le dépistage individuel du cancer du sein est prescrit par un médecin directement à

une patiente. Les mammographies sont réalisées en dehors du système organisé même si la patiente est éligible au dépistage organisé. Le bilan sénologique est remboursé par l'assurance maladie, mais ne répond pas aux critères du dépistage organisé : pas de double lecture, avance des frais par la patiente, pas d'examen clinique systématique, etc. Parallèlement au dépistage organisé, la pratique du dépistage individuel existe dans tous les départements.

Pourtant, l'existence concomitante du dépistage individuel et organisé pour la même population cible est susceptible de constituer un obstacle à la rentabilité de l'investissement dans le programme de dépistage organisé, en particulier par le biais d'un moindre taux de participation des femmes au dépistage organisé, orientées vers le dépistage individuel [112].

### **6.3.3. Taux de participation au dépistage en France**

L'objectif national de participation au dépistage organisé a été fixé par l'Haute Autorité de Santé à 65% depuis le Plan Cancer précédent (2013) [113]. Toutefois, selon les estimations de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) résumées dans la figure ci-dessous montrent que ces objectifs ne sont pas atteints [114]. De plus, on note également que le taux de participation est en baisse depuis 2014 [114], malgré les dispositions décrites dans le plan cancer 2014-2019 [115]. Certains auteurs ont estimé également le taux de participation en incluant le dépistage individuel, mais malheureusement l'objectif national (de 70%) n'est pas atteint [112]. Le Grand-Est se situe parmi les meilleures régions en termes de taux de participation, mais ces derniers sont en baisse.

### Evolution du taux brut de participation nationale au programme de dépistage organisé du cancer du sein depuis 2003

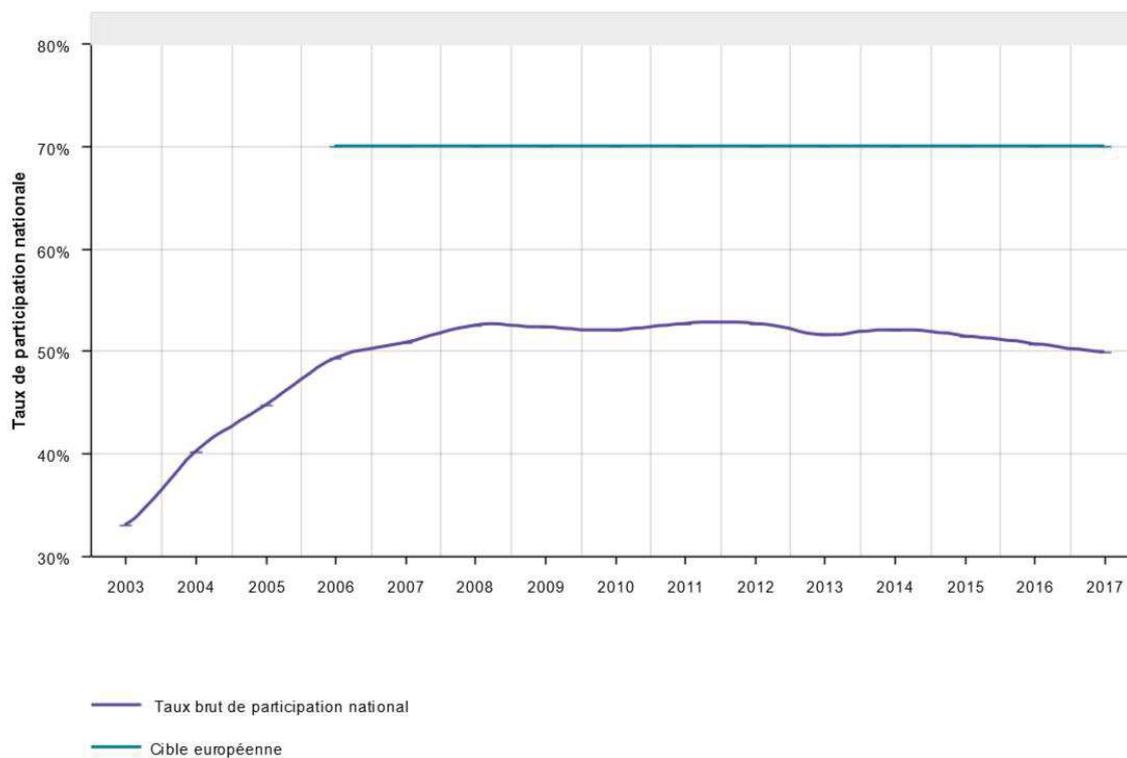


Figure 12. Taux de participation au dépistage organisé en France, de 2004 à 2017 (en bleu). En rouge, l'objectif national de 70%. Source : INCa.

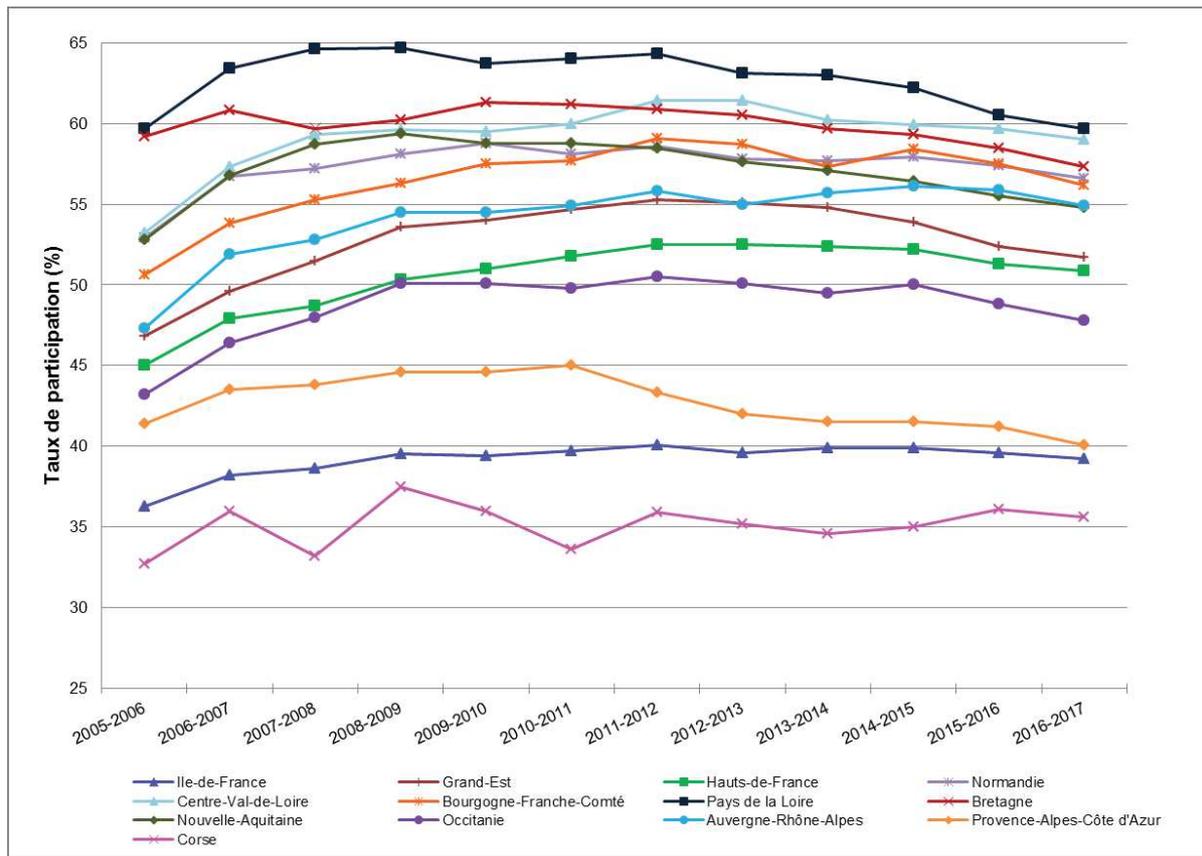


Figure 13. Evolution du taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein, par région, Période 2005 à 2017. Source : Santé Publique France



## II. La femme âgée

### 1. Définition du concept de « personne âgée »

La définition de “personne âgée” n’est pas consensuelle, puisque le vieillissement est un processus dynamique et progressif [116] qui intègre des données biologiques encore peu connues [117], ainsi que démographiques [118]. Selon l’OMS, il s’agit d’une personne dont l’âge a passé l’espérance de vie moyenne à la naissance [119].

Le vieillissement comprend, d’une part des modifications physiologiques et, d’autre part, la signification sociale de l’avancée en âge. Dans les pays développés, l’âge chronologique joue un rôle central. En effet, l’âge de 60 ou 65 ans, correspondant à celui de la retraite, est considéré comme le début de la vieillesse. La situation est différente dans les pays en voie de développement, où l’âge chronologique passe au second plan. Il existe d’autres conceptions du grand âge, notamment lorsque les individus perdent leurs rôles sociaux en raison du déclin physique. En conséquence, dans les pays en voie de développement, le grand âge se définit plus par le fait que la contribution active de l’individu n’est plus possible que par le franchissement d’un âge limite.

Dans la littérature scientifique – lorsqu’elle est mentionnée [120] – la définition du grand âge varie considérablement. On tend actuellement vers une définition progressive du grand âge, considérant les « early elderly », âgés de 65 à 74 ans, et les « late elderly », âgés de plus de 75 ans [121]. En raison du phénomène démographique de l’augmentation de l’espérance de vie et de l’amélioration de la santé et de l’autonomie de la personne âgée, cette définition est de plus en plus remise en cause. Toutefois, les définitions

« chronologiques » sont de plus en plus remises en cause au profit de définitions « physiologiques ».

Bien qu'il n'y ait pas d'accord général sur l'âge auquel une personne devient âgée [122], nous retenons l'âge de 75 ans comme le seuil du grand âge chez la femme concernant le cancer du sein, notamment puisqu'il s'agit de la tranche d'âge non couverte par le dépistage organisé.

## **2. Démographie du vieillissement de la population générale**

Le phénomène démographique du vieillissement de la population est bien connu tant dans les pays dits « développés » que dans les pays dits « en voie de développement ». En France, ce phénomène est observé chez les hommes et les femmes. Ces changements reflètent principalement les modifications de la fécondité de la population, les phénomènes migratoires et l'évolution de l'espérance de vie. A titre d'exemple, la fraction de la population française âgée de 75 ans et plus a doublé entre 1960 (4,3%) et 2007 (8,5%), et doublera encore d'ici 2060 (16,2%). Ces tendances sont également observées dans l'ensemble de la population mondiale selon l'OMS[123].

Ceci explique en partie l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez la femme âgée décrite précédemment. De plus, ce phénomène souligne l'importance croissante de la prise en charge de la femme âgée dans la pratique médicale dans un futur plus ou moins proche.

Tableau XIV. Proportion des différentes tranches d'âge de la population française entre 1960 et 2060

Année	Population au 1 <sup>er</sup> janvier (en milliers)	0-19 ans (%)	20-59 ans (%)	60-64 ans (%)	65-74 ans (%)	≥ 75 ans (%)
1960	45 465	32,3	51,0	5,1	7,3	4,3
1970	50 528	33,1	48,8	5,2	8,1	4,7
1980	53 731	30,6	52,4	3,0	8,3	5,7
1990	56 577	27,8	53,2	5,1	7,1	6,8
2000	58 858	25,6	53,8	4,6	8,8	7,2
2007	<b>61 795</b>	<b>24,8</b>	<b>53,8</b>	<b>4,9</b>	<b>8,1</b>	<b>8,5</b>
2015	64 514	24,2	51,0	6,2	9,3	9,3
2020	65 962	23,9	49,6	6,0	11,0	9,4
2025	67 285	23,5	48,4	6,1	11,1	10,9
2030	68 532	23,0	47,5	6,0	11,1	12,3
2035	69 705	22,6	46,7	5,9	11,1	13,6
2040	70 734	22,4	46,6	5,3	11,1	14,7
2050	72 275	22,3	45,9	5,6	10,2	16,0
2060	<b>73 557</b>	<b>22,1</b>	<b>45,8</b>	<b>5,4</b>	<b>10,5</b>	<b>16,2</b>

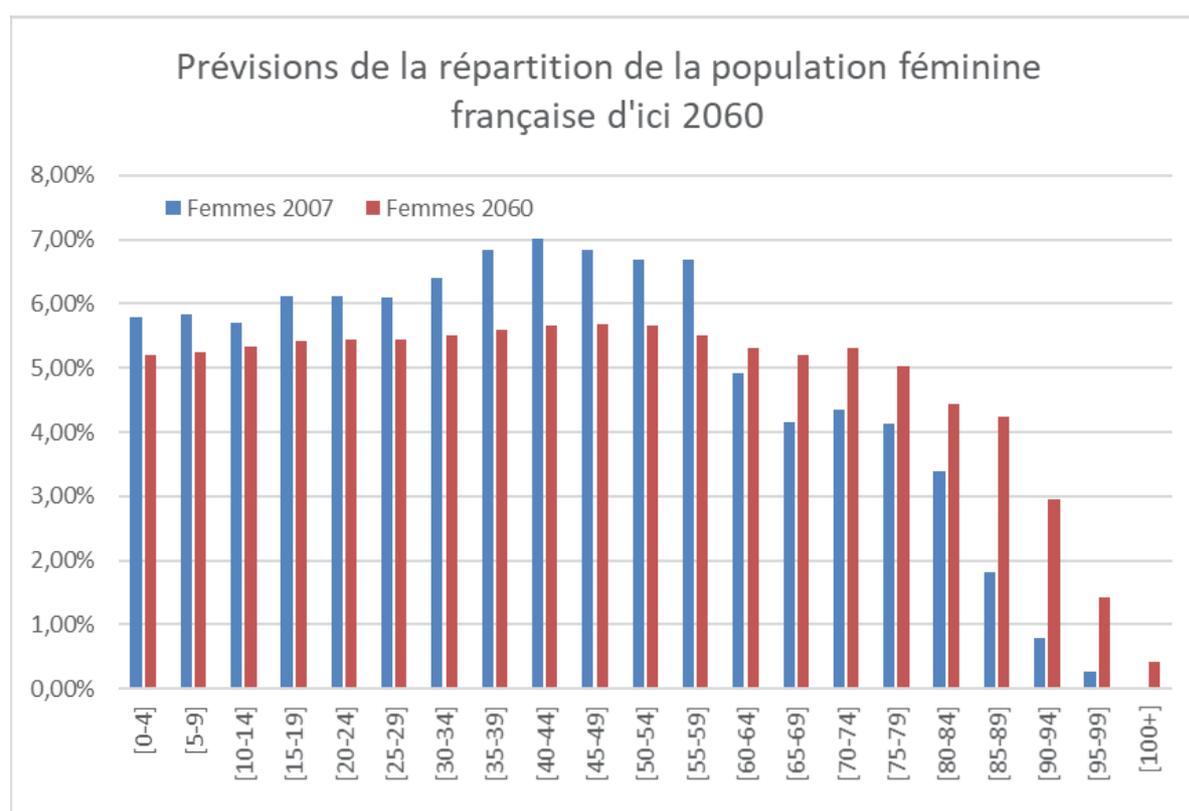


Figure 14. Les prévisions de la pyramide des âges chez la femme en France entre 2007 et 2060 (prévisions)

### **3. Principes de l'oncogériatrie**

En oncologie, l'évaluation oncogériatrique permet d'intégrer le phénomène du vieillissement à la prise en charge des patients âgés [124]. Selon l'INCa, l'oncogériatrie est définie comme « le rapprochement de deux spécialités, la cancérologie et la gériatrie. Cette pratique vise à garantir à tout patient âgé atteint de cancer un traitement adapté à son état grâce à une approche multidisciplinaire et multiprofessionnelle ».

L'offre de soins en France est actuellement assurée par 28 unités de coordination en oncogériatrie déployées depuis 2011, dont les missions sont de mieux adapter les traitements des patients âgés atteints de cancer par des décisions conjointes oncologues-gériatres, de promouvoir la prise en charge de ces patients dans la région afin de la rendre accessible à tous et de contribuer au développement de la recherche en oncogériatrie, notamment en impulsant des collaborations interrégionales.

#### **3.1. Outils de dépistage de la fragilité gériatrique en oncologie**

Le plan cancer recommande le dépistage des fragilités liées au grand âge dans la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer. Il existe différents outils : le « G8 » (issu de l'étude ONCODAGE[125]), le Vulnerable Elder Survey-13 (VES 13) [126] ou encore le filtre oncogériatrique (FOG) [127]. Ces outils disposent de différents items permettant une évaluation grossière du risque de fragilité, notamment l'autonomie, l'état cognitif, la dénutrition ou les comorbidités. Un score positif invite à réaliser une évaluation complète : l'évaluation gériatrique approfondie

### **3.2. Evaluation gériatrique approfondie**

L'évaluation gériatrique approfondie est réalisée par les soignants de l'équipe des unités de coordination en oncogériatrie. On évalue l'état fonctionnel du patient, avec le Performance Status, l'échelle des activités de la vie quotidienne (instrumentales et non instrumentales) ainsi que le test de la marche. Ensuite, on étudie les comorbidités ainsi que leur sévérité, le traitement médicamenteux et les risques d'interactions. Après cela, on analyse l'état nutritionnel du patient, le poids, l'Index de Masse Corporelle, son alimentation et le Mini Nutritional Assessment (MNA). Puis, on évalue l'état cognitif (Mini Mental State, MMS), l'état psychologique (Geriatric depression scale, GDS) et l'ensemble des syndromes gériatriques (troubles sensoriels, incontinence urinaire ou fécale, chutes, syndrome de glissement, etc.). Enfin, on analyse le statut socio-économique (conditions de vie, entourage, famille, auxiliaires de vie, etc.).

Cette évaluation aboutit dans 70-80% des cas à la détection d'une anomalie nécessitant une adaptation du traitement du cancer.

## **4. Cancer du sein chez la femme âgée**

Cette partie est une mise à jour et un résumé de l'article intitulé "Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review" [6] en annexe.

Afin d'étudier les particularités clinico-pathologiques du cancer du sein chez la femme âgée, nous avons réalisé une revue de la littérature entre 2006 et 2018 sur le sujet. Ci-dessous se trouve une mise à jour des connaissances sur les caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques du cancer du sein chez les femmes âgées ainsi que

les changements dus au vieillissement. Des données sur le pronostic ont également été incluses.

## **4.1. Matériel et méthodes**

### **4.1.1. Sélection bibliographique**

Une recherche initiale dans PubMed, entre le 01/01/2006 et le 01/09/2018, basée sur les termes suivants : "Cancer du sein" et "older, elder, eldest, elderly" a donné 43696 entrées. Une recherche ciblée basée sur les termes suivants : "clinic / clinical", "biology / biological", "hormone / hormonal", "histology / histological", "pathology / pathological", "clinicopathology / clinicopathological", "histopathology / histopathological", "survival" a permis de réduire le nombre de résultats à 4975.

Nous avons ensuite procédé à un autre tri par titre, résumé et / ou texte intégral. Cette étape nous a permis de sélectionner 52 articles originaux sur les aspects clinico-pathologiques du cancer du sein chez la femme âgée (mode découverte, TNM, histologie, facteurs prédictifs et pronostiques) et mortalité. Des recherches plus poussées dans les bibliographies d'articles choisis et de certaines revues de la littérature nous ont permis d'identifier 13 articles supplémentaires jugés pertinents pour l'étude. Les revues de la littérature, les articles sans résumé, les case reports, les essais cliniques et les articles portant sur des populations de moins de 70 ans ont été exclus. Seuls des articles en anglais, espagnol et chinois ont été inclus.

Au total, notre recherche a donné 65 articles originaux publiés entre 2006 et 2018.

#### **4.1.2. Analyse des données**

Sur les 65 articles, 51 rapportaient les caractéristiques générales des femmes de plus de 70 ans (199923 femmes) : nous avons analysé le mode de découverte (clinique ou radiologique), le stade TNM, le grade tumoral (classé selon la classification Scarff-Bloom-Richardson modifiée par Elston et Ellis), les sous-types histologiques, le statut moléculaire (RE, RP, HER2) et l'invasion lymphovasculaire.

Quatorze articles comportaient des sous-catégories d'âge plus précises, ce qui nous a permis de comparer deux groupes liés à l'âge: ceux des 70 à 79 ans(86930 femmes) et ceux des plus de 80 ans (50555 femmes).L'analyse de la mortalité a été réalisée sur 28 articles, portant sur une population de 179428 femmes.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel GraphPad® 6 Prism à l'aide d'un test bilatéral du  $\chi^2$  avec un intervalle de confiance de 95 %. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes plus ou moins l'intervalle de confiance à 95%.

#### **4.1.3. Limites de l'étude**

Dans ce travail, la population étudiée est hétérogène parce qu'elle comprend toutes les données de la littérature sur le cancer du sein diagnostiqué chez les femmes de 70 ans et plus. L'analyse comprend les tumeurs du sein opérées et les cancers du sein métastatiques, ces derniers ne comportant pas d'informations sur l'atteinte ganglionnaire pathologique (pN). Tous les paramètres clinico-pathologiques n'ont pas pu être étudiés chez tous les patientes car certains d'entre eux n'ont pas été renseignés dans les articles (la plupart documentent le grade histologique de la tumeur mais peu ont décrit l'invasion lymphovasculaire). En outre, il n'a pas été possible de faire la distinction entre les patientes

âgées et très âgées dans la survie sans maladie et sans rechute loco-régionale en raison du manque de données.

## **4.2. Résultats**

### **4.2.1. Caractéristiques du cancer du sein chez les femmes de plus de 70 ans**

Cinquante-et-un articles décrivaient les caractéristiques clinico-pathologiques du cancer du sein chez les femmes de plus de 70 ans sans autre distinction selon le groupe d'âge[128-179]. Un résumé est présenté dans les tableaux suivants.

Le cancer du sein a été détecté cliniquement dans 71,8 % des cas en moyenne (7597 femmes). La taille de la tumeur était inférieure à 2 cm (T1) dans 47,1 % des cas, tandis que des tumeurs de taille T2 (2-5 cm) ont été trouvées dans 43,0 % des cas (14214 femmes). L'atteinte ganglionnaire (N) a été évaluée chez 21402 femmes. Lorsque la chirurgie axillaire a été réalisée, l'atteinte ganglionnaire a été détectée par histologie dans 36,1 % des cas. Aucune atteinte n'a été détectée dans 56,1 % des cas. Les 7,8 % restants ont été considérés comme inconnus, car il n'était pas clair si un geste chirurgical avait été effectué.

Au moment du diagnostic, des métastases à distance étaient présentes dans 6,3 % des cas (87601 femmes).

Le carcinome canalaire infiltrant représentait 66,1 % des cas (103646 femmes). Le grade histologique 1 représentait 21,9% des cas (21544 femmes). Les RE et les RPétaient positifs dans 87,8 % (17236 femmes) et 66,3 % (11111 femmes) des tumeurs, respectivement. La surexpression ou l'amplification HER2 a été observée dans 12,4% des cas (11041 femmes). L'invasion lympho-vasculaire était présente dans 23,7% des cas (10468



femmes).

#### **4.2.2. Différences entre deux sous-groupes d'âge de plus de 70 ans**

Quinze articles détaillaient l'évolution des caractéristiques clinico-pathologiques à partir de 70 ans et faisaient la distinction entre deux groupes d'âge : de 70 à 79 ans et de 80 ans et plus[128, 133, 135, 136, 144, 151, 160, 163, 167-169, 171, 175, 176, 179].

Le mode de découverte a été étudié pour 5027 femmes. La détection clinique était plus fréquente chez les 80 ans et plus que chez les 70 à 79 ans (74,8 % contre 61,3 %,  $p < 0,01$ ) et la détection par imagerie était plus rare (25,2 % contre 38,7 %,  $p < 0,01$ ).

La taille tumorale a été spécifiée pour 5278 femmes. En comparaison aux femmes âgées de 80 ans et plus, chez les femmes âgées de 70 à 79 ans, on retrouvait plus de tumeurs classées T1 (65,4 % vs 43,2%,  $p < 0,01$ ) et moins de T2 (27,3% vs 43,5%,  $p < 0,01$ ). Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les lésions T3 ( $p = 0,70$ ) et T4 ( $p = 0,17$ ).

L'atteinte ganglionnaire lymphatique (N) a été étudiée chez 7269 femmes des deux sous-groupes. Les ganglions lymphatiques ont été évalués moins fréquemment dans le sous-groupe des 80 ans et plus, en effet le statut inconnu (Nx) était significativement plus fréquent chez ces dernières (12,5% vs 4,0%,  $p < 0,01$ ). Lorsque la chirurgie axillaire a été pratiquée, les métastases ganglionnaires ont été observées plus fréquemment dans le sous-groupe des 80 ans et plus, avec moins de N0 (55,8% vs 50,6%,  $p < 0,01$ ) et plus de N+ (44,2% vs 49,4%,  $p < 0,01$ ).

La présence de métastases à distance au moment du diagnostic, évaluée chez 38584 femmes, était plus fréquente dans le sous-groupe des 80 ans et plus (7,7% vs 6,0%,  $p < 0,01$ ).

L'évaluation du type histologique a été décrite pour 94325 femmes. Dans le sous-groupe des 80 ans et plus, les carcinomes canaux et lobulaires infiltrants ont été moins fréquemment diagnostiqués (respectivement 61,6% vs 66,7%,  $p < 0,01$  et 6,9% vs 10,0%,  $p < 0,01$ ) ; tandis que les mucineux (4,3% vs 3,7%,  $p < 0,01$ ) et autres types histologiques (27,3% vs 19,6%,  $p < 0,01$ ) étaient plus fréquents.

