



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 126

Les tumeurs évoluées du sein à propos de 35 cas. Etude rétrospective et revue de la littérature

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/05/2018

PAR

Mlle. **Hafssa ELHADRI**

Née Le 11 Septembre 1991 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Cancer du sein – Localement évolué – Retard diagnostic – Mauvais pronostic

JURY

Mme. **S. ETTALBI**

Professeur de Chirurgie réparatrice et plastique

PRESIDENT

M. **M.D. EL AMRANI**

Professeur agrégé de Chirurgie réparatrice et plastique

RAPPORTEUR

M. **Y. BENCHAMKHA**

Professeur agrégé de Chirurgie réparatrice et plastique

M. **A. EL OMRANI**

Professeur agrégé de Radiothérapie

JUGES

M. **L. BOUKHANI**

Professeur agrégé de Gynécologie obstétrique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

وأن أعمل صالحاً ترضاه

وأصلح لي في ذريّتي

إني تبت إليك وإني من المسلمين

صدق الله العظيم

Serment d'hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale

ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DEDICACES



Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever ce travail. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années.



Je dédie ce travail à :

الله

*Louange à Allah tout puissant,
Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

Papa, Maman,

Je vous remercie du fond du cœur de m'avoir supporté et appuyer durant toutes ses années, de m'avoir inculqué des principes et des valeurs en or et de m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

A présent, et grâce à votre soutien et à la force que vous me donnez chaque jour, je dépose entre vos mains l'essence du travail et d'acharnements de toutes ses années d'études dont vous étiez aussi maitres, sans vous je ne serais jamais arrivée là, milles merci.

A mes chères sœurs Kawtar, Fedoua, et Khawla,

Vous êtes mes trésors, mes amies, mes confidentes, et toute ma vie. Vous étiez toujours là à mes côtés pour me relever le moral quand je me sentais mal, à me donner espoir quand je voyais la vie en noir, à me redonner le sourire quand le sort me battait, et surtout vous avez partagé avec moi vos moments les plus fous, et vous m'avez permis de vivre 3 vies en une.

Je vous dédie ce modeste travail, et j'espère être éternellement à la hauteur de vous attentes, vous me devez toute ma vie.

A mon chouchou, mon petit frère Hmiza,

Certes tu es le benjamin, mais l'affection et l'amour fraternel que tu me porte m'ont soutenu durant mon parcours, je te dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour toi et que je suis parvenue à te rendre fier de ta sœur. Je te souhaite de la réussite et du succès dans ta carrière aussi.

A mes petits bouts de choux Oualid, Yahya et Youmna

Vous êtes une source de bonheur et de joie, votre présence m'a appris à être responsable ... Sachez bien que je serais toujours là pour vous et je vous aimerais toujours d'un amour inconditionnel.

A mon beau-frère Younes, et à tout autre membre de ma famille,

Merci d'avoir contribué à ce que je suis au présent.

**A mes meilleurs amis Fadoua Elkayla et Abdel Hamid, Younes,
Khaoula Targhoul, Fadoua Fedi, Farah ELgharroudi, Rime
chamsseddine.**

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et l'amitié nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre présence « éternelle » à mes côtés. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

**A mes amis Rima Ben, Salmane, Adnane, Mehdi ELLATIFI, Mido et
Imad,**

Vous partagerez toujours une partie de ma vie et de mon cœur. Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité. Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez.

A tous mes amis, confrère et consœur,

**Mariam Elhassnaoui, Moad, Malak Elmarrakchi, Ihssane eljaadi,
Yahya, Habib, Mariam ELkhalifa, Adil, Mustapha, Jalal,...**

En souvenir d'agréables moments passés ensemble en témoignage de
notre amitié. Je vous exprime par ce travail toute mon affection et
j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

**A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE JE N'AI PAS PU
CITER LEURS NOMS...**



REMERCIEMENTS



**A mon Maître et Présidente de thèse, professeur Saloua ETTALBI,
Professeur de Chirurgie plastique et esthétique au CHU Mohammed
VI de Marrakech,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et de votre dévouement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous garderons de vous l'image d'un maître compétent, modeste, et sage. Veuillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute considération, ma profonde gratitude et mes sentiments les meilleurs.

**A mon Maître et Rapporteur le professeur
Moulay Driss EL AMRANI.
Professeur de Chirurgie plastique et esthétique au CHU Mohammed
VI de Marrakech,**

Je ne saurai vous remercier assez pour l'honneur que vous m'avez accordé d'être votre thésarde et de mener à vos côtés ce travail. Mon respect et admiration à l'égard de votre personne et de vos innombrables compétences sont, certes, depuis longtemps présents. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez croire, cher Maître, en l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

**A mon Maître et juge, professeur Yassine BENCHAMKHA ;
Professeur de Chirurgie plastique et esthétique au CHU Mohammed
VI de Marrakech,**

Nous avons été très touchés par l'extrême gentillesse avec laquelle vous avez accepté de siéger parmi les membres de notre Jury. Nous vous remercions de nous avoir honorés de votre présence. Votre modestie et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

**A mon Maître et juge de thèse, professeur Lahcen BOUKHANI.
Professeur de Gynécologie et obstétrique au CHU Mohammed VI de
Marrakech,**

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre plus grande estime et de nos respects les plus sincères.

**A mon Maître et juge de thèse, professeur EL OMRANI
Abdelhamid.
Professeur de Radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech,**
Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A L'ÉQUIPE DU SERVICE

De la chirurgie plastique et esthétique :

**Dr Dehaz, Dr Quabol, Dr Dhideh, Dr Ejjar, Dr Bhihi, Dr Sahibi,
Mme Samira et tous les autres personnels du service ;**

Qui m'ont toujours encouragé et soutenue depuis le début de ma thèse; ceux qui ont toujours su trouver les mots pour me redonner la force de continuer et d'aller au bout de cette aventure qu'est la thèse.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ACR	:	American college of Radiology
ADN	:	Acide Désoxyribo-Nucléique
ADP	:	Adénopathie
AFSSAPS	:	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
ALSC	:	Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché
ASCO	:	American Society of Clinical Oncology
ATCD	:	Antécédent
Bcl-2	:	B-cell lymphoma 2
BI-RADS	:	Breast imaging reporting and data system
BRCA	:	Breast cancer
CA 15-3	:	Cancer Antigen 15-3
CCIS	:	Carcinome canalaire in situ
CCOPGI	:	Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CGHFBC	:	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer
CISH	:	Chromogenic in situ hybridization CISH
CLI	:	Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	:	Carcinome lobulaire in situ
CNA	:	Chimiothérapie néoadjuvante
CRC	:	Réponse Clinique complète
CRCR	:	Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca
CRO	:	Réponse clinique objective
CRSR	:	Centre de référence de la santé reproductive
CS	:	Cancer du sein
CSLA	:	Cancer du sein localement avancé
CT	:	Chimiothérapie

DNID	:	Diabète non insulino-dépendant
ECC	:	Congrès européen du cancer
EPIC	:	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FDA	:	Food and Drug Administration
FISH	:	Fluorescence in situ hybridization
HAS	:	Haute autorité de santé
HER2	:	Human Epidermal Receptor 2
HTA	:	Hypertension artérielle
IGF	:	insulin-like growth factor
INO	:	Institut national d'oncologie
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
JAMA	:	Journal of the American Medical Association
LHRH	:	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MCEC	:	Mastectomie avec conservation de l'étui cutané
NCCN	:	National Comprehensive Cancer Network
NSABP	:	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
P35	:	Tumor protein
PCR	:	Réponse pathologique complète
PNPCC	:	Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer
PTEN	:	Phosphatase and tensin homolog
QIE	:	Quadrant inféro-externe
QII	:	Quadrant inféro-interne
QSE	:	Quadrant supéro-externe
QSI	:	Quadrant supéro-interne
RCH	:	Rectocolite hémorragique
RCR	:	Registre des Cancers de Rabat
RE	:	Récepteurs Oestrogéniques
RECRAB	:	Registre des cancers de Rabat
RH	:	Récepteurs Hormonaux

RLR	:	Récidive locorégionale
RP	:	Récepteurs Progestéroniques
RT	:	Radiothérapie
SBR	:	Scarf Bloom Richardson
SEL	:	Serum estrogen levels
SG	:	Survie Globale
SISH	:	Silver enhanced in situ Hybridization
SOR	:	Standards, Options et Recommandations
SSE	:	Survie Sans Evènement
SSM	:	skin-sparing mastectomy
SSM	:	Survie Sans Maladie
SSP	:	Survie Sans Progression
SSR	:	Survie sans récurrence
SSRLR	:	survie sans récurrence locorégionale
SUV	:	Standard Uptake Value
TEP	:	Tomographie par Emission de Positons
TEPDFG	:	Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluoro-Deoxy-Glucose
THS	:	Traitement hormonal substitutif
UICC	:	Union Internationale de Lutte Contre le Cancer
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
WHI	:	Women's Health Initiative



PLAN



INTRODUCTION	01
PATIENTES ET METHODES	05
RESULTATS	08
I- Epidémiologie	09
1- Age	09
2- Origine des malades	09
3- Service de provenance	10
4- Niveau intellectuel	10
5- Niveau socio-économique	10
6- Habitudes toxiques	10
7- Antécédents gynéco-obstétricaux	10
8- Antécédent médicaux-chirurgicaux	14
9- Circonstance de découverte	15
II- Donnée examen clinique	16
1- Siege de la tumeur	16
2- Taille tumorale	17
3- Fixité de la tumeur	18
4- Aspect de la tumeur	18
5- Atteinte ganglionnaire	18
III- Données des examens paracliniques	19
1- Mammographie	19
2- L'échographie	20
3- Diagnostic positif	20
3.1. Biopsie	20
3.2. Biopsie chirurgicale	20
3.3. Cytoponction	21
IV- Etude anatomopathologique :	21
1- Type histologique	21
2- Taille tumorale	22
3- Grade SBR	22
4- Récepteurs hormonaux	23
5- Etat ganglionnaire histologique	23

6- Emboles vasculaires	24
7- Etude oncorécepteur HER2/NEU	25
V- Bilan d'extension :	25
1- Radiographie thoracique	25
2- Echographie abdominale	25
3- Scintigraphie osseuse	26
4- Métastases	27
VI- Classification TNM	27
1- Tumeur T	27
2- Adénopathies N	28
3- Métastases M	28
VII- Prise en charge thérapeutique	29
1- Chimiothérapie néoadjuvante	29
2- Chirurgie	29
3- Traitement adjuvant	32
4- Récapitulatif du protocole suivi pour nos patientes	33
VIII- Evolution	34
IX. Casuistique	37
Analyse Et Discussion	58
I- Anatomie du sein	59
1- Rappel embryologique	59
2- Anatomie chirurgicale du sein	59
II- Histoire de la chirurgie du cancer du sein	68
III- Cancer du sein	70
1- Définition	70
2- Histoire naturelle du développement	70
3- Les différentes classifications du cancer du sein.	71
4- Facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement.	73
5- Les facteurs de risque du cancer du sein	75

6- Les différents traitements du cancer du sein	80
6.1. Chirurgie	80
6.2. Radiothérapie	87
6.3. Chimiothérapie	90
6.4. L'hormonothérapie	91
6.5. La surveillance après le traitement	92
IV- Discussion	94
1. Epidémiologie analytique	94
2. Etude clinique	116
3. Etude paraclinique	119
4. Etude anatomopathologique	123
5. Prise en charge thérapeutique	126
V- Surveillance	136
CONCLUSION	138
Résumés	141
ANNEXES	148
BIBLIOGRAPHIE	158



INTRODUCTION



Les tumeurs évoluées du sein

Le cancer du sein est actuellement le premier cancer de la femme dans le monde. Malgré de considérables progrès dans la prise en charge du cancer du sein, les résultats thérapeutiques restent modestes et ce cancer reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

A l'échelle nationale, le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique, en raison du manque de dépistage et du diagnostic tardif.

Si dans le monde occidental, les formes infra cliniques et localisées occupent les premières places ; au Maroc, les formes évoluées, restent quand même fréquentes, posant ainsi des problèmes spécifiques de prise en charge.

Les cancers du sein évolués ou localement avancés sont un groupe hétérogène de tumeurs, dont la définition n'existe pas avec précision : au début du XX^{ème} siècle, lorsque sont apparus les premières classifications de cancer du sein (Steinthal Groupings, Manchester System, Portmann Classification, Columbia Clinical Classification), l'invasion cutanée était un facteur de mauvais pronostic classant les tumeurs dans le groupe des cancers localement avancés [3]. En 1958 est apparue la première classification TNM pour le cancer du sein [4] : les tumeurs évoluées ont été classées dans le groupe T4 incluant les tumeurs avec atteinte cutanées, les atteintes de la paroi thoracique et les cancers du sein inflammatoires, sans notion de taille. Mais tous les centres n'appliquent pas ces définitions : le M.D Anderson Cancer Center définit comme cancer localement avancé les tumeurs de plus de 5 centimètres, et/ ou qui envahissent la peau ou la paroi thoracique [5].

Outre l'absence de définition précise, il s'agit d'un groupe hétérogène de malades, avec des pronostics très variables. 4 groupes de patients peuvent s'individualiser cliniquement [6] :

- Un cancer du sein négligé, d'évolution lente, caractérisé par un fort volume tumoral isolé. Ces tumeurs surviennent chez des personnes consultant tardivement, que ce soit par crainte, ignorance, déni ou accès limité aux soins.

Les tumeurs évoluées du sein

- Une tumeur mammaire très agressive d'emblée, d'évolution rapide, avec le plus souvent les signes classiques de maladies inflammatoires (rougeur, oedème cutané, nodules de perméation)
- Une récurrence locorégionale agressive d'un cancer du sein précédemment traité, que ce soit par traitement conservateur ou radical. Elles présentent généralement un fort volume tumoral avec infiltration de la paroi thoracique.
- Les tumeurs mésoenchymateuses, que ce soit un sarcome ou un angio-sarcome survenant le plus souvent sur terrain irradié. Elles se présentent comme de volumineuses tumeurs mammaires étendues, avec infiltration de la paroi.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein évolué doit être multidisciplinaire faisant appel à un traitement systémique premier à base de chimiothérapie ou d'hormonothérapie en fonction des critères prédictifs de bonne réponse au traitement, et un traitement locorégional indispensable permettant d'assurer le contrôle local de la maladie faisant appel à la chirurgie et la radiothérapie .

En effet, la place de la chirurgie était mal définie et mal connue. Ce type de traitement était longtemps récusé à cause de la morbidité importante du geste et du mauvais pronostic de la maladie.

Cependant, la stratégie chirurgicale dans le cancer du sein a changé durant le siècle dernier. Certains cas autrefois inopérables, peuvent actuellement relever d'un traitement chirurgical, associé à un traitement adjuvant de radio-chimiothérapie, grâce aux possibilités techniques de couverture qu'offre la chirurgie plastique qui permettent en outre de limiter la morbidité et d'améliorer la qualité de vie des patients.


Les objectifs de notre travail sont :

1. Relever les aspects épidémiologiques de ces tumeurs ; provenance, niveau socio-économique...


Les tumeurs évoluées du sein

2. Relever les profils cliniques et histologiques de ces tumeurs (localisation, type histologique, vue en récurrence ou d'emblée évoluée).
3. Préciser la place de la chirurgie dans l'arsenal thérapeutique de ces tumeurs et souligner sa difficulté et ses limites.
4. Relever et illustrer les possibilités qu'offre la chirurgie plastique pour la couverture des pertes de substances larges créées par l'excision des tumeurs évoluées autrefois inopérables.
5. Evaluer les protocoles de prise en charge thérapeutique, ainsi que le pronostic et préciser l'évolution post thérapeutique.

Afin d'atteindre ces objectifs, nous avons réalisé une étude rétrospective de 35 cas adoptés dans le service de la chirurgie plastique et reconstructive du CHU Mohammed VI de Marrakech.



**PATIENTES
ET METHODES**



Les tumeurs évoluées du sein

- **Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle analytique et rétrospective, portant sur 35 patientes porteuses des tumeurs évoluées du sein.

- **Durée l'étude**

L'étude s'est déroulée sur une période de 5 ans entre janvier 2013 et janvier 2018.

- **Lieu d'étude :**

Le recrutement des patients s'est fait à partir des dossiers de malades traitées dans le service de chirurgie plastique, réparatrice et des brûlés du :

- CHU Mohammed VI, hôpital ARRAZI,
- L'hôpital Ibn TOFAIL de Marrakech,

- **Critères d'inclusion**

Les tumeurs de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec extension directe à la peau.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures.

Et/ou

Les tumeurs métastatiques et non métastatiques.

- **Critères d'exclusion :**

- Les cancers du sein chez l'homme.

Les tumeurs évoluées du sein

- Les patientes n’ayant pas de preuve histologique.
- Les patientes n’ayant pas de traitement ou qui étaient perdues de vue avant d’avoir terminé le traitement.

- **Méthode de recueil des données**

Il a été fait à l’aide d’une fiche d’exploitation préalablement établie (annexe1). Les données recueillies sont :

1. Epidémiologie : âges, origine géographique, niveau socio-économique, niveau intellectuel...
2. Antécédents personnels et familiaux
3. Clinique
4. Histologie et bilan paraclinique
5. Thérapeutique
6. Surveillance et évolution.

- **Analyse statistique et analytique :**

La saisie et l’analyse des données ont été faites au moyen du logiciel EXCEL et on a fait appel à une méthode descriptive utilisant des variables simples.

L’anonymat et la confidentialité des informations ont été respectés lors du recueil des données.



RESULTATS



I. Epidémiologie :

1. Age :

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 49 ans (26-75 ans) avec une médiane de 50.5 ans (figure01).

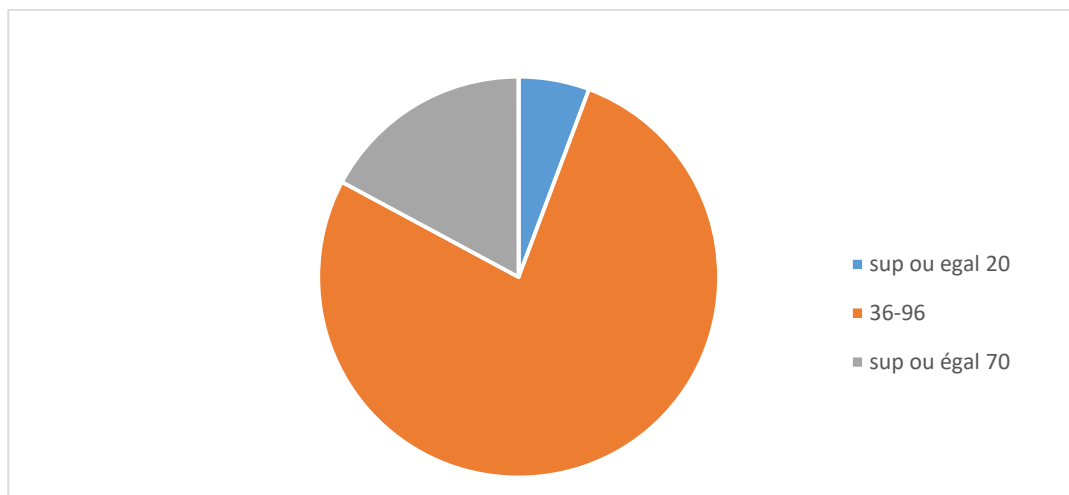


Figure 01 : Répartition des malades par tranches d'âge dans notre série.

2. Origine des malades :

Dans notre série, le nombre de cas de cancer de sein au stade localement avancé chez les patientes d'origine rurale (45.8%) était inférieur à celui des patientes d'origine citadine (54.2%).

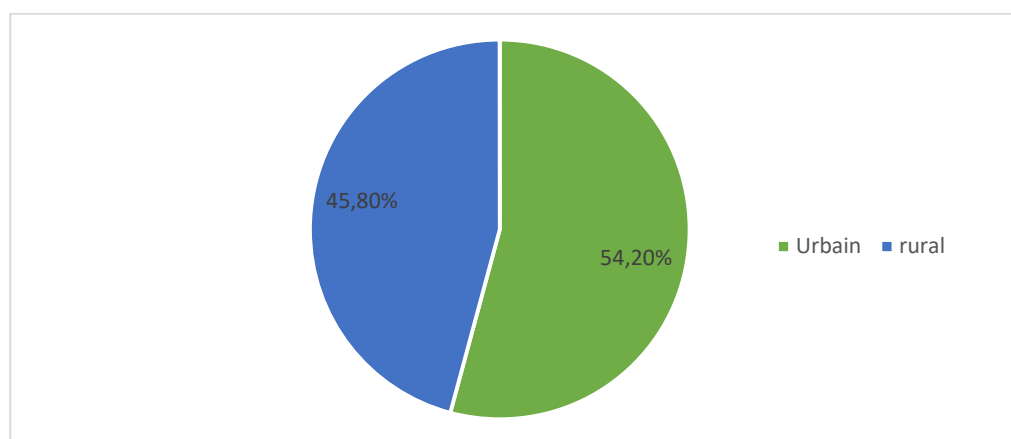


Figure 02 : Origine des malades.

3. Service de provenance :

Toutes les malades de notre série ont été venues bilantées et diagnostiquées, adressées à notre service pour complément de prise en charge.

32% des patientes ont été référés du service de gynécologie de CHU Mohammed VI de Marrakech.

68% des patientes de notre série ont été référés du service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

4. Niveau de scolarité :

Dans notre série, 89% des patientes étaient illettrées, contre 8% de patientes avec un niveau primaire, et 3% avec niveau collégial.

5. Niveau socio-économique :

Dans notre série, 85% des patientes étaient de bas niveau socio-économique, suivies de 15% de patientes au niveau socioéconomique moyen.

6. Habitudes toxiques :

Aucun cas de tabagisme, de consommation d'alcool ou d'autres habitudes toxiques n'a été rapporté dans notre série.

7. Antécédents gynéco-obstétricaux :

7.1. Ménarches :

L'âge des premières règles chez nos patientes variait de 11 à 16 ans avec une moyenne de 13,5 ans.

7.2. Activité génitale :

Les ménarches et la ménopause sont deux facteurs qui affectent le risque de cancer du sein.

Tableau I : Répartition des malades en fonction du statut hormonal dans notre série

Statut hormonal	Nombre de cas	Pourcentage
Patientes en activités génitales	19	54.28
Patientes en Ménopause	16	45.72
Total	35	100%

7.3. Parité :

Dans notre étude, parmi les 35 patientes recensées, les paucipares (≤ 2 pares) ont constitués la majorité avec un taux de 66,60 %. Dix femmes étaient multipares (≥ 3) soit environ 16,70 % et les dix autres étaient nullipares.

