



# Sommaire

<b>Sommaire</b> .....	<b>1</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>RAPPEL ANATOMIQUE</b> .....	<b>10</b>
I.    DEFINITION .....	11
II.   DEVELOPPEMENT .....	11
A.  Organogénèse .....	11
B.  Morphogénèse.....	12
III.  LIMITES .....	12
IV.   ARCHITECTURE .....	13
V.   STRUCTURE HISTOLOGIQUE .....	14
VI.   VARIATIONS AVEC LE CYCLE MENSTRUEL.....	15
VII.  MOYENS DE FIXATION DU SEIN : .....	16
VIII. VASCULARISATION DU SEIN .....	17
A.  Artérielle .....	17
B.  Veineuse .....	18
C.  Lymphatique .....	18
IX.   INNERVATION .....	20
<b>HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN</b> .....	<b>21</b>
I.    INITIATION TUMORALE .....	22
II.   ÉTAPES DE LA PROGRESSION TUMORALE .....	25
A.  États précancéreux .....	25
B.  Voie lente et voie rapide de la cancérogenèse des cancers du sein .....	26
III.  AGENTS DE LA PROMOTION TUMORALE .....	27
A.  L'Etat hormonal .....	27
a.  L'œstrogène .....	27
b.  La progestérone .....	30

B. Contraception hormonale .....	31
C. Influence de la nutrition .....	33
IV.  INVASION DE L'ORGANISME .....	34
A. Relation entre volume tumoral et pouvoir métastatique .....	36
B. Cascade métastatique .....	36
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>40</b>
I.  MATERIELS .....	41
A. Type d'étude .....	41
1. Critères d'inclusions .....	41
2. Critères d'exclusions .....	41
B. METHODES .....	41
1. Sources de données .....	41
2. Paramètres étudiés .....	41
3. Exploitation des données .....	42
<b>RESULTATS .....</b>	<b>43</b>
I.  Epidémiologie .....	44
1. Fréquence .....	44
2. Age .....	45
3. Antécédent gynéco-obstétricaux .....	45
3.1. Ménarches .....	45
3.2. Parité .....	46
3.3. Age de la première grossesse.....	46
3.4. La prise d'hormones .....	47
3.5. L'âge de la ménopause .....	48
3.6. Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne ou maligne.	48
3.7. Antécédents familiaux de cancer .....	49
3.8. Autres FDR :.....	49

II. Aspects cliniques et radiologiques .....	50
1. Délai de consultation .....	50
2. Simultanéité du diagnostic .....	50
3. Motif de consultation /Circonstances de découvertes .....	51
4. Présentation clinique .....	51
5. Le stade TNM des lésions clinique.....	52
6. Localisation tumorale .....	53
III. Présentation radiologique .....	54
1. Taille tumorale .....	54
2. Types de lésions radiologique.....	54
3. Les classifications BI RABS de l'ACR :.....	55
IV. Histologie pré opératoire .....	57
1. la technique utilisée.....	57
2. Le type histologique retrouvé pour chaque sein était.....	58
V. Traitement neoadjuvant .....	59
VI. Traitement chirurgical .....	60
VII. Histologie post-opératoire.....	62
1. Taille tumorale .....	64
2. Le caractère uni ou multifocal .....	64
3. Type histologique retrouvé .....	64
4. Le grade histologique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) .....	67
5. Les récepteurs hormonaux .....	67
6. La surexpression du gène HER 2 .....	68
7. L'envahissement ganglionnaire axillaire .....	68
VIII. Traitement adjuvant .....	69
IX. Suivi .....	70
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>71</b>

---

I. Définition .....	72
II. Physiopathologie .....	72
III. Données épidémiologiques .....	73
IV. Données cliniques .....	77
V. Données radiologiques .....	78
VI. Prise en charge .....	80
VII. Pronostic .....	88
VIII. Survie .....	89
IX. Conclusion .....	90
X. Contributions de notre étude.....	91
<b>RESUMES.....</b>	<b>92</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>98</b>

## Liste des abréviations

<b>ATCD</b>	: Antécédents.
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle.
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique.
<b>LH</b>	: Hormone lutéale.
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de santé.
<b>RR</b>	: Risque Relatif. TDM : Tomodensitométrie.
<b>TDM TAP</b>	: Tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne.
<b>THS</b>	: Traitement hormonal substitutif.
<b>CBSB</b>	: cancers du sein bilatéraux synchrones
<b>CSBM</b>	: cancers du sein bilatéraux métachrones
<b>PAM</b>	: plaque aréolomamelonnaire
<b>ATI</b>	: artère thoracique interne
<b>ACR</b>	: American College of Radiology
<b>SBR</b>	: Scarff–Bloom–Richardson
<b>UTDL</b>	: unité terminale ductolobulaire

# **INTRODUCTION**



Les cancers du sein bilatéral synchrone sont définis par le diagnostic simultané de cancer du sein de façon bilatérale, bien que d'autres auteurs aient défini un délai allant de 1 mois à 6 mois (2–13). Cette entité n'est pas exceptionnelle, son incidence varie entre 1.5 et 3.2% (1), et touche de façon préférentielle les femmes jeunes.

La généralisation du dépistage systématique du cancer du sein, qui reste individuel et non organisée au Maroc par mammographie et les progrès de l'imagerie mammaire ont augmenté la prévalence des CSBS par la détection des lésions infra-cliniques.

La physiopathologie de cette entité est discutée. S'agit-il de deux événements successifs d'une même tumeur primitive d'origine monoclonale ou bien faut-il considérer la deuxième tumeur comme une tumeur primitive indépendante? Les caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques de chacune des deux tumeurs pourraient nous permettre de comprendre la physiopathologie du CSBS. Ils sont actuellement plus considérés comme une transformation maligne multiple dans un environnement biologique et hormonal particulier.

La prise en charge thérapeutique des CSBS est largement discutée et elle est variable selon les auteurs. Le geste chirurgical local est souvent radical (mastectomie) au détriment du traitement conservateur. De plus, les techniques d'évaluation de l'envahissement ganglionnaire axillaire sont en pleine évolution.

L'objectif de cette étude est de :

- définir les facteurs de risque du CSBS par l'étude des caractéristiques de notre population.
- détailler les principaux tableaux diagnostiques et l'apport du dépistage radiologique.
- déterminer la prise en charge thérapeutique chirurgicale
- mieux comprendre la physiopathologie de cette entité particulière par l'étude

comparative des caractéristiques histologiques des deux tumeurs.

- étudier l'évolution dans le temps des patientes afin de savoir les caractéristiques pronostiques du CSBS.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 978 cas de cancers de sein pris en charge au service de gynéco obstétrique II CHU Hassan II Fès entre janvier 2012 et décembre 2017, parmi lesquels nous avons recensé 11 cas des cancers du sein bilatéraux synchrones.

# RAPPEL ANATOMIQUE

## **I. DEFINITION :**

La glande mammaire chez la femme est une glande lactifère annexée à la paroi antérieure du thorax, elle se développe à la puberté puis elle subit une involution à la ménopause, ce tissu glandulaire existe aussi chez l'homme et chez l'enfant mais de façon réduite.

Ils tiennent chez la femme un rôle plastique important, ils sont riches en neurorécepteurs et en récepteurs hormonaux

## **II. DEVELOPPEMENT :**

### **A. Organogénèse :**

Le sein est d'origine ectodermique, excepté son stroma et ses vaisseaux qui dérivent du mésenchyme.

Au cours de la 4<sup>ème</sup> semaine, apparaît, de chaque côté du corps, un épaissement épidermique, " la crête mammaire" qui s'étend entre la racine des bourgeons des membres.

Au cours de la 5<sup>ème</sup> semaine, la partie caudale de la crête mammaire disparaît et la partie crâniale se réduit en un amas épithéliale épaissi, " le bourgeon mammaire primaire". Du fait de la croissance rapide de la région dorsale il s'en suit une transposition ventrale des bourgeons mammaires primaires

Au cours de la 10<sup>ème</sup> semaine, chaque bourgeon mammaire primaire, présente en surface, à son sommet, une dépression, " la fossette mammaire", ébauche de l'aréole. En profondeur, la plaque germinale prolifère dans le tissu conjonctif sous-jacent, sous forme de cordons épithéliaux qui se ramifient, s'allongent et se creusent durant la grossesse pour constituer les conduits lactifères.

Au cours du 8<sup>ème</sup> mois, les conduits lactifères poursuivant leur croissance,

atteignent le tissu sous-cutané qui est dissocié en deux plan, superficiel ou pré-mammaire, et profond ou rétro-mammaire (14).

## **B. Morphogénèse :**

La mammogénèse est liée à l'action des hormones ovariennes, mais aussi de la prolactine, des hormones de croissance, corticoïdes, thyroïdienne et parathyroïdienne.

Les œstrogènes favorisent la croissance des conduits lactifères et la pigmentation du mamelon et de l'aréole.

A la naissance, les seins ne mesurent que 8 à 10 mm de diamètre, et ce n'est qu'à partir de 9 ans que l'on constate une surélévation du mamelon, suivie de l'élargissement de l'aréole. Vers 13 ans, le bombement de l'air mammaire devient plus net et s'accompagne très vite d'une pigmentation de l'aréole ; le sein est alors piriforme. Vers l'âge de 18 ans, le sein prend la forme sphérique puis celle de l'adulte (14).

## **III. LIMITES :**

La glande mammaire est située en avant du muscle grand pectoral. Sa base s'étend du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal, et transversalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure. Ces limites sont cependant variables d'un sujet à l'autre.

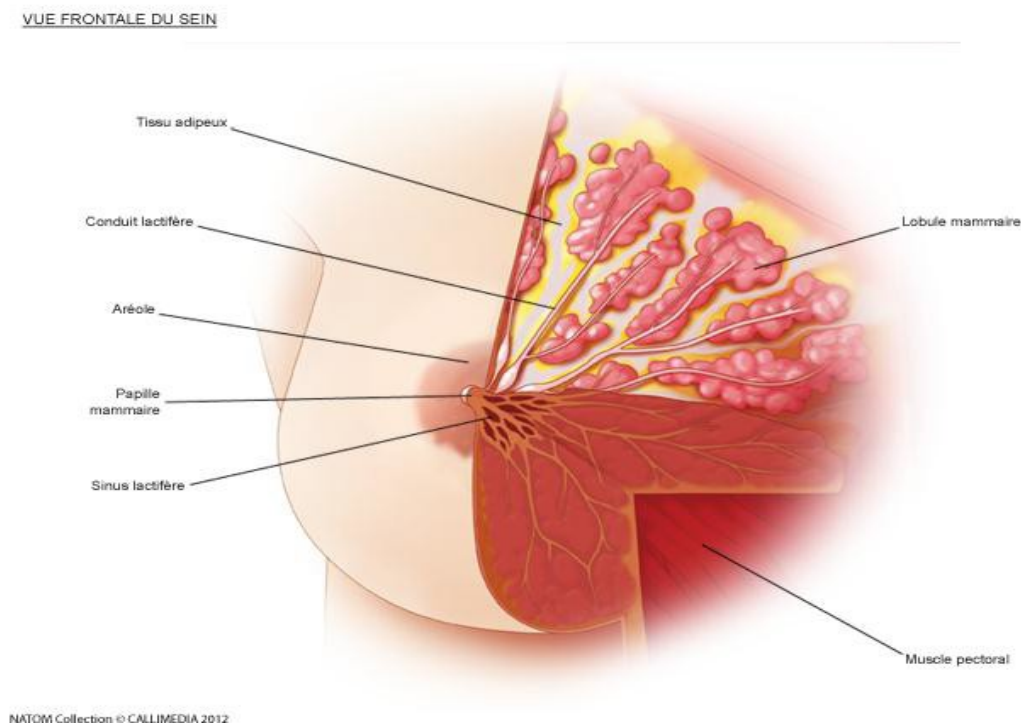
Elle comporte à son sommet la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (14).

#### **IV. ARCHITECTURE :**

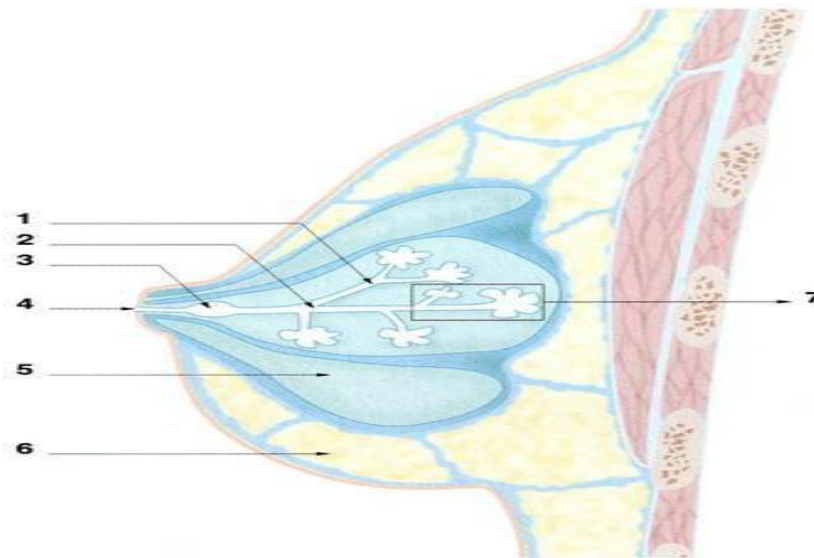
Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier.

Le sein adulte comporte dix à 20 lobes ou segments mal définis et non identifiables macroscopiquement.

Chaque lobe est drainé par un galactophore principal s'ouvrant au mamelon par un pore individuel. Après une dilatation à contours sinueux appelée sinus lactifère, il se ramifie en branches plus étroites pour aboutir au niveau distal à des unités terminales ductolobulaires (UTDL). L'UTDL inclut les canalicules extralobulaires, intralobulaires et terminaux ou acini (15)



**Figure 1 : vu frontale du sein (15)**



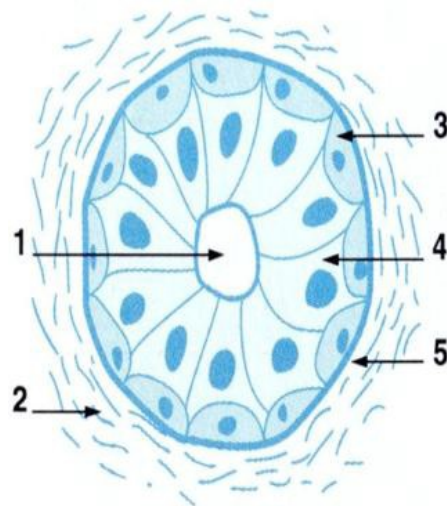
**figure 2 : Architecture du sein normal (15)**

1. Galactophore secondaire ; 2. Galactophore principal ; 3. Sinus lactifère ; 4. Pore ;  
5. Lobe ; 6. Tissu graisseux ; 7. Unité terminale ductolobulaire.

## **V. STRUCTURE HISTOLOGIQUE**

Les canaux ont 2 couches cellulaires, l'une interne en bordure de la lumière, constituée de cellules épithéliales, l'autre externe constituée de cellules myoépithéliales.

Ces deux couches sont entourées d'une membrane basale. Quelques faits particuliers sont à noter selon le siège du canal. Le pore d'ouverture du canal au niveau du mamelon est tapissé par un épithélium malpighien. L'extension de cet épithélium dans le sinus lactifère est considérée comme pathologique (« métaplasie malpighienne du sinus lactifère») et responsable d'obstruction et d'infection secondaire. La couche de cellules myoépithéliales est continue dans les gros canaux, discontinue et raréfiée dans les petits. Le tissu élastique péri-canaire est plus abondant en post ménopause et autour des gros canaux. Il ne pénètre pas dans les lobules (15).



**Figure 3 : Structure histologique d'un canal galactophorique (15)**

1.Lumière ; 2. Stroma ; 3. Cellule myoépithéliale ; 4. Cellule épithéliale ; 5. Membrane basale.

Le stroma interlobulaire contient du collagène dense tandis que le stromalobulaire dit « palléal » est lâche, plus cellulaire et sensible aux stimuli hormonaux. Il contient des fibres musculaires lisses au niveau du mamelon.

La plaque aréolomamelonnaire est revêtue d'un épithélium malpighien très pigmenté. Le derme sous jacent contient des annexes pilosébacées et des glandes apocrines dont l'ouverture à la peau constitue de petites élévations, les tubercules de Montgomery (15)

## **VI. VARIATIONS AVEC LE CYCLE MENSTRUEL**

Les modifications histologiques liées aux phases du cycle ne sont pas aussi constantes et uniformes que dans l'endomètre.

En phase proliférative, les acini ont des lumières fermées, des mitoses, des cellules myoépithéliales invisibles et un stroma lobulaire dense.

En phase sécrétoire, les acini ont des lumières ouvertes contenant un matériel sécrétoire, des cellules myoépithéliales claires très apparentes, un stroma lâche avec quelques cellules mononuclées (15)



## **VII. MOYENS DE FIXATION DU SEIN :**

Les moyens de fixité du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet.

La glande mammaire, développé dans le pannicule adipeux, est encapsulé par des fascias pré et rétro-mammaires, dédoublement du fascia superficiel du thorax

Les moyens sont donc, la peau mammaire qui est uni au fascia pré-mammaire par des tractus fibreux anciennement appelé "crêtes de Duret" et le ligament suspenseur de Cooper constitué de plusieurs septums qui unissent les fascias pré et rétro-mammaire (14).

## VIII. VASCULARISATION DU SEIN :

### A. Artérielle :

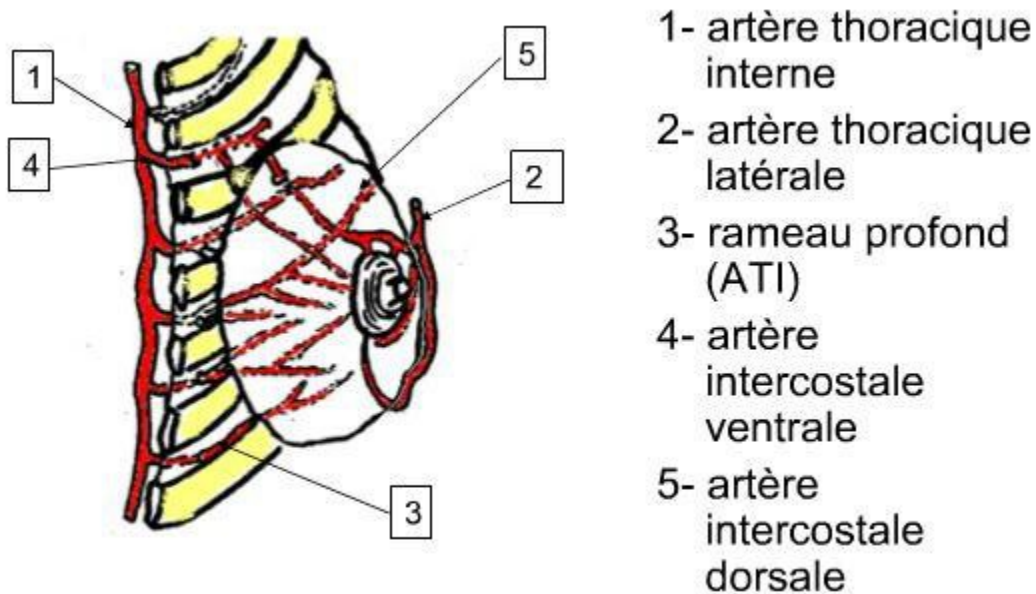


Figure 5 : vascularisation artérielle du sein (15)

Elle provient de trois troncs artériels :

- *L'artère thoracique interne*, artère principale issue de la subclavière aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- *L'artère axillaire* vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.
- *Les artères intercostales* se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- *Des rameaux profonds* qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-

acineux.

- *Des rameaux superficiels ou cutanés* très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux :

- La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie (15).

## B. Veineuse :

Le réseau veineux assure un drainage :

- Médian vers les veines thoraciques internes
- Latéral vers la veine axillaire
- Postérieur vers les veines intercostales

Le réseau superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible.

Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes (15).

## C. Lymphatique :

Il existe un double réseau :

- Le plexus superficiel ou dermique
- Le plexus profond ou sous dermique. Ce réseau communique avec celui des territoires voisins.

Il y a deux types de collecteurs :

- Les collecteurs principaux se dirigent vers les ganglions axillaires
- Les collecteurs accessoires se dirigent vers les voies sus claviculaires, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.

Le réseau lymphatique glandulaire

Il existe un réseau superficiel et un réseau profond anastomosés. Ils se drainent vers deux types de collecteurs : certains suivent les galactophores se jettent dans le

plexus sous aréolaire et d'autres quittent la glande par sa périphérie. Les collecteurs se drainent vers les noeuds axillaires et noeuds mammaires internes (15)

Les ganglions axillaires

Il existe 5 groupes : inférieur, mammaire externe, scapulaire, central, sous claviculaire, 10 à 40 ganglions. Ils forment une masse continue.

