



# PLAN

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>PREMIERE PARTIE .....</b>	<b>10</b>
1. Développement de la glande mammaire.....	11
2. Localisation / Anatomie du Sein .....	12
2.1. Localisation, modifications .....	12
3. Cancérogénèse .....	22
3.1. Propriétés des cellules tumorales.....	22
3.2. Etapes de la cancérogénèse .....	23
3.3. Angiogenèse.....	24
3.4. Invasion tumorale .....	26
3.5. Les gènes impliqués dans la cancérogénèse.....	28
4. Les marqueurs tumoraux .....	30
4.1. Les récepteurs hormonaux .....	30
4.2. Récepteurs HER2.....	31
4.3. Le CA 15-3.....	32
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>34</b>
1. Matériel .....	35
2. Méthodes .....	35
<b>RESULTATS .....</b>	<b>36</b>
I. Etude épidémiologique .....	37
1. Fréquence .....	37
2. Age.....	37
3. ATCD gynéco obstétricaux.....	39
3.1. Age de la ménarche.....	39
3.2. Parité.....	39
3.3. L'âge de la première grossesse.....	40
3.4. Contraception.....	40
4. ATCD personnels de pathologie mammaire bénigne .....	41

5. Antécédents familiaux .....	42
6. Autres facteurs de risque .....	42
II. Etude clinique .....	43
1. Délai de consultation .....	43
2. Symptomatologie révélatrice .....	44
3. Examen clinique.....	45
3.1. Topographie.....	45
3.2. Taille tumorale .....	47
3.3. Signes inflammatoires .....	47
3.4. Fixité de la tumeur .....	47
3.5. Ecoulement mamelonnaire.....	48
3.6. Adénopathies .....	48
III. Classification TNM .....	49
1. Taille tumorale T.....	49
2. Adénopathies N .....	50
3. Métastases M.....	51
IV. Etude paraclinique .....	52
1. Taille radiologique.....	52
2. Les types de lésion radiologique .....	52
3. La classification .....	53
4. Examen histopathologique pré-opératoire.....	54
4.1. Moyens.....	54
4.2. Résultats .....	54
V. Bilan d'extension en pré opératoire.....	59
VI. Prise en charge thérapeutique.....	60
1. Traitement néo-adjuvant .....	60
2. Traitement chirurgicale.....	60
3. Chirurgie axillaire .....	61

4.	Analyse anatomo-pathologique définitive .....	61
4.1.	Type histologique .....	61
4.2.	Taille tumorale .....	61
4.3.	Grade histopronostique SBR.....	61
4.4.	Emboles vasculaires.....	61
4.5.	Marge d'exérèse .....	62
4.6.	Envahissement ganglionnaire .....	62
4.7.	Récepteurs hormonaux.....	62
4.8.	Index de prolifération Ki 67 .....	62
4.9.	HER2 .....	63
5.	Chimiothérapie adjuvante .....	64
6.	Radiothérapie .....	64
7.	Hormonothérapie post opératoire .....	65
8.	Herceptin.....	65
	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>67</b>
I.	Caractéristiques épidémiologiques.....	68
1.	Fréquence.....	68
2.	Age.....	72
3.	ATCD gynéco-obstétricaux .....	74
4.	Antécédents personnels de pathologie mammaire benigne .....	77
5.	Antécédants familiaux .....	77
II.	Caractéristiques cliniques .....	78
1.	Délai de consultation: .....	78
2.	La symptomatologie révélatrice.....	79
3.	Examen clinique.....	80
3.1.	Topographie de la tumeur .....	80
3.2.	Taille de la tumeur .....	81
3.3.	Signes inflammatoires .....	82

4. Etude paraclinique .....	83
4.1. Radiologie .....	83
4.1.1. Mammographie .....	84
4.2.1. Echographie mammaire .....	86
5. Examen histopathologique pré opératoire et facteurs pronostiques .....	89
5.1. Moyens diagnostique histologique .....	89
5.1. Biopsie .....	89
5.2. Types histologiques.....	90
5.3. Facteurs pronostiques chez la femme jeune .....	90
5.3.1. Facteurs épidemio-cliniques .....	91
5.3.2. Facteurs histologiques .....	92
5.3.3. Facteurs biologiques .....	99
III. Bilan d'extention .....	102
1. Extension locorégionale .....	102
2. Extension générale .....	102
IV. Prise en charge thérapeutique.....	104
1. Chirurgie .....	104
2. Chimiothérapie .....	121
3. Radiothérapie .....	126
4. Curiethérapie .....	131
5. Hormonothérapie .....	132
V. Evolution.....	134
1. Surveillance .....	134
2. Survie .....	137
VI. Opter pour une contraception non hormonale.....	138
VII. Aspect psychologique .....	139
1. Symptômes psychiques .....	139
2. L'adaptation psychologique de la femme .....	140

VIII. Prévention .....	142
1. Dépistage .....	142
2. La consultation d'oncogénétique.....	144
CONCLUSION .....	145
RESUMES .....	148
LISTE DES ILLUSTRATIONS .....	154
BIBLIOGRAPHIE.....	158

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Avec près de 1,7 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année à travers le monde, le cancer du sein constitue le cancer féminin le plus fréquent et un problème majeur de santé publique. Au Maroc son incidence ne cesse d'augmenter. Sa survenue constitue un événement dramatique dans la vie d'une femme, il est encore mal ressenti et difficile à accepter lorsqu'il s'agit d'une femme jeune.

Le sein joue un rôle important dans la féminité et dans l'image que la femme a de son corps, rend le traitement et notamment sa chirurgie chez les jeunes patientes difficilement acceptable voire même rejetée. Ainsi différentes stratégies sont proposées, en particulier un traitement chirurgical conservateur, une préservation de la fonction ovarienne et un traitement prophylactique chez les femmes à haut risque.

La définition du jeune âge chez les femmes atteintes de cancer du sein n'est pas univoque. Différentes études ont défini une femme « jeune » comme correspondant à une femme de moins de 30, 35, 40, 45 ans ou simplement non ménopausée [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Le risque pour une femme d'être atteinte d'un cancer du sein tout au long de sa vie, est d'environ une femme sur 10 [7]. Chiffre alarmant qui augmente avec l'âge mais qui n'épargne point les femmes jeunes.

Le cancer du sein revêt des aspects épidémiologiques particuliers, et confronte des difficultés diagnostiques par les moyens usuels d'investigation, principalement la mammographie vu la densité accrue des seins à cet âge. Même si les traitements ont permis des avancées importantes, le dépistage du cancer du sein reste donc une nécessité.

Ce travail rétrospectif a pour but d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein de la femme jeune de 35 ans et moins. De Janvier 2012 à Décembre 2017, 93 cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 35 ans et moins, ont été recrutés au service de gynécologie obstétrique II du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès au Maroc.

# PREMIERE PARTIE

## **1. Développement de la glande mammaire**

Le sein ou glande mammaire subit un remaniement continu. Son développement s'étale depuis l'embryogenèse à la ménopause. Chez l'embryon la glande mammaire dérive des deux crêtes mammaires primitives, épaissement épiblastique visible à la septième semaine, qui régresse rapidement sauf au niveau du thorax. Le bourgeon mammaire restant émet dans la profondeur des cordons cellulaires qui se creusent en canaux au cours du huitième mois. Ces canaux débouchent dans une dépression, épithéliale qui se surélève en mamelon après la naissance (8).

La régression incomplète des crêtes mammaires peut laisser persister des mamelons surnuméraires (polythélie) ou même des glandes surnuméraires (polymastie) plus ou moins développées (8-9). L'absence de la glande mammaire (amastie) est rare (8).

Même si certaines des glandes mammaires surnuméraires produisent un peu de lait, ces vestiges embryonnaires n'étant pas stimulés par la succion du bébé, ils subissent une involution et diminuent de volume graduellement. (9)

Pendant la période pré pubère, le développement du sein suit principalement la croissance du corps (9), puis juste avant la puberté, chez les filles, les seins grossissent principalement à cause du développement des tissus adipeux et conjonctif, une expansion plus rapide des canaux lactifères aura lieu aussi. L'aréole et le mamelon grossissent et s'enfoncent. C'est en phase de gestation, suivi de lactation que la glande mammaire atteint son développement maximal qui se traduit par de très importantes modifications morpho-histologiques : (10). À la ménopause les glandes mammaires subissent une atrophie ainsi qu'une involution progressive de la structure glandulaire au profit du tissu graisseux. (11)

## **2. Localisation / Anatomie du Sein**

### **2.1. Localisation, modifications**

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la troisième et la septième côte, le mamelon se situant au niveau de la neuvième vertèbre dorsale.

En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. La taille est d'environ douze cm en hauteur et largeur. Les deux mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques. Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme, la grossesse et la lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas. Pour faciliter la localisation anatomique et la description des tumeurs, la surface du sein est subdivisée en quatre quadrants (12,13) :

- Supéro-latéral
- Supéro-médial
- Inféro-latéral
- Inféro-médial

A la naissance, la structure de la glande mammaire est inachevée. La glande mammaire change à différents moments durant la vie d'une femme : à la puberté, lors des cycles menstruels, lors d'une grossesse et après la ménopause (13,14). La puberté génère des modifications morphologiques significatives :

- L'augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique,
- La saillie du mamelon, l'élargissement et la pigmentation rosée de l'aréole.

Les sécrétions hormonales liées aux premiers cycles ovulatoires stimulent la croissance et la multiplication des canaux sous l'action des œstrogènes. Le tissu glandulaire, les lobules et les alvéoles se développent sous l'action de la progestérone. Le parenchyme de soutien se développe au fur et à mesure des cycles menstruels et subit une congestion d'origine hormonale, en fin de cycle. Durant chaque cycle menstruel, les seins subissent des fluctuations selon les variations des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérones.

Ces variations restent minimales car la suite du développement mammaire reprendra et s'achèvera lors de la première grossesse avec élaboration des structures permettant la lactation. La période de gestation et de lactation entraîne une modification du sein. Il augmente de volume et le mamelon devient saillant.

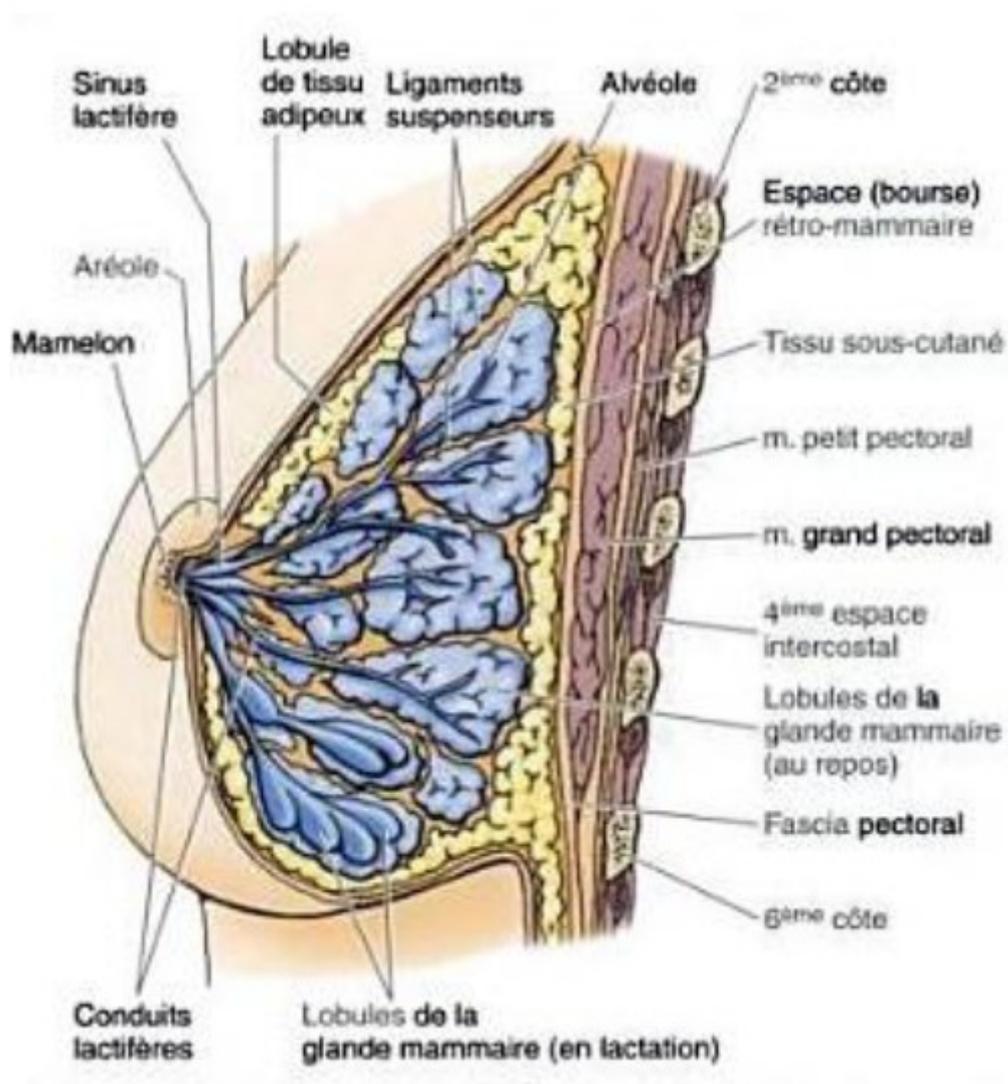
A la ménopause la glande mammaire s'atrophie mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux (13).

Chez la jeune femme le sein correspond à une éminence arrondie mesurant en moyenne de 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur et pouvant peser de 150 à 200 g (15). Il se constitue de trois parties, à savoir la peau, la graisse et la glande mammaire, à proprement parler, incluse dans cette graisse (16).

Chaque sein s'étend horizontalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure et verticalement de la troisième à la septième côte. (17). Il repose pour plus de sa moitié sur le fascia du muscle grand pectoral et pour le reste sur les fascias des muscles droit de l'abdomen, dentelé antérieur et oblique externe de l'abdomen. Par l'intermédiaire de ces fascias, le sein répond successivement au muscle petit pectoral et à son fascia clavi-pectoral, au grill costal et au-delà de ce dernier, à la plèvre et au poumon.

Le sein est maintenu par la peau, il représente une zone périphérique lisse et souple, une zone moyenne ou aréole du sein et une zone centrale ou mamelon (Figure 02). Il est utile de noter qu'il est de forme variable, en fonction de l'âge, de la parité ainsi que la race (15).

Les seins comprennent du tissu glandulaire, des tissus fibreux et adipeux situés entre les lobes et lobules glandulaires, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des nerfs (12) (figure 1).



**FIGURE 1** : Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique antérieure (14)

- **La peau et la plaque aérolo-mamelonnaire:**

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole. Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle.

L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmenté. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses (les tubercules de Montgomery).

La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aérolo-mamelonnaire (13).

- **La glande mammaire :**

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde, aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules Et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'acinus ou alvéole. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire (canal de troisième ordre). Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre).

Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon (13).

- **Le tissu adipeux et conjonctif :**

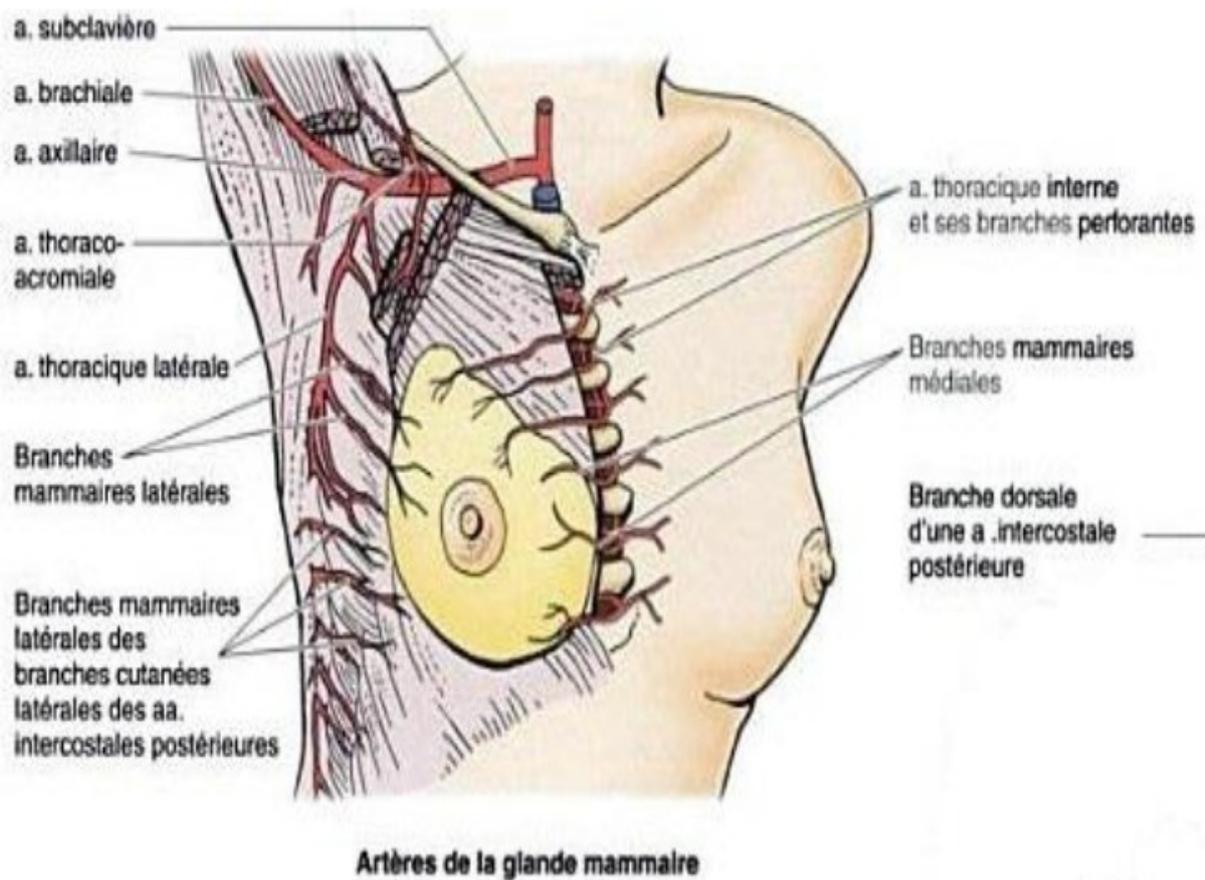
Etroitement liée au tissu glandulaire, la quantité de tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins, lequel n'a aucun effet sur la production et la qualité du lait.

On distingue deux couches graisseuses :

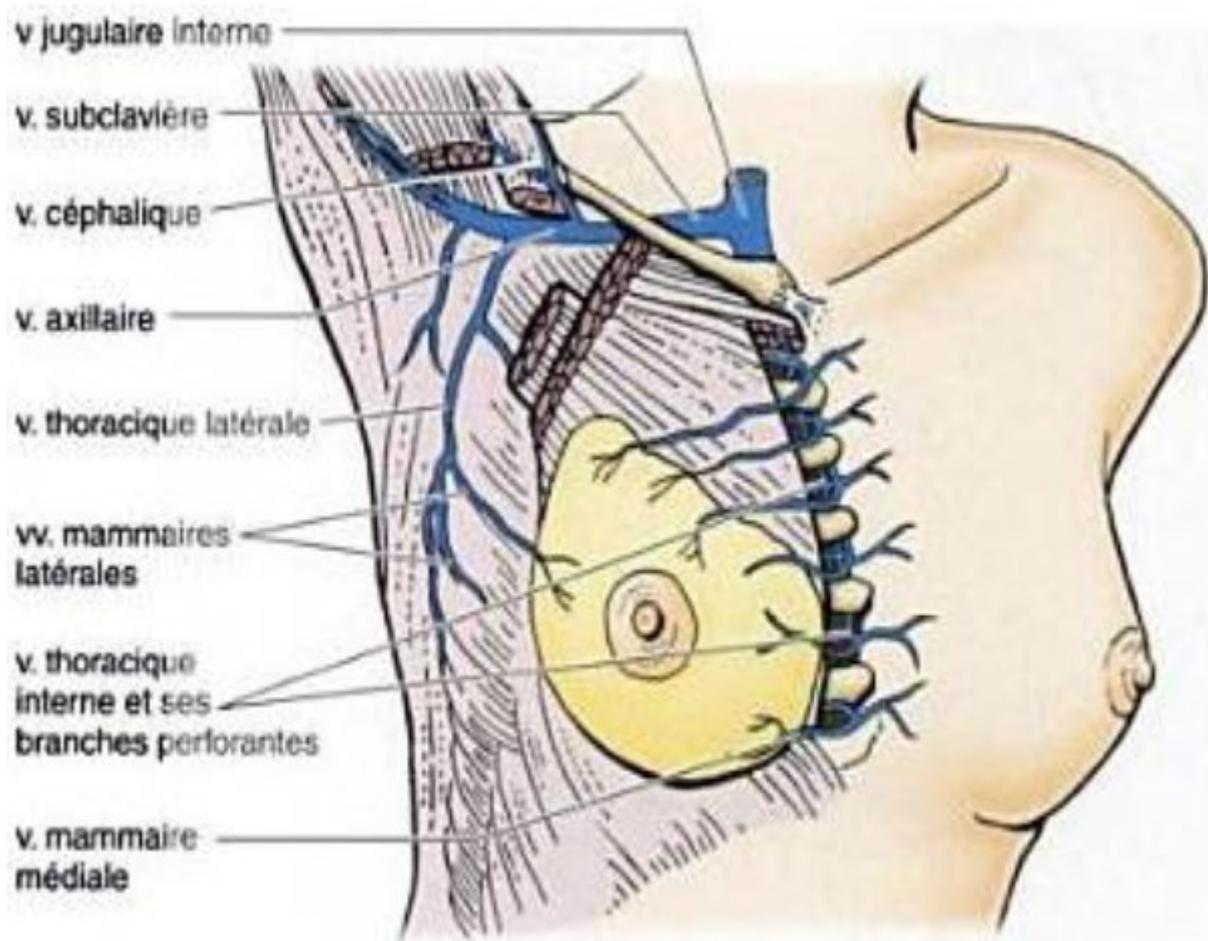
- La couche antérieure pré glandulaire qui n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Ducret.
- La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif. L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral (13).

**Les moyens de fixation du sein :**

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper) (13).



**Figure 2 :** Système artériel de la glande mammaire (14)



**Veines de la glande mammaire**

**FIGURE 3 : Système veineux de la glande mammaire (14)**

### L'irrigation artérielle du sein est assurée par :

- Des rameaux mammaires médiaux en provenance des rameaux perforants et des rameaux intercostaux antérieurs, branches de l'artère thoracique interne (mammaire interne), elle-même originaire de l'artère subclavière.
- Les artères thoraciques latérales (mammaire externe) et thoraco-acromiale (acromio-thoracique), branches de l'artère axillaire.
- Les artères intercostales postérieures des deuxième, troisième et quatrième espaces, branches de l'aorte thoracique (12).

### 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.
- Le drainage veineux du sein est principalement dirigé vers la veine axillaire, mais aussi partiellement vers les veines thoraciques internes (mammaires internes).

### 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 pérिमamelonnaire constitue le réseau

de Haller particulièrement visible. Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes (13).

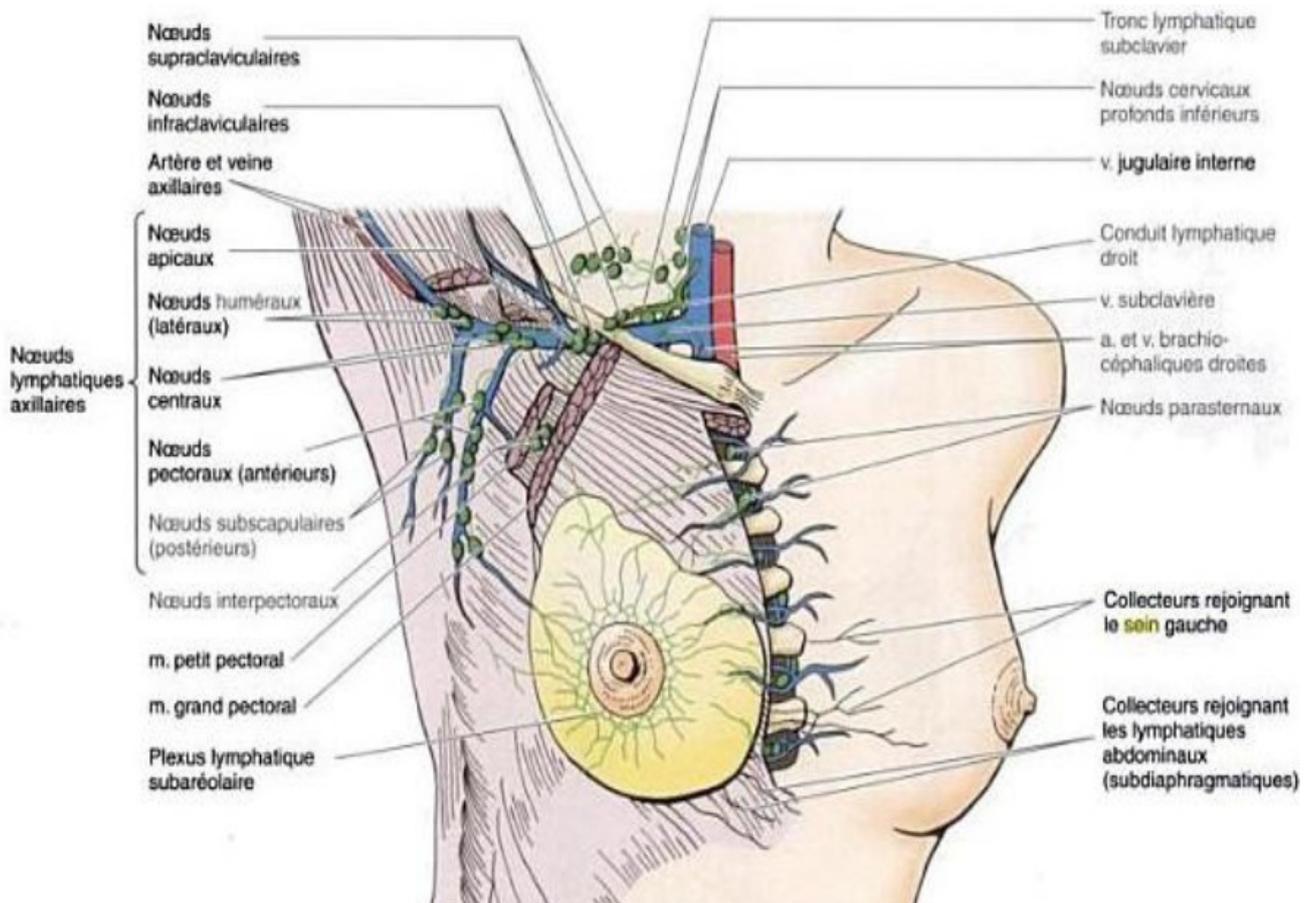
Au départ du mamelon, de l'aréole et des lobules glandulaires, la lymphe aboutit dans un plexus lymphatique subaréolaire, à partir duquel elle peut emprunter les trajets suivants :

- La majeure partie de la lymphe (plus de 75%), surtout celle qui provient des quadrants latéraux, est drainé vers le lymphocentre axillaire et en premier lieu vers les noeuds pectoraux ou antérieurs (chaîne mammaire externe).
- Les autres collecteurs lymphatiques, en particulier ceux qui drainent les quadrants médiaux, rejoignent les noeuds parasternaux (chaîne mammaire interne) ou même le sein hétérolatéral.

La lymphe en provenance des quadrants inférieurs est collectée profondément vers les noeuds lymphatiques diaphragmatiques inférieurs (abdominaux).

A l'exception de ceux du mamelon et l'aréole, les lymphatiques cutanées du sein rejoignent les noeuds lymphatiques axillaires, cervicaux profonds inférieurs et infraclaviculaires.

La lymphe en provenance des noeuds lymphatiques axillaires est drainée vers les noeuds infra- et supraclaviculaires et ensuite vers le tronc lymphatique subclavier, où aboutit également la lymphe du membre supérieur. Les collecteurs des noeuds parasternaux rejoignent le tronc broncho- médiastinal qui draine aussi la lymphe des viscères thoraciques. Classiquement, ils se rassemblent avec le tronc lymphatique jugulaire, qui draine la tête et le cou, pour former du côté droit un très court conduit lymphatique droit, tandis que du côté gauche, ils se terminent dans le conduit thoracique (12).



**Figure 4 : Drainage lymphatique (14)**

### Innervation :

Les nerfs du sein proviennent des rameaux (perforants) cutanés antérieurs et latéraux du quatrième et sixième nerf intercostal. 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.

### **3. Cancérogénèse**

#### **3.1. Propriétés des cellules tumorales**

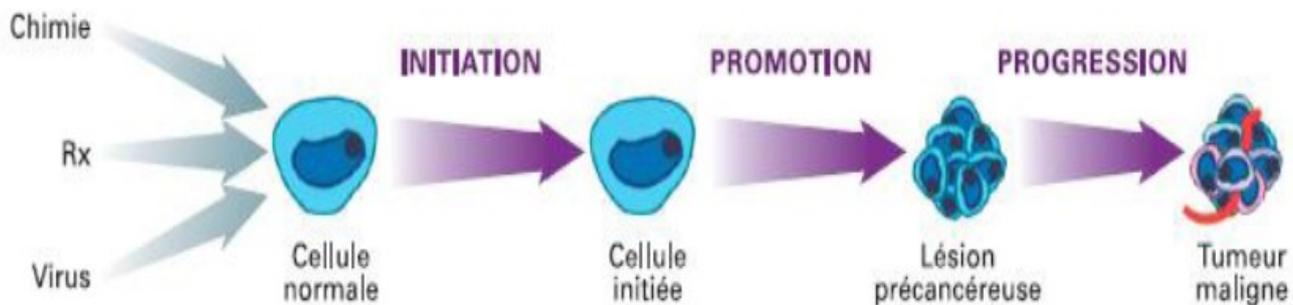
Le cancer correspond à une prolifération désordonnée de cellules d'un tissu ou d'un organe. Or, la plupart des cellules de notre organisme sont en renouvellement constant. C'est le cas par exemple des cellules de la peau, de la moelle osseuse, du tube digestif, ou des os (13). Ceci est possible car la cellule cancéreuse a différentes caractéristiques :

- Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération. Les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles reçoivent un stimulus particulier. Les cellules tumorales n'ont plus besoin de ce signal.
- Insensibilité aux signaux inhibiteurs.
- Abolition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée. En cas de stress ou d'anomalie ne pouvant pas être éliminée, une cellule normale se suicide en utilisant l'apoptose. Dans les cellules tumorales, tous ces mécanismes sont inactivés.
- Capacité proliférative illimitée : le nombre usuel de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60 (sénescence cellulaire), après quoi elle cesse de pouvoir se diviser (télomère). Les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite visible grâce à l'activité de la télomérase qui est fortement active dans toutes les cellules cancéreuses.
- Capacité de susciter l'angiogénèse. Les cellules tumorales (et la tumeur) ont un besoin important en oxygène pour survivre. Elles vont donc stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'oxygéner la tumeur et lui apporter les nutriments nécessaires à son développement.
- Acquisition d'un pouvoir invasif. Les cellules tumorales sont capables de

passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe où elles vont générer une seconde tumeur (métastase) (18).

### **3.2. Etapes de la cancérogénèse**

La cancérogénèse se réalise en plusieurs étapes dont certaines sont irréversibles, d'autres réversibles (figure 5) :



**FIGURE 5 : Etape de la cancérogénèse (14)**

#### **a. Initiation**

C'est la première phase. Dans cette étape, l'ADN est altéré par un cancérogène génotoxique dit initiateur. Elle ne concerne qu'une seule cellule et ce phénomène est irréversible. Elle rend la cellule immortelle. Les cellules endommagées (initiales) échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, UV).

#### **b. Promotion**

Au cours de la deuxième phase, la cellule acquiert par mutations successives, les caractéristiques qui lui permettent de créer un cancer. Ce phénomène ne résulte pas de modification de l'ADN (processus épigénétique). Ces étapes peuvent être réversibles, et sont modulées par des nombreux facteurs immunitaires, hormonaux.

### c. Progression

Pendant cette phase, les cellules filles de la cellule transformée sont sélectionnées pour donner des clones plus malins et pour acquérir des propriétés leur permettant par exemple de métastaser. C'est l'étape finale dans le développement d'un cancer qui devient cliniquement détectable (19).