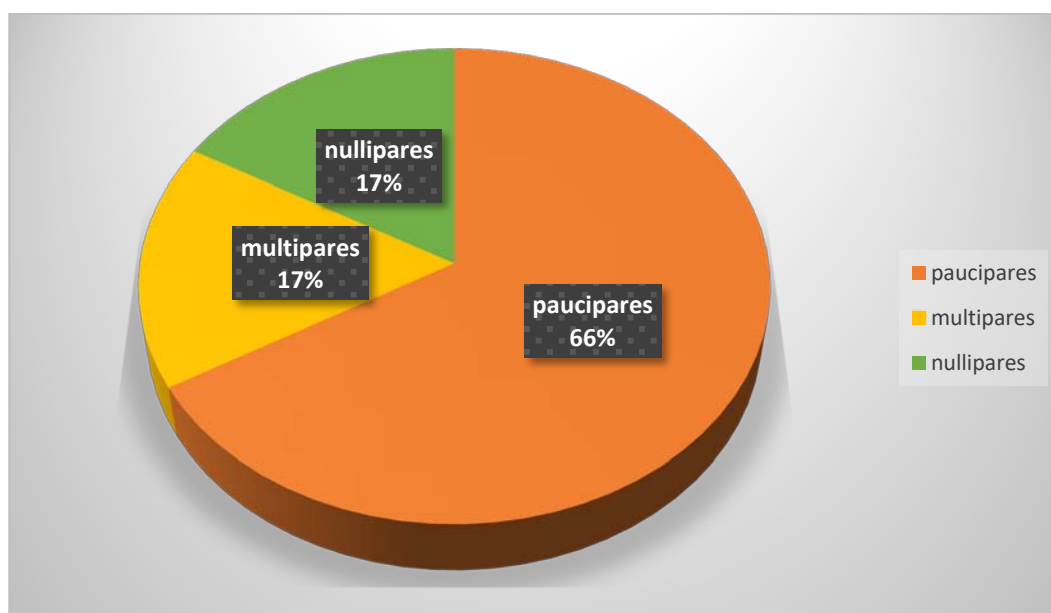


Figure 03 : Résultats de l'étude de parité dans notre série.

7.4. Age de la première grossesse :

Dans notre série, 77,3% des patientes ont eu leur première grossesse avant 35 ans, avec un âge moyen de 26 ans. Une grossesse tardive (>35 ans) a été observée chez 10% des cas.

Les tumeurs évoluées du sein

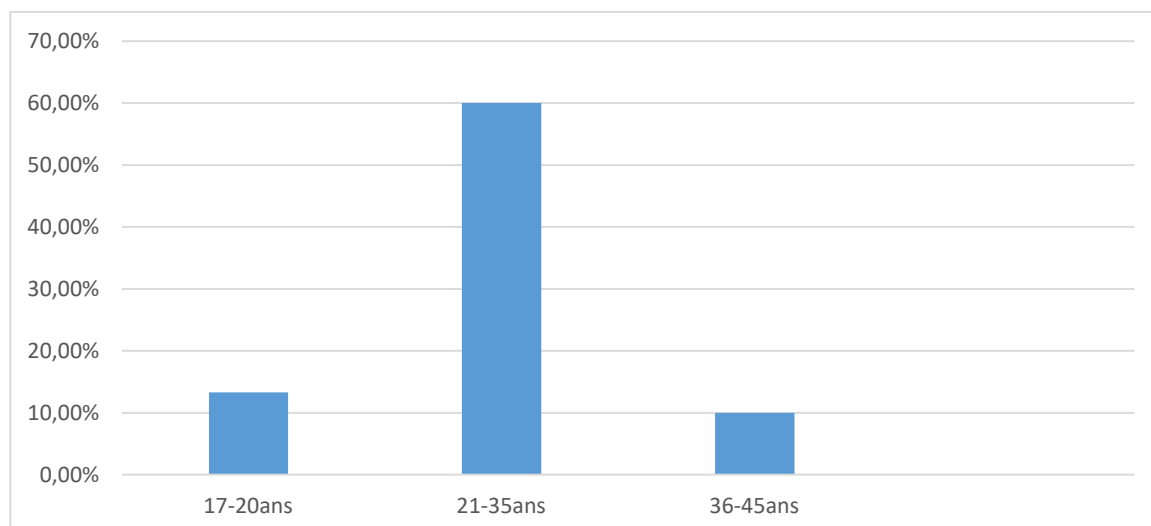


Figure 04 : Age la première grossesse.

7.5. Allaitement :

L'allaitement maternel a été rapporté sur 22 dossiers, soit 62.85% des cas.

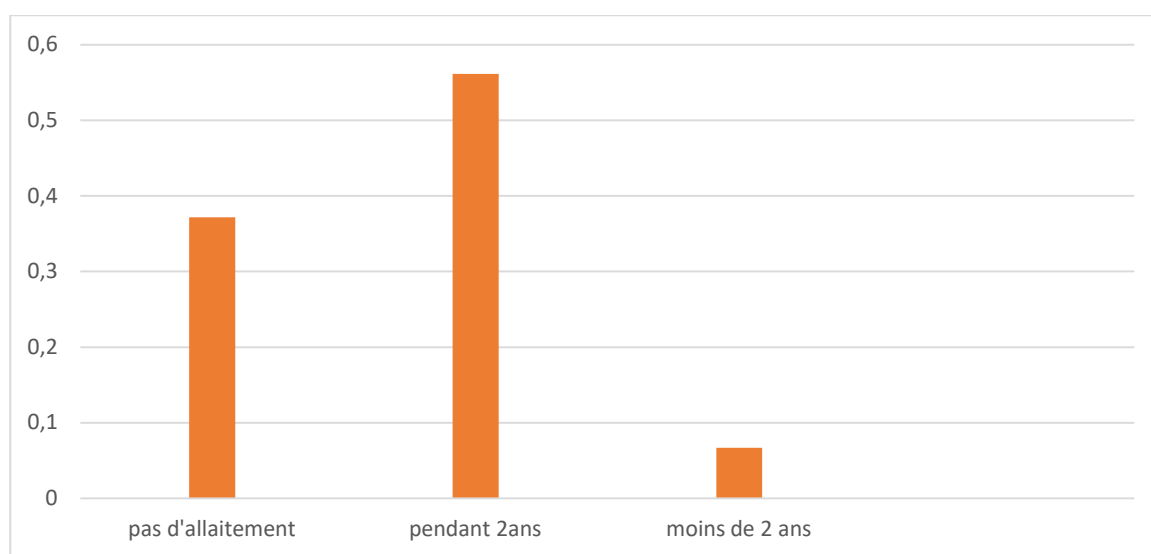


Figure 05 : Répartition selon la notion d'allaitement et la durée.

7.6. La prise d'hormones :

Les oestroprogestatifs ont été le moyen contraceptif le plus utilisé par nos patientes dans 44% des cas, avec une durée moyenne de contraception de 3,84 ans et des extrêmes allant de 1 à 11 ans.

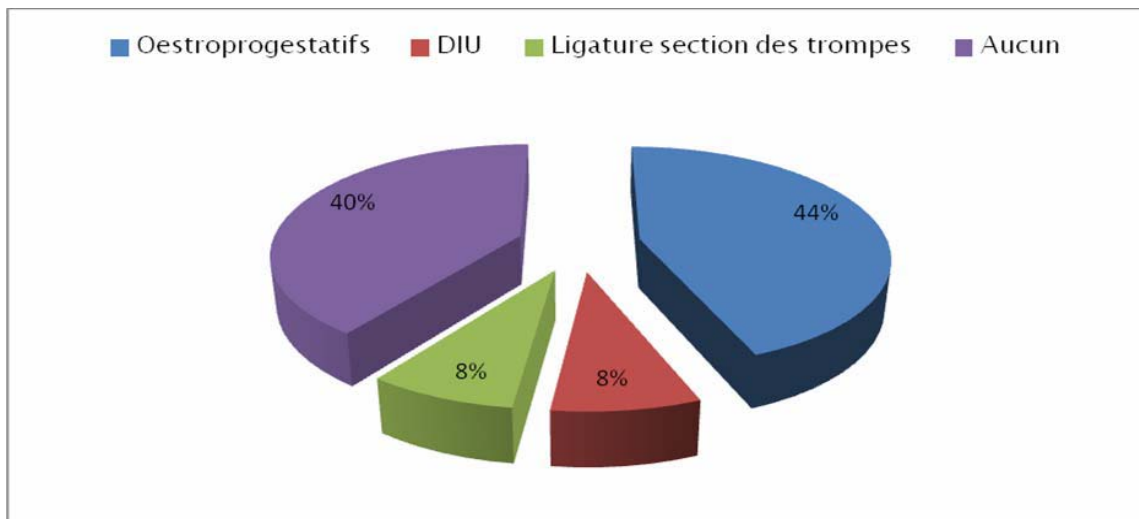


Figure 06 : Les moyens contraceptifs

7.7. Antécédent gynécologique :

Deux patientes ont comme antécédent un cancer du sein controlatéral, et 4 patientes de notre série se sont présentées pour récurrence tumorale sous forme évoluée, soit 17.15% des cas.

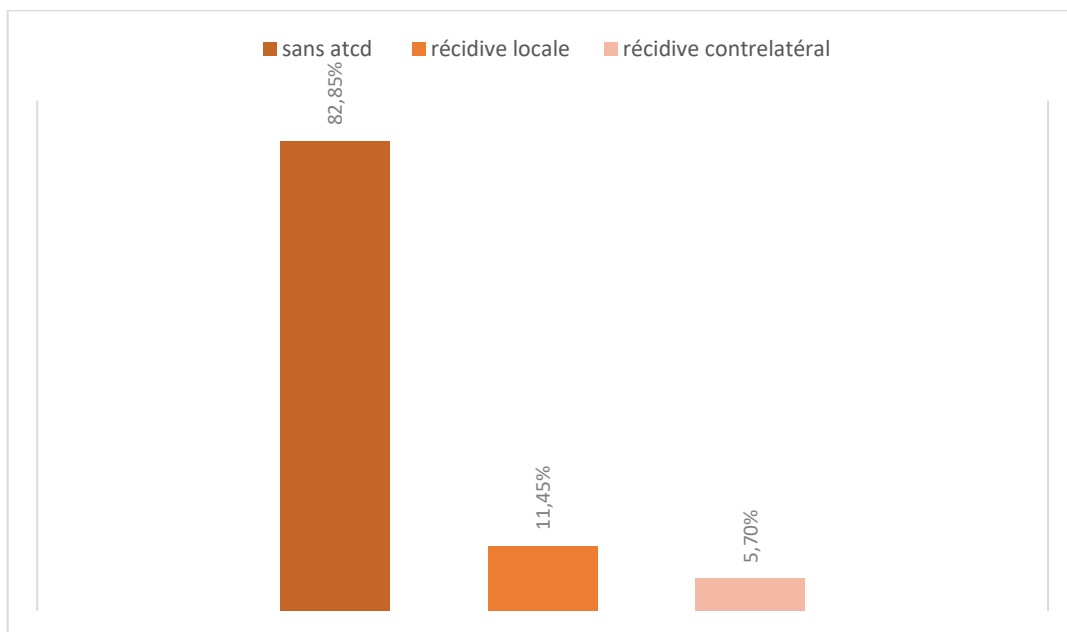


Figure 07 : Antécédent gynécologique.

8. Antécédent médico-chirurgicaux :

8.1. Les antécédents personnels :

a. Médicaux :

Cinq patientes ont été suivies pour une hypertension artérielle et quatre pour diabète, ces pathologies ont été équilibrées avant le début du traitement. Et une avec thyroépathie sous levothyrox.

b. Chirurgicaux :

Pour les antécédents chirurgicaux, 3 malades cholécystectomies.

Tableau II : Antécédent médico-chirurgicaux

Antécédent	Nombre de cas	Pourcentage
Hypertension	5	14.25%
Diabète	4	11.42%
Thyroépathie	1	2.85%
Cholécystectomie	3	8.57%

8.2. Les antécédents familiaux :

Six patientes ont eu des antécédents familiaux de mastopathie à des degrés différents de parenté soit 17.12%, dont 4 ont été des cancers du sein confirmés histologiquement.

Tableau III :Antécédent familiaux de mastopathie

Lien de parenté	Nombre de cas	%
Mère	1	2.85
Sœur	2	5.71
Tante	1	2.85
Cousine	2	5.71
Total	6	17.12

9. Circonstance de découverte :

9.1. Signes révélateurs initiaux :

Chez 24 patientes, soit 68.57% des cas, la symptomatologie révélatrice première a été l'autopalpation d'un nodule du sein.

La modification cutanée avec l'augmentation de la taille du sein dans 22.85% des cas soit 8 patientes de notre série.

Alors que chez 8.58% les signes révélateurs de début de la maladie étaient retrouvés à la mammographie de dépistage et à l'examen médical fortuit.

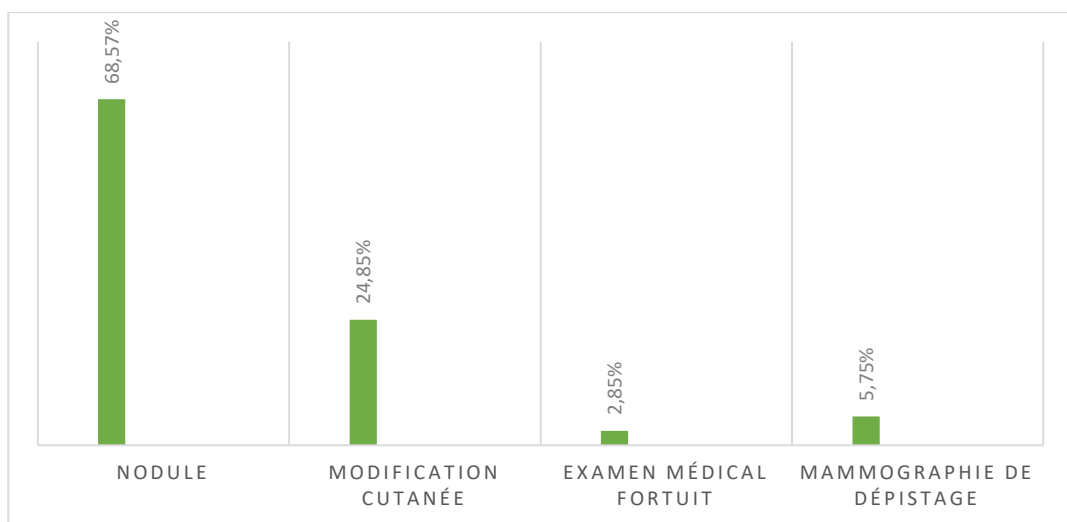


Figure 08 : Les signes révélateurs

Les tumeurs évoluées du sein

9.2. Délai de consultation :

Le délai de consultation dans notre série a varié entre un mois et 6 ans avec une moyenne de 15 mois et 12 jours.

Vingt-deux patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois, soit 62.85 des cas.

Tableau IV :Délai de consultation

Durée d'évolution (mois)		Nombre	%
<3mois		13	37.15
>= 3mois	8 mois	08	22.85
	12mois	09	25.72
	= < 18 mois	05	14.28

II. Données de l'examen clinique :

1. Siège de la tumeur :

On a noté la prédominance de l'atteinte du sein gauche avec un taux de 57% (20 patientes). Chez nos malades.

Tableau V : Répartition des tumeurs selon le côté atteint

Côté atteint	Effectif	Pourcentage
Droit	11	31.42
Gauche	22	62.85
Bilatéral	2	5.73
Total	35	100

Et vue qu'il s'agissait des tumeurs évoluées du sein de grande taille, il était difficile de préciser les limites des lésions ainsi ils occupaient soit :

Un seul quadrant dans 22.86% dont le QSE est le plus fréquemment touché (17.14 %)

Les tumeurs évoluées du sein

Deux quadrants dans 42.86%

Plus de deux quadrants mais n'envahissant pas tout le sein dans 20%

Prenant tout le sein dans 14.28%

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

Siège	Nombre de cas	%
Un seul quadrant	8	22.86
QSE + QIE	7	20
QSE+ QSI	4	11.43
QII+ QIE	4	11.43
QSI+QSE+QIE	3	8.57
QSI+QIE+Rétro-aréolaire	2	5.715
Prenant tout le sein	5	14.28
QSE+QIE+Prolongement axillaire	2	5.715

2. Taille de la tumeur :

La taille initiale retenue par l'étude comprend le plus grand diamètre de la tumeur.

La taille moyenne des tumeurs a été 8,75 cm. Les tumeurs de plus de 5 centimètres ont représenté la majorité des tumeurs : 80 % des cas contre 20% des tumeurs de plus de dix centimètres.

Tableau VII : La taille de la tumeur

Taille de la tumeur	Nombre de cas	%
5- 7cm	8	22.85
8- 10cm	20	57.15
>10cm	7	20
Total	35	100

3. Fixité de la tumeur :

82.86% des tumeurs ont été fixées à la peau et/ou la paroi thoracique.

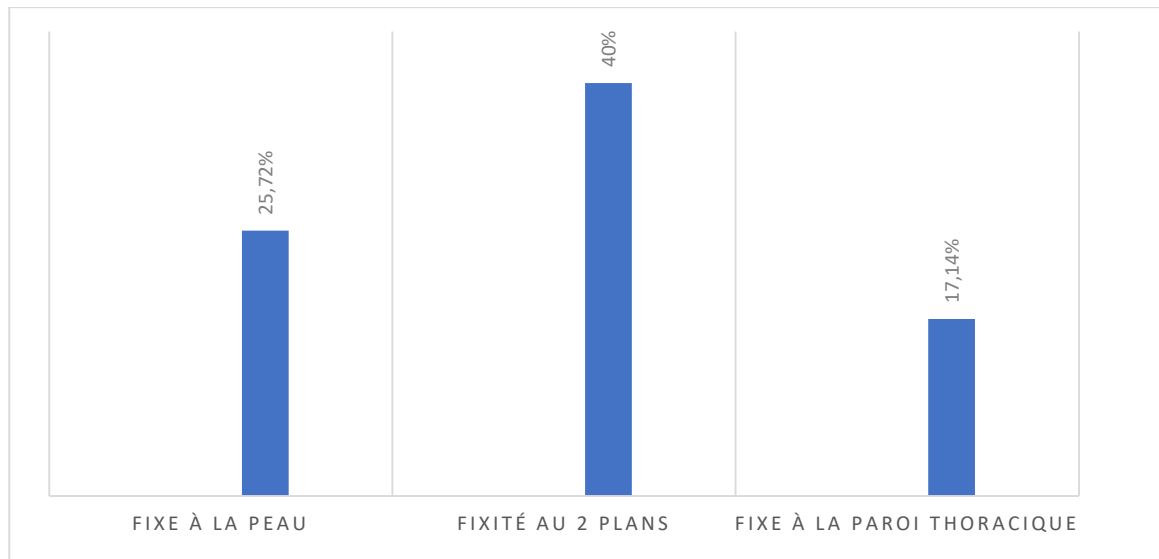


Figure 09 : Fixité de la tumeur

4. Aspect de la tumeur :

Dans notre série une asymétrie des 2 seins a été notée chez la totalité des patientes, le sein touché présentait un aspect associant plus ou moins plusieurs lésions :

- Ulcérée (14.28%)
- De forme ulcéro-bourgeante (25.71%)
- Infectée (25.71%)
- Infiltrante (17.41%)
- Nodulaire et volumineuse (22.85%)
- Destruction de la plaque aréolo-mammelonnaire (8.57%)

5. Atteinte ganglionnaire :

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires a objectivé des ganglions axillaires homolatéraux mobiles dans 40% des cas et fixés dans 22.85% des cas.

Les tumeurs évoluées du sein

Deux patientes ont eu des adénopathies sus-claviculaires (5.71%) révélées à la palpation.

Et chez 11 patientes les aires ganglionnaires étaient libres.

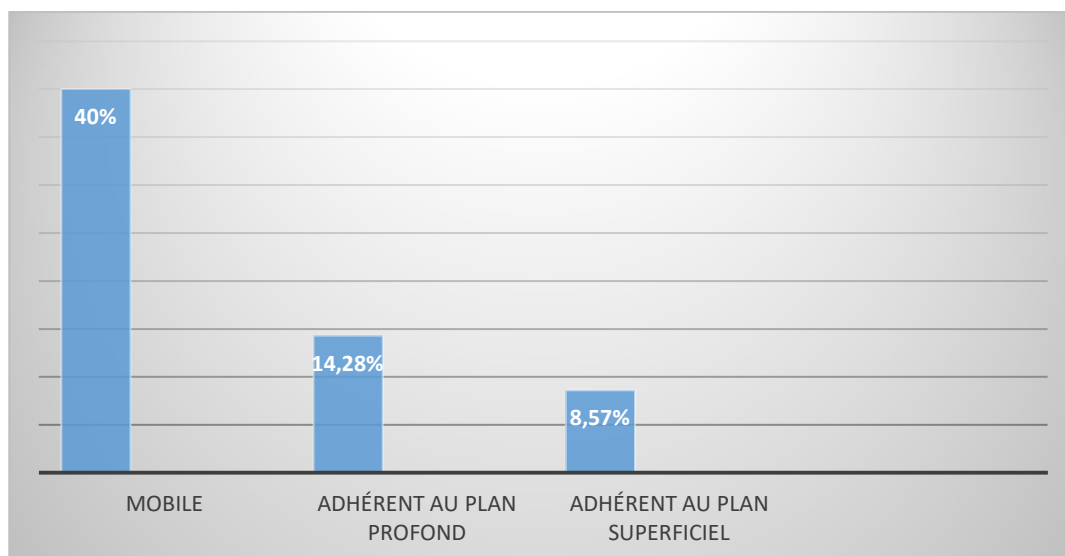


Figure 10 : Répartition des adénopathies axillaires en fonction de leur mobilité.

Elles étaient de consistances fermes et homolatérales chez les 24 patientes concernées. Leur nombre variait de 01 à 04 chez 18 patientes (51,42%), de 05 à 08 chez 04 patientes (11.43%) et un comblement axillaire chez 02 autres.

III. Données des examens paracliniques :

Toutes les patientes de notre série avaient bénéficié d'une documentation paraclinique qui a posé le diagnostic, avant d'être adressées à notre service pour complément thérapeutique.

1. La mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie dans leurs services de référence, qui a révélé une opacité stellaire mal limitée hautement suspecte de malignité chez 60% des patientes, une désorganisation architecturale chez 32% des patientes et une opacité bien limitée chez 8% des patientes. Les microcalcifications n'ont été présentées que dans 20% des cas.

Tableau VIII: Les résultats de lamammographie

Aspect mammographie	Nombre de cas	%
Opacité stellaire	21	60
Microcalcifications	7	20
Opacité bien limitée	2	8
Épaississement cutanée	13	37
Rétraction cutanée	12	36
Désorganisation architecturale	11	32

La taille moyenne de l'opacité à la mammographie était de 6,55 cm avec des extrêmes allant de 5 à 14 cm.

Dans notre série les tumeurs étaient classées ACR 4 et 5.

2. L'échographie mammaire :

Le complément échographique a été réalisé chez 7 malades soit 28% des cas et il a objectivé des images suspectes de malignité (image hyperéchogène hétérogène, hyperéchogène avec atténuation postérieure) dans 57,14% des cas.

3. Diagnostic positif :

Le diagnostic positif est basé sur l'examen histologique et cytologique d'un prélèvement tumoral et qui a été fait dans le service de référence avant l'envoi de la patiente.

3.1. La micro biopsie :

La micro biopsie au trucut a été réalisée chez 15 patientes, soit 42.85% des cas, au service de gynécologique obstétrique.

3.2. La biopsie chirurgicale :

La biopsie chirurgicale a été réalisée chez 16 patientes, soit 44.71% des cas, puis les patientes ont été adressées dans notre service pour complément de prise en charge.

Les tumeurs évoluées du sein

3.3. La cytoponction :

Seulement 4 de nos patientes qui ont bénéficié de cette technique. Et elle a été réalisée dans des hopitaux privés.