## CURAGE AXILLAIRE

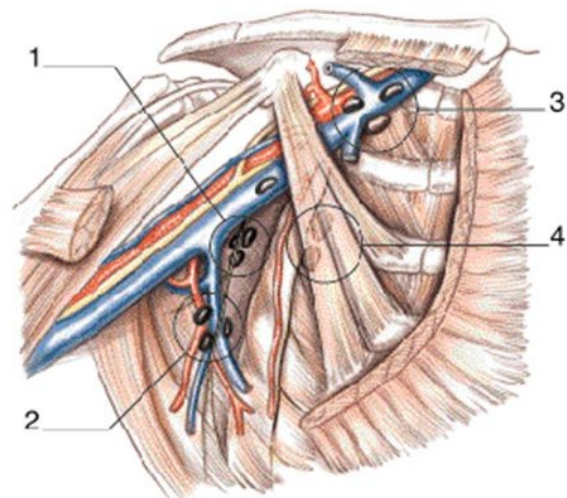
### *Les groupes ganglionnaires*

**Etage I de Berg:** en dessous du muscle petit pectoral

**Etage II de Berg:** sous le muscle petit pectoral

**Etage III de Berg:** au dessus du muscle petit pectoral

1. Groupe central
2. Groupe scapulaire
3. Groupe sous-claviculaire
4. Groupe mammaire externe
5. Groupe de la veine axillaire



D'après Salmon, J. Chir, Edition Masson

Figure 6 : les groupes ganglionnaires du sein (15)

## **IX. INNERVATION**

Deux groupes de nerfs :

- Nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux
- Nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande

Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles.

L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité (15).

# HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN

Il est classique de distinguer dans la genèse d'un cancer, le premier événement qui est l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de progression et d'invasion.

## **I. INITIATION TUMORALE :**

Berenblum a montré, en 1951, que la cancérogenèse comporte au moins deux étapes : l'initiation et la promotion. La phase dite d'initiation peut être provoquée par l'application sur la peau d'un rongeur d'un agent chimique mutagène, par exemple le DMBA (diméthyl benzanthracène). Ces modifications du génome n'ont pas de conséquence détectable et peuvent rester inapparentes jusqu'au décès de l'animal, sauf si l'on provoque une promotion par un nouvel agent, capable, soit de stimuler la prolifération cellulaire, soit de causer une désorganisation tissulaire. Berenblum avait utilisé dans ce but les esters de phorbol, qui ne sont pas génotoxiques, mais agissent en altérant les communications intercellulaires (16). Ces expériences ont montré que la promotion est efficace quel que soit le délai après l'application du DMBA, même s'il est très long. Le délai application DMBA- apparition des cancers est très variable, alors que le délai entre l'application des esters de phorbol et l'émergence du cancer est constante. Les données cliniques confirment cette évolution par étapes pour tous les cancers situés sur des tissus où l'on peut suivre l'évolution des lésions précancéreuses : la peau, la muqueuse buccale et les voies aérodigestives supérieures, le col utérin, la muqueuse colique ou gastrique, etc. Dans tous ces cas, les cancers se développent sur des lésions préalables (kératose, polype, etc.), mais seule une très faible proportion des lésions précancéreuses donne naissance à un cancer et la plupart de celles-ci régressent spontanément (par exemple, les lésions cutanées néoplasiques des épithéliums quand elles ne sont plus exposées au soleil). La régression de petits foyers cancéreux chez l'homme a pu être prouvée par les études randomisées du dépistage des neuroblastomes (17-18). Celles-ci ont montré que ce dépistage,

et le traitement des petites lésions qu'il rendait possible, ne réduit pas l'incidence de cancers cliniques. C'est donc que ces petits cancers régressent spontanément.

Sous l'effet d'un facteur cancérigène, il se produit la transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou la délétion d'un gène suppresseur de tumeur.

La cause première du cancer du sein qui serait l'agent de l'initiation tumorale est toujours inconnue.

Si la cancérogenèse animale n'est pas reproductible chez l'homme, les études épidémiologiques ont confirmé le rôle des agents physiques et les facteurs de prédisposition génétiques.

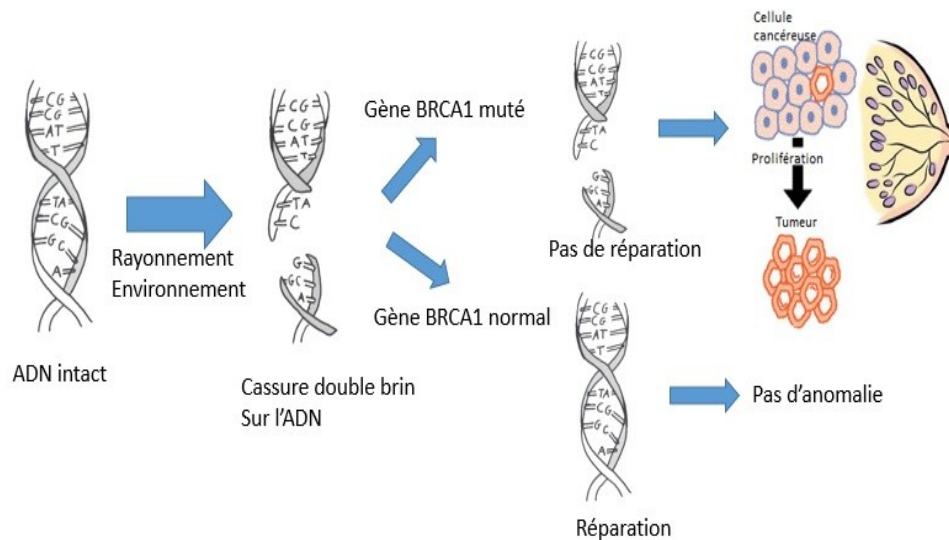
Chez l'homme, le rôle des radiations ionisantes a été établi par les observations des populations soumises à l'explosion de la bombe atomique au Japon et chez les patientes ayant eu des radioscopies itératives dans la surveillance des tuberculoses pulmonaires ou du suivi des scoliose vertébrales.

Les radiations sont surtout néfastes dans l'enfance et l'adolescence.

Le rôle des rayons X a été évoqué dans la survenue du cancer du sein controlatéral à une irradiation thérapeutique pour un premier cancer du sein ou pour une maladie de Hodgkin.

La prédisposition génétique a permis d'identifier les formes familiales des cancers du sein.





**Figure 7 : Etapes d'initiation tumorale (14)**

Les cancers héréditaires représentent un pourcentage d'environ 5 à 10% de l'ensemble. Trois syndromes principaux ont été identifiés, de même que les gènes de prédisposition. La transmission se fait alors selon un mode autosomique dominant (risque proche de 50 %) et une pénétration incomplète (5 à 10 %). Lorsque l'agrégation familiale est suffisante et un gène retrouvé, le risque de développer un cancer du sein est majeur, il survient à un âge jeune et tend à devenir bilatéral.

Quand un gène de prédisposition héréditaire est décelé, le risque d'avoir un cancer mammaire pour les femmes de la famille a été estimé à 80 %, alors qu'il est de 8 à 10% pour les cancers sporadiques.

## II. ÉTAPES DE LA PROGRESSION TUMORALE :

Le clone de cellules initiées acquiert, par des mutations génétiques successives, les caractères des cellules cancéreuses.

La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux.

Les agents de la promotion tumorale déterminent le rythme de la progression. Des périodes de latence, voire de dormance, sont possibles. Par exemple, des autopsies effectuées au Danemark, chez des femmes jeunes décédées (14).

Accidentellement, ont montré que 20 % d'entre elles présentaient soit des lésions précancéreuses, soit des cancers latents

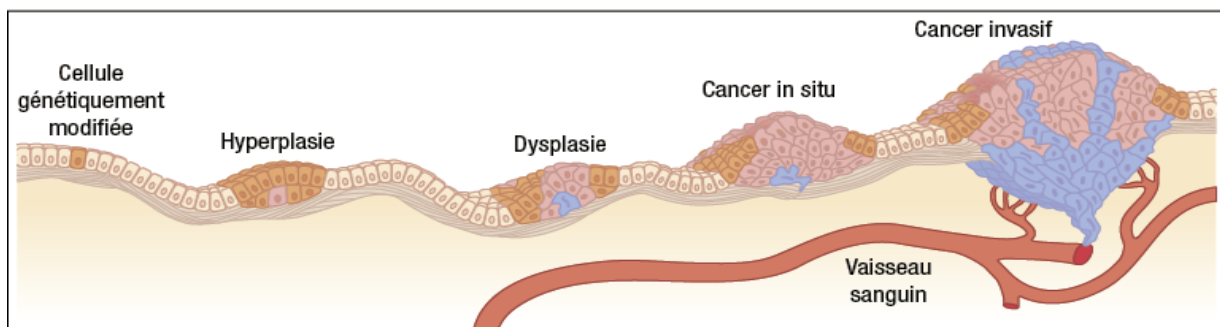


Figure 8 – étapes de la tumorigénèse

### A. États précancéreux :

Parallèlement, des lésions bénignes ont été décrites qui constituent les étapes successives conduisant au cancer invasif.

Les états précancéreux sont identifiables par l'étude microscopique de biopsies chirurgicales du sein et ont permis d'individualiser, parmi les mastopathies, les états précurseurs des cancers du sein :

- l'hyperplasie simple ou augmentation du nombre d'assises cellulaires ; l'hyperplasie atypique où, à l'augmentation du nombre d'assises, s'ajoutent des anomalies cytologiques ;
- le cancer in situ, de type canalaire ou lobulaire, dans lequel les cellules ont acquis les caractères morphologiques de la malignité et constituent une prolifération anarchique respectant la membrane basale ;
- le cancer micro-invasif et invasif sont les étapes ultimes où la tumeur a perforé la membrane basale et infiltre le chorion sousjacent ; le franchissement de la membrane basale est une étape essentielle car elle permet à la tumeur de créer une néovascularisation et aux cellules de pénétrer les espaces vasculaires et lymphatiques à l'origine de la dissémination cancéreuse (14).

## **B. Voie lente et voie rapide de la cancérogenèse des cancers du sein :**

L'étude de pièces opératoires de mastectomies a révélé la fréquence des lésions précancéreuses dans l'environnement des cancers du sein. On observe des lésions d'hyperplasie atypique et de cancer in situ dans 50 à 80 % des cas. Cette association renforce l'idée que ces lésions sont pré malignes.

Il s'agirait d'une voie lente de la cancérisation dans laquelle les cellules acquièrent des altérations successives et passent d'une étape à l'autre. La voie lente correspond au cancer hormonodépendant et bien différencié.

Une seconde voie, dite rapide, ne comporterait pas de précurseur et correspondrait au cancer invasif, moins souvent hormonodépendant et de pronostic péjoratif (14).

### **III. AGENTS DE LA PROMOTION TUMORALE :**

Les recherches épidémiologiques et biologiques tentent d'identifier les facteurs qui président aux premières étapes du développement des cancers. Par contre l'étiologie du cancer du sein reste inconnue.

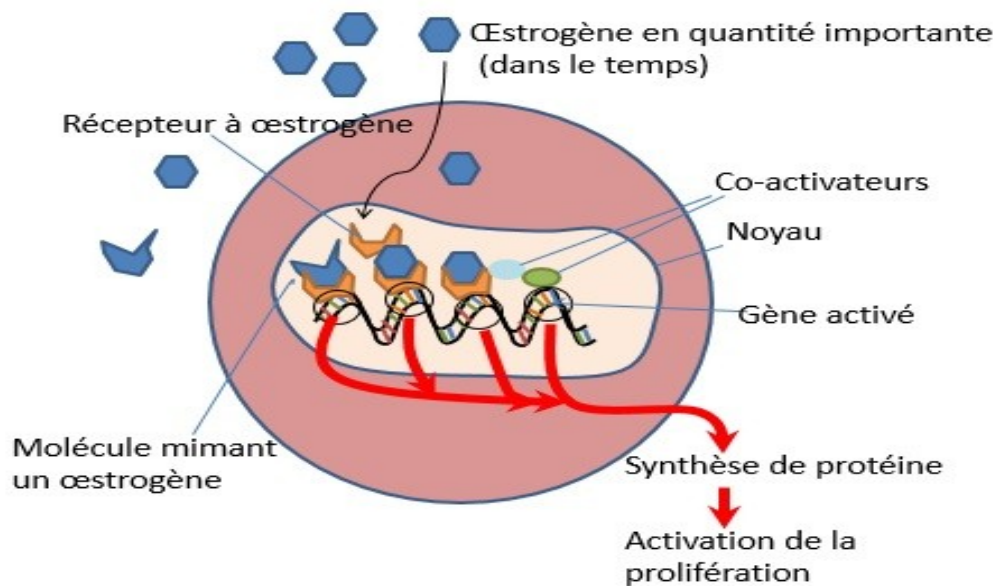
Il n'y a pas un facteur cancérigène principal, mais la coopération de plusieurs cocarcinogènes (14).

#### **A. L'Etat hormonal :**

##### **a. L'oestrogène**

L'agent principal est le taux d'oestrogènes circulants. Les oestrogènes ont un pouvoir mutagène pour l'épithélium normal du sein. Ils stimulent la prolifération des cellules des canalicules et favorisent l'apparition de kystes.

Les enquêtes épidémiologiques ont montré que plus la puberté est précoce et plus la ménopause est tardive, plus le risque de cancer est grand. Cette durée d'exposition à la sécrétion des oestrogènes ou fenêtre oestrogénique montre le rôle de la durée d'exposition de la glande mammaire. Ainsi, une ovariectomie effectuée avant 40 ans réduit de moitié la fréquence des cancers du sein. Ainsi s'explique également le rôle de l'âge au premier enfant.



**Figure 9. Rôle de l'œstrogène dans la prolifération cellulaire (14).**

Tous les autres facteurs étant constants, le risque d'avoir un cancer du sein est deux fois plus grand si l'âge de la naissance du premier enfant est postérieur à 35 ans.

La fréquence des mastopathies dans la période préménopausique s'explique par l'hyperœstrogénie relative de cette période de la vie féminine. Le déséquilibre entre les œstrogènes et la progestérone est dû à la fréquence des cycles anovulatoires et au déficit sécrétoire de progestérone.

Les mastopathies atypiques constituent un précurseur des cancers du sein, mais on ne sait pas si les œstrogènes agissent en tant que facteur initiateur ou agent de la promotion tumorale.

Concernant les œstrogènes, les approches intégrées sont en totale cohérence avec les études moléculaires et cellulaires. Le transfert, depuis les recherches fondamentales jusqu'à la prise en charge des malades, a été complet et constitue un succès, grâce à l'endocrinologie fondamentale. Il a abouti à l'utilisation, en pratique médicale courante, du dosage des récepteurs hormonaux dans la tumeur, puis à l'utilisation de l'antiœstrogène tamoxifène comme premier exemple d'une thérapie ciblée d'un cancer sur une protéine, le récepteur des œstrogènes (RE) intervenant dans

sa pathogénie. On connaissait déjà, il y a plus de 20 ans, l'importance des estrogènes dans la progression des cancers du sein, à la suite de la démonstration du fait que ces hormones stimulaient directement et spécifiquement la croissance de lignées humaines de cancer du sein et que les antiestrogènes inhibaient cette croissance, si toutefois ces cellules exprimaient les RE (19). Les biologistes moléculaires ont permis de disséquer les divers domaines fonctionnels des RE (20), les chimistes et physiciens ont précisé les modifications de la structure dans l'espace du domaine de liaison d'un ligand, selon que celui-ci est agoniste ou antagoniste (21–22). Les mécanismes d'action des hormones stéroïdes sur l'initiation de la transcription de certains gènes et l'ouverture de la chromatine sont compris dans leur grande ligne grâce à la recherche fondamentale. La nature des gènes endogènes responsables du contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'invasion tumorale est plus difficile à préciser et leur liste continue à croître. Les études sur lignées de cancer du sein ont permis de comprendre les effets *in vivo* des estrogènes chez les femmes ménopausées sur des cellules mammaires âgées ayant subi les premières mutations ou ayant même déjà développé des micro-cancers ou des cancers *in situ*. Le mécanisme de l'effet mitogène directe des estrogènes a été précisé sur les diverses lignées de cancer du sein RE positives généralement établies à partir de métastases pleurales (22–23). C'est ainsi que plusieurs protéines mitogènes ont été décrites, qu'elles soient sécrétées (facteurs de croissance, protéases telle que la cathepsine D) ou intracellulaires (c-myc, c-fos, cycline D1 et cycline E). Ces protéines relaient les estrogènes comme facteurs mitogènes autocrines (après leur sécrétion) ou intracrines (sans être sécrétés) (24–25). Ces dernières années, l'extrême complexité de ces régulations s'est accentuée du fait de la multiplication des partenaires interagissant avec un récepteur et de leur combinaison. Citons la découverte d'un deuxième récepteur, le RE  $\beta$  (26), le nombre croissant de comodulateurs (plus de 15 activateurs

et répresseurs différents) qui, couplés à des activités enzymatiques, permettent de comprendre les modifications de la chromatine, induites différemment par les estrogènes ou leur antagonistes. Le schéma s'est complété avec les interférences transcriptionnelles des récepteurs hormonaux sur d'autres facteurs transcriptionnels (AP1, sp1, etc.) et l'étroite interrelation entre la voie des récepteurs nucléaires et la voie membranaire des facteurs de croissance et des cytokines stimulant une cascade de phosphorylation. Le tout aboutit à une accélération de la transition G1 → S du cycle cellulaire, via les cyclines et leurs kinases, et explique en partie les mécanismes de contrôle de la division des cellules cancéreuses en culture. De même, en clinique, les indications des antiestrogènes se sont précisées, d'autres molécules que le tamoxifène, telles que les antiestrogènes purs, le raloxifène, agissant également sur les RE, ou les antiaromatases, inhibant la synthèse d'estrogènes à partir des androgènes surrénaliens, permettent d'affiner les traitements (27). Ainsi l'effet promoteur de tumeur des estrogènes lié à leur activité mitogène et l'efficacité des antiestrogènes et anti-aromatases dans le traitement des cancers du sein RE positifs sont confirmés et compris dans leurs grandes lignes.

#### **b. La progestérone**

L'étude de l'effet des progestatifs sur les lignées de cancer du sein en culture n'a pas permis de comprendre leur effet globalement néfaste sur le sein au cours des traitements substitutifs prolongés de la ménopause, où ils sont nécessaires pour s'opposer au fort effet mitogène des estrogènes sur l'endomètre. Les études américaines WHI (28), britanniques du Million Women Study et de la cohorte française des femmes de la MGEN ont clairement démontré le risque supérieur observé avec les progestatifs par rapport aux estrogènes seuls chez les femmes hystérectomisées (28–29). Dans ce cas, ce sont les observations faites en situation réelle chez les femmes qui réorientent les recherches fondamentales, afin de comprendre les mécanismes de

ces effets délétères sur des modèles moins simplistes que les lignées cellulaires. En effet, la progestérone ne stimule pas directement la prolifération des cellules mammaires cancéreuses in vitro, mais, de par son activité anti-œstrogénique, est plutôt antiproliférative. Les difficultés s'expliquent en partie par la grande variété des progestatifs utilisés, lesquels peuvent interagir et agir, non seulement sur les récepteurs de la progestérone, mais aussi, en fonction de leur structure, sur les récepteurs des glucocorticoïdes et des androgènes. Cependant, l'étude des lignées a permis de décrire plusieurs protéines induites via les RP telles que l'acide gras synthase (30), le récepteur de l'EGF, le VEGF retrouvés in vivo chez les femmes dans les lésions précancéreuses et les cancers et qui pourraient expliquer l'effet délétère des progestatifs in vivo. De plus, le RU486, un antagoniste de la progestérone, inhibe la croissance des cancers du sein en culture via les RP, ce qui a conduit à proposer les anti-progestatifs comme thérapie ciblée complémentaire des anti-œstrogènes pour les cancers du sein exprimant les RP.

## **B. Contraception hormonale :**

La pilule œstro-progestative a fait l'objet de nombreuses études et le rôle de la pilule en tant que facteur de risque est largement controversé. Une revue générale de 54 études épidémiologiques montrent (mémoire) un risque relatif (RR) de 1,24 pour les utilisatrices courantes. Pour les femmes qui ont pris des contraceptifs, le RR varie en fonction du temps passé après son utilisation (14).

Le risque de cancer du sein ne paraît pas augmenté pour celles qui ont arrêté depuis plus de 10 ans.

L'effet des œstrogènes paraît important dans la carcinogenèse mammaire mais non déterminant à lui seul.

Ils agissent davantage dans la promotion tumorale qu'en tant qu'agent initiateur (14).