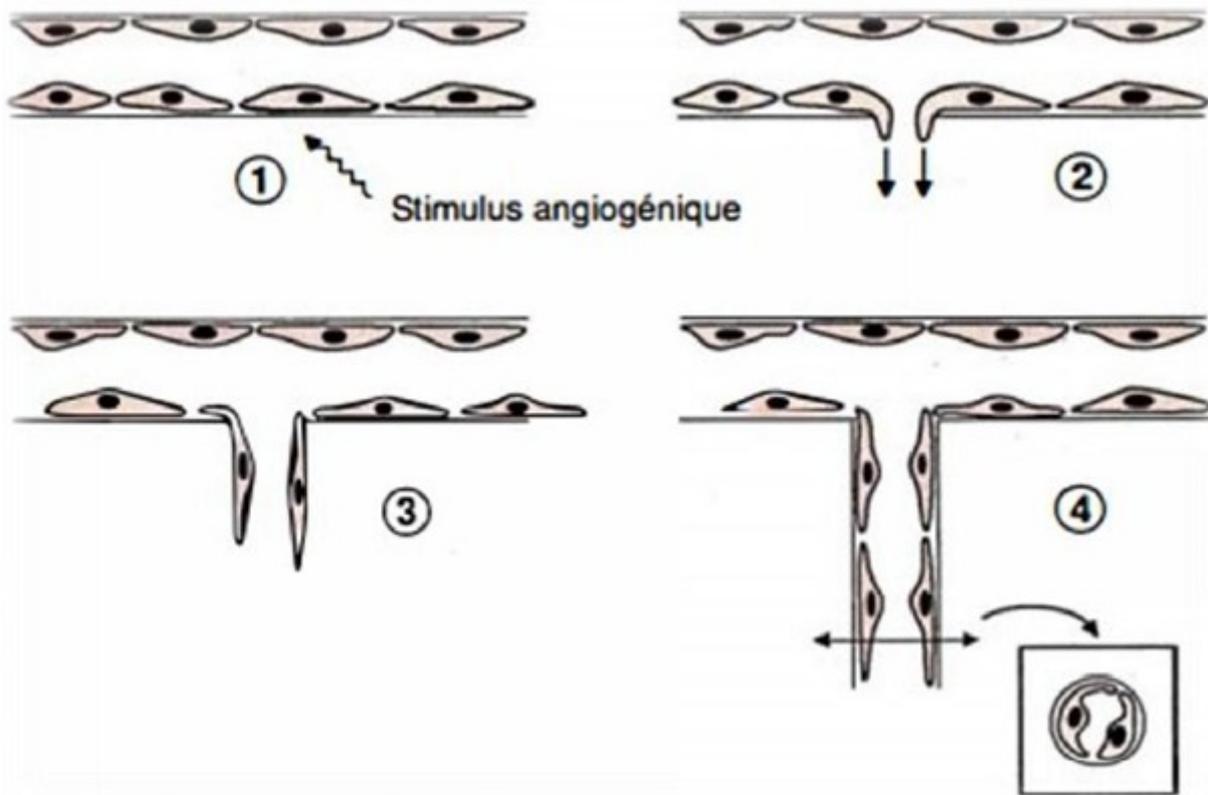
### **3.3. Angiogenèse**

Ultérieurement, dotées de ces caractéristiques, les cellules cancéreuses parviennent à provoquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irrigueront la tumeur et l'alimenteront en oxygène et en nutriments, c'est ce qu'on appelle l'angiogenèse. C'est en effet grâce au processus d'angiogenèse que l'on passe d'une cellule cancéreuse à une tumeur.

Un foyer métastatique privé de sa néovascularisation arrête sa croissance dès que le volume tumoral est de un à deux mm<sup>3</sup>. Si la formation de néovaisseaux est restaurée, la croissance tumorale redémarre. La distance maximale entre un foyer tumoral et le lit capillaire néoformé peut être de 150 à 200 µm, distance qui permet encore la diffusion de l'oxygène. L'activité mitotique des cellules tumorales au sein d'un foyer métastatique diminue au fur et à mesure qu'augmente la distance de ces cellules aux capillaires les plus proches (20).

**Les principales étapes de l'angiogenèse sont** (figure 6) :

1. Le capillaire est soumis à une stimulation angiogénique.
2. C'est le début de migration des cellules endothéliales à travers la membrane basale.
3. Etapes de migration, d'élongation et de différenciation des cellules endothéliales.
4. Formation des tubes capillaires dans l'espace (encadré) et prolifération.



**Figure 6 : Etapes de l'angiogénèse (14)**

La formation d'un nouveau capillaire sanguin à partir d'un vaisseau existant est initiée par un gradient de facteur d'angiogénèse diffusible, tel que le VEGF sécrété en abondance par les cellules tumorales. En effet, les tumeurs sont caractérisées par un déséquilibre de la balance facteurs angiogéniques (VEGF, EGF...) et facteurs anti-angiogéniques, qui eux, sont faiblement présents au sein des tumeurs. Les thérapies anti-angiogènes des cancers solides visent à détruire spécifiquement la vascularisation tumorale afin d'« asphyxier » les tumeurs ; elles représentent depuis quelques années, un nouvel outil thérapeutique.

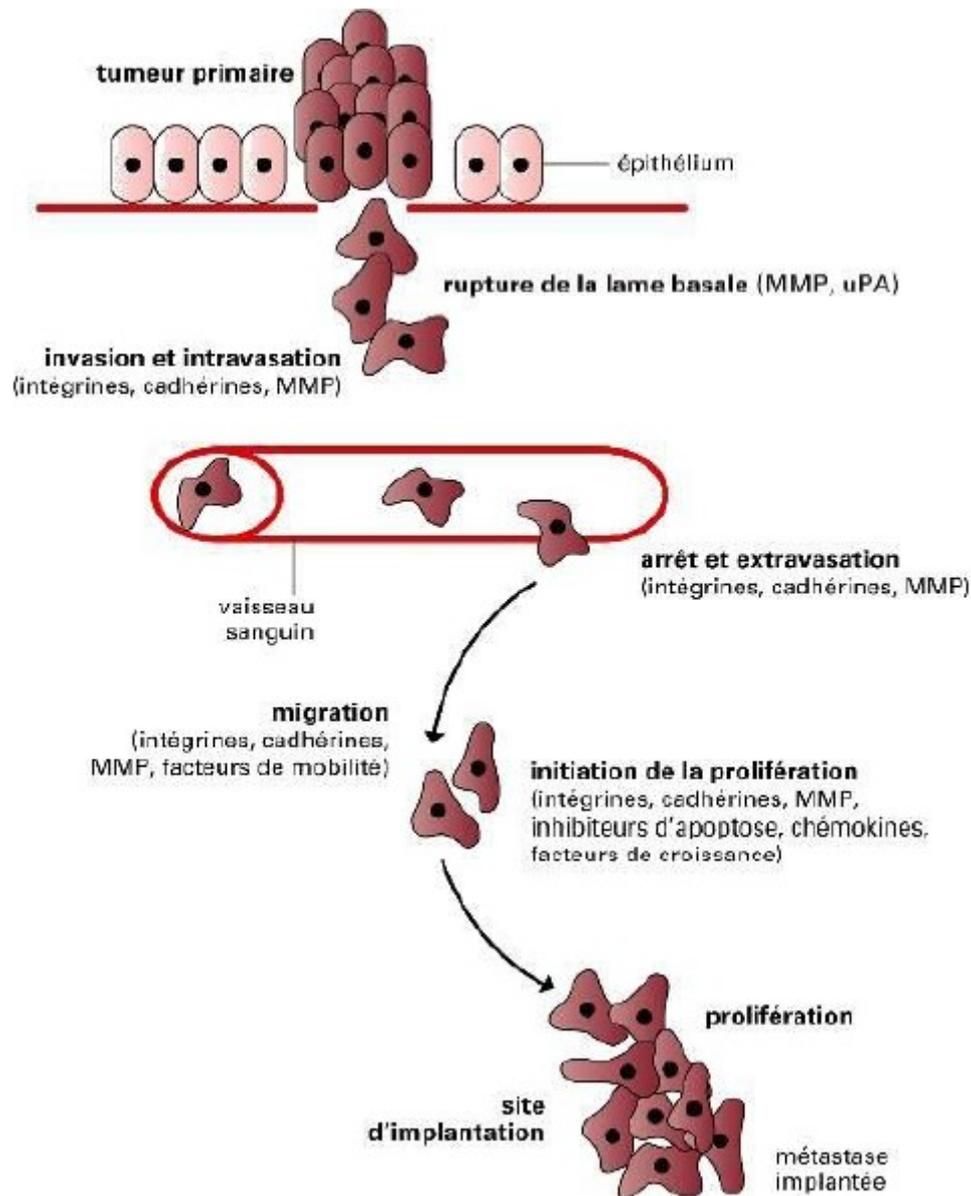
Ce point est capital car, sans irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait pas grossir au-delà d'un dixième de millimètre. Par ailleurs, les cellules cancéreuses deviennent capables de s'insinuer dans les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases (21).

### **3.4. Invasion tumorale**

Le processus métastatique correspond à un phénomène séquentiel, requérant un certain nombre d'étapes successives qui sont, pour la cellule tumorale, autant de barrières à lever (figure 7).

La cascade métastatique comprend en effet :

- Le détachement des cellules de la masse tumorale,
- L'invasion dans le parenchyme encerclant la tumeur,
- L'intravasation des cellules tumorales, c'est-à-dire leur pénétration dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques,
- Leur transport,
- Puis leur immobilisation dans des organes à distance du site primaire,
- Leur extravasation et enfin leur développement en foyers métastatiques.



**Figure 7 : Etapes essentielles de l'invasion tumorale (14)**

Les cellules malignes doivent d'abord se dissocier de la tumeur d'origine pour pénétrer, en traversant les parois capillaires, dans la circulation lymphatique ou sanguine. Grâce à la sécrétion de facteurs angiogènes, comme le facteur de croissance endothélial (VEGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes sanguines (PDGF) ou le facteur de croissance fibroblastique (FGF), les tumeurs sont capables d'induire la formation de leurs propres vaisseaux sanguins (vu précédemment), particulièrement perméables, et ceux-ci représentent une voie d'accès privilégiée dans la circulation générale.

En ce qui concerne le transport des cellules tumorales par voie sanguine, des considérations d'anatomie permettent de comprendre que les cellules cancéreuses seront véhiculées jusqu'au coeur et ne seront stoppées qu'en aval de celui-ci. C'est pourquoi la plupart des cancers provoquent des métastases pulmonaires (22).

Le cancer du sein est un cancer où les cellules cancéreuses peuvent se fixer dans n'importe quel tissu du corps. Les os restent le site le plus fréquent des métastases. On peut observer des métastases cutanées (au niveau de la peau), ganglionnaires, au niveau des poumons et de la plèvre, du foie, du cerveau...(23). Si les cancers du sein guérissent dans neuf cas sur dix lorsqu'ils sont traités précocement, le développement de métastases est synonyme de pronostic moins favorable : 90 % des cas de décès sont liés à cette dissémination des tumeurs à travers l'organisme. En juin 2015, des chercheurs néerlandais ont mis en évidence le fait que chez les femmes atteintes du cancer du sein, chez qui on retrouve dans le sang une quantité élevée de neutrophiles ont un risque plus élevé de développer des métastases (24).

### **3.5. Les gènes impliqués dans la cancérogénèse**

Il existe trois familles de gènes impliquées dans la cancérogénèse :

#### **a. Les Oncogènes**

Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformante. Ces gènes sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, les proto-oncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication. Les proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur-exprimés deviennent des oncogènes. Ils peuvent induire l'apparition et/ou le

développement d'une tumeur.

Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- gènes immortalisant codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN,
- gènes transformant (ex : KRAS, RET, KIT)

Parmi les proto-oncogènes sont retrouvés le gène HER2 qui est un gène RET muté (25).

### **b. Gènes suppresseurs**

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.

Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la TP53, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers.

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose (25).

### **c. Gènes de maintien de l'intégrité**

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multi-fonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose.

L'altération des deux allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes).

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique (25).

## **4. Les marqueurs tumoraux**

Le cancer du sein a la particularité que deux de ses facteurs pronostiques et prédictifs, nominalement les récepteurs hormonaux (RH) et l'oncoprotéine HER-2, sont dans le même temps des cibles thérapeutiques et demeurent, malgré les progrès récents liés aux signatures multigéniques, la clé de voute du pronostic et des choix thérapeutiques (26).

### **4.1. Les récepteurs hormonaux**

L'œstrogène et la progestérone sont deux hormones femelles qui peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Les récepteurs d'œstrogènes et de progestérone sont situés à l'intérieur ou à la surface des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules. Une fois qu'elles s'y sont fixées, les hormones peuvent affecter le comportement ou la croissance des cellules.

Connaître le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur aide les médecins à prévoir

- La qualité probable de la réaction du cancer du sein à l'hormonothérapie,
- Le comportement possible de la tumeur,
- D'autres traitements qui pourraient être efficace.

Le pathologiste examine le tissu prélevé sur la tumeur du sein pour vérifier s'il y a des récepteurs hormonaux. Il indique dans un rapport si des récepteurs d'oestrogènes (ER) et des récepteurs de progestérone (PR) sont présents dans les cellules tumorales. Selon ces données, la tumeur est :

ER positive (ER+) ou ER négative (ER-)

PR positive (PR+) ou PR négative (PR-)

Dans environ deux tiers de tous les cas de cancer du sein, les oestrogènes stimulent la croissance du cancer à l'aide des récepteurs d'oestrogènes, de progestérone, ou des deux que contient la tumeur. Connaître le statut des récepteurs hormonaux aide le médecin à décider si l'hormonothérapie est une option de traitement.

- Une tumeur ER positive est plus susceptible de réagir à l'hormonothérapie.
- Une femme dont la tumeur est PR positive peut aussi être traitée par hormonothérapie.
- Une tumeur qui est à la fois ER positive et PR positive (plutôt que seulement ER positive) pourrait réagir encore mieux à l'hormonothérapie.
- Une tumeur dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (ER- et PR-) ne réagira probablement pas à l'hormonothérapie (14).

## **4.2. Récepteurs HER2**

Le récepteur HER2 est présent à la surface des cellules normales où il participe à la croissance et à la différenciation cellulaire. L'amplification et/ou la surexpression de HER2 serait une des causes de transformation cancéreuse des cellules par un mécanisme de potentialisation de la croissance cellulaire. HER2 se comporterait donc comme un amplificateur de signaux de la croissance cellulaire par l'intermédiaire de son activité tyrosine kinase intrinsèque.

La détection de l'amplification et/ou la surexpression de HER2 fait appel à trois méthodes : l'IHC (immunohistochimie), la FISH (hybridation in situ par fluorescence) qui permettent l'orientation thérapeutique et l'hybridation chromogénique in situ (CISH) à laquelle on a parfois recours comme alternative à la FISH.

L'IHC est une technique rapide et peu onéreuse qui est effectuée sur une partie de la pièce tumorale après biopsie. L'expression du résultat est semi-quantitative. Seule une surexpression classée +++, permet de bénéficier de la thérapie ciblée.

La Technique FISH quant à elle, est très sensible, elle utilise des sondes anti sens marquées et spécifiques d'une séquence du gène HER2. Le marqueur est lui-même reconnu par un anticorps spécifique permettant de visualiser sa fixation. Cette technique permet de lever l'ambiguïté lorsqu'il y a un doute entre une surexpression ++ et +++ en IHC.

Les tumeurs HER2 positives sont plus agressives et tendent à se développer et à se propager plus rapidement que les tumeurs qui produisent HER2 en quantité normale. Elles sont souvent associées à un plus haut grade de malignité (14,27).

### **4.3. Le CA 15-3**

Le CA 15-3 est un marqueur sérique utilisé dans le cancer du sein. Il est défini par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux (AcM) :

- L'AcM 115 D8 dirigé contre la membrane du globule graisseur du lait humain,
- L'AcM DF3 dirigé contre la membrane de cellules humaines de cancer du sein.

Le CA 15-3 n'est spécifique ni de cancer, ni d'organe. Une concentration de

CA 15-3 supérieure aux valeurs usuelles a été observée chez 2 à 7 % des sujets sains. Différentes pathologies bénignes (mammaires, hépatopathies bénignes, bronchopneumopathies, pathologies digestives inflammatoires, pathologies endocrines et maladies auto-immunes) peuvent s'accompagner d'une discrète élévation du CA 15-3.

# MATERIELS ET METHODES

## **1. Matériel :**

Du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 Décembre 2017, 93 patientes âgées de 35 et moins ont été prises en charge pour cancer du sein par le service de Gynécologie Obstétrique II et d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès ce qui constitue notre échantillon.

## **2. Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 5 ans et concernant les cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 35 ans et moins qui répondent aux critères suivants :

- Critères d'inclusion :
  - Femmes âgées de 35 ans et moins au moment du diagnostic ;
  - Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement ;
- Critères d'exclusion :
  - Rechute locorégionale ou métastatique d'un cancer du sein traité avant le 1<sup>er</sup> Janvier 2012 ;
  - Femmes perdues de vue avant confirmation histologique du cancer du sein ;

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein chez la femme âgée de 35 ans et moins, dans un second temps, nous avons procédé aussi aux archives du service gynécologie-obstétrique II , aux archives du service d'oncologie et de radiologie , puis nous avons utilisé le logiciel Excel pour les analyses statistiques de nos données recueillies. Le traitement de ces derniers s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

# RESULTATS

## I. Etude épidémiologique :

### 1. Fréquence :

Durant une période de 05 ans, de Janvier 2012 à Décembre 2017, 1275 femmes atteintes de cancer du sein ont été recensées au service de gynécologie obstétrique 2 du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès au Maroc. Parmi elles, 93 étaient âgées de 35 ans et moins ; soit une fréquence de 7.29 % du nombre global de cancer du sein.

**Tableau 1 : Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série**

Année	Nombre de cas < 35 ans	Nombre total des cas	Pourcentage
2012	12	157	7.64%
2013	23	214	10.74%
2014	15	170	8.82%
2015	12	209	5.74%
2016	09	270	3.33%
2017	22	255	8.62%
<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>1275</b>	<b>7.29%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*

### 2. Age

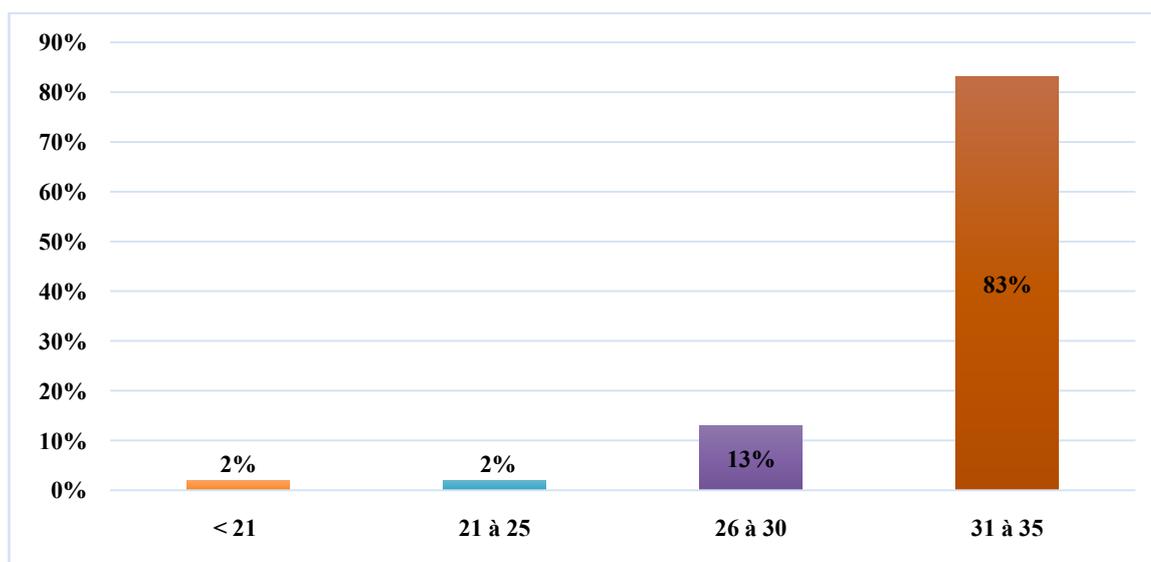
Notre échantillon est composé de 93 cas a été fractionné en 4 tranches d'âge, à savoir, une première tranche de jeunes cas inférieur ou égal à 21ans avec une fréquence de 2.15%, ensuite une deuxième tranche d'âge allant de 21 à 25ans avec une fréquence de 2.15%, puis une troisième tranche d'âge allant de 26 à 30ans représentant 12.90% et enfin une quatrième tranche d'âge allant de 31 à 35ans avec une majorité de 82.79%.

L'âge moyen de nos malades est de 31ans, avec des extrêmes de 17 et 35 ans, quant à la tranche d'âge la plus touchée c'est celle de 31 à 35ans avec un taux de 82.79% de notre échantillon(voir : tableau 2, figure 8).

**Tableau 2: Répartition des patientes par tranches d'âge**

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
<21	2	2.15%
21 à 25	2	2.15%
26 à 30	12	12.90%
31 à 35	77	82.79%
TOTAL	93	100%

*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*



*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*

**Figure 8 : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge**

### 3. ATCD gynéco obstétricaux

#### 3.1. Age de la ménarche

L'âge de la ménarche a été précisé chez 22 patientes, 14 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge  $> 12$  ans soit 15.05% du nombre total des cas, alors que 8 patientes seulement ont eu leur ménarche à un âge  $\leq 12$  ans soit 8.60% des cas (voir : Tableau 3).

**Tableau 3 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche**

Age de la ménarche	Effectif	Pourcentage
$\leq 12$	8	8.60%
$> 12$	14	15.05%
Non précisé	71	76.34%
<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>100%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*

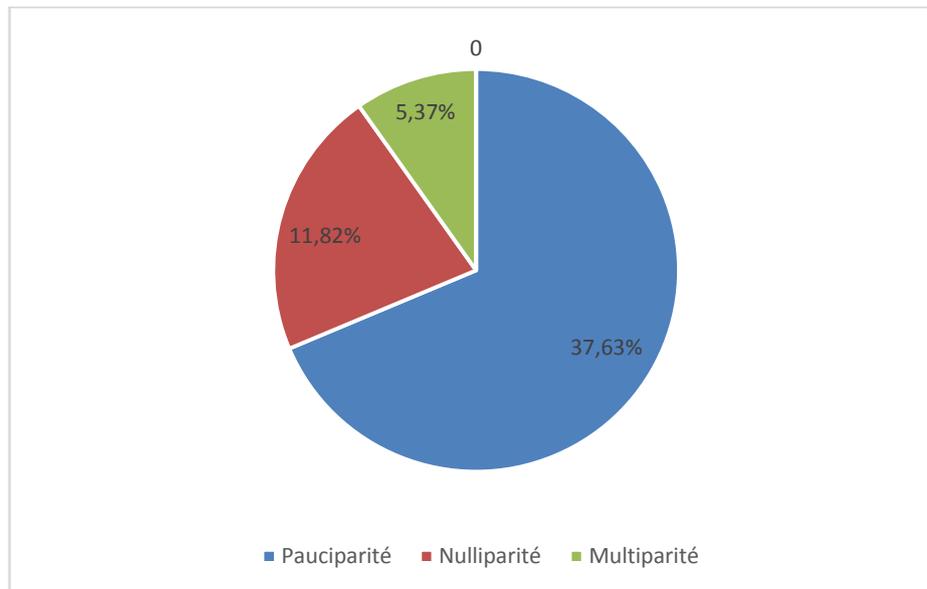
#### 3.2. Parité

Dans notre série, la parité a été précisée chez 51 patientes avec une prédominance de pauciparité et de nulliparité notée avec des taux respectifs de 37.63%, 11.82%.(Tableau 4, Figure 9)

**Tableau 4 : Répartition des patientes selon la Parité**

Type de parité	Effectif	Pourcentage
Nullipare	11	11.82%
Paucipare	35	37.63%
Multipare	5	5.37%
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>54.82%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*



*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*

**Figure 9: Répartition des patientes selon la parité**

### **3.3. L'âge de la première grossesse**

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé chez 34 femmes, il est de 22 ans en moyenne avec des extrêmes de 16 à 35 ans.

### **3.4. Contraception**

La prise de contraception a été précisée chez 10 patientes. Ainsi, 5 d'entre elles ont confirmé la prise de contraceptifs oraux soit 5.37% des cas et ce pour une durée moyenne de 8 mois. Alors que 6 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception soit 6.45% des cas.

**Tableau 5: Répartition des patientes selon la prise de contraception**

Contraception	Type	Durée moyenne	Effectif	Pourcentage
OUI	Contraception orale	8mois	5	5.37%
NON	-	-	6	6.45%
NON PRECISE	-	-	82	88.17%
TOTAL	-	-	93	100%

*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*

### 3.5. Allaitement

La notion d'allaitement exclusif a été recueilli chez 30 patientes soit 32.25% des cas et ce pour une durée de 22 mois.

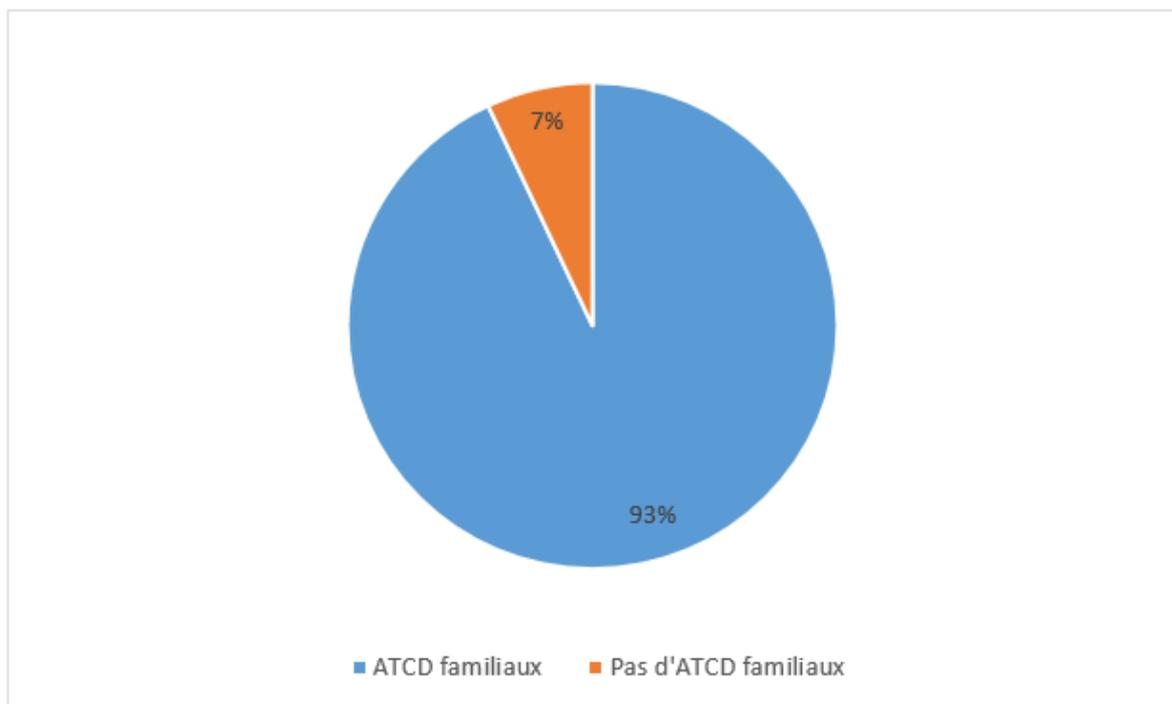
### 4. ATCD personnels de pathologie mammaire bénigne

Des antécédents personnels de mastopathie fibrokystique suivie depuis 2 ans ont été retrouvés chez 1 Patiente soit 1%.

## **5. Antécédents familiaux**

Des antécédents familiaux de cancer du sein ont été retrouvés chez 7 patientes soit 7.52% des cas dont 2 chez une cousine maternelle décédée, 1 chez une cousine paternelle, 2 chez une tante maternelle décédée et 2 chez une sœur.

L'âge d'atteinte du cancer du sein n'a pas été mentionné sur les dossiers (Elément important pour évaluer le risque).



*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*

**Figure 10 :** Répartition des patientes selon les antécédents familiaux de cancer du sein

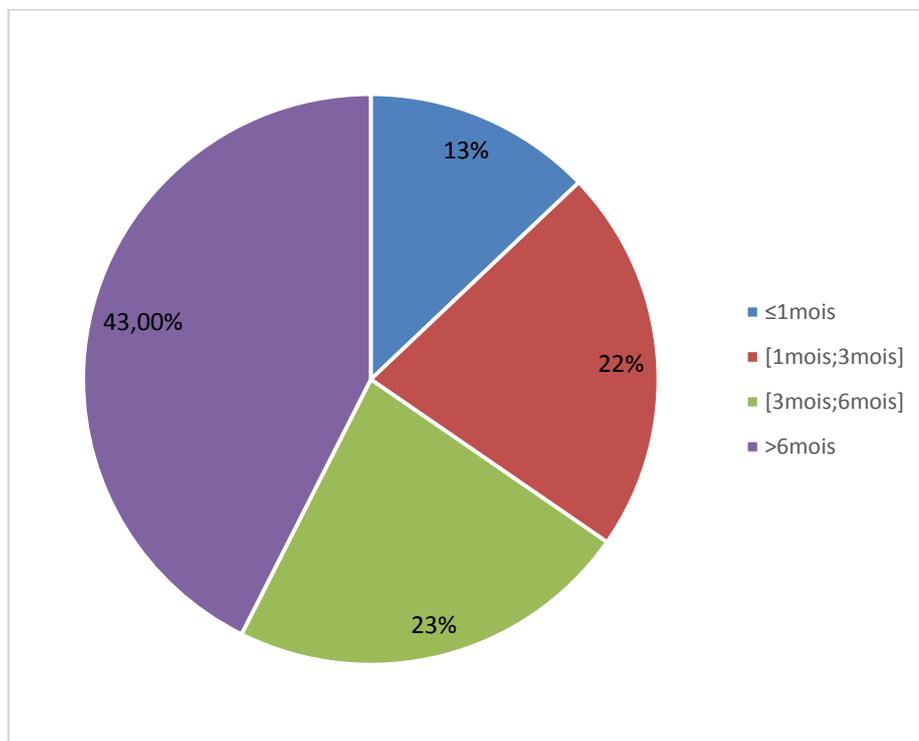
## **6. Autres facteurs de risque**

Dans notre série, aucune patiente n'a subi d'irradiation médiastinale dans ses antécédents et aucune d'entre elles n'a d'habitudes toxiques particulières.

## II. Etude clinique :

### 1. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez toutes les patientes. Ainsi, le délai moyen était de 9,17mois. Parmi ces femmes, 12 patientes soit 12.90% ont consulté dans un délai  $\leq$  1 mois, 20 patientes soit 21.50% dans un délai entre 1 et 3 mois, 21 patientes soit 22.58% dans un délai entre 3 et 6 mois et 40 patientes soit 43.01% dans un délai  $>6$  mois (Figure 11).



*Source : RCP et archives Gynécologie Obstétrique II*

**Figure 11** : Répartition des patientes selon le délai de Consultation

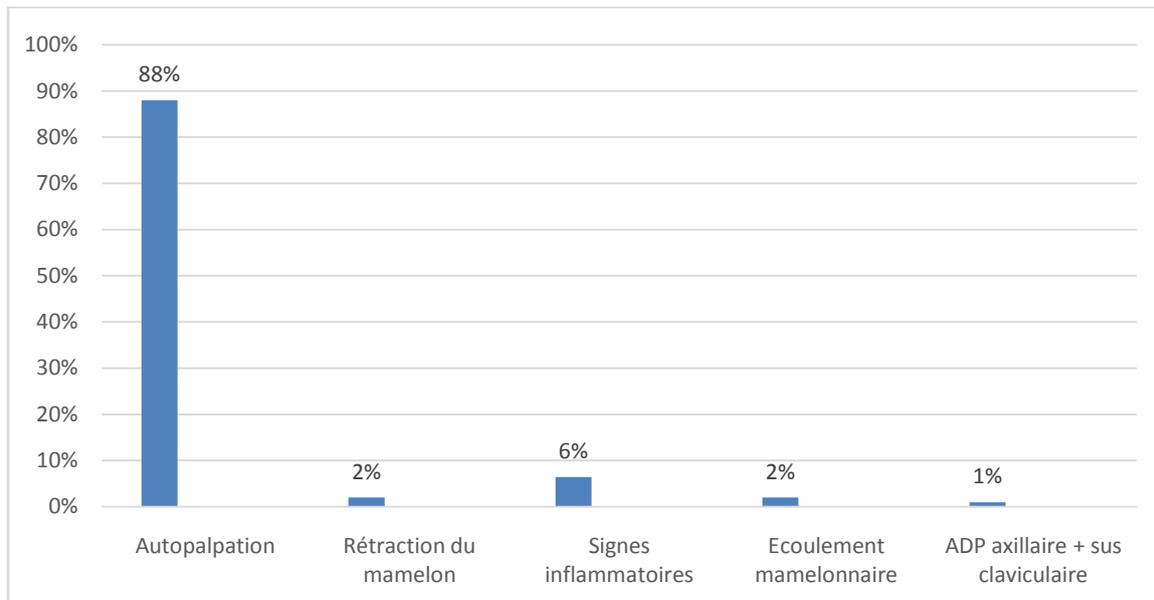
## 2. Symptomatologie révélatrice

Le cancer du sein a été découvert dans 100% des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs. L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 88.17% des cas (Tableau 6, Figure 12).