Tableau IX : Nature du prélèvement anatomopathologiste

Moyens	Nombre de cas	%
Microbiopsie	15	42.85
Biopsie chirurgicale	16	45.71
Cytoponction	04	11.44
Total	35	100

IV. Etude anatomopathologique :

1. Type histologique :

L'étude histologique a montré la prédominance du carcinome canalaire infiltrant dans 80% des cas.

11.42% des cas étaient un carcinome lobulaire infiltrant.

8.58% présentés par les autres types histologiques, dont 1 cas de tumeur phyllodes (2.86%) et 2 cas de carcinome infiltrant non spécifique (5.72%).

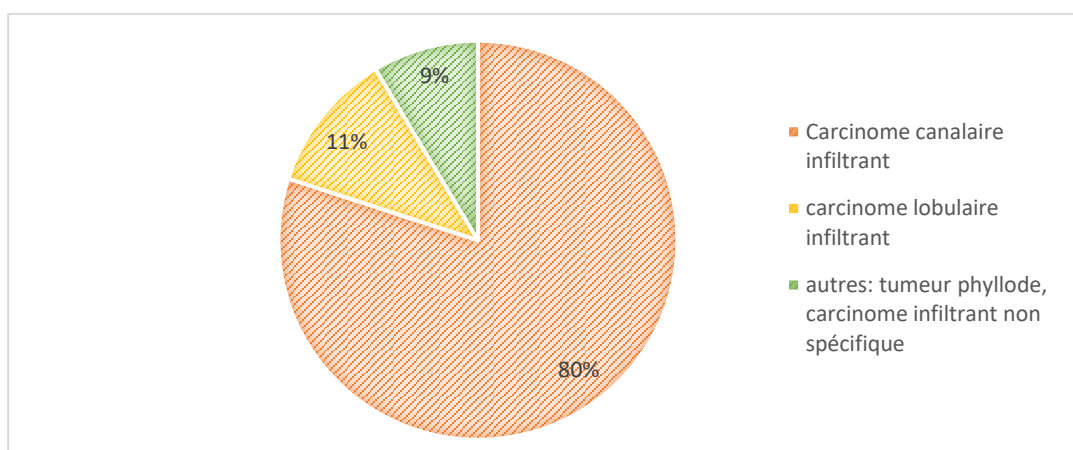


Figure 11 : Types histologiques

2. La taille tumorale histologique :

La taille tumorale histologique moyenne était de 6,3 cm avec des extrêmes allant de 5 à 18 cm. En classant les tumeurs en fonction de la taille tumorale, 10 patientes avaient des tumeurs entre 5 et 8 cm, 19 entre 8 et 12 cm et 6 patientes supérieures à 12 cm.

Tableau X : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale histologique

Taille tumorale	Effectifs	%
>5cm et <8cm	10	28.57
8-12cm	19	54.28
>12cm	06	17.15

3. Grade histopronosique SBR :

L'étude anatomopathologique a rapporté le grade histopronostique (SBR) dans 92% (carcinome canalaire et lobulaire), les grades II et III ont représenté 95,65%.



Figure 12 : Répartition des patientes selon le grade SBR

4. Récepteurs hormonaux :

La recherche des récepteurs hormonaux a été effectuée chez toutes les patientes.

Les récepteurs hormonaux ont été positifs dans 80% des cas.

Tableau XI : Les récepteurs hormonaux

Récepteurs hormonaux	Effectif	%
Positif	28	80
Négatif	07	20

5. L'état ganglionnaire histologique :

Le nombre de ganglions prélevés était déterminé chez 28 patientes ayant bénéficiées d'un curage ganglionnaire axillaire, soit 80 % des cas. Le nombre moyen prélevé était de 14 ganglions avec des extrêmes allant de 13 à 20.

Le nombre moyen de ganglions envahis était de 4,3 avec des extrêmes allant de 2 à 6, la médiane était de 5.

L'envahissement ganglionnaire a été analysé histologiquement et a été retrouvé chez 70%

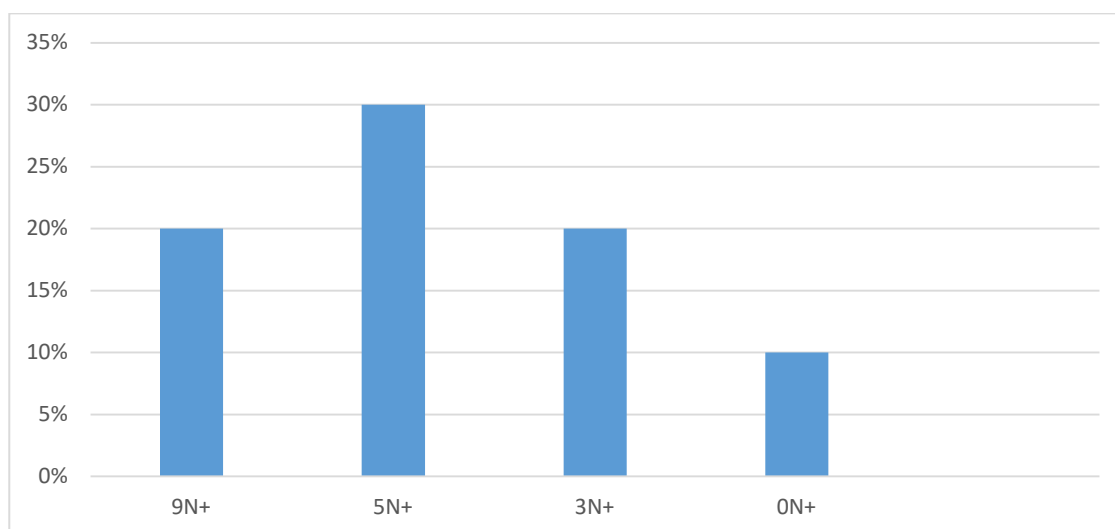


Figure 13 : Répartition en fonction du nombre des ganglions envahis histologique

Les tumeurs évoluées du sein

La répartition des cas selon la classification histopathologique pTNM est représentée par le tableau ci-dessous.

pN0 : absence d'envahissement ganglionnaire.

pN1 : métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions.

pN2 : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions.

pN3 : métastase ganglionnaire axillaire dans au moins 10 ganglions.

Tableau XII: Répartition des cas selon le stade pN de la classification pTNM :

Stade pN	Effectif	%
pN0	3	10.71
pN1	7	20
pN2	11	29.29
pN3	7	20
Total	28	80

6. Les embolies vasculaires néoplasiques :

La recherche d'embolies vasculaires été recherché dans 20 comptes rendus anatomopathologiques dont 08 cas se sont avérés positives.

Chez les 15 autres patientes, ça n'a pas été recherché.

Tableau XIII : Résultats de la recherche des embolies vasculaires

Embolies vasculaires	Effectif	%
Positif	08	22.85
Négatif	12	34.29

7. Eude de l'oncogène HER2/neu :

L'étude de l'oncogène HER2/neu a été effectuée seulement chez 8 patientes, soit 22.85% des cas, il a été positif chez 5 patientes :

Tableau XIV : l'étude de l'oncogène HER2/neu

Etude de l'oncogène	Nombre de cas	%
Fait	08	22.85
Non fait	27	77.15
Positif	05	71.42
Négatif	02	28.58

V. Bilan d'extension :

1. Radiographie thoracique :

La radiographie du thorax a été pratiquée chez 32 patientes. Elle était normale chez 28 d'entre elles et montrant des métastases pulmonaires chez 4 patientes.

Tableau XV : Répartition des cas selon les résultats de la radiographie thoracique

Radiographie thoracique	Effectif	%
Non faite	03	8.57
Normale	28	80
Métastatique	04	11.43

2. L'échographie abdominale :

L'échographie abdominale était pratiquée chez 29 patientes. Elle était normale dans 21 cas, tandis qu'elle a révélée des métastases viscérales chez 8 patientes.

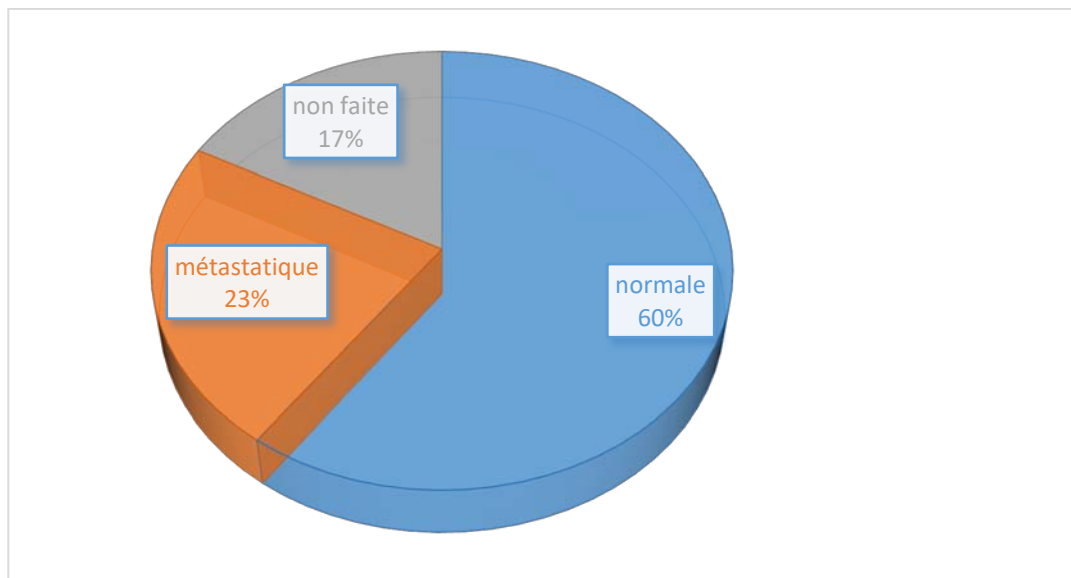


Figure 14 : Résultats de l'échographie abdominale chez nos patientes

3. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été effectuée chez 15 patientes.

Elle a permis de montrer des foyers d'hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 6 patientes soit 17.14% de la totalité des patientes (chez 2 patientes les foyers ont été localisé au niveau fémorale, et les 4 restantes au niveau costale)

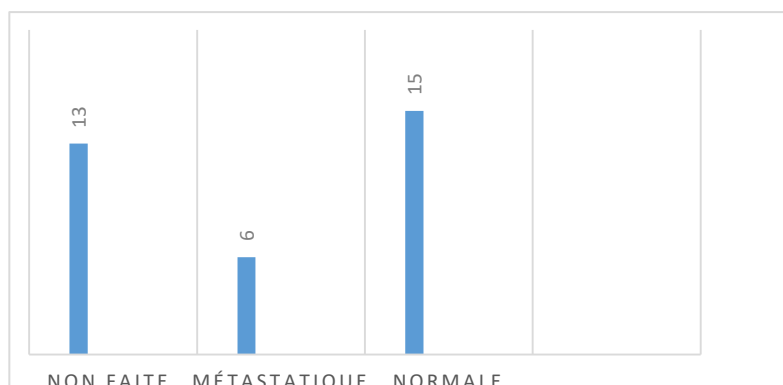


Figure 15 : Répartition des résultats de la scintigraphie chez nos patientes

4. TDM thoraco-abdominale :

Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié d'un scanner à visée diagnostique, par ailleurs une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez les patientes avec images suspectes à la radiographie thoracique et ou à l'échographie abdominale. Elle a montré des métastases pulmonaires chez 4 patientes et des métastases hépatiques chez 8 patientes.

5. Métastases :

Au terme de l'examen clinique et paraclinique, la recherche des métastases chez nos patientes, 51.43% étaient porteuses de métastases à distance M1 (18 patientes) ; 34.28% avaient pas de métastases ; et le reste des patientes avec un statut métastatique non défini.

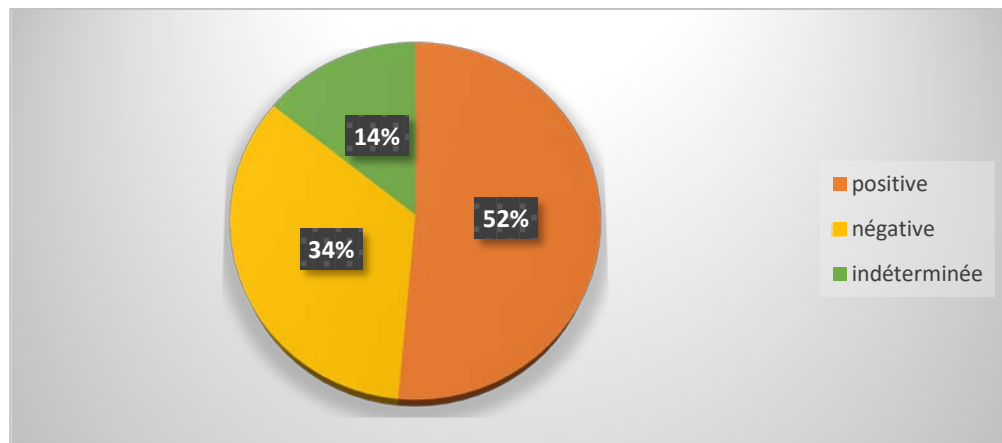


Figure 16 : recherche des métastases.

VI. Classification TNM :

1. Tumeur T :

Notre étude n'inclut que les tumeurs évoluées et sont donc toutes classées T4.

Les tumeurs évoluées du sein



Figure 17 : Répartition des patientes selon le T de la classification tumorale :

2. Adénopathies N :

L'étude de l'atteinte ganglionnaire a été étudiée chez 80% des patientes, et chez 20% l'appréciation de l'état ganglionnaire était impossible.

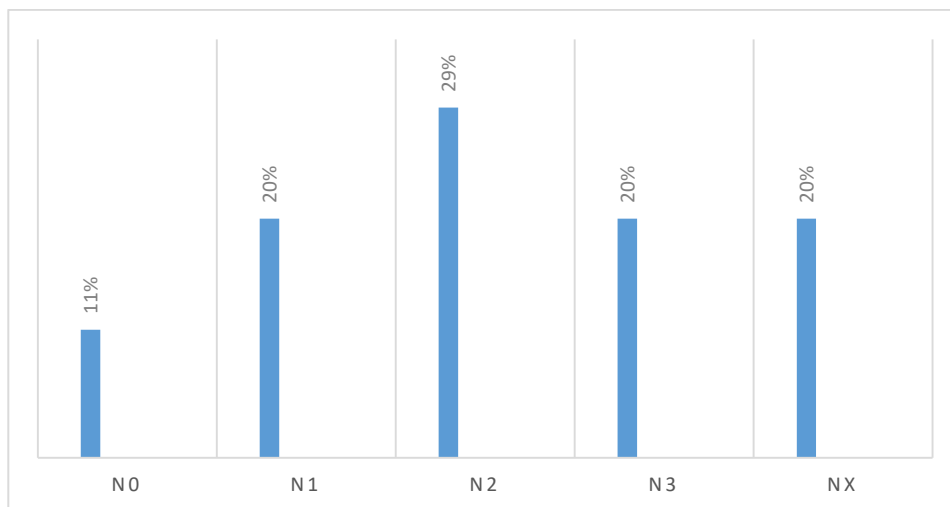


Figure 18 : Répartition des patientes selon la classification N de la TNM

3. Métastases :

Sur l'ensemble des patientes, 51.43 % présentaient des métastases à distance.

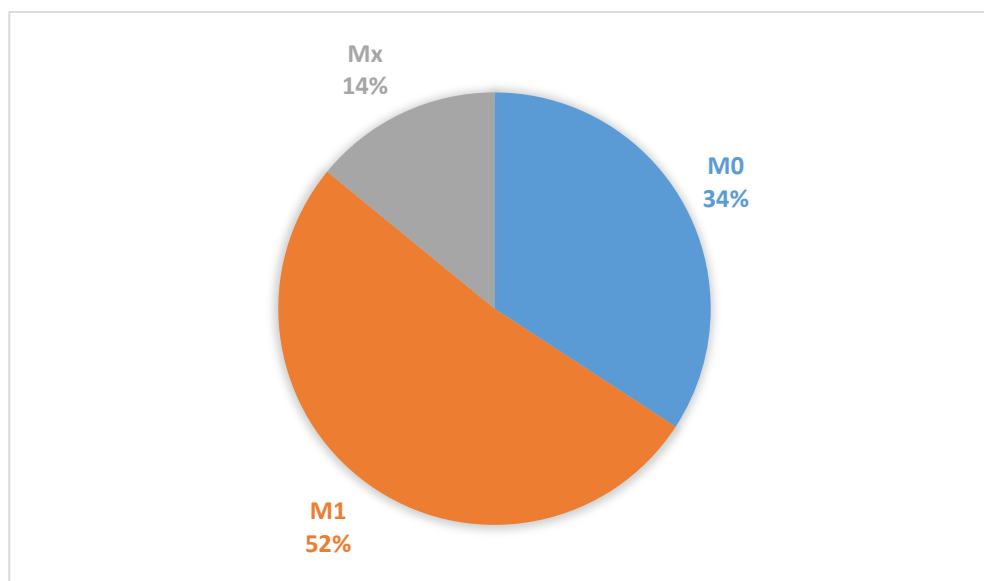


Figure 19 : Répartition des patientes selon la classification M de la TNM

VII. Prise en charge thérapeutique :

1. La chimiothérapie néo-adjuvante :

1.1. Type de chimiothérapie (Protocol) :

Trente patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante.

1.2. Nombre de cures :

Le protocole de chimiothérapie a été administré toutes les 3 semaines, les malades ont bénéficié de 4 cures de chimiothérapie en moyenne avec des extrêmes de 3 et 6 cures.

Tableau XVI : Répartition des cas en fonction du nombre de cures

Nombre de cure	Nombre de patient	Pourcentage
3	3	8.57
4	13	37.13
5	7	20
6	7	20

1.3. Réponse à la chimiothérapie :

Dans les dossiers des patientes référées, nous avons trouvé leur réponse à la chimiothérapie qui est résumée par le tableau ci-dessous :

Tableau XVII: Type de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante dans notre série

Réponse clinique	Effectif	%
Stabilisation	4	11.44
Partielle	29	82.85
Progression tumorale	2	5.71

2. Chirurgie :

Dans notre série, la totalité des patientes ont bénéficiées d'un traitement chirurgical radical. Il s'agissait d'une chirurgie avant chimiothérapie chez 5 patientes, une chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante chez 30.

Tableau XVIII: Répartition des cas en fonction du traitement chirurgical

Traitement initial	Nombre de cas	%
Avant chimiothérapie	05	5.71
Après chimiothérapie	30	94.29
Total	35	100

2.1. Chirurgie d'exérèse de la tumeur :

Elle a consisté en une exérèse large emportant la plaque aréolomammelonnaire, respectant des marges d'au moins 2 cm de la tumeur en périphérie et emportant toute la glande.

Les limites en profondeur sont rapportées dans le tableau suivant :

Tableau XIX : Répartition des patientes en fonction de la limite profonde d'exérèse

Limite en profondeur	Nombre de cas	Pourcentage
Respectant le grand pectoral	20	57.14
Emportant le grand pectoral (au contact des côtes)	13	37.14
Tumorale (chirurgie de propreté)	02	5.72

Les tumeurs évoluées du sein

La taille de la perte de substance résultant de l'exérèse est rapportée dans le tableau suivant : (elle n'a pas été notée dans tous les comptes rendus opératoires)

Tableau XX : Diamètre de la perte de substance

Diamètre de perte de substance	Nombre de patiente
6 à 8 cm	10
10 à 14cm	06
>20cm	05

22 patientes présentaient des pertes de substances auto-fermantes, et 13 patientes ont nécessité l'utilisation de couverture par différents procédés de chirurgie plastique.

2.2. Chirurgie ganglionnaire :

28 patientes ont bénéficié d'un curage ganglionnaire du premier et deuxième étage de berg, et 07 patientes n'ont pas bénéficié du curage.

2.3. Moment de la couverture :

Chez 8 patientes la couverture des pertes de substances était immédiate au même temps opératoire que la mammectomie, contre 5 patientes où elle a été différée (secondaire) pour un à deux mois après récupération des résultats anatomopathologiques.

2.4. Moyen de couverture :

Les moyens de couverture utilisés chez nos patientes sont cités dans le tableau suivant :

Tableau XXI : Moyens de reconstruction utilisé :

Moyens de reconstruction	Nombre de patientes
Lambeau du grand dorsal	5
Lambeau d'avancement abdominal	4
Grefte cutanée (après temps de bourgenement)	4

2.5. Suites opératoires :

Toutes les patientes de notre série ont bénéficié des soins post-opératoires suivant :

- ♣ Antalgiques
- ♣ Antibiotique prophylactique.
- ♣ Levé précoce et HBPM.
- ♣ Changement régulier de pansement (1j/2).
- ♣ Ablation des drains si ça ramène plus et des files à J10.

Les suites opératoires étaient suivantes :

- ♣ Simple chez 12 patientes
- ♣ Un lâchage de sutures chez 5 patientes,
- ♣ Infection locale chez 3 patientes,
- ♣ 2 cas de nécrose partielle du lambeau du grand dorsal,
- ♣ Un oedème du membre supérieur a été observé chez 8 patientes,
- ♣ Lymphocèle chez 4.
- ♣ Et lyse de greffe chez une patiente.

Au niveau du site du donneur de lambeau, les complications étaient :

- ♣ Asymétrie par rapport au côté opposé chez presque la totalité des patientes avec lambeau.
- ♣ Retentissement fonctionnel à la suite du levé du lambeau musculaire.

3. Traitement adjuvant :

3.1. Radiothérapie :

15 patientes de notre série ont reçue une radiothérapie adjuvante, soit 42.85%.

3.2. Hormonothérapie :

Les 28 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, avaient des rendez-vous

Les tumeurs évoluées du sein

post-opératoires dans leurs services de référence pour complément de prise en charge.

3.3. Chimiothérapie :

Les patientes n'ayant pas reçu les 6 cures complètes de chimiothérapie néo-adjuvante soit 23 patientes et les 5 patientes qui ont eu la chirurgie avant la chimiothérapie, ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, la tolérance des patientes.

3.4. Thérapie ciblée :

Les 05 patientes ayant le récepteur HER2 positif ont été adressées pour éventuelle thérapie ciblée : Herceptine pour 18 cures.

4. Récapitulatif du protocole suivi pour nos patientes :

Le protocole suivi dans la prise en charge des tumeurs évoluées du sein est le suivant :

4.1. Chimiothérapie néo-adjuvante sous forme de :

- 3cures de FEC 100 (5 fluorouracile, epirubicine, cyclophosphamide) : une cure chaque 3 semaine.
- 3 cures de docetaxel : une cure chaque 3 semaine.
- +/- Herceptine en 18 cycles si récepteur HER2 positif.

Après les 6 cures de chimiothérapie, on évalue si la patiente est opérable pour l'adresser pour complément de prise en charge chirurgicale, si non on rajoute des cures jusqu'à obtention de réponse optimale.

4.2. Chirurgie.

4.3. Traitement adjuvant :

Le traitement adjuvant dans les tumeurs évoluées du sein est prescrit au cas par cas :

- Radiothérapie adjuvante : si la tumeur était située dans la partie interne du sein, atteint la partie profonde du fascia pre pectoral, ou envahissement ganglionnaire important.