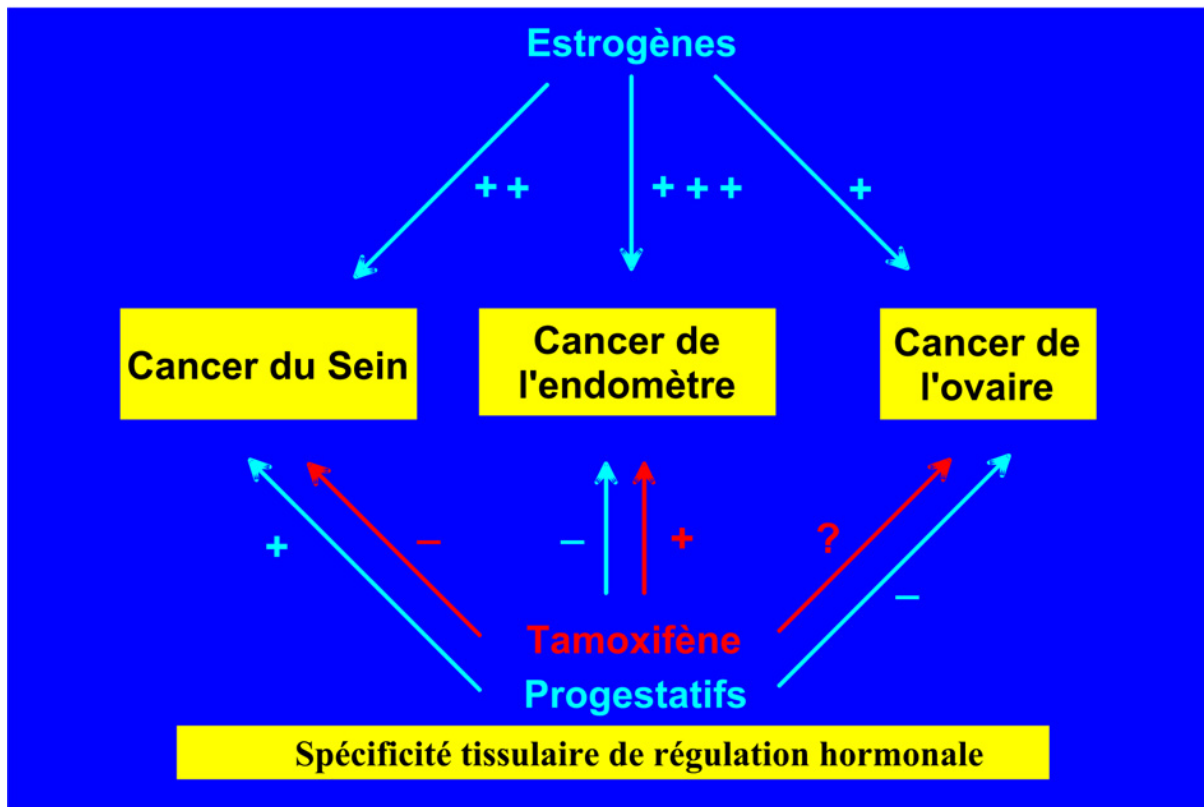


Figure 10 . Effet variable des hormones ovariennes et de leurs antagonistes selon le tissu d'origine des cancers chez la femme. Les mécanismes de la spécificité tissulaire de régulation hormonale ne sont pas élucidés. On évoque la balance entre divers co-modulateurs et différentes formes de récepteurs hormonaux, qui transmettent l'effet des hormones sur la croissance de ces cancers (14).

### **C. Influence de la nutrition :**

Une alimentation riche en calories et la surcharge pondérale expliquent la prédominance des cancers du sein dans les pays occidentaux les plus développés. De nombreuses études suggèrent l'accroissement de la fréquence des cancers chez les femmes dont l'alimentation est riche en matière grasse d'origine animale ou dont le poids est supérieur à la normale.

La fréquence des cancers du sein est quatre fois plus grande au nord de l'Europe que dans le sud et sept fois plus élevée dans les pays de l'Occident qu'en Asie (14).

Cependant, dans les pays à faible fréquence, l'incidence augmente avec les modifications des habitudes alimentaires.

Une confirmation a été apportée par l'étude des populations migrantes, en particulier celles des Japonaises qui ont migré à Hawaii ou aux États-Unis après la Deuxième Guerre mondiale. On explique le rôle de l'alimentation et de l'obésité par la richesse des cellules graisseuses en aromatases, capables de transformer les stéroïdes d'origine surrénalienne en oestrogène. Toutes les graisses n'ont pas les mêmes propriétés, notamment les graisses d'origine végétale telle que l'huile d'olive, largement utilisée dans les pays méditerranéens, ce qui peut expliquer la moindre fréquence dans ces pays (14).

#### **IV. INVASION DE L'ORGANISME :**

Le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs. Au stade in situ véritable, le risque métastatique est absent. L'invasion du chorion rend possible la dissémination métastatique.

Dans cette étape, les cellules cancéreuses créent une néo-vascularisation et sécrètent les enzymes protéolytiques ou protéases qui dégradent le stroma et rendent possible le passage de la paroi vasculaire. L'ensemble des événements complexes qui se produisent dans la dissémination cancéreuse constitue la « cascade métastatique ». La traversée de la membrane basale est la preuve que les cellules tumorales ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'extension du cancer par opposition aux tumeurs bénignes (14).

Les propriétés des cellules cancéreuses les apparentent aux cellules embryonnaires, en particulier la perte de la cohésion cellulaire, la capacité migratoire et une certaine totipotence.

La progression tumorale, en particulier l'invasion à distance et le développement des métastases, est un processus complexe résultant de l'acquisition de nouvelles propriétés par les cellules (18). Plusieurs de ces propriétés sont connues, comme la capacité angiogénique, la production de protéases et l'expression de certaines molécules d'adhésion et notre connaissance dans le domaine progresse régulièrement (20–22). Puisque ces nouvelles capacités sont nécessaires aux cellules tumorales pour qu'elles puissent engendrer des métastases, toute intervention susceptible de les altérer pourrait freiner l'évolution tumorale. On constate que les métastases des tumeurs solides ont pour cible des organes bien précis (23–24). Les bases moléculaires de cette spécificité sont encore floues. Tous les organes sont exposés aux cellules tumorales circulant dans le sang ou la lymphe. Le choix de la cible métastatique dépendra donc d'abord de la capacité des cellules circulantes à se fixer

dans un tissu, puis de leur faculté à s'adapter à leur nouvel environnement (fréquemment hostile) afin de pouvoir s'y développer. Cette seconde étape est particulièrement intéressante due à ses potentialités thérapeutiques. En effet, comme toutes les cellules, la cellule cancéreuse réagit à l'ensemble des signaux qu'elle reçoit de son environnement. Si les nouvelles conditions sont favorables, elle se développera. Si elles sont préjudiciables, elle activera un programme de réponse au stress pour résister à cette agression et, en cas d'échec, déclenchera son apoptose. En fait, les nouvelles conditions rencontrées ne sont probablement jamais optimales et l'efficacité du programme de réponse au stress conditionnera en grande partie le succès de l'implantation métastatique. Ce programme induit d'importantes modifications de l'expression de nombreux gènes (20–26) et nous avons montré que des phénomènes fondamentaux comme l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire, directement liés à la cancérogenèse, sont fortement affectés. Dans ce sens, l'étude des relations entre protéines de stress et progression tumorale représente une approche nouvelle des mécanismes de cancérogenèse.

## A. Relation entre volume tumoral et pouvoir métastatique :

Des études ont été menées sur l'animal et pour différents types de cancers expérimentaux.

On a ainsi montré qu'à partir d'une certaine taille, la proportion des animaux porteurs de métastases croît rapidement.

Il existe donc une taille critique à partir de laquelle s'effectue la dissémination. Les travaux de Koscielny et Tubiana sur 3 000 patientes ont montré qu'en moyenne la durée médiane de la phase occulte des métastases est d'environ 4 ans (14).

## B. Cascade métastatique :

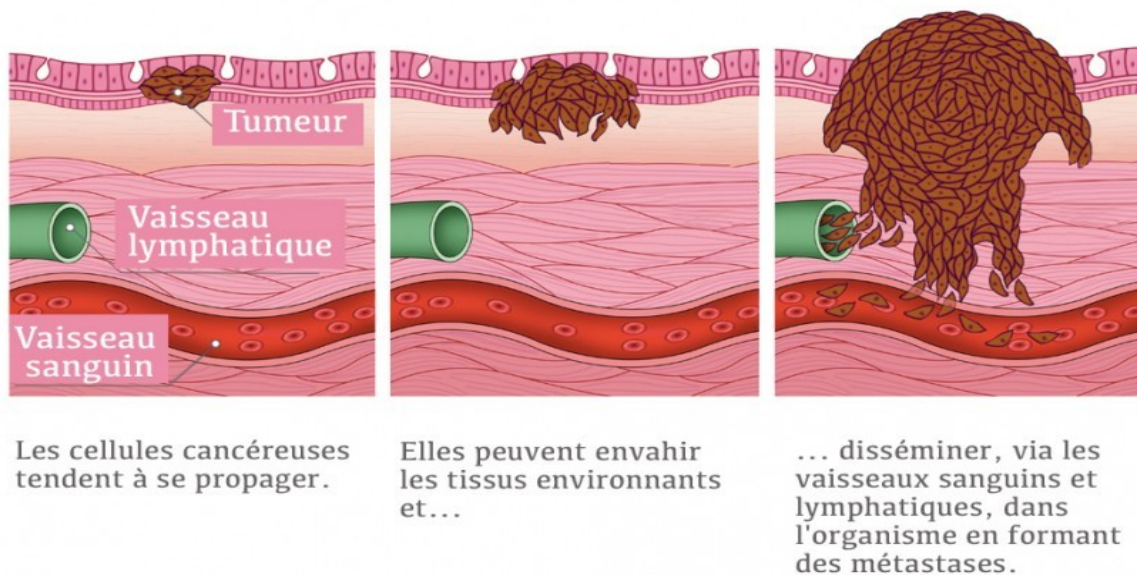


Figure 11. Dissémination vasculaire du cancer (14).

Tous les cancers du sein n'ont pas la capacité de disséminer dans l'organisme. Les métastases apparaissent au terme d'une série d'étapes comportant le détachement d'une cellule ou d'un amas cellulaire, leur passage dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, la survie de l'embolie dans le lit vasculaire, l'arrêt dans un capillaire de

l'organe cible.

À cet endroit, le processus comporte les trois étapes suivantes : l'embolie néoplasique adhère à l'endothélium vasculaire, il provoque ensuite le retrait des cellules endothéliales et, par une protéolyse locale de la paroi vasculaire, le passage des cellules tumorales à travers un orifice pratiqué dans la matrice extracellulaire. Ultérieurement, la croissance des métastases est assurée par des facteurs activant la division cellulaire et créant une néovascularisation (14).

Comme pour la tumeur primitive, ces facteurs sont sécrétés par les cellules cancéreuses (mode autocrine) ou par le stroma environnant (mode paracrine) (14).

Pour que cette cascade métastatique réussisse, les cellules cancéreuses ont acquis un phénotype adapté et capable d'assurer la survie de la cellule dans ses différentes étapes et la résistance vis-à-vis des défenses immunitaires de l'organisme. Il existe une biologie spécifique des cellules cancéreuses métastatiques qui sont riches en protéases, en fibronectine ou facteur d'adhésion et en facteurs de croissance (14).

De nombreux auteurs ont démontré la circulation de cellules cancéreuses dans le sang avant, pendant et après une intervention chirurgicale pour cancer du sein, dans 33 à 44 % des cas. De même, on a mis en évidence par des études histochimiques la présence de cellules cancéreuses incipiens dans la moelle osseuse prélevée systématiquement lors de chirurgie à visée radicale. Les mêmes auteurs ont démontré la rareté des évolutions métastatiques chez ces patientes. Weiss a développé en 1982 ce concept d'inefficacité métastatique (M) (14).

La grande partie des cellules néoplasiques circulantes n'ont pas acquis le phénotype adapté à leur survie et sont détruites. D'autres ne se développent pas.

Les autopsies de patients ayant eu un cancer du sein ont démontré l'existence de métastases dormantes pour lesquelles on évoque un équilibre entre la prolifération tumorale et l'apoptose cellulaire.

Les cellules tumorales s'évadant d'un cancer primitif ne formeront pas de métastases dans tous les tissus. Ce processus est sélectif et dépend à la fois des interactions que la cellule pourra établir avec les organes cibles et des facteurs environnementaux auxquels elle sera alors exposée [18]. En fait, l'évolution d'un cancer se déroule en plusieurs étapes : au sein de la tumeur primitive, certaines cellules seront d'abord sélectionnées sur la base de leur croissance rapide, de leur faible réponse aux signaux apoptotiques et de leur capacité à échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte. Les cellules tumorales quittent ensuite la tumeur primitive et migrent à travers l'organisme. Elles doivent alors être capables d'envahir les organes, ce qui n'est pas toujours le cas. Enfin, et c'est l'étape qui nous intéresse particulièrement, elles doivent pouvoir s'y établir pour former une métastase. Cela ne se produira que si les cellules tumorales sont capables de résister à leur nouvel environnement. En effet, le phénotype de la cellule tumorale est adapté à l'environnement d'origine, celui de l'organe dans lequel s'est formé le cancer primaire. Comme l'environnement de l'organe envahi est forcément différent de celui de l'organe d'origine, il fera subir un stress à la cellule tumorale et la capacité de résistance à ce stress conditionnera l'aptitude de la cellule à établir une métastase. La cellule va donc activer les gènes de son programme de défense pour tenter de survivre afin de s'implanter et de proliférer. Il existe d'ailleurs plusieurs exemples de surexpression de gènes de stress dans les tumeurs dont le niveau d'expression est souvent corrélé à l'agressivité tumorale. Comme p8 est une protéine de stress surexprimée dans plusieurs types de cancer [30–32], elle pourrait jouer un rôle important dans le processus métastatique en facilitant l'adaptation des cellules tumorales à de nouveaux environnements. Des études menées indépendamment par une autre équipe ont montré que la protéine Com1 (34), qui est identique à p8, est impliquée dans le développement de métastases de cancer du sein. Ces résultats

suggèrent que l'expression de Com1/p8 contrôle des fonctions cellulaires indispensables à la progression tumorale et au développement de métastases. Nous avons souhaité étudier cette hypothèse. Pour réaliser ce programme, il était nécessaire de disposer d'une lignée de souris dont le gène p8 était spécifiquement inactivé. Le pouvoir tumorigène des fibroblastes p8<sup>+/+</sup> et p8<sup>-/-</sup> a été comparé en mesurant leur capacité à former des colonies en gel d'agar et à former des tumeurs après injection chez la souris immunodéprimée nude (35). En gel d'agar, les fibroblastes p8<sup>+/+</sup> transformés ont formé un grand nombre de colonies, comme prévu. En revanche, les fibroblastes p8<sup>-/-</sup> transformés n'en ont formé aucune, se comportant comme les fibroblastes p8<sup>+/+</sup> non transformés. L'ensemble de ces résultats suggère fortement que l'expression de p8 est indispensable à la formation des tumeurs. Le mécanisme par lequel p8 permet la progression tumorale est encore partiellement inconnu. Son expression est associée aux situations de stress cellulaire. Nous considérons que les fibroblastes transformés p8<sup>-/-</sup> sont incapables de former des tumeurs car ils ne résistent pas au stress environnemental. Les données cliniques disponibles vont dans ce sens, puisqu'il existe une corrélation entre le niveau d'expression de p8 dans les cancers du sein (34-35) et son agressivité. Par ailleurs, p8 est fortement exprimée dans les métastases. D'autres études sont nécessaires pour démontrer que les cellules incapables de gérer un stress sont également incapables de former des métastases mais, si cela s'avère exact, de nouvelles stratégies thérapeutiques du cancer, fort prometteuses, en découleront. Dans ce contexte, p8 pourrait se positionner comme un nouveau gène cible dont l'inhibition pourrait empêcher la formation de métastases.



# **MATERIELS ET METHODES**

## **I. MATERIELS**

### **A. Type d'étude :**

Notre étude est une analyse descriptive rétrospective ayant porté sur 11 patientes présentant un CSBS prises en charge au sein du service de gynécologie obstétrique II du CHU HASSAN II de Fes, durant une période totale de 5ans allant du 1er Janvier 2012 au 30 Décembre 2017.

#### **1. Critères d'inclusions :**

Nous avons inclus les patientes, qui dans la période suscitée ,ont présenté une tumeur maligne des deux seins diagnostiquées simultanément ou dans un délai maximale de 6 mois après le diagnostic de la première tumeur.

#### **2. Critères d'exclusions :**

Les patientes dont la survenue du cancer controlatéral était contemporaine d'une récurrence homolatérale d'un cancer plus anciens ont été exclues ;

Les patientes présentant un cancer du sein bilatéral métachrone défini par un intervalle diagnostic entre les deux tumeurs supérieur à 6 mois, ont été également exclues.

### **B. METHODES**

#### **1. Sources de données :**

Nos principales sources de données étaient les dossiers d'hospitalisation, les comptes rendus opératoires ainsi que les fiches de réunion de concertation pluridisciplinaires.

#### **2. Paramètres étudiés :**

Les paramètres étudiés ont été les suivants : la fréquence, l'âge au diagnostic, la parité, la ménarche, la ménopause, la prise ou non de contraceptif oral, l'antécédent familial du cancer du sein, la localisation de la tumeur, le stade clinique TNM, le type

histologique, le grade histologique SBR, les récepteurs hormonaux, le Her2 et l'index de prolifération Ki-67.

Nous avons également étudié la prise en charge thérapeutique des patientes et qui inclue l'administration d'une chimiothérapie néo adjuvante, le geste chirurgical réalisé (tumorectomie, mastectomie, geste axillaire), les traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) ainsi que l'évolution des patientes.

### **3. Exploitation des données**

Toutes les données enregistrées ont été introduites dans une base de données sur support informatique (Microsoft Excel).

Les variables paramétriques ont été exprimées en moyennes +/- standard accompagnées de leurs valeurs extrêmes. Les données ont été ensuite exploitées et exprimées sous forme de tableaux et figures.

# RESULTATS

## I. Epidémiologie

### 1. Fréquence :

Durant notre période d'étude, 978 cancers du sein ont été traités au service de GO II dont 11 présentant un CSBS ; soit une fréquence de 1,12%.

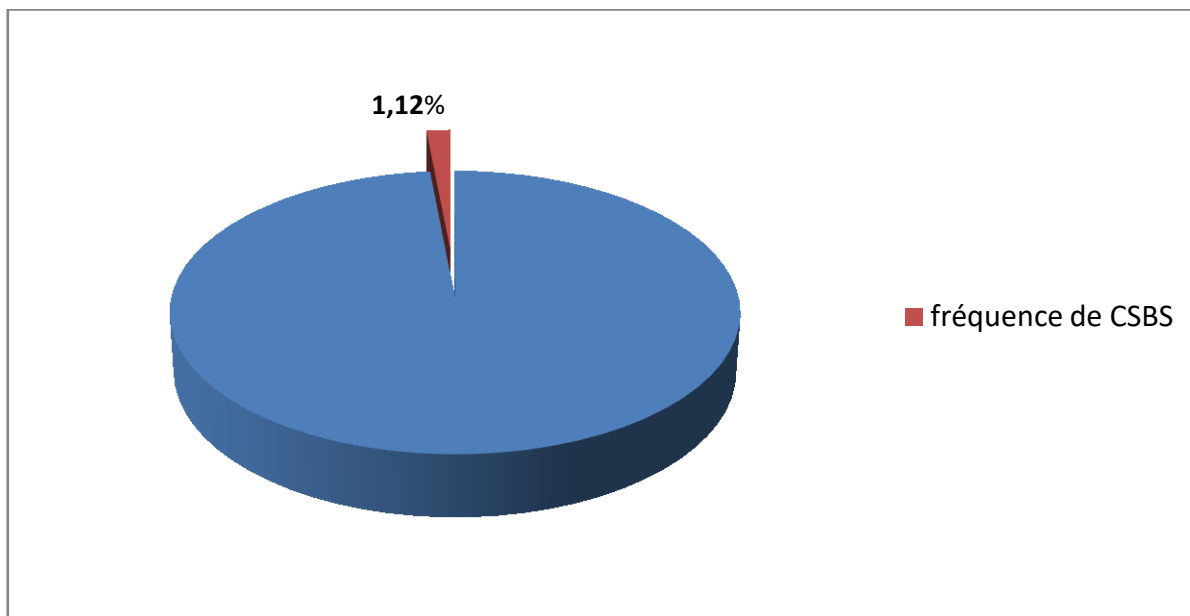


Figure 12 : fréquence du CSBS dans notre étude

## 2. Age :

L'âge moyen des patientes était de 49 ans avec des extrêmes de 25ans et 67 ans.