**Tableau 6 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte**

Symptomatologie révélatrice	Effectif	Pourcentage (%)
Autopalpation d'une tuméfaction	82	88.17%
Rétraction du mamelon	2	2.15%
Signes inflammatoires	6	6.45%
Ecoulement Mamelonnaire (séreux)	2	2.15%
ADP axillaire associé à la sus claviculaire	1	1.07%
<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>100%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

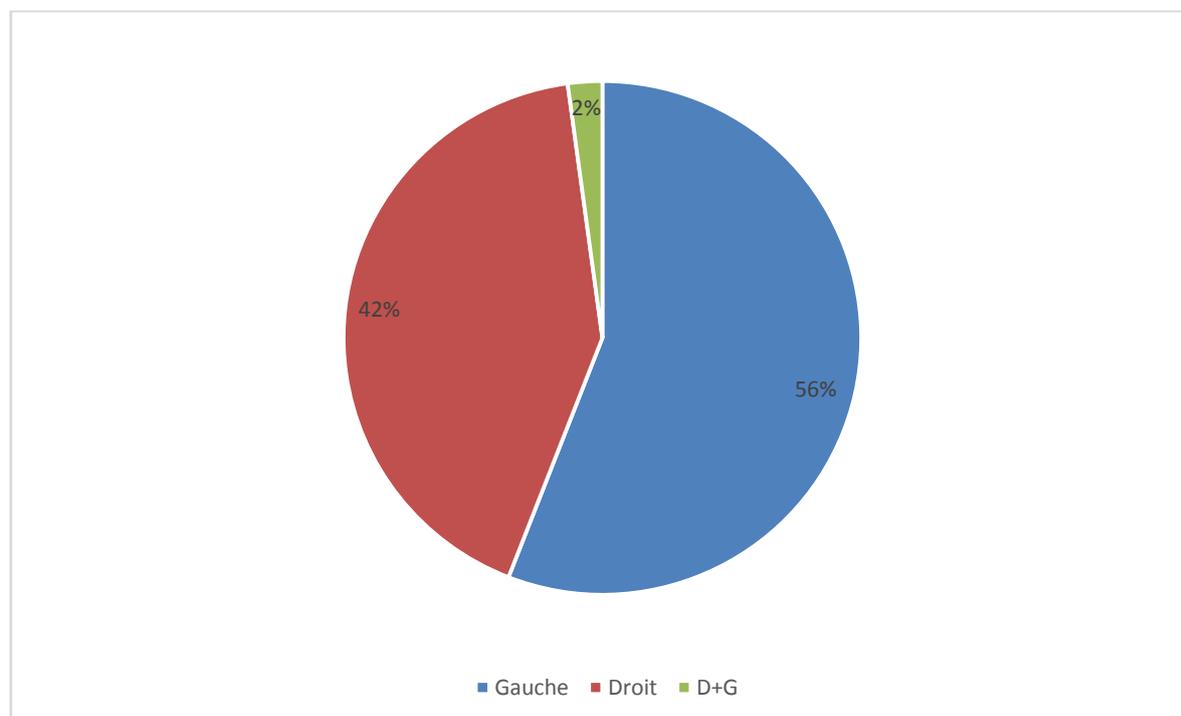
**Figure 12** : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

### 3. Examen clinique

#### 3.1. Topographie

L'examen des seins a permis d'objectiver une légère prédominance de l'atteinte du sein gauche chez 52 patientes soit 55.91% des cas. Une atteinte bilatérale a été observée chez 2 patientes soit 2.15%.

Le quadrant supéro-externe (QSE) était le siège de prédilection du cancer du sein dans 52 % des cas (Figure 13, Tableau 7)



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 13** : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur

**Tableau 7: Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein**

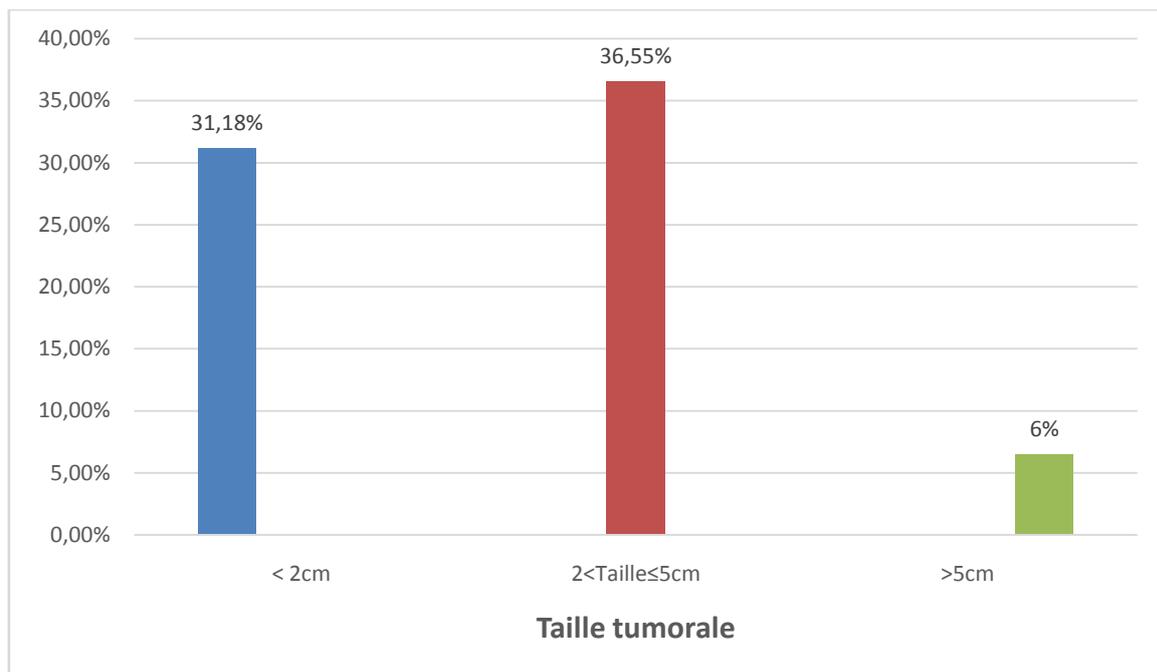
Localisation de la tumeur	Effectif	Pourcentage (%)
QSE	48	51.61%
QIE	8	8.60%
QSI	8	8.60%
QII	2	2.15%
JQS	7	7.52%
JQINF	5	5.37%
JQE	3	3.22%
JQI	1	1.07%
PERIAREOLAIRE	4	4.30%
TOUT LE SEIN	7	7.52%
<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>100%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

### 3.2. Taille tumorale

La taille tumorale a été précisée chez toutes les patientes soit 100% des cas avec une taille moyenne de 4.5 cm, avec des extrêmes de 1 à 9 cm.

6 patientes soit 6.45% ont une taille tumorale supérieure à 5 cm, alors que les tailles comprises entre 2 et 5 cm chez 34 patientes soit 36.55%, les tailles inférieures ou égales à 2 cm chez 29 patientes représentent 31.18% des cas.



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 14:** Répartition des patientes selon la taille tumorale

### 3.3. Signes inflammatoires

Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 6 patientes soit 6.45%. Ces signes sont dominés par la rougeur et la chaleur locale.

### 3.4. Fixité de la tumeur

La fixité a été notée chez 18 patientes dont 9 soit 9.67% des cas avaient des tumeurs fixe au plan superficiel et profond.

### **3.5. Écoulement mamelonnaire**

L'écoulement mamelonnaire a été retrouvé chez 2 patientes soit 2.15% dont les 2 étaient séreux.

### **3.6. Adénopathies**

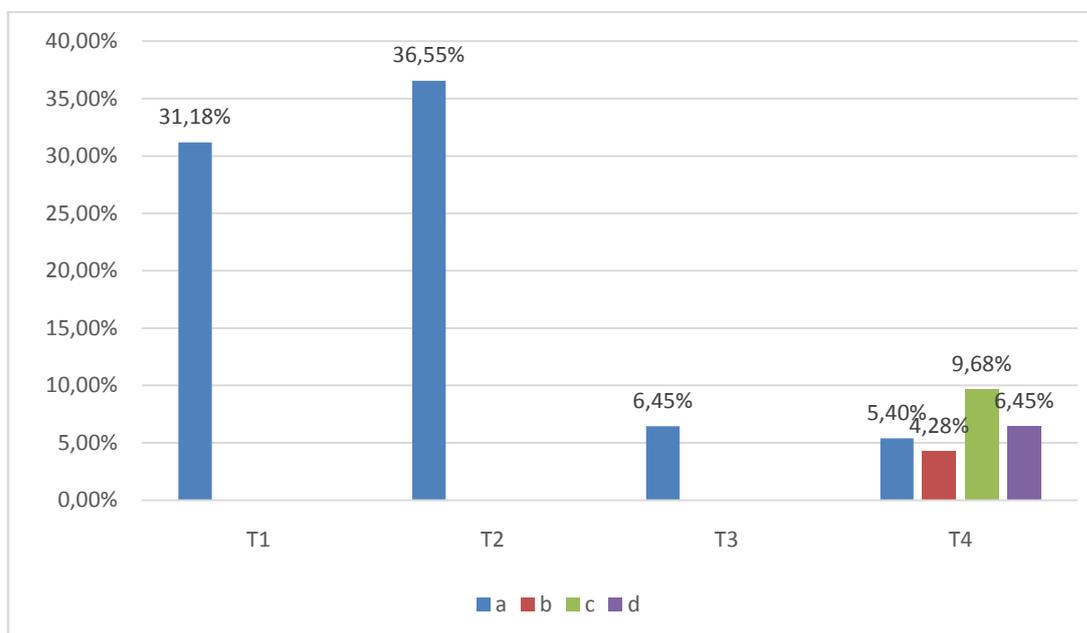
42 patientes soit 45.16% avaient des adénopathies palpables dont 36 soit 38.70% avaient des adénopathies homolatérales mobiles, 5 patientes soit 5.37% avaient des adénopathies homolatérales fixes et une patiente soit 1.07% avait des adénopathies axillaires associées à des adénopathies sus claviculaires.

### III. Classification TNM

A l'issue de l'examen et du bilan d'extension, la classification clinique cTNM a pu être établie en se basant sur la classification TNM 7ème édition 2010.

#### 1. Taille tumorale T

Une prédominance des formes T2 a été observée chez 34 patientes soit 36.55%, suivies des formes T1 chez 29 patientes soit 31.18%.

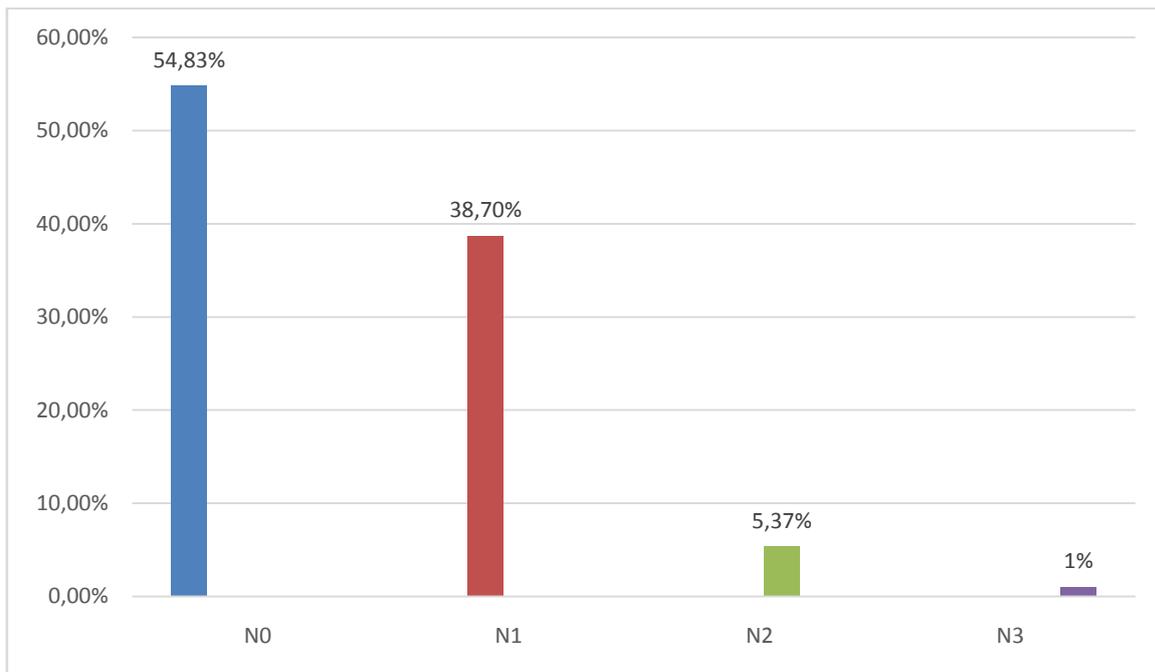


*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 15: Répartition des patientes selon le T de la classification TNM**

## 2. Adénopathies N

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les Formes N0 était de loin les plus fréquentes chez 51 patientes soit 54.83% des cas suivies des Formes N1 chez 36 patientes soit 38.7%, N2 chez 5 patientes soit 5.37% et enfin la forme N3 chez une patiente soit 1.07%.

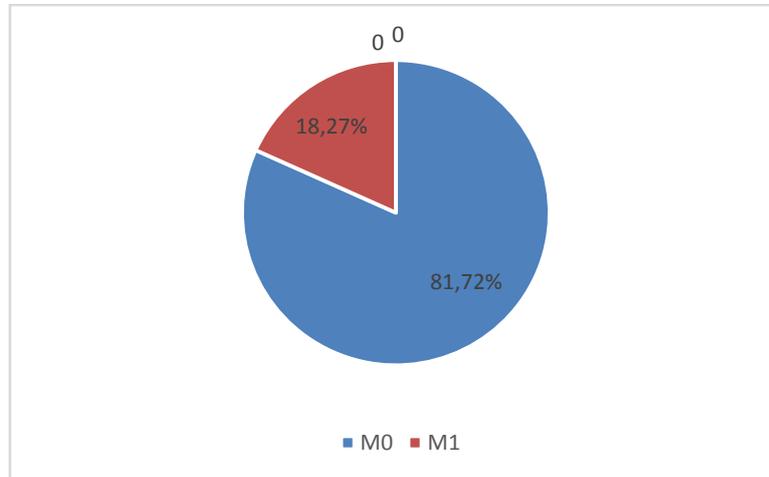


*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 16:** Répartition des patientes selon le N de la classification TNM

### 3. Métastases M

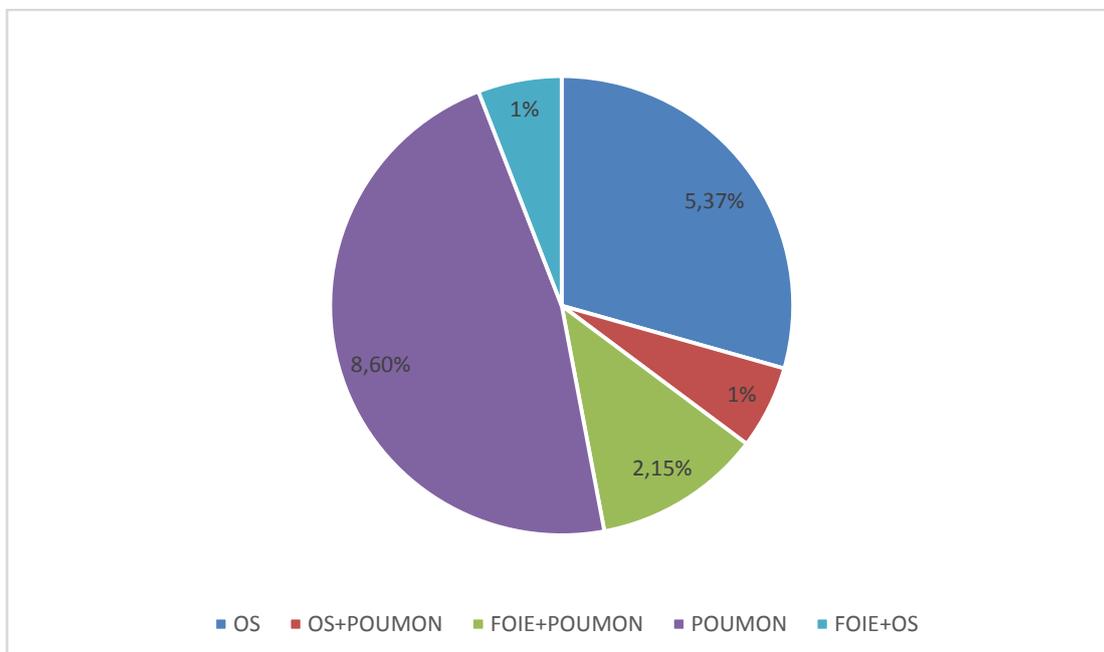
Sur l'ensemble des patientes, 17 patientes soit 18.27% présentaient des métastases d'emblée (Figure 17).



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 17 :** Répartition des patientes selon le M de la classification TNM

Le site de métastase le plus fréquent est le poumon chez 8 patientes soit 8.60%, suivi de l'os chez 5 patientes soit 5.37%.



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 18:** Répartition des patientes selon le site de métastase

## IV. Etude paraclinique

Dans notre étude toutes la patientes ont bénéficié d'une écho-mammographie soit 100% des cas.

### 1. Taille radiologique

La taille radiologique moyenne était de 21 mm, avec des extrêmes de 8mm à 50mm.

### 2. Les types de lésion radiologique

Les lésions tissulaires étaient les plus fréquentes chez 74 patientes soit 79.56%, des lésions tissulaires associées à des microcalcifications ont été retrouvées chez 9 patientes soit 9.67%,une lésion kystique associée à une composante tissulaire chez 5 patientes soit 5.37% et 5 patientes avaient des lésions kystiques seulement soit 5.37%.

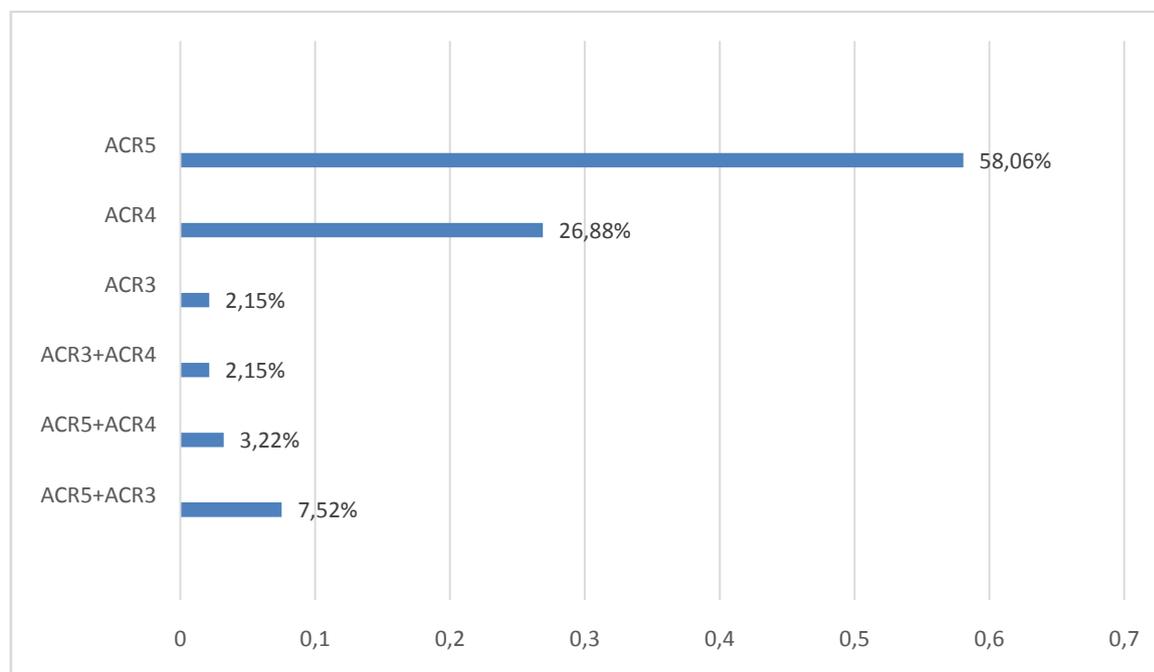
**Tableau 8 : Répartition en fonction des types de lésion radiologique**

Type de lésion radiologique	Nombre	Pourcentage
Lésion tissulaire	74	79.56%
Lésion tissulaire + microcalcifications	9	9.67%
Lésion tissulaire + Lésion kystique	5	5.37%
Lésion kystique	5	5.37%

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

### 3. La classification

La classification BI RADS de L'ACR des anomalies radiologiques étaient distribués de la façon suivante : ACR5 chez 54 cas soit 58.06%, ACR4 chez 25 cas soit 26.88%, ACR3 chez 2 cas soit 2.15%.



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 19:** Répartition des patientes selon la classification ACR.

2 patientes soit 2.15% présentaient un sein bilatéral synchrone dont le premier cas était classé ACR5+ACR4 et le deuxième cas ACR5+ACR3.

## 4. Examen histopathologique pré-opératoire

### 4.1. Moyens

L'examen histopathologique a été pratiqué chez toutes les patientes pour confirmer la nature maligne de la tumeur. Différents types de prélèvements ont été utilisés (Tableau 9).

**Tableau 9: Répartition des patientes selon les types de prélèvements histologique**

Types de prélèvement	Effectif	Pourcentage (%)
Microbiopsie au Trucut	79	84.94%
Microbiopsie échoguidée	7	7.52%
Biopsie chirurgicale	2	2.15%
Repérage échoguidée ou stéréotaxique	5	5.37
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>100%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

### 4.2. Résultats :

#### 4.2.1. Type histologique

##### a. Sur MICROBIOPSIE

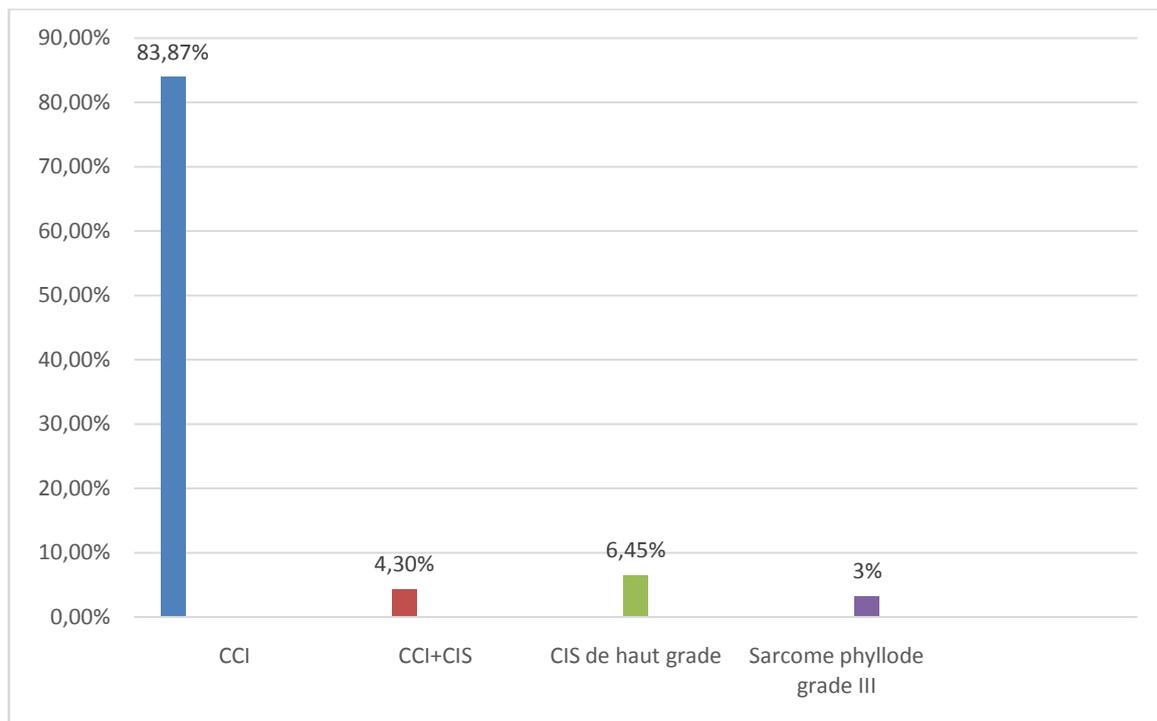
Le type histologique sur microbiopsie a été précisé chez toutes les patientes. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI), actuellement appelé carcinome infiltrant de type non spécifique, était le plus prédominant avec un taux de 92.85%.

Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles ;

**Tableau 10 : Répartition des patientes selon le type histologique sur microbiopsie**

Type histologique	Effectif	Pourcentage
CCI	78	83.87%
CCI+CIS	4	4.30%
CIS de haut grade	6	6.45%
TUMEUR PHYLLODE GRADE 3	3	3.22%
<b>TOTAL</b>	<b>91</b>	<b>97.84%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 20 : Répartition des patientes selon le type histologique sur microbiopsie.**

### b. Sur biopsie chirurgicale

La biopsie chirurgicale a été faite chez deux patientes soit 2.15% des cas.

**Tableau 11 : Répartition des patientes selon le type histologique sur biopsie**

TYPE HISTOLOGIQUE	EFFECTIF	POURCENTAGE
Carcinome canalaire infiltrant	2	2.15%

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

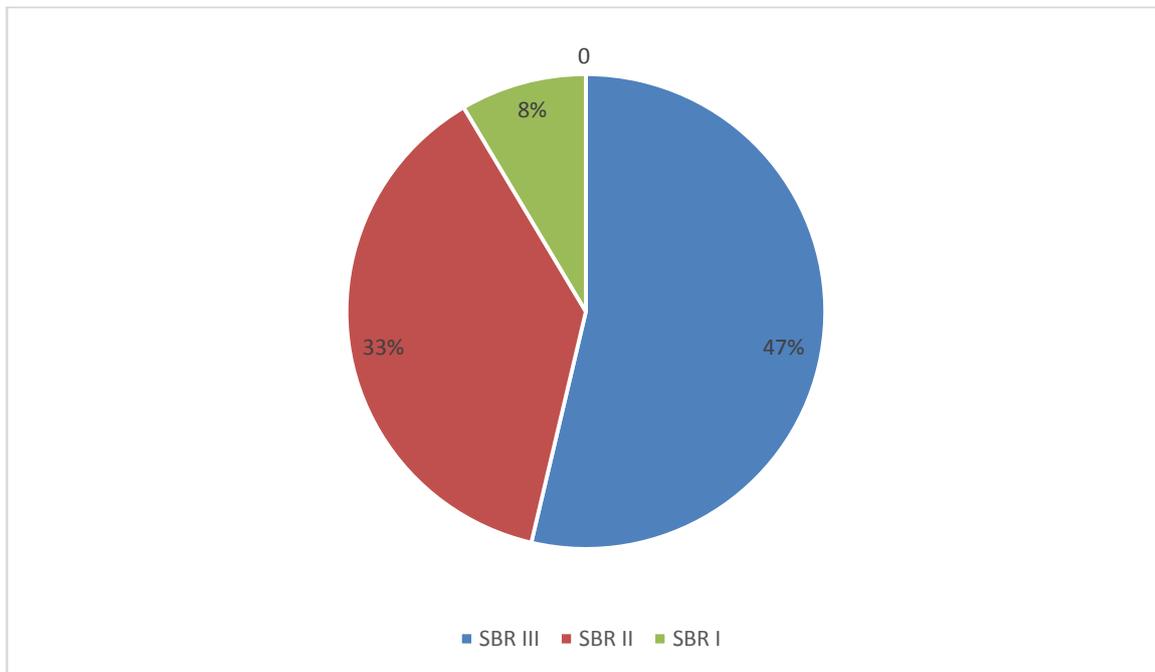
### 4.2.2. Grade histopronostique

Le grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez 82 patientes. Le grade SBR III était le plus fréquent avec un taux de 53.65%, suivi du grade SBR II à un taux de 37.80%.

**Tableau 12 : Répartition des patientes selon le grade SBR**

GRADE	EFFECTIF	POURCENTAGE
SBR I	7	7.52%
SBR II	31	33.33%
SBR III	44	47.31%
TOTAL	82	88.16%

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 21: Répartition des patientes selon le grade SBR**

#### 4.2.3. Etude immunohistochimique pré-opératoire

L'IHC n'a pas été réalisée chez toutes les patientes en pré opératoire vu la contrainte de temps , le coût et l'urgence de la prise en charge , on aurait aimé faire la faire pour ces dernières pour indiquer ou non la chimiothérapie sur le profil IHC (chimio sensible).

##### a. Récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux sur microbiopsie (RH) a été réalisée chez 47 patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs chez 38 patientes soit 40.86% des cas, dissociés chez 3 patientes soit 3.22% et négatifs chez 6 patientes soit 6.45%.

##### b. Etude HER2

L'hercept test a été effectué chez 43 patientes soit 46.23% par technique d'immunohistochimie. Ainsi 18 patientes soit 19.35% avaient une tumeur HER2 négative.

**Tableau 13: Répartition des patientes selon le statut HER2**

Score HER2	Effectif	Pourcentage (%)
0	16	17.20%
1+	2	2.15%
2+	12	12.90%
3	13	13.97%
Total	43	46.23%

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

## V. Bilan d'extension en pré opératoire

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension en pré opératoire en fonction de la taille de la tumeur à base d'une radiographie thoracique et une échographie hépatique ou une TDM thoraco-abdomino-pelvienne

- La radiographie thoracique et échographie hépatique ont été réalisées chez 63 patientes soit 67.74% des cas.
- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez 30 patientes soit 32.25% en pré opératoire à partir de T3 ,dont 17 étaient métastatiques soit 18.27% réparties comme suit : elle a confirmé la présence de micronodules pleuro pulmonaires chez 8 patientes soit 8.60%, 5 cas soit 5.37% de métastases osseuses, 2 cas soit 2.15% de métastases hépatique et pulmonaire , 1 cas de métastase hépatique et osseuse et 1 cas de métastase osseuse et pulmonaire , le reste est revenu normal .

## VI. Prise en charge thérapeutique

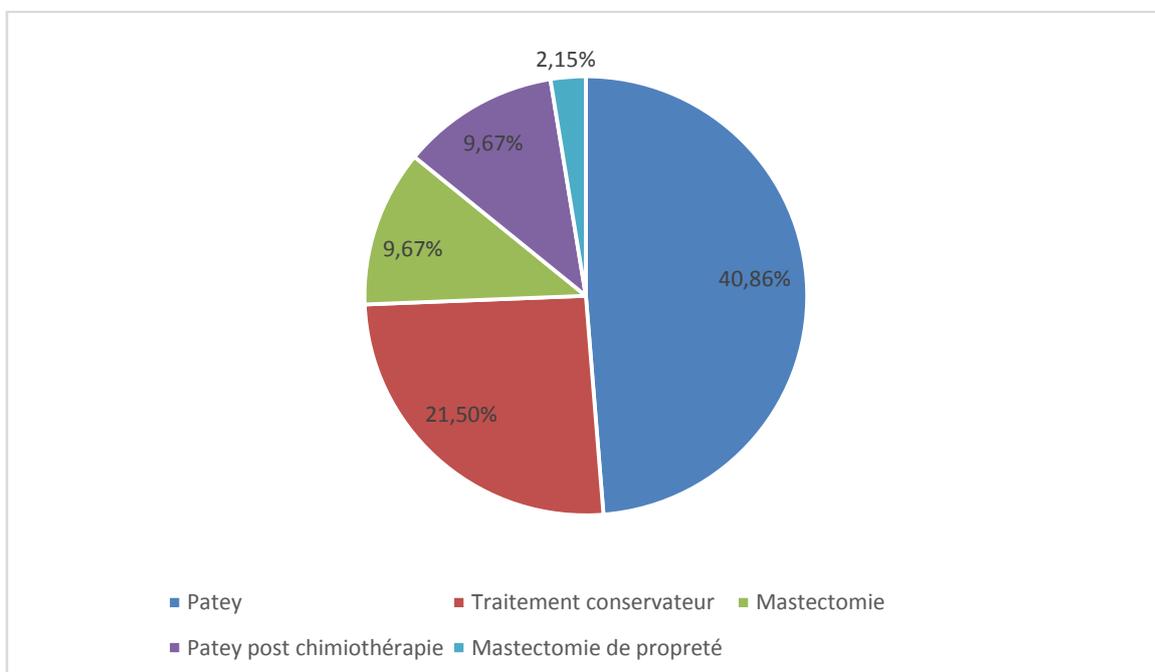
### 1. Traitement néo-adjuvant

Dans notre série, 26 patientes soit 27.95% ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour les tumeurs localement avancées dont 17 patientes étaient métastatiques soit 18.27%.