Le grade histologique, évalué chez 4584 femmes, était plus faible dans le sous-groupe des 80 ans et plus. Le grade 1 était plus fréquent (23,0% vs 19,8%,  $p = 0,01$ ) et le grade 3 moins fréquent (21,8% vs 25,6%,  $p < 0,01$ ), tandis qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le grade intermédiaire (44,5% vs 46,8%,  $p = 0,20$ ).

L'expression des récepteurs hormonaux a été évaluée chez 4620 femmes. Pour le sous-groupe des 80 ans et plus, on a trouvé plus de tumeurs hormono-sensibles : les RE ainsi que les RP étaient plus souvent exprimés (respectivement 88,5% vs 84,4% et 69,5% vs 79,4%,  $p < 0,001$ ). Cependant, chez 3998 femmes, la surexpression HER2 n'était pas statistiquement différente entre les deux sous-groupes (11,9% vs 9,7%,  $p = 0,716$ ).

Enfin, chez 1317 femmes, la présence d'une invasion lympho-vasculaire était moins fréquente dans le sous-groupe des 80 ans et plus (22,0% vs 29,6%,  $p = 0,01283$ ).

Tableau XV. Caractéristiques du cancer du sein d'après la revue de la littérature

		Ensemble >= 70		[70-80[		[80-90[		Différence (p-valeur)
		Patientes	%	Patientes	%	Patientes	%	
<b>MODE DE DÉCOUVERTE</b>	Clinique	5457	71,83%	2036	61,25%	1274	74,81%	< 0,0001
	Imagerie	2140	28,17%	1288	38,75%	429	25,19%	
	Total - Découverte	7597	--	3324	--	1703	--	
<b>pT</b>	pT1	6687	47,05%	2615	65,39%	540	42,22%	< 0,0001
	pT2	6108	42,97%	1091	27,28%	556	43,47%	
	pT3	727	5,11%	115	2,88%	51	3,99%	
	pT4	602	4,24%	145	3,63%	98	7,66%	
	pTx	100	0,70%	33	0,83%	34	2,66%	
	Total - pT	14214	--	3999	--	1279	--	
<b>pN</b>	pN0	11982	55,99%	2635	53,61%	1040	44,18%	< 0,0001
	pN+	7755	36,23%	2083	42,38%	1015	43,12%	
	pNx	1665	7,78%	197	4,01%	299	12,70%	
	Total - pN	21402	--	4915	--	2354	--	
<b>M</b>	M1	5545	6,33%	1589	5,95%	1269	7,68%	
	Total - M	87601	--	26714	--	16533	--	
<b>TYPE HISTOLOGIQUE</b>	Canalaire	68461	66,05%	40085	66,76%	21101	61,55%	< 0,0001
	Lobulaire	9228	8,90%	5999	9,99%	2360	6,88%	
	Mucineux	3811	3,68%	2196	3,66%	1455	4,24%	
	Autres	22146	21,37%	11762	19,59%	9366	27,32%	
	Total - histologie	103646	--	60043	--	34282	--	
<b>GRADE HISTOPRONOSTIQUE</b>	I	4719	21,90%	602	19,74%	352	22,95%	< 0,0001
	II	10180	47,25%	1426	46,75%	682	44,46%	
	III	5616	26,07%	780	25,57%	334	21,77%	
	Inconnu	1029	4,78%	242	7,93%	166	10,82%	
	Total - grade	21544	--	3050	--	1534	--	
<b>RÉCEPTEURS HORMONAUX</b>	RE+	17236	87,82%	2409	84,41%	1202	88,51%	0.0004
	Total - RE	24424	--	2854	--	1358	--	
	RP+	11111	66,27%	1337	69,53%	598	79,42%	< 0,0001
	Total - RP	24424	--	1923	--	753	--	
	RH inconnu	3536	14,48%	154	5,03%	156	10,03%	
<b>HER2</b>	Total - RH	24424	--	3064	--	1556	--	--
	Surexprimé	1366,16	12,37%	314	11,93%	133	9,74%	0,7165
	Inconnu	1353	12,25%	286	10,86%	330	24,18%	
<b>Invasion lympho-vasculaire (IVL)</b>	Total - HER2	11041	--	2633	--	1365	--	0,01283
	Présente	2484	23,73%	304	29,63%	64	21,99%	
	Inconnu	483	4,61%	4	0,39%	0	0,00%	
Total -IVL		10468	--	1026	--	291	--	

#### 4.2.3. Mortalité par cancer du sein chez les femmes de 70 ans et plus et différences entre les deux sous-groupes d'âge

Au total, 26 articles portaient sur la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant [130-134, 136, 142, 154-156, 159, 161, 162, 164, 168, 169, 171, 173, 178-184]. Cinq ans après le diagnostic, la mortalité globale était de 34,5% (53976 femmes). Le taux de mortalité par cancer du sein était de 17,0% (140775 femmes). La récurrence loco-régionale à 5 ans était de 9,7% (5144 femmes). Dix ans après le diagnostic, la mortalité globale était de 59,4 % (2880 femmes) et la mortalité spécifique au cancer du sein était de 28,9 % (37427 femmes). Neuf publications ont détaillé la variation de la mortalité due au vieillissement après 70 ans. La mortalité globale était plus élevée dans le sous-groupe des 80 ans et plus (53,5 % vs 16,1 %, p <0,01) ainsi que la mortalité spécifique, tant à 5 ans (25,8 % vs 17,2 %, p <0,01) qu'à 10 ans (32,7 % vs 26,6 %, p <0,01).

Tableau XVI. Mortalité et récurrence du cancer du sein d'après la revue de la littérature

	<b>≥ 70 ans (événements/total, %)</b>	<b>70 à 79 ans (événements/total, %)</b>	<b>≥ 80 ans (événements/total, %)</b>	<b>Significativité (p)</b>
<b>Mortalité globale</b>				
<b>A 5 ans</b>	11874/55272 (34,5)	1313/8133 (16,1)	6544/12224 ( <b>53,5</b> )	<b>&lt; 0,01</b>
<b>A 10 ans</b>	1711/2880 (59,4)	Données insuffisantes		
<b>Mortalité spécifique</b>				
<b>A 5 ans</b>	140775 (17,0)	3843/22285 ( <b>17,2</b> )	3477/13477 ( <b>25,8</b> )	<b>&lt; 0,01</b>
<b>A 10 ans</b>	37427 (28,9)	5917/22285 ( <b>26,6</b> )	4410/13477 ( <b>32,7</b> )	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Récurrence loco-régionale</b>				
<b>A 5 ans</b>	5144 (9,7)	Données insuffisantes		

# III. Les technologies issues de l'Intelligence Artificielle

## 1. Qu'est-ce que le Big Data ? Historique et définition

Au cours des deux dernières décennies, il y a eu un intérêt croissant pour la data science et l'utilité des Big Data et de l'Intelligence Artificielle appliquées dans le domaine de la santé. Aujourd'hui, le Big Data est défini par le Oxford English Dictionary comme « des ensembles de données extrêmement volumineux qui peuvent être analysés informatiquement pour révéler des modèles, des tendances et des associations ».

L'explosion de l'information a commencé après l'invention de l'imprimerie vers 1440 par Gutenberg à Strasbourg [185], comme l'écrivait Erasme à propos d'un « essaim de nouveaux livres »[186]. Après le début de la révolution numérique dans la deuxième partie du XXe siècle [187], l'information disponible a connu une croissance exponentielle. Les chercheurs de la NASA Cox et Ellsworth utilisent pour la première fois en 1997 le terme "Big Data" pour décrire le défi que représentait le fait que les superordinateurs produisaient des quantités massives d'informations qui ne pouvaient pas être traitées et visualisées : « Les ensembles de données sont généralement assez volumineux, mettant à rude épreuve les capacités de la mémoire principale, du disque local et même du disque distant [...]. C'est ce qu'on appelle le problème de Big Data »[188]. Aujourd'hui, le Big Data se définit par les « 5V » : volume (quantité massive de données), variété (données de différentes catégories), vitesse (génération rapide de nouvelles données), véracité (qualité et véracité), et valeur[189, 190].

## **2. Structuration des données**

Les données peuvent être disponibles sous deux formes : données structurées et non structurées[191]. Les données structurées sont des données avec un haut degré d'organisation car elles se réfèrent à toute donnée qui réside dans un champ fixe à l'intérieur d'un référentiel formaté. Les référentiels formatés sont appelés bases de données, et la construction d'une base de données comprend la définition des champs de données qui seront stockées et comment ces données seront stockées, comme le type de données (numérique, alphabétique, date) et toute restriction sur l'entrée de données. Par exemple, une base de données peut contenir une liste d'un nombre spécifique de patients avec des données structurées comme "sexe : homme ou femme", "H-Score des récepteurs aux estrogènes[192] : nombre de 0 à 300", "chimiothérapie reçue : oui, non, inconnu" ou "date de naissance" pour chaque patient. Les données structurées ont l'avantage d'être facilement stockées, nettoyées, interrogées et analysées.

Les données non structurées sont toutes celles qui ne peuvent pas être classées aussi facilement et entrer dans une case : images et volumes de radiologie, vidéos, documents textuels comme des comptes rendus d'anatomie pathologique ou des lettres de suivi, des données provenant d'appareils connectés, etc. En effet, la nature non structurée de ces données rend la recherche et l'analyse manuelles compliquées et chronophages ; leur utilisation est donc principalement limitée à la pratique clinique[193]. Cependant, ces données non structurées constituent une riche source d'information dans le domaine de la santé si des outils innovants sont développés afin de les structurer et de les analyser[191].

### **3. L'Intelligence Artificielle et ses enjeux dans la santé**

L'intelligence artificielle (IA) est une discipline alliant informatique et ingénierie dont le but est de créer des machines intelligentes. La branche informatique vise à faire en sorte que les ordinateurs exécutent des fonctions normalement associées à l'intelligence humaine, comme l'apprentissage, l'autocorrection et la prise de décision. L'autre branche de l'IA est la robotique.

#### **3.1. Machine Learning**

Le *Machine Learning* est une fonction de l'IA qui permet à un ordinateur, grâce à l'utilisation d'algorithmes et de modèles statistiques, de résoudre des tâches prédictives sans utiliser des instructions précises et d'apprendre par l'expérience[194]. Aux débuts de cette discipline, dans les années '50, le but des chercheurs était de produire une machine capable de passer le « test de Turing », c'est-à-dire la capacité d'avoir un comportement intelligent comparable à celui d'un être humain [195]. Malgré l'intérêt croissant de l'IA dans le domaine de la santé, ce n'est que récemment que des progrès majeurs ont été accomplis[195]. Il existe 3 types de *Machine Learning*[196] :

- Non supervisé : aptitude à trouver des modèles sans algorithmes donnés à la machine mais renseignés par un grand nombre de données préalablement identifiées par l'intelligence humaine
- Supervisé : algorithmes de classification et de prédiction basés sur des exemples précédents, nécessitant une succession d'étapes expliquées à la machine.
- Renforcement de l'apprentissage : utilisation de séquences de récompenses/punitions

pour former une stratégie d'opération devant un problème spécifique.

Actuellement, on développe le *Deep Learning*, une méthode d'apprentissage modélisant des informations avec un haut niveau d'abstraction grâce à l'articulation de différentes architectures complexes. Par exemple, il existe des modèles de *Deep Learning* modélisant un réseau de neurones organisés en plusieurs « couches », relayant l'information d'un « neurone » à l'autre en la pondérant de manière autonome pour arriver au résultat [197]. Ces méthodes permettent par exemple la création de systèmes experts d'aide à la décision. En effet, il existe déjà des systèmes informatiques capables de proposer des décisions cliniques pour aider les cliniciens. A titre d'exemple en oncologie, Watson For Oncology est un système d'aide à la décision clinique qui sait proposer des décisions de traitement en concordance avec une équipe de médecins spécialistes réunis en RCP [198], démontrant ainsi un intérêt notamment dans les centres ayant peu d'experts.

De plus, l'IA permet également une analyse des données médicales sous forme électronique actuellement inexploitable car non structurées [199]. Grâce à un algorithme de reconnaissance textuelle détaillée plus loin, il est possible de structurer de nombreuses données accumulées ces deux dernières décennies sous forme électronique dans les dossiers des patients : les comptes rendus des consultations ou des interventions, les résultats biologiques, les images de radiologie, etc. Ceci entraînera une accélération de la recherche clinique car des résultats sur des grandes cohortes pourront être analysés.

L'IA aura un impact certain sur la médecine du futur, et les changements potentiels qu'elle apporte sont difficiles à résumer. On dit de l'IA « qu'on la surestime à court terme mais on la sous-estime à long terme » : les implications dans un futur proche mentionnées ci-dessus peuvent n'être que le début de la révolution digitale du domaine de la santé.



### 3.2. Robotique

Le début de l'IA est intimement lié avec l'invention des robots. Le mot robot, épelé *robota* en tchèque, a été introduit dans la littérature par l'écrivain Karel Capek dans sa pièce de 1921, intitulée *Rossum's Universal Robots* : il s'agissait d'une usine où des machines biosynthétiques étaient utilisées comme travail forcé. Ensuite, le mot robot a été popularisé par l'écrivain Isaac Asimov dans un recueil de nouvelles de science-fiction. Les premières traces du robot dans l'Histoire remontent au 3<sup>ème</sup> siècle après J.C. en Chine. Par la suite, des inventeurs ont établi des plans ou construit des prototypes, comme al-Jazari, Leonardo da Vinci, et Jacques de Vaucanson. Le premier robot électronique, nommé *Machina Speculatrix*, fut construit par William Grey Water en 1948. Depuis les années '50, les progrès ont été spectaculaires.

Actuellement, dans le monde de la chirurgie, il existe le robot Da Vinci, produit par la société Intuitive Surgical qui est utilisé dans de nombreuses procédures notamment urologiques et gynécologiques. On note par ailleurs le développement de nombreux carebots, des robots de plus en plus sophistiqués spécialisés dans la prodigation de soins chez les malades [200]. En sénologie, le développement de la chirurgie robotique est également présent. Récemment une technique de mammectomie avec préservation de la plaque aréolo-mamelonnaire et reconstruction immédiate assistée par robot a été décrite [201]. Avec un faible taux de conversion en chirurgie classique et de complications et une courbe d'apprentissage rapide, cette technique prometteuse est en cours d'évaluation clinique sur une plus grande échelle [202].

## IV. Conclusion

Dans cette première partie, nous avons développé l'importance de la problématique du cancer du sein chez la femme âgée. En effet, d'un point de vue épidémiologique, il existe un vieillissement de la population générale et l'incidence ainsi que la mortalité du cancer du sein sont en augmentation chez la femme âgée.

Sur le plan thérapeutique, les femmes âgées ne bénéficient pas d'une prise en charge optimale en France. La survie à 5 ans est nettement inférieure en France (76%) par rapport aux Etats-Unis (86%) ou l'Angleterre (85%) après 75 ans, alors qu'avant les chiffres français sont meilleurs.

Enfin, dans le cas du cancer du sein, le raisonnement est souvent global entre femme jeune et femme âgée. Ce rapprochement n'est pas pertinent car le cancer du sein de la femme âgée est une entité pathologique différente : il existe des différences tant sur un plan local (biologie tumorale) que sur le plan de l'organisme vieillissant. La femme âgée est donc insuffisamment individualisée dans la prise en charge clinique.

L'accès aux données présentées dans la deuxième partie de cette thèse a été rendu possible grâce aux nouveaux outils issus de l'IA. Les dossiers électroniques de l'unité de sénologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg n'étaient pas exploitables auparavant. Senometry nous a permis de structurer et analyser ces données « endormies » qui pourront conduire à des implications cliniques futures.

# Deuxième partie – mon étude

## I. Objectifs

L'objectif de cette thèse intitulée « Particularités cliniques, pathologiques et thérapeutiques du cancer du sein chez la femme âgée : étude auprès de 7965 patientes réalisée grâce aux nouvelles technologies issues de l'Intelligence Artificielle » était d'étudier les différences portant sur le stade initial au diagnostic, les caractéristiques tumorales et les traitements en comparant 3 groupes de patientes selon leur âge afin de pouvoir déterminer si une avance au diagnostic est possible chez les femmes âgées.

## II. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude incluant les patientes traitées pour un cancer du sein entre le 01/01/2001 et le 31/12/2017 à partir de la cohorte « Senometry » (**NCT02810093**). Celle-ci a débuté le 01/01/2001 et inclut de manière prospective les patientes atteintes d'un cancer du sein (qu'il soit in situ ou invasif) et traitées à l'unité de sénologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Senometry applique les technologies issues du Big Data et de l'Intelligence Artificielle (notamment des algorithmes de « traitement du langage naturel ») afin d'extraire, de comparer et d'analyser des données médicales à partir d'un large éventail

de sources informatiques, telles que les rapports de RCP, les comptes rendus d'anatomie pathologique et de radiologie, les lettres de suivi, etc.

Au total, 7965 patientes ont été réparties en 3 groupes selon l'âge au moment du diagnostic : les femmes les plus Jeunes (jusqu'à 49 ans, n = 2001) constituaient le groupe « J », celles d'âge Moyen (50 à 74 ans, n = 4859) le groupe « M » et les plus Agées (75 ans et plus, n = 1105) le groupe « A ». Nous avons d'abord analysé l'ensemble des cancers, puis deux sous-groupes constitués uniquement de cancers infiltrants ou uniquement de carcinomes canaux in situ.

## **1. Senometry**

### **1.1. Conception de l'outil**

Senometry est un outil développé dans le cadre de l'étude unicentrique prospective homonyme réalisée à l'unité de sénologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Il s'agit d'un outil, créé par la société Quantmetry, qui, à l'aide de technologies issues de l'Intelligence Artificielle, permet d'analyser une multitude de données des patientes traitées pour un cancer du sein dans notre structure. Senometry comporte une méthode informatisée de recherche automatique de données médicales propre aux dossiers médicaux. L'étude a été menée avec l'approbation du Comité d'éthique du CHU de Strasbourg et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit (**NCT02810093**).

Senometry est basé sur les algorithmes de traitement du langage naturel (« natural language processing », ou NLP) – un ensemble de règles et d'outils mathématiques qui peuvent reconnaître et organiser les mots et le texte – pour collecter et structurer les

données provenant de diverses sources textuelles dans le dossier médical, y compris les rapports de réunions pluridisciplinaires, les lettres de suivi, etc. En conséquence, nous avons constitué une équipe interdisciplinaire composée de l'équipe médicale de l'unité de sénologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et de data scientists de Quantmetry (scientifiques experts du Big Data).

### **1.2. Langage de programmation**

Cet outil a été codé en langage de programmation Python (Python Software Foundation, version 2.7, disponible sur <http://www.python.org>). Plusieurs modules Python spécifiques, dont *nltk* (Bird, Steven, Edward Loper et Ewan Klein (2009), Natural Language Processing with Python. O'Reilly Media Inc.) et *numpy* (Travis E, Oliphant (2006). A guide to NumPy, USA : Trelgol Publishing.) ont été utilisés.

### **1.3. Données sources**

Nos données d'entrée correspondaient à différents rapports de dossiers de patients dans des fichiers texte électroniques (tels que les fichiers ".doc ", couramment traités avec Microsoft Word®), repris dans la figure suivante. Un script d'importation a été préalablement écrit en Python pour extraire le contenu des fichiers bruts.

### **1.4. Extraction des informations**

Afin d'extraire l'information de ces contenus, nous avons procédé en 3 étapes successives : la standardisation du texte, la détection des synonymes et la structuration du texte.

#### **1.4.1. Standardisation des textes**

La standardisation des textes a réduit la diversité inutile des occurrences de mots et des constructions de phrases. Les accents et autres symboles propres à la langue française ont été supprimés sans créer d'ambiguïtés. Les erreurs typographiques ont été corrigées. La recherche des dates et de la chronologie a aidé à structurer le texte. Nous avons évité le remplacement du pluriel et la troncature de conjugaison, car cela aurait causé de l'ambiguïté et de conséquence de la perte d'information.

#### **1.4.2. Détection des synonymes**

Comme de nombreuses formulations différentes peuvent se référer au même concept dans un contexte donné, divers synonymes ou abréviations ont dû être rassemblés sous un seul terme. Par exemple, les termes "carcinome canalaire infiltrant" et "carcinome canalaire invasif" ont été remplacés par l'acronyme "CCI". Ensuite, notre stratégie de détection des synonymes a dû faire face à l'évolution de la terminologie. A titre d'exemple, la "maladie de Reclus" a d'abord évolué avec la "maladie fibrokystique du sein", et actuellement on la nomme "état fibrokystique" ou "affection fibrokystique du sein". Enfin, une autre question était celle des négations : par exemple "absence d'invasion lympho-vasculaire" ou "pas d'invasion lympho-vasculaire" ne doit pas être mal interprétée avec la présence d'une invasion lympho-vasculaire.

Les algorithmes de détection de synonymes recherchent des mots partageant un contexte similaire. Ces algorithmes ne peuvent pas discriminer parfaitement les différentes entités (comme le "carcinome canalaire intraépithélial" et le "carcinome canalaire infiltrant") et les synonymes parce que les deux peuvent apparaître dans le même contexte. Ainsi, une

vérification manuelle par les membres du personnel médical était nécessaire. Dans ce travail, nous avons proposé une nouvelle méthode de reconnaissance des entités pour le vocabulaire médical qui s'appuie sur un algorithme récent appelé *Word2Vec*[203]. Pour chaque concept, l'algorithme *Word2Vec* proposait un ensemble de synonymes incluant parfois des synonymes erronés qui étaient le plus souvent des mots apparaissant dans des phrases similaires. Par exemple, le diabète de type I peut être proposé par l'algorithme comme synonyme de diabète de type II parce qu'ils se produisent dans des contextes similaires (les antécédents), alors qu'ils devraient évidemment être séparés. Le processus de structuration des dossiers médicaux a été itératif : pour chaque concept étudié, une première série de synonymes a été fournie par l'équipe médicale. Ce processus s'est poursuivi jusqu'à ce que le programme de détection des synonymes ne soit pas en mesure de proposer de nouveaux synonymes jugés valides par l'équipe médicale.

#### **1.4.3. Structuration du texte**

Une fois toutes les étapes de normalisation du texte et de détection des synonymes terminées, l'extraction de l'information structurée à partir des données textuelles était relativement simple. Cependant, dans certains cas, nous voulions détecter plus d'informations que la présence ou l'absence d'un concept. Par exemple, si le concept de tumeur était détecté, nous voulions généralement récupérer la taille de la tumeur. Par conséquent, nous avons mis en place quelques règles d'analyse élémentaires pour récupérer l'information pertinente (souvent la sélection d'un bloc de mots suivi d'une recherche de termes spécifiques).

### **1.5. Croisement des sources de données**

Afin d'améliorer le taux de dossiers pour lesquels nous extrayons avec succès les informations, nous avons inclus plusieurs types de sources différents pour chaque patiente. La fiche de RCP était la première source, et nous avons ainsi complété le dossier pour chaque patiente avec :

- Les courriers d'hospitalisation
- Les courriers de suivi
- Les comptes-rendus d'anatomie pathologique
- Les comptes-rendus d'imagerie
- Les codages PMSI / CCAM
- Les prescriptions de chimiothérapie
- Les bilans biologiques

Dans cette étape, nous avons appliqué le même processus de structuration aux différentes sources (rapports de réunions pluridisciplinaires, lettres de sortie, etc.).

La figure suivante résume la méthodologie de Senometry.