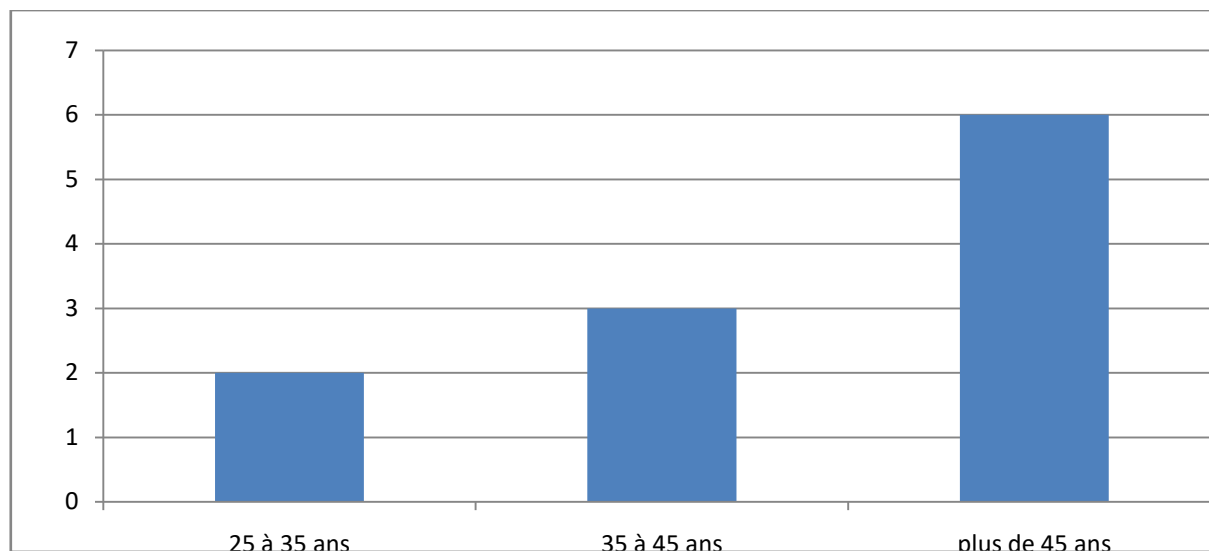


Figure 13: répartition des patientes par tranche d'âges

## 3. Antécédent gynéco-obstétricaux

### 3.1. Ménarches :

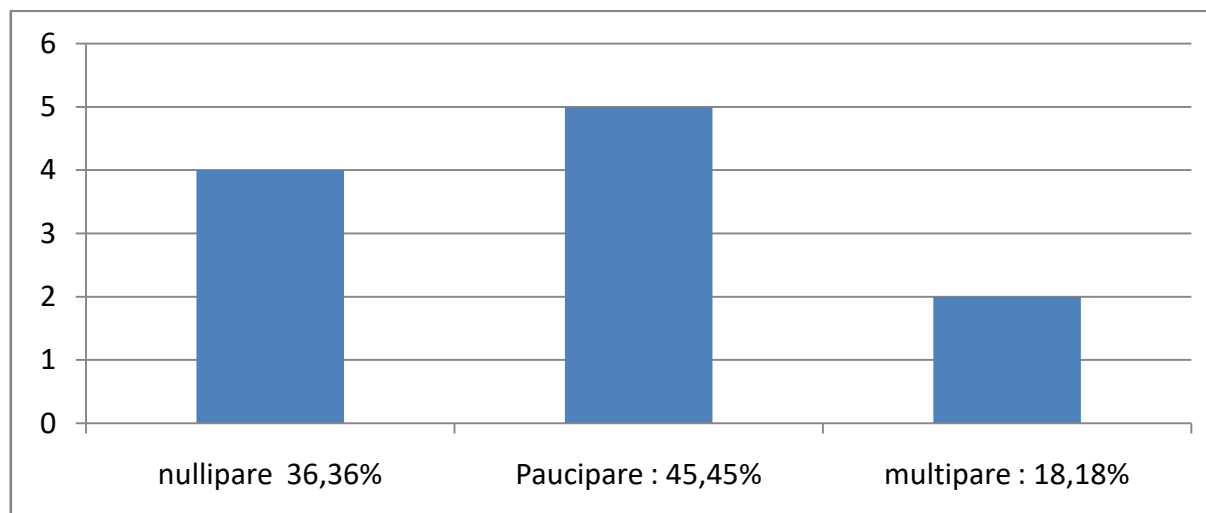
L'âge moyen lors des premières règles était de 14 ans avec un seul cas de ménarche précoce (avant 12 ans) soit 9,08% des cas.

Tableau 1. Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

Age de la ménarche	Effectif	pourcentage
< 12 ans	1	9,08%
12 - 16 ans	9	81,81%
>16 ans	1	9,08%
TOTAL	11	100%

### 3.2. Parité :

La répartition selon la parité a montré une prédominance chez les paucipares (2 à 3 accouchements) avec un pourcentage de 45,45%.



**Figure 15 : Répartition des patientes selon la parité.**

### 3.3. Age de la première grossesse

Dans notre étude, 90.9% des patientes ont eu leur première grossesse avant l'âge 35 ans, et une seule patiente avait eu une grossesse tardive (> 35 ans) soit 9.09% des cas.

**Tableau 2. Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse.**

Age de la première grossesse	Nombre de cas	Pourcentage (%) de l'ensemble de la population
≤ 35 ans	10	90.9%
>35 ans	1	9.09%
totale	11	100%

### 3.4. La prise d'hormones

La notion de contraception orale lors du diagnostic a été retrouvée chez 8 patientes à base d'oestro-progestatifs soit 72.7% des cas avec une durée d'exposition moyenne de 18 mois.

Une patiente avait été sous inducteurs de l'ovulation à deux reprises dans un contexte d'infertilité (cas de CSBS avec localisation ovarienne secondaire).

Aucune patiente ménopausée n'a reçu de traitement hormonal substitutif.

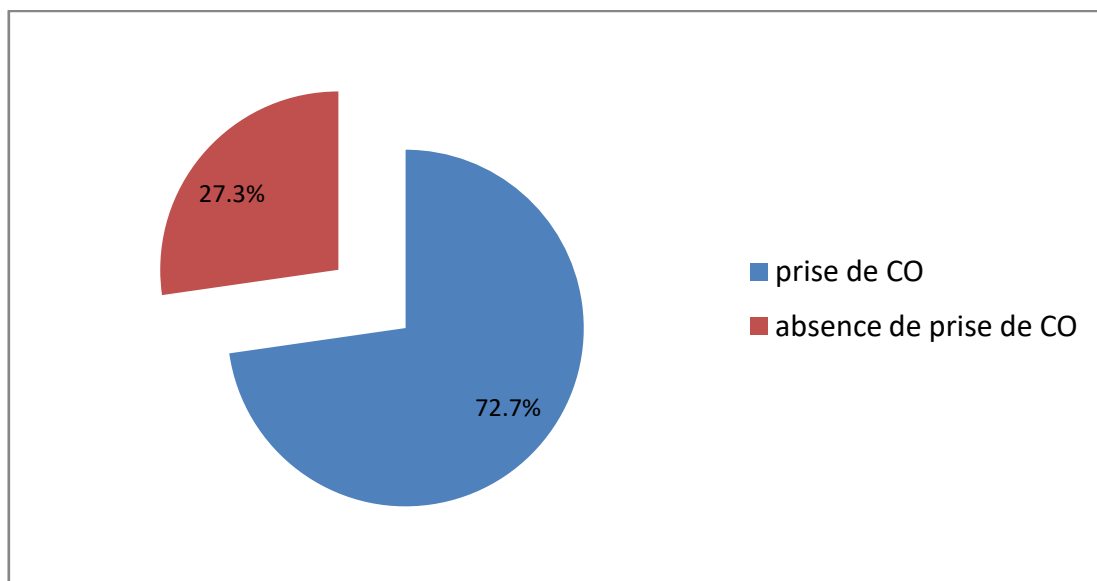


Figure 17 : Répartition des patientes selon la prise de contraception orale



### 3.5. L'âge de la ménopause

Dans notre étude, les patientes ménopausées ont présentés 63.63% des cas (7 patientes). L'âge de survenue de la ménopause été compris entre 46 ans et 55 ans, avec une moyenne de 52.1 ans et un pic de fréquence entre 51–55 ans.

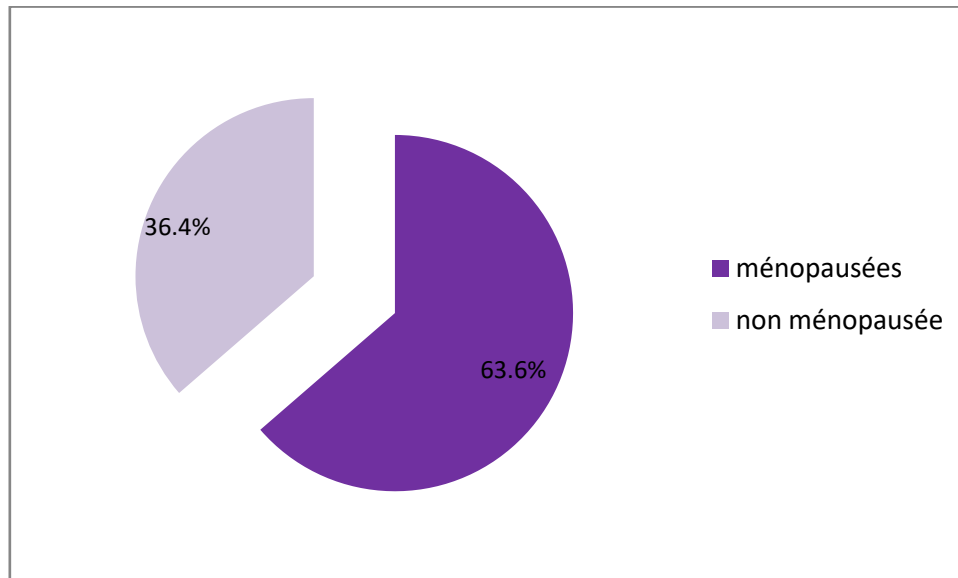


Figure 18 : Répartition des cas selon le statut ménopausique

### 3.6. Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne ou maligne.

Dans notre étude, 2 patientes avaient une mastopathie fibrokystique soit 18% cas et Aucune patiente n'avait un ATCD de pathologie mammaire maligne.

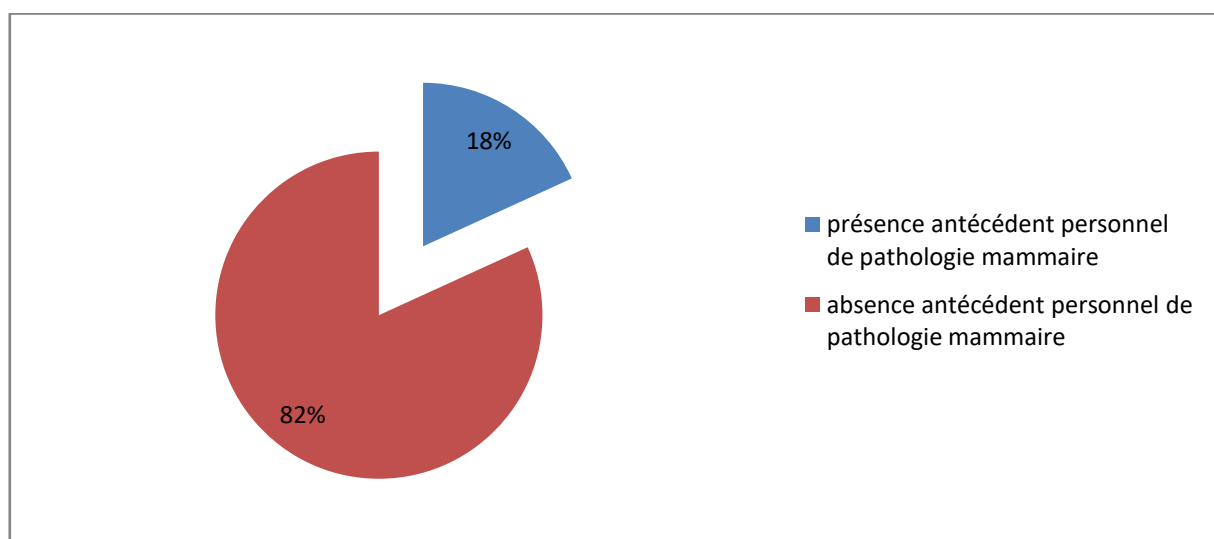


Figure 19 : Répartition des cas selon ATCD personnels de pathologie mammaire bénigne ou maligne

### 3.7. Antécédents familiaux de cancer

Dans notre étude, l'antécédent familial de cancer du sein chez un parent de premier degré a été retrouvé chez 02 patientes soit un pourcentage de 18% avec un âge de survenue précoce < 40 ans.

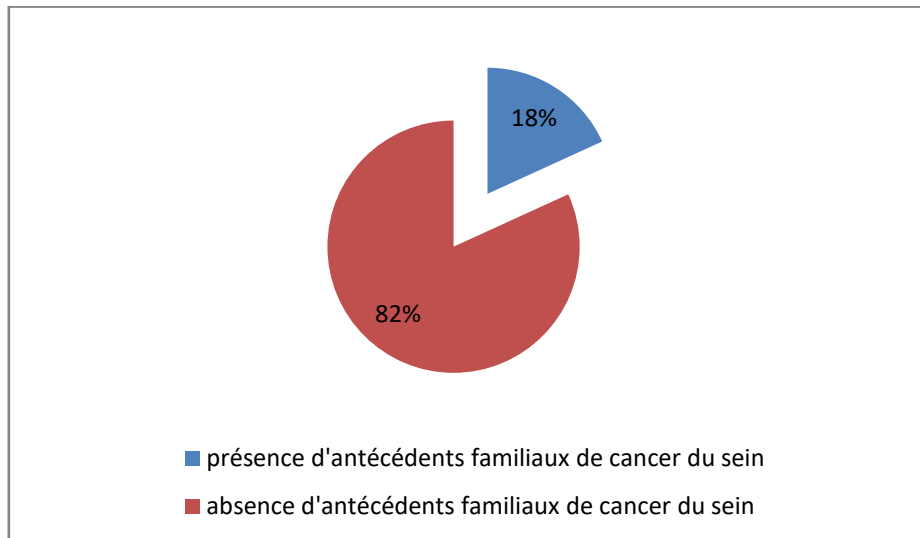


Figure 20 : Répartition selon les antécédents familiaux de cancer du sein

### 3.8. Autres FDR :

- Dans notre série la majorité des patientes étaient en surpoids dont 64% avait un IMC supérieur à 30.

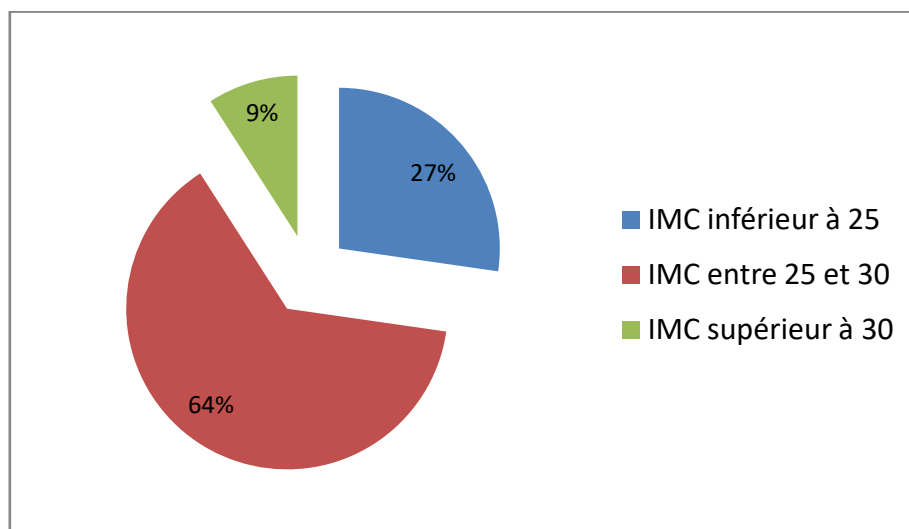


Figure 21 : Répartition des patientes selon leur IMC

- Le tabagisme et la notion d'irradiation ionisante n'ont pas été rapportés chez nos patientes.

## II. Aspects cliniques et radiologiques

### 1. Délai de consultation :

Il variait entre 6 mois et 2 ans avec une moyenne de 11 mois.

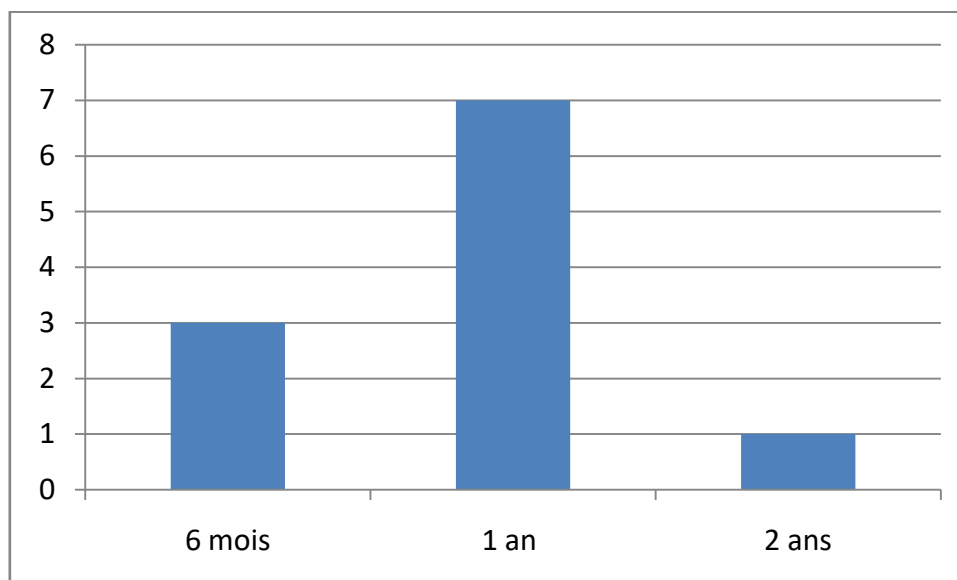


Figure 22 : répartition des patientes selon le délai de consultation

### 2. Simultanéité du diagnostic :

Tous les cancers des seins bilatéraux synchrones chez nos patientes ont été diagnostiqués simultanément.

### 3. Motif de consultation /Circonstances de découvertes :

L'autopalpation d'un nodule du sein et l'apparition des modifications cutanées étaient les principaux motifs de consultation, ce qui signe que la majorité de nos patientes ont consulté à un stade déjà avancé.

Par ailleurs, aucune de nos patientes n'a bénéficié d'un dépistage.

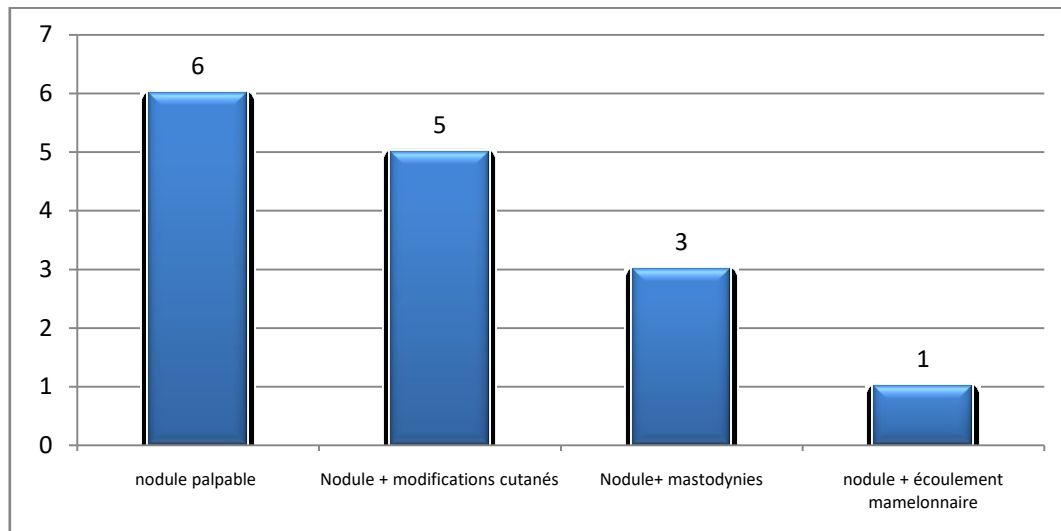


Figure 23: répartition des cas en fonction du motif de consultation.

### 4. Présentation clinique :

Lorsque le diagnostic de la tumeur index était clinique : la découverte de la tumeur controlatérale était clinique pour 45% des cas et par imagerie : mammographie/échographie dans 55%.

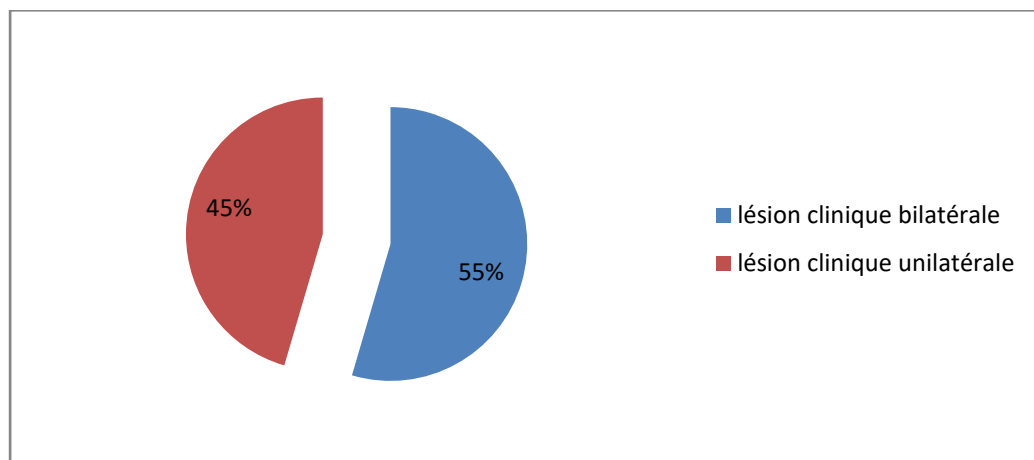


Figure 24 : répartition des cas en fonction de la présentation clinique de la lésion.