### 2. Traitement chirurgicale

67 patientes soit 72.04% des cas ont bénéficié d'une chirurgie première et 11 patientes soit 11.82% ont bénéficié d'une chirurgie post-chimiothérapie :

- 38 patientes soit 40.86% ont bénéficié d'un patey.
- 20 patientes soit 21.50% ont bénéficié d'un traitement conservateur.
- 9 patientes soit 9.67% ont bénéficié d'une mastectomie.
- 9 patientes soit 9.67% ont bénéficié d'un patey post chimiothérapie
- 2 patientes soit 2.15% ont bénéficié d'une mastectomie de propreté.



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**FIGURE 22 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire**

### 3. Chirurgie axillaire

67 de nos patientes soit 72.04% ont bénéficié d'un curage axillaire, à noter que la technique de ganglion sentinelle n'a pas été disponible dans notre formation.

### 4. Analyse anatomo-pathologique définitive

#### 4.1. Type histologique

**Tableau 14 : Répartition des patientes selon le type histologique sur anatomo-pathologie définitive**

Type histologique	Effectif	Pourcentage
CCI	81	87.09%
CIS de haut grade	6	6.45%
Tumeur phyllode grade 3	3	3.22%
CCI+CIS	3	3.22%
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>100%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

#### 4.2. Taille tumorale

La taille tumorale a été précisée chez toutes les patientes avec une taille médiane de 4 cm et des extrêmes de 0.9 à 9 cm.

#### 4.3. Grade histopronostique SBR

Le grade SBR III était le plus fréquent chez 54 patiente soit 58%, suivi du grade SBR II chez 31 patientes soit 33%, et grade SBR I chez 8 patiente soit 8.60%.

#### 4.4. Emboles vasculaires

La recherche d'emboles tumoraux a été précisée chez 78 patientes dont 17 étaient positifs soit un taux de 18.27%.

#### 4.5. Marge d'exérèse

Toutes la patientes ont présenté des marges d'exérèse saines dont 2 mm pour le CIS et insano pour le CCI, à noter que durant les premières années la marge d'exérèse était considérée saine si elle était de 2 mm pour le CCI mais actuellement on parle soit insano ou non insano.

#### 4.6. Envahissement ganglionnaire

Chez les 67 patientes soit 72.04% ayant subi un curage ganglionnaire, 53 patientes soit 56.98% avaient un envahissement ganglionnaire positifs versus, 14 patientes soit 15.05% qui avaient un curage négatif (Tableau 17)

Envahissement ganglionnaire		Effectif	Pourcentage
Positif	(1à4)	28	30.10%
	>4	25	26.88%
Négatif		14	15.05%
Total		67	72.04%

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

#### Tableau 15 : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

#### 4.7. Récepteurs hormonaux

La recherche des RH sur les pièces post opératoire a été faite chez seulement 68 patientes soit 73.1% dont les récepteurs à l'œstrogène et la progestérone étaient tous les deux positifs chez 47 patientes soit 50.53% des cas , dissociés chez 8 patientes soit 8.60% et négatifs chez 13 patientes soit 13.97%.

#### 4.8. Index de prolifération Ki 67

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 68 patientes seulement soit 73.11% dont 54 soit 58.06% avaient un taux <14% alors que 14 patientes soit 15.05% avaient un taux >14%.

#### 4.9. HER2

L'hercept test a été effectué chez 68 patientes soit 73.11% par technique d'immunohistochimie. Ainsi 28 patientes soit 30.10% avaient une tumeur HER2 négative.

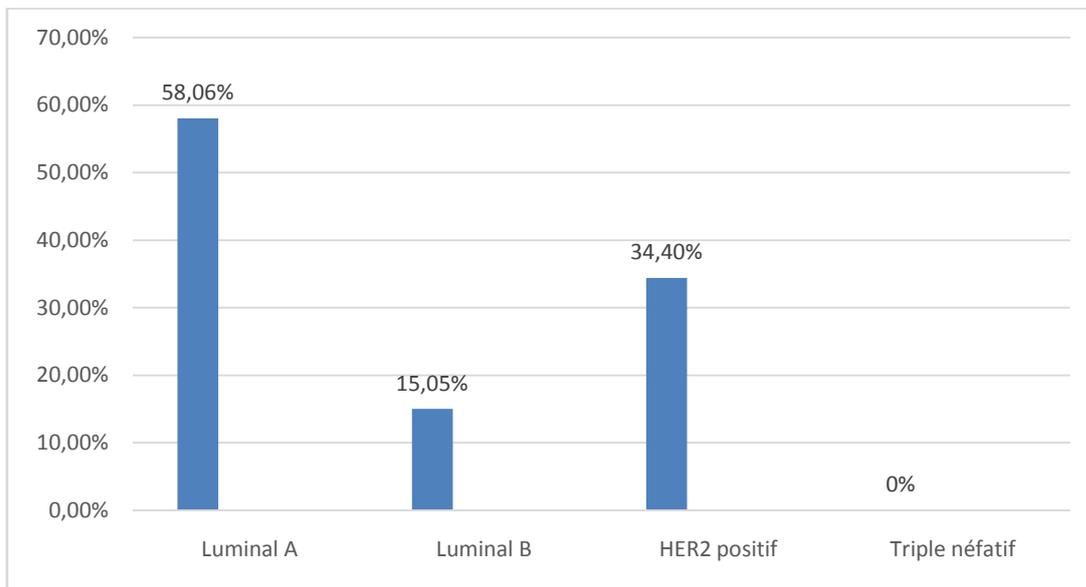
**Tableau 16: Répartition des patientes selon le statut HER2**

Score HER2	Effectif	Pourcentage
0	16	17.20%
1+	12	12.90%
2+	8	8.60%
3	32	34.40%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>73.11%</b>

*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

## Classification moléculaire

La classification moléculaire a pu être établie chez 68 patientes à partir des données sur les récepteurs hormonaux, KI67 et le statut HER2. Ainsi, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 58.06%.



*Source : RCP et archives Gynécologie obstétrique II*

**Figure 23:** Répartition des patientes selon la classification moléculaire

## 5. Chimiothérapie adjuvante

Sur l'ensemble des patientes, 67 ont bénéficié d'une chimiothérapie soit 72.04%.

## 6. Radiothérapie

Dans notre série, parmi les 78 patientes ayant subi une chirurgie Carcinologique, 67 soit 72.04% ont bénéficié d'une radiothérapie externe par accélérateur linéaire.

Indications :

- Toutes les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur.
- Pour les autres patientes, elles avaient au moins deux facteurs de mauvais pronostic.

## **7. Hormonothérapie post opératoire**

Une hormonothérapie a été prescrite chez 55 patientes soit 59.13% des cas.

## **8. Herceptin**

L'Herceptin a été prescrite chez 32 patientes soit 34.40% des cas, à noter que les patientes ayant HER2 scoré à 2 n'ont pas bénéficié d'un FICH, vu qu'elles ont coïncidé avec la période de manque de matériel pour la réaliser.

## **SURVIE**

L'étude de la survie a été faite au service d'oncologie de CHU HASSAN II de FES ; Le délai de survie globale a été calculé entre la date du diagnostic du cancer du sein et de la dernière consultation, 42 patientes ont été perdues de vue, 13 patientes étaient décédées suite à leurs statut métastatiques (pulmonaire, osseuses, hépatique) et 38 patientes en vie, la survie globale à 5 ans était de 69.96%.

# DISCUSSION

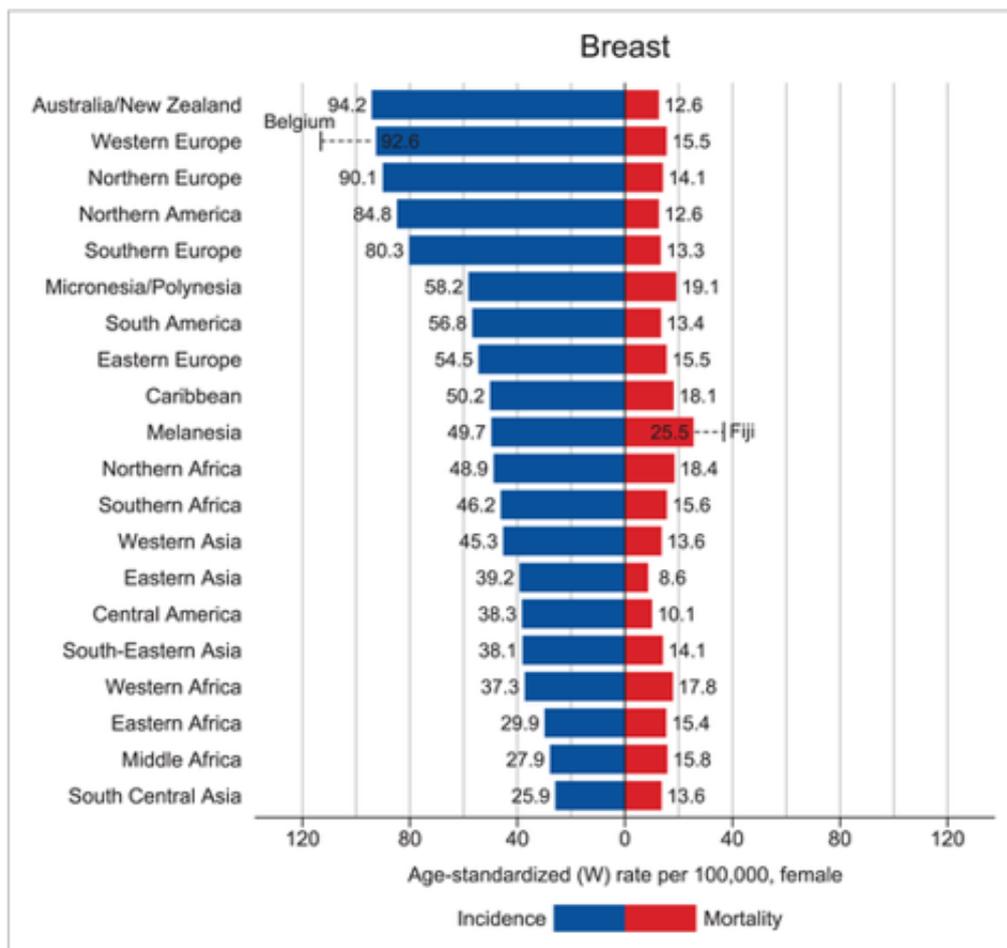
# I. Caractéristiques épidémiologiques

## 1. Fréquence

La définition du jeune âge chez les femmes atteintes de cancer du sein n'est pas univoque. Différentes études ont défini une femme « jeune » comme correspondant à une femme de moins de 30, 35, 40, 45 ans ou simplement non ménopausée [1, 2, 3, 4, 5, 6].

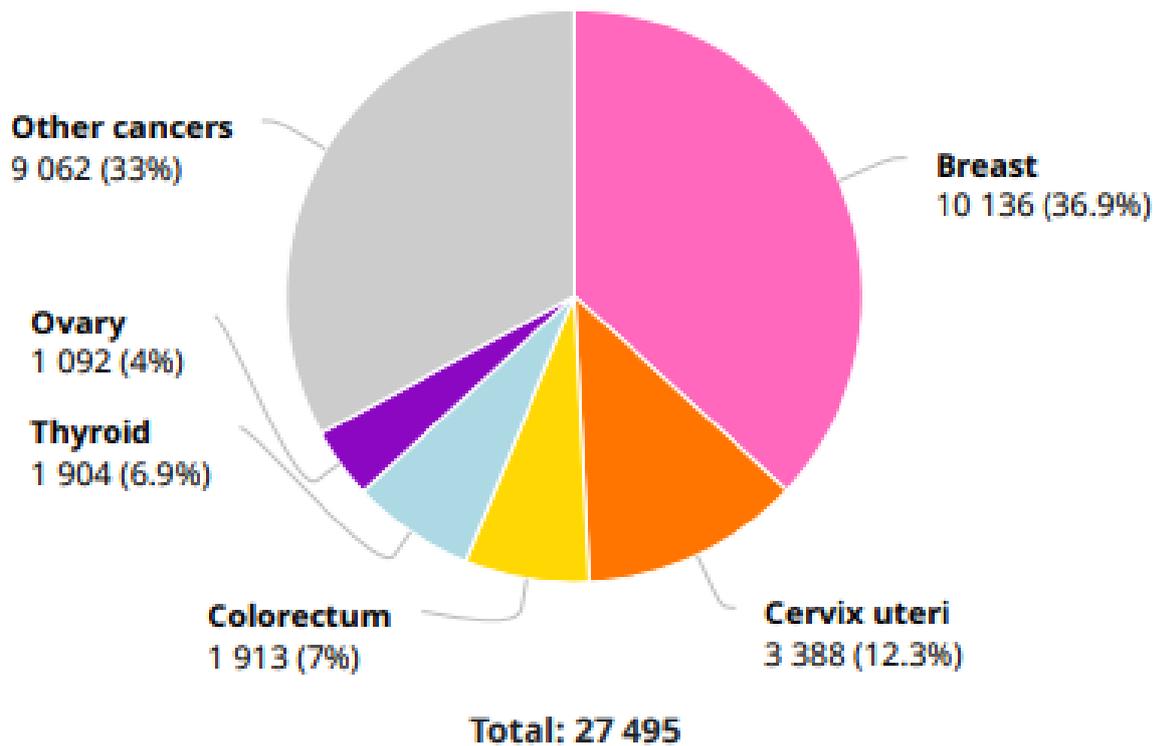
Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Il représente 1,7 millions de nouveaux cas par an et 522 000 décès par an (28).

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au Maroc. Il représente 36.9% des cas enregistrés en 2018.



Source : GLOBOCAN 2018 Monde

Diagramme à barres montrant les taux d'incidence et de mortalité par région normalisés selon l'âge pour les cancers du sein chez les femmes en 2018. Les taux sont présentés par ordre décroissant du taux mondial (W) normalisé selon l'âge et des taux nationaux normalisés les plus élevés pour l'incidence la mortalité se superpose. Source: GLOBOCAN 2018.



**Figure 24** :Nombre de nouveaux cas en 2018 / Femme / Tout âge /Maroc

**SOURCE : GLOBACAN 2018**

Selon des statistiques du registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) pour les années 2008–2012, la localisation la plus fréquente du cancer chez le sexe féminin était le cancer du sein avec une proportion de 35,8% des cas enregistrés durant la période étudiée.

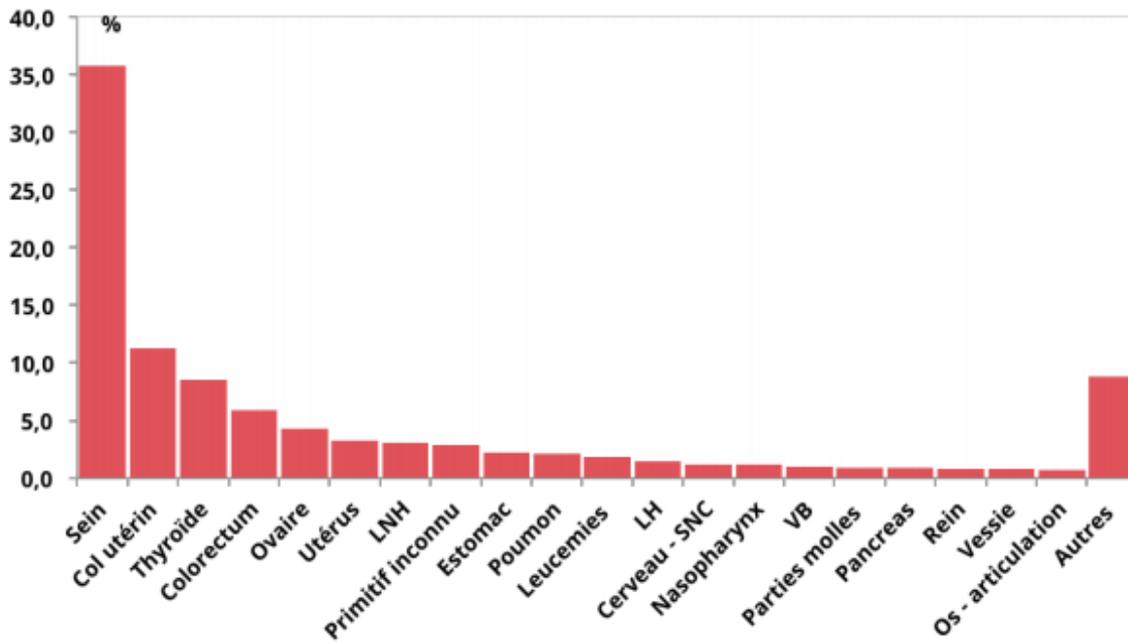


Figure 25: Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012.

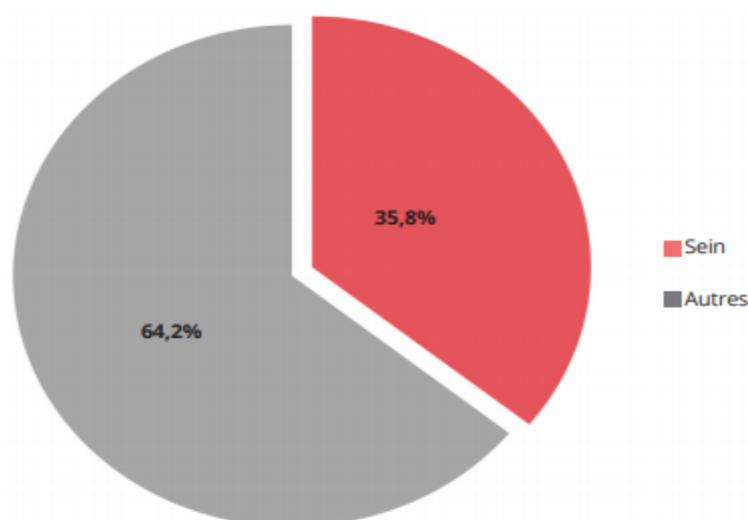


Figure 26 : Fréquence du cancer du sein chez femmes, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012

Selon des statistiques du registre des cancers de la région de Rabat pour l'année 2006,2007 et 2008 la localisation la plus fréquente du cancer chez le sexe féminin était le cancer du sein avec une incidence de 43,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an (29).

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune varie selon les auteurs. En France à Tours, elle est estimée à 7.4% selon Fleurier C(30), en Egypte, elle est estimée à 9.2 % selon Darwish (31).

En Grande Bretagne cette fréquence est de 4% selon KOLLIAS [32], et 2% selon ZAMAN en Suisse [33].

Au Japon, la Colombie-Britannique chez les femmes âgée de moins de 35 ans comprend environ 3% des Patientes japonaises atteintes d'un cancer du sein [34] au Maroc, d'après une étude faite au CHU de Fès , Znati estime cette fréquence à 8.6% chez qui le diagnostic a été porté en septembre 2004 et décembre 2009[35].

Dans notre série, la fréquence du cancer du sein était de 7.29% chez les patientes âgées de 35 ans et moins, concordante avec la série de Fleurier et proche de la série de Znati et Darwich. (Tableau 1)

**Tableau 17: Comparaison de l'incidence du cancer du sein ente différents pays**

PAYS (ville)	Année	Nombre de cas	AGE	INCIDENCE
Darwich (Egypte) (31)	2008- 2010	554 cas	< 35 ans	9.2%
Znati (Maroc) (35)	2004- 2009	74 cas	< 40ans	8.6 %
Fleurier(France) (30)	2007- 2013	155 cas	<40 ans	7.4%
Kollias (Grande Bretagne) (32)	1973- 1993	120 cas	<35 ans	4%
Notre série	2012- 2017	93 cas	<35 ans	7.29%

**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

Le pourcentage de notre série ne reflète qu'une partie de la réalité car 7.29% des cas concernent le service de GOII, reste les femmes acheminées en oncologie, GO I et les femmes traitées dans le privé.

## **2. Age**

La définition du jeune âge chez les femmes atteintes de cancer du sein n'est pas univoque. Différentes études ont défini une femme « *jeune* » comme correspondant à une femme de moins de 30, 35, 40, 45 ans ou simplement non ménopausée [1, 2, 3, 4, 5, 6].

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important .En effet l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause, la croissance est plus lente (36.37)

La moyenne d'âge chez la femme jeune atteinte du cancer du sein varie selon les auteurs :

- 31,5 ans pour BOUKERCHE et KHANFIR [38,39], 32.1 ans pour CHAN (44) ;
- Selon ZNATI K. (35), l'âge moyen au moment du diagnostic était de 30,62 ans (extrêmes : 18- 35 ans) ;
- 68,91 % des patientes étaient âgées entre 30 et 35 ans, cette moyenne est de 32 ans pour BOUAMAMA [40].

La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans (41,42-43).

**Tableau 18: La moyenne d'âge des femmes jeunes atteintes de cancer selon différents auteurs**

AUTEURS	NOMBRE DE CAS	MOYENNE D'AGE
DARWICH (31)	554	32 ans
ZNATI K (35)	74	30.62 ans
CHAN (44)	1086	32.1 ans
BOUAMAMA (40)	96	32 ans
BOUKERCHE ET KHANFIR (38,39)	72	31.5 ans
NOTRE SERIE	93	31 ans

**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge de 35 ans. Ainsi, a été considérée comme jeune, toute patiente n'ayant pas dépassé cet âge au moment du diagnostic. La moyenne d'âge de nos malades est de 31 ans, quant à la tranche d'âge la plus touchée c'est celle de 31 à 35 ans avec un taux de 83% de notre échantillon ce qui est concordant avec la série de Znati et Boukerch.

### **3. ATCD gynéco-obstétricaux**

#### **a. Ménarche**

Une méta-analyse compilant 117 études épidémiologiques portant sur 118 964 femmes ayant présenté un cancer du sein et 306 091 femmes témoins, met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur 1.050 pour chaque année de puberté plus précoce [45].

Dans notre série, la ménarche a été retrouvée que chez 22 patientes soit 23.65% des patientes dont 14 patientes soit 15.05% avaient un âge supérieur à 12 ans.

#### **b. Age de la 1ère grossesse et parité**

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques sont concordants pour attribuer un impact de l'âge de la première grossesse menée à terme et de la parité sur la survenue d'un cancer du sein.

La méta-analyse d'Ewertz et al (46) va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'une première avant 30 ans diminue de 25% le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30% par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans.

**La parité** (c'est-à-dire le fait d'avoir des enfants) et **l'allaitement** diminuent le risque de cancer. L'âge à la première grossesse menée à terme est un facteur bien connu : plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein augmente, avec une estimation à + 3 % par année supplémentaire. De plus, pour un âge égal à la première grossesse, plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque diminue, avec une estimation de - 8 % par enfant ; cette diminution concerne essentiellement le cancer du sein postménopausique.

Par ailleurs, la plupart des études montrent un effet protecteur d'une parité élevée (37).

Certains auteurs ne retrouvent pas d'effet protecteur que pour les patientes âgées ou post ménopausées (47), d'autres seulement pour les patientes jeunes ou préménopausées (46)

Dans notre série, l'âge de la première grossesse n'a pas été mentionné, par contre la parité a été précisée chez 51 patientes avec prédominance de pauciparité, concernant l'allaitement exclusif a été recueilli chez 30 patientes soit 32.25% des cas et ce pour une durée de 22 mois.

### c. Contraceptifs oraux

Plusieurs études n'ont pas pu démontrer que l'utilisation des pilules oestrogéniques augmente de façon significative le risque de développer un cancer du sein. Cependant l'association contraception orale - cancer du sein reste un sujet de controverse.

Le rôle de la contraception orale dans la survenue du cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée ou aucune élévation du risque n'a été rapporté (48)

Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et 0.9 pour celle qui les ont déjà pris. Le risque relatif n'augmente pas systématiquement avec des périodes d'utilisation plus longues ou avec des doses plus élevés d'œstrogènes (49).

Une autre étude chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'œstro-progestatifs (la pilule tri phasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde [50].

Selon DARWICH (31) la moyenne de la durée de prise de contraception était de 9 mois, ce qui implique 6,5% des patientes.

Pour BAKKAL [51], il a trouvé un antécédent de prise de contraceptifs oraux chez 83% des patientes, alors que PERSAND [52] a trouvé un taux de 91%.

Dans notre série, 5 patientes soit 5.37% ont utilisé des contraceptifs oraux et ce pour une durée moyenne de 8 mois ce qui est concordant avec la série de DARWICH.

**Tableau 19: Effectif et durée moyenne de prise de contraception selon différents auteurs .**

Auteurs	Effectif	La durée moyenne de prise de contraception
DARWICH (31)	6.5%	9 mois
BAKKAL [51]	83%	-
PERSAND [52]	91%	-
Notre série	5.37%	8 mois

#### **4. Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne**

Dans notre série, les antécédents personnels augmentant le risque de survenue de cancer du sein n'ont pas été mentionnés ; seulement un antécédent personnel de dystrophie fibrokystique a été retrouvé chez 1 Patient soit 1%.

#### **5. Antécédents familiaux**

Selon les données combinées de 52 études épidémiologiques, 20 à 30 % des femmes ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale (53), mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans les mutations génétiques (54).

Un antécédent matri ou patrilinéaire du cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, qu'il est bilatéral ou qu'il est déclaré chez une parenté de 1<sup>er</sup> degré (sœur, mère, fille)

Le risque de développer un cancer du sein, dénommé pénétrance, est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 contre 10% dans la population générale (55) ; avant 45 ans, ce risque est moindre pour BRCA2 au tour de 7% contre 25% pour BRCA1.

Par ailleurs, de nouveaux gènes sont apparus comme des gènes de susceptibilité au cancer du sein, tels que TP53 et PTEN, ainsi que d'autres gènes sujets de mutations plus fréquentes comme CHEK2, ATM et PALB2 (56)

D'où l'intérêt des consultations d'oncogénétique permettant la recherche de mutation de ces gènes chez les individus présentant une histoire personnelle et ou familiale de cancer du sein et de l'ovaire, évocatrice d'une prédisposition génétique.

Au Maroc selon Znati K. (35), Cinq patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Deux patientes avaient un parent de premier degré, trois patientes avaient un parent de deuxième degré atteints d'un cancer du sein.

Dans notre série, des antécédent familiaux de cancer du sein ont été retrouvé chez 7 patientes soit 7.52% des cas dont 2 chez une cousine maternelle décédées, 1 chez une cousine paternelle, 2 chez une tante maternelle décédée et 2 chez une sœur ce qui es concordant avec la série de Znati.

## **II. Caractéristiques cliniques**

### **1. Délai de consultation:**

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la première consultation peut être plus ou moins long et diffère selon les cas.

En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires, sans toutefois épargner les pays développés où le retard serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer ainsi qu'une fréquence élevée des autres affections bénignes du sein[57]

La durée médiane de la symptomatologie était de 60 jours (un mois à un an) pour ZNATI K (35)

Ce délai est de 6.5 moisen moyenne pour BEN AHMED [58], 5mois pour KHANFIR [39] et 3,5mois pour CHAN [44].

Quant à nos patientes, le délai moyen était de 9,17 mois avec des extrêmes de 15 jours et 6 ans. Parmi ces femmes, 12 patientes soit 12.90% ont consulté dans un délai  $\leq$  1mois, 20 patientes soit 21.50% dans un délai entre 1 et 3 mois, 21 patientes soit 22.58% dans un délai entre 3 et 6 mois et enfin 40 patientes soit 43.01% dans un délai  $>$  6 mois. En comparant nos résultats avec ceux de la

littérature on constate que nos patientes ont consulté dans un délai plus supérieur par rapport aux patientes des autres séries.

**Tableau 20: Délai de consultation selon différents auteurs**

Auteurs	Délai de consultation
Znati K (35)	1 mois et demi
Ben Ahmed (58)	6 mois et demi
Khanfir (39)	5 mois
Chan (44)	3 mois et demi
Notre série	9 mois et 17 jours

**Source : Archive + RCP + Articles**

## **2. La symptomatologie révélatrice**

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle-même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mamelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein.(43)

Selon Znati K (35), le mode de révélation était dominé par l'apparition d'un nodule mammaire dans 98 % des cas.

Selon CHAN [44], 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes dans 10% des cas.

D'après BAKKALI et BOUAMAMA [51,40], la forme nodulaire était également la plus fréquente et représentait 90% des cas. Pour BEN AHMED ce taux est de 80% [58].

Dans notre série, l'autopalpation d'un nodule du sein a été le mode de découverte le plus important des tumeurs, chez 82 patientes soit 88.17% des cas, conformément aux données de la littérature.

**Tableau 21: Fréquence du signe révélateur majeur du cancer du sein (NODULE)**

AUTEURS	FREQUENCE (NODULE)
CHAN (44)	83%
BAKKALI ET BOUAMAMA (51,40)	90%
BEN AHMED (58)	80%
ZNATI K (35)	98%
NOTRE SERIE	88.17%

*Source : RCP + Archive GOLL+ Articles*

### 3. Examen clinique:

#### 3.1. Topographie de la tumeur

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche.

Pour PRESAND [52] la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 60,3%, 37,9% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1,7%.

Pour Znati K (35), la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 40.54%, 58.1% au niveau du sein droit, et bilatéral dans 1% des cas.

Pour BEN AHMED [58] la tumeur siège du côté gauche dans 52%, 46,5% du côté droit et bilatérale dans 1,5%.

Si l'on considère le siège tumoral au niveau mammaire selon les différents quadrants pouvant être atteints, on note que le quadrant supéro- externe est le plus souvent atteint :

- Pour PERSAND [52], le cancer siège dans ce quadrant dans 37,6% des cas, ce taux est de 34,5% pour BAKKAL [51].

Dans notre série le siège de la tumeur concerne le côté gauche chez 48 patientes soit 51.61%, 43 patientes soit 46.23% du côté droit et dans un 2 cas soit 2.15% on a retrouvé une localisation bilatérale de la tumeur ce qui est concordant avec la série de Ben Ahmed.

Le quadrant supéro-externe (QSE) était le siège de prédilection du cancer du sein chez 48 patientes soit 51.61% des cas.

**Tableau 22: Topographie de la tumeur selon différents auteurs**

Auteurs	Sein gauche	Sein droit	Bilatérale
Presand (52)	60.3%	37.9%	1.7%
Znati (35)	40.54%	58.1%	1%
Ben Ahmed (58)	52%	46.5%	1.5%
<b>Notre série</b>	<b>51.61%</b>	<b>46.23%</b>	<b>2.15%</b>

*Source : RCP + Archive GOII+ Articles*

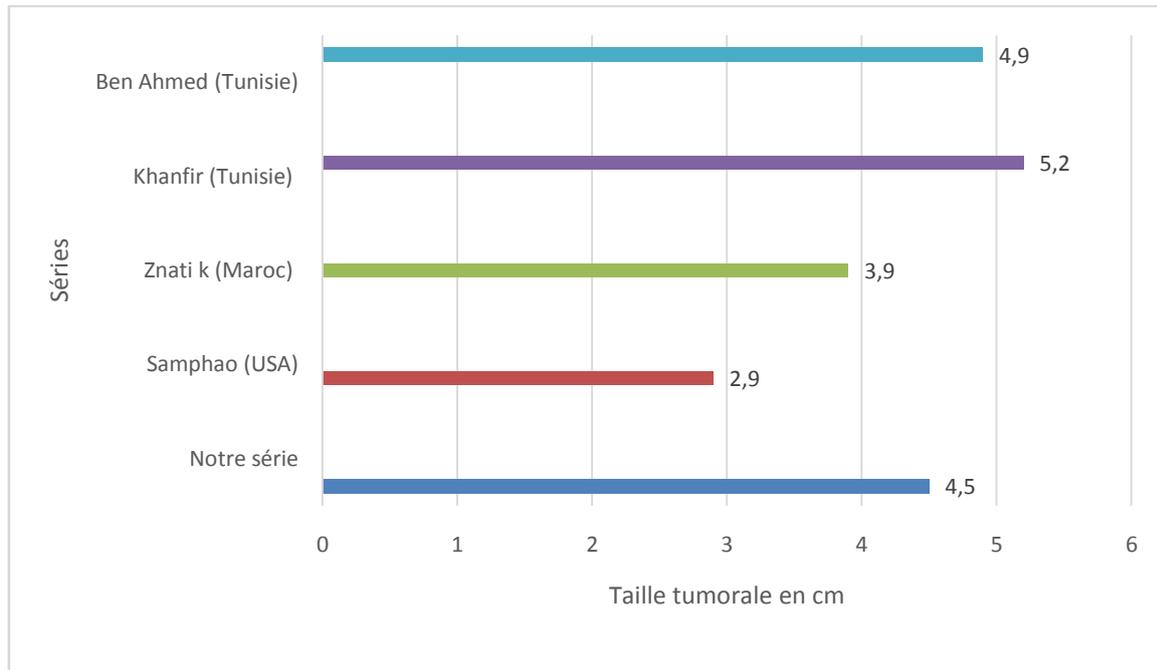
### 3.2. Taille de la tumeur :

La taille de la tumeur au moment du diagnostic est variable selon les auteurs.