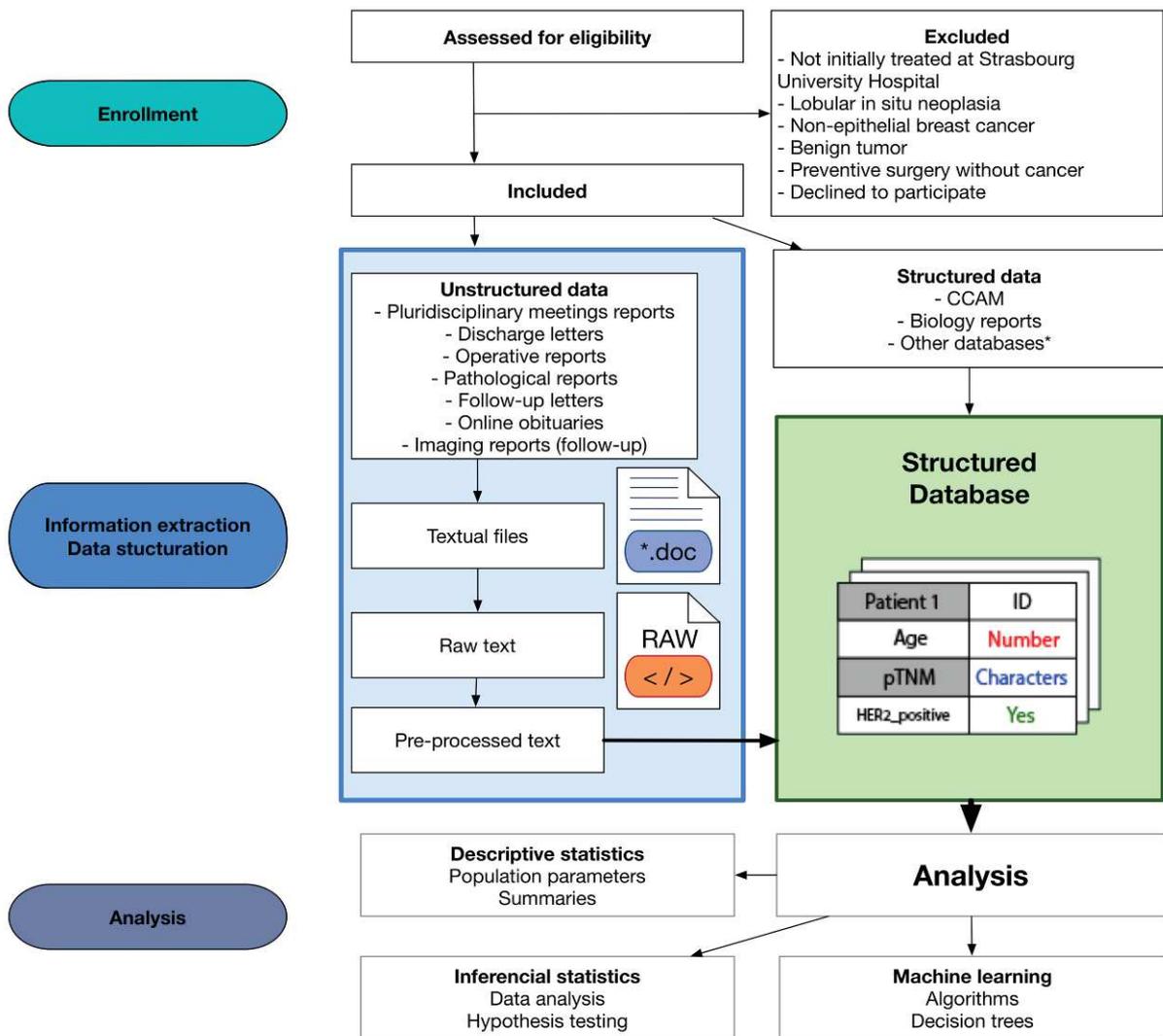


Figure 15. Diagramme de flux représentant le protocole de recherche de notre étude

## 2. Critères inclusion et de non inclusion

### 2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patiente présentée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2017
- Présentant un cancer du sein épithélial invasif ou une néoplasie épithéliale in situ

- Ayant signé un consentement éclairé

## 2.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Âge au moment de la première RCP inconnu
- Patiente non traitée initialement aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Patiente atteinte d'un cancer du sein non épithélial (sarcomes mammaires, tumeurs phyllodes et lésions frontières, métastases mammaires d'un autre cancer primitif) ou d'une tumeur bénigne
- Présence de néoplasie lobulaire in situ uniquement
- Patiente ayant bénéficié d'une chirurgie prophylactique sans cancer retrouvé

## 3. Critères de jugement

Les critères de jugement sont divisés en 3 groupes, conformément à notre objectif principal, et sont résumés dans le tableau suivant. Les données de survie n'ont pas été incluses dans cette thèse volontairement et feront l'objet d'un travail ultérieur.

Tableau XVII. Critères de jugement de l'étude

<b>Critères cliniques</b>	-	Indice de Masse Corporelle (IMC) en kg/m <sup>2</sup>
	-	Présence d'un diabète de type 2 dans les antécédents / comorbidités
	-	Taille tumorale : taille en millimètres, stade T de la classification TNM
	-	Atteinte ganglionnaire : nombre de ganglions atteints, stade N de la classification TNM pathologique
<b>Critères anatomo-pathologiques</b>	-	Caractère infiltrant, micro-infiltrant ou in situ
	-	Sous-type histologique
	-	Grade histopronostique
	-	Expression des protéines HER2, RE, RP, Ki67 par immunohistochimie
<b>Critères thérapeutiques</b>	-	Type de chirurgie mammaire
	-	Type de chirurgie axillaire
	-	Indication de chimiothérapie
	-	Indication de radiothérapie

#### 4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Python version 3.6.5 et les modules *pandas*, *SciPy* et *lifelines*. Afin de comparer les variables quantitatives, nous avons utilisé le test bilatéral du  $\chi^2$  de Pearson avec la correction de Yates, sauf si les échantillons étaient de petite taille où nous avons préféré le test exact de Fisher. Pour comparer les variables qualitatives, nous avons utilisé un test t bilatéral de Student. Dans tous les cas, nous avons considéré le risque alpha à 0,05.

Pour chaque paramètre, nous avons fourni un taux d'extraction, qui est le rapport des valeurs identifiées avec Senometry. Pour les valeurs non récupérées, nous avons supposé que les données manquaient aléatoirement (« *missing at random* »).

### III. Résultats

Au total, 7965 patientes ont été réparties en 3 groupes selon l'âge au moment du diagnostic : les femmes les plus Jeunes (jusqu'à 49 ans, n = 2001) constituaient le groupe « J », celles d'âge Moyen (50 à 74 ans, n = 4859) le groupe « M » et les plus Agées (75 ans et plus, n = 1105) le groupe « A ».

#### 1. Comorbidités

Les données sur les comorbidités sont résumées dans le tableau suivant. Nous avons observé plus de diabète de type 2 dans le groupe A ( $p < 0,001$ ). Dans un sous-groupe de femmes ayant un IMC disponible (n = 1559), nous avons constaté une plus grande prévalence d'obésité dans le groupe A ( $p < 0,001$ ). Au total, les femmes âgées de notre cohorte étaient plus souvent obèses et diabétiques (deux facteurs de risque modifiables de cancer du sein et accessibles à une prévention).

Tableau XVIII. Résultats : comorbidités.

T.E.\* = taux d'extraction

Cohorte	Groupe J (< 50 ans)			Groupe M (50 à 74 ans)			Groupe A (≥ 75 ans)			Différence statistique (p-valeur)		
	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	J vs. A	M vs. A	J+M vs. A
	<b>Âge (années)</b>											
Moyenne [min-max]	42,84 [16-49]			61,16 [50-74]			81,01 [75-102]			NA NA NA		
	<b>Diabète de type 2</b>											
Oui	40	2,00%	100%	354	7,29%	100%	180	16,29%	100%	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Non	1961	98,00%		4505	92,71%		925	83,71%				
	<b>Indice de Masse Corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>											
< 25	228	61,96%		461	46,42%		71	35,86%		< 0,001	0,008	< 0,001
25 - 30	82	22,28%		306	30,82%		70	35,35%		0,001	0,242	0,058
> 30	58	15,76%	18,39%	226	22,76%	20,44%	57	28,79%	17,92%	< 0,001	0,084	0,015
Moyenne ± écart-type	25,12 ± 6,99			26,85 ± 6,75			28,39 ± 8,43			< 0,001 0,046 0,005		
Inconnu	1633			3866			907					
Total	2001			4859			1105					

## 2. Stade au diagnostic

Le tableau XX résume la distribution de types de cancer (invasif, micro-invasif ou in situ) dans la cohorte. Le tableau XXI concerne uniquement les cancers invasifs, et détaille les stades T et N de la classification TNM. La proportion des carcinomes canaux in situ était significativement inférieure dans le groupe A ( $p < 0,001$ ). On retrouvait également moins de cancers micro-invasifs ( $p = 0,031$ ). Pour les carcinomes invasifs ( $n = 6799$ ) nous avons observé une taille tumorale plus importante dans le groupe A, avec moins de stades pT1 ( $p < 0,001$ ) et plus de pT2 à pT4 ( $p = 0,001$ ). Concernant l'atteinte des ganglions lymphatiques, nous avons noté plus de pN3 dans le groupe A ( $p = 0,010$ ).

**Tableau XIX. Résultats : types de cancer (invasivité)**

*T.E.\* = taux d'extraction*

Cancers invasifs uniquement	Groupe J (< 50 ans)			Groupe M (50 à 74 ans)			Groupe A (≥ 75 ans)			Différence statistique (p-valeur)		
	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	J vs. A	M vs. A	J+M vs. A
<b>Invasivité</b>												
Invasif	1691	88,53%		4126	87,69%		982	93,97%		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Micro-invasif	39	2,04%		100	2,13%		11	1,05%		0,065	0,031	0,031
Carcinome canalaire in situ	180	9,42%	95,45%	479	10,18%	96,83%	52	4,98%	94,57%	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Inconnu	91			154			60					
<b>Total</b>		2001			4859			1105				

**Tableau XX. Résultats : classification TNM au diagnostic des cancers invasifs**

*T.E. = taux d'extraction*

Cancers invasifs uniquement	Groupe J (< 50 ans)			Groupe M (50 à 74 ans)			Groupe A (≥ 75 ans)			Différence statistique (p-valeur)		
	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	J vs. A	M vs. A	J+M vs. A
<b>Classification T du TNM (progression locale)</b>												
pT1	761	56,00%		2186	61,28%		335	45,03%		< 0,001	< 0,001	< 0,001
pT2	494	36,35%		1142	32,02%		294	39,52%		0,165	< 0,001	0,001
pT3	91	6,70%	80,37%	180	5,05%	86,45%	63	8,47%	75,76%	0,160	< 0,001	0,002
pT4	13	0,96%		59	1,65%		52	6,99%		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Inconnu	332			559			238			NA	NA	NA
<b>Classification N du TNM (progression loco-régionale)</b>												
cN0	787	58,82%		2134	63,32%		398	61,80%				
cN+	551	41,18%	79,12%	1236	36,68%	81,68%	246	38,20%	65,58%	0,223	0,491	0,940
cN inconnu	353			756			338					
pN0	781	59,26%		2113	63,64%		378	61,97%		0,280	0,456	0,871
pN1	417	31,64%		862	25,96%		158	25,90%		0,012	1	0,410
pN2	95	7,21%		230	6,93%		43	7,05%		0,975	0,983	1
pN3	25	1,90%	84,54%	115	3,46%	85,61%	31	5,08%	81,33%	< 0,001	0,068	0,010
Ganglions lymphatiques positifs (moyenne ± S.D.)	1,24 ± 2,88			1,37 ± 3,60			1,63 ± 3,90			0,027	0,184	0,100
pN inconnu	241			558			140			NA	NA	NA
<b>Total</b>		1691			4126			982				

### 3. Caractéristiques tumorales

L'ensemble des caractéristiques pathologiques des cancers invasifs est détaillé dans le tableau suivant. Dans le groupe A, on retrouvait une plus grande proportion de carcinomes mucineux ( $p < 0,001$ ) et de formes mixtes ( $p < 0,001$ ), avec moins de variétés canalaire pures ( $p = 0,002$ ). Les tumeurs exprimaient plus souvent les RE ( $p < 0,001$ ) et surexprimaient moins souvent HER2 ( $p = 0,009$ ). Les prévalences des cancers du sein de phénotype triple négatif ( $p = 0,020$ ) et des tumeurs très proliférantes (Ki67 > 30%,  $p = 0,001$ ) étaient moindres dans le groupe A. Aucune différence statistique n'a été constatée en ce qui concerne le grade tumoral ( $p$  entre 0,158 et 0,602) et l'expression des récepteurs à la progestérone ( $p = 0,050$ ).

**Tableau XXI. Résultats : caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers invasifs**

*T.E.\* = taux d'extraction. \*\* = le faible taux d'extraction du Ki67 est expliqué par le fait qu'il n'a été réalisé en routine que depuis 10 ans.*

Cancers invasifs uniquement	Groupe J (< 50 ans)			Groupe M (50 à 74 ans)			Groupe A (≥ 75 ans)			Différence statistique (p-valeur)		
	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	J vs. A	M vs. A	J+M vs. A
<b>Variété histologique</b>												
Canalaire	1402	82,91%	100,00%	3123	75,69%	100,00%	720	73,32%	100,00%	< 0,001	0,132	0,002
Lobulaire	124	7,33%		551	13,35%		128	13,03%		< 0,001	0,831	0,218
Mucineux	18	1,06%		29	0,70%		23	2,34%		0,015	< 0,001	< 0,001
Médullaire	6	0,35%		5	0,12%		0	0,00%		NA	NA	NA
Métaplastique	1	0,06%		2	0,05%		0	0,00%		NA	NA	NA
Mixte	140	8,28%		416	10,08%		111	11,30%		0,012	0,284	< 0,001
<b>Grade histopronostique</b>												
I	319	20,65%	91,37%	1118	29,77%	91,01%	221	25,40%	88,59%	0,008	0,012	0,311
II	677	43,82%		1681	44,77%		410	47,13%		0,127	0,222	0,158
III	549	35,53%		956	25,46%		239	27,47%		< 0,001	0,239	0,602
Inconnu	146			371			112					
<b>Récepteurs aux œstrogènes</b>												
Positif	1131	79,93%	83,68%	2887	86,23%	81,14%	732	88,19%	84,52%	< 0,001	0,001	< 0,001
Négatif	284	20,07%		461	13,77%		98	11,81%				
Inconnu	276			778			152					
<b>Récepteurs à la progestérone</b>												
Positif	999	74,44%	79,36%	2392	75,77%	76,51%	620	78,68%	80,24%	0,031	0,094	0,050
Négatif	343	25,56%		765	24,23%		168	21,32%				
Inconnu	349			969			194					
<b>HER2</b>												
Positif	246	17,86%	81,43%	430	13,10%	79,57%	86	10,96%	79,94%	< 0,001	0,119	0,009
Négatif	1131	82,14%		2853	86,90%		699	89,04%				
Inconnu	314			843			197					
<b>Phénotype triple-négatif</b>												
Oui	172	13,97%	72,80%	235	8,77%	64,98%	53	7,48%	72,20%	< 0,001	0,308	0,020
Non	1059	86,03%		2446	91,23%		656	92,52%				
Inconnu	460			1445			273					
<b>Ki67</b>												
< 10%	128	16,64%	45,48%**	502	24,77%	49,13%**	119	22,20%	54,58%**	0,014	0,240	0,911
10-30%	372	48,37%		1104	54,46%		321	59,89%		< 0,001	0,028	0,003
> 30%	269	34,98%		421	20,77%		96	17,91%		< 0,001	0,160	0,001
Inconnu	922			2099			446					
<b>Total</b>	<b>1691</b>			<b>4126</b>			<b>982</b>					

## 4. Prise en charge thérapeutique

Le tableau XXIII résume les traitements entrepris en cas de cancer invasif tandis que le tableau XXIV ceux des cancers in situ uniquement. D'un point de vue thérapeutique, le groupe A a plus souvent bénéficié de mammectomies radicales ( $p = 0,049$ ), de curages axillaires ( $p < 0,001$ ) et moins souvent de traitements conservateurs ( $p < 0,001$ ) ou de lymphadénectomies sélectives sentinelles ( $p < 0,001$ ) comparativement aux autres groupes. L'abstention chirurgicale était plus fréquente dans le groupe A, à la fois pour la tumeur mammaire ( $p < 0,001$ ) et les aires ganglionnaires ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe A, la chimiothérapie était moins indiquée ( $p < 0,001$ ), tandis qu'aucune différence statistique n'a été observée concernant les indications de radiothérapie ( $p = 0,064$ ). En revanche, en cas de carcinome canalaire in situ pur ( $n = 857$ ), on ne retrouvait aucune différence en ce qui concerne le traitement : les indications de la chirurgie mammaire ( $p$  variant de 0,280 à 0,440) et de la radiothérapie ( $p = 0,931$ ) étaient similaires.

**Tableau XXII. Résultats : traitements des cancers invasifs**

*T.E.\* = taux d'extraction*

Cancers invasifs uniquement	Groupe J (< 50 ans)			Groupe M (50 à 74 ans)			Groupe A (≥ 75 ans)			Différence statistique (p-valeur)		
	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	J vs. A	M vs. A	J+M vs. A
<b>Chirurgie de l'aire mammaire</b>												
Radicale	777	45,95%		1666	40,38%		446	45,42%		0,821	<b>0,004</b>	<b>0,049</b>
Conservatrice	803	47,49%		2249	54,51%		339	34,52%		<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Abstinance chirurgicale	111	6,56%	100%	211	5,11%	100%	197	20,06%	100%	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Inconnue	0			0			0					
<b>Chirurgie des aires ganglionnaires</b>												
Curage axillaire	997	61,28%		2173	54,35%		462	48,53%		<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Lymphadénectomie sélective sentinelle	498	30,61%	96,22%	1577	39,44%	96,90%	258	27,10%	96,95%	0,065	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Abstinance chirurgicale	132	8,11%		248	6,20%		232	24,37%		<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Inconnue	64			128			30			na	na	na
<b>Indication à une chimiothérapie</b>												
Oui	1333	78,83%		2549	61,78%		306	31,16%				
Non	358	21,17%	100,00%	1577	38,22%	100,00%	676	68,84%	100,00%	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Inconnue	0			0			0					
<b>Indication à une radiothérapie</b>												
Oui	1174	69,43%		2973	72,06%		671	68,33%				
Non	517	30,57%	100,00%	1153	27,94%	100,00%	311	31,67%	100,00%	0,584	<b>0,023</b>	0,064
Inconnue	0			0			0					
<b>Total</b>	<b>1691</b>			<b>4126</b>			<b>982</b>					

**Tableau XXIII. Résultats : traitements des cancers in situ**

*T.E.\* = taux d'extraction*

Cancers in situ uniquement	Groupe J (< 50 ans)			Groupe M (50 à 74 ans)			Groupe A (≥ 75 ans)			Différence statistique (p-valeur)		
	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	n	%	T.E.*	J vs. A	M vs. A	J+M vs. A
<b>Chirurgie de l'aire mammaire</b>												
Radicale	102	46,79%		198	34,32%		27	43,55%		0,758	0,191	0,440
Conservatrice	106	48,62%		367	63,60%		32	51,61%		0,786	0,086	0,280
Abstinence chirurgicale	10	4,59%	100,00%	12	2,08%	100,00%	3	4,84%	100,00%	1	0,171	0,417
Inconnue	0			0			0			NA	NA	NA
<b>Indication à une radiothérapie</b>												
Oui	96	44,04%		78	39,39%		25	40,32%				
Non	122	55,96%	100,00%	120	60,61%	100,00%	37	59,68%	100,00%	0,707	1	0,931
Inconnue	0			0			0					
<b>Total</b>		<b>218</b>			<b>577</b>			<b>62</b>				



# IV. Discussion

Au total, notre étude a montré que les femmes âgées développent des cancers du sein moins agressifs sur un plan biologique mais paradoxalement plus avancés. De plus, en cas de cancer invasif, elles ont des procédures chirurgicales plus lourdes et moins de chimiothérapie. Enfin, elles présentent plus souvent une obésité et un diabète de type 2, deux facteurs de risque de cancer du sein reconnus et modifiables[204, 205].

Ces observations sont en accord avec les données de la littérature scientifique : le cancer du sein chez la femme âgée présente effectivement des caractéristiques distinctes et un traitement différent de celui des femmes plus jeunes[6, 206-208]. Parmi les éléments pouvant expliquer ces observations paradoxales, on retrouve d'une part des phénomènes biologiques et d'autre part des particularités sociétales, ces dernières étant plus accessibles à une modification.

## 1. Phénomènes biologiques

### 1.1.1. Hypersensibilité aux estrogènes

Le vieillissement s'accompagne d'une réduction considérable des estrogènes circulants, en particulier de l'estradiol, ce qui réduit la stimulation des RE. La privation d'estrogènes est en fait à la base du traitement du cancer du sein hormono-dépendant par castration (qu'elle soit médicale, chirurgicale ou par irradiation), ce qui réduit significativement le risque de décès, de récurrence et même de cancer contralatéral[209]. De même, l'apparition d'une ménopause précoce est associée à une réduction significative du

risque de cancer du sein[210]. Chez les femmes âgées, le taux d'estrogènes circulants est extrêmement faible, mais le risque de cancer hormono-dépendant est beaucoup plus élevé. Cette contradiction apparente peut s'expliquer par des changements cellulaires et biologiques profonds qui surviennent dans la glande mammaire après la ménopause.

En effet, le vieillissement s'accompagne d'une expression accrue des gènes qui régulent l'activité de différentes enzymes telles que l'aromatase, la sulfatase ou 17 $\beta$ -hydroxy stéroïde déshydrogénase-1 impliquées dans la synthèse intramammaire d'estradiol, permettant aux cellules épithéliales du sein de proliférer malgré un faible taux d'estrogènes[211]. Cette adaptation est associée à une plus grande sensibilité mammaire aux estrogènes. Ceci a été révélé par des données expérimentales sur les lignées cellulaires MCF-7, un modèle de cellules cancéreuses luminales humaines [212].

Des études épidémiologiques confirment une susceptibilité au cancer du sein liée à l'âge. En exploitant quatre grands essais cliniques, Beral et al. étudié l'incidence du cancer du sein sur une période de 5 ans, sur plus de 20000 femmes ayant suivi ou non un traitement hormonal de la ménopause[213]. Le nombre de cancers attribuables au traitement hormonal de la ménopause était plus élevé chez les femmes de 60 à 69 ans que chez celles de 50 à 59 ans. Des résultats similaires ont été rapportés dans une situation de production endogène accrue d'estrogènes comme dans l'obésité [204] et l'hyperthyroïdie[214]. Dans l'ensemble, la stimulation hormonale endogène et exogène associée à un risque accru de cancer du sein chez les personnes âgées pourrait être attribuable à une susceptibilité accrue des cellules épithéliales du sein aux estrogènes.

### **1.1.2. Modifications des cellules épithéliales mammaires**

Le vieillissement modifie également le tissu mammaire avec l'apparition d'une atrophie du tissu ducto-lobulaire au dépens du stroma conjonctif et adipeux. Russo et al. ont constaté qu'après la ménopause, les lobules différenciés régressent en lobules indifférenciés semblables à ceux observés avant la puberté[215]. Ainsi, la puberté et l'âge avancé sont caractérisés par une immaturité glandulaire. Cependant, contrairement à la puberté, chez les femmes âgées le tissu atrophique ducto-lobulaire et immature contient des cellules épithéliales qui ont subi des modifications dues à des expositions répétées à des agents cancérigènes[216], ou des altérations du système de réparation de l'ADN double brin par une perte de la voie de répression ATM (ataxia telangiectasia mutated)[217], augmentant peut-être leur potentiel de transformation.

### **1.1.3. Rôle du microenvironnement tumoral (fibroblastes et adipocytes)**

Biologiquement, les capacités distinctives du cancer (migration et prolifération cellulaire, résistance à la mort cellulaire, induction de l'angiogenèse, etc.) sont modulées par l'interaction des cellules cancéreuses avec leur microenvironnement[9]. Avec l'avancée en âge, la glande mammaire devient particulièrement riche en adipocytes et en fibroblastes[218]. Le vieillissement entraîne l'accumulation dans l'organisme de cellules sénescents, en particulier de fibroblastes. La sénescence cellulaire implique différents mécanismes tels que le raccourcissement des télomères, la dérégulation épigénétique du locus INK4a / ARF et les lésions de l'ADN, entraînant un arrêt irréversible de la croissance[219]. La sénescence cellulaire était auparavant considérée comme un facteur protecteur tumoral, cependant des études plus récentes suggèrent que les cellules

sénescentes contribuent à la formation d'un environnement inflammatoire pro-tumoral[220]. Plusieurs études expérimentales ont montré que les fibroblastes sénescents favorisent la croissance in vivo et in vitro des cellules cancéreuses[221, 222]. Par exemple, les fibroblastes sénescents induisent la migration in vitro des cellules épithéliales du cancer du sein T47D, initialement immobiles, via la voie RhoA / ROCK / myosine[220] par des facteurs inflammatoires et pro-oncogènes, notamment les interleukines 6 et 8 et le VEGF[223]. L'ensemble des données expérimentales suggère que l'accumulation de fibroblastes sénescents et les altérations des tissus qui en résultent peuvent expliquer en partie la croissance plus rapide ainsi que la diffusion plus fréquente aux ganglions lymphatiques.

Le rôle du microenvironnement tumoral dans le cancer représente un vaste champ d'investigation. En plus des fibroblastes associés au cancer qui est sont des contributeurs bien connus de la progression tumorale [224], les adipocytes et les adipocytes associés au cancer des composants émergents et majeurs du microenvironnement tumoral [225-228]. Plusieurs mécanismes ont incriminé le tissu adipeux dans le développement du cancer, soit indirectement en raison des conséquences de leur dysfonctionnement comme l'inflammation liée à l'obésité[227], soit directement par l'interaction physique entre les cellules cancéreuses et les adipocytes pendant la progression tumorale[228-231]. Des études cliniques ont montré que l'invasion locale du tissu adipeux par les cellules cancéreuses était associée à un mauvais pronostic du carcinome canalaire du sein[232, 233]. Plusieurs recherches ont documenté une modification profonde de la morphologie et de la fonction des tissus adipocytaires dans le cancer. Par exemple dans le cancer du sein, les adipocytes adjacents aux cellules cancéreuses (également appelées adipocytes associés au cancer) ont

une taille réduite et se différencient progressivement pour disparaître au détriment des cellules stromales[229-231]. De plus, des études expérimentales démontrent que les adipocytes associés au cancer soutiennent la progression du cancer en favorisant la croissance, la migration et la dissémination métastatique[227, 228, 231, 234]. A ce jour les adipocytes, par le remodelage de leur environnement, sont des contributeurs importants des microenvironnements tumoraux. De conséquence, il est tentant de spéculer que l'hypertrophie du tissu adipeux du sein chez les femmes âgées joue un rôle central dans la progression rapide de la maladie.