Les tumeurs évoluées du sein

- Hormonothérapie : systématiquement prescrite pour les tumeurs exprimant une positivité significative pour au moins l'un des récepteurs hormonaux.
- Thérapie ciblée : si tumeur exprime le récepteur HER2

Dans notre série, les traitements délivrés à nos patientes étaient comme suite :

Tableau XXXII : Résumé des traitements délivrés à nos patientes :

Nature du traitement délivré	Nombre	Pourcentage (n=35)
Chirurgie avant chimiothérapie	5	5.71
Chirurgie post chimiothérapie	30	94.29
Chimiothérapie néo-adjuvante	30	94.29
Chimiothérapie néo- adj et adjuvante	23	65.71
Chimiothérapie adjuvante	28	80
Radiothérapie	15	42.85
Hormonothérapie	28	80
Thérapie ciblée	5	14.28

VIII. Evolution :

Les patientes ont été suivies avec un recul moyen de 14mois (extrême 8–20mois).

Le rythme de surveillance est tous les 3 à 6 mois pendant les 3 premières années, tous les 6mois à 1 an au cours des 4èmes et 5èmes années, et puis annuellement.

Dans notre travail, les facteurs pronostiques ayant influencé la survie de nos malades étaient : le stade clinique avancé, la taille tumorale, le type histologique, l'invasivité ganglionnaire clinique et histologique, le grade SBR élevé, la présence d'embolies vasculaires et l'existence de métastases.

15 patientes étaient en rémission survie sans récurrence ni métastase sur recul de l'étude, tandis que 10 patientes soit 14.28% ont eu une rechute de leur maladie sous forme d'une

Les tumeurs évoluées du sein

reprise évolutive chez 03 patientes (quelques mois après fin du traitement néo-adjuvant, absence de documents) réadressées au service d'oncologie puis perdues de vue, et une évolution métastatique chez 07 dont une est décédée au cours de l'étude.

Alors que les 10 patientes restantes sont perdues de vue.

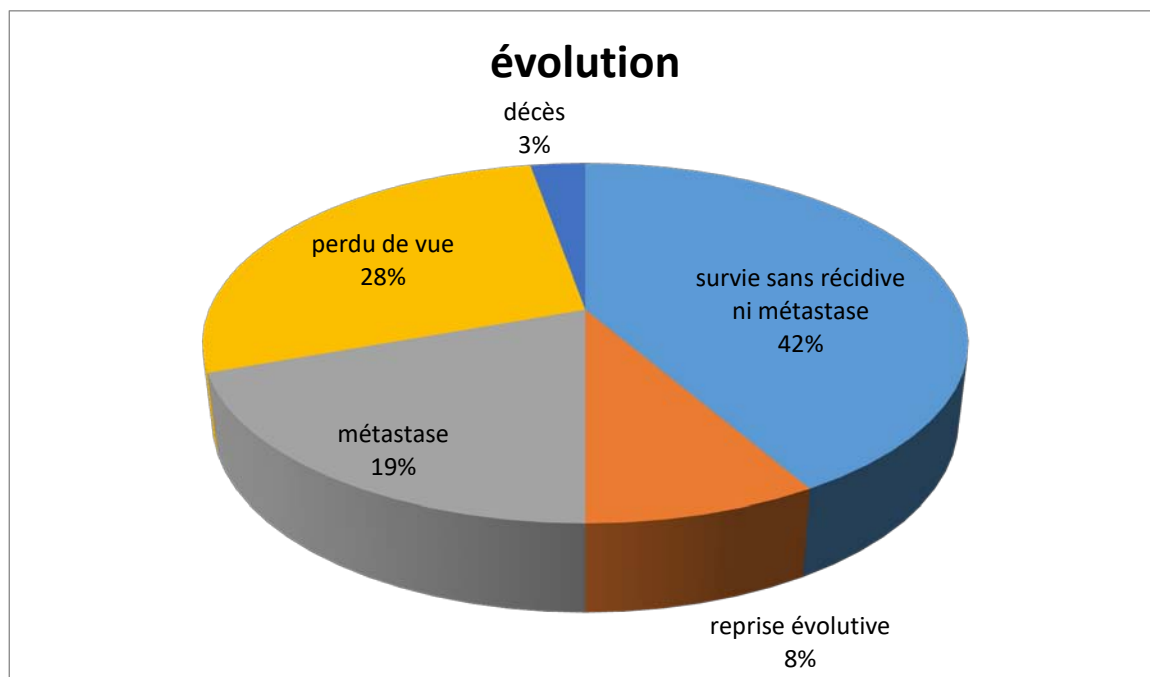


Figure 20 : Résumé de l'évolution de la maladie chez nos patientes

Tableau XXIII : Récapitulatif de l'évolution en fonction des caractéristiques cliniques et histologiques :

		Taille	Type histologique	Grade SBR	Etat ganglionnaire histologique	métastases
Décès		7	CCI	III	N2	M1
Reprise évolutive	Patiente 1	20	CCI	III	N2	M1
	Patiente 2	11	CCI	III	N2	M1
	Patiente 3	7	CCI	II	N1	Mx
Survie sans récidence ni métastases	Patiente 1	16	CCI	III	N3	M0
	Patiente 2	7	CLI	III	N0	M1
	Patiente 3	8	Carcinome infiltrant non spécifique	II	Non fait	Mx
	Patiente 4	12	CCI	III	N3	M1
	Patiente 5	9	CLI	III	N3	M1
	Patiente 6	8	CLI	II	N3	M0
	Patiente 7	7	CCI	-	N2	M0
	Patiente 8	30	CCI	III	N3	M0
	Patiente 9	10	CCI	II	N3	M1
	Patiente 10	11	CLI	II	N2	M1
	Patiente 11	9	CCI	III	N0	M0
	Patiente 12	11	CCI	-	N2	M0
	Patiente 13	6	CCI	II	Non fait	Mx
	Patiente 14	9.5	CCI	II	N3	M1
	Patiente 15	9	CCI	III	N2	M0

IX. Casuistique(observations illustrées de certains cas de notre série) :

▪ **Patiente n°1 :**

Agée de 46ans, originaire et résidente à Marrakech, d'un niveau socioéconomique moyen.
Et suivie pour maladie de Biermer.

La patiente s'est présentée pour un cancer du sein gauche, traité d'abord par chimiothérapie néo-adjuvante (6 cures) et adressée au service pour complément de prise en charge.

Et chez qui l'examen clinique gynécologique des 2 seins a montré :

A l'inspection : au niveau du sein gauche, une lésion ulcéro- bourgeonnante infectée, occupant les 2 quadrants supéro externe et inféro- externe. Avec une rougeur péri-lésionnelle.

A la palpation : au niveau du sein gauche, on note la présence d'un nodule de 11 cm x 6cm x 5cm, dure, fixe au plan profond,

L'examen du sein droit était normal.

L'examen clinique des aires ganglionnaire était négatif :



Figure01 :Aspect clinique initial de la tumeur

Les tumeurs évoluées du sein

La mammographie : pas de document.

Le bilan radiologique d'extension était négatif.

La prise en charge chirurgicale était une mastectomie du sein gauche avec curage axillaire homolatéral, et la patiente a bénéficié en même temps d'une couverture par le grand dorsal.



Figure 02 : Tracé préopératoire



Figure 03 : Mastectomie gauche et recouvrement par le grand dorsal.



Figure 04 : Aspect post-opératoire immédiat

Les tumeurs évoluées du sein

- **Patiente n°2 :**

Agée de 38ans, originaire est résidente à Safi, de bas niveau socio-économique, et sans antécédents particuliers.

Le début de la maladie était par l'apparition d'un nodule au niveau du sein gauche qui s'est évolué progressivement sur une durée d'un an pour aboutir à un aspect inflammatoire. La patiente a bénéficié d'une biopsie qui a montré le caractère malin de la lésion « carcinome canalaire infiltrant » et de 8 cures de chimiothérapie néoadjuvante en oncologie du CHU med VI ; adressée à notre service pour complément chirurgical.

L'examen clinique du sein gauche révèle une lésion tumorale ulcéro- bourgeonnante infectée, légèrement saignante, infiltrant, fixe par rapport au plan profond, et située à cheval entre le QSE et QSI. L'examen de l'autre sein était normal.

Les aires ganglionnaires étaient libres.



Figure 01 : Aspect clinique initial de la tumeur.

Les tumeurs évoluées du sein

La mammographie a révélé une opacité entre les 2 quadrants supéro-interne et supéro-externe du sein gauche, de 5cm x 5cm x 3cm, d'une forme spéculée et à contours désorganisés. Avec des microcalcifications en amas autour de la lésion. Classée ACR5

Le complément chirurgical était une mastectomie du sein gauche avec curage axillaire et reconstruction mammaire par le lambeau du grand dorsal gauche :



Figure 02 : Dessin pré opératoire



Figure 03 : Levée du lambeau du grand dorsal et reconstruction



Figure 04 : Image du post opératoire immédiat



Figure 05 : Aspect à J17 post opératoire.

Les tumeurs évoluées du sein

▪ **Patiente n°3 :**

Agée de 42ans, originaire et résidente à HAHA, mariée et mère de 3enfants, de bas niveau socio-économique et sans antécédent particulier.

Le début de sa maladie remonte à 3ans par l'apparition d'un nodule du sein gauche augmentant de taille progressivement, la patiente n'a jamais consulté auparavant vu le manque de moyens. Elle a bénéficié dernièrement d'une biopsie révélant un carcinome galactoforique infiltrant, et d'une mammographie (pas de document) objectivant une tumeur classée ACR5.

A l'examen clinique du sein gauche on note une masse volumineuse de la région mammaire, bourgeonnante et ulcérée par endroit, grossièrement sphérique d'un diamètre de 20 cm ; avec issu de sérosité et circulation collatérale. Et avec des multiples nodules cutanés de 0.5cm erythémateux autour de la masse.



Figure 01 : Aspect clinique initial.

L'examen de la région axillaire gauche trouve deux adénopathies gauches de 2 cm douloureuses et mobile à la palpation, ; le sein droit est normal.



Figure 02 : Aspect clinique de la lésion (02)

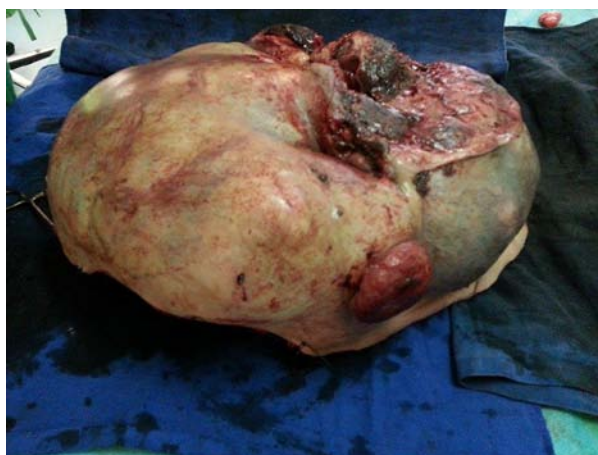


Figure 03 : Images de mastectomie du sein gauche :



Figure 04 : Image du post opératoire immédiat, après réalisation de sutures de bourses autour de la perte de substance.



Figure 05 : Image du J3 post-opératoire (le 1ere pansement), aspect en bourgeonnement en attente d'une greffe cutané.

Les tumeurs évoluées du sein

- **Patiente n°4 :**

Agée de 28 ans, originaire et résidente à Chichaoua, ayant subi une cholécystectomie il y a 3ans.

Elle s'est présentée au service de gynécologie pour sein inflammatoire avec un nodule du QIE du sein gauche, ou elle a bénéficié d'une biopsie montrant le caractère malin du nodule à type de carcinome canalaire infiltrant.

Adressée au service d'oncologie pour recevoir 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante. Puis à notre formation pour prise en charge chirurgicale.

A l'examen clinique du sein gauche, on note un sein inflammatoire faite d'une rougeur diffuse, et augmenté de volume, cicatrice d'ancienne blessure, et à la palpation on trouve un nodule ferme au niveau QIE d'une taille de 7cm x 5cm x 3.5cm, fixe à la peau et mobile par rapport au plan profond.

L'examen de l'autre sein était normal, et les aires ganglionnaires étaient libres.



Figure 01 : Aspect clinique.

Le bilan d'extension chez cette patiente était positif, révélant à l'échographie une lésion du segment VI hépatique d'allure secondaire, et des lésions osseuses sternales et vertébrales d'allure aussi secondaire.

La patiente a bénéficié dans le service d'une mastectomie du sein gauche avec un curage axillaie.

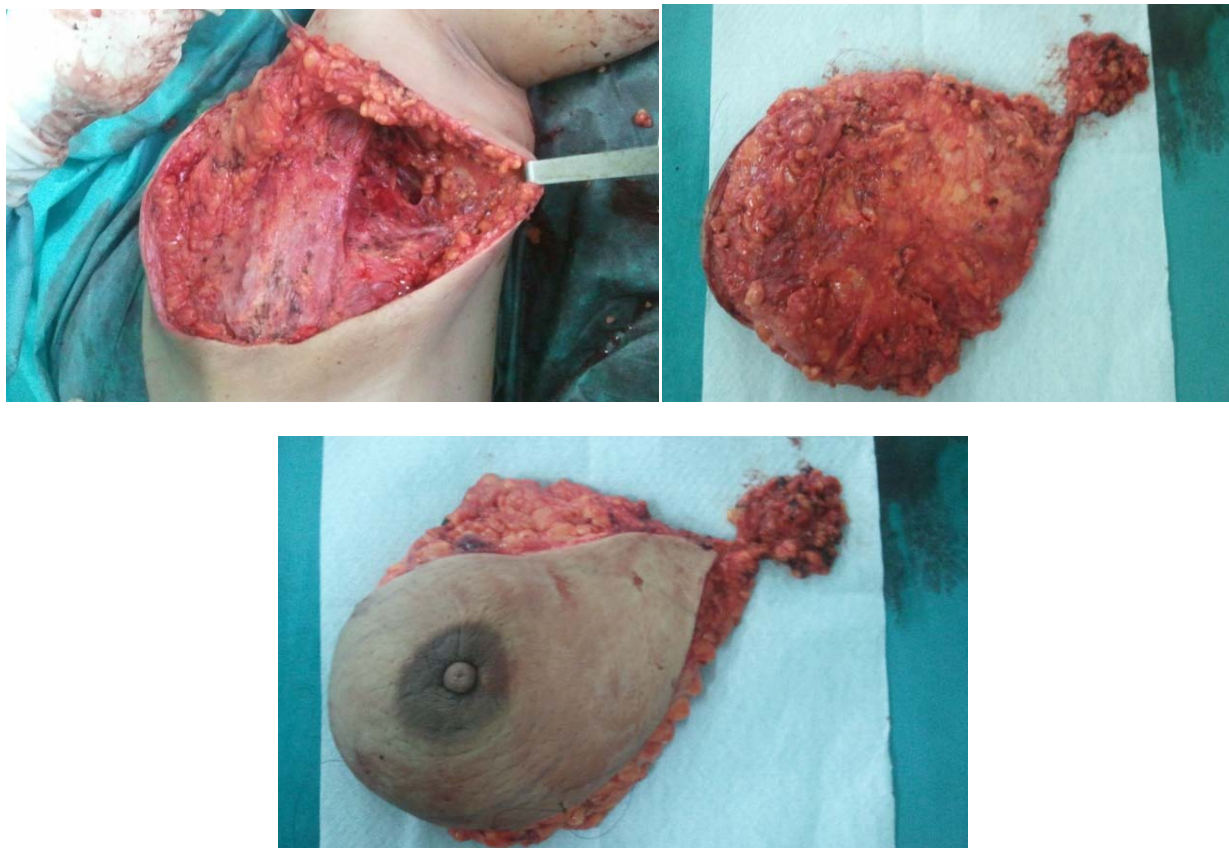


Figure 02 : Temps opératoire de mastectomie et de curage axillaire.



Figure 03 : Image du post opératoire immédiat.

Les tumeurs évoluées du sein

- **Patiente n°5 :**

Agée de 56 ans, originaire et résidente à Ourika, de bas niveau socio-économique, sans ATCDs particuliers.

Elle a été suivie au service d'oncologie pour un carcinome canalaire infiltrant du sein gauche très évolué, ou elle avait reçu 8 cures de chimiothérapie néoadjuvante.

Adressée ensuite au service pour complément de prise en charge chirurgicale.

A l'examen clinique, on note un sein gauche très volumineux de 30cm x 40cm x 34cm, et d'un aspect hétérogène fait de l'inflammation et des ulcérations. Le sein droit est d'aspect normal.

L'examen de la région axillaire gauche note une dizaine d'adénopathies de quelques centimètres, rénitentes, mobiles et indolores.

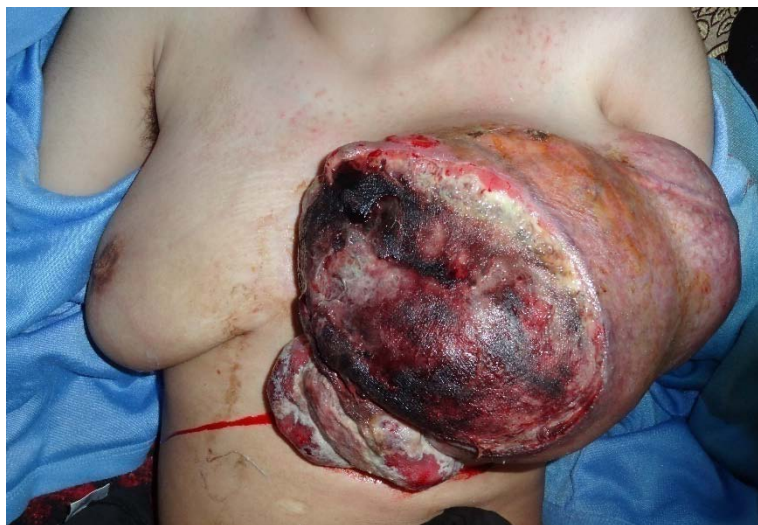


Figure 01 : Aspect clinique.

Le bilan d'extension était négatif.

La prise en charge chirurgicale était faite d'une mastectomie droite et d'un curage axillaire droit.



Figure 02 : Image de mastectomie



Figure 03 : Aspect post-opératoire.

Les tumeurs évoluées du sein

- **Patiente n°6 :**

Agée de 49ans, originaire et résidente à Ait baha, de bas niveau socio-économique, connue diabétique sous antidiabétique oraux.

Suivie au service de gynécologie pour sein inflammatoire, biopsie montrant un carcinome canalaire infiltrant du sein gauche. Par la suite, la patiente a bénéficié de 8 cures de chimiothérapie néo-adjuvante, adressée à notre service pour pater de propreté.

A l'examen clinique d'admission, le sein gauche est d'aspect inflammatoire, avec sclérose et rétraction péri- mammelonnaire et ombilication du mamelon. La palpation difficile et douloureuse a révélé un nodule rétro- mammelonnaire dur, de 8cm x 8cmx 6cm, fixe à la peau et mobile par rapport au plan profond. Le sein droit était normal à l'examen.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

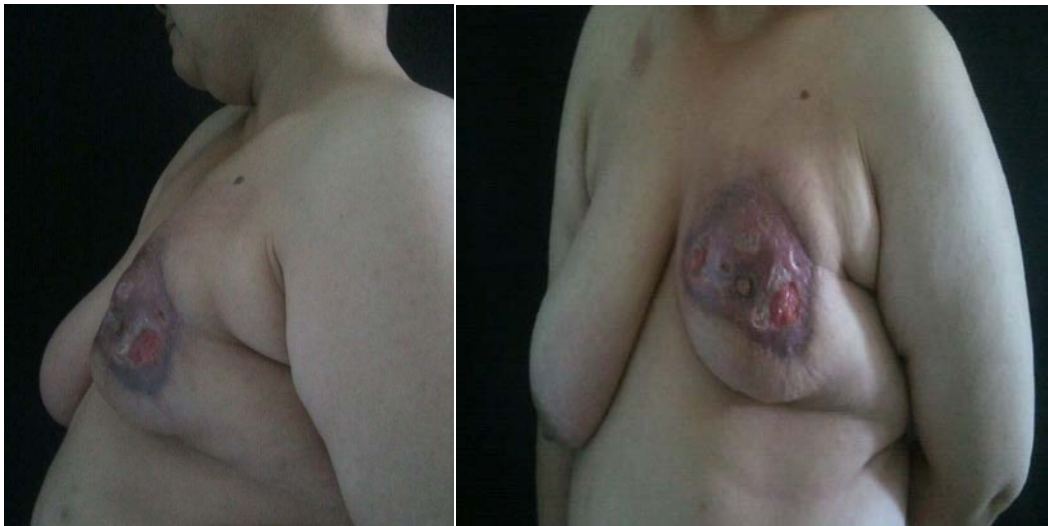


Figure 01 : Aspect clinique.

Le bilan d'extension était positif, révélant des localisations osseuses secondaires iliaques à la scintigraphie osseuse.

Avec par ailleurs une lésion hépatique d'allure secondaire sur la TDM thoraco-abdominale.

La prise en charge chirurgicale était une mastectomie avec un curage axillaire gauche.



Figure 02 :Tracé pré- opératoire.

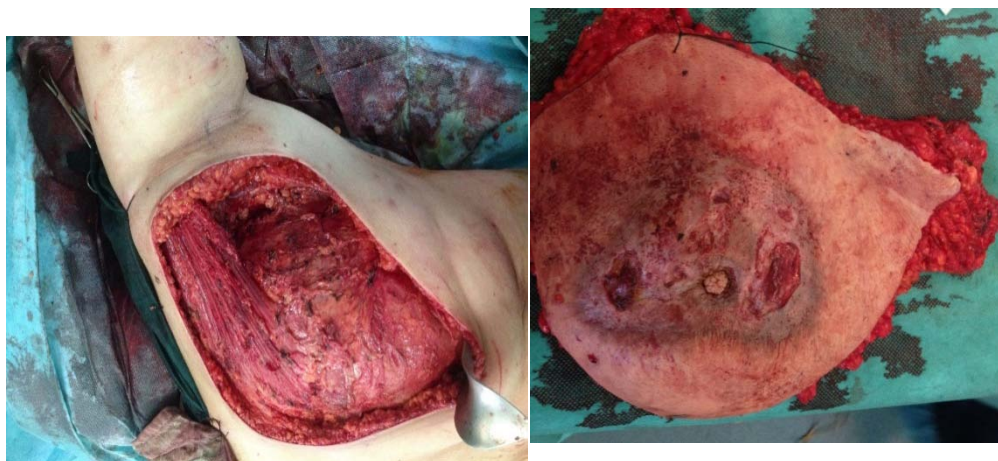


Figure 02 :Images de mastectomie du sein gauche.



Figure 03 : Photo du post opératoire immédiat.

Les tumeurs évoluées du sein

- **Patiente n° 7 :**

Agée de 64ans, originaire et résidente à Marrakech, nullipare et veuve, diabétique sous antidiabétique oraux, patiente déjà opérée pour cholécystectomie.

La patiente s'est présentée au service de gynécologie, après un an de l'installation progressive d'une masse dure douloureuse et inflammée du sein gauche.

Ayant reçue 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante, elle est adressée au service pour complément chirurgical.

A l'examen clinique d'admission, le sein gauche est volumineux, déformé, rouge, surinfecté ; on note la présence de 4 masses saillantes ulcéro-bourgeonnantes mobiles par rapport au plan profond et fixe à la peau, en regard du quadrant supéro-interne, le quadrant inféro latéral et rétro mamelonnaire. Le sein droit est d'aspect normal.

Les aires ganglionnaires sont libres.



Figure 01 :Aspect clinique.



Figure 02 : Tracé per-opérateur.



Figure 03 : Image de mastectomie



Figure 04 : Image du post- opératoire immédiat.