- Selon ZNATI K (35), la taille moyenne était de 3.9 cm.
- Pour CHAN [44] ; elle est inférieure ou égale à 2 cm dans 37% des cas, et supérieure à 2 cm dans 56% des cas
- Selon BEN AHMED et KHANFIR [58,39] la taille moyenne était respectivement de 4.9 cm et 5.2 cm

Dans notre série on note la taille moyenne est 4.5 cm, avec des extrêmes de 1 à 9cm ce qui est concordant avec la série de BAN AHMED ceci peut être expliqué par

le fait que la majorité de nos patientes sont d'origine rurale, et par conséquent elles consultent tardivement.



Source : RCP + Archive GOII + Articles

**Figure 27:** Comparaison de la taille tumorale chez la femme jeune entre les séries

### 3.3. Signes inflammatoires

Les formes inflammatoires constituent les formes de cancer du sein les plus agressives. Leur pronostic est dans la majorité des cas péjoratif et redoutable lié à la fréquence élevée d'envahissement ganglionnaire et de métastases [59, 60].

Son diagnostic selon l'UICC est basé sur des critères cliniques :

L'installation rapide d'un œdème, un érythème diffus, aspect en peau d'orange, induration et chaleur. Sur le plan histopathologique, ce cancer est caractérisé par une invasion des lymphatiques dermiques [61].

Les données cliniques de l'Institut Gustave Roussy permettent de grader ce cancer en poussées évolutives.

D'après la série de Lazregh [62], cette fréquence est de 26,92%, et pour Persand [52] elle est de 28%.

En revanche, cette fréquence ne dépasse pas les 4% dans la série de MORGAN [64].

Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 6 patientes soit 6.45% des patientes ce qui est concordant avec la série de MORGAN.

#### 4. Etude paraclinique :

##### 4.1. Radiologie

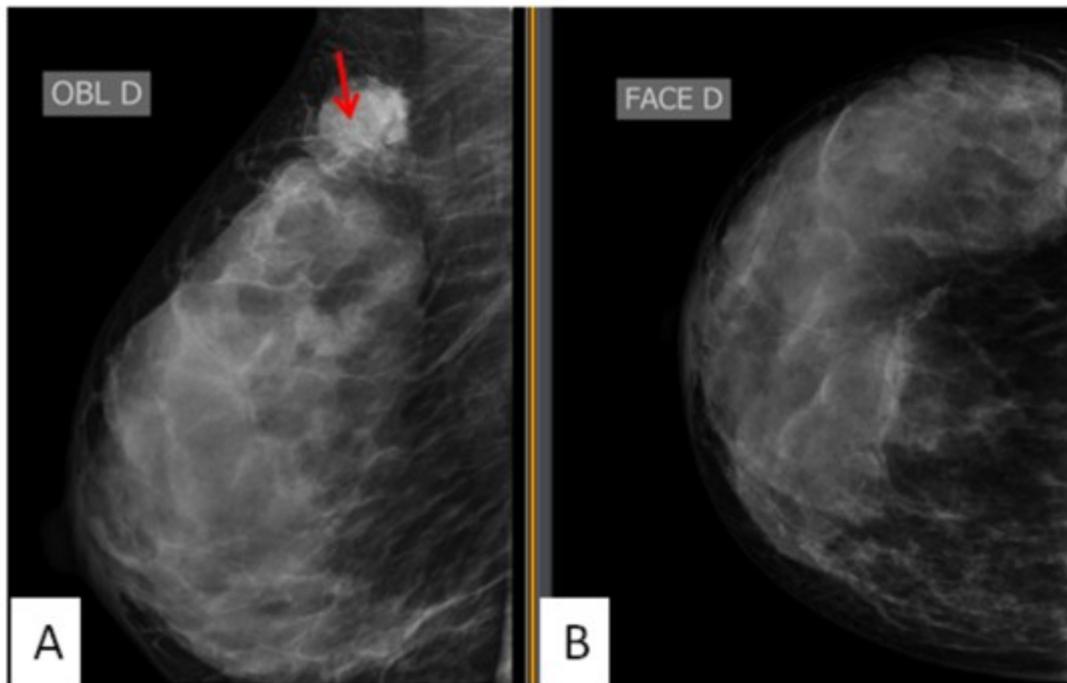
Le cancer du sein de la femme jeune comporte des particularités qui obligent à une optimisation maximale des moyens diagnostiques. L'imagerie conventionnelle est souvent mise en défaut en raison de la densité mammaire à cet âge pourvoyeuse de faux négatifs [65] [66] (Tableau 23)

**Tableau 23: Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique [147]**

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive (VPP)	Valeur prédictive négative (VPN)
Echographie	44,2%	91,2%	83%	65%
Mammographie	34,6%	93,5%	90%	52%
Echo-Mammographie	54,8%	93,9%	89%	71%
IRM	90,7%	85,4%	85%	91%

#### 4.1.1. Mammographie

Chez la femme âgée de 30 à 35ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80 % [68], alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60% [69]. Malgré ces limites chez la femme jeune en raison de la densité du sein en cet âge, la mammographie reste un bon moyen de diagnostic du cancer du sein.



Source : Service de radiologie CHU de FES.

**Figure 28** : Opacité du QSE du SD dense, aux contours lobulés partiellement masqués par la glande.

La densité mammaire chez les femmes jeunes rend difficile la différenciation entre un tissu normal et un tissu tumoral Vu la densité élevée des seins de la femme jeune, plusieurs auteurs [70–71] rapportent des taux élevés de faux négatifs des mammographies, et s'accordent tous sur le faible rendement de la mammographie lorsqu'elle est réalisée à un âge jeune. Pour LANNIN[72] le pourcentage de carcinomes non détectés par la mammographie serait inversement proportionnel à l'âge.

Selon l'étude de Kolb et al, la sensibilité de la mammographie diminue significativement avec l'augmentation de la densité mammaire. Ainsi, la sensibilité est de 98% pour une densité mammaire de type 1, de 83% pour le type 2, de 64% pour le type 3 et seulement de 48% pour le type 4[73]

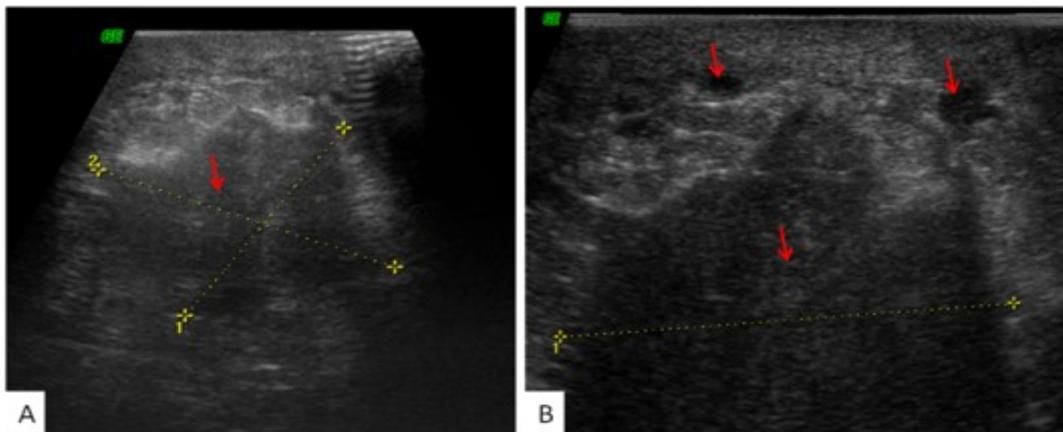
Cet examen a donc été considéré comme étant relativement insatisfaisant pour le diagnostic des cancers du sein de la femme jeune [74]. Pour certains auteurs cette sensibilité diminuée est responsable de diagnostic tardif pour cette tranche d'âge [75].

Une image mammographique anormale peut se traduire par une opacité, désorganisation architecturale, asymétrie de densité ou microcalcifications. Ces images sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR [76].

#### 4.2.1. Echographie mammaire

Examen de complément indispensable de la mammographie dès qu'il existe une anomalie clinique, radiologique ou une suspicion de cancer, elle permet une meilleure définition chez la femme jeune aux seins denses.

L'échographie a la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée [77].



**Source : Service de radiologie CHU de FES.**

**Figure 29** : Echographie mammaire objectivant une lésion de la JQS du SG

hypoéchogène atténuante mal limitée ACR5 (Image A)

Lésions satellites associées (Image B)

Les indications de l'échographie sont envisagées[77] :

- En première intention : très jeune femme, femme enceinte, syndrome inflammatoire
- Après une mammographie anormale : pour mieux définir les caractéristiques d'une image
- Après une mammographie normale : pour la détection d'un cancer dans les seins denses.

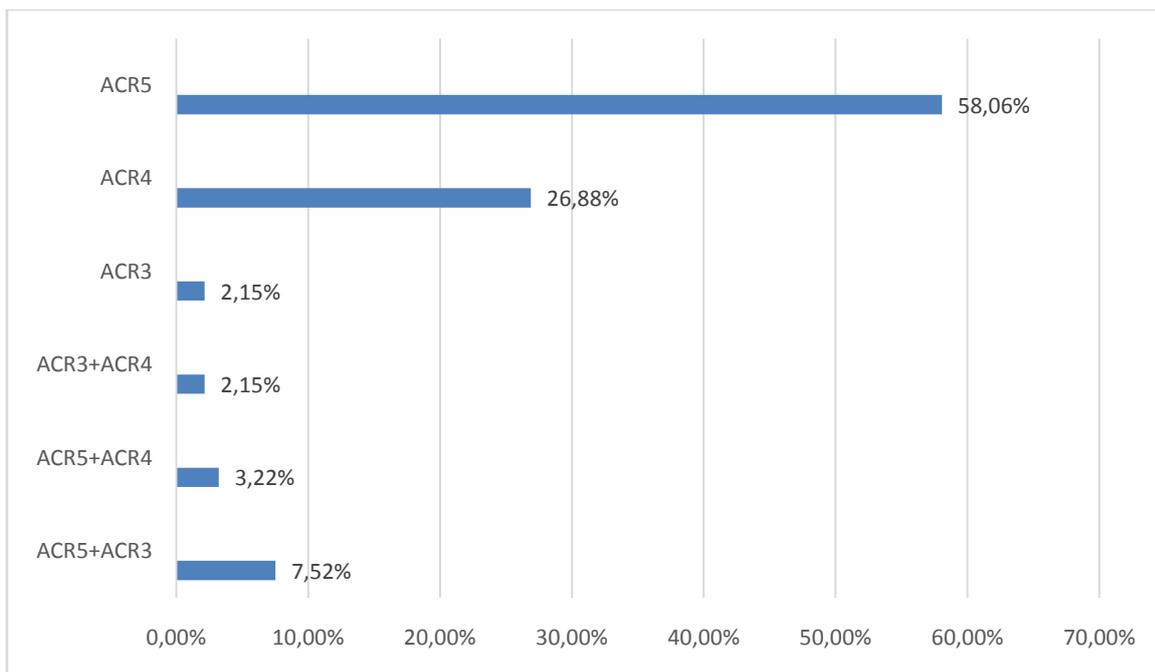
Les limites de cet examen sont évoquées devant : les faux négatifs de certains cancers et les faux positifs de mastopathies bénignes avec fibrose [77].

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et présentant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales (à grand axe vertical). Il existe parfois des végétations à l'intérieur d'une tumeur nécrosée d'aspect kystique[78].

L'échographie reste un bon complément à la mammographie. Ainsi, l'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein chez la femme jeune associée au moindre doute à une ponction cytologique.

Pour KHANFIR [39], l'échographie a montré des images suspectes dans 75% des cas, des images sans critères de malignité dans 20% des cas, et 5% d'échographie normale. Pour MINTZER [79], l'échographie a objectivé des images suspectes dans 60% des cas, des images sans critères de malignité dans 28% des cas, et non concluantes dans 12% des cas ; alors que pour PERSAND[52], l'échographie a objectivé des images suspectes dans 75% des cas selon Znati K. (35) , elle a montré des images suspectes dans 71 % des cas.

Dans notre série l'écho-mammographie a objectivé des images tissulaires suspectes de malignité chez 74 patientes soit 79.56%, des lésions tissulaires associées à des microcalcifications chez 9 patientes soit 9.67%, des lésions tissulaires associées à des lésions kystiques chez 5 patientes soit 5.37% et des lésions kystiques chez 5 patientes soit 5.37%. On constate que l'écho-mammographie a pu objectiver plus d'image suspecte dans notre étude.



Source : RCP et archive GOII

**Figure 30:** Répartition des patientes selon la classification ACR

L'ensemble de ces aspects écho-mammographiques a pu être classé selon la classification. Ainsi nous avons noté une prédominance des tumeurs classées ACR5 avec un taux de 58.06%.

2 patientes soit 2.15% des cas présentaient un sein bilatéral synchrone dont le premier cas a été classé ACR5+ACR4 et le deuxième cas ACR5+ACR3.

## **5. Examen histopathologique pré opératoire et facteurs pronostiques**

### **5.1. Moyens diagnostique histologique :**

#### **5.1. Biopsie :**

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'un tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Cependant ce dernier est sous-estimé dans 30% des cas par rapport à celui déterminé sur la totalité de la tumeur [80]. Les différentes techniques de prélèvement sont :

#### **a. Microbiopsie :**

Les prélèvements sont réalisés avec des pistolets jetables ou réutilisables et des aiguilles de 12 à 18 G. Le calibre le plus utilisé est le 14 G. Pour une analyse complète, 2 à 6 prélèvements sont nécessaires. Les prélèvements sont réalisés sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique [80].

**Dans notre série, la microbiopsie a été réalisée chez 86 patientes soit 92.47% des cas dont 79 patientes soit 84.94% ont bénéficié d'une microbiopsie au trucut.**

#### **b. Macrobiopsie**

Les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes, parfois plus dont le diamètre est de 8 à 11 G.

Il existe deux types de matériel : le Mammotome® et le Mibb®. Ces dispositifs s'utilisent quasi exclusivement en guidage stéréotaxique sur des tables dédiées et à présent sous guidage échographiques. Leur fiabilité est jugée équivalente à celle de la biopsie chirurgicale. [80]

**Dans notre série aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une macrobiopsie.**

### c. Biopsie chirurgicale stéréotaxique :

Le prélèvement est réalisé sous stéréotaxie en ambulatoire sous anesthésielocale. Il permet l'exérèse en monobloc de la lésion. Celui-ci est réalisé sur unetable dédiée et utilise des canules de 5 à 20mm de diamètre. Les calibres les plusutilisées sont les 15 et 20mm.

Actuellement, 2 appareillages sont utilisés: le système Abbi® et le Site-Select®. Ces systèmes permettent d'enlever la lésion dans de très bonnesconditions de fiabilité, de confort et d'innocuité d'obtenir une pièce dans un état identique à celle de la biopsie chirurgicalepour l'analyse histologique [80] à but diagnostique et thérapeutique.

**Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'un repérage stéréotaxique.**

### 5.2. Types histologiques :

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent,aussi bien chez les femmes jeunes que celles plus âgées. Plusieurs auteurs ont signalé la fréquence d'une composante intracanaulaire diffuse associée chez les femmes jeunes, ce qui reflète une forme de croissance tumorale locale dépendante des hauts niveaux d'œstrogènes circulant [81].

**Selon plusieurs auteurs[48, 91, 87],le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 90% des carcinomes mammaire chez la femme jeune.**

Les autres caractéristiques anatomopathologiques sont détaillées dans le chapitre suivant concernant les facteurs pronostiques.

### 5.3. Facteurs pronostiques chez la femme jeune :

Le pronostic est établi pour définir un traitement adapté et proportionné audegré de gravité de la maladie.

### **5.3.1. Facteurs épidémiocliniques :**

#### **5.3.1.1. Age :**

L'analyse de certaines séries ne montre pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence entre les femmes jeunes âgées de moins de 35 ou 40 ans par rapport aux femmes plus âgées [82, 83, 84].

Le jeune âge est corrélé à une prolifération tumorale plus rapide, un haut grade histologique, un envahissement ganglionnaire et des embolies vasculaires plus fréquentes, et des récepteurs ostrogéniques volontiers négatifs [85].

#### **5.3.1.2. Signes inflammatoires**

L'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés a une signification péjorative très marquée. Ainsi la forme inflammatoire du cancer du sein représente un facteur pronostique non négligeable [86].

Dans notre série, les signes inflammatoires étaient présents chez 6 patientes soit 6.45%.

#### **5.3.1.3. Statut hormonal :**

Les femmes ménopausées semblent avoir un meilleur pronostic que celles en période d'activité génitale, plusieurs auteurs rapportent que l'échec à induire une aménorrhée chez les femmes jeunes a été associé avec une plus faible survie à 10 ans [87].

#### **5.3.1.4. Taille tumorale et stade tumoral :**

Il est bien connu que le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport à celui des formes avancées. La taille tumorale, paramètre principal de la classification TNM est directement liée à l'état métastatique au moment du diagnostic et à la survie à 5 ans.

On oppose dans ce cas les tumeurs de moins de 1 cm dont le pronostic est excellent et les tumeurs de plus de 1 cm. Cependant, selon Provencher quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale[88] .

La survie à 10 ans est de 75% pour les tumeurs de taille  $< 2$ cm et passe à 41% lorsque la taille tumorale est  $> 6$ cm [89](Tableau 24).

**Tableau 24: Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale[89].**

Taille tumorale (cm)	Survie globale à 10 ans (%)
< 2 cm	75 %
2 à 3 cm	67 %
4 à 5 cm	46 %
> 6 cm	41%

### 5.3.2. Facteurs histologiques

#### 5.3.2.1. Type histologique:

Il joue un rôle faible. Cependant il est admis que certaines formes particulières (médullaire typique, mucineux, tubuleux) sont de meilleur pronostic[90].

La différence du pronostic entre les formes histologiques invasives et non invasives est nette, Chez la femme jeune le carcinome invasif est le plus fréquent ce qui rend le pronostic péjoratif chez cette tranche d'âge[48, 91].

Pour CHEK [92] et BOUAMAMA [40] ce taux est respectivement de 74,3% et 83%.

Selon Znati K (35), le type histologique était dominé par le carcinome canalaire infiltrant dans 75,67 % et 92.8% selon GOGIA A (93) ;

Dans notre série le carcinome canalaire infiltrant sur microbiopsie représente 83.87% des tumeurs ce qui est concordant avec la série de BOUAMAMA.

**Tableau 25: Répartition des types histologiques chez la femme jeune de moins de 35 ans.**

Auteurs	Age	CCI	CLI	CMI	CIS de haut grade	Sarcome phyllode grade III	CCI+CIS	Autres types
Gogia A (Inde)	<35 ans	92.8%	1.2%	2.8%	-	-	-	3.2%
Znati k (Maroc-Fes)	<35 ans	75.67%	16.21%	5.4%	-	-	-	2.70%
Bouamama (Maroc-Casablanca)	<35 ans	83%	-	-	-	-	-	-
Chek	<40 ans	74.3%	2.9%	2.9%	-	-	-	19.9%
Notre série	<35 ans	83.87%	-	-	6.59%	3.29%	4.39%	-

**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

### 5.3.2.2. Grade histopronostique SBR :

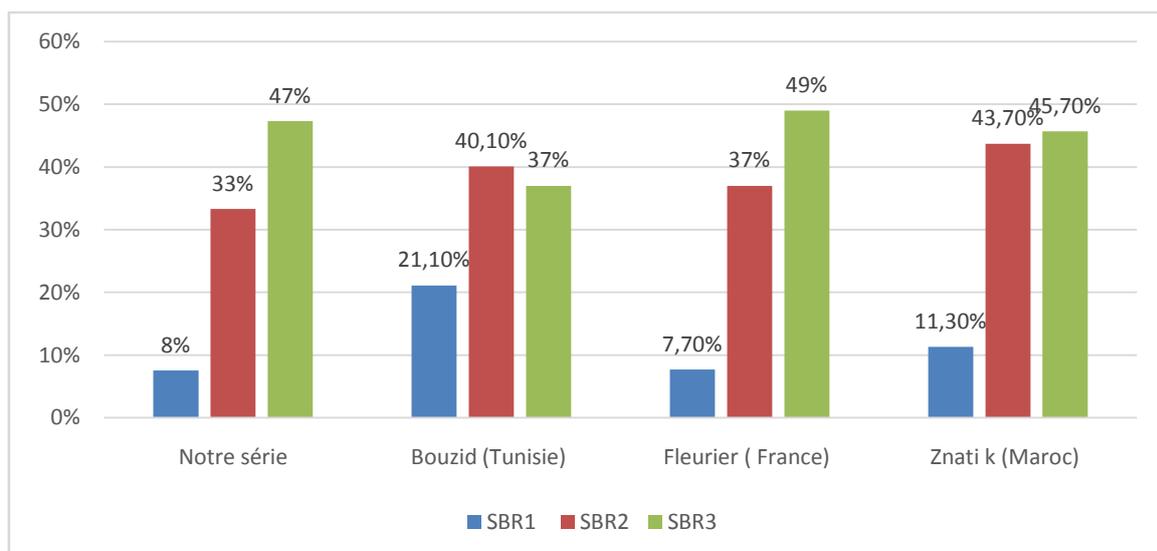
Le système de grading utilisé est celui de Scarff–Bloom et Richardson modifié par Elston Et Ellis (Annexe). Son intérêt pronostique est retrouvé par de nombreux auteurs.

Quel que soit le système de grading utilisé, toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale[94] .

Le haut grade SBR III représente un facteur de mauvais pronostic, il est corrélé à un haut risque d’extension métastatique vers des sites de mauvais pronostic comme le foie et les poumons.

La fréquence des hauts grades SBR chez la femme jeune est une source d’agressivité de ces tumeurs dans cette tranche d’âge [82, 95].

Chez la femme jeune, la littérature rapporte une plus grande fréquence des grades SBR I et III [96, 97], ce qui concorde avec notre série (Figure 31).



**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

**Figure 31: Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries.**

### 5.3.2.3. Envahissement ganglionnaire

La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostic essentiel. La palpation du creux axillaire ne préjuge pas de l'atteinte ganglionnaire car 25% des ganglions palpés ne sont pas envahis à l'analyse histologique.

Inversement, dans 30% des cas où il n'y a pas de ganglion palpé, on constate un envahissement ganglionnaire histologique. La présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement plus bas chez les femmes de moins de 35 ans atteintes de cancer de sein.

D'après plusieurs auteurs, la survie sans rechute, la survie sans métastases et la survie globale sont inversement proportionnelles au nombre de ganglions atteints. La plupart des auteurs admettent un seuil au-delà de 3 N+ permettant de classer les patientes à pronostic péjoratif [98]

Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récurrence est élevé [99]. Trois groupes pronostiques sont généralement admis: pas d'atteinte ganglionnaire, 1 à 3 ganglions atteints, 4 ganglions et plus.

D'autres éléments comme la taille ganglionnaire, l'effraction capsulaire sont également discutés.

Le taux d'atteinte ganglionnaire (N+) chez la femme jeune est situé à 50 % dans la littérature. Il n'est pas constamment supérieur à celui des femmes plus âgées [100, 101].

Dans notre série, le taux d'atteinte ganglionnaire est 56.68% ce qui est concordant avec la série de Morgan et Bakkali.

**Tableau 26: Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire [183]**

Envahissement ganglionnaire histologique	Survie globale à 10 ans
N-	76%
N+	48%
N+ 1, 2, 3 ganglions	63%
N+ > 3 ganglions	27%

**Tableau 27 : Envahissement ganglionnaire histologique.**

	Envahissement ganglionnaire histologique
Fleurier C (30)	40%
Morgan (64)	54%
Bakkali (51)	50%
Khanfir (39)	43.5%
<b>Notre série</b>	<b>56.68%</b>

**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

#### 5.3.2.4. Emboles vasculaires :

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [32]. Elle constitue un facteur de risque de récurrence locale [81].

Laprésence de cellules tumorales au niveau des lymphatiques du derme est parfois associée à un cancer cliniquement inflammatoire et constitue alors un facteur de pronostic péjoratif [102].

De nombreux auteurs rapportent des fréquences plus importantes chez la femme jeune.

Pour FLEURIER [30], cette fréquence est de 29% chez les jeunes patientes ; alors que pour ZNATI K [35] cette fréquence est de 33.78% chez les patientes âgées moins de 35ans et moins.

Cette fréquence est de 26,6%, Selon BAKKALI [51], et 30% selon BOUAMAMA [40].

**Dans notre série, la présence d'emboles tumoraux a été retrouvée chez 68 patientes dont 17 étaient positifs soit un taux de 18.27%.**

#### **5.3.2.5. Composante intra-canaulaire :**

La présence d'une composante intra-canaulaire dans un cancer du sein infiltrant, est un facteur de mauvais pronostic, lorsqu'elle est supérieure à 25% le risque de récurrences est plus important [103].

#### **5.3.2.6. Récepteurs hormonaux :**

Les études multifactorielles menées dans les grandes séries de la littérature montrent que la positivité des récepteurs à l'œstrogènes (RE) et surtout à la Progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs [104].

L'Etude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+. La valeur pronostique des récepteurs de progestérone RP a été moins étudiée mais

dans plusieurs études, la survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur.

Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants [105] .

La plupart des études s'accordent à retrouver une absence d'expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes [100, 106] . Kothari et al. [107] et Colleoni et al [95] ont retrouvé moins de récepteurs oestrogéniques chez les femmes jeunes de moins de 35 ans que chez celles de plus de 35 ans non ménopausées.

Dans la série de FLEURIER [30], les récepteurs hormonaux étaient tous les deux positifs dans 52% des cas, dissociés dans 13% des cas et négatifs dans 35% des cas , selon ZNATI K (35) les récepteurs hormonaux étaient tous les deux positifs dans 76.81% .

Dans notre série, les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone étaient positifs dans 40.86% des cas, négatifs dans 6.45% et dissociés dans 3.22%, ce qui est discordant avec la littérature.

**Tableau 28 :** Comparaison des récepteurs hormonaux entre les séries

Auteurs	RH+	RH-	RH dissociés
Fleurier C (30)	52%	35%	13%
Znati K (35)	76.81%	-	-
Notre série	40.86%	3.22%	6.45%

**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

### **5.3.3. Facteurs biologiques :**

L'étude et l'analyse des facteurs pronostiques biologiques chez la femme jeune permettent de prédire l'évolution de la maladie, d'identifier les patientes chez lesquelles les tumeurs vont s'exprimer de façon agressive et par conséquent d'adopter la stratégie thérapeutique la plus adéquate.

#### **5.3.3.1. Amplification du gène HER2 (C-erb-2)**

C'est un oncogène localisé sur le chromosome 17q21. Il est connu par sa mauvaise influence pronostique pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire. Sa présence semble indiquer une certaine résistance à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie [108].

AGRUP [109] confirme que la surexpression de C-ERB-2 représente un facteur pronostique important chez la femme jeune, il a trouvé cette surexpression chez 27% des femmes âgées de moins de 36 ans, lesquelles avaient une survie significativement plus faible.

Dans notre série, la surexpression de HER2 a été notée chez 30.23% des patientes ce qui concorde avec la littérature.

#### **5.3.3.2. Ki67**

C'est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic [110, 111, 112].

#### **5.3.3.3. Gène p53**

C'est un produit d'anti-oncogène localisé sur le chromosome 17 en p13, 1 et codant pour une phosphoprotéine nucléaire, sa surexpression était significativement liée au risque élevé de rechutes locales chez des femmes traitées de façon conservatrice et sans irradiation [113].

A part ses propriétés de régulation du cycle cellulaire, la protéine p53 est un élément clé de la cancérogénèse dans de nombreux cancers. Cette protéine a la propriété de déclencher l'arrêt du cycle cellulaire ou bien l'apoptose en réponse à une lésion sur l'ADN. De ce fait, les cellules cancéreuses ayant une mutation du gène p53 paraissent avoir une croissance plus rapide.

Ainsi, la mutation du gène p53 et l'accumulation de la protéine p 53, sont associées à un pronostic moins bon.

Certaines études ont montré une plus grande incidence d'accumulation de la protéine p53 et des mutations du gène p53 chez les femmes jeunes porteuses d'un cancer du sein par rapport aux femmes plus âgées [114].

#### **5.3.3.4. Protéases :**

Plusieurs études montrent que des taux élevés d'Upa et de PAI-1 sont prédictifs de la survenue de métastases à distance, en particulier chez les patientes sans envahissement ganglionnaire.

Ces facteurs ont une valeur pronostique indépendante de la taille tumorale et du grade [115].

Cependant leur dosage ne constitue pas un standard et reste peu demandé.

#### **5.3.3.5. BRCA1 et BRCA2**

Sont des gènes suppresseurs, qui tiennent leur dénomination des premières lettres de Breast Cancer, dont les mutations prédisposent au cancer du sein ou de l'ovaire [116]. Une perte d'expression du gène BRCA1 aurait un rôle dans la croissance tumorale chez la femme jeune puisqu'elle est significativement liée à un grand volume tumoral [116, 117].

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales du cancer du sein et de l'ovaire, et dans 65% des cancers du sein seul [118].

Selon DELALOGÉ, les tumeurs mammaires en contexte de mutations germinales des gènes BRCA surviennent 10 à 15 ans plutôt que les cancers sporadiques [113].

Dans une étude menée chez des femmes jeunes, un taux de risque cumulé de rechutes locales à 12 ans de 49% a été noté chez les femmes porteuses d'une anomalie germinale délétère du BRCA1 et 2, alors que ce taux n'est que de 21% pour les cancers du sein sporadiques [113].

PIERCE [113] en comparant des femmes porteuses ou non de mutations germinales de ces gènes a conclu que le taux de rechutes locales à 5 ans était faible et non différent entre les 2 groupes.

Dans une autre étude [117], les auteurs ont comparé la survie chez les 2 groupes, et ont trouvé que la survie avec mutation du BRCA1 a été égale ou très basse par rapport aux autres.

#### **5.3.3.6. Cytométrie en flux :**

C'est une technique qui quantifie le pourcentage de cellules dans les différentes phases de division cellulaire.

Un contenu anormal en ADN (aneuploïdie) ou une prolifération cellulaire élevée (fraction élevée en cellules en phase S) sont des facteurs de mauvais pronostic du cancer du sein.

En effet, plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que les taux de survie sans rechute, de survie sans métastases et de survie globale étaient plus bas lorsque la tumeur est aneuploïde et que la fraction cellulaire en phase S est intermédiaire ou haute (119).

### **III. Bilan d'extention :**

#### **1. Extension locorégionale :**

Elle est jugée sur l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites. Elle est complétée par l'exploration chirurgicale.

L'appréciation clinique de l'évolutivité locale permet la codification Pev (poussée évolutive) de valeur pronostique [120].

#### **2. Extension générale :**

La réalisation d'un examen clinique complet et de divers examens paracliniques permet d'orienter la recherche de métastases :

- Hépatiques : échographie hépatique ou TDM abdominale, bilan biologique avec dosage de l'gamma GT et des phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine
- Osseuses : scintigraphie osseuse corps entier, radiographies osseuses orientées par des signes fonctionnels.
- -Pulmonaires et pleurales : radiographie pulmonaire de face et de profil, scanner thoracique si anomalies.
- Cérébrales : examen neurologique complet et scanner sur signe d'appel
- Ovaires : examen clinique et échographie pelvienne.
- Marqueur tumoraux :

La sensibilité du CA 15.3 est variable en fonction du site métastatique : c'est une notion ancienne bien connue. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux. Viennent ensuite les métastases osseuses et pulmonaires. La sensibilité du CA 15.3 est médiocre pour les métastases cérébrales [121].

De nombreuses études ont étudié l'intérêt de réaliser un bilan d'extension systématique lors du diagnostic de cancer du sein infiltrant en l'absence de tout symptôme clinique de localisation secondaire. Ces études recommandent de ne pas réaliser de bilan d'extension lors la prise en charge initiale des cancers du sein s'il s'agit cliniquement d'un stade 1 ou 2 ou plus précisément pour les lésions de moins de 5 cm sans atteinte ganglionnaire[122] .

Ces recommandations émanent du faible taux de métastases pour les cancers du sein diagnostiqués aux stades précoces. D'après la revue systématique de Brennan et Houssami, la prévalence est de 0,2 % pour les patientes atteintes de tumeur au stade 1, 1,2 % pour les tumeurs de stade 2 et de 8 % pour les tumeurs de stade 3 [123] .

Cependant, en pratique clinique, celui-ci reste souvent réalisé avant l'initiation d'une chimiothérapie adjuvante quel que soit le stade.

Dans les séries de la littérature ce taux est de 7% pour KHANFIR [39], 6,7% pour BAKKAL [51], 6% pour PERSAND [52].

**Dans notre série ce taux est de 18.27%, et ceci est dû au stade évolué des cancers au moment du diagnostic, ce qui est discordant avec la littérature.**

## **IV. Prise en charge thérapeutique:**

Le traitement du cancer du sein de la femme jeune est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements: La chirurgie, La chimiothérapie, La radiothérapie et l'hormonothérapie

Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs histopronostique de la tumeur. La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire, associant plusieurs spécialistes. Ainsi sont décidées la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie premières) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement) [124].

Le traitement du cancer du sein a deux buts : d'une part contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional, d'autre part traiter une éventuelle dissémination infraclinique à distance, c'est le traitement général.