#### **1.1.4. Sénescence immunitaire**

Avec l'âge, on observe une diminution de la réponse immunitaire, appelée immunosénescence, qui diminue la défense contre les infections, la réponse à la vaccination et augmente l'incidence du cancer[9, 216]. Ce processus implique plusieurs facteurs. Tout d'abord il existe une involution adipeuse de la moelle osseuse avec l'altération des cellules souches hématopoïétiques des lignées lymphocytaires B et T. Ensuite, on observe des anomalies de la migration, la maturation et la fonction des lymphocytes périphériques. Enfin, il existe une involution thymique, c'est-à-dire la réduction de la masse et de la fonctionnalité du thymus[235]. Une diminution globale des défenses immunitaires peut entraîner une prolifération plus rapide des cellules cancéreuses[236], et pourrait expliquer que les cancers du sein chez la femme âgée sont de plus grande taille et progressent plus rapidement.

## **2. Mécanismes sociétaux**

La biologie du vieillissement du sein ne peut expliquer que partiellement les

résultats observés précédemment. Ainsi d'autres aspects, liés par exemple aux caractéristiques sociétales, doivent être pris en compte pour avoir une vue d'ensemble.

## **2.1. Dépistage du cancer du sein chez la femme âgée**

Actuellement en France les femmes âgées de plus de 74 ans sont exclues du dépistage organisé bien qu'elles soient invitées à participer à un programme de dépistage individuel mal connu. L'arrêt du dépistage organisé pour les femmes âgées est également observé dans la plupart des pays européens [102]. Aux États-Unis les recommandations actuelles de l'American Cancer Society sont de continuer le dépistage tant que la femme est en bonne santé et qu'on s'attend à ce qu'elle vive encore 10 ans ou plus [7] et les recommandations de l'American College of Radiology sont de décider du moment d'arrêter le dépistage en se basant sur l'état de santé de chaque femme plutôt que sur l'âge [237]. Or, les femmes âgées qui ne participent pas au dépistage sont plus susceptibles de présenter un cancer à un stade plus avancé [174, 238, 239] et avec une survie réduite [239-241]. L'amélioration du dépistage chez la femme âgée pourrait permettre donc une prise en charge plus précoce des cancers, permettant ainsi des traitements moins lourds et une diminution de la mortalité spécifique. Pour cela, il semble essentiel d'une part d'améliorer l'accessibilité du dépistage individuel aux femmes âgées et d'autre part d'encourager la poursuite du dépistage individuel après 75 ans.

### **2.1.1. Encourager la poursuite du dépistage individuel après 75 ans**

Chez les femmes âgées le tissu ducto-lobulaire s'atrophie au détriment du stroma conjonctif et adipeux. Ce remodelage tissulaire des seins des femmes âgées se caractérise

par des changements globaux, c'est-à-dire que les seins deviennent plus mous, ptosés et de plus faible densité radiographique. Par conséquent, les seins des femmes âgées sont transparents à l'imagerie [242], ce qui facilite la détection du cancer. Ceci explique les taux de détection du cancer et la valeur prédictive positive pour la biopsie sont plus élevés et les taux de rappel sont plus faibles dans le groupe des 70 ans et plus, confirmant l'efficacité du dépistage dans ce groupe même après 90 ans [243].

Dans une récente étude présentée au congrès de la Radiological Society of North America, Destounis et al. ont analysé 76885 patientes âgées de 75 ans et plus ayant bénéficié d'une mammographie de dépistage. Le taux de détection des cancers était de 8,4/1000 avec des tumeurs de 14 mm en moyenne. Concernant le traitement, 98% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie, les 2% restants non car il existait des comorbidités majeures ou une maladie d'emblée métastatique, suggérant que la majorité des patientes âgées de 75 ans et plus sont en bon état général et souhaitent se faire traiter (résultats non publiés) [244].

Enfin, Malmgren et al. ont comparé les caractéristiques cliniques, la thérapeutique et le pronostic des femmes âgées de 75 ans diagnostiquées par le dépistage par rapport à celles diagnostiquées suite à la découverte clinique par la patiente ou le médecin. Le cancer du sein détecté par mammographie chez les femmes de 75 ans est diagnostiqué à un stade plus précoce, nécessite moins de traitement et est moins pourvoyeur de mortalité en comparaison à celui diagnostiqué cliniquement par la patiente ou le médecin [136].

Tout ceci suggère que le dépistage chez la femme âgée aurait un impact majeur sur nos pratiques et permettrait un diagnostic plus précoce et une diminution de la mortalité. C'est pourquoi il faut encourager le dépistage individuel du cancer du sein après 75 ans en

réalisant des campagnes d'information auprès du grand public et des professionnels de santé afin d'améliorer les taux de participation. C'est pour cette raison que le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et la Société Internationale de Sénologie se mobilisent pour la santé du sein de la femme âgée en militant pour une poursuite du dépistage après 74 ans.

### **2.1.2. Amélioration de l'accessibilité au dépistage**

Parfois les femmes ne participent pas au dépistage en raison d'une difficulté d'accès, comme par exemple la résidence en zone rurale ou l'absence de moyens de transport. Ceci est d'autant plus vrai chez la femme âgée qui souvent a une autonomie limitée. C'est pour cette raison que chez la femme âgée, en plus d'encourager une poursuite du dépistage, il faut en faciliter l'accès.

De plus, certaines comorbidités peuvent diminuer le taux de participation, notamment l'obésité et le diabète [245]. Nous avons trouvé une plus grande prévalence de ces comorbidités dans notre cohorte des femmes âgées, et ceci pourrait expliquer une difficulté d'accès au dépistage chez la femme âgée.

Les unités mobiles de mammographie (UMM) se développent dans de nombreux pays qui pratiquent le dépistage du cancer du sein. Les premiers essais pilotes en France datent des années 90 [246] dans les départements de l'Hérault et de l'Orne. Ces UMM se sont inspirées des modèles créés dans les années 80 en Suède et en Hollande [247]. Ces UMM répondent à des critères de qualité identiques aux cabinets de radiologie aptes à pratiquer le dépistage du cancer du sein [247].

Les UMM présentent plusieurs avantages. Tout d'abord, elles permettent d'atteindre



des meilleurs taux de participation au dépistage dans les régions rurales, sans perte de sensibilité et avec un certain gain dans le taux de faux positifs[248]. En zone rurale, la population des patientes dépistées dans les UMM est plus âgée que celle des centres fixes [249]. Elles facilitent également l'accès aux femmes ayant des comorbidités multiples et présentant une obésité, améliorant ainsi leur taux de participation au dépistage [250]. Remarquablement, elles encouragent la participation au dépistage individuel chez les femmes âgées vivant au sein des communautés (hors maisons de retraites et EHPAD donc)[251]. Chez les femmes âgées, le dépistage mobile permet une amélioration du taux de participation et ceci de manière plus marquée dans les sous-groupes des femmes plus isolées (veuves, revenu faible, mobilité réduite) [252].

De plus, les femmes âgées sont plus susceptibles d'y participer de manière répétée [253] et il s'agit d'une méthode bien acceptée [252] : les femmes âgées préfèrent se déplacer dans une UMM plutôt qu'aller dans un cabinet de radiologie [254]. A titre d'exemple, un dépistage par mammographie proposé à la sortie des églises dans les villages ou les petites villes est bien accepté par les femmes, notamment celles plus âgées [255].

Enfin, cette méthode permet une sensibilisation de la population quant au risque de cancer du sein [256], un éventuel dépistage des autres cancers [257] et le taux de participation dans les UMM peut être largement augmenté lorsque cette initiative est représentée par des élus ou des responsables locaux [258].

Néanmoins, il existe encore plusieurs freins au développement des UMM : le prix par bilan sénologique est plus élevé qu'en centre fixe[259] et l'organisation de ce dispositif est complexe [247]. Toutefois, les données de la littérature scientifique suggèrent que les UMM seraient une solution adaptée pour augmenter le taux de participation au dépistage

individuel chez la femme âgée.

## **2.2. Idées reçues**

Il n'est pas rare d'entendre que « chez la personne âgée, la progression du cancer est plus lente » ou « le cancer chez les personnes âgées ne tue pas ». De plus, les campagnes d'information portant sur le dépistage organisé ciblent exclusivement la tranche d'âge 50-74 ans et cet âge limite de dépistage est souvent interprété à tort comme une disparition du risque de cancer du sein après 74 ans. On note également que ces dernières années le dépistage du cancer du sein a fait l'objet de certaines critiques dans la presse scientifique et grand public, conduisant ainsi à une baisse de la participation de la population concernée et à une diminution de son efficacité[260]. Enfin, on entend souvent le dogme selon lequel « si le patient est âgé, le traitement de son cancer sera forcément palliatif ».

Ces idées reçues sont parfois véhiculées dans notre société de la part des professionnels de santé ainsi que de la population générale, et peuvent conduire à un retard diagnostique ou de prise en charge considérable. Les données actuelles de la littérature sont en contradiction avec ces notions.

Nos résultats, en accord avec la littérature, montrent qu'en fait la progression loco-régionale et à générale du cancer chez la femme âgée est plus importante que chez la femme plus jeune. Il a également été prouvé que la mortalité liée au cancer du sein augmente avec l'âge [159]. De plus, jusqu'à 85 ans, la principale cause de mortalité chez les femmes âgées atteintes du cancer du sein est le cancer lui-même et non les comorbidités[159]. Les détracteurs du dépistage se basent sur des études ayant des modalités très différentes du modèle français actuel, avec des âges limites très variables et

des modalités techniques et organisationnelles très diverses, rendant les résultats difficilement comparables [102]. Il a été démontré que le dépistage organisé par mammographies entraîne une diminution de la mortalité entre 50 et 74 ans [8]. De plus, on note un bénéfice sur les traitements qui sont moins lourds, avec une diminution des mastectomies totales, des CA et des indications de chimiothérapie[260]. Dans une autre étude réalisée avec l'outil Senometry portant sur l'impact du dépistage organisé dans le Bas-Rhin, il a été démontré que le dépistage organisé permet un diagnostic plus précoce, des traitements chirurgicaux moins lourds et une diminution de la mortalité [260].

Après 75 ans, les données restent insuffisantes car peu d'études ont été réalisées [104, 105]. Toutefois, des études épidémiologiques récentes résumées dans la figure suivante sur la survie nette chez les femmes atteintes de cancer du sein montrent des résultats intéressants après 75 ans[261-264]. En effet, en France, le taux de survie à 5 ans après 75 ans est nettement inférieur aux taux retrouvés aux Etats Unis et en Angleterre (76% contre respectivement 86% et 85%) alors que les taux dans les autres tranches d'âge sont meilleurs.

	<b>Eurocare 2015</b>	<b>InVS 2016</b>	<b>SEER 2015</b>		<b>ONS 2015</b>
	1 115 991 femmes diagnostiquées entre 2000 et 2007 en Europe (%)	50 542 femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010 en France (%)	343 965 femmes diagnostiquées entre 2008 et 2014 en Amérique (%)		40 368 femmes diagnostiquées entre 2010 et 2014 en Angleterre (%)
<b>15-44 ans</b>	86,1	90	88,2	15-39 ans	86
<b>45-54 ans</b>	88,2	93	90,5	40-49 ans	91
<b>55-64 ans</b>	87	92	90,3	50-59 ans	92
<b>65-74 ans</b>	83,4	92	91,7	60-69 ans	93
<b>75 ans et +</b>	72,4	76	86	70-79 ans	85

Figure 16. Taux de survie nette à 5 ans après cancer di selon la tranche d'âge d'après 4 études

## épidémiologiques récentes

La lutte contre ces idées reçues pourrait améliorer la prise en charge du cancer du sein chez la femme âgée. Pour cela, il faut encourager les initiatives de formation aux professionnels de santé, notamment les médecins généralistes, ainsi que la sensibilisation du grand public. Actuellement il existe de nouveaux canaux de communication via les réseaux sociaux qu'il est important d'investir. Les associations de patientes doivent être au centre de la communication en facilitant la rencontre entre spécialistes du sein et grand public.

### **2.3. Prise en charge thérapeutique**

Le diagnostic à un stade plus avancé n'explique qu'en partie la prise en charge chirurgicale plus lourde observée chez la femme âgée. De manière intéressante, en cas de cancer in situ la prise en charge chirurgicale n'est pas différente. De même, la présence plus fréquente de caractéristiques biologiques favorables n'est pas le seul facteur responsable d'une diminution des indications de chimiothérapie chez la femme âgée.

Il a été démontré que les femmes âgées étaient moins susceptibles de recevoir un traitement médical et chirurgical conforme aux recommandations [265]. La présence de comorbidités chez les femmes âgées peut rendre contre-indiquées diverses thérapies (notamment la chimiothérapie) et entraîner ainsi un sous-traitement[266]. De plus, l'isolement social et la perte d'autonomie peuvent être responsables d'une mauvaise observance du traitement lorsqu'il s'agit de l'hormonothérapie[267]. L'importance de l'évaluation oncogériatrique (de dépistage ou approfondie) permet d'individualiser ces problèmes potentiels et de les prévenir, d'autant plus lorsque les choix thérapeutiques sont

difficiles.

Il existe une grande complexité des facteurs pouvant influencer les femmes âgées dans leur choix thérapeutique : le type du traitement (chirurgie, hormonothérapie, chimiothérapie), l'âge et les comorbidités, les idées personnelles (prolongation de la vie, impact sur la qualité de vie, peurs, altération de l'image corporelle), les recommandations du médecin mais également des facteurs externes comme le vécu de la famille et l'éventuelle expérience d'une femme de l'entourage [268].

Pourtant, les femmes âgées diagnostiquées avec un cancer du sein souhaitent dans la quasi-totalité des cas se faire traiter [244]. De plus, elles estiment qu'une reconstruction mammaire leur est insuffisamment proposée [268].

### **3. Impact de l'Intelligence Artificielle**

Notre étude présente plusieurs points forts méthodologiques : environ 8000 patientes ont été incluses sur une période de 18 ans pour lesquelles nous disposons d'informations précises et nombreuses, le tout dans le respect des lois éthiques et dans les normes de sécurité en vigueur. L'exploitation de cette « mine d'informations » a été rendue possible grâce à l'utilisation des nouvelles technologies informatiques, notamment celles issues de l'Intelligence Artificielle et du Big Data qui permettent une accélération considérable du temps de la recherche. Notre unité de sénologie conserve les dossiers des patientes sous forme électronique depuis 2000, ce qui est une riche source d'information, mais surtout sous une forme non structurée. La conception d'une étude prospective sur des entités rares (comme le carcinome mucineux ou le cancer du sein chez l'homme) prendrait des années avant d'aboutir à des résultats, alors que les données peuvent déjà être stockées dans ce

format non structuré. De plus, dans les domaines où un suivi est nécessaire - par exemple, l'impact d'un médicament sur le risque de cancer du sein - nécessiterait soit une recherche manuelle rétrospective, qui prend beaucoup de temps, soit une étude prospective, avec une longue période d'attente. Le développement de solutions innovantes impliquant l'Intelligence Artificielle peut aboutir à la découverte de certains faits par sérendipité. Enfin, l'avantage indéniable de cette solution innovante est sa versatilité : en effet, on peut rapidement adapter cet outil à d'autres pathologies, à d'autres sources documentaires et possiblement à d'autres spécialités médicales.

Les implications de la révolution digitale dans le domaine de la santé ne se limitent pas uniquement à la recherche clinique. En effet, l'automatisation et la simplification de certains processus chronophages de notre métier pourraient être réduits, laissant la possibilité de se focaliser sur la réflexion, la discussion et l'accompagnement de nos patient(e)s. C'est pourquoi il semble essentiel d'apprendre à utiliser ces nouveaux outils afin de garantir non seulement plus de sécurité (protection des données de santé) mais également plus de progrès (études plus rapides sur les données existantes non exploitées, découvertes inattendues), plus de temps médical et une possibilité de se focaliser d'avantage sur l'humain.

## V. Conclusion

Le cancer du sein de la femme âgée constitue un enjeu de santé publique majeur. Selon le Centre International de la Recherche sur le Cancer, on estime qu'actuellement en France, 20,5% des nouveaux cas sont diagnostiqués après 74 ans, alors qu'ils sont à l'origine de 52% de la mortalité spécifique, traduisant ainsi une surmortalité liée à l'âge. Selon les prévisions, l'incidence, et de manière plus marquée la mortalité spécifique du cancer du sein chez la femme âgée, augmenteront dans les deux prochaines décennies.

Afin de ralentir, voire d'inverser ces tendances, il semble essentiel de comprendre les phénomènes sous-jacents à ces observations épidémiologiques. Les données issues de la littérature scientifique suggèrent que le cancer du sein de la femme âgée présente des particularités cliniques, pathologiques et biologiques propres. En effet, malgré des caractéristiques biologiques tumorales plus favorables, la maladie est souvent diagnostiquée à un stade plus avancé. De plus, il semblerait que ceci s'accroisse avec l'avancée en âge.

Or la population âgée – celle où on retrouve le plus de décès par cancer du sein – est exclue du dépistage organisé en France, bien qu'elle soit invitée à participer à un programme de dépistage individuel mal connu. Actuellement, le dépistage organisé concerne les femmes entre 50 et 74 ans à raison d'un bilan tous les deux ans comportant des mammographies avec double lecture, un examen clinique et une échographie mammaire facultative. L'arrêt du dépistage organisé pour les femmes âgées est également observé dans la plupart des pays européens, alors qu'aux États-Unis le dépistage organisé peut être poursuivi tant que l'espérance de vie est estimée être supérieure à 10 ans selon les recommandations de

l'American Cancer Society. Le dépistage a fait la preuve de son intérêt dans la prévention secondaire et la diminution de la mortalité par cancer du sein chez la femme plus jeune, et pourrait constituer un outil efficace même après 74 ans. Par conséquent, nous avons voulu étudier les différences portant sur le stade initial au diagnostic, les caractéristiques tumorales et les traitements en comparant 3 groupes de patientes selon leur âge afin de pouvoir déterminer si une avance au diagnostic est possible chez les femmes âgées.

Pour cela, nous avons réalisé une étude incluant les patientes traitées pour un cancer du sein entre le 01/01/2001 et le 31/12/2017 à partir de la cohorte « Senometry » (NCT02810093). Celle-ci a débuté le 01/01/2001 et inclut de manière prospective les patientes atteintes d'un cancer du sein (qu'il soit in situ ou invasif) et traitées à l'unité de sénologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. De plus, Senometry applique les technologies issues du Big Data et de l'Intelligence Artificielle (notamment des algorithmes de « traitement du langage naturel ») afin d'extraire, de comparer et d'analyser des données médicales à partir d'un large éventail de sources informatiques, telles que les rapports de réunions de concertation pluridisciplinaires, les comptes rendus d'anatomie pathologique et de radiologie, les lettres de suivi, etc. Au total, 7965 patientes ont été réparties en 3 groupes selon l'âge au moment du diagnostic : les femmes les plus Jeunes (jusqu'à 49 ans, n = 2001) constituaient le groupe « J », celles d'âge Moyen (50 à 74 ans, n = 4859) le groupe « M » et les plus Agées (75 ans et plus, n = 1105) le groupe « A ». Nous avons d'abord analysé l'ensemble des cancers, puis deux sous-groupes constitués uniquement de cancers infiltrants ou uniquement de carcinomes canaux in situ.

En ce qui concerne les comorbidités, 2 caractéristiques très significatives ont été mises en évidence. Nous avons observé plus de diabète de type 2 dans le groupe A ( $p < 0,001$ ).



Dans un sous-groupe de femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) disponible (n = 1559), nous avons constaté une plus grande prévalence d'obésité dans le groupe A (p < 0,001). Au total, les femmes âgées de notre cohorte étaient plus souvent obèses et diabétiques (deux facteurs de risque modifiables de cancer du sein et accessibles à une prévention).

En ce qui concerne le stade au diagnostic, la proportion des carcinomes canaux in situ était significativement inférieure dans le groupe A (p < 0,001). Pour les carcinomes invasifs (n = 6799) nous avons observé une taille tumorale plus importante dans le groupe A, avec moins de stades pT1 (p < 0,001) et plus de pT2 à pT4 (p = 0,001). Concernant l'atteinte des ganglions lymphatiques, nous avons noté plus de pN3 dans le groupe A (p = 0,010). Dans le groupe A, on retrouvait une plus grande proportion de carcinomes mucineux (p < 0,001) et de formes mixtes, les tumeurs exprimaient plus souvent les récepteurs à l'estrogène (RE, p < 0,001) et surexprimaient moins souvent l'Human Epidermal growth-factor Receptor 2 (HER2, p = 0,009). Les prévalences des cancers du sein de phénotype triple négatif (p = 0,020) et des tumeurs très proliférantes (Ki67 > 30%, p = 0,001) étaient moindres dans le groupe A. Aucune différence statistique n'a été constatée en ce qui concerne le grade tumoral et l'expression des récepteurs à la progestérone. Au total, les tumeurs de la femme âgée ont une plus grande taille tumorale, une atteinte ganglionnaire plus avancée mais en revanche des facteurs prédictifs (RE, HER) et pronostiques (Ki67) plus favorables. De plus, ils ont une proportion plus élevée de variétés histologiques dites de « bon pronostic », notamment les carcinomes mucineux.

D'un point de vue thérapeutique, le groupe A a plus souvent bénéficié de mammectomies radicales (p = 0,049), de curages axillaires (p < 0,001) et moins souvent de

traitements conservateurs ( $p < 0,001$ ) ou de lymphadénectomies sélectives sentinelles ( $p < 0,001$ ) comparativement aux autres groupes. L'abstention chirurgicale était plus fréquente dans le groupe A, à la fois pour la tumeur mammaire ( $p < 0,001$ ) et les aires ganglionnaires ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe A, la chimiothérapie était moins indiquée ( $p < 0,001$ ), tandis qu'aucune différence statistique n'a été observée concernant les indications de radiothérapie ( $p = 0,064$ ). En revanche, en cas de carcinome canalaire in situ pur ( $n = 857$ ), on ne retrouvait aucune différence en ce qui concerne le traitement : les indications de la chirurgie mammaire ( $p$  variant de 0,280 à 0,440) et de la radiothérapie ( $p = 0,931$ ) étaient similaires.

Au total, notre étude a montré que les femmes âgées ont des cancers du sein moins agressifs mais plus avancés. De plus, en cas de cancer invasif, elles ont des procédures chirurgicales plus lourdes et moins de chimiothérapie. Parmi les éléments pouvant expliquer ces observations, on retrouve d'une part des phénomènes biologiques et d'autre part des particularités sociétales.

D'un point de vue biologique, le vieillissement est responsable d'une altération de la glande mammaire comme de l'ensemble de l'organisme. Il existe une sensibilité accrue de la glande mammaire aux estrogènes, des altérations des cellules épithéliales mammaires, une sénescence immunitaire et des modifications du micro-environnement tumoral. Ces facteurs biologiques ne sont pas (ou difficilement) modifiables. En revanche, des changements sociétaux et de nos politiques de santé pourraient contribuer à une diminution de la mortalité par cancer du sein de la femme âgée.

En effet, les femmes âgées ne bénéficient pas du dépistage organisé actuellement en France. Or, le dépistage a fait la preuve de son efficacité afin d'améliorer la mortalité et de

diagnostiquer les cancers du sein plus précocement, en diminuant ainsi la lourdeur des traitements chirurgicaux et médicaux. Du fait de la transformation adipeuse du sein liée à l'âge facilitant la lecture radiographique ainsi que la diminution de la fréquence des lésions bénignes, le dépistage chez la femme âgée est plus facile. De plus, les taux de participation au dépistage organisé en France varient selon l'âge. Selon les dernières données de l'Institut de Veille Sanitaire, le taux de participation est en augmentation pour les femmes entre 70 et 75 ans alors qu'il diminue pour celles entre 50 et 64 ans, traduisant ainsi une bonne compliance au dépistage avec l'avancée en âge. Une fois que l'âge limite de 74 ans est atteint, chaque femme est invitée à poursuivre le dépistage de manière individuelle sous la forme d'une unique lettre, souvent peu lue ou mal comprise, avec un impact limité. Les campagnes d'information portant sur le dépistage organisé ciblent exclusivement la tranche d'âge 50-74 ans. Cet âge limite de dépistage est souvent interprété à tort comme une disparition du risque de cancer du sein après 74 ans.

De plus, il existe de nombreuses idées reçues sur le cancer du sein de la femme âgée ainsi que sur le dépistage du cancer du sein. Certaines dogmes tels que « le cancer du sein de la femme âgée n'évolue pas » ou bien encore « ne tue pas » sont fréquemment véhiculés dans notre société et peuvent parfois aboutir à un retard diagnostique ou de prise en charge considérable. Les professionnels de santé également peuvent être parfois mal informés sur ce sujet. Le dépistage du cancer du sein a fait l'objet de certaines critiques dans la presse scientifique et grand public, conduisant ainsi à une diminution de la participation de la population concernée et à une diminution de son efficacité. Les données actuelles de la science sont en contradiction avec ces critiques.

Tout ceci suggère qu'il est impératif de mieux communiquer sur le dépistage du cancer

du sein, qu'il soit organisé ou individuel. Pour cela, notre objectif est d'aller au plus près de la population, à la fois physiquement et intellectuellement. La communication doit être renforcée au niveau local, que ça soit par l'information individuelle des femmes en consultation, à la sensibilisation par les associations des patientes ou par l'utilisation des nouveaux canaux de communication offerts par internet et les réseaux sociaux. De plus, il existe des initiatives originales telles que le « mammobile », un centre de radiologie mammaire itinérant véhiculé par camion, permettant d'améliorer l'accessibilité au dépistage des femmes âgées. Ceci pourrait présenter un intérêt dans les maisons de retraite, où les habitantes ont en général une autonomie réduite.