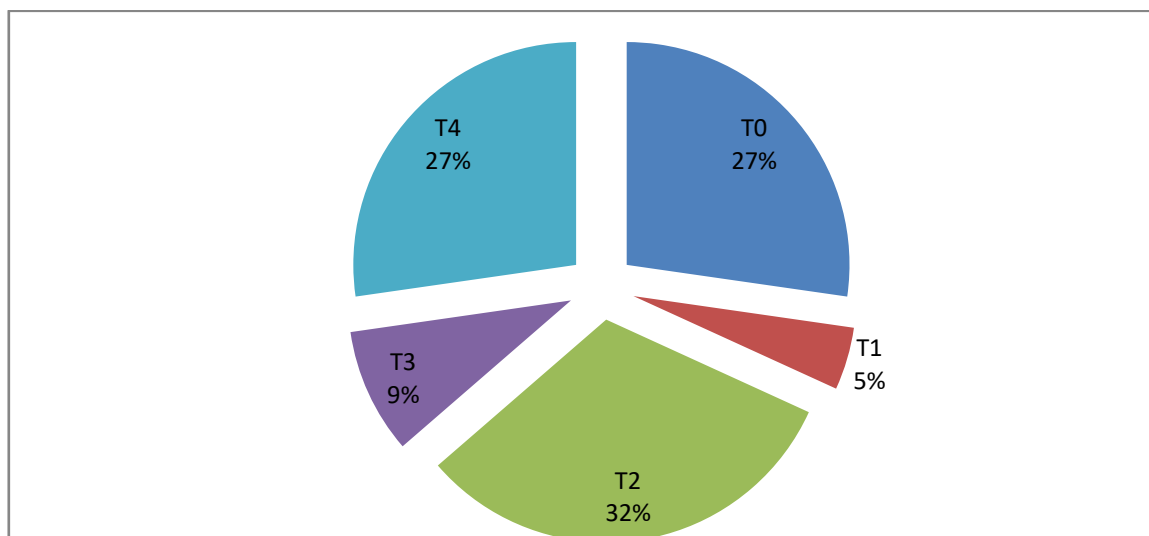
## 5. Le stade TNM des lésions clinique

**Tableau 3.La répartition en fonction du stade TNM de la tumeur du sein index et du sein controlateral.**

Stade TNM	Tumeur index	pourcentage	Tumeur controlatérale	pourcentage
T0	0	0%	6	54,5%
T1	0	0%	1	9%
T2	4	36,5%	3	27,3%
T3	2	18%	0	0%
T4	5	45,5%	1	9%

Dans notre étude, La taille moyenne de la tumeur du sein index était de 35mm (20– 70) et de 20 mm (15 – 30) pour le sein controlatéral.

- Chez 4 patientes soit dans 36,5% des cas la présentation clinique TNM était un T4 de la tumeur index avec un T0 au niveau du sein controlatéral.
- Une seule patiente avait un T4b en bilatéral.



**Figure 25 : Répartition du stade TNM pour toutes les tumeurs**

AU TOTAL, Les tumeurs étaient classées T0 dans 27% des cas , T1 dans 5%, T2 dans 32%, T3 dans 9% et T4 dans 27%. L'atteinte des ganglions était observée dans 40,9% des cas.

## 6. Localisation tumorale :

**Tableau 4. La localisation dans le sein des tumeurs observées**

Localisation de la tumeur	Sein index	Pourcentage(%)	Sein controlatéral	Pourcentage(%)
QSE	2	9%	4	18%
JQE	2	9%	4	18%
QII	1	4,5%	1	4,5%
JQS	2	9%	0	0
JQI	2	9%	1	4,5%
RETROMAMELONNAIRE	2	9%	1	4,5%

Dans 45,5% des cas, les tumeurs étaient situées en miroir, c'est à-dire dans le même quadrant dans chacun des deux seins.

Pour 54,5 % des patientes, on trouve une localisation tumorale dans le quadrant supéro-externe, dont 33 % des cas de façon bilatérale.

### **III. Présentation radiologique :**

#### **1. Taille tumorale**

La taille radiologique moyenne était de 32mm (13\_80) pour la tumeur index et de 13 mm (9–19) pour la tumeur controlatérale.

#### **2. Types de lésions radiologique**

Les types de lésions radiologiques retrouvés sont :

**Tableau 5. Répartition en fonction des types de lésions radiologiques**

Type de lésion radiologique	Sein index	Pourcentage(%)	Sein controlatéral	Pourcentage(%)
Masse tissulaire	7	63,6%	8	72,8 %
microcalcifications	0	0	3	27,3%
Masse tissulaire et microcalcifications	3	27,3%	0	0
lésion kystique avec composante tissulaire	1	9%	0	0

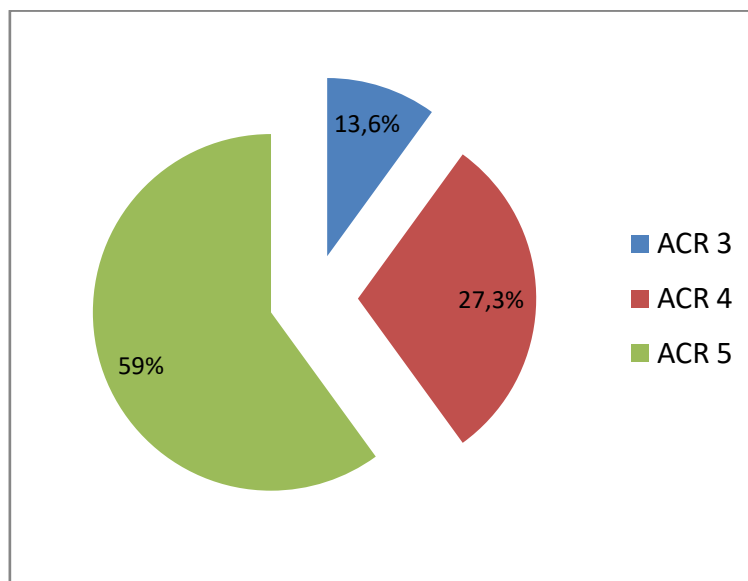
Les types de lésions radiologiques retrouvés étaient : une masse seule (68 % des anomalies radiologiques), une masse et des microcalcifications (13,6%), des microcalcifications seuls (13,6%), lésion kystique avec composante tissulaire (4,5%).

Au total, 81 % des tumeurs présentaient au moins une masse, et 27,3% au moins des microcalcifications isolées. Ainsi Il n'existe pas une différence significative de type de lésion radiologique entre les CSBS : il y a plus de masses pour la lésion index et la lésion controlatérale.

### 3. Les classifications BI RABS de l'ACR :

**Tableau 6. La répartition des lésions radiologiques en fonction de la classification BI RABS de L'ACR au niveau de chaque sein**

classification BI RABS de l'ACR	Tumeur index	pourcentage	Tumeur controlatérale	pourcentage
ACR 3	0	0	3	27,3%
ACR 4	3	27,3%	3	27,3%
ACR 5	8	72,7%	5	45,5%



**Figure 26 : la répartition totale des lésions radiologiques en fonction de la classification BI RABS de l'ACR**

- Les classifications BI RABS de l'ACR des anomalies radiologiques étaient distribuées de la façon suivante : ACR3 : 13,6 %, ACR4 : 27,3 %, ACR5 : 59 %. Ils étaient semblables entre les deux seins chez 7 patientes soit 63,6 % des cas.

La concordance du stade ACR entre les deux tumeurs était comme suit :



- ACR 5 bilatéral chez 5 patientes
- ACR 4 bilatéral chez 2 patientes
- ACR 5 au niveau de la tumeur index et ACR 3 au niveau de la tumeur controlatéral chez 2 patientes.
- ACR 4 sur la tumeur index et ACR 3 au niveau de la tumeur controlatéral chez une patiente.

Au total les classifications de BIRADS étaient semblables entre les deux seins chez 63,6% et discordantes chez 36,3%.

## IV. Histologie pré opératoire :

### 1. la technique utilisée

Tableau 7. La répartition en fonction de type de microbiopsie utilisée pour le sein index et le sein controlatéral

technique	Tumeur index	pourcentage	Tumeur controlatérale	pourcentage
Microbiopsie au trucut	10	90,9%	5	45%
Microbiopsie échoguidée	1	0,9%	3	27%

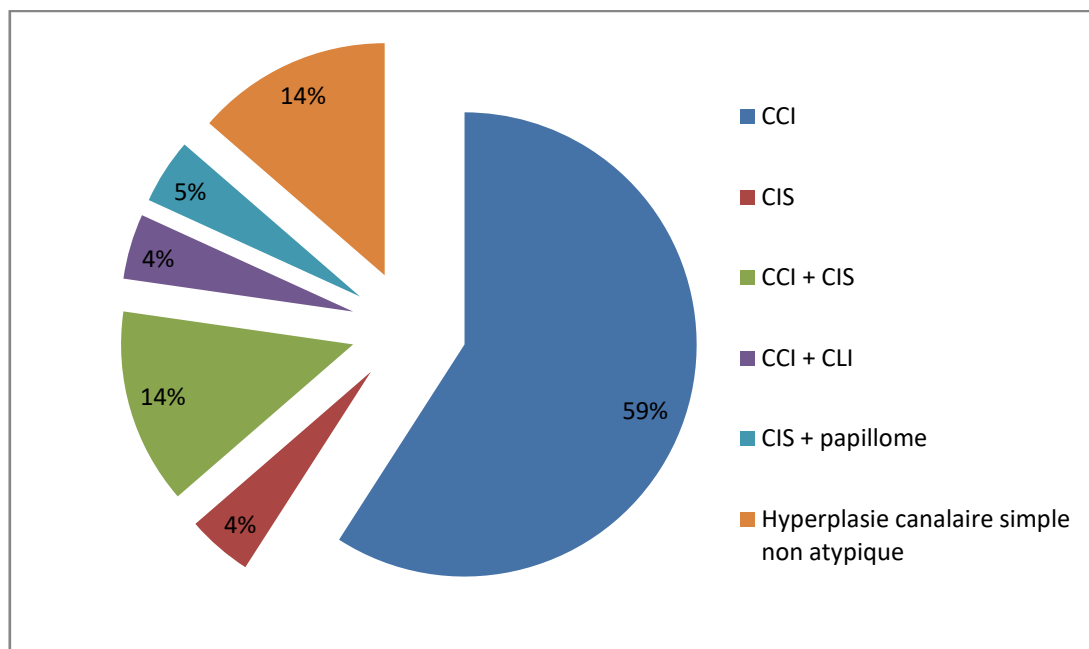
Dans notre étude les patientes ont bénéficié soit d'une microbiopsie au trucut soit d'une microbiopsie échoguidée en fonction de la taille clinique et radiologique de la lésion ainsi :

- Une microbiopsie bilatérale au trucut était réalisée chez 5 patientes pour des tumeurs palpables.
- Une microbiopsie échoguidée bilatérale chez une patiente pour des lésions difficilement palpables.
- Une microbiopsie au trucut de la tumeur index et une microbiopsie échoguidée de la tumeur controlatérale dans 2 cas.
- Une microbiopsie au trucut de la tumeur index avec un repérage du sein controlatéral dans 3 cas, vu que la tumeur était non palpable et non accessible à la microbiopsie échoguidée.

## 2. Le type histologique retrouvé pour chaque sein était

**Tableau 8. Répartition en fonction des différents types histologiques pour le sein index et sein contrelateral**

Type histologique	Tumeur index	pourcentage	Tumeur contrelatérale	pourcentage
CCI	7	63,6%	6	54,54%
CIS	1	9,09%	0	0%
CCI+CIS	2	18,18%	1	9,09%
CCI+CLI	0	0%	1	9,09%
CIS +papillome	0	0%	1	9,09%
hyperplasie canalaire simple non atypique	1	9,09%	2	18,18%



**Figure 27 : la répartition en fonction des différents types histologiques retrouvés au niveau des deux seins**

Sur le plan histologique, les microbiopsies réalisées ont objectivé :

- Pour les tumeurs index : 81,7% étaient des carcinomes canaux infiltrants (CCI) dont 2 étaient associés à du carcinome canalaire in situ (CCIS), 9.09% soit une seule patiente avait un CCIS et 9.09% avait une hyperplasie canalaire simple non atypique.
- pour les tumeurs controlatérales : 72,6% étaient des carcinomes canaux infiltrants (CCI) dont 1 était associée à du carcinome canalaire in situ (CCIS) et une était associée à carcinome lobulaire infiltrant, 18,18% avait une hyperplasie canalaire simple non atypique.
- Au total : 63,63 avaient des tumeurs de même type histologique et 36,36 % avaient des tumeurs de type histologiques différents.

L'immuno-histochimie n'a pas été faite initialement pour ne pas retarder la prise en charge.

## **V. Traitement néoadjuvant :**

Dans notre étude 5 patientes soit 45,45% des cas, ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante pour des tumeurs localement avancées dont une avait un sein inflammatoire en bilatérale.

## VI. Traitement chirurgical :

Tableau 9 : montrant le traitement chirurgical réalisé dans le CSSB de notre étude

TRAITEMENT CHIRURGICAL	Tumeur index	POURCENTAGE %	TUMEUR CONTRELETELE	POURCENTAGE %
<b>Chirurgie mammaire initiale</b>	1	9,09%	1	9,09%
Mastectomie	4	36,36%	3	27,27%
Mastectomie+curage axillaire	1	9,09%	2	18,18%
Tumorectomie+ curage axillaire				
<b>Chirurgie mammaire post chimiothérapie</b>	0			
Mastectomie post chimiothérapie	5	0%	0	0%
Patey post chimiothérapie		45,45%	5	45,45%

Dans notre étude, toutes les patientes avaient subi un geste chirurgical :

- Un patey post chimiothérapie bilatéral a été réalisé chez 5 patientes pour des seins inflammatoires.
- Un patey bilatéral initial chez 2 patientes vu la taille tumoral élevée par rapport au bonnet mammaire ce qui contre-indique un traitement conservateur.
- Un traitement conservateur bilatéral a été réalisé chez une patiente
- Un patey pour tumeur index et traitement conservateur pour le sein

controlatéral chez une patiente.

- Un patey pour la tumeur index et une mastectomie pour la tumeur controlatérale chez une patiente vu la présence uniquement de carcinome in situ associé à des lésions de papillome au niveau du sein controlatéral.
- Une mastectomie pour la tumeur index et un patey pour la tumeur controlatérale chez une patiente vu la présence uniquement de carcinome in situ au niveau du sein index et de CCI associé à du CLI au niveau du sein controlatéral.

En ce qui concerne le curage axillaire: 9 patientes ont bénéficiés d'un curage axillaire bilatéral et 2 patientes ont bénéficié d'un curage unilatéral vu la présence uniquement du carcinome in situ au niveau du sein index ou du sein controlatéral.

La technique du ganglion sentinelle n'a pas été utilisée chez nous vu la non disponibilité d'un plateau technique adaptée dans notre formation.

## VII. Histologie post-opératoire

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques histologiques des CSBS

Caractéristiques histologiques	Tumeur index	Pourcentage%	Tumeur controlatérale	Pourcentage%
<u>Type</u>	5	45,45%	6	54,54%
<u>histologique :</u>	1	9,09%	0	0%
CCI isolé	5	45,45%	3	27,27%
CIS isolé	0	0%	1	9,09%
CCI+CIS	0	0%	1	9,09%
CCI+CLI				
CIS+papillome				
<u>Caractère uni ou multifocal</u>	9	81,81%	10	90,9%
Unifocal	2	18,18%	1	9,09%
multifocal				
<u>Grade SBR</u>	1	9,09%	2	18,18%
I	4	36,36%	2	18,18%
II	5	45,45%	5	45,45%
III				
<u>Emboles vasculaires</u>	0	0%	0	0%
Présence EV	11	100%	11	100%
Absence EV				
<u>Récepteurs aux E2</u>	5	45,45%	7	63,63%
Positifs	6	54,54%	4	36,36%

négatifs				
<b>Récepteurs a la</b>	5	45,45%	7	63,63%
<b>progestérone</b>	6	54,54%	4	36,36%
Positifs				
négatifs				
<b>HER2</b>				
Positifs	3	27,27%	3	27,27%
négatifs	8	72,72%	8	72,72%
<b>Composante in</b>	7	63,63%	7	63,63%
<b>situ</b>	6	54,54%	4	36,36%
Absence				
Présence				
<b>Curage</b>				
<b>ganglionnaire</b>	8	72,72%	5	45,45%
positif	2	18,18%	5	45,45%
negatif				



## 1. Taille tumorale

La taille moyenne des tumeurs invasives était de 16,6mm pour la tumeur index et de 9,5mm pour la tumeur controlatérale

## 2. Le caractère uni ou multifocal

Des tumeurs de notre série a montré que 13,63 % d'entre elles étaient multifocales, c'est-à-dire constituées d'au moins deux foyers tumoraux distincts à l'examen anatomopathologique.

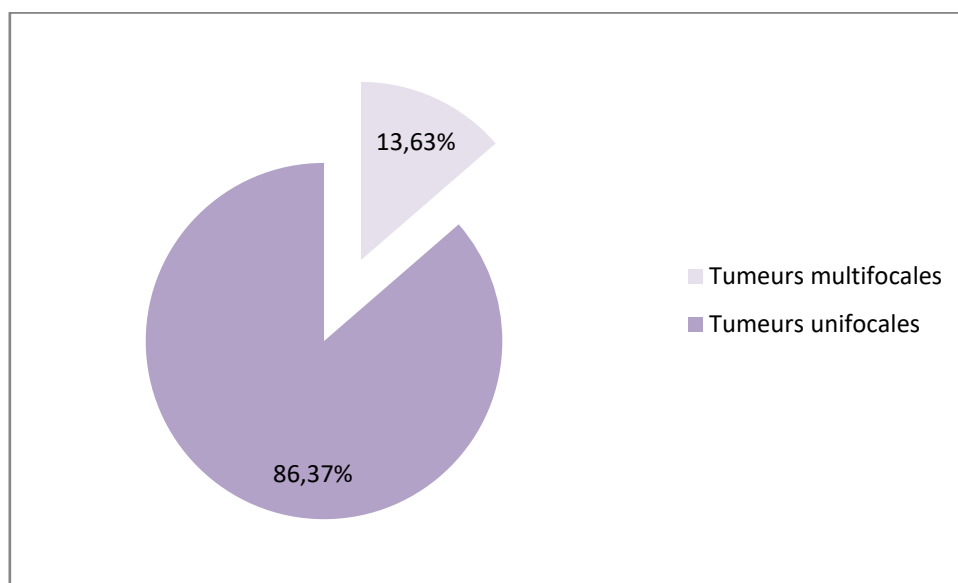
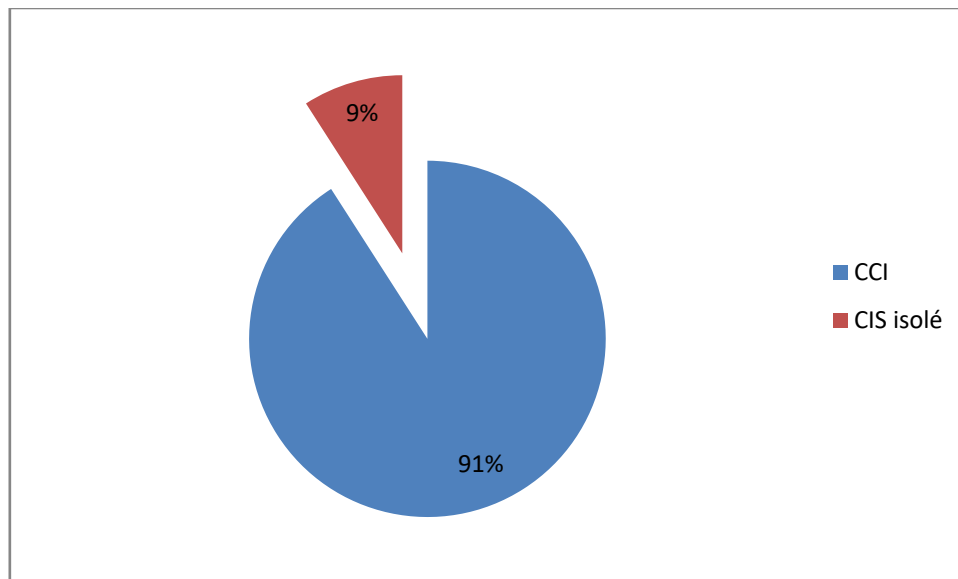


Figure 28 : répartition en fonction caractère uni ou multifocal

## 3. Type histologique retrouvé :

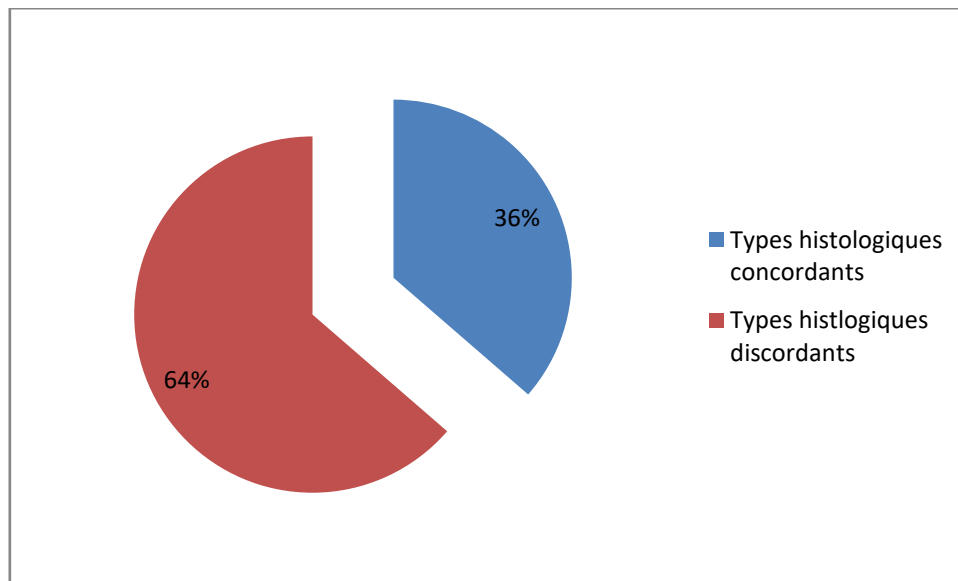
- Pour les tumeurs index : 10 patientes (90,9 %) avaient un carcinome canalaire infiltrant (CCI) dont 5 (45,45%) étaient associés à du carcinome canalaire in situ (CCIS) et Une patiente avait un carcinome in situ isolé soit 9,09%.
- Pour les tumeurs controlatérales : 10 patientes (90,9 %) avaient un carcinome canalaire infiltrant (CCI) dont 3 (27,27%) étaient associés à du carcinome canalaire in situ (CCIS) et Une associée à du carcinome lobulaire infiltrant. Une patiente avait un carcinome in situ isolé associé à des lésions de papillomes

soit 9,09%.