### **A. Moyens**

#### **1. Chirurgie :**

##### **1.1. Chirurgie mammaire :**

La prise en charge chirurgicale doit être faite non pas en fonction de l'âge, mais en fonction des caractéristiques cliniques de la tumeur et du rapport entre taille tumorale et volume du sein.

Malgré cela, le souci esthétique important chez la femme jeune explique le traitement conservateur dont on pourrait augmenter les indications grâce à l'oncoplastie et à la chimiothérapie néoadjuvante. Cependant le risque de récurrence locale après chirurgie conservatrice est neuf fois plus important chez la femme de 35ans et moins que la femme plus âgée [124].

### 1.1.1. Rappel sur les techniques opératoires du traitement chirurgical.

#### a. Traitement conservateur (tumorectomie ou quadrantectomie) :

Le traitement conservateur comporte un risque accru de récurrence locale particulièrement chez la femme jeune [125, 126]. Ce risque augmente graduellement avec le jeune âge [127].

Néanmoins, de nombreux auteurs [128, 129] ont confirmé que le traitement conservateur est une thérapeutique parfaitement adaptée aux jeunes patientes si les critères de sélection sont bien respectés. De même une histoire familiale positive de cancer du sein chez une jeune patiente ne représente pas une contre-indication au traitement conservateur [129].

Ce traitement comporte une tumorectomie permettant l'excision large et complète de la tumeur pour diminuer le risque de récurrences locales. Il doit être guidé à priori par un souci surtout carcinologique plutôt qu'esthétique [130].

#### INCISIONS

De multiples incisions ont été décrites ; elles ne sont pas toutes utiles. Insistons sur les principales. (131)

##### 1. Incisions péri-aréolaires

Cette voie d'abord, à privilégier quand cela est possible, présente de multiples avantages :

- le peu de visibilité de la cicatrice ;
- l'accès possible à tous les quadrants en tournant autour de l'aréole ;
- la cicatrice qui entre dans la zone de prélèvement de la mammectomie si nécessaire ;
- l'utilisation possible des techniques d'oncoplastie si nécessaire ;

- la possibilité d'agrandir la voie d'abord par un trait derefend central ou distal de 1 à 2 cm ;
- le faible risque de cicatrice chéloïde ;
- l'intérêt esthétique évident.

Elle présente toutefois quelques inconvénients :

- longueur limitée de l'incision : de 3 à 8 cm selon la taille de l'aréole ;
- nécessité fréquente de décollements importants lorsqu'elles lésions sont à distance ;
- hémostase rendue plus difficile en raison de ce trajet en « baïonnette » ;
- difficultés à extraire des lésions volumineuses ;
- remodelage glandulaire plus délicat (surtout pour les seins peu glandulaires).

L'incision péri-aréolaire demeure la meilleure voie d'abord lorsqu'elle est réalisable.

## 2. Incisions trans-aréolaires

Les incisions trans-aréolaires sont moins utilisées car, traversant les canaux, elles entraînent beaucoup plus de saignement.

## 3. Incisions dans le sillon sous-mammaire

Les incisions dans le sillon sous-mammaire (SSM) présentent de nombreux avantages (131) :

- accès facile, après décollement de la glande mammaire du plan pectoral, à toute la face profonde de la glande, surtout dans les quadrants inférieurs ;
- longueur de la cicatrice non limitée ;
- bonne visibilité ;
- pas de traversée de tout le massif glandulaire, ce qui limite le saignement ;

- remodelage relativement facile, surtout pour les seins difficiles de petit volume ;
- cicatrice relativement esthétique en cas de ptose.

Elles peuvent être très utiles pour des lésions profondes proches du pectoral, surtout pour les petits seins, afin d'éviter un remodelage glandulaire très difficile dans ce cas.

Ces incisions ont aussi des inconvénients :

- parfois inesthétiques, car épaisses, surtout sur les seins non ptosés ;
- pouvant poser un problème en cas de reprise pour mammectomie ;
- à risque de lymphocèle accru ;
- avec cicatrice dans la zone de pression du soutien-gorge.

On doit éviter les 2 ou 3 cm les plus internes et externes, très visibles.

#### 4. Incisions radiales

Il s'agit de l'incision la plus simple à réaliser et, souvent, la plus proche de la zone à traiter. Elles sont fréquemment utilisées afin de simplifier l'acte opératoire. Il faut éviter de se rapprocher trop de l'aréole.

L'incision radiale présente de nombreux avantages :

- accès direct sur la tumeur ;
- longueur de la cicatrice non limitée et bonne visibilité ;
- hémostase très facile car en regard ;
- remodelage facile car direct ;
- rentrant dans le tracé de mammectomie pour les incisions proches de l'union des quadrants internes ou externes.

Ainsi que des inconvénients :

- aspect inesthétique dans certains cas, car plus visible ;

- très inesthétique et à éviter au niveau du décolleté (de 11 h à 3 h sur un sein droit)
- à éviter à l'union des quadrants inférieurs, car elle majore le risque de déformation postopératoire ;
- ne rentrant pas toujours dans le tracé de mammectomie ;
- attraction fréquente de la plaque aréolo-mamelonnaire vers la cicatrice après radiothérapie.

L'incision radiaire demeure très utile pour des excrèses larges, dans des seins gras, en cas de remodelage difficile, lorsque le problème esthétique importe peu.

### 5. Incisions arciformes

Les incisions circulaires peuvent être utiles dans certains cas d'excrèse très large sur des seins volumineux. On essaye de limiter au maximum leur indication, car elles présentent de nombreux inconvénients. (131)

Elles présentent des avantages d'accès :

- accès direct sur la tumeur ;
- longueur de la cicatrice non limitée et bonne visibilité ;
- hémostase très facile car en regard ;
- remodelage facile car direct.

Mais les inconvénients sont majeurs :

- cicatrices très visibles, surtout au niveau du décolleté ;
- déformation fréquente du sein après radiothérapie, avec attraction de la plaque aréolo-mamelonnaire vers la cicatrice, surtout dans les quadrants inférieurs ;

- n'entrant pas toujours facilement dans la cicatrice demammectomie en cas de reprise.

Les incisions arciformes sont donc à éviter au maximumsi possible, en raison de l'aspect disgracieux des cicatriceset du fort risque de déformation du sein aprèsradiothérapie.

### Cicatrices axillaires

Les cicatrices axillaires présentent des avantages, surtoutpour les lésions très externes, voire du prolongement axillaireou du creux axillaire :

- on peut les dissimuler en incisant en arrière du bordexterne du pectoral ;
- on peut éventuellement pratiquer un geste axillaire par lamême voie d'abord.

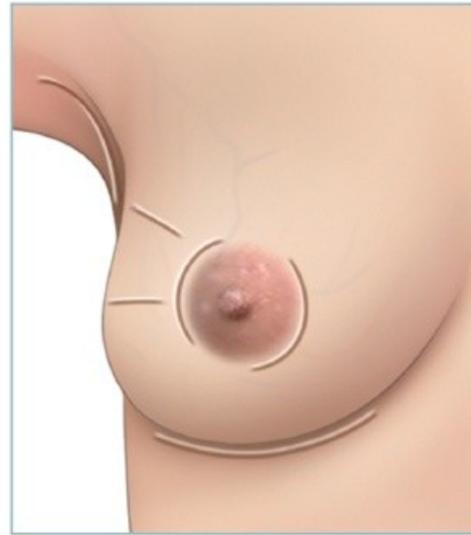
### Les inconvénients sont :

- l'obligation d'éviter les cicatrices rectilignes au profit descourbes, afin de diminuer le risque de rétraction postopératoire ;
- une gêne possible lors de l'abduction de l'épaule ;
- parfois visible, car en dehors du soutien-gorge.

Elle reste néanmoins très utile pour des lésions trèsexternes et supérieures, mais son indication reste limitée.D'autres cicatrices peuvent être décrites, mais leurs indicationsrestent très limitées.

**À retenir (131)**

Cicatrices à éviter	Cicatrice à préférer
<ul style="list-style-type: none"> <li>- radiaire atteignant la plaque aérolo-mammelonnaire ;</li> <li>- radiaire supéro-interne dans le décolleté ;</li> <li>- axillaire débordant sur le sein ;</li> <li>- circulaire surtout interne et inférieure ;</li> <li>- sous-mammaire trop interne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- péri-aréolaire (en priorité) ;</li> <li>- sous-mammaire pour les tumeurs profondes et inférieures;</li> <li>- axillaire courbe pour les tumeurs très hautes et externes ;</li> <li>- radiaire à l'union des quadrants externes.</li> </ul>



**Figure 32** : cicatrice à éviter **Figure 33** : cicatrice à préférer

**ABORD DU MASSIF GLANDULAIRE**

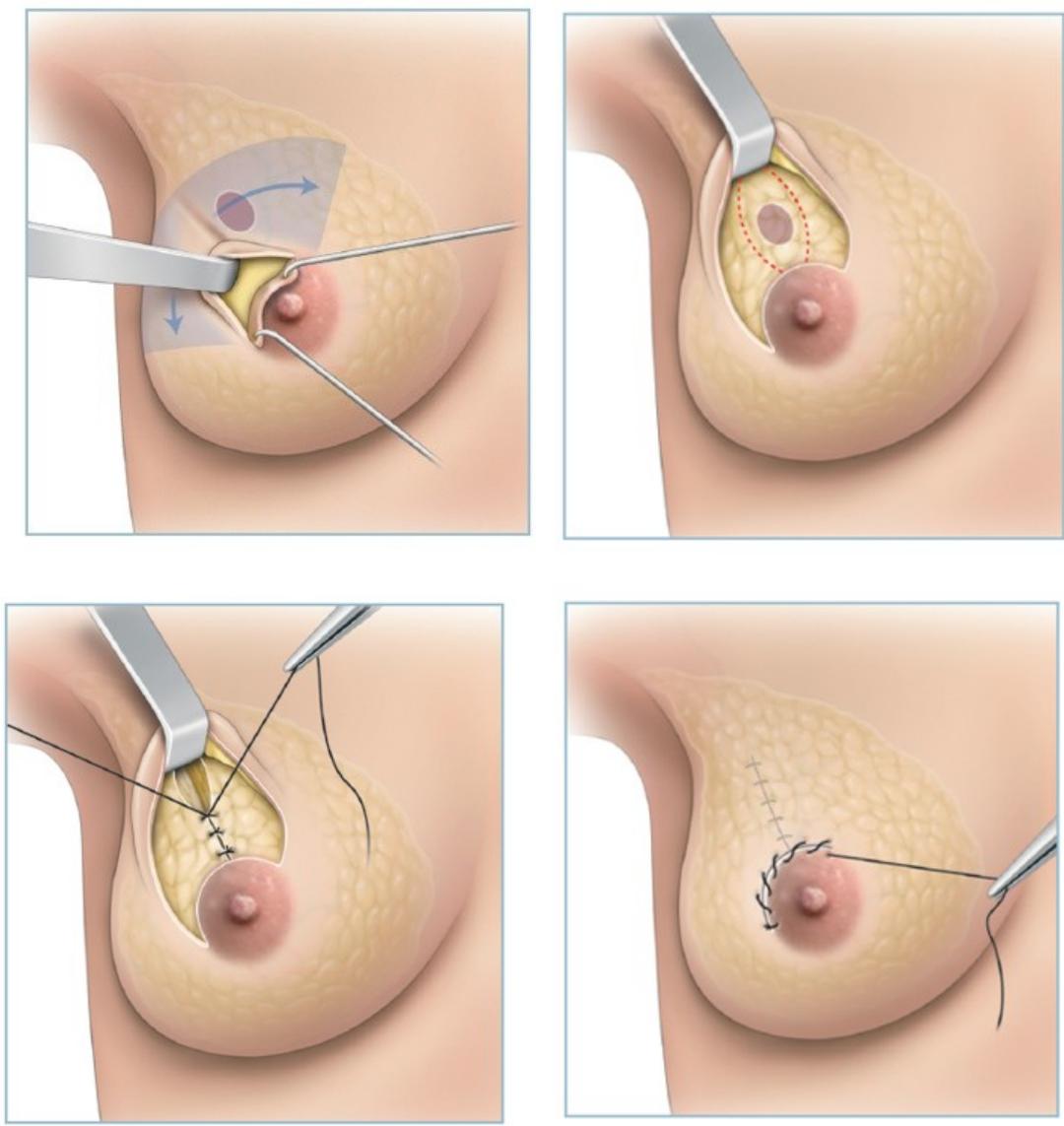
- La stratégie est souvent la même, quelle que soit la voie d'abord. On va, après l'incision cutanée, si possible péri-aréolaire, décoller la peau du massif glandulaire sur plusieurs centimètres en périphérie de la lésion

(figure 12.3). Et ce d'autant plus étendu que cela sera nécessaire pour éviter des tractions cutanées après remodelage glandulaire. Ce décollement va s'effectuer dans le plan des crêtes de Duret, peu vascularisé. Il peut être effectué au ciseau très facilement ou au bistouri électrique en évitant toute brûlure cutanée. La plaque aréolo-mamelonnaire peut être décollée si nécessaire afin d'éviter qu'elle soit attirée vers la cicatrice après la radiothérapie.

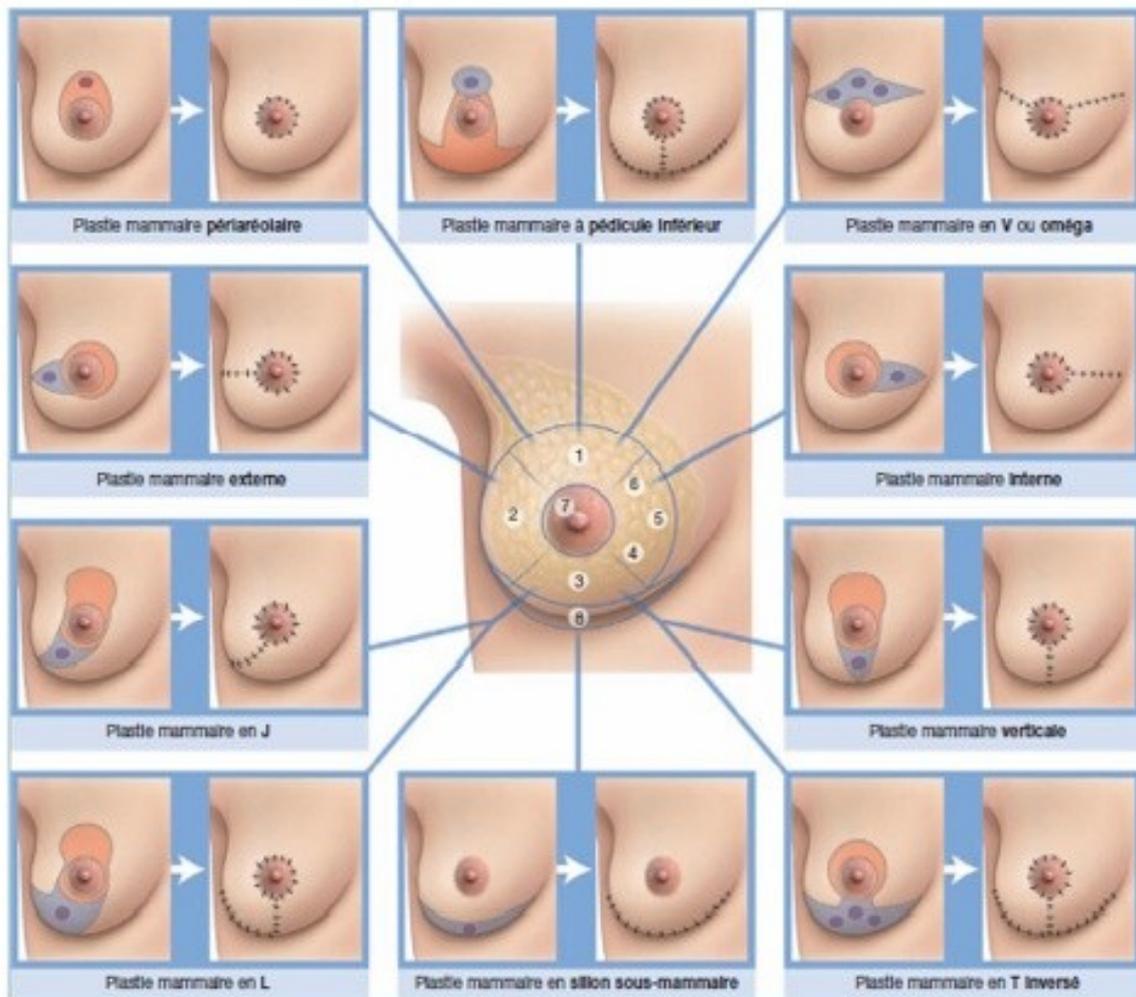
- Puis on repère la zone à prélever, on traverse ensuite la glande mammaire à la partie inférieure ou supérieure de cette zone d'exérèse. On décolle la glande mammaire du plan pectoral profond, de manière aussi étendue que nécessaire. On pourra ensuite, au moyen d'une palpation bidigitale, mieux apprécier les limites nécessaires afin de pratiquer une tumorectomie monobloc en zone saine, avec des berges de section nettes. Cette pièce opératoire doit avoir une forme dont la fermeture est aisée (triangulaire, en « quartier d'orange », en « calisson d'Aix »...) (131).
- Une fois la « zonectomie » effectuée, on repère la lésion par des fils le plus souvent dans les trois dimensions afin d'éviter les erreurs d'orientation lors de l'examen anatomopathologique.
- Une radiographie de la pièce sera pratiquée si nécessaire, afin de confirmer l'exérèse de la lésion dans sa totalité. Si un geste axillaire est nécessaire, il sera le plus souvent effectué par une cicatrice axillaire indépendante.
- Le remodelage glandulaire pourra commencer après avoir effectué une hémostase parfaite. On complétera le décollement pré-musculaire ou sous-cutané, si cela s'avère nécessaire. Puis le remodelage peut commencer par

rapprochement des piliers glandulaires qui sont suturés face à face de façon directe (131).

- La patiente peut alors être assise, afin de vérifier la symétrie et éviter les attractions cutanées possibles, corrigées en étendant la zone de décollement.
- Le plus souvent, il ne sera pas utile de drainer la zone opératoire, sauf en cas de saignement majeur difficile à contrôler.
- La suture cutanée doit être effectuée sans tension, si possible à l'aide d'un fil fin monobrin par points séparés puis surjet intradermique .



Actuellement, grâce aux techniques d'oncoplastie mammaire, on peut faire des exérèses larges tout en ayant un bon résultat esthétique [47].



**Figure 34: Techniques d'oncoplastie(131)**

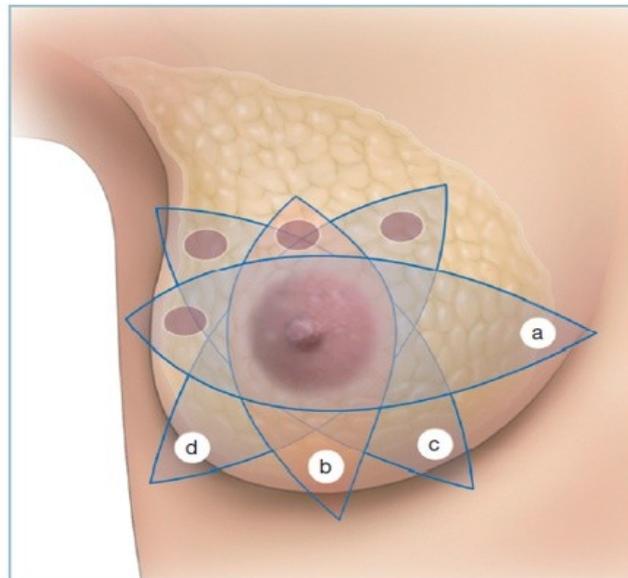
### **b. Traitement radical:**

La mastectomie est encore plus difficile à accepter pour les jeunes patientes. Du fait d'un préjudice esthétique plus prononcé à cet âge. Elle est pratiquée chaque fois que le traitement conservateur est contre indiqué en raison d'une tumeur importante, d'une multifocalité ou en cas de récives après un traitement conservateur.

### Techniques opératoires

Plusieurs incisions cutanées sont réalisables pour effectuer une mastectomie. Elles sont le plus souvent horizontales, biconcaves, emmenant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (figure 35a). L'incision est alors de la longueur de la base du sein ; elle peut être plus courte pour les seins de petit volume.

Devant certaines localisations tumorales particulières, elles peuvent être effectuées en vertical (figure 35b) et également en oblique en dehors ou en dedans (figure 35c et d).



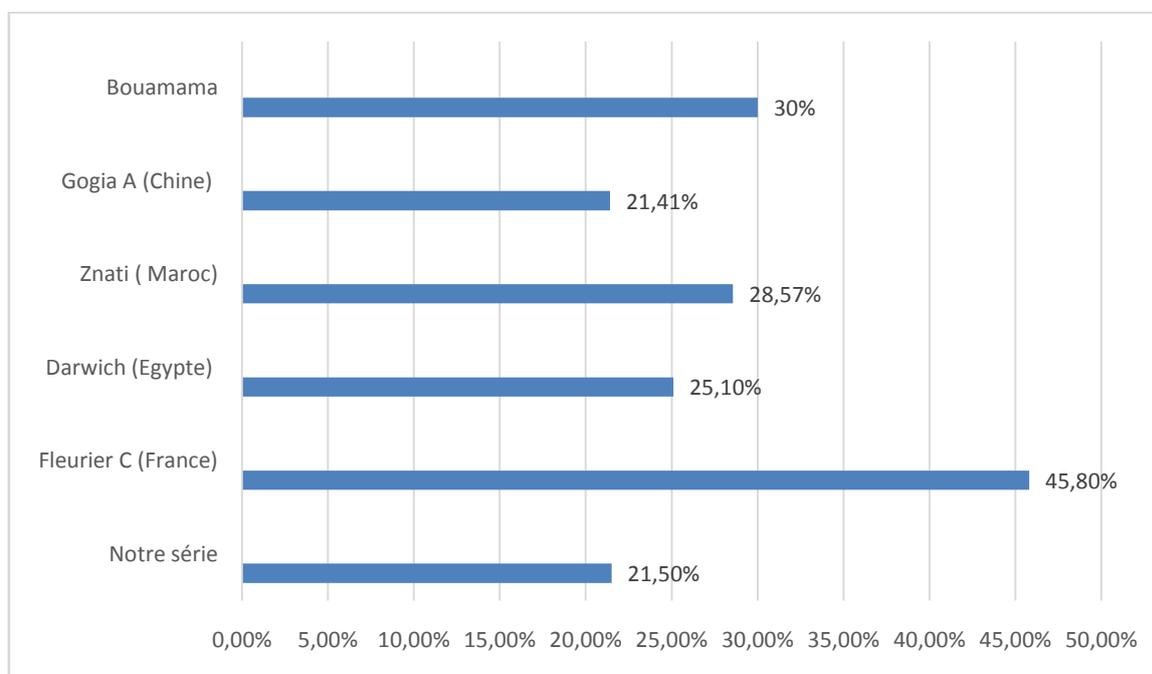
**Figure 35:** Incisions possibles de la mastectomie standard.

- a. Horizontale. b. Verticale. c. Oblique interne.
- d. Oblique externe.

### 1.1.2. Traitement conservateur

Dans notre série, 20 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur soit 21.50% des cas, taux qui rejoint la série de Gogia et proche de Darwich et Znati.

(Figure 36)

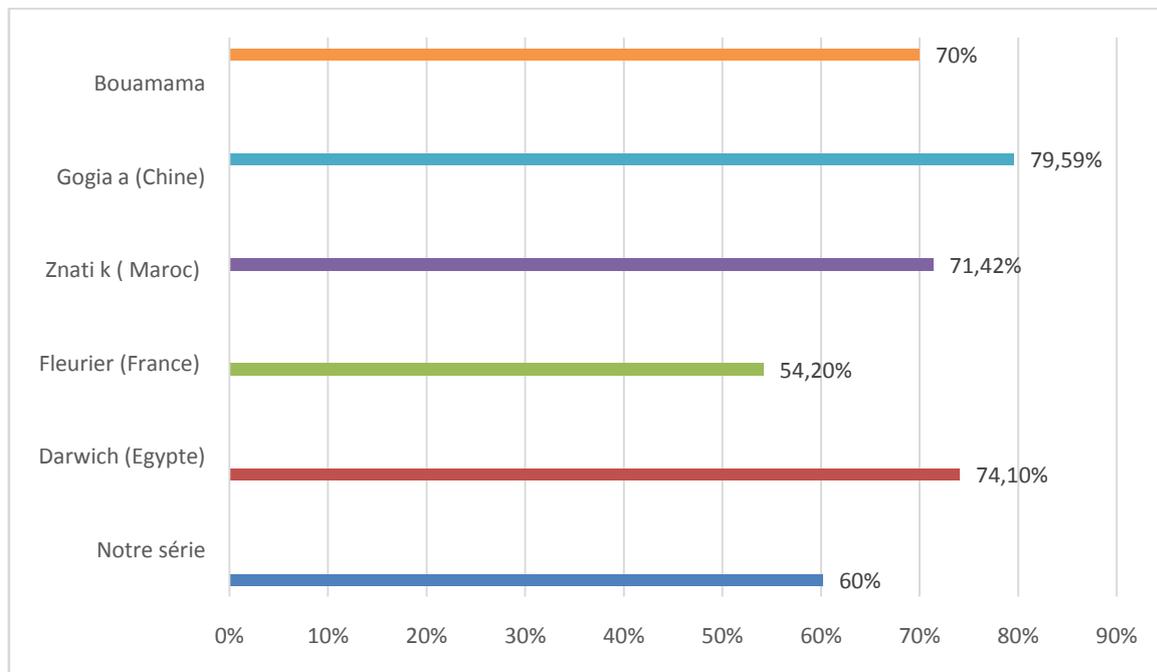


Source : RCP+ Archive GO II + Articles

**Figure 36 : Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries**

### 1.1.3. Traitement radical

Dans notre série, la chirurgie radicale a été pratiquée chez 56 patientes soit 60.21% des cas, dont 38 ont bénéficié d'un patey, 9 d'une mastectomie et 9 d'un patey post chimiothérapie qui est concordant avec la série de Fleurier(30).



Source : RCP + Archive GOII + Articles

**Figure 37** : Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries.

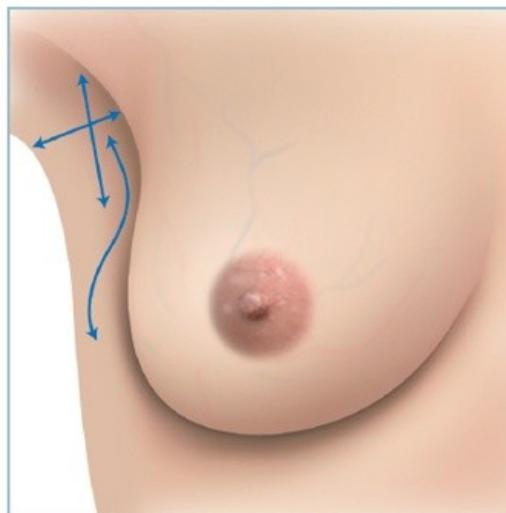
## 1.2. Chirurgie axillaire

L'exploration ganglionnaire fait partie intégrante de la chirurgie des cancers du sein. Elle a pour but principal de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir un pronostic et la stratégie thérapeutique ultérieure.

Outre cette valeur d'information, le curage axillaire permet de réduire le risque de récurrence axillaire en pratiquant l'exérèse des ganglions métastatiques.

### 1.2.1. Curage axillaire

Le curage ganglionnaire axillaire est systématiquement associé à l'exérèse de la tumeur mammaire pour tous les carcinomes infiltrants opérables. Il doit être représentatif en comportant 8 à 10 ganglions. [132].



**Figure 38:** Incisions axillaires possibles : horizontale (la plus utilisée), verticale, en lazy « S ».

Le curage axillaire doit respecter le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal et le pédicule vasculaire qui l'accompagne, et si possible les premier et deuxième nerfs perforants intercostaux. En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaire externe peuvent également être disséquées et respectées [101].

Le curage ganglionnaire apporte une information pronostique importante. Il est malheureusement associé à des effets secondaires non négligeables comme le lymphœdème, une perte partielle de la sensibilité du bras et la réduction partielle de la mobilité de l'épaule [133, 134].

Un gain de survie estimé entre 5 et 10 % a été rapporté lorsqu'un curage axillaire est réalisé, en particulier avec l'ablation de dix ganglions au moins et ce, même s'ils sont indemnes d'envahissement tumoral. Ces données sont fondées sur les résultats de six études randomisées comparant curage axillaire versus abstention et sur une large cohorte rétrospective portant sur 72 000 patientes traitées à partir de 1998 [135].

Elle a consisté en un curage ganglionnaire chez les 67 patientes soit 72.04% ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire.

### **1.2.2. Ganglion sentinelle (GS) :**

La technique du ganglion sentinelle (GS) fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle est aujourd'hui communément appliquée dans de nombreux pays [136, 137]. Le marquage préopératoire des GS fait appel à deux techniques complémentaires : une technique radio-isotopique au technétium 99 m (Tc) et une technique colorimétrique au bleu patenté.

Dans la majorité des cas, les deux méthodes conjointes, radio-isotopique et colorimétrique, suffisent à identifier et repérer les GS en peropératoire.

Cependant dans certains cas, aucun GS ne peut être mis en évidence.

D'autres techniques ont émergé et sont en cours d'évaluation comme le vert indocyanine qui présente un taux d'identification de plus de 99% selon une série récemment publiée [138], et la technique d'identification par le fer magnétique à l'aide d'une sonde spécifique «Sentimag» [139].

Elle est indiquée essentiellement pour les tumeurs uniques N0 à faible risque d'atteinte ganglionnaire : T < 15 mm ou < 20 mm. [132]

En cas d'atteinte du GS, le curage reste classiquement indiqué car il a alors un rôle thérapeutique en plus de son rôle pronostique, même si ce point de vue est débattu. [132]

Plusieurs études ont montré la possibilité d'un élargissement prudent des indications, aux tumeurs jusqu'à 5cm, aux tumeurs multifocales, après chimiothérapie ou chirurgie antérieure. Les carcinomes in situ doivent bénéficier de la technique du GS en cas de forte suspicion de cancer invasif associé. Les situations à risque sont les tumeurs supérieures à 4cm ; solides ; le grade III ; ou la présence de micro calcifications diffuses et multicentriques en cas d'indication de mastectomie pour DCIS, le GS est recommandé.

En l'espace de quelques années, la technique du ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein a passé le cap de sa crédibilité en démontrant sur l'ensemble des séries publiées un taux de détection excellent, toujours supérieur à 90 % et souvent vers 95-98 % avec même parfois 100 % [140, 141] .

Le principal écueil de la technique reste naturellement le taux de faux négatifs, c'est à dire la situation où le GS est négatif alors qu'un autre ganglion du curage est atteint.

**Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié de technique de GS.**

## **2. Chimiothérapie :**

L'intérêt de la chimiothérapie est actuellement démontré dans le traitement adjuvant des cancers du sein, car elle réduit significativement le risque de rechute et de décès quand elle est appliquée chez des malades avec envahissement ganglionnaire.

### **2.1. Les objectifs de la chimiothérapie :**

- Eradiquer les micrométastases et ainsi prévenir le risque de rechute.
- Réduire les tumeurs de grande taille grâce à la chimiothérapie néoadjuvante et ainsi augmenter les possibilités d'un traitement conservateur.

### **2.2. Chimiothérapie néoadjuvante :**

En cas de tumeur avancée ou inflammatoire. Pour diminuer la taille tumorale et permettre éventuellement une chirurgie conservatrice. L'essai randomisé de l'Institut Curie a montré que : les taux de conservation mammaire sont respectivement de 77% pour la chimiothérapie adjuvante et de 82 % pour une chimiothérapie néoadjuvante. Cet essai montre une tendance à une meilleure survie dans le bras chimiothérapie première[142]. Cependant Il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néoadjuvante de référence actuellement.

En effet, l'un des problèmes de la chimiothérapie néo-adjuvante est l'évaluation de la réponse. La réponse histologique doit être appréciée au niveau de la tumeur et des ganglions. Le critère de la réponse histologique complète paraît être le meilleur facteur pronostique en termes de survie sans rechute et de survie globale[143].

La chimiothérapie néoadjuvante a été prescrite pour 34% des patientes dans la série de FLEURIER [30], 45,4% dans la série de ZNATI K [35] et 27% dans la série de BOUAMAMA [40]. **Quant à notre série, la chimiothérapie néoadjuvante été prescrite pour 23 patientes soit 24.73%, ce qui est concordant avec la série de Bouamama.**

### **2.3. En situation adjuvante :**

La chimiothérapie adjuvante a apporté un bénéfice certain chez les femmes non ménopausées, qu'il y ait ou non une atteinte ganglionnaire axillaire [144-145].