Enfin, pour améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer du sein chez la femme âgée, il est nécessaire d'impliquer l'ensemble des professionnels de santé, notamment les médecins traitants, les médecins experts en santé publique et l'ensemble des médecins spécialistes concernés (chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, anatomopathologistes, radiologues, gynécologues, oncogéiatres...), ainsi que les associations des patientes.

Notre étude présente plusieurs points forts méthodologiques : environ 8000 patientes ont été incluses sur une période de 18 ans pour lesquelles nous disposons d'informations précises et nombreuses. Ceci a été rendu possible grâce à l'utilisation des nouvelles technologies informatiques, notamment celles issues de l'Intelligence Artificielle et du Big Data qui permettent une accélération considérable du temps de la recherche. Les implications de la révolution digitale dans le domaine de la santé ne se limitent pas uniquement à la recherche clinique. En effet, l'automatisation et la simplification de certains processus chronophages de notre métier pourraient être réduits, laissant la possibilité de se

focaliser sur la réflexion, la discussion et l'accompagnement de nos patient(e)s. C'est pourquoi il semble essentiel d'apprendre à utiliser ces nouveaux outils afin de garantir non seulement plus de sécurité (protection des données de santé) mais également plus de progrès (études plus rapides sur les données existantes non exploitées, découvertes inattendues), plus de temps médical et une possibilité de se focaliser davantage sur l'humain.



Vu et approuvé

Strasbourg, le 1/2/19

La présidente du Jury de Thèse

Professeur Carole MATHELIN

Vu et approuvé

Strasbourg, le 21 FEV. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILLIA



# Documents annexés

## Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review

M. Lodi<sup>1</sup>  · L. Scheer<sup>1</sup> · N. Reix<sup>2,3</sup> · D. Heitz<sup>4</sup> · A.-J. Carin<sup>5</sup> · N. Thiébaud<sup>6</sup> · K. Neuberger<sup>6</sup> · C. Tomasetto<sup>7</sup> · C. Mathelin<sup>1,7,8</sup>

Received: 3 April 2017 / Accepted: 7 August 2017  
© Springer Science+Business Media, LLC 2017

### Abstract

**Purpose** Breast cancer is the most common malignancy in women in terms of incidence and mortality. Age is undoubtedly the biggest breast cancer risk factor. In this study we examined clinical, histological, and biological characteristics and mortality of breast cancer in elderly women along with their changes with advancing age.

**Methods** We reviewed 63 original articles published between 2006 and 2016 concerning women over 70 years with breast cancer.

**Results** Compared to patients 70–79 years, patients aged 80 and over had larger tumor size with fewer T1 (42.9% vs 57.7%,  $p < 0.01$ ) and more T2 lesions (43.5% vs 33.0%,  $p < 0.01$ ). Lymph nodes and distant metastases were more frequent, with more N + (49.5% vs 44.0%,  $p < 0.01$ ) and more M1 (8.0% vs 5.9%,  $p < 0.01$ ). Infiltrating mucinous carcinomas were more frequent (4.3% vs 3.7%,  $p < 0.01$ ). Tumors had lower grades, with more grade 1 (23.2% vs

19.8%,  $p = 0.01$ ) and fewer grade 3 (21.5% vs 25.5%,  $p < 0.01$ ), and were more hormone-sensitive: PR was more often expressed (72.6% vs 67.3%,  $p < 0.01$ ). Lympho-vascular invasion was less frequent in the 80 years and over (22.9% vs 29.7%,  $p = 0.01$ ). Breast cancer-specific mortality was higher both at 5 years (25.8% vs 17.2%,  $p < 0.01$ ) and 10 years (32.7% vs 26.6%,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion** Clinico-pathological characteristics, increased incidence, and mortality associated with aging can be explained on one hand by biological changes of the breast such as increased estrogen sensitivity, epithelial cell alterations, immune senescence, and tumor microenvironment modifications. However, sociologic factors such as increased life expectancy, under-treatment, late diagnosis, and insufficient individual screening, are also involved.

**Keywords** Breast cancer · Elderly women · Clinical characteristics · Pathology · Aging

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s10549-017-4448-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ M. Lodi  
Massimo.lodi@chru-strasbourg.fr

<sup>1</sup> Senology Unit, Strasbourg University Hospital, Hôpital de Hautepierre 1, Avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

<sup>2</sup> ICube, UMR 7357, Strasbourg University/CNRS, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), 300 Boulevard Sébastien Brant, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

<sup>3</sup> Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, Strasbourg University Hospital, 1 Place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

<sup>4</sup> Onco-geriatric Unit, Strasbourg University Hospital, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

<sup>5</sup> Gynecology Department, Haguenau General Hospital, 64 Avenue du Professeur Leriche, 67504 Haguenau, France

<sup>6</sup> Quantmetry, 128 rue du Faubourg Saint-Honoré, 75008 Paris, France

<sup>7</sup> Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), CNRS, UMR7104 INSERM U964, 1 rue Laurent Fries, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

<sup>8</sup> Hôpital Saint Nicolas, Sarrebourg General Hospital, 25 Avenue du Général de Gaulle, 57400 Sarrebourg, France

## Introduction

Breast cancer is the most common malignancy in women in terms of incidence and mortality, thus constituting a major public health problem. In 2012, breast cancer represented 28.1% of new cancers and 14.6% of cancer deaths in industrialized countries [1]. A number of modifiable and non-modifiable risk factors are involved in the occurrence of breast cancer including obesity [2], physical inactivity [3], hormonal treatments [4], and genetic or familial predisposition [5]. However, age is undoubtedly the predominant breast cancer risk factor. The number of women affected by breast cancer in France in 2008 was estimated at 1/430 and 1/19 for the ages below 45 years and over 75 years, respectively [6]. These data are comparable in the United States [7]. Although there is no general agreement on the age at which a person becomes old [8], in this paper we set the age threshold at 70 years, as proposed by the Breast International Group [9].

In the last fifteen years, breast cancer incidence and mortality have generally decreased. This improvement may be attributed to the progress of medical care, notably earlier screening and diagnosis, and more effective treatments, including targeted therapies. However there is evidence that this decrease in incidence and mortality has been less significant [10] or has even increased in elderly women. This was observed in the United States [7], Germany [11], Denmark [12], and France [13, 14] and it was estimated that in 2012, in developed countries, one out of two woman who died from breast cancer was over 70 [1].

Population aging is a major concern. It is estimated that between 2000 and 2050 the population of women aged over 80 will have more than tripled in developed countries [15]. Elderly women are rarely included in national breast cancer screening programs, the upper age limit varying from 65 years in Hungary [16] to 74 years in France, Italy, Sweden, Japan, Israel, and the Netherlands [16]. In the United States, recommendations are that breast cancer screening should be continued as long as life expectancy is at least 10 years, without age limit [17].

The common dogma is that cancer in the elderly spreads slowly and is less aggressive and that the leading cause of mortality in this population is related to co-morbidities. Epidemiology studies indicate that it is not true until the age of 85 [18].

Many authors have studied breast cancer treatment, but only a few studies have correlated this with the clinical and pathological characteristics in elderly women. We analyzed the literature between 2006 and 2016 and propose an updated overview on clinical, histological, and biological characteristics of breast cancer in elderly women along

with changes due to aging. Incidence and mortality data have also been included.

## Patients and methods

### Bibliographic selection

An initial PubMed search, between 01/01/2006 and 01/04/2016, based on the following terms: “breast cancer” and “older, elder, eldest, elderly” gave 30,271 entries. A targeted search based on the following terms: “clinic/clinical,” “biology/biological,” “hormone/hormonal,” “histology/histological,” “pathology/pathological,” “clinicopathology/clinicopathological,” “histopathology/histopathological,” “survival” reduced the number of results to 3524.

We then proceeded to a further screening by title, abstract, and/or full text. This step allowed us to select 50 original articles on clinico-pathological aspects in elderly women (discovery mode, TNM, histology, predictive, and prognostic factors) and mortality. Further research through the bibliographies of selected articles and certain review articles allowed us to single out 13 additional articles that were considered relevant for the study. Reviews, articles without abstracts, case reports, clinical trials, and articles including populations under the age of 70 years were excluded. Only articles in English, Spanish, and Chinese were included.

In total, our search yielded 63 original articles published between 2006 and 2016. The bibliographic approach is summarized in Fig. 1.

### Data analysis

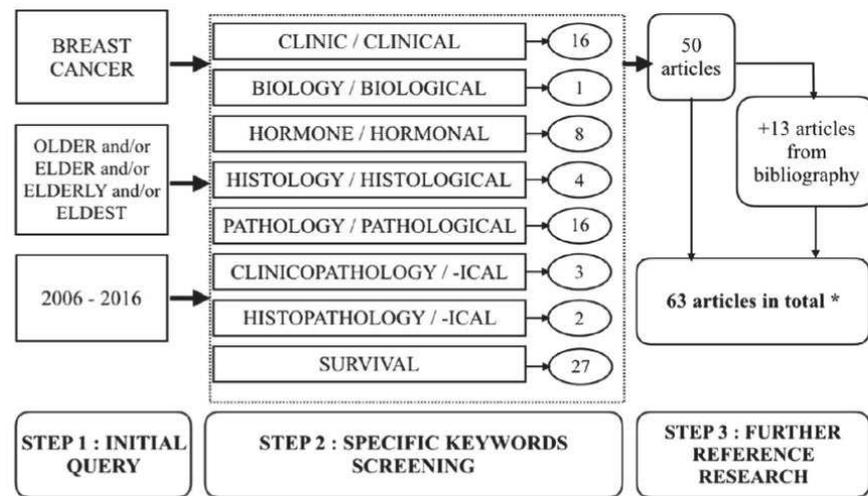
Of the 63 articles, 49 gave general characteristics of women aged over 70 (103,408 women): we analyzed clinical presentation (clinical or radiological), TNM stage, tumor grade (classified according to the Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson grading system), histological sub-types, tumor receptor status (Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PR), Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)), and lympho-vascular invasion.

Thirteen articles had more precise age sub-categories, allowing us to compare two age-related groups (94,070 women): those between 70–79 and those over 80 years.

Since the aim of our study was to analyze clinico-pathological characteristics of breast cancer in women over 70 years, we included all populations, from primary operated breast cancer to primary metastatic endocrine therapy-only patients. We deliberately excluded treatment analysis because it was irrelevant to the purpose of our study.



Fig. 1 Bibliographic selection



\* : Total number (63) of articles is different from the sum of the step 2 (77) because some articles have more than one keyword (overlap)

Mortality analysis was made on 27 articles, on a population of 178,202 women.

Statistical analysis was performed with the GraphPad<sup>®</sup> 6 Prism software using a two-tailed  $\chi^2$  test with a 95% confidence interval. The results are expressed as means with a range.

#### Incidence and mortality in general population and in elderly women

Epidemiological data were retrieved from Globocan 2012 online analysis (International Agency for Research on Cancer, World Health Organization) [1]. Incidence and mortality were calculated for women only, in 2012. Industrialized countries are defined as “Very High Human Development Index” according to the United Nations Organization.

#### Limitations of the study

In this report, the population studied is heterogeneous because it includes all the data in the literature on breast cancer diagnosed in women aged 70 years and over. The analysis includes primary operated breast tumors, and primary metastatic breast cancers, the latter lacking information on lymph node involvement. All the clinicopathological parameters taken into account in the review articles could not be studied in all the patients because some of them were not initially included in this literature database (most articles document the histological grade of the tumor but few reported on lympho-vascular invasion). In addition, it was not possible to make the distinction

between elderly and very elderly patients in metastatic-free and loco-regional relapse-free survival because of insufficient data.

## Results

#### Breast cancer incidence and mortality in general population and in elderly women

In 2012, breast cancer represented 747,203 (28.1%) out of 2,660,689 newly discovered cancers in women in industrialized countries [1]. Breast cancer was responsible for 161,131 (14.6%) out of 1157,394 cancer deaths in women in industrialized countries [1].

Table 1 shows breast cancer incidence and mortality with aging. Both incidence and mortality increase with age. Women aged 70 and over represent 225,080 (30.1%) out of 747,203 newly discovered breast cancers, and incidence increases between the different age sub-groups. Women

**Table 1** Incidence and mortality in women in 2012, developed countries (very high human development index)

Age (years)	Incidence [n (%)]	Mortality [n (%)]
Under 40	45,913 (6.1)	3992 (2.4)
40–49	114,227 (15.3)	13,925 (8.2)
50–59	173,550 (23.2)	28,256 (16.7)
60–69	188,433 (25.2)	36,366 (21.5)
Over 69	225,080 (30.1)	86,592 (51.2)
Total	747,203 (100)	169,131 (100)

aged 70 and over represent 86,592 (51.2%) out of 169,131 breast cancer deaths and increases with age.

### Tumor characteristics of breast cancer in women over 70 years

Forty-nine articles described the clinico-pathological features of breast cancer in women over 70 years without further age group distinction. A summary is given in Tables 2 and 3.

Breast cancer was detected clinically in 71.8% of cases on average (7597 women) [19–33]. Tumor size was less than 2 cm (T1) in 47.2% of cases, while T2 sized tumors (2–5 cm) were found in 42.9% of cases (13,981 women) [18–24, 28, 31, 32, 34–49]. Lymph node involvement (N) was evaluated in 21,164 women [18, 19, 22, 24, 28, 31, 34–56]. When axillary surgery was performed, metastatic extension to lymph nodes was detected by histology in 36.1% of cases. Extension was not detected in 56.1% of cases. The remaining 7.8% were considered unknown as it was not clear whether surgical sampling was performed.

At the time of diagnosis, distant metastasis was present in 6.3% of cases (87,601 women) [20, 22, 24, 27, 32, 35, 37, 41, 43–46, 50–52, 57–63].

Infiltrating ductal carcinoma represented 66.1% of cases (103,408 women) [19–21, 23, 25, 26, 29, 31–37, 39–

45, 51, 56, 58, 59, 62, 64–67]. Histological tumor grade 1 represented 22.4% of cases (20,014 women) [18, 19, 21–23, 26, 28, 30, 32, 35, 37–40, 42, 43, 45, 47–52, 54–56, 58–62, 66]. ER and PR were expressed in 81.1% (19,627 women) and 59.3% (16,766 women) of tumors, respectively [18–23, 25, 26, 28, 30, 32, 33, 35–40, 42–45, 47–56, 58, 59, 62, 66]. HER2 over-expression or amplification was found in 13.4% of cases (8362 women) [19–21, 25, 28, 30–32, 35, 36, 38, 39, 42–45, 47–53, 56, 59, 61]. Lympho-vascular invasion was present in 24.4% of cases (9924 women) [19, 20, 28, 34, 35, 37, 41, 42, 44, 45, 55, 60, 62].

### Differences between two age sub-groups over 70 years

Thirteen articles dealt with changes of clinico-pathological characteristics upon aging over 70 years (Tables 2 and 3) and made a distinction between two groups of age: from 70 to 79 and from 80 and over. In 4857 women, clinical detection was more frequent among the 80 and over group than for the 70–79 years sub-group (77.8% against 61.3%,  $p < 0.01$ ), and detection by imaging was rarer (22.2% against 38.7%,  $p < 0.01$ ).

In 4252 women, tumor size T1 (57.7%) was predominant for the 70 to 79-year age group, while tumor size T2

**Table 2** Breast cancer clinical characteristics

	All patients aged 70 and over [patients (%)]	[70–79] [patients (%)]	≥80 [patients (%)]	Difference* (p)
<b>Cancer detection</b>				
Clinical	5457 (71.8)	2036 (61.3)	1193 (77.8)	<0.01
Radiological	2140 (28.2)	1288 (38.7)	340 (22.2)	<0.01
Total	7597	3324	1533	
<b>Tumoral size</b>				
T1	6603 (47.2)	1752 (57.7)	522 (42.9)	<0.01
T2	5998 (42.9)	1001 (33.0)	530 (43.5)	<0.01
T3	707 (5.1)	100 (3.3)	43 (3.5)	0.70
T4	583 (4.2)	134 (4.4)	88 (7.2)	0.17
Unknown	90 (0.6)	48 (1.6)	34 (2.8)	0.01
Total	13,981	3035	1217	
<b>Lymph nodes involvement</b>				
N0	11,868 (56.1)	2538 (53.7)	1014 (44.2)	N+ vs N0: <0.01
N1	7652 (36.1)	1998 (42.3)	992 (43.3)	N+ vs N0 + unknown: 0.44
Unknown	1644 (7.8)	187 (4.0)	286 (12.5)	
Total	21,164	4723	2292	
<b>Metastatic disease at diagnosis</b>				
M0	82,056 (93.7)	25,125 (94.1)	10,921 (92.0)	<0.01
M1	5545 (6.3)	1589 (5.9)	949 (8.0)	<0.01
Total	87,601	26,714	11,870	

\* Statistical significant difference between 70–79 and 80 and over (p)

**Table 3** Breast cancer pathological characteristics

	All patients aged 70 and over [patients (%)]	[70–79] [patients (%)]	≥80 [patients (%)]	Difference* (p)
<b>Histological sub-type</b>				
Ductal	68,305 (66.1)	39,958 (66.8)	21,062 (61.5)	<0.01
Lobular	9206 (8.9)	5981 (10.0)	2351 (6.9)	<0.01
Mucinous	3811 (3.6)	2196 (3.7)	1455 (4.3)	<0.01
Other	22,086 (21.4)	11,715 (19.6)	9352 (27.3)	<0.01
Total	103,408	59,850	34,220	
<b>Tumoral grade</b>				
I	4492 (22.4)	566 (19.8)	341 (23.2)	0.01
II	9261 (46.3)	1346 (47.1)	662 (45.0)	0.20
III	5268 (26.3)	729 (25.5)	316 (21.5)	<0.01
Unknown	993 (5.0)	217 (7.6)	153 (10.4)	<0.01
Total	20,014	2858	1472	
<b>Hormonal receptors</b>				
ER+	15,916 (81.1)	2366 (77.9)	1164 (77.0)	0.51
ER total	19,627	3037	1511	
PR+	9944 (59.3)	1297 (67.3)	568 (72.6)	0.01
PR total	16,766	1928	785	
<b>HER2 receptor</b>				
HER2 +++	1124 (13.4)	290 (12.6)	130 (13.1)	0.69
Total	8362	2304	994	
<b>Lymphovascular invasion</b>				
Yes	2423 (24.4)	309 (29.7)	56 (22.9)	0.03
No	7501 (75.6)	730 (70.3)	189 (77.1)	0.03
Total	9924	1039	245	

\* Statistical significant difference between 70–79 and 80 and over (*p*)

(43.5%) was predominant in the 80 and over sub-group. Another significant difference between the two populations is that, in the 80 and over sub-group, T1 are less frequent (42.9% vs 57.7%,  $p < 0.01$ ) and T2 are more frequent (43.5% vs 33.0%,  $p < 0.01$ ). However, no statistically significant differences were found for T3 ( $p = 0.70$ ) and T4 ( $p = 0.17$ ) lesions.

Lymph node involvement (N) was studied in 7015 women from both sub-groups. Lymph nodes were less frequently assessed in the 80 and over sub-group; the unknown status (Nx) was significantly more frequent (12.5% vs 4.0%,  $p < 0.01$ ). When axillary surgery was performed (i.e., Nx excluded), lymph node metastasis was observed more frequently in the 80 and over sub-group, with less N0 (56.0% vs 50.5%,  $p < 0.01$ ) and more N+ (44.0% vs 49.5%,  $p < 0.01$ ).

The presence of distant metastasis at diagnosis, evaluated in 38,584 women, was more frequent in the 80 and over sub-group (8.0% vs 5.9%,  $p < 0.01$ ).

The evaluation of histological type was described for 94,070 women. In the 80 and over sub-group: on one hand

infiltrating ductal and lobular carcinomas were less frequently diagnosed (respectively 61.5% vs 66.8%,  $p < 0.01$  and 6.9% vs 10.0%,  $p < 0.01$ ); while mucinous (4.3% vs 3.7%,  $p < 0.01$ ) and other histological type carcinomas (27.3% vs 19.6%,  $p < 0.01$ ) were more frequent.

The histological tumor grade (classified according to the Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson grading system), assessed in 4330 women was lower in the 80 and over sub-group. Grade 1 was more frequent (23.2% vs 19.8%,  $p = 0.01$ ) and grade 3 less frequent (21.5% vs 25.5%,  $p < 0.01$ ), while no statistically significant difference was found in grade 2 (45.0% vs 47.1%,  $p = 0.20$ ) tumors.

Hormone receptor expression was assessed for ER and PR in 4548 and 2713 women, respectively. For the 80 and over sub-group, more hormone-sensitive tumors were found; PR was more often expressed (72.6% vs 67.3%,  $p = 0.01$ ), whereas no statistically significant change in ER (77.0% vs 77.9%  $p = 0.51$ ) was observed. However, in 3298 women, the HER2 over-expression was not statistically different between the two sub-groups (13.1% vs 12.6%,  $p = 0.69$ ).

**Table 4** Breast cancer mortality

	All patients aged 70 and over (patients, %)	[70–79] (events/total, %)	≥80 (patients, %)	Difference* (p)
<b>Overall survival</b>				
5-years	53,976 (34.5)	1313/8133 (16.1)	6544/12,224 (53.5)	<0.01
10-years	2880 (59.4)	Insufficient data to compare		
<b>Specific survival</b>				
5-years	140,775 (17.0)	3843/22,285 (17.2)	3477/13,477 (25.8)	<0.01
10-years	37,427 (28.9)	5917/22,285 (26.6)	4410/13,477 (32.7)	<0.01
<b>Loco-regional relapse-free survival</b>				
5-years	5144 (9.7)	Insufficient data to compare		

\* Statistically significant difference between 70–79 and 80 and over (p)

In 1284 women the presence of lympho-vascular invasion was less frequent in the 80 and over sub-group (22.9% vs 29.7%,  $p = 0.03$ ).

#### Breast cancer mortality in women 70 years and over and differences between the two age sub-groups

In total, 27 articles dealt with breast cancer mortality in elderly women (Table 4). At 5 years from diagnosis, the overall mortality was 34.5% (53,976 women) [18, 21, 23–25, 27, 30, 33, 45, 47, 50, 51, 53, 60, 62, 67–71]. The breast cancer-specific mortality, was 17.0% (140,775 women) [11, 18, 21–23, 27, 45, 47, 57, 62, 67, 69, 71]. The loco-regional recurrence at 5 years was 9.7% (5144 women) [18, 21, 23, 27, 30, 50, 53]. At 10 years from diagnosis, the overall mortality was 59.4% (2880 women) and the breast cancer-specific mortality was 28.9% (37,427 women).

Nine publications focused on the variation in mortality upon aging after 70 years (Table 4). The overall mortality was higher in the 80 years and over sub-group (53.5% vs 16.1%,  $p < 0.01$ ) along with the breast cancer-specific mortality, both at 5 years (25.8% vs 17.2%,  $p < 0.01$ ) and 10 years (32.7% vs 26.6%,  $p < 0.01$ ).

#### Discussion

The analysis of the international literature from the past 10 years on breast cancer shows that aging is remarkably associated with an increased risk of breast cancer. It is important to note that breast cancer in the elderly shows different clinico-pathological features than in the younger women [72]. Furthermore, by making the distinction between two age sub-groups, we observed that cancers in the very elderly (80 years and over) are different than those in elderly women (70–79). Indeed, in women, aging is

accompanied by the frequent occurrence of breast tumors with favorable histology (low grade carcinomas, low lympho-vascular invasion, hormone-sensitivity, histological types with good prognosis, lack of expression, or amplification of HER2...), but with larger tumor size, lymph node involvement and more de novo stage IV metastatic disease. In the sub-group 80 years and older, an increase in breast cancer-specific mortality from breast cancer is observed both at 5 and at 10 years. These paradoxical observations can be explained by biological and society-related mechanisms.

#### Biological mechanisms

##### Estrogen hypersensitivity

Aging is accompanied by a considerable reduction of circulating estrogens, especially estradiol, resulting in reduced stimulation of the ER. Estrogen deprivation is actually at the basis of the treatment of hormone-dependent breast cancer by castration (be it medical, surgical or by irradiation), which significantly reduces the risk of breast cancer death, recurrence, and even contralateral cancer [73]. Similarly, the occurrence of early menopause is associated epidemiologically with a significant reduction in the risk of breast cancer [74]. In elderly women the level of circulating estrogens are extremely low, yet the risk of hormone-dependent cancer is significantly higher. This apparent contradiction can be explained by deep cellular and biological changes that occur in the mammary gland after menopause.

Indeed, aging is accompanied by increased expression of genes that regulate the activity of different enzymes such as aromatase, sulfatase, or 17 $\beta$ -hydroxy-steroid dehydrogenase-1 involved in the intramammary synthesis of estradiol, enabling breast epithelial cells to proliferate despite

low levels of circulating estrogens [75]. This adaptation is associated with greater breast sensitivity to estrogens. This was revealed by experimental data on the human cancer cell lines MCF-7 a model of luminal cancer cells [76].

Epidemiological studies confirm an age-related susceptibility to breast cancer. By exploiting four large clinical trials, Beral et al. [4] investigated the breast cancer incidence during a 5 years period, on more than 20,000 women having or not followed hormone substitution therapy. The number of cancers attributable to hormone substitution therapy was higher among women aged from 60 to 69 compared to those aged from 50 to 59. Similar findings were reported, in presence of endogenous obesity [2] and hyperthyroidism [77]. Altogether, endogenous and exogenous, hormonal stimulation associated with an increased risk of breast cancer in the elderly might be due to an increased susceptibility of epithelial breast cells to estrogens.