**Figure 29 : la répartition en fonction du type histologique selon étude anatomopathologique définitive**

**Au total** : le CCI était le plus fréquent, il a été retrouvé sur 20 pièces opératoires dont 11 pièces avaient un CCI isolé, 8 pièces avaient un CCI associé à un CIS et 1 pièce avait un CCI associé à un CLI. Le CIS a été retrouvé sur 2 pièces dont une avait des lésions de papillomes associées.

**La concordance du type histologique entre les 2 seins était comme suit :****Figure 30 : répartition en fonction de la concordance du type histologique**

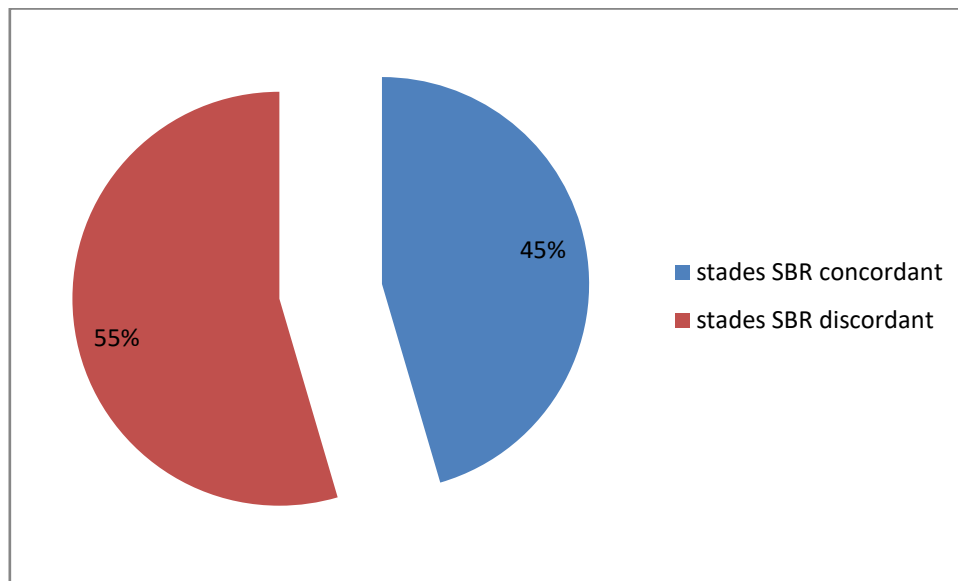
4 patientes avaient le même type histologique au niveau des deux seins dont 3 avaient un CCI en bilatéral et une patiente avait un CCI associé à un CIS en bilatéral.

5 patientes avaient un CCI en bilatéral dont 3 avaient une composante in situ au niveau du sein index et 2 au niveau du sein controlatéral

1 patiente avait un CCI associé à un CIS sur le sein index contre un CIS associé à un papillome au niveau du sein controlatéral.

1 patiente avait un CIS sur le sein index contre un CCI associé à un CLI au niveau du sein controlatéral.

#### 4. Le grade histologique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

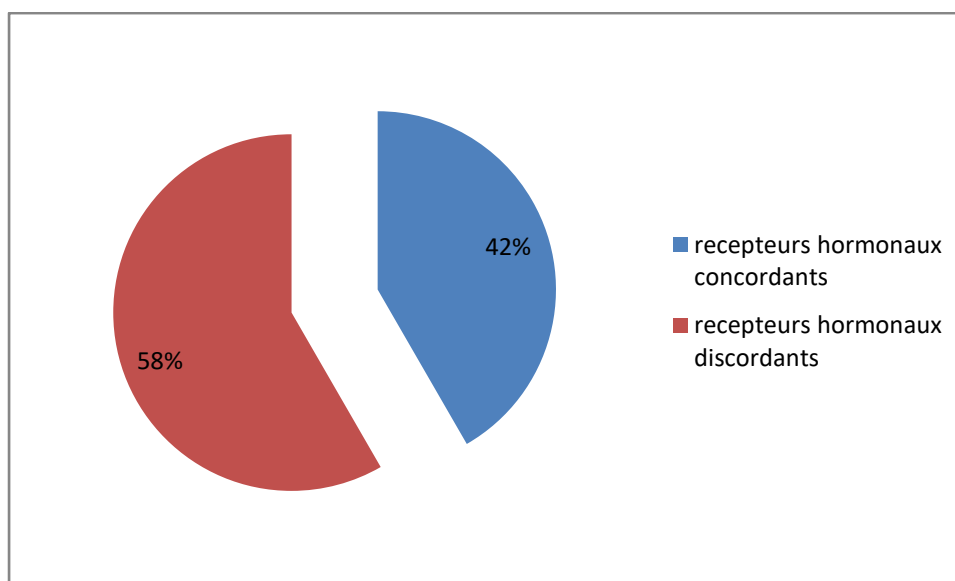


**Figure 31 : répartition en fonction de la concordance du stade SBR**

Le grade III de SBR était le plus prédominant, il a été retrouvé sur 10 pièces opératoires soit 45,45%, contre 4 de grade I soit 18,18% et 6 de grade II de SBR soit 27,27%.

La concordance entre le grade SBR était présente chez 5 patientes soit 45,45%

#### 5. Les récepteurs hormonaux :

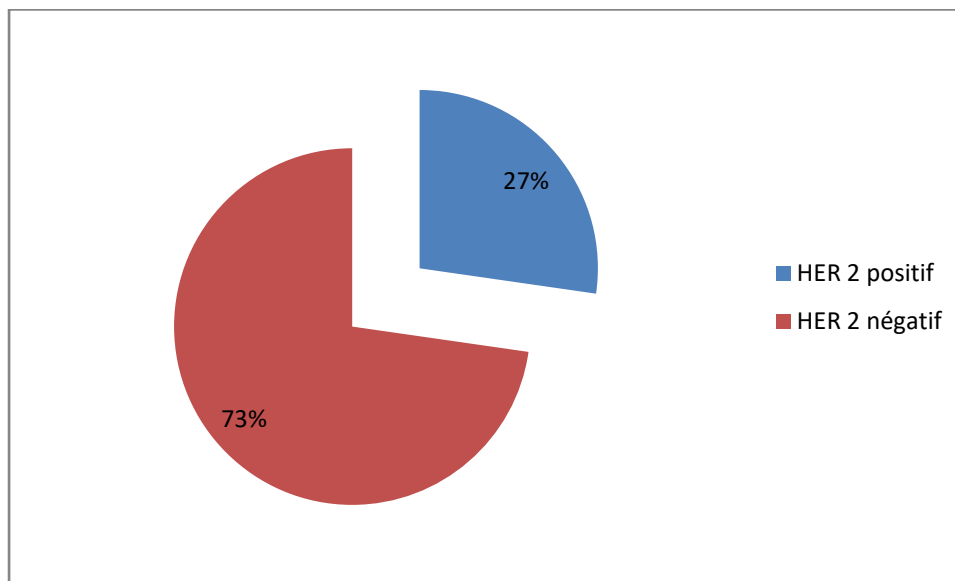


**Figure 32 : répartition en fonction de la concordance des récepteurs hormonaux**

La proportion de tumeurs exprimant les récepteurs aux œstrogènes était de 59,09% (13 pièces) avec une concordance de 45,45% (5cas) entre les deux seins.

La proportion de celles exprimant les récepteurs à la progestérone était de 59,09% (13 pièces) avec une concordance de 45,45% (5cas) entre les deux seins.

## **6. La surexpression du gène HER 2 :**



**Figure 33 : répartition en fonction de la surexpression de l'HER 2**

Dans notre étude, 3 patientes avaient un HER2 positif avec une concordance de 100%

## **7. L'envahissement ganglionnaire axillaire :**

L'envahissement ganglionnaire axillaire a été retrouvé chez 8 patientes, dont 5 avait un envahissement bilatérale (45,45%) et 3 avait un envahissement unilatéral (27,27%).

### VIII. Traitement adjuvant :

- La prise en charge de ces patientes a été prise de façon collégiale, dans une réunion de concertation pluridisciplinaire entre gynécologues, oncologues, radiothérapeute, radiologues et anatomopathologistes.
- une chimiothérapie a été indiquée chez 4 cas en respectant les dernières recommandations de l'INCA.
- Une radiothérapie dans 10 cas vu que le curage ganglionnaire positif ou un Patey post chimio ou après un traitement conservateur. 1 seul cas n'a pas bénéficié de radiothérapie n'ayant pas présenté une indication.
- Une hormonothérapie dans 7 cas chez des patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs
- 3 patientes ont bénéficié d'Herceptine présentant un statut HER2 positif.

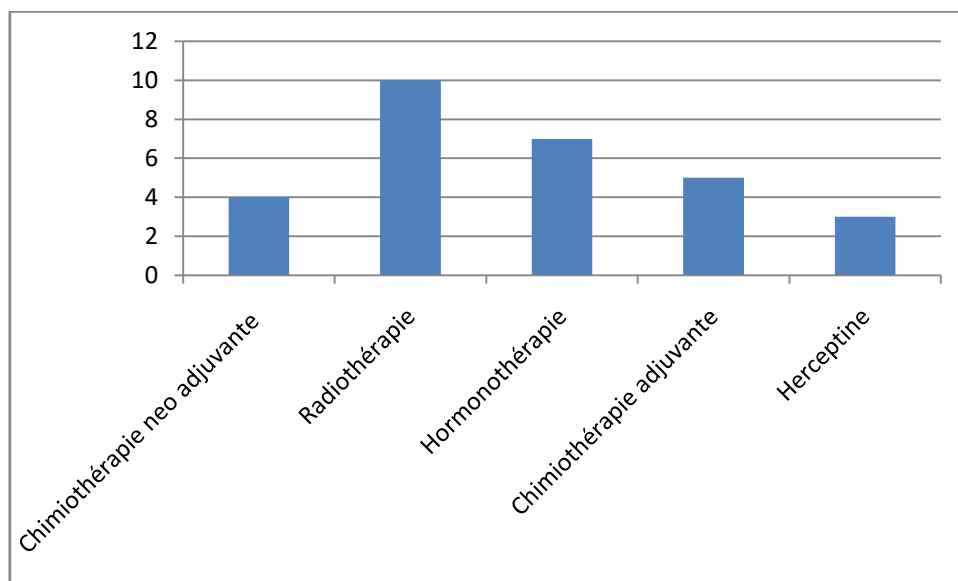


Figure 32 : répartition en fonction des différents traitements adjuvants

## **IX. Suivi :**

- La durée de suivi des patientes variait entre 8 mois et 5 ans.
- Nos patientes ont bénéficié d'une surveillance clinique à base d'un examen clinique minutieux avant chaque cure de CT ou de RT à la recherche d'une récurrence locale notamment des nodules de perméation en regard du site opératoire ou à distance et pour évaluer la tolérance de la CT ou de la RT.
- Parmi les complications diagnostiquées, une dermatite stade 1 chez 2 patientes et une œsophagite chez une patiente
- Sur l'ensemble de nos cas, trois patientes sont décédées, dont les causes du décès étaient principalement la dyspnée dans le cadre de métastases pulmonaires.
- Des récurrences locales au niveau du lit tumoral ou de la paroi après mastectomie n'ont pas été observées chez nos patientes.
- La survenue de métastases à distance a été notée chez trois patientes. Il s'agissait de métastases pulmonaires chez deux patientes et ovariennes chez une patiente.

# **DISCUSSION**



## **I. Définition:**

On considère que le cancer du sein est bilatéral lorsque les deux seins sont siège d'une lésion maligne (36–38).

Dans la littérature, le délai distinguant les cancers des seins bilatéraux synchrones (CSBS) peut aller jusqu'à 5 ans selon les auteurs mais dans la majorité d'entre eux, le diagnostic de la deuxième tumeur doit se faire dans les 6 mois et c'est ce que nous avons retenu comme critère dans notre étude, qui a été défini par Haagensen (39).

## **II. Physiopathologie :**

La physiopathologie de cette entité est discutée. S'agit-il de deux événements successifs d'une même tumeur primitive d'origine monoclonale ou bien faut-il considérer la deuxième tumeur comme une tumeur primitive indépendante ?

Les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques de chacune des deux tumeurs pourraient nous permettre de comprendre la physiopathologie du CSBS.

La bilatéralité ainsi que la multicentricité d'un cancer du sein reflète en fait la capacité de la transformation néoplasique d'apparaître à des endroits différents du tissu mammaire de façon indépendante, simultanée ou non (40–41). Plusieurs critères permettent de distinguer un réel deuxième cancer primitif du sein d'une localisation métastatique à ce niveau (42, 43, 44). En effet, les deux cancers sont de types histologiques différents ; la présence d'une composante in situ dans le cancer du sein controlatéral ; le degré de différenciation du deuxième cancer est plus élevé par rapport au premier cancer et l'absence de métastase lors du traitement du premier cancer [45, 46].

### **III. Données épidémiologiques :**

Plusieurs auteurs ont étudié les caractéristiques épidémiologiques des patientes présentant un CSBS. Le but de ces études était de définir une population à risque susceptible de bénéficier d'une surveillance ciblée, voire d'un traitement prophylactique.

#### **A. Incidence :**

Nous avons retenu l'intervalle de temps défini par Haagensen (39), c'est à dire six mois à partir du premier diagnostic.

Le taux d'incidence des CSBS dans la littérature oscille entre 1,5 et 3,2 % (47). Dans notre étude, nous rapportons une proportion de CSBS de 1.12%, Ce résultat concorde avec les taux d'incidence rapportés dans la littérature.

#### **B. Facteurs de risque :**

##### **1. Age**

L'âge jeune des patientes ainsi que le statut pré-ménopausique sont des facteurs de risque parfois cités dans la littérature (48, 49, 50) Dans notre étude, l'âge moyen des patientes ayant un CSBS était de 49 ans. Dans la majorité des études récentes et notamment celles comparant les CSBS aux cancers du sein unilatéraux, le jeune âge et le statut préménopausique ne sont pas considérés comme des facteurs de risque de cancer du sein bilatéral. (14)

##### **2. ATCD familiaux :**

Les antécédents familiaux de cancer du sein sont fréquents chez les patientes présentant un cancer du sein bilatéral synchrone. Dans notre série, 18% des patientes avaient au moins un antécédent au premier ou au deuxième degré de cancer du sein, Ces chiffres sont proches à ceux de la série de La Rochefordière et al. (51) qui relevaient 23 % de patientes avec au moins un antécédent familial de cancer du sein

dans sa série de 149 CSBS.

De nombreux auteurs considèrent la présence d'antécédents familiaux comme un facteur de risque de CSBS (52,54-56). Cependant, l'importance de ce facteur est discutée et dans les travaux de Newman et al. (52) et Jobsen et al. (53), travaux qui ne distinguent pas cancers synchrones et métachrones, les antécédents familiaux ne sont pas plus fréquents chez les femmes ayant un cancer du sein bilatéral que chez celles ayant un cancer du sein unilatéral. Nous pouvons relever une étude prospective randomisée, the Cancer and Steroid Hormone Study (54), qui a montré que le risque de cancer du sein controlatéral était plus élevé chez les femmes ayant un antécédent familial au premier degré et que ce risque était encore plus élevé (multiplié par 2,98) si cet antécédent concernait une sœur c'est dû à la mutation BRCA1/2.

Dans notre étude, la recherche de la mutation BRCA1/2 n'a pas été réalisée mais l'interrogatoire à la recherche des antécédents familiaux a objectivé un taux non négligeable et significatif vu le nombre de CSBS par rapport au cancer unilatéral.

### **3. Cancer du sein et hérédité :**

En effet si les cas de cancer du sein sont en majorité sporadiques, sans autre cas rapporté dans la famille, une agrégation familiale est retrouvée dans environ 18 % des cas (57). Une histoire familiale de cancer du sein constitue un facteur de risque majeur ; une femme ayant une apparentée au premier degré atteinte de cancer du sein a un risque (RR) multiplié par deux. Le risque augmente avec le nombre de sujets atteints dans la famille, la précocité des âges au diagnostic et la proximité du degré de parenté, soulignant ainsi la contribution essentielle des facteurs génétiques.

Les études d'épidémiologie génétique ont apporté dans les années 1990 la preuve d'une composante héréditaire, liée à la transmission autosomique dominante d'un gène majeur muté, de fréquence allélique rare et de forte pénétrance (58). Près de 5 à 10 % des cancers du sein pourraient être expliqués par une prédisposition

héréditaire (59).

Deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein ont été localisés puis identifiés en 1994 et 1995 : le gène BRCA1 et le gène BRCA2. Ces 2 gènes tirent leur nom de l'expression anglaise breast cancer gene.

Ces deux gènes ont un rôle important dans la réparation des lésions de l'ADN et fonctionnent comme des gènes suppresseurs de tumeur. Les protéines codées par ces gènes font partie de l'équipe de patrouilleurs d'ADN qui détectent les nombreuses mutations affligeant le matériel génétique.

Le travail ne manque pas puisqu'une seule cellule fait l'objet de 800 lésions par heure. Une mutation délétère constitutionnelle présente sur l'un des deux allèles de BRCA1 ou BRCA2 rend l'individu « prédisposé », mais il est nécessaire que le second allèle soit inactivé secondairement au niveau d'une cellule somatique pour entraîner la transformation maligne de la cellule.

Les mutations constitutionnelles des gènes BRCA1/2 se caractérisent par leur grande diversité et leur nature souvent unique pour une famille donnée (à ce jour, plus de 1000 mutations différentes réparties tout le long de chaque gène ont été identifiées). La fréquence des sujets porteurs d'une mutation en population générale peut être estimée entre une personne sur trois cents et une personnes sur huit cents (60)

#### **4. Les nouveaux facteurs génétiques :**

En plus des risques établis, il existe quelques facteurs de risque nouvellement identifiés ayant une composante génétique. Par exemple la densité de l'épithélium glandulaire mammaire, mesurée lors des mammographies, a été associée à une augmentation du risque de 4 à 6 fois (61). Il existe également des évidences suggérant un risque accru de cancer du sein chez les femmes post-ménopausées possédant des taux élevés d'hormones sexuelles telles que les oestradiols ou la testostérone (Key et

al, 2002). Et très récemment des études ont montré que certains polymorphismes dans l'ADN mitochondrial moduleraient la sensibilité au cancer du sein (Bai et al., 2007).

Ces facteurs émergents pourraient être des facteurs augmentant encore le risque de développer un cancer chez les patientes porteuses de gènes à risque. Dans la littérature, il n'existe pas de travaux traitant spécifiquement de l'incidence des mutations chez les patientes présentant un CSBS. Cependant, chez les patientes ayant une mutation BRCA1 avec un premier cancer du sein, le risque de cancer controlatéral est évalué à 48 % à l'âge de 50 ans et à 64 % à l'âge de 70 ans (62–72). Le seul facteur de risque épidémiologique certain de CSBS est donc l'antécédent personnel de cancer du sein avec un taux d'incidence annuel de cancer controlatéral évalué à 0,5–0,8 % (73–74).