- **Patiente n°8 :**

Patiente âgée de 49ans, originaire et résidente à safi, mariée et mère de 4enfants, sans antécédants particuliers. Elle présente une tumeur du sein gauche évoluant depuis 1ans, faite d'une volumineuse masse de forme grossièrement arrondie et de contours irréguliers mesurant approximativement 8cmx6cmx5cm ; infiltrant la peau et d'aspect ulcéré. Avec un encombrement axillaire gauche par une masse de 12cmx9cmx10cm ulcéro bourgenante et infectée.

Le sein droit est d'apsect normal.



Figure 01 : Aspect de la tumeur avant la chimiothérapie.

La patiente a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante au nombre de 8 séances, après biopsie montrant qu'il s'agit d'un carcinome canalaire infiltrant.

Ensuite adressée à notre formation pour mastectomie gauche et curage axillaire.



Figure 02 : Aspect post chimiothérapie.



Figure 03 :Tracé per-opératoire.



Figure 04 : Image de mastectomie gauche avec curage axillaire.



Figure 05 : Image du post opératoire immédiat.

▪ **Patiente n°9 :**

Patiente âgée de 38ans, mère de 6 enfants, originaire et résidente de Tinghir, opérée à 3 reprises pour tumeur du sein droit. L'étude anatomopathologique a révélé qu'il s'agit d'une tumeur phyllode.

S'est présentée à notre formation pour récidence et envahissement de la paroi thoracique, afin d'une exérèse et couverture par un lambeau thoracique.



Figure 01 : Aspect clinique de la tumeur, images du pré-opératoire.



Figure 02 : Temps opératoire d'exérèse tumorale.



Figure 03 : Image du post-opératoire

Après bourgeonnement la patiente a bénéficié d'une greffe cutané.



**ANALYSE
& DISCUSSION**



I. Anatomie du sein :

1. Rappel embryologique

L'embryologie montre que le sein est une unité cutanée et glandulaire. A partir de la 4ème semaine, l'embryon mesure 8 mm. Il y a apparition de la crête mammaire qui est un épaissement bilatéral et linéaire de l'ectoderme depuis l'aisselle jusqu'à l'aîne. Deux bourgeons mammaires apparaissent le long de cette crête, ils sont symétriques et situés au niveau pectoral. A la 6ème semaine, la crête mammaire disparaît, les deux bourgeons mammaires persistent et forment l'aréole. Cette étape constitue la fin de la période embryonnaire. Au cours du 5ème mois, les bourgeons mammaires s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent en 15 à 20 prolongements cylindriques pleins, lesquels se dilatent à leur extrémité. Au 7ème mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores. Au 8ème mois, ces canaux s'ouvrent au niveau d'une dépression épithéliale située à l'emplacement du futur mamelon. En profondeur, les canaux se différencient en unités glandulaires. En fin de période foetale, le sein est représenté par un léger relief cutané où se situent les orifices des canaux galactophores. Une anomalie de développement peut survenir au cours de la période embryonnaire à type de sein ou de mamelon surnuméraire.

2. Anatomie chirurgicale du sein

2.1. Situation du sein [1-2-3-4]

La glande mammaire est située en avant du muscle grand pectoral. Sa base s'étend du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal, et transversalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure. Ces limites sont cependant variables d'un sujet à l'autre. Elle comporte à son sommet la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) composée de l'aréole et du mamelon (figure 20 et 21).

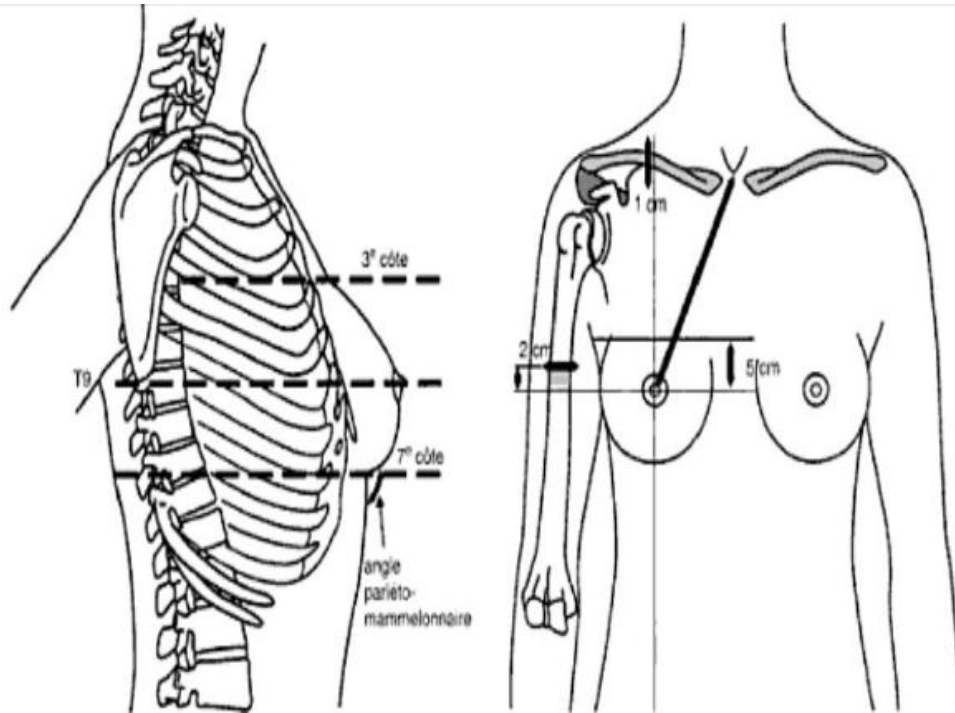


Figure 21 : Topographie et anatomie du sein [7]

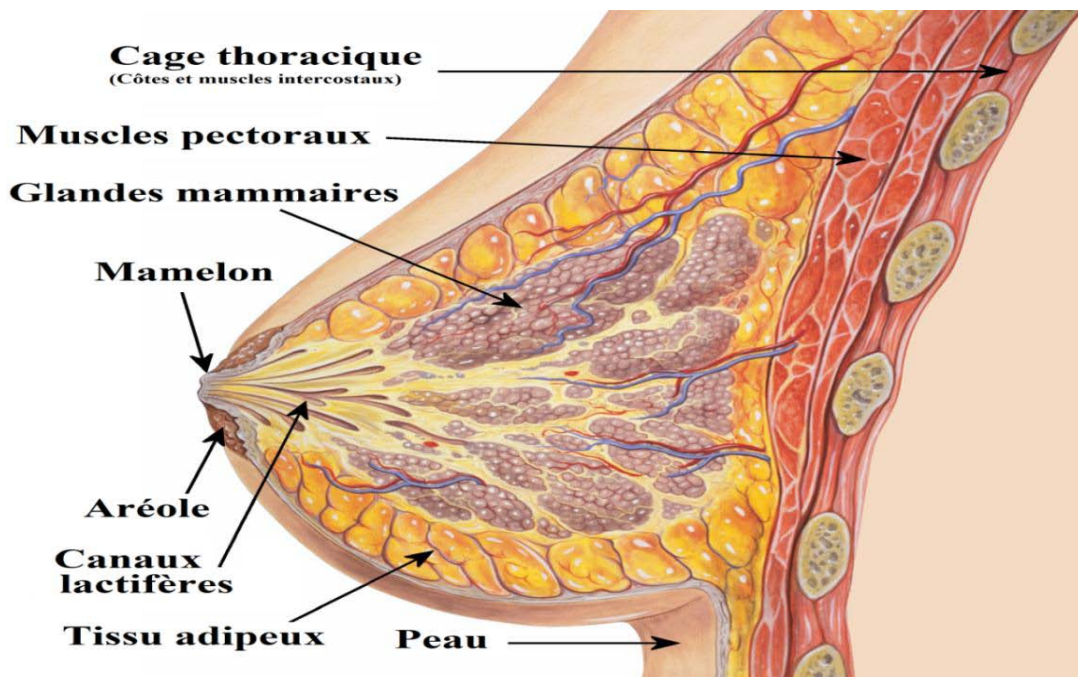


Figure 22 : Coupe sagittale du sein [8]

Les tumeurs évoluées du sein

La taille et la forme des seins dépendent de facteurs génétiques, raciaux et diététiques et évoluent au cours de la vie sexuelle. Insignifiants avant la puberté, les seins présentent chez la jeune fille une forme semi ovoïde. A l'âge adulte les seins acquièrent leur maturité, où leur forme est grossièrement hémisphérique à conique. Sous l'influence de son propre poids (dans la station debout) le sein tend à tomber légèrement et crée le sillon infra-mammaire.

Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins ont tendance à la ptose et ils deviennent plus flasques (plus ou moins pendants). Chez l'adulte en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11cm de hauteur sur 12 à 13cm de largeur. On note très souvent une asymétrie des deux seins.

2.2. Poids et consistance [9]

Pendant la grossesse, sous l'action des hormones, le sein peut doubler voire tripler son volume, et atteindre, au lieu de ses 150 à 400 g (le poids moyen étant de 200 g), jusqu'à 800 ou 900 g. La consistance est ferme, irrégulière chez la jeune fille nulligeste et varie avec les fluctuations hormonales. Sous l'influence des gestations et de l'âge, les seins deviennent mous et flasques.

2.3. Moyens de fixité [6-7-8-9]

Ils sont représentés par :

- Les crêtes de Duret qui amarrent la glande au tissu cellulaire sous cutané par l'intermédiaire de petits ligaments suspenseurs ou ligament de Cooper.
- La PAM au niveau de laquelle la glande adhère directement à la peau.
- Le ligament suspenseur du sein qui est constitué par le tissu cellulo-adipeux rétro-glandulaire, qui est plus un plan de glissement qu'un élément de fixité de la glande.
- Les pédicules vasculaires.

2.4. Configuration du sein

a. Configuration externe du sein [9]

Le sein est constitué de trois zones :

A/La zone périphérique : Elle se continue en dedans avec l'aréole. Sa coloration est identique à celle de la peau avec des veines sous cutanées qui sont particulièrement visibles au cours de la grossesse et la lactation (réseau des veines sous cutanées de HALLER).

B/La zone moyenne : Constitue l'aréole, circulaire de 35 à 50mm de diamètre, située dans la partie la plus proéminente du sein. Se distingue par une pigmentation différente de celle de la peau (rosée ou brunâtre). Son aspect est rendu granuleux par de volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGAGNI). Ces glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.

C/La zone centrale : Représentée par le mamelon qui forme au centre de l'aréole une grosse papille au sommet de laquelle s'abouchent 15 à 25 conduits lactifères drainant les 15 à 25 lobules glandulaires.

b. Configuration interne [8]

La glande mammaire se compose de plusieurs lobes indépendants (10 à 15) de forme pyramidale à base postérieure et à sommet mamelonnaire. Chaque lobe est drainé par un canal galactophore principal qui, après une dilatation appelée sinus lactifère, s'abouche dans le mamelon. Les canaux galactophores principaux se ramifient en canaux secondaires de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale ductolobulaire qui comporte le galactophore terminal extra et intra-lobulaire (drainant un lobule) constituée d'acini (appelés encore canalicules terminaux). Quels que soient leur calibre et leur localisation dans l'arbre galactophorique, les canaux ont une paroi constituée d'une double assise cellulaire bordée extérieurement par une membrane basale.

- Une couche interne faite de cellules épithéliales cylindriques.
- Une couche externe constituée de cellules myoépithéliales.

Les tumeurs évoluées du sein

La différenciation entre ces deux types cellulaires à une grande importance sur le plan histologique, puisque les lésions bénignes comprennent des anomalies touchant à la fois les cellules épithéliales et myoépithéliales, alors qu'on ne retrouve pratiquement pas de cellule myoépithéliale dans les lésions cancéreuses. Les acini sont disposés dans un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal. Le tissu conjonctif extra lobaire est dense et peu cellulaire et contient des amas de tissus adipeux (Figure 22 et 23). Le tissu conjonctif entourant les lobules et les lobes mammaires se prolonge, à la face antérieure de la glande, constituant les ligaments de Cooper qui sont attachés à la peau par les crêtes du Duret (figure 22 et 23). La répartition du tissu glandulaire n'est pas homogène dans tout le sein. Elle prédomine en rétro-aréolaire et dans le territoire supéro-externe. Les lobes mammaires correspondent à une division plus fonctionnelle qu'anatomique puisqu'il n'existe pas de plan de clivage franc entre les lobes, ni de vascularisation artério-veineuse ou lymphatique propre.

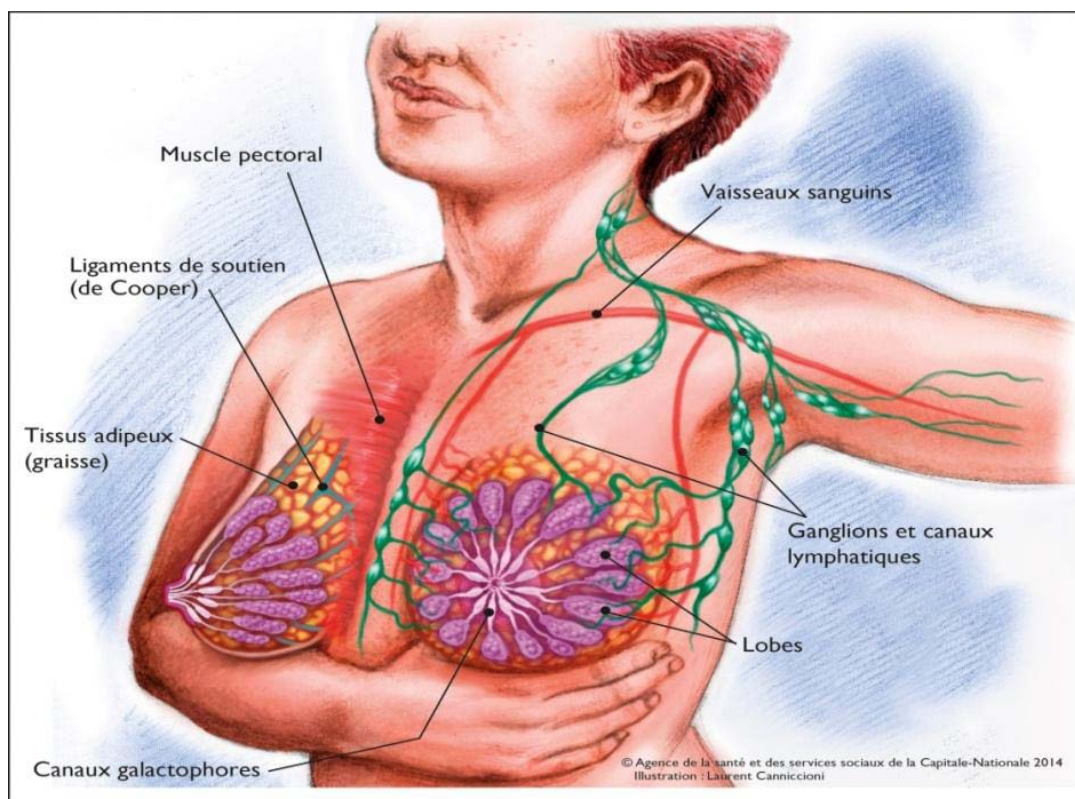


Figure 23 : Configuration interne du sein [11]

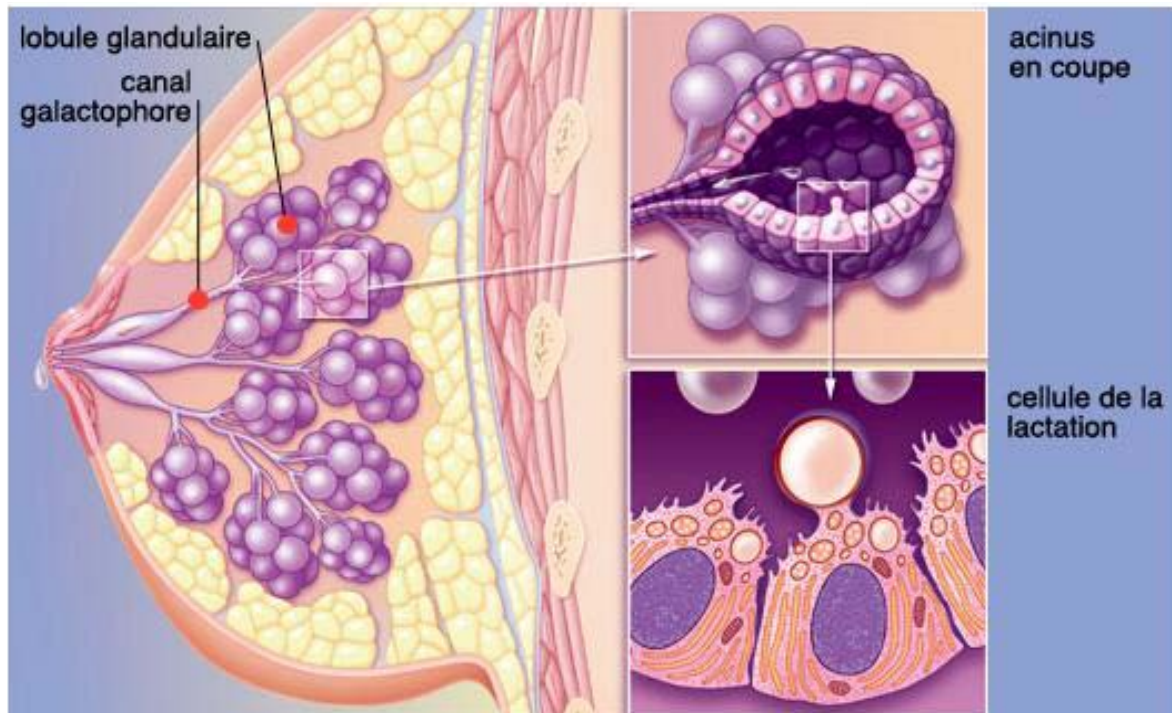


Figure 24 : Configuration interne du sein : aspect fonctionnel [11]

2.5. Vascularisation du sein

a. La vascularisation artérielle (Figure 24) [9]

La partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la mammaire, qui traversent les six premiers espaces intercostaux. Les parties externes et inférieures reçoivent leur sang de la mammaire externe, de la capsule inférieure de l'acromio-thoracique et de la thoracique supérieure. L'une d'entre elle est plus importante que les autres : c'est l'artère principale externe. La glande mammaire reçoit quelques rameaux des artères des intercostales. La plupart des artères abordent la glande mammaire surtout par sa face superficielle. Les artères retro glandulaires sont peu nombreuses.

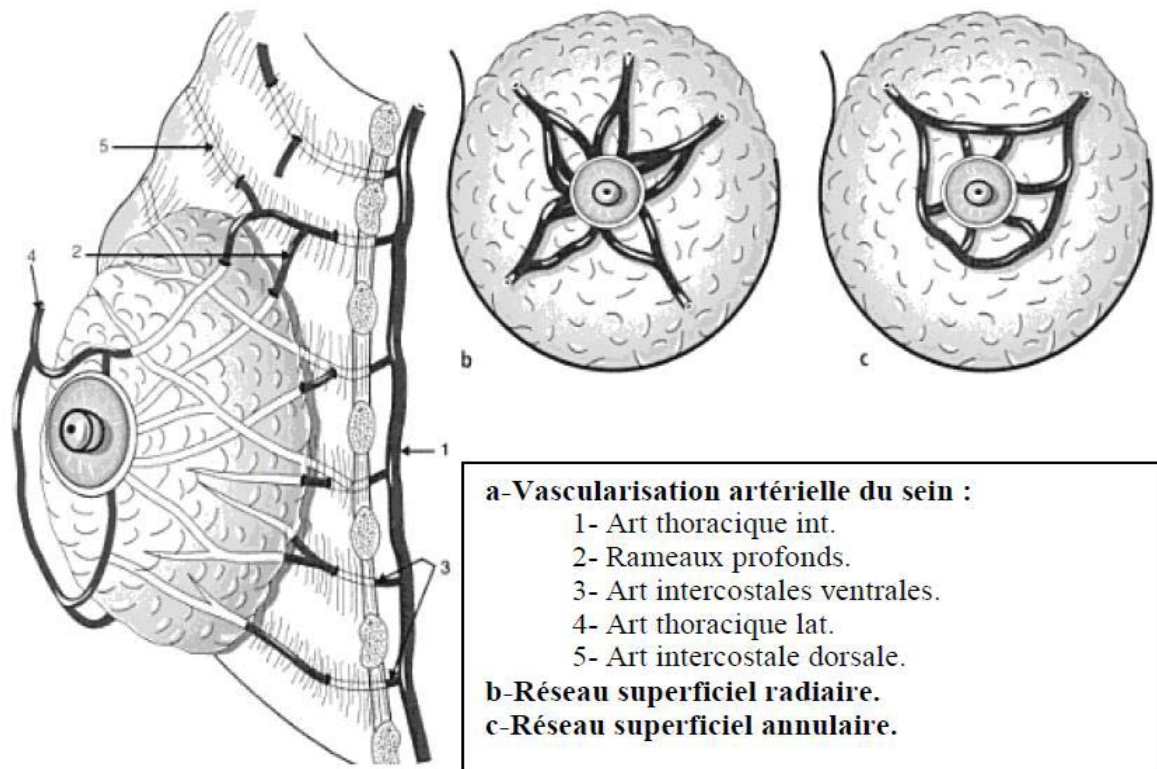


Figure 25 : Vascularisation artérielle du sein.

b. Vascularisation veineuse [11]

Il existe un réseau veineux superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation dans lequel on reconnaît parfois autour de l'aréole un anneau Anastomotique appelé cercle veineux de HALLER. Ce réseau superficiel se déverse dans les régions voisines. Les veines profondes sont drainées vers les veines mammaires externes en dehors, la veine mammaire interne en dedans et vers les veines intercostales en arrière.

c. Les voies lymphatiques (Figure 25)

En raison de l'importance du réseau lymphatique mammaire et de ces très riches anastomoses avec les réseaux voisins, le cancer du sein est considéré comme une maladie grave d'emblée. Il existe trois réseaux lymphatiques :

- Un réseau cutané superficiel au niveau de la couche profonde du derme, riche, plus développé à la proximité du mamelon. A la périphérie du sein, il s'anastomose avec les

Les tumeurs évoluées du sein

lymphatiques cutanées du thorax, cou, et paroi abdominale. Il draine essentiellement vers les lymphocentres axillaires.

- Un réseau sous aréolaire, forme une anastomose entre le réseau profond de la glande et le réseau cutané.
- Un réseau profond formé par des sacs lymphatiques péri-lobulaires qui se drainent dans les canaux lymphatiques des espaces inter lobulaires.

L'ensemble de la lymphe aboutit au plexus lymphatique sub-aréolaire à partir duquel se dirigent vers les noeuds axillaires, para-sternaux, supra claviculaires et intercostaux postérieurs.

On distingue trois niveaux ou étages de BERG:

- Niveau I : étage axillaire inférieur : les ganglions en dehors du petit pectoral ;
- Niveau II : étage axillaire moyen : les ganglions situés derrière le petit pectoral ;
- Niveau III : étage axillaire supérieur ou apical : comprend les ganglions du sommet de l'aisselle situés en dedans du petit pectoral.

Un curage axillaire standard comprend les niveaux I et II de Berg.