### **Mammary epithelial cell changes**

Aging also changes the breast tissue with the presence of ducto-lobular tissue atrophy at the expense of connective and adipose stroma. Russo et al. [78] found that, after menopause, differentiated lobules regress to undifferentiated lobules similar to those observed before puberty. Thus puberty and elderly age are characterized by glandular immaturity. However, in contrast with puberty in older women, the atrophic ducto-lobular and immature tissue contains epithelial cells which have undergone modifications due to repeated exposure to carcinogens [79], or alterations of the double-stranded DNA repair system via a loss of the ATM protein (ataxia telangiectasia mutated) pathway repression [80], possibly increasing its transformation potential.

### **Tumor microenvironment (TME) (fibroblasts and adipocytes)**

As mentioned above, in elderly women, ducto-lobular tissue atrophies at the expense of connective and adipose stroma. This tissue remodeling in the breasts of older women is characterized by global changes i.e., breasts becoming softer, ptotic, and of lower radiographic density. Consequently, older women's breasts are transparent to imaging [81], which facilitates cancer detection.

Biologically, tumor development capabilities (migration and cell proliferation, resistance to cell death, induction of angiogenesis, etc.) are modulated by the interaction of cancer cells with their microenvironment [82]. The elderly mammary gland becomes particularly rich in adipocytes and fibroblasts [83]. Aging entails the accumulation in the body of senescent cells, in particular fibroblasts. Cellular

senescence involves different mechanisms such as shortening of telomeres, epigenetic de-repression of the INK4a locus/ARF, and DNA damage, leading to irreversible arrest of growth [84]. Cellular senescence was previously deemed as tumor-protective. However, more recent studies suggest that senescent cells contribute to the formation of an inflammatory and hence tumor-promoting environment [85]. Several experimental studies have shown that senescent fibroblasts promote *in vivo* and *in vitro* growth of cancer cells [86, 87]. For example, senescent fibroblasts induce *in vitro* migration of T47D breast cancer epithelial cells, originally non-mobile, via the RhoA/ROCK/myosin pathway [85] through inflammatory factors and pro-oncogenes, including among others interleukins 6 and 8 and the vascular endothelial growth factor (VEGF) [88]. The body of experimental data suggests that the accumulation of senescent fibroblasts and the resulting alterations in tissues can partly explain the marked carcinogenicity in aged breast tissue as well as the diffusion to lymph nodes and the more frequent presence of metastases at diagnosis.

The role of the TME in cancer represents a broad field of investigation, besides cancer associated fibroblasts, which is a well-known contributor of cancer progression [89], adipocytes and cancer associated adipocytes are recognized as emerging and major components of the TME [90–93]. Several mechanisms have incriminated the adipose tissue in cancer development, either indirectly due to the consequences of their dysfunction like obesity-related inflammation [92] or directly through the physical interaction between cancer cells and adipocytes during tumor progression [93–96]. Clinical studies have showed that local adipose tissue invasion by cancer cells was associated to a poor prognosis of ductal breast carcinoma [97, 98]. Several reports have documented profound modification of the adipocyte tissue morphology and function in cancer. Notably in breast cancer, adipocytes next to cancer cells called cancer associated adipocytes (CAA) have reduced size and progressively dedifferentiate to disappear at the expense of stromal cells [94–96]. Moreover, experimental studies provide evidence that CAA support cancer progression, by favoring cancer cell growth, migration, and metastases [92, 93, 96, 99]. To date, adipocytes by shaping the microenvironment are important contributors of the TME, therefore it is tempting to speculate that the hypertrophy of the breast adipose tissue in elderly women plays a central role in the rapid progression of the disease.

### **Immune senescence**

With advancing age a decreased immune response, called immuno-senescence, is observed which lowers the defense against infection and the response to vaccination, and increases the incidence of cancer [79, 82]. This process

involves several factors. The first is the adipose involution of the bone marrow with alterations of the hematopoietic stem cells of B and T lymphocytes lineages. The second factor is abnormal migration, maturation and function of peripheral lymphocytes. A third factor is thymic involution, i.e., the reduction in mass and functionality of the thymus [100]. A global decrease of immune defenses can result in more rapid proliferation of cancer cells [101], and might explain that cancers found in elder women are larger in size and progress faster.

Our findings are consistent with recent data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. In early stage breast cancer with high-risk 21-gene recurrence score assay, breast cancer-specific mortality is higher after 70 and increases with aging [102].

The biology of breast aging can only partially explain the high incidence and mortality rates of breast cancer in elderly women. This phenomenon is typical of developed countries, therefore other aspects i.e., related to societal characteristics need to be considered to get a bigger picture.

### Society-related mechanisms

Life expectancy can be considered as a major factor explaining the increase incidence of breast cancer among elder women. Indeed, in developed countries, life expectancy has increased over the past two centuries, yielding an older population. However, since 2000, this phenomenon has grown exponentially [103]. This is one of the reasons for the increased incidence of breast cancer in elderly women.

National breast cancer screening programs do not involve women over 75 years of age. Moreover, since 2010 in France, participation is increasing among women aged 70–75, while it decreases among those 50–69 [104]. However, 70–75 participation rate is still significantly lower than among middle-aged women (50–70) [104]. The exclusion of the elderly from the screening can be mistakenly interpreted as a zero-risk situation by women. This may be the case also for health professionals. The net result is that breast clinical monitoring in elderly women is clearly insufficient. For example, only half of physicians perform a breast clinical examination routinely before prescribing mammography [105]. This omission may lead to late diagnosis with more advanced local lesions and more likely extension to lymph nodes or metastasis.

Common sense can also be misleading; it is not uncommon to hear that “the older the person, the slower cancer’s progress” or “cancer in the elderly does not kill”. Such die-hard lingering dogmas contribute to aggravate the problem because they lead to delays in the provision of necessary medical care. These assertions are ill conceived

because it has been proven that the breast cancer-specific mortality from breast cancer increases with age [18]. In addition, up to 85 years, the leading cause of mortality in elderly women with breast cancer is the cancer itself and not co-morbidity [18]. It can be affirmed that in this respect the medical community, the patients and society in general are badly informed or not informed at all.

Moreover, co-morbidity in older women can render various therapies (chemotherapy, surgery, radiotherapy) contraindicated and thus lead to under-treatment. Proper onco-geriatric patient assessment should be made to analyze the appropriateness of a care project when therapeutic choices are difficult. In some situations, hormone therapy is prescribed as the only therapy without considering that it is effective only on hormone-sensitive tumors. And sometimes caregivers disregard factors such as social isolation, insecurity [106], cognitive disorders, and disabilities, which are more common in the elderly. Such factors may render the therapy ineffective simply due to non-adherence.

It has been demonstrated that elderly women were less likely to receive medical and surgical treatment in concordance with guidelines [107]. Thus, different treatment patterns in the elderly may also explain the increased breast cancer-specific mortality [108].

However, unlike younger women, differences we found in clinico-pathological characteristics do not always have a clinical impact. Therapeutic impact of our findings is attenuated by co-morbidities. Nonetheless, those differences are more pertinent concerning cancer’s prognosis and screening.

### Conclusion

Epidemiological and societal information indicate that breast cancer in elderly women could be more properly diagnosed in “developed” countries. Its specific characteristics should be taken into account when dealing with an elderly woman. We suggest that information campaigns should be held and that training on breast clinical examination for physicians and caregivers in general should be strengthened. Efforts should also be made to educate health professionals on the importance of conducting an appropriate assessment of the health status of older patients with cancer, by using validated instruments such as geriatric assessment tools. Also, women over the upper age limit for screening programs should not be discouraged to undergo individual screening, both clinical and mammographic, if they wish so. In all cases, including in elderly women, early diagnosis implies a better prognosis. Finally, onco-geriatric assessment limits the risk of under-treatment or over-treatment, therefore if accessible, should be systematically considered.

**Acknowledgments** We thank Dr. Andrea Lodi Ph.D., for the help with the English translation and Dr. Shanti Amé M.D., for the careful corrections of the manuscript.

**Compliance with ethical standards**

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflicts of interest.

## References

1. Cancer today IARC (2012) Cancer Fact Sheets: Breast Cancer. World Health Organization. <http://go.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=15&type=0&sex=2>. Accessed October 26, 2016
2. Protani M, Coory M, Martin JH (2010) Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 123(3):627–635. doi:10.1007/s10549-010-0990-0
3. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M (1997) Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 336(18):1269–1275. doi:10.1056/NEJM199705013361801
4. Beral V, Banks E, Reeves G (2002) Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 360(9337):942–944. doi:10.1016/S0140-6736(02)11032-4
5. Wacholder S, Hartge P, Prentice R, Garcia-Closas M, Feigelson HS, Diver WR, Thun MJ, Cox DG, Hankinson SE, Kraft P, Rosner B, Berg CD, Brinton LA, Lissowska J, Sherman ME, Chlebowski R, Kooperberg C, Jackson RD, Buckman DW, Hui P, Pfeiffer R, Jacobs KB, Thomas GD, Hoover RN, Gail MH, Chanock SJ, Hunter DJ (2010) Performance of common genetic variants in breast-cancer risk models. *N Engl J Med* 362(11):986–993. doi:10.1056/NEJMoa0907727
6. Colonna M, Mitton N, Grosclaude P (2014) Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Institut de Veille Sanitaire. <http://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents/PDF/Estimation-prevalence-cancer-France-metropolitaine-en-2008-2014.pdf>. Accessed October 26, 2016
7. Siegel RL, Miller KD (2016) Jemal A (2016) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 66(1):7–30. doi:10.3322/caac.21332
8. WHO (2016) Definition of an older or elderly person. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>. Accessed October 26, 2016
9. Biganzoli L, Goldhirsch A, Straehle C, Castiglione-Gertsch M, Therasse P, Aapro M, Minisini A, Piccart MJ (2004) Adjuvant chemotherapy in elderly patients with breast cancer: a survey of the Breast International Group (BIG). *Ann Oncol* 15(2):207–210
10. Smith BD, Jiang J, McLaughlin SS, Hurria A, Smith GL, Giordano SH, Buchholz TA (2011) Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J Clin Oncol* 29(35):4647–4653. doi:10.1200/JCO.2011.35.8408
11. Holleccek B, Brenner H (2012) Trends of population-based breast cancer survival in Germany and the US: decreasing discrepancies, but persistent survival gap of elderly patients in Germany. *BMC Cancer* 12:317. doi:10.1186/1471-2407-12-317
12. Jensen JD, Cold S, Nielsen MH, Jylling AM, Soe KL, Larsen LB, Ewertz M, Academy of Geriatric Cancer R (2016) Trends in breast cancer in the elderly in Denmark, 1980–2012. *Acta Oncol* 55(Suppl 1):59–64. doi:10.3109/0284186X.2015.1115118
13. Molinie F, Vanier A, Woronoff AS, Guizard AV, Delafosse P, Velten M, Daubisse-Marliac L, Arveux P, Tretarre B (2014) Trends in breast cancer incidence and mortality in France 1990–2008. *Breast Cancer Res Treat* 147(1):167–175. doi:10.1007/s10549-014-3073-9
14. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, Bouvier A-M, Colonna M, Bossard N, Woronoff A-S, Grosclaude P (02/2016) Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989–2013. Institut de Veille Sanitaire. [http://www.e-cancer.fr/content/download/183576/2424633/file/Les\\_cancers\\_en\\_France\\_en\\_2016\\_L\\_essentiel\\_des\\_faits\\_et\\_chiffres\\_mel\\_20170203.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/183576/2424633/file/Les_cancers_en_France_en_2016_L_essentiel_des_faits_et_chiffres_mel_20170203.pdf). Accessed August 04, 2017
15. United Nations Department of Economic and Social Affairs—Population Division (2015) World Population Ageing 2015. United Nations. [http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015\\_Report.pdf](http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf). Accessed 26/10/2016
16. Altobelli E, Rapacchietta L, Angeletti PM, Barbante L, Profeta FV, Fagnano R (2017) Breast cancer screening programmes across the WHO European Region: differences among countries based on national income level. *Int J Environ Res Public Health*. doi:10.3390/ijerph14040452
17. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, Manassaram-Baptiste D, Brawley OW, Wender RC (2016) Cancer screening in the United States, 2016: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 66(2):96–114. doi:10.3322/caac.21336
18. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, Putter H, Nortier JW, de Craen AJ, Hille ET, Bastiaannet E, Hadji P, Westendorp RG, Liefers GJ, Jones SE (2012) Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA* 307(6):590–597. doi:10.1001/jama.2012.84
19. Barthelemy P, Heitz D, Mathelin C, Polesi H, Asmane I, Litique V, Rob L, Bergerat JP, Kurtz JE (2011) Adjuvant chemotherapy in elderly patients with early breast cancer. Impact of age and comprehensive geriatric assessment on tumor board proposals. *Crit Rev Oncol Hematol* 79(2):196–204. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.06.005
20. Cortadellas T, Cordoba O, Gascon A, Haladjian C, Bernabeu A, Alcalde A, Esgueva A, Rodriguez-Revuelto R, Espinosa-Bravo M, Diaz-Botero S, Xercavins J, Rubio IT, Gil-Moreno A (2015) Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *Eur J Surg Oncol* 41(5):635–640. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.027
21. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA (2011) Breast cancer in elderly women ( $\geq 80$  years): variation in standard of care? *J Surg Oncol* 103(3):201–206. doi:10.1002/jso.21799
22. Dialla PO, Dabakuyo TS, Marilier S, Gentil J, Roignot P, Darut-Jouve A, Poillot ML, Quipourt V, Arveux P (2012) Population-based study of breast cancer in older women: prognostic factors of relative survival and predictors of treatment. *BMC Cancer* 12:472. doi:10.1186/1471-2407-12-472
23. Evron E, Goldberg H, Kuzmin A, Gutman R, Rizel S, Sella A, Gutman H (2006) Breast cancer in octogenarians. *Cancer* 106(8):1664–1668. doi:10.1002/cncr.21788
24. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L, Uppsala Orebro Breast, Cancer G (2006) Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med* 3(3):e25. doi:10.1371/journal.pmed.0030025
25. Li B, Hua B, Lu X, Chen Y, Xiao WZ (2013) Treatment options for elderly breast cancer patients over 70 years old. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 93(44):3523–3525
26. Litvak DA, Arora R (2006) Treatment of elderly breast cancer patients in a community hospital setting. *Arch Surg* 141(10):985–990; discussion 990. doi:10.1001/archsurg.141.10.985

27. Malmgren JA, Parikh J, Atwood MK, Kaplan HG (2014) Improved prognosis of women aged 75 and older with mammography-detected breast cancer. *Radiology* 273(3):686–694. doi:10.1148/radiol.14140209
28. Molino A, Giovannini M, Auricemma A, Fiorio E, Mercanti A, Mandara M, Caldara A, Micciolo R, Pavarana M, Cetto GL (2006) Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 59(3):226–233. doi:10.1016/j.critrevonc.2006.01.007
29. Niu SH, Jiang YX, Zhu QL, Liu H, Dai Q (2014) Clinical and ultrasonic features of breast cancer in women older than 80 years. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 36(1):57–60. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.2014.01.011
30. Rudra S, Yu DS, Yu ES, Switchenko JM, Mister D, Torres MA (2015) Locoregional and distant recurrence patterns in young versus elderly women treated for breast cancer. *Int J Breast Cancer* 2015:213123. doi:10.1155/2015/213123
31. Sanchez RC, Bakal IF, Camus AM, de Besa CP (2013) Characteristics and results of breast cancer in elderly females treated with curative intent. *Rev Med Chil* 141(12):1534–1540. doi:10.4067/S0034-98872013001200006
32. Vetter M, Huang DJ, Bosshard G, Guth U (2013) Breast cancer in women 80 years of age and older: a comprehensive analysis of an underreported entity. *Acta Oncol* 52(1):57–65. doi:10.3109/0284186X.2012.731523
33. Zhao WH, Xu BH, Li Q, Zhang P, Sun Y (2006) Clinical features and prognosis in breast cancer patients over 70 years of age. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 28(5):385–388
34. Afsharfard A, Mozaffar M, Orang E, Tahmaspour E (2013) Trends in epidemiology, clinical and histopathological characteristics of breast cancer in Iran: results of a 17 year study. *Asian Pac J Cancer Prev* 14(11):6905–6911
35. Angarita FA, Chesney T, Elser C, Mulligan AM, McCreedy DR, Escallon J (2015) Treatment patterns of elderly breast cancer patients at two Canadian cancer centres. *Eur J Surg Oncol* 41(5):625–634. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.028
36. Azim HA Jr, Nguyen B, Brohee S, Zoppoli G, Sotiriou C (2015) Genomic aberrations in young and elderly breast cancer patients. *BMC Med* 13:266. doi:10.1186/s12916-015-0504-3
37. Chatzidaki P, Mellos C, Briese V, Mylonas I (2011) Does primary breast cancer in older women ( $\geq 80$  years) have unfavorable histological characteristics? *Arch Gynecol Obstet* 284(3):705–712. doi:10.1007/s00404-010-1697-5
38. Cutuli B, Dalenc F, Cottu PH, Gligorov J, Guastalla JP, Petit T, Amrate A (2015) Impact of screening on clinicopathological features and treatment for invasive breast cancer: results of two national surveys. *Cancer Radiother* 19(5):295–302. doi:10.1016/j.canrad.2015.02.015
39. Durbecq V, Ameys L, Veys I, Paesmans M, Desmedt C, Sirtaine N, Sotiriou C, Bernard-Marty C, Nogaret JM, Piccart M, Larsimont D (2008) A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant “luminal-B” tumours associated with aggressive characteristics. *Crit Rev Oncol Hematol* 67(1):80–92. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.12.008
40. Hancke K, Denking MD, König J, Kurzeder C, Wockel A, Herr D, Blettner M, Kreienberg R (2010) Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol* 21(4):748–753. doi:10.1093/annonc/mdp364
41. Kaur P, Santillan AA, McGuire K, Turaga KK, Shamehdi C, Meade T, Ramos D, Mathias M, Parbhoo J, Davis M, Khakpour N, King J, Balducci L, Cox CE (2012) The surgical treatment of breast cancer in the elderly: a single institution comparative review of 5235 patients with 1028 patients  $\geq 70$  years. *Breast J* 18(5):428–435. doi:10.1111/j.1524-4741.2012.01272.x
42. Ma CD, Zhou Q, Nie XQ, Liu GY, Di GH, Wu J, Lu JS, Yang WT, Chen JY, Shao ZM, Shen KW, Shen ZZ (2009) Breast cancer in Chinese elderly women: pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. *Crit Rev Oncol Hematol* 71(3):258–265. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.11.005
43. Montroni I, Rocchi M, Santini D, Ceccarelli C, Ghignone F, Zattoni D, Nuvola G, Zanotti S, Ugolini G, Taffurelli M (2014) Has breast cancer in the elderly remained the same over recent decades? A comparison of two groups of patients 70 years or older treated for breast cancer twenty years apart. *J Geriatr Oncol* 5(3):260–265. doi:10.1016/j.jgo.2014.02.006
44. Pappo I, Karni T, Sandbank J, Dinur I, Sella A, Stahl-Kent V, Wasserman I, Halevy A (2007) Breast cancer in the elderly: histological, hormonal and surgical characteristics. *Breast* 16(1):60–67. doi:10.1016/j.breast.2006.05.007
45. Phua CE, Bustam AZ, Yip CH, Taib NA (2010) Prognostic factors for elderly breast cancer patients in University Malaya Medical Centre, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 11(5):1205–1211
46. Seah MD, Chan PM (2009) Rethinking undertreatment in elderly breast cancer patients. *Asian J Surg* 32(2):71–75. doi:10.1016/S1015-9584(09)60013-0
47. Syed BM, Johnston SJ, Wong DW, Green AR, Winterbottom L, Kennedy H, Simpson N, Morgan DA, Ellis IO, Cheung KL (2012) Long-term (37 years) clinical outcome of older women with early operable primary breast cancer managed in a dedicated clinic. *Ann Oncol* 23(6):1465–1471. doi:10.1093/annonc/mdr446
48. Syed BM, Green AR, Paish EC, Soria D, Garibaldi J, Morgan L, Morgan DA, Ellis IO, Cheung KL (2013) Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br J Cancer* 108(5):1042–1051. doi:10.1038/bjc.2012.601
49. Tea MK, Tang L, Di GH, Muin D, Steurer S, Delancey JW, Shao ZM, Singer CF (2012) A cross-sectional study of elderly Asian and European women with primary operable breast cancer aged 70 and older. Are there differences? *Maturitas* 73(3):251–254. doi:10.1016/j.maturitas.2012.08.001
50. Acevedo F, Camus M, Sanchez C (2015) Breast cancer at extreme ages—a comparative analysis in Chile. *Asian Pac J Cancer Prev* 16(4):1455–1461
51. Inal A, Akman T, Yaman S, Ozturk SC, Geredeli C, Bilici M, Inanc M, Harputoglu H, Demirci U, Balakan O, Cinkir HY, Alici S, Colak D, Sonmez OU, Goksel G, Dogu GG, Engin H, Unal OU, Tamozlu T, Buyukberber S, Boruban CM, Isikdogan A (2014) Pathologic and clinical characteristics of elderly patients with breast cancer: a retrospective analysis of a multi-center study (Anatolian Society of Medical Oncology). *Int Surg* 99(1):2–7. doi:10.9738/INTSURG-D-13-00010
52. Joerger M, Thurlimann B, Savidan A, Frick H, Rageth C, Lutolf U, Vlastos G, Bouchardy C, Konzelmann I, Bordoni A, Probst-Hensch N, Jundt G, Ess S (2013) Treatment of breast cancer in the elderly: a prospective, population-based Swiss study. *J Geriatr Oncol* 4(1):39–47. doi:10.1016/j.jgo.2012.08.002
53. Li JJ, Yu KD, Di GH, Shao ZM (2010) Clinicopathological features and treatment sensitivity of elderly Chinese breast cancer patients. *Oncol Lett* 1(6):1037–1043. doi:10.3892/ol.2010.179
54. Tse GM, Tan PH, Lau KM, de Andrade VP, Lui PC, Vong JS, Chaiwun B, Lam CC, Yu AM, Moriya T (2009) Breast cancer in the elderly: a histological assessment. *Histopathology* 55(4):441–451. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03400.x
55. Wang J, Kollias J, Boulton M, Babidge W, Zorbas HN, Roder D, Maddem G (2010) Patterns of surgical treatment for women



- with breast cancer in relation to age. *Breast J* 16(1):60–65. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00828.x
56. Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV, Hendrickx W, Roislien J, Smeets A, Paridaens R, Deraedt K, Leunen K, Weltens C, Van Huffel S, Christiaens MR, Neven P (2009) Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 27(18):2931–2937. doi:10.1200/JCO.2008.16.7619
57. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, van der Geest LG, Janssen-Heijnen ML, Dekkers OM, van de Velde CJ, Westendorp RG (2010) Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 124(3):801–807. doi:10.1007/s10549-010-0898-8
58. Hamaker ME, Schreurs WH, Uppelschoten JM, Smorenburg CH (2009) Breast cancer in the elderly: retrospective study on diagnosis and treatment according to national guidelines. *Breast J* 15(1):26–33. doi:10.1111/j.1524-4741.2008.00667.x
59. Hartman M, Drotman M, Arleo EK (2015) Annual screening mammography for breast cancer in women 75 years old or older: to screen or not to screen. *AJR Am J Roentgenol* 204(5):1132–1136. doi:10.2214/AJR.14.13394
60. Kartal M, Tezcan S, Canda T (2013) Diagnosis, treatment characteristics, and survival of women with breast cancer aged 65 and above: a hospital-based retrospective study. *BMC Womens Health* 13:34. doi:10.1186/1472-6874-13-34
61. Orucevic A, Curzon M, Curzon C, Heidel RE, McLoughlin JM, Panella T, Bell J (2015) Breast cancer in elderly caucasian women—an institution-based study of correlation between breast cancer prognostic markers, TNM stage, and overall survival. *Cancers (Basel)* 7(3):1472–1483. doi:10.3390/cancers7030846
62. Siegelmann-Danieli N, Khandelwal V, Wood GC, Mainali R, Prichard J, Murphy TJ, Evans JF, Yumen O, Bernath AM (2006) Breast cancer in elderly women: outcome as affected by age, tumor features, comorbidities, and treatment approach. *Clin Breast Cancer* 7(1):59–66. doi:10.3816/CBC.2006.n.014
63. Vyas A, Madhavan S, Sambamoorthi U (2014) Association between persistence with mammography screening and stage at diagnosis among elderly women diagnosed with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 148(3):645–654. doi:10.1007/s10549-014-3204-3
64. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen SO (2010) Histological type and grade of breast cancer tumors by parity, age at birth, and time since birth: a register-based study in Norway. *BMC Cancer* 10:226. doi:10.1186/1471-2407-10-226
65. Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME (2006) Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 15(10):1899–1905. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0191
66. Cheung KL, Wong AW, Parker H, Li VW, Winterbottom L, Morgan DA, Ellis IO (2008) Pathological features of primary breast cancer in the elderly based on needle core biopsies—a large series from a single centre. *Crit Rev Oncol Hematol* 67(3):263–267. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.04.002
67. Mathew J, Lee S, Syed BM, Morgan DA, Ellis IO, Cheung KL (2014) A study of ductal versus non-ductal invasive breast carcinomas in older women: long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Breast Cancer Res Treat* 147(3):671–674. doi:10.1007/s10549-014-3094-4
68. Roder D, Wang JX, Zorbas H, Kollias J, Maddern G (2010) Survival from breast cancers managed by surgeons participating in the National Breast Cancer Audit of the Royal Australasian College of Surgeons. *ANZ J Surg* 80(11):776–780. doi:10.1111/j.1445-2197.2010.05341.x
69. Clough-Gorr KM, Thwin SS, Stuck AE, Silliman RA (2012) Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. *Eur J Cancer* 48(6):805–812. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.016
70. Patnaik JL, Byers T, Diguiseppe C, Denberg TD, Dabelea D (2011) The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 103(14):1101–1111. doi:10.1093/jnci/djr188
71. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G, Shi J, Avila C, Polikoff J, Bernstein L, Enger SM, Press MF (2012) Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 21(10):1848–1855. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0474
72. Diab SG, Elledge RM, Clark GM (2000) Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 92(7):550–556
73. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR (2016) Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 375(3):209–219. doi:10.1056/NEJMoa1604700
74. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C (2012) Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 13(11):1141–1151. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4
75. Savolainen-Peltonen H, Vihma V, Leidenius M, Wang F, Turpeinen U, Hamalainen E, Tikkanen MJ, Mikkola TS (2014) Breast adipose tissue estrogen metabolism in postmenopausal women with or without breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 99(12):E2661–E2667. doi:10.1210/jc.2014-2550
76. Darbre PD (2014) Hypersensitivity and growth adaptation of oestrogen-deprived MCF-7 human breast cancer cells. *Anti-cancer Res* 34(1):99–105
77. Sogaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jorgensen JO, Dekkers OM, Sorensen HT (2016) Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 174(4):409–414. doi:10.1530/EJE-15-0989
78. Russo J, Russo IH (2004) Development of the human breast. *Maturitas* 49(1):2–15. doi:10.1016/j.maturitas.2004.04.011
79. Balducci L (2000) Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 36(14):1741–1754
80. Raynaud CM, Hernandez J, Llorca FP, Nuciforo P, Mathieu MC, Commo F, Delaloue S, Sabatier L, Andre F, Soria JC (2010) DNA damage repair and telomere length in normal breast, preneoplastic lesions, and invasive cancer. *Am J Clin Oncol* 33(4):341–345. doi:10.1097/COC.0b013e3181b0e4c2
81. Radisky DC, Visscher DW, Frank RD, Vierkant RA, Winham S, Stallings-Mann M, Hoskin TL, Nassar A, Vachon CM, Denison LA, Hartmann LC, Frost MH, Degnim AC (2016) Natural history of age-related lobular involution and impact on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 155(3):423–430. doi:10.1007/s10549-016-3691-5
82. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
83. Spaeth EL, Labaff AM, Toole BP, Klopp A, Andreeff M, Marini FC (2013) Mesenchymal CD44 expression contributes to the acquisition of an activated fibroblast phenotype via TWIST activation in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 73(17):5347–5359. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0087
84. Collado M, Blasco MA, Serrano M (2007) Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 130(2):223–233. doi:10.1016/j.cell.2007.07.003
85. Aifuwa I, Giri A, Longe N, Lee SH, An SS, Wirtz D (2015) Senescent stromal cells induce cancer cell migration via