#### **5. Irradiation mammaire :**

L'irradiation des seins est un autre facteur de risque d'atteinte bilatérale. Selon la littérature, le risque de survenue d'un cancer mammaire après traitement de la maladie de Hodgkin serait de 6 à 9 % (54–56). Les facteurs de risque sont l'irradiation et le jeune âge au moment du traitement initial. Par conséquent, les filles et les jeunes femmes traitées pour maladie de Hodgkin, doivent être surveillées rigoureusement par des examens cliniques et mammographiques répétés (58).

## **IV. Données cliniques :**

Dans les études récentes, l'analyse des circonstances diagnostiques des cancers nous a montré le taux élevé de tumeurs non palpables diagnostiquées exclusivement par l'imagerie et en particulier par la mammographie. Dans la série de Polednak en 2003 (40–42), 104 patientes parmi 300 soit 34,7 % avaient un CSBS sans traduction clinique diagnostiqué à partir d'anomalies bilatérales à la mammographie. Dans celle de De La Rochefordière et al. en 1994 (55), le taux de CSBS sans traduction clinique était seulement de 7 %. Ces différences pourraient s'expliquer par la généralisation du dépistage par mammographie permettant un diagnostic plus précoce de lésions non palpables, dans notre série ce taux est de 0% malgré les efforts fournis par les programmes nationaux de dépistage systématique du cancer du sein.

Le tableau diagnostique le plus fréquent dans notre étude associait des lésions cliniques bilatérales dans 50% des cas. Ceci peut être expliqué par la non généralisation du dépistage et par le fait que la patiente ne consulte qu'après l'apparition d'une lésion cliniquement palpable.

Cette situation était également fréquente dans les deux séries détaillant les modalités diagnostiques avec des taux rapportés de 34 % pour Polednak (43) et 45 % pour De La Rochefordière et al. (42).

## **V. Données radiologiques :**

Les circonstances diagnostiques des CSBS ont évolué dans le temps. En effet, une revue de la littérature a constaté une diminution de la fréquence des lésions cliniques bilatérales au profit des lésions infra-cliniques bilatérales. Ici ce résultat peut être attribué au dépistage systématique par la mammographie. La capacité diagnostique de la mammographie, accrue par les techniques de numérisation, pourrait également expliquer le faible taux de cancer du sein bilatéraux métachrones, cancers qui seraient diagnostiqués plus précocement (38). Cette hypothèse avait été suggérée par Senofsky et al. (49) dans une étude évaluant l'impact des effets de la mammographie sur la détection synchrone des tumeurs et donc sur l'incidence des cancers des seins bilatéraux synchrones et métachrones.

L'apport de l'IRM dans la prise en charge diagnostique des cancers du sein est largement débattu. Cette technique était jusqu'à présent réservée à des cas très particuliers : l'évaluation précise de l'extension locale de la maladie chez des patientes souhaitant un traitement conservateur, l'appréciation du cancer invasif résiduel lorsque les marges de la pièce de tumorectomie sont positives en anatomopathologie, différencier le tissu cicatriciel d'une récurrence tumorale sur un site de tumorectomie, la recherche d'une tumeur primitive mammaire chez une patiente présentant des adénopathies axillaires ou des métastases d'origine indéterminée, l'évaluation de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante, la présence de prothèse(s) mammaire(s) rendant l'étude mammographique et échographique du parenchyme mammaire difficile. Dans une étude (43), où 26 patientes ont bénéficié d'une IRM, celle-ci a permis de diagnostiquer un cancer du sein controlatéral sans traduction ni clinique ni mammographique chez sept patientes soit 26,9 %.

Récemment, Lehman et al. (55) ont démontré l'intérêt de l'IRM dans la détection d'un cancer controlatéral cliniquement occulte et non visible à la mammographie, confirmant ainsi les données de plusieurs auteurs (60–62).

Une autre récente étude publiée en décembre 2012 (75), a objectivé que 21% des CSBS infra-clinique et non diagnostiqué par la mammographie et échographie mammaire étaient diagnostiquées par l'IRM.

L'IRM mammaire a prouvé sa place dans la détection des cancers du sein controlatérale particulièrement les petites lésions et les lésions retro-mamelonnaires qui ne sont pas retrouvés à l'échographie mammaire et à la mammographie permettant ainsi une meilleure décision chirurgicale.

La succession de ces études a laissé "The Nationale Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) " désencourager la mastectomie controlatérale qui est de plus en plus indiqué pour les cancers du sein héréditaire (75)

Cependant, les indications de cet examen doivent être étudiées de manière plus précise afin d'en définir les champs d'application. De plus, les appareils d'IRM dédiés à l'imagerie mammaire et permettant la réalisation de prélèvements stéréotaxiques à visée diagnostique sont peu répandus, comme c'est le cas dans notre structure. En plus des faux positifs ce qui engendre plus d'investigations, plus de stress pour l'équipe et pour la patiente.

En ce qui concerne notre étude, l'échographie et la mammographie mammaire a permis de suspecter la malignité au niveau du sein controlatéral dans 45% des cas.

Pour l'IRM, nous en n'avons pas eu recours chez nos patientes car les résultats de l'échographie et/ou la mammographie mammaire étaient concluantes, quoique cet examen reste plus ou moins inaccessible ainsi que le plateau technique nécessaire à la biopsie IRM guidée.



## **VI. Prise en charge :**

### **1. Chirurgie :**

Une des interrogations principales concernant les CSBS est la prise en charge chirurgicale. En d'autres termes, les patientes présentant un CSBS peuvent-elles être traitées de la même manière que les patientes présentant un cancer unilatéral ?

Dans la littérature, des études comparant la prise en charge chirurgicale des cancers unilatéraux à celle des cancers bilatéraux de même stade montrent la proportion plus élevée de mastectomie dans la population des CSBS. Dans l'article de Newman et al. (54), le taux de mastectomie est de 85 % dans le groupe des CSBS contre 66 % dans le groupe des cancers unilatéraux ( $p = 0,04$ ) ; Intra et al. (44) en 2004 retrouvent eux aussi une différence significative ( $p < 0,001$ ) dans la proportion de mastectomies avec un taux plus élevé dans le groupe CSBS par rapport à une population témoin de cancers unilatéraux

Dans notre étude, le taux de mastectomie était de 72%.

Le choix du geste chirurgical axillaire est lui aussi primordial. La technique du ganglion sentinelle pourrait apporter une solution aux problèmes de morbidité posés par un curage axillaire bilatéral. Dans la littérature, lorsque celui-ci est précisé, il est intéressant de constater le taux relativement élevé de patientes qui n'ont pas eu d'exploration axillaire. Ainsi, dans l'article de Heron et al. (62) publié en 2000 parmi 47 patientes traitées pour un CSBS, 12 patientes, soit 25,5 %, n'ont pas eu de geste axillaire du côté de la première tumeur et 16 patientes, soit 34 %, du côté de la deuxième tumeur. Dans l'étude de Intra et al. (59) menée de 1997 à 2003, sur 143 CSBS, seulement 98 patientes, soit 68,5 %, ont eu un curage axillaire gauche et 68,5 % un curage axillaire droit.

La technique de ganglion sentinelle est un atout majeur dans la prise en charge des CSBS: apporter une solution aux problèmes de morbidité posés par un curage axillaire bilatéral mais malheureusement cette attitude n'a été adoptée chez aucune de nos patientes par l'indisponibilité de la double méthode colorimétrique et radio-isotopique recommandée.

Dans la littérature, il n'existe aucun article étudiant l'application de la technique du ganglion sentinelle à une population de CSBS. Cette technique est une alternative de choix à proposer aux patientes ayant un CSBS.

Une étude récente menée en Chine concernant la gestion chirurgicale des CSBS à Fudan University Shaigai Center en 2015 sur 218 patientes (76) objective que la mastectomie bilatérale est réalisée dans 86% des cas, ces résultats sont proches des résultats de notre étude, ce résultat reste toujours significativement élevé par rapport à celui en Europe et en Amérique.

Concernant la reconstruction mammaire, cette même étude a objectivé un très faible pourcentage de reconstruction mammaire après la mastectomie bilatérale était de 3,7% avec une appréciation de la part des patientes concernant la reconstruction bilatérale car elle permet de garder une symétrie meilleure.

## **2. Histologie :**

L'étude histologique des tumeurs dans le cadre des CSBS est un élément important. Le type histologique le plus souvent observé dans notre étude était le type canalaire invasif avec un taux de 80%, par contre dans la littérature si l'on reprend les résultats des principales études dans lesquelles les types histologiques des deux tumeurs sont détaillés et après exclusion des lésions lobulaires in situ (44, 47-49). La proportion élevée de carcinomes lobulaires en cas de CSBS par rapport aux tumeurs unilatérales est une notion classique et un résultat souvent rapporté par les différents auteurs. Pour Polednak (30) et d'autres auteurs (12, 17, 20) la présence d'une

composante lobulaire au sein d'une tumeur constitue un facteur de risque de cancer controlatéral. Cependant, d'autres auteurs comme Newman et al. (46) et Jobsen et al. (9) ne montrent pas de proportion plus élevée de composante lobulaire invasive ou in situ dans les tumeurs bilatérales que dans les tumeurs unilatérales, ce qui montre que le cancer du sein bilatéral est un cancer hétérogène. Il faut souligner que dans les séries de ces deux derniers auteurs, les cancers synchrones et métachrones ne sont pas distingués.

L'étude des grades histologiques des tumeurs invasives bilatérales selon la classification de Scarf Bloom et Richardson a montré que 34,1 % des tumeurs étaient de grade 1, 46,3 % de grade 2 et 19,5 % de grade 3. Dans leur série, Intra et al. (9) rapportent 34 % de tumeurs grade 1, 46 % de grade 2 et 19 % de grade 3. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de considérer le grade élevé d'une tumeur du sein comme un facteur de risque de cancer controlatéral. Au contraire, dans les séries de Polednak (11) et de Intra et al. (9) la proportion de tumeurs de grade 3 est plus élevée dans les tumeurs unilatérales que dans les tumeurs bilatérales.

La multifocalité d'un cancer du sein est un facteur de risque majeur de cancer controlatéral, synchrone ou métachrone, puisqu'il ne retrouve que 1 % de tumeurs multifocales dans son groupe témoin de cancers unilatéraux. Dans notre étude la multifocalité était de 21% ce qui concorde avec les données de la littérature.

Dans notre étude, le carcinome canalaire était le plus fréquemment retrouvé et aucun cas de carcinome lobulaire n'a été retrouvé avec une multi-focalité de Intra et al. [12]rapportent un taux d'invasion vasculaire dans sa population de CSBS de 21 %. Ces auteurs ont comparé ce chiffre à celui d'une population de cancers unilatéraux et n'ont pas retrouvé de différence significative.

Pour Newman et al. (46,52), qui ne distinguent pas cancers synchrones et métachrones, il n'existe pas de différence significative dans l'expression des

récepteurs hormonaux entre les CSB et les cancers unilatéraux.

En revanche, Intra et al. (8), tout comme Matsuo et al. (8), ont montré une différence significative avec un taux d'expression des récepteurs hormonaux plus élevé dans la population des CSBS. Cette différence concerne essentiellement les récepteurs à la progestérone. Pour d'autres auteurs (24, 25, 26), les CSBS auraient une expression plus forte des récepteurs aux œstrogènes. Cette hormono-sensibilité globalement augmentée pourrait suggérer un potentiel d'agressivité biologique moindre. Concernant notre étude : l'hormono-sensibilité était positive dans plus de 50% avec une concordance de 42% entre les 2 seins.

Dans la littérature, les taux d'envahissement ganglionnaire chez les patientes ayant eu des curages axillaires sont comparables.

De La Rochefordière et al., Hungness et al., Heron et al. et Intra et al. (9,6,19) rapportent des taux respectifs de 26, 32, 37,2 et 47,4 %. La comparaison de ces résultats à une population témoin de cancers unilatéraux dans les séries de Heron et Intra n'ont pas montré de différence significative entre les CSBS et les cancers unilatéraux.

Dans la série d'Intra et al. (9), 13,3 % des tumeurs exprimaient fortement Her-2 et 21,4 % Ki-67. De plus, dans cette série, il n'existait pas de différence avec le groupe témoin de cancers unilatéraux pour l'expression de l'HER-2 et la proportion de tumeurs exprimant fortement Ki-67 était plus faible dans le groupe des CSBS.

D'après l'ensemble de ces résultats concernant les caractéristiques histologiques des CSBS et au regard des données de la littérature comparant les CSBS aux cancers du sein unilatéraux, seuls la présence d'un carcinome lobulaire invasif et le caractère multifocal d'une tumeur doivent être considérés comme des facteurs de risque de cancer controlatéral.

Une des interrogations essentielles à propos des cancers du sein bilatéraux

synchrones concerne leur origine monoclonale ou multi clonale. Une origine monoclonale impliquerait une dissémination métastatique secondaire au sein controlatéral à partir de la tumeur primitive. Cette notion est importante en particulier pour la stratégie thérapeutique à adopter qui est différente si l'on estime qu'il s'agit d'un cancer présentant une localisation secondaire métastatique au niveau du sein controlatéral ou de deux tumeurs primitives distinctes. Parmi les arguments en faveur de l'hypothèse monoclonale, la similitude histologique entre les deux tumeurs est souvent avancée.

Dans notre étude, les deux tumeurs présentaient des caractéristiques similaires. Les types histologiques des deux tumeurs étaient souvent identiques avec un taux de concordance de 90 % pour les cancers invasifs bilatéraux. La concordance des grades histologiques de tumeurs invasives de même type histologique était aussi importante avec un taux de 55%.

Intra et al. (9) ont comparé l'expression de l'HER-2 et de Ki-67 dans les tumeurs droite et gauche mettant en évidence des taux de concordance respectifs de 84,5 et 64,5 %. Dans notre étude la concordance entre la surexpression de l'HER était de 100%. Les tumeurs des CSBS ont donc des similitudes histologiques qui pourraient évoquer une origine monoclonale et la dissémination métastatique au deuxième sein à partir d'une tumeur primitive.

L'instabilité génétique des cellules cancéreuses menant à une grande hétérogénéité cellulaire et moléculaire, il est difficile d'attribuer à des cancers bilatéraux une origine mono- ou multi clonale. Cependant, les études menées par Agelopoulos et al. (24) dans lesquelles les auteurs ont comparé les caractéristiques moléculaires cytogénétiques des CSBS semblent indiquer que ces tumeurs bilatérales sont pour la plupart des tumeurs indépendantes. De plus, cette ressemblance histologique est relative lorsque l'on regarde la proportion de tumeurs invasives de

même type et de même grade. Les facteurs environnementaux et notamment hormonaux sont donc probablement responsables de cette ressemblance histologique.

L'élément qui conforte l'hypothèse multiclonale, c'est-à-dire celle de l'existence de deux tumeurs primitives distinctes est la présence de carcinome in situ dans les deux seins. Cette composante in situ, seule ou associée à un carcinome invasif, était fréquente. Il convient en revanche de distinguer les patientes ayant un CSBS et des métastases à distance au moment du diagnostic. Dans ce cas précis, le cancer controlatéral est sans doute lui aussi une métastase du premier cancer. Dans notre étude la composante in situ associé au carcinome infiltrant représentait 36%.

### **3. Traitement adjuvant :**

Peu de données dans la littérature concernant les traitements adjuvants dans le cadre d'un CSBS. De La Rochefordière et al. (51) rapportent un taux de chimiothérapie adjuvante de seulement 6 % et la prescription d'une hormonothérapie par Nolvadex<sup>1</sup> pour 40 % des patientes.

Dans la série de Jobsen et al. (54), 50 % des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie postopératoire (contre 28,5 % des patientes présentant un cancer du sein unilatéral) et 76,9 % d'une radiothérapie externe. L'utilisation de tous les moyens permettant de diminuer la morbidité des traitements entrepris dans le cadre particulier des CSBS est souhaitable. La technique du ganglion sentinelle joue ici un rôle majeur dans la prévention du lymphoedème. L'irradiation adjuvante doit être particulièrement prudente afin d'éviter la survenue de complications rares, mais redoutables (myélite radique), surtout en cas d'irradiation bilatérale.

Dans notre série, la chimiothérapie adjuvante était indiquée dans 36% des cas contre 6% objectivé dans la série de la Rochefordière et Al, ce qui explique le stade avancé de ces tumeurs probablement lié à l'allongement du délai de consultation.

Concernant la radiothérapie elle était indiquée chez 90,9% de nos patientes.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle est la technique d'irradiation standard dans le carcinome mammaire. Elle permet une irradiation locorégionale satisfaisante au plan dosimétrique des volumes cibles et des organes à risque dans des situations cliniques et morphologiques standard. Le développement de la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) a conduit certains auteurs à rechercher une meilleure optimisation de l'homogénéité de la dose à l'intérieur de la glande mammaire et une réduction de la dose aux organes à risque, notamment cardiaque et pulmonaire. Plus récemment, des retours d'expériences à propos de l'utilisation de la tomothérapie hélicoïdale dans l'irradiation locorégionale des cancers du sein gauche ont été rapportés, montrant une réduction significative de la dose cardiaque et pulmonaire gauche, associée à une amélioration de l'indice de conformité et d'homogénéité.

Une étude rétrospective, descriptive réalisé par F.Lamberh ; P.Guilbert et Al (77) au département de radiothérapie, institut Jean-Godino en France, chez 301 patientes qui ont reçu une radiothérapie locorégionale à visée curative pour un cancer du sein. Pour neuf patientes (3 %), les résultats dosimétriques en utilisant une technique conformationnelle tridimensionnelle mono-isocentrique étaient inacceptables au regard des recommandations, faisant courir un risque soit de « surdosage » des organes à risque, soit de « sous-dosage » des volumes cibles, soit les deux simultanément. L'étude descriptive, rétrospective, mono-centrique portant sur ces neuf tomothérapies hélicoïdales permet d'objectiver qu'elle a significativement permis une meilleure couverture des volumes cibles prévisionnels du sein, ainsi qu'une plus grande homogénéité de dose, et donc de conduire à réduire l'irradiation de certains organes à risque (poumon, cœur) par rapport à la technique conformationnelle mono-iso-centrique au prix d'une élévation de la dose intégrale.

Les indications retenues de tomothérapie hélicoïdale pour les carcinomes

mammaires dans leur centre sont les atteintes bilatérales, les pectus excavatum, les antécédents d'irradiation thoracique (maladie de Hodgkin, etc.) et les irradiations de volumes complexes (paroi ou sein et aires ganglionnaires sous- et susclaviculaires, plus ou moins mammaires internes, plus ou moins axillaires), chez des patientes obèses ou en surpoids.

Cette technique est encore indisponible dans notre formation.

Le traitement adjuvant dans le CSBS reste un challenge pour les oncologues car il s'agit de deux lésions qui peuvent différer au niveau de leur biologie tumorale et aussi au niveau de leurs récepteurs cellulaire.



## VII. Pronostic :

Les données de la littérature concernant le pronostic des patientes atteintes d'un CSBS sont contradictoires. S'il était classiquement admis que les CSBS ont un moins bon pronostic que les cancers unilatéraux, plusieurs études sus citées semblent contredire cette notion.

Néanmoins, les travaux de Kwast et al. ont montré que les patientes ayant un antécédents de cancer du sein bilatéral ont un risque augmenté de développer un cancer par rapport au patientes ayant un cancer du sein unilatéral (cancer de l'ovaire, de l'endomètre, ORL, cutané, colorectal pulmonaire et hématologique) (70), ce qui augmente la morbidité de cette entité pathologique et nous laisse encore une fois penser à l'implication de facteurs prédisposant génétiques et d'autres part, des facteurs environnementaux.

Le pronostic serait en fait principalement lié au stade de la tumeur la plus évoluée. Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer ce pronostic plus favorable : le diagnostic à un stade précoce de la tumeur controlatérale, l'hormono-sensibilité de la majorité des tumeurs. Par ailleurs, le pronostic plutôt favorable des CSBS est un argument de plus en faveur de la théorie multiclonale et de l'indépendance des deux tumeurs. Les CSBS pourraient alors être considérés comme une forme particulière de tumeur multifocale. Ceci a été élucidé par une récente étude en Inde en 2017 qui ont conclut que le pronostic dépendrait de la tumeur dont le pronostic est le plus mauvais (80)

### VIII. Survie :

Si le suivi de notre population est limité pour en apprécier exactement la survie, celle-ci a été étudiée par plusieurs auteurs.

Pour certains, le taux de survie après cancer du sein bilatéral est le même que celui des patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral, à stade égal. D'autres rapportent un pronostic moins bon, Maarse et al. (78) rapportent une survie à cinq ans sans récurrence et sans métastase de 94% dans le groupe du cancer du sein unilatéral et de 91 % dans celui du cancer du sein bilatéral, sans aucune différence significative ( $p = 0,16$ ).

Cependant, le pronostic des patientes traitées pour cancer du sein bilatéral dépend des éléments pronostiques à la fois du premier et du deuxième cancer.