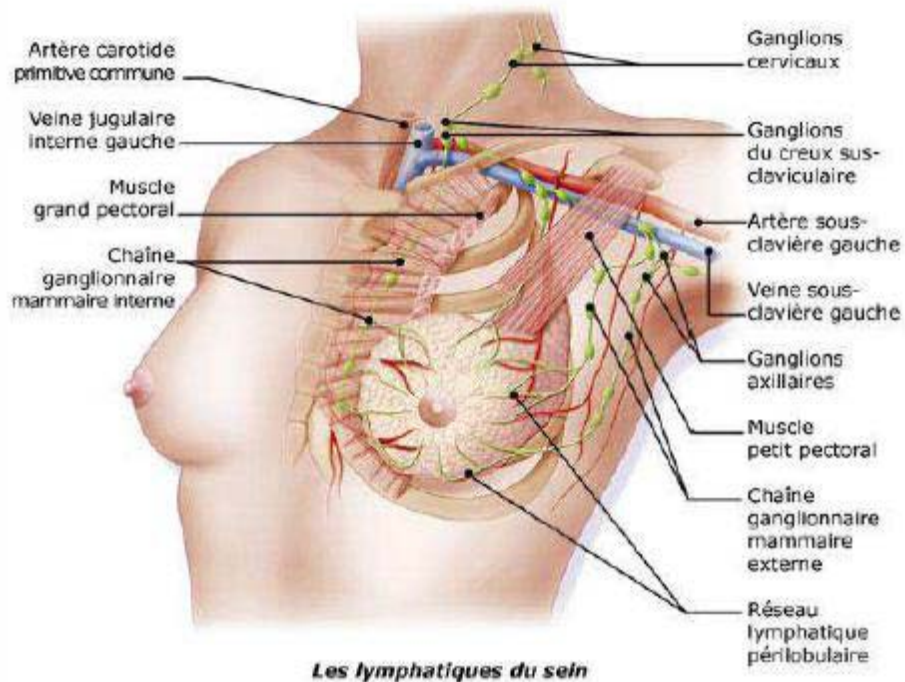


Figure 26 : Les voies lymphatiques du sein [13]

2.6. Innervation mammaire [6-7-8-9].

La glande mammaire est innervée par des rameaux mammaires en provenance des nerfs intercostaux qui se disposent en deux groupes :

- Un groupe antéro-médial : A partir des nerfs intercostaux, il se distribue à la région superficielle pré glandulaire. Le cinquième perforant innerve le mamelon.
- Un groupe postéro-latéral : A partir du quatrième au sixième nerf intercostal de la région axillaire, il se distribue à la région rétro glandulaire et donne des rameaux glandulaires.

Accessoirement, il existe un groupe supérieur provenant du plexus cervical superficiel.

II. Histoire de la chirurgie du cancer du sein :

Avec sa fréquence élevée, le cancer du sein reste responsable de près de 12 000 décès par an. La chirurgie est l'une des pierres angulaires de la prise en charge des cancers du sein localisés. L'amélioration de la connaissance des différents types de cancers du sein, les modifications des séquences thérapeutiques, l'amélioration des traitements par chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées et radiothérapie ont permis de diminuer l'agressivité du geste d'exérèse chirurgicale. L'ablation totale de la glande mammaire pour permettre l'exérèse d'une tumeur du sein est décrite dans un papyrus égyptien du III^e siècle avant Jésus-Christ. La cautérisation permettait une cicatrisation correcte. Il faut attendre Ambroise Paré au Moyen Âge pour décrire le rôle des ganglions lymphatiques dans la propagation de la maladie cancéreuse. L'histoire de la chirurgie mammaire pour le cancer du sein commence véritablement avec William Halsted, chirurgien américain qui formalise les différents temps opératoires d'une mastectomie radicale élargie. Le XIX^e siècle voit donc apparaître la possibilité de contrôler une maladie localement avancée par la chirurgie seule, mais au prix d'une morbidité qui serait inacceptable aujourd'hui. En effet, la mastectomie type Halsted consiste à retirer la glande mammaire, les ganglions axillaires avec un curage axillaire extensif au-dessus de la veine axillaire mais également les muscles, petits et grands pectoraux. Les séquelles esthétiques et fonctionnelles ainsi que le lymphœdème sont importantes et systématiques.

Par la suite, Patey décrit la mastectomie radicale modifiée associée au curage axillaire toujours aussi extensif (comprenant le 3^e étage de Berg) mais sans résection musculaire. Depuis une quarantaine d'années seulement la chirurgie détaillée par J-L. Madden est réalisée : la mastectomie « simple » associant l'exérèse du sein et des ganglions axillaires avec un curage des deux premiers étages de Berg. Les séquelles fonctionnelles sont réduites, et le lymphœdème n'est plus systématique. Il faut attendre la collaboration avec les radiothérapeutes, les oncologues, les radiologues et les médecins nucléaristes pour que les chirurgiens se permettent de réduire une nouvelle fois l'extension de la résection chirurgicale. Dans les années 1980,

Les tumeurs évoluées du sein

différentes études tendent à prouver qu'une chirurgie mammaire partielle associée à une radiothérapie externe contrôle aussi bien la maladie locale que la chirurgie non conservatrice et n'obère pas la survie globale. Les années 2000 voient la généralisation de la procédure du ganglion sentinelle (GS). L'isotope injecté en médecine nucléaire, et le colorant bleu injecté au moment de la chirurgie permettent de détecter et de retirer le premier relais ganglionnaire : les ganglions sentinelles. Si ces ganglions sont indemnes de maladie, les autres le sont également. Prélever quelques GS apparaît moins morbide que le geste de curage axillaire « complet », notamment vis-à-vis du risque de lymphœdème. Pour les malades bénéficiant de la procédure du GS, le curage axillaire n'est réalisé que si le ou les GS sont envahis par la maladie. Pour les tumeurs à risque d'envahissement des ganglions axillaires faible, la réalisation du GS devient la règle. Les indications du GS prennent la place de celles du curage axillaire d'emblée ; d'abord réservée aux tumeurs de moins de 2 cm (T1), la procédure du GS est désormais validée pour les tumeurs jusqu'à 5 cm (T1-T2). La mastectomie partielle est donc réalisée en première intention lorsque le rapport entre le volume tumoral et le volume du sein permet un résultat esthétique satisfaisant. Une thérapeutique néoadjuvante, chimiothérapie ou hormonothérapie, rend parfois possible une chirurgie partielle d'abord contre-indiquée. Ainsi, la réduction de la morbidité chirurgicale n'est possible qu'au prix d'une collaboration étroite entre les différents acteurs intervenant dans la séquence thérapeutique du cancer du sein. Parallèlement à l'évolution des gestes chirurgicaux, la prise en charge hospitalière a beaucoup évolué. En effet, si la chirurgie mammaire pour cancer imposait plusieurs jours d'hospitalisation il y a quelques années, la grande majorité actuellement des interventions s'organisent en ambulatoire. Les chirurgies partielles, le pré-lèvement des ganglions sentinelles et les mastectomies sont désormais des indications courantes de prise en charge en ambulatoire.

III. Cancer du sein :

1. Définition :

Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein.

Les cancers *in situ* sont une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux et des lobules, sans franchir la membrane basale et sans envahir le tissu conjonctif. Dans le cas des carcinomes infiltrants, les cellules tumorales ont envahi le tissu conjonctif et peuvent donner des métastases.

2. L'histoire naturelle des cancers du sein :

Les tumeurs malignes épithéliales (carcinomes) sont les plus fréquentes. En effet les constituants épithéliaux des canaux galactophores et des unités lobulaires peuvent subir une transformation cancéreuse pour faire apparaître un cancer du sein. Lorsque les cellules cancéreuses ont infiltrées le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de carcinome infiltrant.

Le carcinome canalaire, défini par une prolifération de cellules malignes de type canalaire, est le cancer infiltrant le plus fréquent. 75% des cancers sont des cancers canaux infiltrants. Le cancer lobulaire infiltrant est plus rare (4 à 11%).

Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps.

Les ganglions le plus souvent atteints sont les ganglions axillaires.

Lorsque les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait infiltré le tissu qui les entoure, on parle de carcinome *in situ*.

Le carcinome canalaire *in situ* est le plus fréquent : huit cancers *in situ* sur dix sont des cancers intra-canaux. Il arrive que les cancers canaux *in situ* infiltrer les tissus voisins et deviennent alors des cancers infiltrants.

Le carcinome lobulaire *in situ* est plus rare.

3. Les différentes classifications des cancers du sein

3.1. La classification histologique des tumeurs du sein selon l’OMS

Les tumeurs épithéliales non infiltrantes :

- Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Les tumeurs épithéliales infiltrantes :

La classification de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des carcinomes infiltrants du sein définit 21 entités.

- Carcinome canalaire infiltrant SAI (sans autre indication)
- Carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante
- Carcinome lobulaire infiltrant
- Carcinome mucineux (colloïde)
- Carcinome médullaire
- Carcinome papillaire
- Carcinome tubuleux
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome sécrétant juvenile
- Carcinome apocrine
- Carcinome métaplasique de type épidermoïde
- Carcinome métaplasique de type à cellules fusiformes
- Carcinome métaplasique de type chondroïde et osseux
- Carcinome métaplasique de type mixte

- Maladie de Paget du mamelon

Une meilleure compréhension des anomalies moléculaires des cancers du sein entraîne progressivement une amélioration de cette classification, donnant une part croissante aux caractéristiques biologiques de chaque type tumoral conditionnant le pronostic.

3.2. La classification de Scarff, Bloom et Richardson

A l'intérieur d'un même type histologique, on observe des degrés variés de différenciation tissulaire permettant des classifications diverses suivant la localisation.

Le rôle du grade histopronostique est maintenant largement admis pour les tumeurs

Carcinomateuses infiltrantes. Ainsi, pour le cancer du sein, la classification de Scarff, Bloom et Richardson permet de distinguer des formes peu différenciées, qui, même pour une tumeur très limitée et enlevée en totalité, vont pousser les oncologues à préconiser une chimiothérapie adjuvante systématique, devant le risque important de récurrence rapide.

Cette classification est basée sur trois critères histologiques différents :

- Le degré de différenciation architecturale (de 1 à 3),
- Le nombre de mitoses par champs (de 1 à 3),
- L'importance du pléomorphisme nucléaire (de 1 à 3).
- On aboutit ainsi à distinguer 3 grades différents :
- Grade I : (total de 3 à 5) : cancers bien différenciés,
- Grade II: (total de 6 à 7) : cancers moyennement différenciés,
- Grade III: (total de 8 à 9) : cancers indifférenciés.

Le grade de Scarff, Bloom et Richardson joue un rôle important dans la décision de traitement adjuvant après chirurgie locale. [14]

4. Les facteurs pronostiques, les facteurs prédictifs de réponse aux traitements

Les facteurs cliniques et biologiques suivants sont les seuls reconnus comme utiles (aucun autre que ceux cités ci-après n'est définitivement valide) pour stratifier les patientes en fonction de leur pronostic et orienter le traitement dans les stades localisés : ils sont classés ici par importance décroissante :

- Le statut ganglionnaire : c'est le facteur pronostique le plus fort.
- La taille tumorale. Ce facteur pronostique, associé au statut ganglionnaire, permet de prédire de façon relativement précise la survie à 5 ans.

Ces deux paramètres (associés au statut métastatique ou non) permettent l'établissement du stade TNM. En effet, la classification TNM, établie par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) en 1997, révisée en 2002 et dans l'attente d'une actualisation est un système de classement qui grâce à la combinaison des trois lettres TNM permet d'établir les stades du cancer.

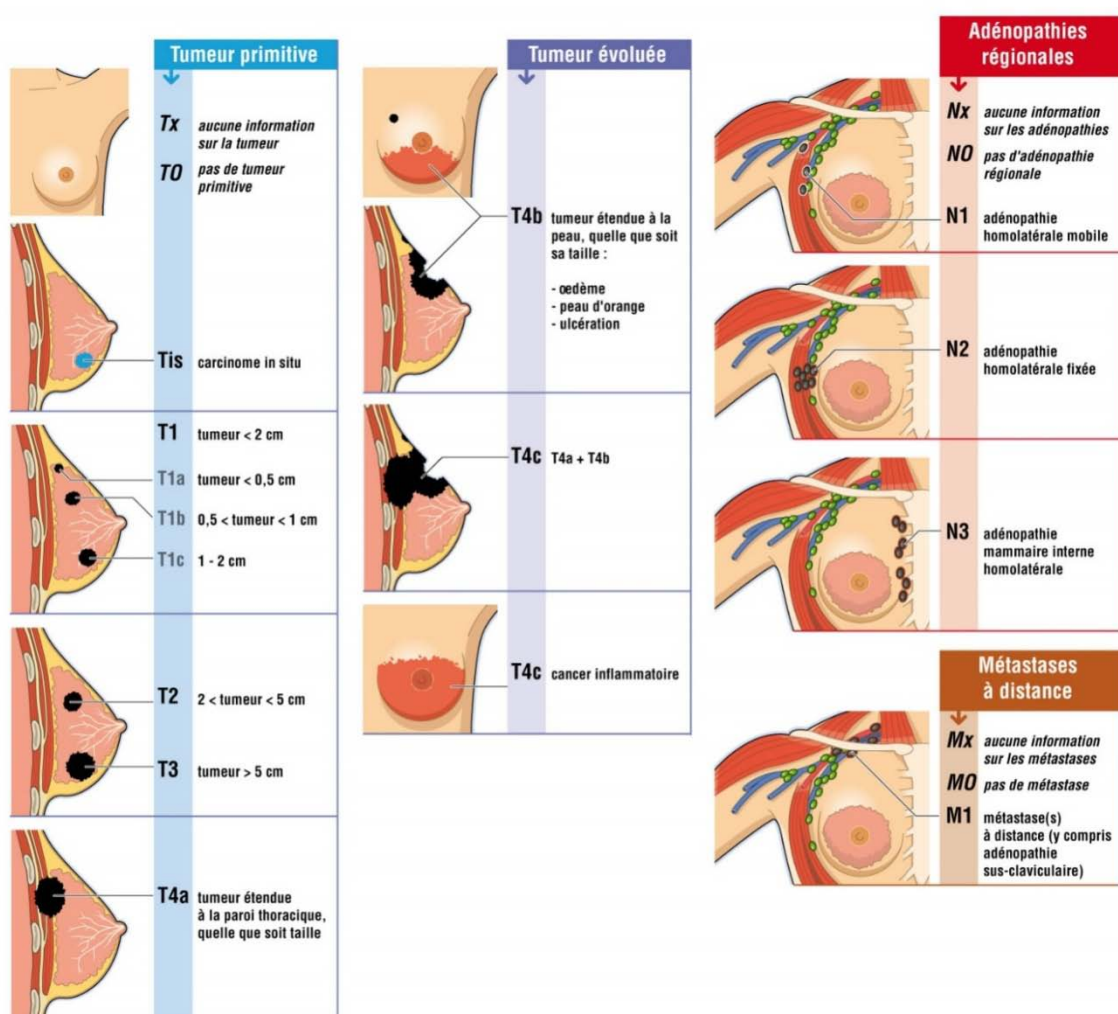


Figure 27 : Classification TNM :

Outre l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale et la présence de métastases ou non, d'autres facteurs pronostiques existent comme :

- La présence ou pas de signes inflammatoires,
- Des facteurs anatomo pathologiques : par exemple le grade histologique de Scarff Bloom et Richardson,
- La présence de récepteurs hormonaux,
- L'âge : le cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans est très difficile à soigner car il y a une prédisposition héréditaire.

5. Les facteurs de risque:

Il semble que l'augmentation de l'incidence soit due à plusieurs facteurs :

L'augmentation globale de la population, l'allongement de la durée de vie, l'organisation d'un dépistage individuel et de masse ainsi qu'une meilleure information des femmes.

La majorité des cancers du sein sont dits sporadiques car ils surviennent sans aucun risque apparent – les mécanismes des étapes initiales de la cancérogenèse étant encore très mal connus.

Cependant il existe des facteurs de risque identifiés, dont certains peuvent faire l'objet d'une prévention.

5.1. L'âge:

L'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendant : plus l'âge augmente et plus le risque augmente. A partir de 50 ans, une femme sur dix aura un cancer du sein dans les trente années qui lui restent à vivre. D'autre part, environ 64% des femmes ont plus de 55 ans lors du diagnostic de leur cancer.

Les deux tiers des cancers du sein se développent chez des femmes de plus de 50ans.

En revanche, cette maladie est rare chez les femmes de moins de 35 ans et reste exceptionnelle chez celles qui ont moins de 20 ans.

Après 40 ans, les statistiques nous apprennent que le risque d'avoir un cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans.

Après 50 ans, outre l'examen – au moins annuel, des seins par le médecin traitant ou le gynécologue et l'autopalpation mensuelle, le médecin prescrira une mammographie tous les deux ans pour dépister de manière très précoce un éventuel cancer.

5.2. Les antécédents familiaux:

Les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein, que ce soit dans la branche maternelle ou paternelle, ont un risque accru d'en être atteintes.

Les tumeurs évoluées du sein

Par exemple, un antécédent de cancer du sein au premier degré (mère, soeur, fille) multiplie le risque par deux. En outre certaines histoires familiales doivent faire évoquer un contexte génétique comme :

- Au moins trois cas de cancers du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentées au premier ou au deuxième degré de la même branche parentale,
- Deux cas de cancer du sein chez des apparentées au premier degré dont l'un diagnostiqué avant 40 ans,
- Deux cas de cancer de l'ovaire ou un cancer du sein et un cancer de l'ovaire chez des apparentées au premier degré,
- Un âge atypique de survenue d'un cancer. C'est un paramètre important dans la suspicion d'un problème génétique.

5.3. La prédisposition associée à certains gènes :

La présence de certains gènes prédispose à l'apparition d'un cancer du sein.

♦ La prédisposition associée aux gènes BRCA 1 et BRCA 2

Les femmes présentant une mutation des gènes BRCA 1 et BRCA 2 ont un risque de développer un cancer du sein qui peut atteindre plus de 80%, alors qu'il n'est que de 10% dans la population. D'autre part, elles peuvent développer un cancer du sein plus précocement, vers l'âge de 40 à 45 ans.

Un score clinique peut être utilisé pour aider le clinicien à préciser s'il existe dans une famille une indication ou non de consultation d'oncogénétique dans le cadre d'une prédisposition associée aux gènes BRCA 1 et BRCA 2. C'est le score de Manchester.

Pour calculer ce score, il est nécessaire d'additionner les poids respectifs correspondant aux cancers des personnes atteintes au sein d'une même branche parentale (branche paternelle ou maternelle). Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants est comptabilisée en ajoutant les poids correspondant à chaque cancer (en tenant compte s'il y a lieu des âges différents). Le score retenu dans le cas d'une double hérédité est le score le plus élevé.

Les tumeurs évoluées du sein

- ♦ La prédisposition associée au gène p53 (syndrome de Li et Fraumeni)

Les indications de consultation sont :

- Un cas de cancer du sein avant l'âge de 46 ans ainsi qu'un lien de parenté avec un individu atteint d'un sarcome des tissus mous, d'un ostéosarcome, de tumeurs cérébrales, d'une leucémie, d'un corticosurréalome, d'un cancer du poumon broncho-alvéolaire, d'une tumeur des plexus choroïdes avant 56 ans,
- Un cas de cancer du sein ainsi qu'une des tumeurs citées ci-dessus, le premier des cancers survenant avant l'âge de 46 ans. [14]

5.4. La prédisposition associée au gène CDH:

Les indications de consultation sont :

- Plusieurs cancers lobulaires du sein associés ou non à une forme diffuse de carcinome gastrique chez les apparentés au premier degré,
- Histoire personnelle de cancer lobulaire invasif du sein et de cancer diffus de l'estomac.

5.5. Le mode de vie:

- ♦ La sédentarité

L'absence d'activité physique régulière, de l'ordre de 30 minutes chaque jour environ, pourtant recommandée par tous les experts, représente un facteur de risque.

Un grand nombre d'études indique que les personnes physiquement actives ont un risque diminué d'incidence et de mortalité par cancer, quelque soit sa localisation. Les données les plus probantes concernent le cancer du sein et du colon.

Tout comme l'alimentation, c'est un des seuls facteurs de risque modifiables intentionnellement.

Les tumeurs évoluées du sein

♦ L'alimentation

Un régime riche en graisses (aromatisation), en protéines animales et une consommation importante d'alcool.

Une alimentation trop sucrée crée la résistance à l'insuline et perturbe l'équilibre hormonal.

L'insuline est une hormone fabriquée par le pancréas. Son rôle est de maintenir stable le taux de sucre dans le sang pour une glycémie à 1,1g/l. Elle est libérée en réponse à la quantité de sucres absorbés par l'organisme.

♦ Le tabagisme

En effet de nombreuses substances chimiques présentes dans la fumée du tabac classées comme cancérogènes provoquent des tumeurs des glandes mammaires chez l'animal.

Elles atteignent également le sein chez la femme et s'y accumulent dans les tissus adipeux.

5.6. Le risque hormonal lié aux traitements:

♦ Les facteurs endogènes

Les facteurs hormonaux, ou facteurs endogènes entraînant une augmentation du risque relatif d'être atteinte d'un cancer du sein de 2 sont :

- Une puberté précoce, avant 12 ans,
- Une ménopause tardive, après 55 ans,
- Une nulli- ou pauci-parité,
- Une première grossesse tardive, après 30 ans,
- L'absence d'allaitement,
- Des cycles anovulatoires.

Les tumeurs évoluées du sein

L'obésité revient ici comme facteur endogène car l'aromatization dans les adipocytes des androgènes en oestrogènes entraîne une hyperoestrogénie.

- ♦ Les facteurs exogènes

Actuellement, l'absence d'impact des facteurs exogènes comme les traitements hormonaux substitutifs ou la contraception orale est remise en cause, en particulier en fonction de la durée d'exposition.

- *La pilule contraceptive*

Il est désormais acquis que la pilule n'augmente pas globalement le risque de cancer du sein, mais favorise le développement d'un cancer chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein œuvre une « contre-indication » pour ces femmes.

- *Le traitement hormonal substitutif*

Le traitement hormonal substitutif (THS) favoriserait le développement du cancer du sein, non héréditaire. Après avoir été considérés comme la panacée, les traitements hormonaux de la ménopause ont été pris dans une violente tourmente. Les femmes sous THS étaient plus exposées au cancer du sein et aux maladies cardiovasculaires. Aujourd'hui, les autorités sanitaires révèlent qu'un millier de cancers du sein par an seraient imputables au THS.

5.7. La densité mammaire:

La densité mammaire est fortement associée au risque de cancer du sein : les femmes avec des seins très denses à la mammographie ont un risque beaucoup plus élevé de cancer du sein que celles avec des seins moins denses.

5.8. Les facteurs divers:

Les traumatismes même répétés ne peuvent engendrer le cancer du sein : ils peuvent le révéler par apparition d'une ecchymose ainsi que certains phénomènes inflammatoires chroniques qui seraient entretenus par un cancer sous-jacent.

De même, les rumeurs qui lient le cancer du sein à la pratique des seins nus, ou au port du soutien-gorge.

6. Les différents traitements du cancer du sein:

La chirurgie est le plus souvent réalisée en premier et peut être suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie.

Elle est parfois précédée d'un traitement médical, dit ~~adjuvant~~ « adjuvant » (une chimiothérapie ou une hormonothérapie) qui peut permettre de réduire la taille de la tumeur afin de faciliter l'intervention.