Kroman et al. ont retrouvé une augmentation significative du risque de décès par cancer chez des femmes de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein de pronostic favorable qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante[146]

Dans l'étude du MD Anderson Cancer Center, le taux de survie sans récurrence était nettement inférieur chez les femmes de moins de 30 ans, atteintes d'un cancer du sein de petit stade et qui n'ont pas eu de chimiothérapie adjuvante [147, 148]. Le consensus de Saint-Gallen a classé, en raison de l'âge seul, les cancers qui surviennent chez les femmes jeunes dans un groupe de haut à moyen risque de récurrence et nécessitent une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie adjuvante[148].

La chimiothérapie a un effet protecteur local important : on note un taux de rechute locale de 13% après chimiothérapie versus 28% sans chimiothérapie[149].

Dans la série de FLEURIER C [30] la chimiothérapie adjuvante a été préconisée chez 63,9% des cas, 68% dans la série de ZNATI k [135 et 73% dans la série de BOUAMAMA [40]

**Dans notre série, la CTH adjuvante a été indiquée pour 67 patientes soit 72.04%, ce qui est concordant avec la série de BOUAMAMA.**

**Tableau 29: Comparaison de la chimiothérapie chez la femme jeune entre les séries**

Auteurs	Chimiothérapie néoadjuvante	Chimiothérapie adjuvante
Fleurier C (30)	34%	63.9%
Znati K (35)	45.4%	68%
Bouamama (40)	27%	73%
Notre série	24.73%	72.04%

**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

## 2.4.Molécules utilisées dans le cancer du sein (hors situation métastatique)

### a. Les anthracyclines

Les anthracyclines sont des agents intercalant. Leur structure plane leur permet de s'intercaler entre les deux brins d'ADN empêchant alors la progression de l'ADN polymérase. Ceci inhibe alors la réplication et la transcription. Elles vont également entraîner des cassures de l'ADN par formation de radicaux libres et vont inhiber les topoisomérases II.

Cette famille est très toxique, avec un risque de toxicité cardiaque avec insuffisance cardiaque congestive, mais également d'alopécie réversible, de photosensibilisation ainsi que de mucites et stomatites.

- Doxorubicine Adriamycine<sup>®</sup> / Epirubicine Farmorubicine<sup>®</sup>

La doxorubicine est indiquée dans le traitement du cancer du sein en association au cyclophosphamide. L'épirubicine est quant à elle utilisée dans les carcinomes mammaires métastatiques (150).

## **b. Les taxanes**

Les taxanes bloquent la division cellulaire en désorganisant le fuseau par un impact sur les microtubules. En effet, ils vont se fixer au niveau de ces derniers et vont inhiber leur dépolymérisation. Cela va alors entraîner une rigidification des cellules bloquées en métaphase. Ce sont des produits relativement toxiques et leurs principaux effets indésirables sont des neuropathies périphériques, une alopecie réversible ainsi que des accidents allergiques dû aux excipients (151).

### ▪ Docétaxel Taxotère®

Ce médicament est extrait à partir des aiguilles de l'If européen. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein :

- Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant ou non un envahissement ganglionnaire, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection, en association à la doxorubicine.
- En monothérapie, dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
- Dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique, en association au trastuzumab.

- Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline, en association à la capecitabine (152).

- Paclitaxel Taxol®

Le paclitaxel est extrait de l'écorce d'if, *Taxus brevifolia*, Il est utilisé dans le cancer du sein :

- Dans le traitement du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide, en traitement adjuvant.
- Dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique soit en association à une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient, soit en association au trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER-2 classée 3+ par immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas.
- Administré seul, il est aussi indiqué dans le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec ou non candidates au traitement classique à base d'anthracycline (153).

c. fluorouracile 5-FU®

Le 5-Fluorouracile est un anti-métabolite, analogue des bases pyrimidiques. Le 5-FU va s'incorporer dans l'ARN à la place de l'uracile générant alors un ARN frauduleux. Cela va alors entraîner lors de la synthèse protéique, des erreurs de lecture du code génétique. D'autre part, le désoxy-5-fu-mono-phosphate, analogue de l'acide folique, inhibe la DHFR et la thymidylate synthétase, entraînant alors une inhibition de la synthèse de thymidine et d'ADN.

Il est utilisé dans le traitement des adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional (traitement adjuvant), ou lors des rechutes. Le 5-FU rentre dans la composition des protocoles FAC ou FEC (association de 5-FU, Adriamycine ou Epirubicine, Cyclophosphamide).

#### **d. Cyclophosphamide Endoxan®**

Le cyclophosphamide est un agent alkylant. Cette molécule est composée de groupements alkyles électrophiles qui vont former des liaisons covalentes (alkylation) avec l'ADN. Il y aura alors inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN ainsi que formation de radicaux libres provoquant alors des cassures des brins d'ADN. Il est indiqué dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.

Les effets indésirables de cette molécule sont surtout une importante toxicité vésicale par formation d'acroléine qui peut entraîner une cystite amicrobienne (hématurie), une fibrose vésicale et un cancer iatrogène vésical. Il peut également y avoir des troubles digestifs et une alopecie.

### **3. Radiothérapie:**

#### **3.1. Définition:**

La radiothérapie est une méthode de traitement utilisant les rayonnements ionisants à des déficits thérapeutiques.

#### **3.2. But :**

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle permet de diminuer de 60 à 75 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice : MAd'Oxford (2006) 14ER: la RT après traitement conservateur diminue le risque de RL de 64-74%.

MA EBCTCG (Lancet, 2005): 46 ER:RT après mastectomie, chirurgie seule vs chir +RT. A 20 ans: la RT↓le risque de RL de 68.4 %. Cependant, différents obstacles sont rapportés :proximité d'organes critiques, prise en charge de volumes cibles parfois volumineux ou variations anatomiques d'une patiente à une autre.

### **3.3. Indications de la radiothérapie externe :**

- Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie
- Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie
- Irradiation des aires ganglionnaires

Selon Znati k (35), La radiothérapie a été réalisée chez 38,9 % des cas.

D'après Fleurier C (30), 89% des patientes ont bénéficiées d'une radiothérapie adjuvante.

Dans la série de WONSHIK [154] 80% des patientes ont bénéficiées d'une radiothérapie.

Dans notre série, 67 patientes ont bénéficié de RTH soit 72.04% ce qui est concordant avec la série de WONSHIK et loin de la série de ZNATI.

**Tableau 30 : Comparaison de la radiothérapie chez la femme jeune entre les séries**

Auteurs	Radiothérapie
Znati K (35)	38.9%
Fleurier C (30)	89%
Wonshik (154)	80%
Notre série	72.04%

**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

### **3.4. Posologie et rythme des séances**

La radiothérapie doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie. Un traitement par radiothérapie nécessite plusieurs séances. Généralement, la patiente a une séance par jour, sur une durée de quatre à cinq jours, et ce, durant plusieurs semaines. Cette organisation peut être modifiée selon son état général et la région à traiter (155).

### **3.5. Irradiation des différentes zones**

#### **a. Irradiation au niveau du lit tumoral**

L'augmentation de la dose de radiothérapie dans le lit tumoral, après l'irradiation du sein à la dose de 50 Gy, pourrait être un moyen de réduire le risque de récurrence en présence de facteurs de risque. Deux essais ont ainsi évalué l'intérêt de cette dose additionnelle. Dans le cadre d'un essai multicentrique conduit en France sur 1024 patientes traitées par chirurgie conservatrice du sein et qui avaient reçu une dose de 50 Gy sur l'ensemble du sein, une dose additionnelle de 10 Gy dans le lit tumoral a permis de réduire significativement le risque de récurrence à 5 ans (156).

#### **b. Irradiation des aires ganglionnaires**

Les résultats d'études ont montré que l'irradiation des relais ganglionnaires diminue le risque de récurrence ganglionnaire. Cependant cette irradiation est toujours délicate à mettre en oeuvre. En effet l'irradiation de tout ou une partie de ces régions est presque toujours associée à une irradiation de la glande mammaire ou de la paroi thoracique. De plus il y a un risque de chevauchement des jonctions de faisceaux, des difficultés d'imagerie de ces régions, une proximité avec des organes critiques (poumon, coeur, médiastin, paquet vasculonerveux claviculaire et axillaire) et des variations d'épaisseurs importantes (156).

### **c. Irradiation de la chaîne mammaire interne**

Les ganglions mammaires internes font partie du pédicule mammaire interne. La situation en profondeur des ganglions de la CMI est très variable d'une personne à l'autre et dépend principalement de l'épaisseur du pannicule adipeux présternal. La profondeur de la chaîne mammaire interne est en général comprise entre 1,5 et 3 cm. La technique d'irradiation la mieux adaptée est une combinaison de deux faisceaux directs de photons et d'électrons. L'énergie de ces derniers est choisie en fonction de la profondeur estimée de la CMI. Dans la plupart des cas, l'irradiation de la CMI est associée à une irradiation du sein ou de la paroi thoracique (156).

### **d. Irradiation des ganglions axillaires et sus-claviculaires**

L'aire ganglionnaire axillaire s'étend du bas de l'aisselle à la région sus-claviculaire, elle se projette sur le sommet pulmonaire. L'ensemble ou une partie de son volume (région sus-claviculaire seule, sus- et sous-claviculaires, ensemble de l'aisselle) peuvent être traités (156).

### **3.6. Radiothérapie pariétale après mastectomie**

Cette irradiation est indiquée lorsqu'il existe des facteurs de risque élevé après une mastectomie. Le volume cible est constitué de la cicatrice de mastectomie et de la peau qui recouvrait la glande et le muscle pectoral sous-jacent, ainsi que des reliquats glandulaires éventuels qui n'auraient pas été enlevés par chirurgie.

Le volume est le plus souvent traité, chez une patiente en décubitus dorsal allongée sur un plan incliné, par un faisceau d'électrons direct, dont l'axe est grossièrement perpendiculaire à la paroi. L'énergie est choisie en fonction de l'épaisseur de la paroi, mesurée par scanographie (156).

### 3.7. Effets secondaires

Comme les rayons atteignent la tumeur mais également certaines cellules saines, une radiothérapie entraîne des effets secondaires. Ces effets peuvent être précoces ou tardifs. Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent surtout des facteurs suivants :

- L'étendue de la région à traiter,
- La topographie (configuration) de la région à traiter,
- La dose totale qui sera délivrée,
- Le mode d'administration (fractionnement).

#### a. Toxicité précoce

En général, aucune réaction n'est observée jusqu'à la fin de la deuxième semaine de traitement. La réaction la plus fréquente, habituellement à partir de la quatrième ou cinquième semaine est un érythème cutané.

Une douleur en avalant peut apparaître au niveau de l'oesophage (oesophagite) pendant une à deux semaines. Nausées et vomissements ainsi que fatigue peuvent également survenir durant la période de traitement.

#### b. Toxicité tardive

Ce sont des effets secondaires qui peuvent apparaître longtemps après la fin du traitement. La patiente pourra avoir une douleur au niveau de la zone irradiée, une perte de souplesse de la peau sous la cicatrice ainsi qu'une gêne en avalant.

Il est également possible que la radiothérapie génère des cancers radio-induits. En effet, la radiothérapie est un facteur de risque de survenue de cancers secondaires, cependant ce risque reste faible. Les cancers radio-induits sont surtout représentés par des sarcomes et des cancers pulmonaires, particulièrement dans la population des patientes fumeuses.

La radiothérapie augmente également la toxicité cardiovasculaire et la mortalité d'origine cardiovasculaire à long terme. Ce risque de mortalité cardiaque est clairement associé à l'utilisation d'anciennes techniques d'irradiation et peut être réduit en utilisant de nouvelles techniques comme la radiothérapie avec modulation d'intensité (157,158).

### **3.8. Contre-indications**

La radiothérapie est contre-indiqué en cas d'altération de l'état général, de grossesse, d'immobilisation impossible, d'anomalie de la numération formule sanguine, de fièvre (avec une température corporelle supérieure à 38,5°C), de cicatrisation incomplète après une chirurgie, d'infarctus ou encore d'ulcère gastrique (159).

## **4. Curiethérapie :**

### **4.1. Définition :**

La curiethérapie consiste en l'utilisation de sources radioactives pour délivrer à l'intérieur de la tumeur une irradiation tumoricide. La curiethérapie interstitielle reste une technique adaptée pour délivrer une forte dose (augmentation du taux de contrôle local) dans un petit volume (faible toxicité) dans le cadre de l'irradiation du cancer du sein. [160]

### **4.2. Indications**

- Complément d'irradiation du lit tumoral, ou boost
- Irradiation partielle et accélérée du sein
- Second traitement conservateur :

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de curiethérapie.

## 5. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie constitue une étape incontournable dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes, en assurant une privation oestrogénique la plus complète possible. Chez la femme non ménopausée, le tamoxifène reste le traitement de référence. La suppression de la fonction ovarienne, associée à l'exemestane ou au tamoxifène, peut être proposée chez les patientes jeunes à haut risque de récurrence non ménopausées à l'issue de la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.[161]

Le tamoxifène reste le traitement hormonal de choix chez la femme de moins de 50 ans. Les IA seuls n'ont pas d'indication avant 50 ans, inhibant uniquement la biosynthèse des oestrogènes produit par aromatisation des androgènes surrénaliens, sans bloquer leur production ovarienne. Les données répétées des méta-analyses de 1998[162], 2005[163] et 2011[164] ont progressivement défini l'ampleur du bénéfice : chez les patientes RE+, une hormonothérapie par tamoxifène pour une durée de 5 ans maximum permet un gain net en survie sans récurrence à 15 ans de 13 % (versus observation), et de 9 % en survie globale[164].

Ce gain, se prolongeant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement (effet carryover), est pratiquement indépendant de la ménopause, du statut RP, du statut ganglionnaire et de l'association éventuelle à la chimiothérapie [164]. Il est réservé strictement aux patientes RE+. Aucun bénéfice n'est observé chez les patientes uniquement RP+. De plus, chez les patientes RE- ou RE < 10 %, le bénéfice de l'hormonothérapie semble faible voire nul sur les réductions des risques de récurrence et de mortalité[165].

L'hormonothérapie a été prescrite chez 21% des patientes dans la série de FLEURIER [30], 23.2% dans la série de ZNATI K [35], et 41% dans la série de KHANFIR [39] ; alors que ce taux est de 59.13% dans notre étude ce qui est proche de la série de KHANFIR.

**Tableau 31: Comparaison de l'hormonothérapie chez la femme jeune entre les séries**

Auteurs	Hormonothérapie
Fleurier C (30)	21%
Znati K (35)	23.2%
Khanfir (39)	41%
Notre série	59.13%

**Source : RCP + Archive GOII + Articles**

## **V. Evolution**

### **1. Surveillance**

#### **1.1. Objectifs**

- Déceler les récurrences locales ou à distance et la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral.
- Rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.

#### **1.2. Professionnels impliqués**

Le rôle du médecin traitant est essentiel, en coordination avec les autres intervenants : médecin généraliste, gynécologue médical, gynécologue-obstétricien, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, radiologue, chirurgien, médecin du travail, paramédicaux (infirmier, kinésithérapeute et diététicien), psychologue, assistant socio-éducatif.

#### **1.3. L'intérêt et le mode de la surveillance**

L'intérêt et le mode de la surveillance des malades traitées constituent un problème non résolu en pathologie mammaire.

Tout le monde s'accorde pour une surveillance clinique tous les 6 mois durant les 3 ou 5 premières années après finalisation du traitement, puis annuelle avec une surveillance par mammographie débutant 6 mois ou un an après la fin de la radiothérapie. En revanche, le rythme de surveillance, s'il est tous les 6 mois (sur 3 à 5 ans) ou d'emblée annuel, ne l'est plus forcément ensuite selon les pays [166].

Dans la série rétrospective de Gunia et al., 375 patientes traitées de manière conservatrice ont été surveillées du côté traité tous les 6 mois et annuellement pour le sein controlatéral. À deux ans, une récurrence locale a été diagnostiquée la première année (0,4 %) et une seconde la seconde année (0,3%). Les auteurs concluaient qu'une surveillance annuelle était suffisante compte tenu du très faible pourcentage d'événements [167].

Une autre étude a analysé rétrospectivement deux séries de patientes sur 5 ans de suivi après un traitement conservateur: une avec une surveillance mammographique tous les 6 mois (7169 examens) et la seconde annuelle (1065 examens). Les résultats montraient qu'il y avait un taux de récurrence locale plus élevé lors du suivi tous les 6 mois (94 rechutes contre 15) sans différences significatives concernant la taille des récurrences et le statut ganglionnaire [168].

Le taux de récurrence locale est classiquement estimé autour de 1 % par an ; ce risque n'est cependant pas constant durant les 10 premières années de suivi avec un pic débutant à 2 ans jusqu'à 5-6 ans, puis diminuant à 10 ans à 1 % annuel pour rester constant [166].

L'âge jeune au diagnostic (moins de 40 ans) est un facteur de risque indépendant de récurrence locale.

Si l'on prend en compte l'expression des récepteurs aux œstrogènes, les pics de récurrence locale surviennent à 3 ans et à un moindre degré à 6 ans, alors que pour les cancers n'exprimant pas les récepteurs hormonaux, les pics de récurrence locale sont plus marqués et plus précoces à 2 et 4 ans (série sur 2825 patientes avec un suivi de 10 ans) [169].

Actuellement, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), les Standard Options Recommendations (SOR) et la Haute Autorité de Santé – HAS recommandent de réaliser les examens et le rythme de surveillance suivants [170]:

**Un examen clinique :**

- Tous les 3 à 6 mois les trois premières années
- Tous les 6 mois pendant 2 ans
- Tous les ans par la suite

**Une imagerie mammaire :**

- 6 mois après la fin de la radiothérapie externe
- 1 fois / an par la suite

**Une consultation dans le plus court délai en cas de symptômes**

Aucun autre examen, radiologique ou biologique, ne doit être réalisé en absence de signes cliniques.

Pour les patientes traitées par tamoxifène:

- une échographie pelvienne annuelle est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre.

**2. Rechute :**

Les récurrences locales et les métastases surviennent plus fréquemment chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [171].

Selon Roche fordrière et al, après cinq ans, le risque relatif de récurrence décroît moins vite chez la femme jeune [172]

**Rechute locorégionale (RLR)**

**Dans notre série, pas de notion de rechute locorégionale chez toutes les patientes**

## **2. Survie :**

L'ensemble des séries disponibles ne montre pas de différence significative en terme de survie globale entre les femmes jeunes et celles âgées. Ce taux varie selon les auteurs entre 55% et 80% [173, 82]

Par ailleurs Fleurier[30] a retrouvé une association de l'âge inférieure à 40 ans avec une présentation plus péjorative du cancer du sein. L'âge inférieur à 40 ans était également un facteur indépendant associé à une survie sans rechute plus courte. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes ont des caractéristiques différentes et apparaissent souvent plus agressifs par leurs caractéristiques histologiques. La survie globale ainsi que la survie sans récurrence locale ou à distance sont en défaveur dans cette population

Dans la série de BAKKAL [51] le taux de survie à 5 ans a été de 40 % ; alors que pour BOUAMAMA [40] le taux de survie à 3 ans a été de 73,5%

**L'étude de la survie a été faite au service d'oncologie de CHU HASSAN II de FES, la survie globale à 5 ans était de 69.96% ce qui est concordant avec la série de BOUAMAMA.**

## VI. Opter pour une contraception non hormonale

La contraception chez les femmes atteintes de cancer du sein pose un vrai problème.

Certaines contraceptions sont contre-indiquées après cancer du sein. C'est le cas des contraceptions hormonales qui ne peuvent pas être utilisées après un cancer du sein, et ce quel que soit le « type » de cancer (y compris si les récepteurs hormonaux n'ont pas été détectés sur la tumeur).

Les contraceptions sans hormones seront donc privilégiées. Parmi elles, celles qui assurent la meilleure efficacité contraceptive sont **le stérilet au cuivre** (sans hormones) et pour les femmes n'ayant plus de projet de grossesse une contraception définitive par ligature ou résection tubaire. Les préservatifs sont également une option possible, à condition d'une utilisation systématique et respectant toutes les précautions d'utilisation, pour assurer une efficacité contraceptive suffisante. Les autres types de contraceptions dites « barrières » (diaphragme, spermicides, etc.), ainsi que les méthodes « naturelles » (retrait, méthodes liées à l'observation du cycle...) ont une efficacité insuffisantes dans ce contexte et ne sont pas recommandées.

## VII. Aspect psychologique

Le patient cancéreux nécessite une prise en charge psychologique d'autant plus que le cancer est une maladie mettant en jeu, à plus ou moins long terme, le pronostic vital, qu'il s'accompagne le plus souvent de traitements pénibles et que, dans l'imaginaire collectif, son image est déplorable. Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie par le corps médical et l'équipe soignante [174]

Le diagnostic et les traitements du cancer du sein représentent un traumatisme émotionnel et physique dont le retentissement psychologique et socio-familial peut s'étendre sur plusieurs années. Le réel espoir de guérison offert par l'amélioration du dépistage et des traitements n'empêche pas la confrontation à l'angoisse de mort et à la vulnérabilité. Ces difficultés sont particulièrement importantes chez la femme jeune du fait de l'importance des investissements socio familiaux et professionnels à cet âge de la vie [175]

### 1. Symptômes psychiques :

On estime à un quart le nombre de patientes jeunes présentant des symptômes de détresse psychologique sévère [89], quel que soit le type de traitement proposé. La prévalence des symptômes émotionnels est variable selon les origines socioculturelles et ethniques, ce qui est à rapporter entre autres aux particularités culturelles des modes de soutien socio-familial [175].

À sévérité de la maladie égale, le niveau de détresse psychologique des patientes jeunes apparaît plus important que celui des patientes plus âgées [176].

Les symptômes d'anxiété les plus fréquemment retrouvés sont à type de pensées intrusives centrées sur la maladie (pouvant aller jusqu'à des états de stress post-traumatiques), d'anxiété anticipatoire avec ou sans évitement,

de préoccupations anxieuses au sujet d'une rechute éventuelle. Un syndrome dépressif majeur est mis en évidence chez environ 10 % des patientes. Il doit être systématiquement recherché devant des troubles du sommeil, des troubles cognitifs, une asthénie persistante [177].

La traduction comportementale d'affects anxieux ou dépressifs est également possible, surtout chez les patientes très jeunes, avec apparition de comportements inadaptés (mauvaise compliance, difficultés relationnelles, modification du comportement sexuel, prises de risque...)

## **2. L'adaptation psychologique de la femme :**

Le travail d'adaptation psychologique a pour but de préserver au mieux l'intégrité physique et psychologique du sujet devant la maladie. Cette adaptation semble dépendre de plusieurs facteurs :

- **Facteurs médicaux** : pour ceux-ci, le retentissement fonctionnel de la maladie et de son traitement compte plus que son type, d'où le risque accru durant la phase active du traitement et en cas de chimiothérapie adjuvante. L'existence de difficultés de santé antérieures ou surajoutées est également un facteur de risque d'une moins bonne adaptation psychique [95,98].
- **Facteurs psychologiques** [178] :
  - Type et richesse des stratégies d'adaptation utilisées par la patiente; l'adaptation active, par recherche d'informations et de partenariat, paraît la plus favorable en termes de diminution de la détresse psychologique, mais son retentissement en termes de survie ne peut être considéré comme établi.

- Antécédents psychiatriques, notamment dépressifs, qu'il faudrarechercher.
- **Facteurs psychosociaux** : parmi lesquels l'adaptation des ressources financières et le soutien socio-familial, dont le rôle est majeur. Chez les femmes jeunes, le support social est d'autant moins disponible que leurs époux sont actifs professionnellement, et leurs enfants trop jeunes pour acquérir leur autonomie ou leur apporter un soutien. Les femmes divorcées ou vivant seules apparaissent plus vulnérables ; le nombre d'enfants à charge est également un facteur de risque.

## VIII. Prévention

### 1. Dépistage :

L'objectif du dépistage d'un cancer est de permettre le diagnostic de la maladie à un stade précoce et curable. Pour certaines pathologies, il permet le diagnostic et le traitement de lésions précancéreuses et donc empêche l'apparition de la maladie. Il existe deux grands types de dépistage, le dépistage individuel dans le cadre d'une consultation médicale et le dépistage organisé dit « de masse » qui cible l'ensemble de la population à risque. Pour le cancer du sein, la méthode de dépistage de référence est la mammographie bilatérale selon deux incidences. Elle constitue un examen assez sensible (de 60 à 90% selon les études [179]) et assez spécifique (95% chez les plus de 50 ans [179]).

Depuis 2003, l'American Cancer Society (ACS) prône l'intérêt d'un dépistage organisé annuel à partir de 40 ans jusqu'à 55 ans [181]. En association avec l'examen clinique et l'échographie mammaire, la mammographie de dépistage est le moyen actuel le plus efficace pour dépister les tumeurs chez les femmes de moins de 50 ans. Ce dépistage organisé n'est pas proposé en France ou en Europe avant l'âge de 50 ans parce qu'il est considéré que le gain sur la mortalité liée au cancer du sein obtenu n'est pas suffisant (30% pour les femmes de 50 à 74 ans contre 13 % pour les femmes de 40 à 49 ans en cas de dépistage tous les deux ans et 19 % en cas de dépistage annuel) [73, 181].

En France, le dépistage organisé par mammographie consiste à pratiquer tous les deux ans et chez toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans une mammographie bilatérale selon deux incidences accompagnée d'un examen clinique.

En France, le critère densité mammaire a également été pris en considération pour décider d'ajouter une échographie mammaire en cas de seins de type denses ou

très denses. L'émergence de la tomosynthèse mammaire associée à la mammographie reconstruite devrait permettre d'optimiser le nombre de cancers du sein détectés tout en réduisant un grand nombre de faux positifs et en limitant la dose d'irradiation, facteurs à l'origine d'une importante controverse actuelle sur la valeur du dépistage mammographique par tomosynthèse. Hormis, la catégorie des patientes à très haut risque (risque génétique identifié) où une stratégie spécifique par IRM mammaire est validée, il est actuellement difficile d'affiner de façon objective la stratégie d'exploration en se basant sur la combinaison de facteurs de risque de plus faible impact (antécédents familiaux, nulliparité, imprégnation alcoolique, etc.). Aussi, de nouvelles stratégies basées sur une évaluation du risque plus personnalisée (s'intégrant dans une médecine dite de précision) sont à l'étude en Europe (étude « My PEBS ») et aux États-Unis (étude « WISDOM ») afin de mieux adapter les examens de dépistage à chaque patiente pour maximiser le nombre de cancers détectés en diminuant le nombre de faux positifs.[182]

Au Maroc, un programme national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) a été implanté en mars 2010. Ce programme a retenu parmi ses priorités la détection précoce du cancer du sein. Ses buts sont de promouvoir, organiser, gérer et mener à bien une action de dépistage auprès de la population féminine dans la tranche d'âge de 45 à 69 ans révolus.

Ainsi, nous constatons que les femmes jeunes et notamment les moins de 40 ans ne bénéficient pas des programmes de dépistage. Pour cette tranche d'âge, l'autopalpation des seins après apprentissage guidé, reste également un moyen de dépistage.

## **2. La consultation d'oncogénétique :**

Elle est proposée lorsque l'on suspecte chez une patiente un risque supérieur au risque chez une patiente dite « normale ». La consultation consiste en une enquête génétique et l'établissement d'un arbre généalogique. Certains tests ou logiciels peuvent aider à quantifier ou à catégoriser le risque des patientes. Tous les avantages, les inconvénients ainsi que les conséquences liés aux tests génétiques sont expliqués à la patiente avant recueil de son consentement. Les tests génétiques ciblent la recherche de mutations du BRCA1 ou BRCA2, du p53 ou du PTEN [180].

# CONCLUSION

Le cancer du sein est une maladie grave dont l'incidence chez la femme jeune est en constante augmentation.

Ce travail sur le cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans nous a permis de distinguer ses différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et pronostiques.

Nos résultats rejoignent ceux de différents auteurs autour du monde, plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes que celles plus âgées.

Ceci étant expliqué par le retard diagnostique, une taille tumorale plus importante, un envahissement ganglionnaire fréquent, un grade histologique souvent élevé, des récepteurs hormonaux volontiers négatifs, une prédisposition génétique plus élevée, des récurrences locorégionales et à distance plus fréquentes, et enfin une faible survie globale.

Il est donc nécessaire d'adopter une prise en charge pluridisciplinaire, diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce, encourager les consultations d'oncogénétique chez les femmes à risque et mettre en œuvre des traitements adaptés aux facteurs pronostiques chez la femme jeune afin d'améliorer le pronostic.

Le dépistage dans notre pays n'incluant pas les femmes jeunes, il serait intéressant de reconsidérer ses indications, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune ainsi que son pronostic réservé.

Malgré tout, l'annonce du diagnostic de cancer du sein à une femme jeune demeure un traumatisme violent difficile à surmonter, d'où l'intérêt d'un accompagnement psychologique et de campagnes de sensibilisation à ce fléau

parmi cette tranche d'âge, afin d'aider ces patientes jeunes à rester encore «*jeunes*» dans leur esprit et leur corps et ne pas s'abattre sous le poids de la maladie.

# RESUMES

## RESUME

Ce travail rétrospectif a pour but d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein de la femme jeune de 35 ans et moins.

De Janvier 2012 à Décembre 2017, 93 cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 35 ans et moins, ont été recrutés au service de gynécologie obstétrique du CHU Hassan II de Fès.

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune dans notre étude a été de 7.29% du nombre global du cancer du sein. La tranche d'âge la plus touchée a été comprise entre 31 et 35 ans avec un taux de 83% des cas. La moyenne d'âge a été de 31 ans. Le délai moyen d'évolution étant de 9.17 mois et le mode de révélation le plus fréquent a été l'autopalpation d'un nodule du sein (associé ou non à d'autres signes) trouvé chez 88% des cas. La taille moyenne de ce nodule a été de 4.5cm, 17 patientes présentaient une extension métastatique.

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent noté dans 87.06% des cas, le grade SBR III a été noté dans 58% des cas, et le SBR II dans 33% des cas alors que le grade SBR I ne représente que 9% des cas.

L'envahissement ganglionnaire histologique a été retrouvé chez 53 patientes, alors que les récepteurs hormonaux ont été positifs dans 50.53% des cas.

Sur le plan thérapeutique, 78 patientes ont bénéficié d'un geste chirurgical, il s'agissait d'une chirurgie radicale dans 50.53% des cas et d'une chirurgie conservatrice dans 21.50%.

La radiothérapie était délivrée chez 67 patientes et la chimiothérapie prescrite chez 67 de nos malades, quant à l'hormonothérapie, elle a été indiquée chez 55 patientes.

La survie globale à 5 ans a été de 69.96%.

Les facteurs pronostiques ayant influencé cette survie sont : le diagnostic tardif à des stades avancés, une tumeur en poussée évolutive (2 et 3), l'existence de métastases, un grade SBRIII et l'existence d'envahissement ganglionnaire histologique.

## SUMMARY

This retrospective work aims to study the different epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognostic aspects of breast cancer in young women aged 35 and under.

From January 2012 to December 2017, 93 cases of breast cancer in young women aged 35 and under were recruited at the Gynecology and Obstetrics Department of CHU Hassan II in Fez.

The incidence of breast cancer in young women in our study was 7.29% of the overall breast cancer number. The most affected age group was between 31 and 35 years old with a rate of 83% of cases. The average age was 31 years old. The average time to evolution was 9.17 months and the most frequent mode of disclosure was self-examination of a breast nodule (associated or not with other signs) found in 88% of cases. The average size of this nodule was 4.5cm, 17 patients had a metastatic extension.

Histopathologically, infiltrating ductal carcinoma was the most common in 87.06%, SBR III was noted in 58% of cases, and SBR II in 33%, while SBR I was than 9% of cases.

Histological lymph node involvement was found in 53 patients, while hormone receptors were positive in 50.53%.

Therapeutically, 78 patients underwent surgery, 50.53% radical surgery and 21.50% conservative surgery.

The radiotherapy was delivered in 67 patients and the chemotherapy prescribed in 67 of our patients, as for hormone therapy, it was indicated in 55patients.

Overall survival at 5 years was 69.96%.

The prognostic factors that influenced this survival were: late diagnosis at advanced stages, tumor progression (2 and 3), metastasis, SBRIII grade and histological lymph node involvement.

## ملخص

يهدف هذا العمل بأثر رجعي إلى دراسة الجوانب الوبائية والسرييرية والمرضية والعلاجية والتنبؤية لسرطان الثدي لدى الشابات اللائي يبلغن من العمر 35 عامًا وما دون.

من يناير 2012 إلى ديسمبر 2017 ، تم تجنيد 93 حالة من سرطان الثدي لدى الشابات اللائي يبلغن من العمر 35 عامًا أو أقل في قسم أمراض النساء والتوليد بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

كان معدل الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء الشابات 7.29 ٪ من العدد الإجمالي لسرطان الثدي. كانت الفئة العمرية الأكثر تضررا تتراوح أعمارهم بين 31 و 35 سنة بمعدل 83 ٪ من الحالات. كان متوسط العمر 31 سنة. كان متوسط الوقت 9.17 أشهر وكان أكثر طرق الكشف شيوعاً هو الفحص الذاتي لعقيدة الثدي (وجدت في 88 ٪ من الحالات). وكان متوسط حجم هذه العقيدات 4.5 سم ، وكان 17 مريضا تمديد النقلي.