## **IX. Conclusion**

Les CSBS ne sont pas exceptionnels et constituent une indication pour une consultation d'oncogénétique vu que la notion d'une histoire familiale de cancer de sein est souvent retrouvée. Seul un bon dépistage chez une population à risque permet un diagnostic précoce et ainsi améliorer le pronostic.

## **X. Contributions de notre étude**

- Nécessité de plus d'étude concernant l'apport de l'IRM mammaire dans cette pathologie ainsi que sur les FDR à fin d'établir des indications de dépistage d'un cancer controlatéral occulte.
- Nécessité de perfectionner le dépistage par la sensibilisation car la majorité des patientes venaient à un stade avancé après constatation d'une volumineuse tumeur ou des signes cutanés.
- Besoin de développer les techniques de reconstruction mammaire et d'en parler aux patientes.
- Mettre à disposition les moyens nécessaires afin de réaliser la technique du ganglion sentinelle.
- Développer les nouvelles techniques de RT pour diminuer la morbidité de cet agent thérapeutique.

# RESUMES

## Résumé

Les cancers du sein bilatéral synchrone sont définis par le diagnostic simultané de cancer du sein de façon bilatérale, bien que d'autres auteurs aient défini un délai allant de 1 mois à 6 mois. Cette entité n'est pas exceptionnelle, son incidence varie entre 1.5 et 3.2%, et touche de façon préférentielle les femmes jeunes.

La généralisation du dépistage systématique du cancer du sein, qui reste individuel et non organisée au Maroc par mammographie et les progrès de l'imagerie mammaire ont augmenté la prévalence des CSBS par la détection des lésions infra-cliniques.

La physiopathologie de cette entité est discutée. S'agit-il de deux événements successifs d'une même tumeur primitive d'origine monoclonale ou bien faut-il considérer la deuxième tumeur comme une tumeur primitive indépendante? Les caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques de chacune des deux tumeurs pourraient nous permettre de comprendre la physiopathologie du CSBS. Ils sont actuellement plus considérés comme une transformation maligne multiple dans un environnement biologique et hormonal particulier.

La prise en charge thérapeutique des CSBS est largement discutée et elle est variable selon les auteurs. Le geste chirurgical local est souvent radical (mastectomie) au détriment du traitement conservateur. De plus, les techniques d'évaluation de l'envahissement ganglionnaire axillaire sont en pleine évolution.

L'objectif de notre étude est de :

- définir les facteurs de risque du CSBS par l'étude des caractéristiques de notre population.
- détailler les principaux tableaux diagnostiques et l'apport du dépistage radiologique.

- déterminer la prise en charge thérapeutique chirurgicale
- mieux comprendre la physiopathologie de cette entité particulière par l'étude comparative des caractéristiques histologiques des deux tumeurs.
- Etudier l'évolution dans le temps des patientes afin de savoir les caractéristiques pronostiques du CSBS.

Les CSBS constituent donc une indication pour une consultation d'oncogénétique par excellence vu que la notion d'une histoire familiale de cancer de sein est souvent retrouvée. Seul un bon dépistage chez une population à risque permet un diagnostic précoce et ainsi améliorer le pronostic, qui serait en fait principalement lié au stade de la tumeur la plus évoluée.

## Abstract

The synchronous bilateral breast cancer (SBBC) is defined by the simultaneous diagnosis of breast cancer in a bilateral way, although other authors defined a deadline going from one to 6 months. This entity is not exceptional, its incidence varies between 1.5 and 3.2 %, and it touches in a preferential way the young women.

The generalization of the systematic screening of the breast cancer, which remains individual and not organized in Morocco by mammography and the progress of the mammary imaging increased prevalence of the SBBC by the detection of the infra-clinical hurts.

The physiopathology of this entity is discussed. Is it about two successive events of the same primitive tumor of monoclonal origin or is it necessary to consider the second tumor as an independent primitive tumor? The histological and immuno-histochemical characteristics of each of the two tumours could allow us to understand the physiopathology of SBBC. They are currently considered to be a multiple malignant transformation in a particular biological and hormonal environment.

Therapeutic management of SBBC is widely discussed and varies according to the authors. Local surgical action is often radical (mastectomy) to the detriment of conservative treatment. In addition, axillary lymph node invasiveness assessment techniques are evolving.

The objectives of our study are to :

- identify risk factors for the SBBC by studying the characteristics of our population.
- detail the main diagnostic tables and the intake of radiological screening.
- determine surgical therapeutic management



- a better understanding of the physiopathology of this particular entity through a comparative study of the histological characteristics of the two tumours.
- Study the patient's evolution over time in order to know the prognostic characteristics of the SBBC.

This is a retrospective study of 978 cases of breast cancers managed by the service of gynecology obstetrics II CHU Hassan II Fez between January 2012 and December 2017, among which we identified 11 cases of synchronous bilateral breast cancers.

SBBC is therefore an indication for an oncogenetics consultation by excellence since the notion of a family history of breast cancer is often rediscovered. Only good screening in a population at risk allows for early diagnosis and thus improve the prognosis, which would in fact be primarily related to the stage of the most advanced tumor.

## ملخص

عرف الخبراء السرطان الثنائي المتزامن بالتشخيص لورم الثدي على شاكلة ثنائية متزامنة، على الرغم من أن بعض الباحثين حددوا أجلا يتراوح ما بين شهر و ستة أشهر . هذا الكيان غير استثنائي و حالة الإصابة تتراوح ما بين ١,٥ و ٣,٢% وتمثل النساء في سن الشباب الفئة الأكثر عرضة للإصابة بهذا المرض .

تعميم الفحص المنهجي لسرطان الثدي، الذي يتمثل على المستوى الفردي و بشكل غير منتظم بالمغرب، و ذلك من خلال التصوير الشعاعي للثدي، و التقدم الذي عرفه ميدان التشخيص بالصورة ، ساهما بشكل فعال في نجاح الكشف المبكر ل . CSBS

يبقى التشخيص الجسدي موضوعا مفتوحا للنقاش . هل الأمر يتعلق بحدئين متواليين لنفس الورم البدائي، الأحادي المنشأ، أم علينا اعتبار الورم الثاني، وربما بدائيا (لا علاقة له بالآخر (مستقلا لذاته).

الميزات للبنية النسيجية و للكيمياء الهستولوجية المناعية لكل من الورمين يمكنها مساعدتنا في فهم الفيزيولوجيا المرضية ل

CSBC.

في الوقت الراهن يعتبر كلا الورمين تحولا " خبيثا " و مضاعفا، في فضاء بيولوجي و فضاء هرمونات، ذو خاصية دقيقة.

البادرة الجراحية المحلية غالبا ما تكون فعالة (استئصال الثدي (مقارنة مع العلاج التقليدي. علاوة على ذلك فإن تقنيات التقييم للاجتياح الغدي الإبطي في أوج التطور.

نلخص أهداف البحث في النقاط التالية:

١ (تحديد عوامل الخطر لسرطان الثدي الثنائي المتزامن (CSVS) من خلال دراسة الخصائص السوسولوجية لمحيطنا الإجتماعي.

تلخيص أهداف البحث:

١ (تحديد عوامل الخطر لسرطان الثدي الثنائي المتزامن (CSVS) من خلال دراسة خصائص ساكنة مجتمعنا المغربي.

إيراد تفاصيل المخططات التشخيصية الرئيسية و توفير الفحص الإشعاعي.

٣ (تحديد الإدارة العلاجية الجراحية.

٤ (تحسين فهم الفيزيولوجيا المرضية لهذا الكيان الخاص من خلال دراسة مقارنة خصائص أنسجة الورمين.

٥ (دراسة التطور للورم مع مرور الزمن عند المريضات لكي نتعرف على الخصائص التشخيصية ل CSBS

يتعلق الأمر بدراسة سابقة تتمحور حول ٩٧٨ حالة خاصة بسرطان الثدي، التي تكفل بها قسم أمراض النساء و التوليد بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس و ذلك ما بين يناير ٢٠١٢ و ديسمبر ٢٠١٧ . استطعنا من خلالها تسجيل ١١ حالة لسرطان الثدي الثنائي المتزامن.

# REFERENCES

- [1]. Awad AT, el-Husseini G, Anwar M, Abu-Nasr A, Anwar AA, Sakr M. Bilateral primary breast cancers: a clinic-pathological study of the second primary. *Int Surg* 1996; 81:57-60.
- [2]. Beller FK, Nienhaus H, Niedner W, Holzgreve W. Bilateral breast cancer: the frequency of undiagnosed cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:247-55.
- [3]. de la Rochefordiere A, Asselain B, Scholl S, Campana F, Ucla L, Vilcoq JR, et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:35-41.
- [4]. Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P, Gogas H. Bilateral breast cancer. *Am Surg* 1993;59:733-5.
- [5]. Graham MD, Yelland A, Peacock J, Beck N, Ford H, Gazet JC. Bilateral carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:259-64.
- [6]. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer* 2000;88:2739-50.
- [7]. Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron BS, Gazder PA, Hawkins HH, et al. Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts. *Surgery* 2000;128:702-7.
- [8]. MatsuoK, FukutomiT, Akashi-TanakaS, HasegawaT, TsudaH. *BreastCancer* 2002;9:127-33.
- [9]. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua MG, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer* 2004; 101:905-12.
- [10]. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *Breast* 2003;12:83-8.

- [11]. Michowitz M, Noy S, Lazebnik N, Aladjem D. Bilateral breast cancer. *J Surg Oncol* 1985;30:109–12.
- [12]. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection and survival. *Surgery* 2003;133:83–9.
- [13]. Sears HF, Janus C, McDermott A, Grotzinger P. Bilateral breast carcinoma: prospective evaluation of factors assisting diagnosis. *J Surg Oncol* 1986;32:203–7.
- [14]. Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Sasaki F, Todo S. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. *Breast Cancer* 2005;12:196–202.
- [15]. Kamina P. Anatomie clinique –Thorax–Tome 2 France : Maloine ; 2008.
- [16]. Cancers du sein bilatéraux synchrones : A propos de 12 cas, mémoire présenté par : Dr Amourak Sarah pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine à la faculté de médecine et de pharmacie de Fes.
- [17]. I. Berenblum, P. Shubik, The role of croton oil applications, associated with a single painting of a carcinogen, in tumour induction of the mouse skin, *Br. J. Cancer* 1 (1947) 379–382
- [18]. W.G. Woods, R.N. Gao, J.J. Shuster, et al., Screening of infants and mortality due to neuroblastoma, *N. Engl. J. Med.* 346 (2002) 1041–1053
- [19]. F.H. Schilling, C. Spix, F. Berthold, et al., Neuroblastoma screening at one year of age, *N. Engl. J. Med.* 346 (2007) 1047–1053.
- [20]. H. Rochefort, T. Maudelonde, *Les Antiœstrogènes*, Flammarion Médecine–Sciences, Paris, 1989.

- [21]. A. Lacassagne, Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle soumise à l'injection de folliculine, C. R. Acad. Sci. Paris 195 (1932) 630–636.
- [22]. A.M. Brzozowski, A.C. Pike, Z. Dauter, R.E. Hubbard, T. Bonn, O. Engström, L. Ohman, G.L. Greene, J.A. Gustafsson, M. Carlquist, Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor, Nature 389 (1997) 753–758.
- [23]. A.C.W. Pike, A.M. Brzozowski, R.E. Hubbard, T. Bonn, A.G. Thorsell, O. Engström, J. Ljunggren, J.A. Gustafsson, M. Carlquist, Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist, EMBO J. 18 (1999) 4608–4618.
- [24]. M.E. Lippman, G. Bolan, K. Huff, The effects of estrogens and anti-estrogens on hormone responsive human breast cancer in long-term tissue culture, Cancer Res. 36 (1976) 4595–4601.
- [25]. D. Chalbos, F. Vignon, I. Keydar, H. Rochefort, Estrogens stimulate cell proliferation and induce secretory proteins in a human breast cancer cell line (T47D), J. Clin. Endocrinol. Metab. 55 (1982) 276–283.
- [26]. H. Rochefort, Estrogen-induced genes in breast cancer and their medical importance, Bull. Acad. Natl. Med. 183 (5) (1999) 955–968 (discussion: 968–971).
- [27]. R.G. Pestell, C. Albanese, A.T. Reutens, J.E. Segall, R.J. Lee, A. Arnold, The cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in hormonal regulation of proliferation and differentiation, Endocr. Rev. 20 (4) (1999) 501–534.
- [28]. J.A. Gustafsson, Estrogen receptor  $\beta$ , J. Endocrinol. 163 (1999) 379–383

- [29].A. Howell, S.J. Howell, D.G. Evans, New approaches to the endocrine prevention and treatment of breast cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 52 (2003) S39-S44.
- [30].Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women, *J. Am. Med. Assoc.* 288 (2002) 321-333.V. Beral, Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet* 362 (9382) (2003) 419-427.
- [31].A. Fournier, F. Berrino, E. Riboli, V. Avenel, F. Clavel-Chapelon, Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort, *Int. J. Cancer* 114(2005) 448-454.
- [32].D. Chalbos, C. Escot, C. Joyeux, M.-J. Tissot-Carayon, A. H. Rochefort, Expression of the progestin-induced fatty acid synthetase in benign mastopathies and breast cancer as measured by RNA in situ hybridisation, *J. Natl. Cancer Inst.* 82 (7) (1990)602-606
- [33].Kerbel RS. Significance of tumor-host interactions in cancer growth and metastases. *Cancer Metastasis Rev* 1995;14:259-62
- [34].Ree AH, Tvermyr M, Engebraaten O, Rooman M, Røsok O, Hovig E, et al. Expression of a novel factor in human breast cancer cells with metastatic potential. *Cancer Res* 1999; 59:4675-80.
- [35].Vasseur S, Hoffmeister A, Garcia S, Bagnis C, Dagorn JC, Iovanna JL. p8 is critical for tumour development induced by rasV12 mutated protein and E1A oncogene. *EMBO Rep* 2002; 3:165-70.
- [36].Ito Y, Yoshida H, Motoo Y, Iovanna JL, Nakamura Y, Kakudo K, et al. Expression of p8 protein in breast carcinoma; an inverse relationship with apoptosis. *Anticancer Res* 2005;25:833-7.

- [37]. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 ; 378 : 789–92.
- [38]. El Hanchi Z, Berrada R, Fadli A, Ferhati D, Brahmi R, Baydada A et al. Cancer du sein bilatéral : Incidence et facteurs de risque. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004; 32(2):128–34.
- [39]. Edwards E, Yearwood C, Sillibourne J, Baralle D, Eccles D. Identification of a de novo BRCA1 mutation in a woman with early onset bilateral breast cancer *Fam Cancer.* 2009; 8(4):479–82
- [40]. Haagensen CD. The physiology of the breast as it concerns the clinician. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:206–9.
- [41]. Ben Hassouna J, Damak T, Chargui R, Slimene M, Chkir A, Ayadi MA, et al. Clinicopathological characteristics of synchronous bilateral breast carcinomas: report of 30 patients. *Tunis Med.* 2008; 86(2):155–9
- [42]. Marpeau O, Ancel PY, Antoine M, Uzan S, Barranger E. Cancers du sein bilatéraux synchrones: facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008; 36(1):35–44
- [43]. Grosso M, Imran MB, Volterrani D, Roncella M, Abufalgha K, Grassetto G. Detection of bilateral, multifocal breast cancer and assessment of tumour response to néoadjuvante chemotherapy by Tc-99m sestamibi imaging – a case report. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2008; 11(2):70–2.
- [44]. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer.* 2007; 43(2):238–57



- [45]. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua MG, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer*. 2004; 101(5):905–12
- [46]. Peiró G, Adrover E, Guijarro J, Ballester I, Jimenez MJ, Planelles M. Synchronous bilateral breast carcinoma in a patient with Cowden syndrome: a case report with morphologic, immunohistochemical and genetic analysis. *Breast J*. 2010;16(1):77–81
- [47]. Newman LA. Breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014; 23(3):15–16
- [48]. O. Marpeau, P.Y. Ancel, M. Antoine, *Cancers du sein bilatéraux synchrones: facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement, gynécologie obstétrique et fertilité* 36(2008) 35–44.
- [49]. Kerbel RS. Significance of tumor–host interactions in cancer growth and metastases. *Cancer Metastasis Rev* 1995;14:259–62
- [50]. Ree AH, Tvermyr M, Engebraaten O, Rooman M, Røsok O, Hovig E, et al. Expression of a novel factor in human breast cancer cells with metastatic potential. *Cancer Res* 1999;59:4675–80.
- [51]. Vasseur S, Hoffmeister A, Garcia S, Bagnis C, Dagorn JC, Iovanna JL. p8 is critical for tumour development induced by rasV12 mutated protein and E1A oncogene. *EMBO Rep* 2002;3:165–70.
- [52]. DelaRocheFordie, A, Asselain B, Scholl S, Campana F, Vilcoq JR, et al. Simultaneous bilateral breast cancer: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:35–41.

- [53]. Newman LA, Sahin AA, and Al .Cancer2001;15(91):1845-53.
- [54]. JobsenJJ,vanderPalenJ, Breast2003;12:83-8.
- [55]. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. The genetic epidemiology of second primary breast cancer.AmJEpidemiol1992;136:937-48
- [56].A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Geller BM. 2004 May;13(5):715-22.
- [57]. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification and manage- ment of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). Bull Cancer 2004 ; 91 : 219-37
- [58]. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Familial breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. Lancet 2001; 358: 1389-99.
- [59].Claus E, Risch N, Thompson W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid jormone study. Am J Hum Genet 1991; 48 : 232-42.
- [60]. Blackwood M, Weber B. BRCA1 and BRCA2 : from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol
- [61].Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification and manage- ment of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). Bull Cancer 2004 ; 91 : 219-37

- [62]. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Vacek PM(1), Geller BM. 2004 May;13(5):715–22.
- [63]. O.marpeau, P.Y.ancel, M.Antoine, Cancers du sein bilatéraux synchrones: facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement, gynécologie obstétrique et fertilité 36(2008) 35–44.
- [64]. Robinson E, Rennert G, and Al. BreastCancerResTreat1993;25:211–5.
- [65]. CookLS, WhiteE ,SchwartzSM, McKnightB, DalingJR, WeissNS. A population-based study of contralateral breast cancer following a first primary breast cancer (Washington,UnitedStates).CancerCausesCon-trol1996;7:382–90.
- [66]. HealeyEA, CookeF, OravEJ, SchnittSJ, ConnollyJL, HarrisJR. Contralateral breast cancer : clinical characteristics and impact on prognosis. JClinOncol1993; 11:1545–52.
- [67]. DelaRocheFordiereA, Asselain B, Scholl S, Campana F, Ucla L, Vilcoq JR, et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas : a retrospective review of 149 cases. Int J. Radiat Onco–Bio–Phys1994;30:35–41.
- [68]. Newman LA, SahinAA, CunninghamJE, BondyML, MirzaNQ, VlastosGS,et al. A case control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. Cancer2001;15(91):1845–53.
- [69]. JobsenJ J,vanderPalen J, Ong F, MeerwaldtJ H. Synchronous bilateral breast cancer : prognostic value and incidence.Breast2003;12:83–8.
- [70]. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. The genetic epidemiology of second primary breast cancer.AmJEpidemiol1992;136:937–48
- [71]. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Vacek PM(1), Geller BM. 2004 May;13(5):715–22.

- [72]. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 219–37
- [73]. Greene MH. Geneticsofbreastcancer. *MayoClinProc* 1997;72(1):54–65.
- [74]. Robinson E, Rennert G, Bar Deroma R, Dori DL, Neugut qnd AI. The pattern of diagnosis of a second primary tumor in the breast. *Breast Cancer Treat* 1993;25:211–5.
- [75]. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S. Contralateral breast carcinoma : an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patientswith20–yearfollow–up. *Surgery* 1989;106:904–10
- [76]. Kosaka Y1, Kikuchi et al. The usefulness of preoperative MRI in synchronous bilateral breast cancer
- [77]. Jia–jian Chen, Nai–si Huang et al. Surgical Management for Early–Stage Bilateral Breast Cancer Patients in China. Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China. Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China 201
- [78]. Potential indications for helical tomotherapy in breast cancers, F. Lambertha, P. Guilbert, et Al “ Département de radiothérapie, institut Jean–Godinot, rue du Général–Koenig, 51100 Reims, France b Unité de radiophysique médicale, institut Jean–Godinot, rue du Général–Koenig, 51100 Reims, France” 201
- [79]. Maarse W, Jonasse Y, Ausems MG, Schipper ME, van Hillegersberg R. First case of invasive breast cancer following prophylactic bilateral skin sparing mastectomy in a BRCA1 mutation carrier. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35(9):1016–8.

- [80]. Kwast ABG, Liu L, Roukema JA, Voogd AC, Jobsen JJ, Coebergh JW. Increased risks of third primary cancers of non-breast origin among women with bilateral breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(3):549–555.
- [81]. Synchronous Bilateral Breast Cancer: Clinical Features, Pathology and Survival Outcomes from a Tertiary Cancer Center Priya Iyer<sup>1</sup>, Venkatraman Radhakrishnan<sup>2</sup> and Al. Received: 13 March 2017 / Revised: 18 May 2017 / Accepted: 29 May 2017. Association of Gynecologic Oncologists of India 2017