6.1. La chirurgie:

La prise en charge du cancer du sein sur le plan loco-régional fait appel à la chirurgie et à la radiothérapie, soit sous la forme d'un traitement conservateur radio-chirurgical, soit sous la forme d'une mastectomie totale associée dans certains cas à une radiothérapie.

Dans tous les cas, la décision opératoire est prise par une équipe multidisciplinaire.

a. Le traitement conservateur:

Une chirurgie mammaire conservatrice peut être soit une tumorectomie ou une oncoplastie. Elle repose sur l'exérèse complète de la lésion cancéreuse, l'obtention de berges d'exérèse saines et l'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant. Cette intervention consiste à retirer toute la tumeur en conservant le galbe du sein et le mamelon.

Un traitement chirurgical conservateur sera habituellement complété par une radiothérapie locale.

a.1. Tumorectomie :

Ces indications sont les suivantes :

- Tumeurs unifocales,
- CCI/CLI/CCIS < 3cm de grande axe,
- En cas d'absence de signe inflammatoire,

Les tumeurs évoluées du sein

- Non rétro PAM (plaque aréolomammelonnaire)

a.2. Oncoplastie :

Elle consiste en une association de technique de chirurgie plastique et oncologique, et elle permet un traitement conservateur sur de grosses lésions ainsi d'obtenir des bons résultats cosmétiques.

Ces indications :

- Tumeur unifocale, ou plurifocale, mais pas multicentrique,
- CCI/CLI/CCIS peu de limite de taille, et ratio sein/tumeur suffisant
- En cas d'absence de signe inflammatoire,
- Possible si lésion centrale et rétro PAM.

b. Le traitement radical :

Lorsqu'un traitement conservateur n'est pas possible, il est proposé une mastectomie (chirurgie mammaire non conservatrice). Elle consiste à retirer la totalité de la glande mammaire entre le revêtement cutané et l'aponévrose du muscle pectoral, y compris l'aréole et le mamelon.

Elle est préconisée dans les situations suivantes :

- Lésion multifocale ou trop étendue pour un résultat esthétique satisfaisant,
- Berges non saines après plusieurs interventions,
- Récidive locale,
- Ratio sein/tumeur insuffisant ou
- Selon le choix de la patiente.
- Une chirurgie mammaire non conservatrice reste inévitable en particulier si la radiothérapie mammaire, complément indispensable de la chirurgie conservatrice, est contre indiquée.

Les tumeurs évoluées du sein

Elle sera par ailleurs souvent indiquée si la patiente a déjà été traitée par radiothérapie mammaire au niveau du sein concerné.

En cas de carcinome infiltrant, la chirurgie du sein conservatrice ou radicale sera couplée soit à l'exérèse du ganglion sentinelle, soit à un curage axillaire complet. L'objectif étant de préciser si la tumeur s'étend au-delà du sein, de déterminer si un traitement complémentaire par chimiothérapie ou hormonothérapie est nécessaire ou si une radiothérapie des ganglions est justifiée. Le curage ganglionnaire, quand il est nécessaire, permet de réduire le risque de récurrence.

c. Les séquelles après une chirurgie du sein:

Comme toutes les interventions chirurgicales, il existe des risques de complications.

▪ Après une tumorectomie :

Les complications spécifiques aux tumorectomies sont en particulier :

- Une asymétrie de volume consécutive à l'intervention, variable selon la taille de la lésion et la taille préexistante des seins,
- Une déformation résiduelle du sein opéré,
- Une cytotéatonecrose, nécrose partielle ou totale de la glande mammaire,
- Une invagination de la cicatrice, attirée vers l'intérieur du sein,
- Un épanchement lymphatique.

Toutes ces complications sont majorées par une éventuelle radiothérapie.

Certaines de ces séquelles esthétiques relèvent des compétences du pharmacien.

En outre, il peut parfois être nécessaire, en fonction des résultats de l'analyse histologique de réaliser une reprise complémentaire de la tumorectomie en cas de marges d'exérèses insuffisantes, voire une mastectomie en cas de lésion cancéreuse étendue et/ou bifocale.

Les tumeurs évoluées du sein

- Après une mastectomie

Les complications les plus fréquentes en cas de mastectomie sont :

- Un hématome nécessitant une reprise au bloc opératoire,
- Un épanchement lymphatique ou un sérome pouvant nécessiter des ponctions percutanées,
- Un abcès survenant plus souvent chez les patientes obèses et entraînant une désunion cutanée,
- Une souffrance cutanée (majorée en cas de tabagisme), voire une désunion des cicatrices, particulièrement en cas d'antécédent d'irradiation,
- Une modification de la sensibilité (voire une anesthésie) de la zone opérée,
- Une limitation de la mobilité du membre supérieur homolatéral.

La mastectomie entraîne des séquelles esthétiques et fonctionnelles, mais également des séquelles psychologiques. La mastectomie est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

d. Le curage axillaire:

d.1. Définition :

Le curage axillaire doit comporter l'ablation du tissu cellulo-ganglionnaire axillaire compris entre la veine axillaire en haut, le grand dorsal en dehors et le grand dentelé en dedans. En cas de mastectomie associée, l'incision de la mastectomie est prolongée dans l'aisselle. En cas de tumorectomie associée, une incision distincte est le plus souvent nécessaire dans l'aisselle.

d.2. Les intérêts:

Le curage axillaire doit comporter au moins 10 ganglions. Les intérêts de l'étude histologique des ganglions de l'aisselle en cas de cancer du sein sont multiples :

- Pronostic de la lésion,

Les tumeurs évoluées du sein

- Stratégie des traitements associés (chimiothérapie...) selon l'envahissement ganglionnaire,
- Traitement prophylactique des récidives axillaires du cancer.

d.3. Les indications:

Les indications du curage axillaire sont :

- Tumeur infiltrante de plus de 3 cm,
- Ganglion sentinelle positif,
- Echec de détection du ganglion sentinelle,
- Envahissement du ganglion sentinelle.

e. Le ganglion sentinelle:

La technique du ganglion sentinelle constitue aujourd'hui pour des équipes entraînées une alternative validée au curage axillaire dans les cancers du sein de petite taille et sans métastase ganglionnaire clinique. Lors de la réalisation du prélèvement du ganglion sentinelle, le creux axillaire doit être palpé et tout ganglion dur, suspect, enlevé.

Les indications :

Dans les carcinomes canauxiers *in situ* : la procédure sentinelle est proposée dans des situations à risque de cancer infiltrant particulières.

La procédure sentinelle est indiquée en cas de cancer infiltrant, histologiquement prouvé, sans adénopathie axillaire palpable. On peut élargir à d'autres situations.

f. Les moyens de couverture des pertes de substances thoracique dans le cancer du sein :

La particularité des tumeurs évoluées du sein c'est qu'elles laissent des pertes de substances thoracique larges qui nécessitent un geste de couverture d'abord, puis complément thérapeutique adjuvant, et enfin une reconstruction mammaire si elle est souhaitable.

Les tumeurs évoluées du sein

Les différents moyens de couverture possibles sont :

➤ Matrice dermique associée à une greffe de peau mince :

La matrice permet de retrouver une souplesse relative par rapport à la greffe de peau seule même si l'aspect manquera de trophicité. La surveillance d'une récurrence sera facilitée par la finesse du tissu. Le coût global de cette technique reste onéreux. Les séquelles du site donneur sont minimales.

➤ Les lambeaux abdominaux pédiculés :

Ils ont l'avantage de pouvoir d'être prélevés en parallèle de la résection tumorale dans le cadre d'une intervention en double équipe.

- ***Vertical RectusAbdominisMyocutaneousflap(VRAM) / Oblique Superior RectusAbdominisMyocutaneousflap (OSRAM)/Transversal RectusAbdominisMyocutaneousflap (TRAM)*** : il existe une grande réserve de tissu au niveau abdominal permettant les larges couvertures thoraciques. Les techniques de prélèvements sont simples, leurs pédicules sont fiables. Cependant, ces trois lambeaux sont myocutanés et sont pourvoyeurs de séquelles pariétales type éventrations ou bulge syndrome.
- ***Anterior Inter Costal ArteryPerforatorflap (AICAP)*** : ce lambeau perforant présente l'avantage de l'épargne musculaire. Cependant, sa taille reste limitée (<300 cm²).
- ***Superior EpigastricArteryPerforatorflap (SEAP)*** : comme le lambeau précédent, le SEAP présente l'avantage de l'épargne musculaire. La taille de ce lambeau peut atteindre 38 x 15cm. La zone donneuse est autofermante.
- ***Grand Omentum*** : ce lambeau est contre indiqué du fait du caractère carcinologique de la perte de substance thoracique. Il existe en effet un risque de dissémination abdominale du processus tumoral.

➤ Les lambeaux dorsaux pédiculés

- **Thoraco Dorsal Artery Perforator flap (TDAP) et Lateral Inter Costal Artery Perforator flap (LICAP)** : comme l'AICAP flap, la réduction de la morbidité du site donneur est pondérée par la taille limitée du lambeau (< 250cm²).
- **Grand Dorsal** : il s'agit du lambeau que nous avons choisi ici. Nous sommes arrivés à la limite extrême du lambeau autofermant : 25 x 20cm. La fermeture primaire a été possible grâce à la laxité cutanée et aux points de capiton (10 sur le lambeau supérieur et 20 sur le lambeau inférieur) qui ont permis de répartir la tension sur l'ensemble des 2 berges supérieure et inférieure, limitant le risque d'ischémie et de désunion de la cicatrice.
- **Parascapulaire** : L'accès à l'artère circonflexe scapulaire serait aisé dans le cas de cette patiente. La taille de la palette cutanée peut aller jusqu'à environ 400 cm². La seule limite reste l'autofermeture de la zone donneuse. Le pédicule sera passé sous le tendon du muscle Grand Dorsal et Grand Rond.

➤ Les lambeaux libres

Les lambeaux libres ont l'avantage de ne pas mettre en relation la zone d'exérèse avec la zone de prélèvement, ce qui n'est pas le cas des lambeaux pédiculés où il existe un risque de récurrence sur l'ensemble du site opératoire du fait du décollement.

- **Deep Inferior Epigastric Perforator flap (DIEP)** : comme les lambeaux abdominaux pédiculés, le DIEP présente une grande réserve tissulaire sans avoir les séquelles pariétales causées par la prise du muscle Grand Droit Abdominal.
- **Tenseur du Fascia Lata** : la taille de ce lambeau peut atteindre 35 x 45 cm. La zone donneuse bénéficiera d'une greffe de peau à la différence du DIEP dont la zone donneuse est autofermante.

g. La reconstruction mammaire :

La reconstruction mammaire fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle permet de reconstruire un volume mammaire après mastectomie, et assurer une

Les tumeurs évoluées du sein

symétrie du corps. Réalisée le plus souvent après 2ans, suite à un choix de la femme traitée.

La reconstruction peut se faire soit immédiatement au cours du protocole thérapeutique (mastectomie avec reconstruction immédiate), ou en différé, réalisée après la fin des traitements.

Lorsqu'une radiothérapie doit être réalisée en complément de la chirurgie du cancer du sein, ou si la tumeur du sein est très volumineuse, la reconstruction est nécessairement différée.

Il existe deux principales méthodes de reconstruction mammaire, parfois associées : la mise en place d'une prothèse interne (implant mammaire) et l'utilisation de tissus provenant d'autres parties du corps (reconstruction par lambeau). Les différents moyens de reconstitution du volume sont :

- Lambeau musculo-cutané :
 - Muscle grand dorsal ou muscle du grand droit
 - Libéré ou pédiculé
 - Autologue ou avec prothèse
- Lambeau cutané graisseux libre
- Prothèse mammaire rétropectorale définitive
- Lipofilling.

6.2. Laradiothérapie:

Le cancer du sein constitue la pathologie la plus fréquemment traitée par radiothérapie et représente 61% de l'activité totale de radiothérapie.

C'est un traitement local, parfois locorégional, c'est-à-dire plus étendu, qui complète le traitement chirurgical quand le sein est conservé. Elle a pour but de traiter les sites périopératoires.

On « stérilise » le lit tumoral. Elle permet d'éliminer d'éventuelles cellules anormales résiduelles dans d'autres parties de la glande mammaire ou bien au niveau des ganglions, sans

Les tumeurs évoluées du sein

qu'elles aient été détectées par tout autre examen. Elle peut également présenter un intérêt pour traiter certaines lésions à distance comme par exemple des métastases osseuses ou cérébrales.

Les indications de la radiothérapie :

La radiothérapie est aujourd'hui une discipline en pleine mutation, tant en termes de techniques utilisées que de protocoles de traitement. Il s'agit aujourd'hui de permettre aux patientes de bénéficier de traitements plus cibles et personnalisés, à l'instar de la chimiothérapie.

- La radiothérapie post-mastectomie

Œuvrer une mastectomie, la radiothérapie de la peau située au niveau de la zone du sein n'est pas systématique. Toutefois, si la tumeur initiale était volumineuse, si elle était située dans la partie interne du sein, s'il existe une atteinte cutanée ou profonde sur le fascia pré-pectoral ou un envahissement ganglionnaire important, une radiothérapie complémentaire sera effectuée.

- La radiothérapie après une chirurgie conservatrice

Le risque de récurrence locale au niveau du sein après une chirurgie limitée est de l'ordre de 50% si la radiothérapie complémentaire locale n'est pas pratiquée.

La radiothérapie est donc systématiquement délivrée sur l'ensemble de la glande mammaire, associée à une irradiation du lit tumoral.

- La radiothérapie des aires ganglionnaires

L'objectif de l'irradiation des aires ganglionnaires est de diminuer au maximum les risques de récurrence régionale de la maladie.

- La radiothérapie après un traitement systémique néo-adjuvant

La décision d'une radiothérapie adjuvante locorégionale repose sur les critères pronostiques initiaux et en présence de facteurs de risque, elle est systématiquement indiquée :

- En cas de mastectomie, elle inclut la paroi thoracique,

Les tumeurs évoluées du sein

- En cas de chirurgie conservatrice, la glande mammaire et le lit tumoral seront irradiés de façon systématique. Quelle que soit la chirurgie, l'irradiation systématique de la chaîne mammaire interne et du creux sus-claviculaire est indiquée.

- La radiothérapie exclusive

Les indications de radiothérapie exclusive sont plutôt rares. Dans ce cas on fait uniquement appel à la radiothérapie, sans avoir recours à la chirurgie. Cette option concerne le plus souvent des patientes dont l'état de santé général ne permet pas d'intervention chirurgicale.

On envisage également cette pratique lorsque l'exérèse d'une tumeur volumineuse relève classiquement d'une mastectomie. Dans ce cas l'objectif est de pouvoir conserver le sein.

Au final, les résultats sont comparables à ceux des séries chirurgicales en évitant le traumatisme chirurgical.

Cependant, le risque de laisser un reliquat tumoral qui peut être à l'origine d'une dissémination secondaire, de ne pas explorer le creux axillaire et donc d'ignorer un facteur pronostique pourtant capital, de même que l'administration d'une dose d'irradiation plus importante que si une chirurgie était réalisée sont autant de paramètres à prendre en compte pour l'équipe pluridisciplinaire qui prend la décision.

La radiothérapie exclusive est majoritairement envisagée dans les formes inopérables.

- La radiothérapie des métastases et la radiothérapie palliative

La radiothérapie occupe une place de choix dans le traitement des métastases osseuses et cérébrales.

Elle permet de contrôler les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients ayant un cancer métastatique dans 60 à 80 % des cas. Il peut y avoir des urgences à prendre en charge comme une compression médullaire, des métastases cérébrales ou des douleurs osseuses...

La radiothérapie palliative se déroule en règle générale sur une période plus courte que

pour la radiothérapie curative, avec un petit nombre de séances, ce qui facilite l'observance des patients, souvent en mauvais état général.

6.3. Lachimiothérapie:

La chimiothérapie est un traitement qualifié de systémique parce qu'elle concerne l'ensemble du corps, et non un organe particulier. Elle vise la destruction de toute cellule cancéreuse, quelle que soit sa localisation dans l'organisme, qu'elle ait été repérée ou non par un examen. Le cancer du sein représente 19,5% des chimiothérapies réalisées en 2009.

- Les indications

La décision de traitement par chimiothérapie est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans le cas du cancer du sein, on peut administrer une chimiothérapie en visant différents objectifs.

- Le traitement des métastases

La chimiothérapie est le traitement de référence de la maladie en cas de récurrences ou de métastases c'est-à-dire quand elle a quitté sa localisation d'origine pour migrer vers d'autres organes.

Dans ce contexte défavorable sur le plan pronostique, les nouvelles pratiques de chimiothérapie ont augmenté l'espérance de survie des malades.

Ces résultats ont été obtenus moyennant des traitements prolongés, itératifs ou continus et permettent d'améliorer puis de stabiliser la qualité de vie.

- La thérapeutique néoadjuvante

C'est l'administration de médicaments anticancéreux avant la chirurgie.

Elle a pour but de réduire le volume de la tumeur quand elle mesure de 4 à 7 cm ou si elle est inopérable, pour permettre une chirurgie conservatrice et ainsi d'éviter la mammectomie d'emblée. On essaie au maximum d'avoir une conservation mammaire et cela est possible dans 60% des cas.

Les tumeurs évoluées du sein

Dans certains cas de tumeur inflammatoire, la chimiothérapie néoadjuvante est utilisée en premier lieu.

Comme pour le traitement classique, la chimiothérapie est généralement complétée d'une radiothérapie après la chirurgie.

- La thérapeutique adjuvante

Elle est débutée dans le mois qui suit l'intervention chirurgicale, en relais de la radiothérapie. Elle a pour but de réduire le risque de récives.

Elle est indiquée chez toutes les patientes qui présentent des adénopathies régionales et dans le cas contraire, s'il y a des facteurs de risque – ce qui représente la majorité des cas.

Le plus souvent, 6 cures seront réalisées, a raison d'une cure toutes les 3 semaines. Cet intervalle de repos est nécessaire afin que les organes principaux, notamment la moelle osseuse, retrouvent un fonctionnement normal avant le démarrage d'un nouveau cycle.

Traditionnellement, la chimiothérapie est administrée dans le mois suivant l'intervention chirurgicale et précédé en général la radiothérapie.

6.4. L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie est un traitement qui empêche l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Le sein est soumis de manière physiologique à l'influence des hormones stéroïdiennes, les oestrogènes et la progestérone. Les tumeurs du sein se développent en partie sous l'influence des oestrogènes. Il existe des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et a la progestérone dans les cellules des tumeurs hormonodépendantes du cancer du sein.

Dans deux tiers des cas de cancer du sein, la tumeur est hormono-dépendante et le traitement par hormonothérapie se révèle possible.

- Les moyens

Nous sommes face à 2 stratégies de prise en charge :

Les tumeurs évoluées du sein

- Soit on choisit d'inhiber la sécrétion de l'hormone endogène,
- Soit on bloque son récepteur.

- Les indications

- Le traitement des métastases

Plusieurs hormonothérapies successives sont possibles, mais non concomitamment.

L'indication des analogues de la Gn-RH se réduit au cancer du sein métastatique hormonodépendant de la femme non ménopausée.

- L'hormonothérapie néoadjuvante

Pour les tumeurs localement évoluées hormono sensibles de la femme ménopausée, une hormonothérapie première peut permettre une conservation mammaire.

Le traitement standard est un inhibiteur de l'aromatase pour une durée minimale de 4 à 6 mois avant le traitement loco-régional.

- L'hormonothérapie adjuvante

Conformément aux conférences de consensus [Goldhirsch, 2003 ; NIH, 2000 ;

Mauriac, 2003], une hormonothérapie adjuvante est systématiquement prescrite pour les tumeurs exprimant une positivité significative pour au moins l'un des récepteurs hormonaux (exception faite de quelques tumeurs d'excellent pronostic).

6.5. La surveillance après le traitement :

L'oncologue, le gynécologue, le chirurgien, le radiologue et le médecin traitant sont concernés par la surveillance de ces patientes.

La surveillance clinique doit être systématique, organisée selon un calendrier préétabli.

La surveillance après le traitement du cancer du sein a lieu tous les six mois pendant 5 ans, puis annuellement, sans limite de date. Elle est surtout clinique. En effet, elle comprend :

Les tumeurs évoluées du sein

- *Un interrogatoire,*
- *Un examen clinique :* il faut contrôler le sein controlatéral, la paroi du sein traite, les éventuels gites ganglionnaires, le membre supérieur à la recherche d'un lymphoedème,
- *Un examen général gynécologique annuel, Une mammographie :* la première aura lieu 6 mois après la radiothérapie, puis annuellement sans limite de date.
- Une attention toute particulière doit être apportée aux symptômes rapportés par la patiente.

En outre, il est indispensable de s'assurer du bon suivi psychologique de la patiente et de sa réinsertion dans la vie normale.

Par ailleurs une surveillance intensive se révèle inutile et néfaste pour la patiente et son entourage. Outre la mammographie annuelle à réaliser, d'autres examens comme la scintigraphie, la détection de marqueurs tumoraux, l'IRM sont inutiles.

En cas de traitement par le tamoxifène, une surveillance par un gynécologue est absolument indispensable, compte tenu de la durée de 5 ans et du risque de cancer de l'endomètre. Tout traitement hormonal substitutif est formellement contre-indiqué.

Les principaux buts de cette surveillance sont de rassurer la patiente sur sa guérison et son avenir et de diagnostiquer précocement un deuxième cancer du sein, qui survient dans 10% des cas traités ou une récurrence locale. Cependant il n'est pas possible d'éviter la récurrence si elle doit se produire.

La transmission de l'information entre les différents acteurs de soins est primordiale.

De plus, toute décision à prendre doit faire l'objet d'une discussion avec la patiente, afin qu'elle puisse en connaître toutes les conséquences et ainsi, donner un consentement éclairé.

La patiente est encore très fragilisée suite à l'annonce du diagnostic et la prise en compte de son état psychologique est alors très importante.

IV. Discussion :

1. Epidémiologie analytique :

1.1. Fréquence :

Le cancer du sein représente l'affection maligne la plus fréquente chez la femme et sa première cause de décès. Il représente, selon les statistiques mondiales de 2017, 25 % de l'ensemble des nouveaux cancers féminins, soit 46300 de nouveaux cas par an, alors qu'il représentait 22,5% des cas chez la femme en 2010. Cette élévation peut être liée à un meilleur dépistage mais, on ne peut exclure qu'elle ne traduise une réelle augmentation du risque de développer un cancer du sein.

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, vue la difficulté d'accès au soin et au traitement [16].

En Europe, le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme à la fois en termes d'incidence et de mortalité.

En France, Avec 26 763 nouveaux cas estimés en 2017, le cancer du sein se situe au 1^{er} rang des cancers incidents chez la femme, nettement devant le cancer du côlon-rectum (18 926 nouveaux cas) et le cancer du poumon (11284 cas). Il représente 31,5 % de l'ensemble des cancers incidents féminins et près de 14 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. En 2012 aux états unis, c'est le cancer le plus fréquent chez les femmes, exclusion faite des cancers de la peau. Il représente environ 30% de tous les cancers diagnostiqués chez les femmes. Après le cancer du poumon, il est la deuxième cause de décès par cancer [15][18].

Ces données soulignent l'incidence élevée de ce cancer en occident. Ceci pourrait être dû à la sensibilisation de plus en plus importante et une prise de conscience de la gravité du fléau d'une part et à l'utilisation accrue de la mammographie, du traitement hormonal substitutif, une prévalence augmentée de l'obésité, la consommation accrue d'alcool, la puberté précoce et

Les tumeurs évoluées du sein

maternité tardive ou nulliparité [19].