تشريحيا ، كان سرطان الأفتنية التسلل الأكثر شيوعا في 87.06 ٪ ، ولوحظ SBR III في 58 ٪ من الحالات ، و SBR II في 33 ٪ ، في حين كان SBR 9 ٪ من الحالات.

تم العثور على تورط العقدة الليمفاوية النسيجية في 53 مريضا ، في حين كانت مستقبلات هرمون إيجابية في 50.53 ٪.

علاجيا ، خضع 78 مريضا لعملية جراحية ، 50.53 ٪ عملية جراحية جذرية و 21.50 ٪ جراحة المحافظة.

تم تسليم العلاج الإشعاعي في 67 مريضا والعلاج الكيميائي الموصوف في 67 من مرضانا ، أما بالنسبة للعلاج الهرموني ، فقد أشار في 55 مريضا.

كان البقاء على قيد الحياة عموما في 5 سنوات 69.96 ٪. وكانت العوامل النذير التي أثرت على هذا البقاء على قيد الحياة: التشخيص المتأخر في المراحل المتقدمة ، تطور الورم (2 و 3) ، ورم خبيث ، الصف SBR III ، ومشاركة العقدة الليمفاوية النسيجية.

## Liste des illustrations

### La liste des figures :

Figure 1 : Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique antérieure

Figure2 : Système artériel de la glande mammaire

Figure3 : Système veineux de la glande mammaire

Figure4 : Drainage lymphatique

Figure5 : Etape de la cancérogénèse

Figure6 : Etapes de l'angiogenèse

Figure7 : Etapes essentielles de l'invasion tumorale

Figure 8 : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge

Figure 9 : Répartition des patientes selon la parité

Figure 10 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux de cancer du sein

Figure 11 : Répartition des patientes selon le délai de Consultation

Figure 12 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Figure 13 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur

Figure 14: Répartition des patientes selon la taille tumorale

Figure 15 : Répartition des patientes selon le T de la classification TNM

Figure 16 : Répartition des patientes selon le N de la classification TNM

Figure 17 : Répartition des patientes selon le M de la classification TNM

Figure 18 : Répartition des patientes selon le site de métastase

Figure 19 : Répartition des patientes selon la classification ACR.

Figure 20 : Répartition des patientes selon le type histologique sur microbiopsie.

Figure 21: Répartition des patientes selon le grade SBR

Figure 22 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire

Figure 23: Répartition des patientes selon la classification moléculaire

Figure 24 : Nombre de nouveaux cas en 2018 / Femme / Tout âge /Maroc

Figure 25: Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012.

Figure 26 : Fréquence du cancer du sein chez femmes, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012

Figure 27 : Comparaison de la taille tumorale entre les séries

Figure 28 : Opacité du QSE du SD dense, aux contours lobulés partiellement masqués par la glande.

Figure 29 : Echographie mammaire objectivant une lésion de la JQS du SG hypoéchogène atténuante mal limitée ACR5 (Image A)

Figure 30: Répartition des patientes selon la classification ACR

Figure 31 : Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries.

Figure 32 : cicatrice à éviter

Figure 33 : cicatrice à préférer

Figure 34 : Techniques d'oncoplastie

Figure 35 : Incisions possibles de la mastectomie standard.

Figure 36 : Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries

Figure 37 : Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries.

Figure 38: Incisions axillaires possibles : horizontale (la plus utilisée), verticale, en lazy « S ».

## Liste des tableaux :

Tableau 1 : Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série

Tableau 2: Répartition des patientes par tranches d'âge

Tableau 3 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

Tableau 4 : Répartition des patientes selon la Parité

Tableau 5 : Répartition des patientes selon la prise de contraception

Tableau 6 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Tableau 7: Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein

Tableau 8 : Répartition en fonction des types de lésion radiologique

Tableau 9: Répartition des patientes selon les types de prélèvements histologique

Tableau 10 : Répartition des patientes selon le type histologique sur microbiopsie

Tableau 11 : Répartition des patientes selon le type histologique sur biopsie

Tableau 12 : Répartition des patientes selon le grade SBR

Tableau 13 : Répartition des patientes selon le statut HER2

Tableau 14 : Répartition des patientes selon le type histologique sur anatomo-pathologie définitive

Tableau 15 : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

Tableau 16 : Répartition des patientes selon le statut HER2

Tableau 17: Comparaison de l'incidence du cancer du sein ente différents pays

Tableau 18 : La moyenne d'âge des femmes jeunes atteintes de cancer selon différents auteurs

Tableau 19 : Effectif et durée moyenne de prise de contraception selon différents auteurs .

Tableau 20 : Délai de consultation selon différents auteurs

Tableau 21: Fréquence du signe révélateur majeur du cancer du sein (NODULE)

Tableau 22: Topographie de la tumeur selon différents auteurs

Tableau 23 : Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique

Tableau 24 : Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale

Tableau 25: Répartition des types histologiques chez la femme jeune de moins de 35 ans.

Tableau 26: Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire

Tableau 27 : Envahissement ganglionnaire histologique.

Tableau 28 : Comparaison des récepteurs hormonaux entre les séries

Tableau 29: Comparaison de la chimiothérapie chez la femme jeune entre les séries

Tableau 30 : Comparaison de la radiothérapie chez la femme jeune entre les séries

Tableau 31: Comparaison de l'hormonothérapie chez la femme jeune entre les séries

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe J L. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie* 2003; 7: 153-159
- [2]. Filleron T, Maid FD, Kramar A, Spielmann M, Levy C, Fumoleau P, et al. Prognostic factors of young women ( $\leq 35$  years) with node positive breast cancer: possible influence on post-therapeutic follow-up. *Bull Cancer* 2013; 100: 22-29
- [3]. Hussein A, Assi A, El Saghir E, Khoury H, Haifa Dbouk, Lana E, Khalil T, Tarek H, Mouhieddine, Nagi S. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis* 2013; 5: 2-8
- [4]. Canello G, Maisonneuve P, Mazza M, Montagna E, Rotmensz N, Viale G. Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: How much is "very young"? *The Breast* 2013; 22: 1046-1051
- [5]. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist* 2013 ; 18: 1298-306
- [6]. Boufettal H, Noun M, Samouh N. Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. *Cancer/Radiothérapie* 2010 ; 14: 698-703
- [7]. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer; 2013 <http://globocan.iarc.fr>
- [8]. Tuchmann-Dup H, Lessis O et Haegel P [1979]. Embryologie-Travaux pratiques d'enseignements dirigés- Organogénèse. Masson, Paris.
- [9]. Lawrance R.A et Lawrance R.M [2005]. Breast feeding : a guide for the medical profession. 6ème édition. Philadelphie Elsevier Mosby

- [10]. Puddu M et Tafforeau J. [2004]. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans: Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique Section d'Epidémiologie; Bruxelles [Belgique] Institut Scientifique de Santé Publique.
- [11]. Espie M et Gorins A [1995]. Le sein. Edition ESKA, Paris
- [12]. Moore KL, Dalley AF. Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck Supérieur; 2001. 1222 p.
- [13]. Université Médicale Virtuelle Francophone. Anatomie de la glande mammaire. 2011.
- [14]. Société canadienne du Cancer. Anatomie et physiologie du sein [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/anatomy-and-physiology/?region=on>
- [15]. Beauthier DJP et Lefèvre P [1993]. Traité d'anatomie, de la théorie à la pratique palpatoire. Tête et tronc Propédeutique viscérale. De Boeck Université.
- [16]. Laurent D [2003]. Thèse sur : Stimulation autocrine de la croissance des cellules du cancer du sein par le Nerve Growth Factor. Université de Lille I.
- [17]. Hamladji RM. [2006]. Précis de sémiologie– Office des Publication Universitaires
- [18]. Modèle de la cancérogénèse [Internet]. Available from: [http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/cours\\_17\\_avril.pdf](http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/cours_17_avril.pdf)

- [19]. Pauline Brosselin et Mounia El Yaman. Cancer et Environnement [Internet]. Available from [http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php?id\\_rubrique=868&id\\_article=2678](http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php?id_rubrique=868&id_article=2678)
- [20]. Gérard Tobelem / INSERM. L'angiogénèse tumorale [Internet]. Available from: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4164/MS\\_1990\\_5\\_4\\_26.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4164/MS_1990_5_4_26.pdf?sequence=1)
- [21]. Feige J-J. L'angiogénèse tumorale : progrès récents et défis persistants. Bull Cancer [Paris]. 2010 Nov;97[11]:1305-10.
- [22]. Boyer B. Métastases [Internet]. [cited 2015 Nov 26]. Available from: <http://www.universalis-edu.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/encyclopedie/metastases-medecine/>
- [23]. La Coalition européenne contre le cancer du sein – 2011 – Le Cancer du sein métastatique.
- [24]. Triathlon des roses. Cancer du sein, la recherche sur les métastases avance [Internet]. Triathlon des roses. 2015. Available from: [http://www.triathlondesroses.fr/Actualites/Lire/Actualite/cancer\\_du\\_sein\\_la\\_recherche\\_sur\\_les\\_metastases\\_avance\\_34.sls](http://www.triathlondesroses.fr/Actualites/Lire/Actualite/cancer_du_sein_la_recherche_sur_les_metastases_avance_34.sls)
- [25]. Collège Français des Pathologistes – 2011 – Cellule cancéreuse et tissu cancéreux.
- [26]. Jacot W, Romieu G, Lamy P-J. Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles. Médecine Nucl. 2010;34[1]:52-57.
- [27]. N Ravel et al. – Cerb B2 ou Her2 marqueurs d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein?

- [28]. Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: IARC. 2013.
- [29]. Tazi, M.A., A. Er-Raki, and N. Benjaafar, Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. *Ecancermedicalscience*, 2013. 7.
- [30]. Fleurier C, et al. Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [2018], <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.012>
- [31]. Darwish, AD, Helal, AM, El-Din, NA, Solaiman, LL et Amin, A. [2017]. Cancer du sein chez les femmes âgées de 35 ans et moins: l'expérience du Egyptian National Cancer Institute [NCI]. *La poitrine* , 31 , 1–8.
- [32]. Kollias, J., et al., Early-onset breast cancer–histopathological and prognostic considerations. *British journal of cancer*, 1997. 75(9): p. 1318
- [33]. Perey, K.Z.A.A.L., W.J.–S.J.–F. Delaloye, and D. De Ziegler, Cancer du sein chez la jeune femme: traitements adjuvants et désir de grossesse. *RevMed Suisse*, 2007. 3: p. 32281.
- [34]. Kataoka A, Tokunaga E, Masuda N, Shien T, Kawabata K, Miyashita M. Clinicopathological features of young patients [<35 years of age] with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study. *Breast Cancer*
- [35]. Znati, K., Bennis, S., Abbass, F., Akasbi, Y., Chbani, L., Elfatemi, H., ... & Amarti, A. (2014). Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord–Est du Maroc. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(3), 149–154.
- [36]. Livi, L., et al., The impact of young age on breast cancer outcome. *European Journal of Surgical Oncology*, 2010. 36(7): p. 639–645.

- [37]. Merviel, P., et al., Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2011. 39(9): p.486-490.
- [38]. A. Boukerche , A. Yahia , R. Madouri , C. Bechekat , N. Benaïcha , A.F. Dali- Youcef Cancer du sein de la femme jeune dans l'ouest de l'Algérie Cancer/ Radiothérapie 12 [2008] p 713\_753
- [39]. A.Khanfir et al Cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. Cancer / radiothérapie 2006; 10 :565- 571
- [40]. A.Chan, M. Pintilie, K.Vallis, C.Girourd et P.Goss. Breast cancer in women younger than 35 years: Review of 1002 cases from a single institution. Annals of Oncology 2000; 11: 1255- 62
- [41]. I.Bouamama et al Le cancer du sein chez la femme jeune : particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques Cancer/ Radiothérapie 13 [2009] 644-697
- [42]. Yeo, W., et al., Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women. World journal of clinical oncology, 2014. 5(5):p. 1097.
- [43]. Guendouz, H., et al., Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans:étude rétrospective à propos de 612 cas. Société française de sénologie et de pathologie mammaire. La Lettre du sénologue, 2011. 52.
- [44]. Boufettal, H., M. Noun, and N. Samouh, Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. Cancer/Radiothérapie, 2010. 14(8): p. 698-703.
- [45]. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies Lancet Oncol 2012 ; 13:1141-51

- [46]. Ewertz, M., et al., Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *International journal of cancer*, 1990. 46(4): p. 597–603.
- [47]. Minami, Y., et al., Risk factors for breast cancer: a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Breast cancer research and treatment*, 1997. 44(3): p. 225–233.
- [48]. Bakkali, H., et al., Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie*, 2003. 7(3): p. 153–159.
- [49]. Marchbanks PA, M.J., Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al., Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 2016. 12(2): p. 49–57.
- [50]. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010 ; 19:2496–2502
- [51]. Bakkali, C. Marchal, A. Lesur- Schwander and J. – L. Verhaeghe Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins *Cancer/ Radiothérapie* . 2003, 7[3] : 153– 9
- [52]. Persand Busunt Sandhya Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins *Thèse Med, Université Bordeaux 2*, 1999 ; n°127
- [53]. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., 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. *The Lancet*, 2001. 358(9291): p. 1389–1399.

- [54]. Peto, J., et al., Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999. 91(11): p. 943–949.
- [55]. Antoniou, A., et al., Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*, 2003. 72(5): p. 1117–1130.
- [56]. Eisinger, F., et al., Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bulletin du cancer*, 2004. 91(3): p. 219–237.
- [57]. Espié, M. and P. Cottu, *Cancer du sein de la femme jeune: problèmes et questions*. 2003, Elsevier Masson.
- [58]. S. Ben AHMED et Al *Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes*, *Santé publique* 2002/ 3, N° 14, p. 231– 241.
- [59]. Matro, J.M., et al., Inflammatory breast cancer management in the national comprehensive cancer network: the disease, recurrence pattern, and outcome. *Clinical breast cancer*, 2015. 15(1): p. 1–7.
- [60]. Natori, A., et al., A comparison of epidemiology, biology, and prognosis of inflammatory breast cancer in Japanese and US populations. *Clinical breast cancer*, 2013. 13(6): p. 460–464.
- [61]. Hance, K.W., et al., Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005. 97(13): p. 966–975.

- [62]. Lazreqh, H., Cancer du sein de la femme jeune (1996–2000):(A propos de 52 cas à la maternité Lalla Meryem). 2001.
- [63]. Persand Busunt, S., Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins. 1999, Bordeaux 2.
- [64]. Morgan, A., et al., Young women with breast cancer, clinical, histopathological and prognostic considerations. Williams R. J. L. Royal Glamorgan Hospital March, 2004.
- [65]. Smith, R.A., The evolving role of MRI in the detection and evaluation of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2007. 356(13): p. 1362–1363.
- [66]. Espié, M., Prise en charge du cancer du sein. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 2014. 95(7–8): p. 740–744.
- [67]. Biglia, N., et al., Role of MRI (magnetic resonance imaging) versus conventional imaging for breast cancer presurgical staging in young women or with dense breast. *European Journal of Surgical Oncology*, 2011. 37(3): p. 199–204.
- [68]. M Boisserie– Lacroix, E Dos Santos, N Lebiez– Michel, JB Galtier, M Bouzgarrou et H Trillaud Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? *J Radiol* 2004 ; 85 :2135– 42
- [69]. Ho M– F, Chang N– Y, Yang FO, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan *Ultrasound Med Biol* 2002;28[4]:415–20.
- [70]. Neinstein, L.S., Breast disease in adolescents and young women. *Pediatric Clinics*, 1999. 46(3): p. 607–629.

- [71]. Johnstone, P.A., et al., Yield of mammography in selected patients age  $\leq 30$  years. *Cancer*, 2001. 91(6): p. 1075–1078.
- [72]. Lannin, D.R., et al., Difficulties in diagnosis of carcinoma of the breast inpatients less than fifty years of age. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 1993. 177(5): p. 457–462.
- [73]. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 2002. 225(1): p. 165–175
- [74]. Balu–Maestro, C., et al., Dépistage du cancer du sein: quelle imagerie pour quelles femmes? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2010. 39(1): p. 3–10.
- [75]. Kerlikowske, K., et al., Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Annals of Internal Medicine*, 2000. 133(11): p. 855–863.
- [76]. Balleyguier, C. and I. Thomassin–Naggara, BI–RADS 2013 en mammographie: petit guide des nouveautés. *Imagerie de la Femme*, 2015.
- [77]. Boisserie–Lacroix, M., et al., Échographie du sein: nouvelles approches. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 2006. 34(12): p. 1170–1177.
- [78]. Boisserie–Lacroix, M., et al., Mammographie de la femme jeune: comment interpréter une image anormale? *Journal de Radiologie*, 2004. 85(12): p. 2135–2142

- [79]. DAVID MINTZER, JOHN GLASSBURN, BERNARD A. MASON, DAHLIA SATALOFF Breast Cancer in the Very Young Patient: A Multidisciplinary Case Presentation *The Oncologist* 2002;7:547– 554
- [80]. Dahlstrom, J., S. Sutton, and S. Jain, Histological precision of stereotacticcore biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. *Histopathology*, 1996. 28(6): p. 537–541.
- [81]. Foo, C.S., et al., Breast cancer in young Asian women: study on survival. *ANZ journal of surgery*, 2005. 75(7): p. 566–572.
- [82]. Foxcroft, L., E. Evans, and A. Porter, The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *The breast*, 2004. 13(4): p. 297–306.
- [83]. Park, Y.H., et al., Prevalence and clinical outcomes of young breastcancer (YBC) patients according to intrinsic breast cancer subtypes: Single institutional experience in Korea. *The Breast*, 2015. 24(3): p. 213–217.
- [84]. Alieldin, N.H., et al., Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis? *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 2014. 26(1): p. 23–30.
- [85]. Maggard, M.A., et al., Do young breast cancer patients have worse outcomes? *Journal of Surgical Research*, 2003. 113(1): p. 109–113.
- [86]. Mvere, M., et al., Frequency and patterns of metastatic disease in locally advanced inflammatory and non-inflammatory breast cancer. *Clinical Oncology*, 2011. 23(9): p. 608–612.
- [87]. Kim, S.H., et al., Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *Journal of the American College of Surgeons*, 1998. 187(1): p. 1–8.

- [88]. Provencher, L., et al., Does breast cancer tumor size really matter that much? *The Breast*, 2012. 21(5): p. 682–685
- [89]. Mousseau, M. and C. Garnier, Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Médecine nucléaire*, 2002. 26(1):p. 7–21.
- [90]. Fitzgibbons, P.L., et al., Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2000. 124(7): p. 966–978.
- [91]. Jobsen, J., J. Van Der Palen, and J. Meerwaldt, The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *European journal of cancer*, 2001. 37(15):p. 1820–1827.
- [92]. Chek Siang Foo, David Su, Chee Keong Chong, Hong Chee Chng, Khoon Hean Tay, Sze Chuan Low. Breast cancer in young Asian women: Study on survival *J Surg*, 2005; 75 :54–6
- [93]. Gogia A, Raina V, Deo S, Shukla N K, Mohanti B K. Young breast cancer: A single center experience. *Indian J Cancer* 2014;51:604–8
- [94]. Porter, G., et al., Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clinical radiology*, 2004. 59(12): p. 1094–1098.
- [95]. Colleoni, M., et al., Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology*, 2002. 13(2): p. 273–279.

- [96]. Sidoni, A., et al., Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *The Breast*, 2003. 12(4): p. 247–250.
- [97]. Rapiti, E., et al., Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *European journal of cancer*, 2005. 41(10): p.1446–1452.
- [98]. Turner, B.C., et al., BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations. *Journal of clinical oncology*, 1999. 17(10): p.3017–3024.
- [99]. Anders, C.K., et al. Breast cancer before age 40 years. in *Seminars in oncology*. 2009. Elsevier.
- [100]. Espié, M. and P. Cottu, *Cancer du sein de la femme jeune: problèmes et questions*. 2003, Elsevier Masson.
- [101]. Botteri, E., et al., Axillary lymph node involvement in women with breast cancer: does it depend on age? *Clinical breast cancer*, 2010. 10(4): p.318–321.
- [102]. Belaid, A., et al., Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire. *Cancer/radiothérapie*, 2010. 14: p. S136–S146.
- [103]. Rouesse, J., et al., Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein. *La Revue du praticien*, 1990. 40(10): p. 885–889.
- [104]. Morabito, A., et al., Prognostic and predictive indicators in operable breast cancer. *Clinical breast cancer*, 2003. 3(6): p. 381–390.

- [105]. Azria, D., et al., Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art. *Cancer/Radiothérapie*, 2004. 8(3): p. 188–196.
- [106]. Desiris, K., et al., 51 Very Young Women (< 35 Years) with Primary Breast Cancer. a Single Institution Retrospective Analysis (2005–2009). *European Journal of Cancer*, 2012. 48: p. S55.
- [107]. Weber-Mangal, S., et al., Breast cancer in young women ( $\leq 35$  years): Genomic aberrations detected by comparative genomic hybridization. *International journal of cancer*, 2003. 107(4): p. 583–592.
- [108]. Namer, M., et al., Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique du cancer du sein: *Cancer du sein. La Revue du praticien*, 1998. 48(1): p. 45–51.
- [109]. Agrup, M., et al., C-erbB-2 overexpression and survival in early onset breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 2000. 63(1): p. 23–29.
- [110]. Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. *Breast*, 2001; 10: 399–404.
- [111]. Bakkali, C. Marchal, A. Lesur– Schwander and J. – L. Verhaeghe Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins *Cancer/ Radiothérapie* . 2003, 7(3) : 153– 9
- [112]. I. Bouamama et al Le cancer du sein chez la femme jeune : particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques *Cancer/ Radiothérapie* 13 [2009] 644–697

- [113]. Delaloge, S. and H. Marsiglia, Bases génétiques de la radiosensibilité descancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*, 2005. 9(2): p. 77–86.
- [114]. Kalfon, B., et al., Microvessel density and p53 overexpression in youngwomen with breast cancer: a case–control study. *Clinical breast cancer*,2001. 2(1): p. 67–72.
- [115]. Tang, L. and X. Han, The urokinase plasminogen activator system inbreast cancer invasion and metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2013. 67(2): p. 179–182.
- [116]. Schrag, D., et al., Life expectancy gains from cancer prevention strategiesfor women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *Jama*,2000. 283(5): p. 617–624.
- [117]. Özer, E., et al., BRCA1, C–erbB–2, and H–ras gene expressions in youngwomen with breast cancer: an immunohistochemical study. *AppliedImmunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2000. 8(1): p. 12–18
- [118]. Millet I, Badat N, Petit É, Cayrac M, Pages–Bouic E, Taourel P. Cancer de l’endomètre induit : quelle place pour l’échographie ? *Imag Femme*. 2016 Jun;26(2):55–65.
- [119]. Moureau–Zabotto, L., et al., L'évaluation conjointe du contenu en ADN etde la fraction de cellules en phase S est un paramètre pronostiqueindépendant dans les cancers du sein de stades I et II.*Cancer/Radiothérapie*, 2005. 9(8): p. 575–586.
- [120]. Lerebours, F., et al., Two prognostic groups of inflammatory breastcancer have distinct genotypes. *Clinical cancer research*, 2003. 9(11): p.4184–4189.

- [121]. de la Lande, B., Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 2004. 19(5): p. 274-278.
- [122]. Turpin, A., et al., What do clinicians do with the results of the systematic staging imaging at the time of the breast cancer diagnosis? *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 2014. 42(5): p. 325-330.
- [123]. Brennan, M. and N. Houssami, Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *The Breast*, 2012. 21(2): p. 112-123.
- [124]. Voogd, A.C., et al., Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *Journal of clinical oncology*, 2001. 19(6): p. 1688-1697.
- [125]. Van der Sangen, M., et al., Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer. *European journal of surgical oncology*, 2013. 39(8): p. 892-898
- [126]. Vila, J., S. Gandini, and O. Gentilini, Overall survival according to type of surgery in young ( $\leq 40$  years) early breast cancer patients: a systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *The Breast*, 2015. 24(3): p. 175-181.
- [127]. Elkhuisen, P.H., et al., Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 1998. 40(4): p. 859-867.
- [128]. Halverson, K.J., et al., Age as a prognostic factor for breast and regional nodal recurrence following breast conserving surgery and

- irradiation instage I and II breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology•Biology• Physics*, 1993. 27(5): p. 1045–1050.
- [129]. Haas, J.A., et al., An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience. *The cancer journal from Scientific American*, 1998. 4(5): p. 308–315
- [130]. Staub, G., et al. Résultats carcinologiques et esthétiques du traitement du cancer du sein par plastie mammaire. 298 cas. in *Annales de chirurgie plastique esthetique*. 2008. Elsevier
- [131]. Docteur Alfred FITOUSSI, Institut Curie, Service de chirurgie générale et sénologique, 26 rue d'Ulm, 75005 PARIS et Centre du Sein et de la Femme, 18 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris.
- [132]. ALAMI, H., et al., Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein: Est-ce la fin du curage pour les petites tumeurs NO? *Espérance médicale*, 2004.11(104): p. 212–215.
- [133]. Paillocher, N., et al., Cancer du sein infiltrant chez les femmes de moins de 25 ans: À propos de 13 cas. *La Presse Médicale*, 2006. 35(1–12): p.1642–1648.
- [134]. Lannin, D.R., et al., Difficulties in Diagnosis of Carcinoma of the Breast in Patients Less Than Fifty Years of Age. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 1994. 49(4): p. 255.
- [135]. Houvenaeghel, G., Impact des techniques chirurgicales sur le contrôle locorégional et la survie, in *Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie*. 2009.

- [136]. Barranger, E., et al., Groupe chirurgie. *Oncologie*, 2011. 13(10-11): p.727-754.
- [137]. Lyman, G.H., et al., Sentinel lymph node biopsy for patients with early stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 2016.
- [138]. Samorani, D., et al., The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *European journal of surgical oncology*, 2015. 41(1): p. 64-70.
- [139]. Barranger, E., et al., Technique d'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par traceur magnétique: étude préliminaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2014. 42(7-8): p. 490-493.
- [140]. McMasters, K.M., et al., Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. 18(13): p. 2560-2566.
- [141]. Quoc, C.H. and E. Delay, Reconstruction mammaire après mastectomie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2013. 42(1): p. 29-39.
- [142]. Lefranc, J., et al., Comment réduire le risque de récurrence locale dans le cancer du sein après traitement conservateur? e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2004. 3(4): p. 1-7.
- [143]. Wolmark, N., et al., Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant

- Breast and Bowel Project B-18. JNCI Monographs, 2001. 2001(30): p. 96-102.
- [144]. Poortmans, P.-M.-P., Radiothérapie prophylactique des aires ganglionnaires dans le cancer du sein. Cancer/Radiothérapie, 2006. 10(6-7): p. 343-348
- [145]. Prowell, T.M. and N.E. Davidson, What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? The oncologist, 2004. 9(5): p. 507-517.
- [146]. Kroman, N., et al., Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study Commentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. Bmj, 2000. 320(7233): p. 474-479.
- [147]. Robb, C., et al., Impact of breast cancer survivorship on quality of life in older women. Critical reviews in oncology/hematology, 2007. 62(1): p. 84-91.
- [148]. Xiong, Q., et al., Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis. Cancer, 2001. 92(10): p. 2523-2528.
- [149]. Voduc, K.D., et al., Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. Journal of clinical oncology, 2010. 28(10): p. 1684-1691
- [150]. Morère J-F, Mornex F, Soulières D. Thérapeutique du cancer. Springer Science & Business Media; 2011. 1005 p.
- [151]. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Bruxelles; [Paris: De Boeck; 2012.

- [152]. HAS. Commission de la transparence – Taxotère [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 26]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13382\\_TAXOTERE\\_PIC\\_EI\\_Avis1\\_CT13382.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13382_TAXOTERE_PIC_EI_Avis1_CT13382.pdf)
- [153]. HAS. Commission de la Transparence – Taxol [Internet]. 2006 [cited 2016 Jul 26]. Available from: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032530.pdf>
- [154]. Wonshik Han et Al The incidence of breast cancer in young women [age < 35] BMC Cancer 2004, 4, P:82
- [155]. Info Cancer. Localisations – Cancers féminins – Cancer du sein – Traitements – La radiothérapie [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 31]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html>
- [156]. Morre J-F, Peanault-Llorca F, Apro MS, Salmon R. Le cancer du Sein [Internet]. New York: Springer; 2008 [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>
- [157]. Tardivon A, Bazot M, Clough KB. Imagerie de la femme : sénologie. Paris: Lavoisier; 2014.
- [158]. Institut National du Cancer. Effets secondaires – Radiothérapie [Internet]. [cited 2016 Aug 7]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Radiotherapie/Effets-secondaires>
- [159]. Dr Servagi Vernat Stéphanie, Dominique Groff Service de Radiothérapie CHU de Besançon. Place de la radiothérapie et de la curiethérapie. 2009.

- [160]. Chand, M.-È., et al., Curiethérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*, 2013. 17(2): p. 125–129.
- [161]. Saltel-Fulero, A., et al., Nouvelles options en hormonothérapie adjuvantedes cancers du sein. *Bulletin du Cancer*, 2016. 103(1): p. 104–112
- [162]. Group, E.B.C.T.C., Tamoxifen for early breast cancer: an overview of therandomised trials. *The Lancet*, 1998. 351(9114): p. 1451–1467.
- [163]. Group, E.B.C.T.C., Effects of chemotherapy and hormonal therapy forearly breast cancer on recurrence and 15–year survival: an overview ofthe randomised trials. *The Lancet*, 2005. 365(9472): p. 1687–1717.
- [164]. Group, E.B.C.T.C., Relevance of breast cancer hormone receptors andother factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient–level metaanalysisof randomised trials. *The lancet*, 2011. 378(9793): p. 771–784.
- [165]. Yi, M., et al., Which threshold for ER positivity? A retrospective studybased on 9639 patients. *Annals of Oncology*, 2014. 25(5): p. 1004–1011.
- [166]. Tardivon, A., Suivi radiologique après cancer du sein: adaptation aurisque résiduel? *Imagerie de la Femme*, 2016. 26(2): p. 138–142
- [167]. Gunia, S.R., et al., Evaluation of appropriate short–term mammographicsurveillance in patients who undergo breast–conserving Surgery (BCS).*Annals of surgical oncology*, 2012. 19(10): p. 3139–3143.
- [168]. Arasu, V.A., et al., Benefit of semiannual ipsilateral mammographicsurveillance following breast conservation therapy. *Radiology*, 2012.264(2): p. 371–377.

- [169]. Demicheli, R., et al., Recurrence and mortality according to estrogenreceptor status for breast cancer patients undergoing conservativesurgery. Ipsilateral breast tumour recurrence dynamics provides clues fortumour biology within the residual breast. BMC cancer, 2010. 10(1): p.656.
- [170]. Khatcheressian, J.L., et al., Breast cancer follow-up and managementafter primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinicalpractice guideline update. Clinical Oncology, 2012.
- [171]. Tuma, R.S., Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting. Journal ofthe National Cancer Institute, 2005. 97(12): p. 870–871.
- [172]. De La Rochefordiere, A., et al., Age as prognostic factor inpremenopausal breast carcinoma. The Lancet, 1993. 341(8852): p. 1039–1043.
- [173]. Liukkonen, S., et al., Breast cancer in very young women. EuropeanJournal of Surgical Oncology, 2011. 37(12): p. 1030–1037.
- [174]. Sghari, M.B.A. and S. Hammami. Prise en charge psychologique despatients cancéreux. in Annales Médico-psychologiques, revuepsychiatrique. 2017. Elsevier.
- [175]. Shannon, C. and I. Smith, Breast cancer in adolescents and youngwomen. European Journal of cancer, 2003. 39(18): p. 2632–2642.
- [176]. Bloom, J. and L. Kessler, Risk and timing of counseling and supportinterventions for younger women with breast cancer. Journal of theNational Cancer Institute. Monographs, 1994(16): p. 199–206.

- [177]. Jenkins, V., et al., Does hormone therapy for the treatment of breastcancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncology*, 2004. 13(1): p. 61–66.
- [178]. Spiegel, D. and J. Giese–Davis, Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biological psychiatry*, 2003. 54(3): p. 269–282.
- [179]. Cancer, I.A.f.R.o. and W.H. Organization, Breast Cancer Screening. IARC Handbook of Cancer Prevention. 2002, IARC Press.
- [180]. Juge, M.I.P.H.B., Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010.
- [181]. Eilstein, D., et al., Estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein. Institut de veille sanitaire, 2007: p. 5.
- [182]. Thomassin–Naggara, I., N. Chabbert–Buffet, and I. Trop, Du dépistage de masse au dépistage stratifié selon le risque. *Imagerie de la Femme*, 2018.