- inhibition of RhoA/ROCK/myosin-based cell contractility. *Oncotarget* 6(31):30516–30531. doi:10.18632/oncotarget.5854
86. Pazolli E, Luo X, Brehm S, Carbery K, Chung JJ, Prior JL, Doherty J, Demehri S, Salavaggione L, Pivnicka-Worms D, Stewart SA (2009) Senescent stromal-derived osteopontin promotes preneoplastic cell growth. *Cancer Res* 69(3):1230–1239. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2970
  87. Erez N, Truitt M, Olson P, Arron ST, Hanahan D (2010) Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-kappaB-dependent manner. *Cancer Cell* 17(2):135–147. doi:10.1016/j.ccr.2009.12.041
  88. Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, Gomez-Manzano C, Marini FC (2016) Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* 18(1):84. doi:10.1186/s13058-016-0740-2
  89. Hanahan D, Coussens LM (2012) Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 21(3):309–322. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.022
  90. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, Romero IL, Carey MS, Mills GB, Hotamisligil GS, Yamada SD, Peter ME, Gwin K, Lengyel E (2011) Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med* 17(11):1498–1503. doi:10.1038/nm.2492
  91. Motrescu ER, Rio MC (2008) Cancer cells, adipocytes and matrix metalloproteinase 11: a vicious tumor progression cycle. *Biol Chem* 389(8):1037–1041. doi:10.1515/BC.2008.110
  92. Hefetz-Sela S, Scherer PE (2013) Adipocytes: impact on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 138(2):197–210. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.01.008
  93. Tan J, Buache E, Chenard MP, Dali-Youcef N, Rio MC (2011) Adipocyte is a non-trivial, dynamic partner of breast cancer cells. *Int J Dev Biol* 55(7–9):851–859. doi:10.1387/ijdb.113365jt
  94. Andarawewa KL, Motrescu ER, Chenard MP, Gansmuller A, Stoll I, Tomasetto C, Rio MC (2005) Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell-adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front. *Cancer Res* 65(23):10862–10871. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1231
  95. Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, Wang YY, Meulle A, Salles B, Le Gonidec S, Garrido I, Escourrou G, Valet P, Muller C (2011) Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res* 71(7):2455–2465. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3323
  96. Rio MC, Dali-Youcef N, Tomasetto C (2015) Local adipocyte cancer cell paracrine loop: can “sick fat” be more detrimental? *Horm Mol Biol Clin Invest* 21(1):43–56. doi:10.1515/hmbci-2014-0044
  97. Kimijima I, Ohtake T, Sagara H, Watanabe T, Takenoshita S (2000) Scattered fat invasion: an indicator for poor prognosis in premenopausal, and for positive estrogen receptor in postmenopausal breast cancer patients. *Oncology* 59(Suppl 1):25–30.
  98. Yamaguchi J, Ohtani H, Nakamura K, Shimokawa I, Kanematsu T (2008) Prognostic impact of marginal adipose tissue invasion in ductal carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 130(3):382–388. doi:10.1309/MX6KKA1UNJ1YG8VN
  99. Wang YY, Lehuède C, Laurent V, Dirat B, Dauvillier S, Bochet L, Le Gonidec S, Escourrou G, Valet P, Muller C (2012) Adipose tissue and breast epithelial cells: a dangerous dynamic duo in breast cancer. *Cancer Lett* 324(2):142–151. doi:10.1016/j.canlet.2012.05.019
  100. Gruver A, Hudson L, Sempowski G (2007) Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 211(2):144–156
  101. Falci C, Gianesin K, Sergi G, Giunco S, De Ronch I, Valpione S, Solda C, Fiduccia P, Lonardi S, Zanchetta M, Keppel S, Brunello A, Zafferri V, Manzato E, De Rossi A, Zagonel V (2013) Immune senescence and cancer in elderly patients: results from an exploratory study. *Exp Gerontol* 48(12):1436–1442. doi:10.1016/j.exger.2013.09.011
  102. Petkov VI, Miller DP, Howlader N, Gliner N, Howe W, Schussler N, Cronin K, Bachner FL, Cress R, Deapen D, Glaser SL, Hernandez BY, Lynch CF, Mueller L, Schwartz AG, Schwartz SM, Stroup A, Sweeney C, Tucker TC, Ward KC, Wiggins C, Wu XC, Penberthy L, Shak S (2016) Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2:16017. doi:10.1038/npjbcancer.2016.17
  103. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW (2009) Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 374(9696):1196–1208. doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4
  104. Rogel A, Hamers F, Quintin C, de Maria F, Bonaldi C, Beltzer N (2016) Breast cancer in France: incidence and screening. *Santé Publique France*. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Incidence-et-depistage-du-cancer-du-sein-en-France>.
  105. Larson KE, Cowher MS, O'Rourke C, Patel M, Pratt D (2016) Do primary care physician perform clinical breast exams prior to ordering a mammogram? *Breast J* 22(2):189–193. doi:10.1111/tbj.12546
  106. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J (2013) Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(15):5797–5801. doi:10.1073/pnas.1219686110
  107. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML (2005) Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 23(4):783–791. doi:10.1200/JCO.2005.04.175
  108. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G (2003) Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 21(19):3580–3587. doi:10.1200/JCO.2003.02.046

## Why and How Should We Improve Breast Cancer Management in Elderly Women?

Massimo Lodi<sup>1,2</sup> , Andrea Lodi<sup>3</sup> , Nathalie Reix<sup>4,5</sup> , Catherine Tomasetto<sup>2</sup> , Carole Mathelin<sup>1,2,6</sup> 

<sup>1</sup>Unit of Breast, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

<sup>2</sup>Department of Functional Genomics and Cancer, Institute of Genetics and of Molecular and Cellular Biology, Illkirch, France

<sup>3</sup>European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France

<sup>4</sup>Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

<sup>5</sup>ICube, Strasbourg University, Federation of Translational Medicine of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>6</sup>Sarrebourg General Hospital, Sarrebourg, France

**Cite this article as:** Lodi M, Lodi A, Reix N, Tomasetto C, Mathelin C. Why and How Should We Improve Breast Cancer Management in Elderly Women?. Eur J Breast Health 2018; 14: 132-133.

Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide, particularly in developed countries. In 2017 in France, it represents 31.8% of newly diagnosed cancers and responsible for 18.2% of cancer mortality in women (1). While it is recognized that age is the first breast cancer risk factor – incidence grows with age – the over-mortality among elderly women due to breast cancer is underestimated. Indeed, the specific mortality associated with breast cancer increases with ageing (2). Moreover, Europe's population is getting older. It is estimated that, between now and 2050, its population over the age of 65 is set to increase from about 20% to about 30% (3). Within this context, it can be predicted that breast cancer, which right now is already a major public health concern, will grow in importance in the future and will be a serious concern for the forthcoming medical practice.

However, an analysis of the international scientific literature points to paradoxical data concerning the link between age and breast cancer evolution (4). On one hand, ageing appears to be associated with increased favorable biological and histological tumor characteristics. On the other hand, clinical practices indicate that elderly patients present a more advanced disease: tumors are larger in size, frequently affecting the lymph nodes and distant organs. How can this apparent contradiction be explained?

With age advancement general physiological modifications are observed, such as immune senescence – deteriorations in the immune system associated with ageing – which leads to decreased protection against cancer. Moreover, the body's tissues cumulate exposure to environmental carcinogens and the DNA repair systems become less effective. In addition, some breast-specific modifications are also noted with ageing. While older age is associated with lower levels of circulating estrogens, in the elderly, breast epithelial cells become more sensitive to estrogens. Furthermore, with advancing age, the mammary gland becomes "fatter" – i.e. the breast tissue is progressively replaced by adipose and conjunctive tissues – leading to increased intra-mammary estrogen production. Such transformation of the breast facilitates clinical and radiological examination. In addition, as age advances, the breast cancer micro-environment changes, perhaps favoring the progression of less aggressive breast cancer cells. The biological mechanisms underlying this apparent paradox are to date the subject of fundamental and translational researches. However, society-related actions can be recommended.

Today, benefit from breast cancer screening is established in most European countries. In the European Union (EU), the upper age limit defining breast cancer screening eligibility varies among different countries, however it never exceeds 75 (except for Monaco which includes women until the age of 80). Hence, unlike in the United States, EU member states' breast cancer screening programs rarely include elderly women. Moreover, participation rates in such programs – be they national or at the individual level – are highly variable, sometimes insufficient and decline with advancing age. This leads to an adverse statement between the low coverage of breast cancer screening and the high incidence among elderly women. It seems that both health professionals and the general population are wronged by the upper age limit for the screening programs and believe that elderly women are at low risk, which is not the case.

The American Cancer Society guidelines recommend in the United States to continue screening as long as life expectancy is at least 10 years, without age limit (5).

In addition, in the EU, clinical breast monitoring in elderly women is underperformed. For example, only half of physicians perform routine breast clinical examination on elderly women (6). This omission may delay the diagnosis, entailing more advanced local lesions and more likely tumor extension to lymph node or metastasis.

Furthermore, it is commonly thought, even within the community of healthcare professionals, that in older patients “cancer progresses slowly” and “it does not kill”. Such lingering dogmas contribute to complicate the problem as they hurdle provision of the necessary medical care. These ill-conceived assertions are easily contradicted by documented scientific evidence. Notably, up until 85 years of age, the leading cause of mortality in elderly women with breast cancer is the cancer itself and not co-morbidity (2). In this respect, it can be affirmed that at least part of the medical community, of patients and of the society in general are either wrongly or not informed at all.

Epidemiological and societal studies indicate that in most European countries, breast cancer in elderly women is not always properly managed. Ideally, physiological age should be considered rather than chronological age.

We also suggest that information campaigns should be held for the public and training on breast clinical examination for physicians and caregivers in general be strengthened. Also, women over the upper age limit for screening programs should be encouraged to undergo individual screening, both clinical and mammographic. Indeed, when a breast cancer is diagnosed early in an elderly woman, its appropriated therapeutic management is usually associated with an excellent prognosis.

---

**Author Contributions:** Concept - M.L., C.M.; Supervision - C.T.; Literature Search - M.L., C.T., C.M.; Writing Manuscript - M.L., C.M.; Critical Review - A.L., N.R., C.T.

**Acknowledgements:** We are thankful to Camille Bilger, Ph.D. and Daisy Harwood for English proof-reading and corrections.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## References

1. Jehannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse B, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>.
2. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, Putter H, Nortier JW, de Craen AJ, Hille ET, Bastiaannet E, Hadji P, Westendorp RG, Liefers GJ, Jones SE. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA* 2012; 307: 590-597. (PMID: 22318280) [CrossRef]
3. Eurostat (European Commission) statistical books. People in the EU: who are we and how do we live?. European Union 2015.
4. Lodi M, Scheer L, Reix N, Heitz D5, Carin AJ, Thiébaud N, Neuberger K, Tomasetto C, Mathelin C. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166: 657-668. (PMID: 28803352) [CrossRef]
5. Jin J. *Jama Patient Page*. Breast Cancer Screening Guidelines in the United States. *JAMA* 2015; 314: 1658. [CrossRef]
6. Larson KE, Cowher MS, O'Rourke C, Patel M, Pratt D. Do Primary Care Physician Perform Clinical Breast Exams Prior to Ordering a Mammogram? *Breast J* 2016; 22: 189-193. (PMID: 26687763) [CrossRef]

	<b>Consentement éclairé du patient MAJEUR pour la conservation de Ressources Biologiques au sein du C.R.B. des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (H.U.S.) et leur utilisation à des fins de recherche</b>	<b>CRB/TRACE/ENRG/003</b>	
		<b>Version 7 du 09/02/2018 : p.1/1</b>	

Je, soussigné(e), **Mme, M.** (*raier les mentions inutiles*)

**Nom :** \_\_\_\_\_ **Nom de jeune fille** (*si applicable*) : \_\_\_\_\_

**Prénom :** \_\_\_\_\_ **né(e) le :** \_\_\_\_\_

certifie avoir reçu les informations suivantes et les avoir bien comprises :

Dans le cadre de mon parcours médical ou de mon inclusion dans une recherche clinique, il est possible que des prélèvements tissulaires ou liquides soient effectués.

Au cas où ces prélèvements ne seraient pas utilisés en totalité, il m'a été proposé que les échantillons restants et les données qui y seront associées (données médicales, données personnelles) - l'ensemble constituant les Ressources Biologiques -, soient utilisés :

- dans le cadre de recherches scientifiques et médicales portant sur ma pathologie ou des pathologies apparentées
- à des fins de toute autre recherche scientifique sous contrôle de la pertinence scientifique du projet
- dans des recherches de marqueurs génétiques sans que les résultats ne permettent d'identifier ma personne
- pour le développement de produits dérivés qui pourraient éventuellement être commercialisés, sans aucun bénéfice financier me revenant.

Avec mon accord, ces échantillons seront conservés par le Centre de Ressources Biologiques (C.R.B.) des H.U.S.

**J'exprime ma volonté en cochant l'une des deux cases ci-dessous et en signant le présent document.** Je suis libre de révoquer à tout moment ce consentement sans que cela n'affecte en rien ma prise en charge thérapeutique. Dans ce cas, toutes mes Ressources Biologiques conservées pour la recherche seront détruites si elles n'ont pas déjà été utilisées ou si les résultats des projets de recherche n'ont pas encore été publiés.

J'accepte que mes Ressources Biologiques soient conservées au C.R.B et utilisées à des fins de recherche :

Oui

Non

**Patient exprimant sa volonté**

**Date :**

**Signature :**

**Médecin ayant donné l'information**

**Nom :**

**Prénom :**

**Date :**

**Signature :**

Conformément à la loi (art 16-1 et 16-6 du code civil), les prélèvements ne pourront être cédés à titre commercial ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Ils pourront être utilisés pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés. Les données médicales associées aux prélèvements sont confidentielles et couvertes par le secret médical. A aucun moment, elles n'apparaîtront lors de la publication des résultats des travaux de recherche. Elles pourront en revanche, dans les conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Les prélèvements ainsi que les données médicales associées seront rendus anonymes, permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi. Ce droit pourra être exercé directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix (*article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978 et loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et article L 1111-7 du Code de Santé Publique*). Les fichiers informatiques du CRB ont été déclarés à la Commission Informatique et Liberté sous le numéro **1970 390 v0**.

Si vous ne souhaitez pas que vos Ressources Biologiques soient conservées dans un but de recherche ou si vous changez d'avis, vous pouvez en demander la destruction à tout moment au CRB à l'adresse suivante : [crb@chru-strasbourg.fr](mailto:crb@chru-strasbourg.fr) ou auprès de son responsable opérationnel, le Professeur Marie-Pierre Chenard, au 03.88.12.71.94.

**Feuillet blanc à conserver par le patient, feuillet bleu à adresser au CRB, feuillet jaune à conserver par le médecin**

Version 7 approuvée par le CPP Est IV le 13/03/2018

**Title:** Breast cancer characteristics, treatment and outcomes in elderly women : results from an artificial intelligence-based French cohort of 7965 patients.

**Article type:**original article

**Journal:**Annals of Oncology

**Authors:** M. Lodi<sup>1,2,3,4</sup>, N. Reix<sup>5,6</sup>, P. Valverde<sup>7</sup>, M. De la Ferrière<sup>7</sup>, K. Neuberger<sup>7</sup>, S. Jankowski<sup>7</sup>, M.P. Chenard<sup>2,3,4,8</sup>, D. Heitz<sup>9</sup>, C. Tomasetto<sup>2,3,4</sup>, C. Mathelin<sup>1,2,3,4,10</sup>

**Affiliations:**

1 Senology Unit, Strasbourg University Hospital, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

2 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), 1 rue Laurent Fries, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France.

3 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U.1258, Illkirch, France.

4 Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR 7104, Illkirch, France.

5 Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, Strasbourg University Hospital, 1 Place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

6 ICube, UMR 7357, Strasbourg University/CNRS, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), 300 Boulevard Sébastien Brant, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

7 Quantmetry, 52 Rue d'Anjou, 75008 Paris

8 Pathology Laboratory, Strasbourg University Hospital, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

9 Oncogeriatric Unit, Strasbourg University Hospital, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

10 Hôpital Saint Nicolas, Sarrebourg General Hospital, 25 Avenue du Général de Gaulle, 57400 Sarrebourg, France

**Corresponding author:**

Mr Massimo Lodi

Senology Unit, Strasbourg University Hospital, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière,

67200 Strasbourg, France

[Massimo.lodi@chru-strasbourg.fr](mailto:Massimo.lodi@chru-strasbourg.fr)

Tel + 33 3 88 12 78 34

# COMITE D'ETHIQUE

des Facultés de Médecine, d'Odontologie,  
de Pharmacie, des Ecoles d'Infirmières, de  
Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux

Strasbourg, le 29 février 2016

Nos réf : FC/dossier 2016-8

Mme le Professeur Mathelin

**Jean SIBILIA**  
Doyen

Chère Collègue,

Nous vous remercions d'avoir soumis au Comité d'Ethique votre protocole intitulé « **Sénométrie : cancer du sein et big data** », pour avis consultatif.

Après en avoir largement débattu, le comité éthique a émis un avis favorable à votre dossier.

En vous souhaitant bonne réception de la présente, veuillez agréer, chère Collègue, nos plus cordiales salutations.

Affaire suivie par  
Anne-Marie KASPROWICZ  
NHC  
Tél. : (33) 03 69 55 08 79  
Anne-marie.medina@chru-  
strasbourg.fr

**Horaires d'ouverture :**

- du lundi au vendredi  
de 08h00 à 12h00  
de 13h00 à 16h00

Pr François Clauss

**Faculté de médecine**  
**Secrétariat Général**  
4, rue Kirschleger  
F-67085 Strasbourg Cedex  
Tél : (33) 03 68 85 34 98  
Fax : (33) 03 68 85 34 24  
[www-unistra.fr](http://www-unistra.fr)  
[medecine@adm-ulp.u-strasbg.fr](mailto:medecine@adm-ulp.u-strasbg.fr)

# Références bibliographiques

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018.
2. Molinie F, Vanier A, Woronoff AS et al. Trends in breast cancer incidence and mortality in France 1990-2008. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 167-175.
3. Smith BD, Jiang J, McLaughlin SS et al. Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J Clin Oncol* 2011; 29: 4647-4653.
4. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P et al. National estimate of the incidence and mortality from cancer in France between 1980 and 2012. A study based on Francim network of cancer registries - Part 1 – Solid Tumors. In. Institut de Veille Sanitaire 2013.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2018.
6. Lodi M, Scheer L, Reix N et al. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166: 657-668.
7. Smith RA, Andrews KS, Brooks D et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 297-316.
8. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372: 2353-2358.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.
10. Yates LR, Knappskog S, Wedge D et al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse. *Cancer Cell* 2017; 32: 169-184 e167.
11. Chaturvedi S, Hass R. Extracellular signals in young and aging breast epithelial cells and possible connections to age-associated breast cancer development. *Mech Ageing Dev* 2011; 132: 213-219.
12. Duong MN, Geneste A, Fallone F et al. The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance. *Oncotarget* 2017; 8: 57622-57641.
13. Parrinello S, Coppe JP, Krtolica A, Campisi J. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. *J Cell Sci* 2005; 118: 485-496.
14. Lisanti MP, Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S et al. Accelerated aging in the tumor microenvironment: connecting aging, inflammation and cancer metabolism with personalized medicine. *Cell Cycle* 2011; 10: 2059-2063.
15. Kelley LC, Lohmer LL, Hagedorn EJ, Sherwood DR. Traversing the basement membrane in vivo: a diversity of strategies. *J Cell Biol* 2014; 204: 291-302.
16. Jayadev R, Sherwood DR. Basement membranes. *Curr Biol* 2017; 27: R207-R211.
17. Sherwood DR. Cell invasion through basement membranes: an anchor of understanding. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 250-256.
18. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO Classification of Tumours of the Breast.



Fourth Edition.2012.

19. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol* 2015; 8: 23-31.
20. Tan PH, Tse GM, Bay BH. Mucinous breast lesions: diagnostic challenges. *J Clin Pathol* 2008; 61: 11-19.
21. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M et al. Rare Breast Cancer Subtypes: Histological, Molecular, and Clinical Peculiarities. In *Oncologist*. 2014; 805-813.
22. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 541-547.
23. Lavoué V, Fritel X, Antoine M et al. [Benign breast tumors: Recommendations of Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF)--Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44: 1049-1064.
24. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-377.
25. Robbins P, Pinder S, de Klerk N et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995; 26: 873-879.
26. Simpson JF, Gray R, Dressler LG et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2059-2069.
27. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson J-Å. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2015; 29: 557--568.
28. Kastner P, Krust A, Turcotte B et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO journal* 1990; 9: 1603--1614.
29. Hagan CR, Lange CA. Molecular determinants of context-dependent progesterone receptor action in breast cancer. *BMC medicine* 2014; 12: 32.
30. McCarty KS, Miller LS, Cox EB et al. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1985; 109: 716--721.
31. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98: 703-711.
32. Park S, Koo J, Park HS et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 488-492.
33. Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 177-184.
34. Harris RC, Chung E, Coffey RJ. EGF receptor ligands. *Exp Cell Res* 2003; 284: 2-13.
35. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 341-354.
36. Beljens F, Bertaut A, Pigeonnat S et al. Analyse de la proportion de tumeurs mammaires HER2 positives, de leurs caractéristiques clinicopathologiques ainsi que de leur évolution entre 1998 et 2008. Étude mono-institutionnelle sur 2396 patientes résidant dans le seul département français couvert par un registre spécialisé. *EM-Consulte* 2019.
37. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in

- human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
38. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4332-4337.
  39. Luoh SW, Ramsey B, Hanlon Newell A et al. HER-2 gene amplification in human breast cancer without concurrent HER-2 over-expression. *Springerplus* 2013; 2: 386.
  40. Holbro T, Beerli RR, Maurer F et al. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8933-8938.
  41. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007; 26: 6469-6487.
  42. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G et al. [2014 update of the GEPICs' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol* 2014; 34: 352-365.
  43. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature* 2016; 535: 308--312.
  44. Lopez F, Belloc F, Lacombe F et al. Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes. *Cytometry* 1991; 12: 42-49.
  45. Luporsi E, Andre F, Spyrtos F et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 895-915.
  46. Vissotto EDF, Da Costa AABA, Boente Lda et al. Ki 67 analysis and prognostic factors in women with luminal breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: e12024.
  47. Cimino PJ, Jr., Perrin RJ. Mammaglobin-A immunohistochemistry in primary central nervous system neoplasms and intracranial metastatic breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014; 22: 442-448.
  48. Wang Z, Spaulding B, Sienko A et al. Mammaglobin, a valuable diagnostic marker for metastatic breast carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 384-389.
  49. Mehra R, Varambally S, Ding L et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res* 2005; 65: 11259-11264.
  50. De Lara S, Parris TZ, Werner Ronnerman E et al. GATA3 as a putative marker of breast cancer metastasis-A retrospective immunohistochemical study. *Breast J* 2018; 24: 184-188.
  51. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533--1546.
  52. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v8-30.
  53. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
  54. Amin MB, Edge S, Greene F et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing, 2017.
  55. Haute Autorité de Santé. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). In Haute Autorité de Santé (ed). Mai 2014.
  56. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497-555.

57. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948; 2: 7-13.
58. Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg* 1972; 175: 624-634.
59. Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-673.
60. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
61. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-398; discussion 398-401.
62. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 881-888.
63. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.
64. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-1716.
65. Dy GK, Adjei AA. Systemic cancer therapy: evolution over the last 60 years. *Cancer* 2008; 113: Suppl.
66. Goodman LS, Wintrobe MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J. Am. Med. Assoc* 1946; 132: 126--132.
67. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid *New England Journal of Medicine* 1948; 238: 787--793.
68. Farber S. Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer. *Blood* 1949; 4: 160--167.
69. Shockman G, Waksman SA. Rhodomycin--an antibiotic produced by a red-pigmented mutant of *Streptomyces griseus*. *Antibiot. Chemother.* 1951; 1: 68--75.
70. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. 1965; 205: 698--699.
71. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T et al. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Medical Ethics* 2013; 14: 55.
72. Cottu P, Delalogue S. Cancers et pathologies du sein. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement. In Institut Gustave-Roussy et Institut Curie (ed). 2016-2017.
73. Réseaux de cancérologie du Grand-Est. Sein (principes de prise en charge). In *Oncologik* (ed). 2016.
74. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy

in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863-1872.

75. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-5671.

76. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381-5387.

77. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027.

78. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-3696.

79. French Adjuvant Study G. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 602-611.

80. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.

81. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-1283.

82. Jones SE, Collea R, Paul D et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1121-1128.

83. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134-141.

84. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685.

85. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785.

86. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii11-19.

87. Gillette EL, Gillette SM. Principles of radiation therapy. *J Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim)* 1995; 10: 129--134.

88. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines *Cancer* 2005; 104: 1129--1137.

89. Huguet F, Haberer-Guillerm S, Monnier L. Radiothérapie. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2014; 9: 1-6.

90. Kaidar-Person O, Poortmans P, Kuten A, Morgan DAL. Radiotherapy for elderly patients with low-risk breast cancer. *Lancet Oncology* 2015; 16: e196--e197.

91. de Cremoux P. [Hormone therapy and breast cancer]. *Bull Cancer* 2011; 98: 1311-1319.
92. McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SA. Estrogen receptor variants in clinical breast cancer. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1571-1577.
93. Clere N, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques* 2018.
94. Murphy CG, Dickler MN. The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. *Oncologist* 2015; 20: 483-490.
95. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121.
96. Specht JM, Lee S, Turtle CJ et al. Abstract CT131: A phase I study of adoptive immunotherapy for advanced ROR1+ malignancies with defined subsets of autologous T cells expressing a ROR1-specific chimeric antigen receptor (ROR1-CAR). *Cancer Research* 2018; 78: CT131.
97. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. Geneva : World Health Organization 1968.
98. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 317-319.
99. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol* 2008; 19: 614-622.
100. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA* 2015; 314: 1615-1634.
101. Institut national du Cancer (INCa). Dépistage du cancer du sein : avantages et inconvénients. In. 2018.
102. Altobelli E, Rapacchietta L, Angeletti PM et al. Breast Cancer Screening Programmes across the WHO European Region: Differences among Countries Based on National Income Level. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14.
103. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015; 314: 1599-1614.
104. Coldman AJ, Phillips N, Olivotto IA et al. Impact of changing from annual to biennial mammographic screening on breast cancer outcomes in women aged 50-79 in British Columbia. *J Med Screen* 2008; 15: 182-187.
105. Chang CH, Bynum JP, Onega T et al. Screening Mammography Use Among Older Women Before and After the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25: 1030-1037.
106. Organisation for Economic Co-operation and Development (OCED). OCED Statistics on Health Status : Screening. In. 2018.
107. Canadian Partnership Against Cancer. Breast cancer screening in Canada: monitoring and evaluation of quality indicators – results report January 2011 – December 2012. In. 2017.
108. Schaffer P, Gairard B, Guldenfels C et al. [A decentralized breast cancer screening program in the French department of Bas-Rhin]. *J Radiol* 2000; 81: 845-857.
109. Renaud R, Gairard B, Schaffer P et al. Europe against Cancer breast cancer screening programme in France: the ADEMAs programme in Bas-Rhin. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3 Suppl

1: 13-19.

110. Dilhuydy M-H. Le dépistage organisé des cancers du sein : particularités du système français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2004; 33: 683--691.

111. Delaloge S, Bachelot T, Bidard FC et al. [Breast cancer screening: On our way to the future]. *Bull Cancer* 2016; 103: 753-763.

112. Ouédraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Roussot A et al. Dépistage du cancer du sein dans treize départements français. *Bulletin du Cancer* 2015; 102: 126--138.

113. Haute Autorité de Santé. La participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans. In. 2011.

114. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2016-2017. In. 2018.

115. Institut National du Cancer. Plan Cancer 2014-2019. In. 2015.

116. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1475-1485.

117. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; 120: 437-447.

118. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009; 374: 1196-1208.

119. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. In *Organisation Mondiale de la Santé* (ed). 2015.

120. Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)* 2014; 12: 489.

121. Orimo H, Ito H, Suzuki T et al. Reviewing the definition of "elderly". *Geriatrics & Gerontology International* 2006; 6: 149-158.

122. WHO. Definition of an older or elderly person. In. 2016.

123. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. *World Population Ageing 2015*. In *United Nations* (ed). 2015.

124. Kurtz J-E, Heitz D. Les apports des Plans cancer dans l'amélioration des pratiques professionnelles en oncogériatrie : le point de vue des professionnels. *Oncologie* 2014; 16: 19.

125. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9: e115060.

126. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1691-1699.

127. Valéro S, Migeot V, Bouche G et al. Who needs a comprehensive geriatric assessment? A French Onco-Geriatric Screening tool (OGS) *Journal of Geriatric Oncology* 2011; 2: 130--136.

128. Barthelemy P, Heitz D, Mathelin C et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with early breast cancer. Impact of age and comprehensive geriatric assessment on tumor board proposals. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79: 196-204.

129. Cortadellas T, Cordoba O, Gascon A et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 635-640.

130. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL et al. Breast cancer in elderly women (>= 80 years): variation in standard of care? *J Surg Oncol* 2011; 103: 201-206.

131. Dialla PO, Dabakuyo TS, Marilier S et al. Population-based study of breast cancer in older women: prognostic factors of relative survival and predictors of treatment. *BMC*

- Cancer 2012; 12: 472.
132. Evron E, Goldberg H, Kuzmin A et al. Breast cancer in octogenarians. *Cancer* 2006; 106: 1664-1668.
133. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L et al. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med* 2006; 3: e25.
134. Li B, Hua B, Lu X et al. [Treatment options for elderly breast cancer patients over 70 years old]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93: 3523-3525.
135. Litvak DA, Arora R. Treatment of elderly breast cancer patients in a community hospital setting. *Arch Surg* 2006; 141: 985-990; discussion 990.
136. Malmgren JA, Parikh J, Atwood MK, Kaplan HG. Improved prognosis of women aged 75 and older with mammography-detected breast cancer. *Radiology* 2014; 273: 686-694.
137. Molino A, Giovannini M, Auriemma A et al. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 226-233.
138. Niu SH, Jiang YX, Zhu QL et al. [Clinical and ultrasonic features of breast cancer in women older than 80 years]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2014; 36: 57-60.
139. Rudra S, Yu DS, Yu ES et al. Locoregional and Distant Recurrence Patterns in Young versus Elderly Women Treated for Breast Cancer. *Int J Breast Cancer* 2015; 2015: 213123.
140. Sanchez RC, Bakal IF, Camus AM, Besa de CP. [Characteristics and results of breast cancer in elderly females treated with curative intent]. *Rev Med Chil* 2013; 141: 1534-1540.
141. Vetter M, Huang DJ, Bosshard G, Guth U. Breast cancer in women 80 years of age and older: a comprehensive analysis of an underreported entity. *Acta Oncol* 2013; 52: 57-65.
142. Zhao WH, Xu BH, Li Q et al. [Clinical features and prognosis in breast cancer patients over 70 years of age]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006; 28: 385-388.
143. Afsharfard A, Mozaffar M, Orang E, Tahmasbpour E. Trends in epidemiology, clinical and histopathological characteristics of breast cancer in Iran: results of a 17 year study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6905-6911.
144. Angarita FA, Chesney T, Elser C et al. Treatment patterns of elderly breast cancer patients at two Canadian cancer centres. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 625-634.
145. Azim HA, Jr., Nguyen B, Brohee S et al. Genomic aberrations in young and elderly breast cancer patients. *BMC Med* 2015; 13: 266.
146. Chatzidaki P, Mellos C, Briese V, Mylonas I. Does primary breast cancer in older women ( $\geq 80$  years) have unfavorable histological characteristics? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 705-712.
147. Cutuli B, Dalenc F, Cottu PH et al. Impact of screening on clinicopathological features and treatment for invasive breast cancer: results of two national surveys. *Cancer Radiother* 2015; 19: 295-302.
148. Durbecq V, Ameye L, Veys I et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant "luminal-B" tumours associated with aggressive characteristics. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 80-92.
149. Hancke K, Denking MD, Konig J et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol* 2010; 21: 748-753.
150. Kaur P, Santillan AA, McGuire K et al. The surgical treatment of breast cancer in the elderly: a single institution comparative review of 5235 patients with 1028 patients  $\geq 70$

years. *Breast J* 2012; 18: 428-435.

151. Ma CD, Zhou Q, Nie XQ et al. Breast cancer in Chinese elderly women: pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 258-265.

152. Montroni I, Rocchi M, Santini D et al. Has breast cancer in the elderly remained the same over recent decades? A comparison of two groups of patients 70 years or older treated for breast cancer twenty years apart. *J Geriatr Oncol* 2014; 5: 260-265.

153. Pappo I, Karni T, Sandbank J et al. Breast cancer in the elderly: histological, hormonal and surgical characteristics. *Breast* 2007; 16: 60-67.

154. Phua CE, Bustam AZ, Yip CH, Taib NA. Prognostic factors for elderly breast cancer patients in University Malaya Medical Centre, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1205-1211.

155. Seah MD, Chan PM. Rethinking undertreatment in elderly breast cancer patients. *Asian J Surg* 2009; 32: 71-75.

156. Syed BM, Johnston SJ, Wong DW et al. Long-term (37 years) clinical outcome of older women with early operable primary breast cancer managed in a dedicated clinic. *Ann Oncol* 2012; 23: 1465-1471.

157. Syed BM, Green AR, Paish EC et al. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br J Cancer* 2013; 108: 1042-1051.

158. Tea MK, Tang L, Di GH et al. A cross-sectional study of elderly Asian and European women with primary operable breast cancer aged 70 and older. Are there differences? *Maturitas* 2012; 73: 251-254.

159. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA* 2012; 307: 590-597.

160. Aytakin A, Karatas F, Sahin S et al. Clinicopathological features of patients with breast cancer aged 70 years or over. *J BUON* 2017; 22: 200-207.

161. Acevedo F, Camus M, Sanchez C. Breast cancer at extreme ages--a comparative analysis in Chile. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 1455-1461.

162. Inal A, Akman T, Yaman S et al. Pathologic and clinical characteristics of elderly patients with breast cancer: a retrospective analysis of a multicenter study (Anatolian Society of Medical Oncology). *Int Surg* 2014; 99: 2-7.

163. Joerger M, Thurlimann B, Savidan A et al. Treatment of breast cancer in the elderly: a prospective, population-based Swiss study. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 39-47.

164. Li JJ, Yu KD, Di GH, Shao ZM. Clinicopathological features and treatment sensitivity of elderly Chinese breast cancer patients. *Oncol Lett* 2010; 1: 1037-1043.

165. Tse GM, Tan PH, Lau KM et al. Breast cancer in the elderly: a histological assessment. *Histopathology* 2009; 55: 441-451.

166. Wang J, Kollias J, Boulton M et al. Patterns of surgical treatment for women with breast cancer in relation to age. *Breast J* 2010; 16: 60-65.

167. Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2931-2937.

168. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805



unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 801-807.

169. Hamaker ME, Schreurs WH, Uppelschoten JM, Smorenburg CH. Breast cancer in the elderly: retrospective study on diagnosis and treatment according to national guidelines. *Breast J* 2009; 15: 26-33.

170. Hartman M, Drotman M, Arleo EK. Annual screening mammography for breast cancer in women 75 years old or older: to screen or not to screen. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: 1132-1136.

171. Kartal M, Tezcan S, Canda T. Diagnosis, treatment characteristics, and survival of women with breast cancer aged 65 and above: a hospital-based retrospective study. *BMC Womens Health* 2013; 13: 34.

172. Orucevic A, Curzon M, Curzon C et al. Breast Cancer in Elderly Caucasian Women-An Institution-Based Study of Correlation between Breast Cancer Prognostic Markers, TNM Stage, and Overall Survival. *Cancers (Basel)* 2015; 7: 1472-1483.

173. Siegelmann-Danieli N, Khandelwal V, Wood GC et al. Breast cancer in elderly women: outcome as affected by age, tumor features, comorbidities, and treatment approach. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 59-66.

174. Vyas A, Madhavan S, Sambamoorthi U. Association between persistence with mammography screening and stage at diagnosis among elderly women diagnosed with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148: 645-654.

175. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen SO. Histological type and grade of breast cancer tumors by parity, age at birth, and time since birth: a register-based study in Norway. *BMC Cancer* 2010; 10: 226.

176. Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1899-1905.

177. Cheung KL, Wong AW, Parker H et al. Pathological features of primary breast cancer in the elderly based on needle core biopsies--a large series from a single centre. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 263-267.

178. Mathew J, Lee S, Syed BM et al. A study of ductal versus non-ductal invasive breast carcinomas in older women: long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 671-674.

179. Inwald EC, Ortman O, Koller M et al. Screening-relevant age threshold of 70 years and older is a stronger determinant for the choice of adjuvant treatment in breast cancer patients than tumor biology. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163: 119-130.

180. Clough-Gorr KM, Thwin SS, Stuck AE, Silliman RA. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. *Eur J Cancer* 2012; 48: 805-812.

181. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1848-1855.

182. Holleczeck B, Brenner H. Trends of population-based breast cancer survival in Germany and the US: decreasing discrepancies, but persistent survival gap of elderly patients in Germany. *BMC Cancer* 2012; 12: 317.

183. Patnaik JL, Byers T, Diguisseppi C et al. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1101-1111.

184. Roder D, Wang JX, Zorbas H et al. Survival from breast cancers managed by surgeons

participating in the National Breast Cancer Audit of the Royal Australasian College of Surgeons. *ANZ J Surg* 2010; 80: 776-780.

185. Eisenstein EL. *The Printing Revolution in Early Modern Europe* 2005.

186. Erasmus D, Phillips MM. *Adages*. University of Toronto Press, 1982.

187. Charlesworth A. *The Digital Revolution*. DK Publishing, Incorporated 2009.

188. Cox M, Ellsworth D. Application-controlled demand paging for out-of-core visualization. In *Proceedings of the 8th conference on Visualization '97*. Phoenix, Arizona, USA: IEEE Computer Society Press 1997; 235-ff.

189. Laney D. *3D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity, and Variety*. In. 2001.

190. Terzo O, Ruiu P, Bucci E, Xhafa F. Data as a Service (DaaS) for Sharing and Processing of Large Data Collections in the Cloud. In *2013 Seventh International Conference on Complex, Intelligent, and Software Intensive Systems (CISIS)*. 2013; 475-480.

191. Yim WW, Yetisgen M, Harris WP, Kwan SW. Natural Language Processing in Oncology: A Review. *JAMA Oncol* 2016; 2: 797-804.

192. Harris LN, Ismaila N, McShane LM 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: 1134-1150.

193. Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA* 2013; 309: 1351-1352.

194. Witten IH, Frank E, Hall MA, Pal CJ. *Data Mining: Practical machine learning tools and techniques*. Morgan Kaufmann, 2016.

195. *The Lancet*. Artificial intelligence in health care: within touching distance. *Lancet* 2017; 390: 2739.

196. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation* 2015; 132: 1920-1930.

197. Tarassenko L, Watkinson P. Artificial intelligence in health care: enabling informed care. *Lancet* 2018; 391: 1260.

198. Somashekhar SP, Sepulveda MJ, Puglielli S et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol* 2018; 29: 418-423.

199. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine* 2019; 25: 44-56.

200. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism* 2017; 69S: S36-S40.

201. Toesca A, Peradze N, Galimberti V et al. Robotic Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction With Implant: First Report of Surgical Technique. *Ann Surg* 2017; 266: e28-e30.

202. Toesca A, Peradze N, Manconi A et al. Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: Feasibility and safety study. *Breast* 2017; 31: 51-56.

203. Mikolov T, Chen K, Corrado G, Dean J. Efficient estimation of word representations in vector space. *arXiv preprint arXiv:1301.3781* 2013.

204. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 627-635.

205. Michels KB, Solomon CG, Hu FB et al. Type 2 Diabetes and Subsequent Incidence of Breast Cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1752--1758.

206. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly

- women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550-556.
207. Petkov VI, Miller DP, Howlader N et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2016; 2: 16017.
208. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncology* 2012; 13: 148--160.
209. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016; 375: 209-219.
210. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1141-1151.
211. Savolainen-Peltonen H, Vihma V, Leidenius M et al. Breast adipose tissue estrogen metabolism in postmenopausal women with or without breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2661-2667.
212. Darbre PD. Hypersensitivity and growth adaptation of oestrogen-deprived MCF-7 human breast cancer cells. *Anticancer Res* 2014; 34: 99-105.
213. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944.
214. Sogaard M, Farkas DK, Ehrenstein V et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 409-414.
215. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas* 2004; 49: 2-15.
216. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1741-1754.
217. Raynaud CM, Hernandez J, Llorca FP et al. DNA damage repair and telomere length in normal breast, preneoplastic lesions, and invasive cancer. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 341-345.
218. Spaeth EL, Labaff AM, Toole BP et al. Mesenchymal CD44 expression contributes to the acquisition of an activated fibroblast phenotype via TWIST activation in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2013; 73: 5347-5359.
219. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 2007; 130: 223-233.
220. Aifuwa I, Giri A, Longe N et al. Senescent stromal cells induce cancer cell migration via inhibition of RhoA/ROCK/myosin-based cell contractility. *Oncotarget* 2015; 6: 30516-30531.
221. Pazolli E, Luo X, Brehm S et al. Senescent stromal-derived osteopontin promotes preneoplastic cell growth. *Cancer Res* 2009; 69: 1230-1239.
222. Erez N, Truitt M, Olson P et al. Cancer-Associated Fibroblasts Are Activated in Incipient Neoplasia to Orchestrate Tumor-Promoting Inflammation in an NF-kappaB-Dependent Manner. *Cancer Cell* 2010; 17: 135-147.
223. Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K et al. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 84.
224. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21: 309-322.
225. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med* 2011; 17: 1498-1503.
226. Motrescu ER, Rio MC. Cancer cells, adipocytes and matrix metalloproteinase 11: a

- vicious tumor progression cycle. *Biol Chem* 2008; 389: 1037-1041.
227. Hefetz-Sela S, Scherer PE. Adipocytes: impact on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 197-210.
228. Tan J, Buache E, Chenard MP et al. Adipocyte is a non-trivial, dynamic partner of breast cancer cells. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 851-859.
229. Andarawewa KL, Motrescu ER, Chenard MP et al. Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell-adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front. *Cancer Res* 2005; 65: 10862-10871.
230. Dirat B, Bochet L, Dabek M et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res* 2011; 71: 2455-2465.
231. Rio MC, Dali-Youcef N, Tomasetto C. Local adipocyte cancer cell paracrine loop: can "sick fat" be more detrimental? *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015; 21: 43-56.
232. Kimijima I, Ohtake T, Sagara H et al. Scattered fat invasion: an indicator for poor prognosis in premenopausal, and for positive estrogen receptor in postmenopausal breast cancer patients. *Oncology* 2000; 59 Suppl 1: 25-30.
233. Yamaguchi J, Ohtani H, Nakamura K et al. Prognostic impact of marginal adipose tissue invasion in ductal carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 382-388.
234. Wang YY, Lehuede C, Laurent V et al. Adipose tissue and breast epithelial cells: a dangerous dynamic duo in breast cancer. *Cancer Lett* 2012; 324: 142-151.
235. Gruver A, Hudson L, Sempowski G. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007; 211: 144-156.
236. Falci C, Gianesin K, Sergi G et al. Immune senescence and cancer in elderly patients: results from an exploratory study. *Exp Gerontol* 2013; 48: 1436-1442.
237. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE et al. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 1137-1143.
238. Badgwell BD, Giordano SH, Duan ZZ et al. Mammography before diagnosis among women age 80 years and older with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2482-2488.
239. McCarthy EP, Burns RB, Freund KM et al. Mammography use, breast cancer stage at diagnosis, and survival among older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1226-1233.
240. McPherson CP, Swenson KK, Lee MW. The effects of mammographic detection and comorbidity on the survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1061-1068.
241. Vacek PM, Skelly JM. A prospective study of the use and effects of screening mammography in women aged 70 and older. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1-7.
242. Radisky DC, Visscher DW, Frank RD et al. Natural history of age-related lobular involution and impact on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155: 423-430.
243. Lee CS, Sengupta D, Bhargavan-Chatfield M et al. Association of Patient Age With Outcomes of Current-Era, Large-Scale Screening Mammography: Analysis of Data From the National Mammography Database. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1134-1136.
244. Rsná. Women Benefit from Mammography Screening Beyond Age 75. In. 2019.
245. Constantinou P, Dray-Spira R, Menvielle G. Cervical and breast cancer screening participation for women with chronic conditions in France: results from a national health survey. *BMC Cancer* 2016; 16: 255.
246. Daures JP, Berthaud G, Stoebner A et al. [Diagnosis of cancer of the breast by mammography screening in a mobile van: the 5,000 first results of the Hérault experience].

- Pathol Biol (Paris) 1992; 39: 853-854.
247. Vallee A. Is "mobile mammography" a Relevant Method in France? *Sante Publique* 2016; 28: 599-602.
248. Fontenoy AM, Langlois A, Chang SL et al. Contribution and performance of mobile units in an organized mammography screening program. *Can J Public Health* 2013; 104: e193-199.
249. Stanley E, Lewis MC, Irshad A et al. Effectiveness of a Mobile Mammography Program. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: 1426-1429.
250. Atkins E, Madhavan S, LeMasters T et al. Are obese women more likely to participate in a mobile mammography program? *J Community Health* 2013; 38: 338-348.
251. Levin JR, Hirsch SH, Bastani R et al. Acceptability of mobile mammography among community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1365-1370.
252. Reuben DB, Bassett LW, Hirsch SH et al. A randomized clinical trial to assess the benefit of offering on-site mobile mammography in addition to health education for older women. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1509-1514.
253. Drake BF, Abadin SS, Lyons S et al. Mammograms on-the-go-predictors of repeat visits to mobile mammography vans in St Louis, Missouri, USA: a case-control study. *BMJ Open* 2015; 5: e006960.
254. Guillaume E, Launay L, Dejardin O et al. Could mobile mammography reduce social and geographic inequalities in breast cancer screening participation? *Prev Med* 2017; 100: 84-88.
255. Derose KP, Duan N, Fox SA. Women's receptivity to church-based mobile mammography. *J Health Care Poor Underserved* 2002; 13: 199-213.
256. Vyas A, Madhavan S, Kelly K et al. Do Appalachian women attending a mobile mammography program differ from those visiting a stationary mammography facility? *J Community Health* 2013; 38: 698-706.
257. Vang S, Margolies LR, Jandorf L. Mobile Mammography Participation Among Medically Underserved Women: A Systematic Review. *Prev Chronic Dis* 2018; 15: E140.
258. Kennedy S, Stephens S, Tephabock K et al. From high tech to high touch: integrating community voices in mobile mammography outreach. *W V Med J* 2009; 105 Spec No: 74-77.
259. Naeim A, Keeler E, Bassett LW et al. Cost-effectiveness of increasing access to mammography through mobile mammography for older women. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 285-290.
260. Mathelin C, Colin J, Molière S et al. Impact du dépistage : une expérience française. In Paris DV- (ed) *Mises à jour en gynécologie - Tome II. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)* 2017; 315-328.
261. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2191-2205.
262. Doat S, Samson S, Fagot-Campagna A et al. Estimation of breast, prostate, and colorectal cancer incidence using a French administrative database (general sample of health insurance beneficiaries). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016; 64: 145-152.
263. Broggio J, Bannister N. Cancer survival in England - Office for National Statistics. In. Office of National Statistics, 2016.
264. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)). Research Data (1973-2015). In National Cancer Institute (ed). National Cancer Institute 2018.
265. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW et al. Breast cancer treatment guidelines in older

women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 783-791.

266. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3580-3587.

267. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 5797-5801.

268. Angarita FA, Elmi M, Zhang Y, Look Hong NJ. Patient-reported factors influencing the treatment decision-making process of older women with non-metastatic breast cancer: a systematic review of qualitative evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 545-564.

**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LODIPrénom : Massimo

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 01/03/2019