Même si nos données restent inférieures aux données occidentales en termes de chiffres. Elles n'en sont pas moins graves et concordent avec les données épidémiologiques du monde arabe. Par exemple, à Sétif – Algérie, où il représente 33% des cancers chez la femme et se plaçant par conséquent en tête, avec une moyenne annuelle de 179 nouveaux cas [20].

Quant à Sfax (Registre Sud Tunisie), il y représente, avec 305 nouveaux cas en 2 ans, 25,2% de l'ensemble des cancers féminins [21].

Au Maroc, avant 1999, le cancer du sein occupait la deuxième place après le cancer du col utérin quelle que soit la source du matériel d'étude, qu'il s'agissait de dossiers cliniques gynécologiques (Firkatoune, Koutaibi) ou des centres anticancéreux (Berrada, Tazi) [39]. A partir de l'an 2000 le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme marocaine, avec une incidence relativement proche de celle des autres pays de Maghreb (27,69 / 100000 femmes) [22]. En 2008, on a estimé à 5 396 nouveaux cas et 2 804 décès par cancer du sein au Maroc. Le Registre des Cancers de Rabat a enregistré 491 nouveaux cas chez les femmes, entre les années 2006 et 2008, soit 39,9% des cancers féminins, représentant le cancer, de loin le plus fréquent chez la femme. Le registre de la ville de Casablanca, quant à lui présente le cancer du sein comme étant toujours le premier cancer de la femme avec 662 cas enregistrés représentant 34,3% de l'ensemble des cancers féminins pour les années 2005–2007 (2119 nouveaux cas) [20]. La mise à jour de 2012 du CRCR (Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca) et RCR (Registre des Cancers de Rabat) ont rapporté une incidence standardisée de 39,9 % et 49,2 % pour 100.000 femmes respectivement (CRCR, 2012 ; RCR, 2012) [26]. HAFID I. [29] dans sa mémoire à propos du registre hospitalier HASSAN II de Fès, a trouvé que le cancers du sein représente 14,39% de l'ensemble des cancers et occupe de ce fait le deuxième rang des cancers, après les cancers cutanés. Il représente également le premier cancer de la femme, comptant pour 28% de l'ensemble des cancers féminins. Alors qu'à Marrakech une étude faite au service d'oncologie–radiothérapie du CHU med VI et qui s'est étalée sur 5 ans allant du 01 janvier 2008 au 31 décembre 2013, a montré que l'incidence du cancer du sein était de 24.42% mais elle a

Les tumeurs évoluées du sein

intéressé que les femmes jeunes de moins de 40ans.

En résumé, l'incidence du cancer du sein a augmenté au fil des années. Ceci pourrait être expliqué par l'influence des facteurs sociodémographiques, mais l'approche d'une incidence paraît difficile à faire en raison de l'absence d'un registre de cancer national, car au Maroc, nous ne disposons pas encore de base de données nationale exhaustive, en dehors des données du registre de la région RABAT ZEMMOUR-ZAIR ayant démarré le premier octobre 1990, et le deuxième rapport 2006–2008. Le registre de population du grand CASABLANCA, ayant vu le jour en 2004 et dont le deuxième rapport 2005–2007 montrant sur sa dernière publication en 2012 que l'incidence n'a cessé d'augmenter durant les trois années pour atteindre 39,9 nouveaux cas par 100 000 femmes en 2007, et de cela il représente le tiers de l'ensemble des cancers de la femme. (Figure 26 et 27)

Les données de ces registres ont montré que l'incidence du cancer du sein au Maroc est relativement plus élevée que dans les autres pays du Maghreb mais, elle reste nettement inférieure aux incidences retrouvées dans les pays occidentaux où les taux d'incidence sont supérieurs à 80 pour 100000 personnes [30]. Cette différence de fréquence s'expliquerait par la sous-estimation des cancers du sein dans notre contexte liée d'une part à l'absence d'un registre de cancer national et d'autre part à l'absence du dépistage systématique [21].

Les tumeurs du sein localement avancées qui correspondent aux tumeurs du sein stade III selon la classification du comité Américain Mixte du cancer (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) [32] (Annexe 2), représentent environ 20–25% de l'ensemble des cancers du sein dans le monde [22].

Elles sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement par rapport aux pays développés où elles représentent respectivement 40–50% et 10–25% respectivement [34]. Par exemple, Selon la Base de données nationale du cancer aux États-Unis (NCDB) pour l'année 2006, environ 10 % des femmes diagnostiquées d'un cancer du sein avaient un stade localement avancé de la maladie [32].

Les tumeurs évoluées du sein

Par ailleurs, il a été prouvé que l'incidence du cancer du sein localement avancé a diminué dans les populations dépistées par mammographie (la proportion des patientes avec un CSLA était inférieure à 5 % chez les patientes qui ont bénéficié d'une mammographie de dépistage aux États-Unis) alors qu'elle est plus élevée chez les jeunes femmes et les groupes médicalement mal desservie. Ce cancer représente 45,7% des cancers du sein en Tunisie [33], 33.9% en Algérie [34], tandis qu'au Maroc, la distribution par stade montre que les stades III représentent 24,4% selon le registre de Rabat [35] et 57% des cas pour les stades III et IV selon le PNPCC [2]. Le CSLA a constitué 44% selon l'institut national d'oncologie (INO) [30], 62,1% dans une étude réalisée par KARIMI à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca sur les cancers du sein localement avancés [37], 35% dans la série de Tajeddine réalisée au centre d'oncologie du CHU Mohamed VI à Marrakech [38] et 10,4% dans la série de Berrada. A réalisée au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès [39].

Dans notre étude le cancer du sein localement avancé a représenté 4,8% des cancers du sein traités. Ce taux était nettement inférieur aux chiffres rapportés dans les autres séries nationales publiées.

Ainsi, le cancer du sein localement avancé constitue un problème majeur au Maroc et son incidence reste supérieure à celle rapportées dans les pays occidentaux. Ceci pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif dû à l'absence de campagne de dépistage, la difficulté d'accès aux soins et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus, l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

Les tumeurs évoluées du sein

	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
USA 2004 - 2008 [9]	1,2	124
France (Francim) 2005 [10]	0,8	101,5
Canada 2003 - 2004 [15]	1,0	95,5
Jordanie 2008 [12]	-	50,4
Algérie (Oran) 1996 - 2004 [13]	0,5	36,9
Tunisie (Nord Tunisie) 1999 - 2003 [7]	0,6	29,6
Maroc RCRC 2005 - 2007	0,8	36,4

Figure 28 : Comparaison de l'incidence du cancer du sein au maroc par rapport aux autres pays :

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Locale	487	23
Régionale	1102	52
A distance	148	7
Non précisée	382	18

Figure 29 : Cancer du sein : Extension, RCRC, 2005–2007

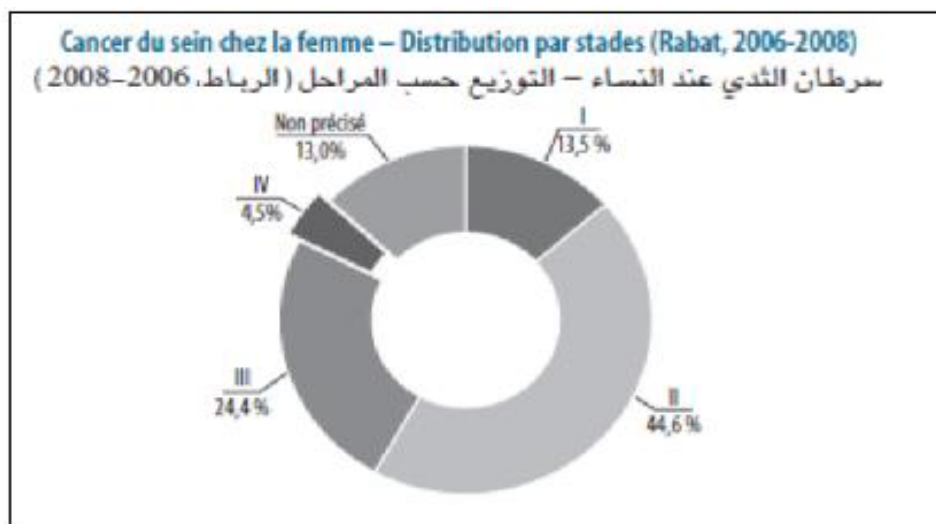


Figure 30 : Distribution du cancer du sein par stade.

Les tumeurs évoluées du sein

1.2. L'âge :

L'âge constitue un facteur de risque très important et sa courbe d'incidence est dite : « âge-dépendant » : plus l'âge augmente, plus le risque augmente [40]. Les statistiques montrent que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans [41]. Il est à noter que les deux tiers de ce cancer se développent chez des femmes de plus de 50 ans [42]. Les femmes de moins de 35 ans ont plus de risque de développer des tumeurs plus agressives et à un stade plus avancé par rapport aux tumeurs diagnostiquées chez les femmes les plus âgées [43]. En revanche, cette maladie reste rare chez ce groupe de femmes : seulement 2% des diagnostics se produisent dans le groupe d'âge plus jeune [43]. Voire exceptionnels chez celles qui ont moins de 20 ans.

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 49 ans (26-75 ans) avec une médiane de 50.5 ans (figure 29), dans l'intervalle rapporté par les registres de cancer de notre pays concernant les cancers du sein de tous les stades confondus (figure 30).

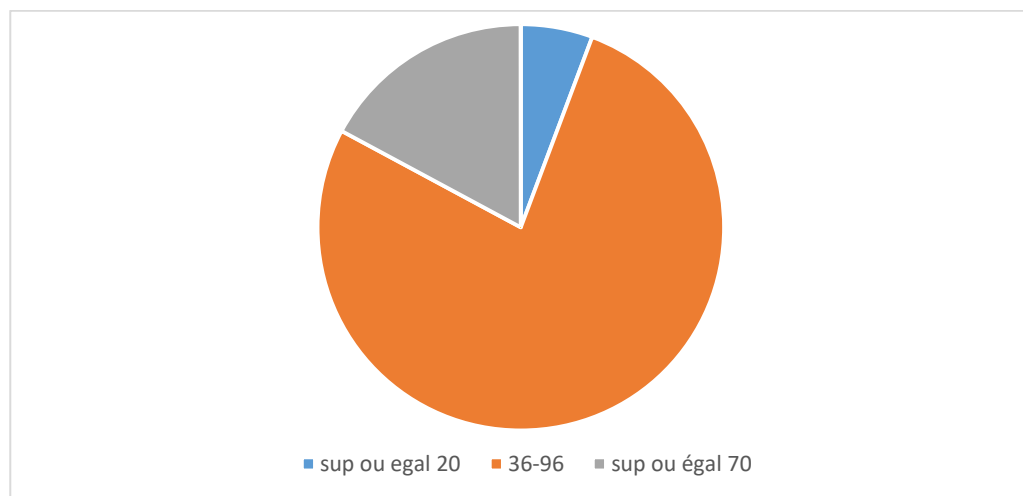


Figure 31 : Répartition des malades par tranches d'âge dans notre série

Les tumeurs évoluées du sein

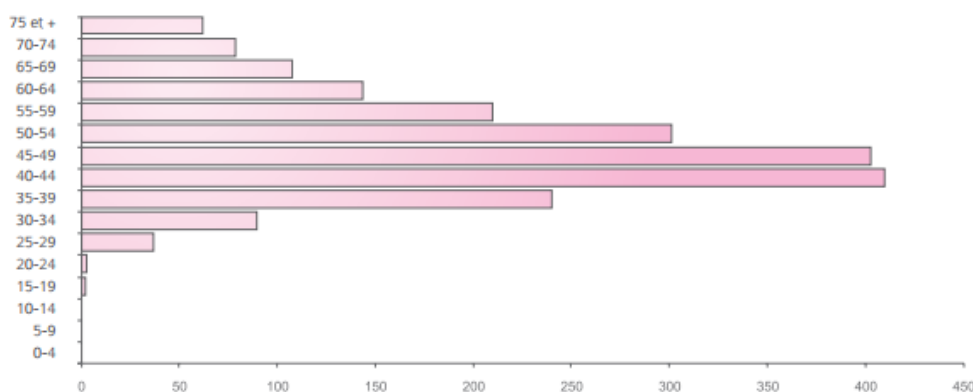


Figure 32 : Répartition des cancers du sein selon l'âge 2005–2007

La moyenne d'âge de nos patientes était égale que celle rapportée par les différentes séries sur les tumeurs évoluées du sein, que ça soit :

- Au Maroc : série de Z. Benbrahim (centre d'oncologie médicale de Fès, étude sur une durée de 2009–2013) [37] (47ans) et série de Tajeddine (centre d'oncologie de Marrakech) [38] (53,3ans)
- En Algérie : série de Sakhri (centre d'oncologie de tizi ouzou) [44] où l'âge moyen était de 49 ans, ce qui correspond à l'âge de diagnostic des différents registres Algériens [45].
- Ou en Tunisie : série de Laamouri (Institut Salah Azaiez) [46] où l'âge moyen était de 55,5 ans, plus élevé que celui rapporté dans les registres du Sud et Nord de la Tunisie (âge moyen de 52,9 ans).

IL est en revanche inférieur de 15 ans à l'âge moyen de survenue dans les pays développés, en particulier en France et les Etas Unis, où la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 60 ans [47] (tableau XXI)

Tableau XXIV : Comparaison de l'âge moyen entre les différentes études

Etude	Age moyen
France [47]	60
Etats unis [67]	60
Casablanca [30].	49.5
Rabat [56].	50.7
CHU de Fès [37].	47.8
Notre série	49

1.3. Origine des malades :

Les différentes études ont démontrés que l'incidence du cancer du sein globalement, et elle est plus faible chez les femmes en milieu rurale, mais avec un taux de mortalité plus élevé par rapport aux femmes urbaines.

Nos résultats rejoignent les données de la littérature. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs tel que : le manque de programmes de dépistage dans les zones rurales et le déni de l'importance d'assister aux premiers symptômes, s'expliquant par la grande inégalité dans la distribution des soins de santé entre zones rurales et urbaines au Maroc (On compte un médecin pour 8.296 habitants en milieu urbain contre un pour 11 835 dans les zones rurales). La grande distance à parcourir ou l'absence d'un moyen de transport empêchant souvent les femmes vivant dans ces régions d'avoir accès aux centres médicaux et centres de traitement de référence du cancer et parfois aux services de soins primaires résultant d'un manque de fournisseurs en milieu rural. En plus de cette difficulté liée aux déplacements, s'ajoutent les coûts des examens biologiques et radiologiques, ce qui représente un fardeau économique dans cette population rurale qui se caractérise par un niveau socio-économique faible, En effet, le taux de pauvreté relative en 2007 au Maroc était de 14,5% en milieu rural contre 4,8% dans les zones urbaines.

Cette inaccessibilité des femmes rurales face au dépistage préventif peut augmenter leur

Les tumeurs évoluées du sein

risque de se présenter à un stade avancé de la maladie, ce qui va influencer le taux de survie chez ces patientes, puisque ce dernier est très dépendant du stade de ce cancer au moment du diagnostic (OR=1,19 (IC à 95% de 1,12 à 1,27) d'avoir un cancer du sein au stade avancé par rapport aux patientes urbaines).

La survie à 5 ans chez les femmes diagnostiquées à un stade précoce (stade 0 ou stade I) du cancer du sein est de 88 % à 93 %, Tandis que celle des femmes diagnostiquées avec des stades avancés (II, III, IV) varie entre 15 % à 78 %. Par conséquent, la détection précoce du cancer du sein est donc en relation avec un meilleur pronostic de 5 ans, car elle permet un traitement et des interventions susceptibles d'assurer un taux de survie plus élevé.

1.4. Niveau intellectuel :

Selon une enquête française réalisée en 2010, le niveau d'étude a été démontré comme l'un des facteurs significativement associés au recours au dépistage du cancer du sein et que les disparités linguistiques et culturelles peuvent être d'importants freins à ce dépistage [53].

Une autre étude a rapporté que les femmes d'un niveau éducatif faible étaient moins à même d'avoir bénéficié d'au moins une mammographie dans les 6 ans ou d'au moins un suivi gynécologique dans les 3 ans précédant leur diagnostic de cancer du sein. Elles avaient aussi un stade de diagnostic plus avancé que les femmes de niveau éducatif plus élevé. Ces variables ont été retrouvées comme facteurs pronostiques péjoratifs de la survie [54]. De même qu'une autre étude de 1991 montrant que la survie, après ajustement sur tous les autres facteurs pronostiques connus, est moins bonne chez les patients ayant un niveau d'éducation plus faibles [55].

BENBAKHTA [56] dans son étude réalisée à l'Institut National d' Oncologie deRabat a permis d'observer, que le délai de consultation des patientes analphabètes atteintes d'un cancer du sein était plus long. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les femmes qui ont été à l'école sont plus conscientes et peuvent être mieux informés sur l'importance de consulter dès l'apparition des symptômes et de l'importance d'avoir des tests supplémentaires tel que prescrit par leur médecin [56].

Ainsi trouvé dans nos résultats, 89% de nos patientes étaient illétrées.

Donc être moins instruit était un facteur de risque important d'un long délai de consultation. Le rôle de l'éducation et de la connaissance sur le cancer a été confirmé dans d'autres études [57].

Enfin on retrouve l'influence du niveau d'éducation des patientes, dans les différences d'évolution du cancer du sein (récidives, métastases) et dans les différences de survie [54].

Par ailleurs, si le dépistage des cancers est dans un premier temps plutôt réalisé par les catégories sociales les plus diplômées, il a été observé secondairement que ces différences s'estompent et, en apparence, disparaissent sous l'influence mixte de la diffusion informelle des informations et de l'action volontariste des pouvoirs publics [53].

1.5. Niveau socio-économique :

Les études sur la disparité socio-économique dans le cancer du sein ont commencé par des études américaines comparant le pronostic du cancer du sein selon la race ou l'ethnie. Et si cette variable était parfois un facteur de risque indépendant, il l'était en fait le plus souvent par le biais du niveau socioéconomique, plus faible chez les noirs américains que chez les blancs ou les hispaniques [58].

Puis d'autres pays, les plus touchés par le cancer du sein comme les pays du nord de l'Europe, se sont penchés sur cette problématique. Ils ont mis en évidence une différence de statut socio-économique à la fois pour l'incidence (le cancer est plus fréquent chez les femmes de milieux plus favorisés), le stade de découverte et la survie (moins bons chez les patientes de niveau socio-économique plus faible). Les résultats d'une étude ont montrés qu'en Europe, les femmes ayant un niveau social élevé sont davantage touchées par le cancer du sein, alors que c'est dans cette catégorie sociale que l'on retrouve le plus faible taux de mortalité. Tandis que Le pronostic le plus sombre est toujours le lot des catégories sociales les plus défavorisées [59].

En France, des études réalisées ont montré que le statut socio-économique détermine fortement à la fois le risque de cancer et son pronostic [61] mais aussi sa participation au

Les tumeurs évoluées du sein

dépistage [62]. Peu d'études des facteurs socio-économiques ont été conduites spécifiquement sur le cancer du sein en France et avec des résultats controversés [63]. Les résultats de l'enquête décennale Santé de l'Institut national de la statistique et des études économiques-Insee (2002) ont montré que La proportion de femmes ayant bénéficié d'un dépistage du cancer du sein est beaucoup moins élevée chez les femmes vivant dans un ménage à faibles revenus annuels. Par contre, un meilleur accès au dépistage et une meilleure surveillance chez les femmes occupant un emploi (76,4 %) ou ayant exercé une activité professionnelle (67,6 %), alors que les personnes au chômage et inactives sont moins nombreuses à avoir passé une mammographie [64].

Selon J.Gentil [64], les patientes ayant un moins bon niveau socio-économique constitueraient des sous-groupes « à risque » : moindre participation au dépistage individuel ou organisé, maladie diagnostiquée à un stade plus avancé, moindre accès aux traitements et aux centres de référence et évolution de la maladie et survie moins bonnes.

On peut conclure donc à travers ces études, que le niveau socio-économiques est un facteur de risque indépendant à tous les niveaux de la maladie : de la non-participation au dépistage, d'une différence dans l'incidence de la tumeur au diagnostic, d'un moins bon accès aux soins et d'une moins bonne prise en charge avec des conséquences sur la survie avec ou sans récurrence.

1.6. Habitudes toxiques :

Dans la littérature on trouve que de nombreuses substances chimiques présentes dans la fumée du tabac classées comme cancérogènes provoquent des tumeurs des glandes mammaires chez l'animal.

Elles atteignent également le sein chez la femme et s'y accumulent dans les tissus adipeux.

a. Le tabagisme actif:

Les femmes exposées au tabagisme actif ont un risque augmenté de cancer du sein, allant de 1,44 à 3,01 fois par rapport aux femmes jamais exposées au tabac. Il existe des

Les tumeurs évoluées du sein

circonstances aggravantes :

- Le début de l'intoxication avant 20 ans,
- Le début de l'intoxication au moins 5 ans avant la première grossesse à terme.

On observe également une augmentation des métastases à distance et des décès par cancer du sein si la femme continue à fumer après son traitement.

b. Le tabagisme passif

Le tabagisme passif multiplie par 1,90 en moyenne le risque de cancer du sein par rapport aux femmes n'ayant jamais été exposées au tabac.

c. Consommation d'alcool :

Quant à l'alcool, il est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. : 6 études prospectives ont été faites dans ce sens et qui ont conclu qu'il y a une augmentation linéaire entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolisée par jour [74]. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolisée par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [75].

L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les oestrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause [76].

Dans notre série, aucune patiente n'a rapporté une consommation de toxiques.

1.7. Antécédents gynéco-obstétricaux :

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde. Il y a cependant de fortes différences régionales, avec des taux élevés en Amérique du Nord et en Europe du Nord, et des taux relativement bas en Afrique et en Asie. Ces différences peuvent avoir de

Les tumeurs évoluées du sein

nombreuses explications : génétiques, nutritionnelles, facteurs liés au mode de vie ou à la vie reproductive (règles précoces, nulliparité ou première grossesse tardive, stérilité, ménopause tardive, facteurs hormonaux...)

L'identification des facteurs de risque de cancer du sein pourrait améliorer significativement la prévention. Ainsi que facteurs sont souvent intriqués, ce qui ne rend pas aisée la détermination de cibles d'intervention [77].

a. Ménarche :

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (RR de 3) [78]. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation oestrogénique qui existe durant la période d'activité des ovaires.

Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'oestrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement.

Cependant, il n'existe pas d'association entre l'âge de survenu des premières règles et risque de cancer du sein dans la méta-analyse de talamini et al [75] ainsi que dans d'autres études qui ont indiqué que la ménarche précoce est un facteur de risque faible pour tous les groupes d'âge [76][77].

L'incohérence de ces résultats ne transforme pas l'âge des premières règles en un facteur de risque incontestable dans la survenu cancer du sein, mais il reste quand même un facteur de risque important, surtout que de nombreuses études ont indiqué un effet protecteur pour l'âge tardif des ménarches dans la survenu de ce cancer [76][77]. En effet pour chaque période de deux années de retard à la puberté, le risque de cancer du sein diminuerait de 10 % en diminuant la durée d'exposition hormonale [88]. De la même façon, il a été montré que des cycles menstruels longs étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein [89]. Tandis que ce risque augmenterait de 3 % par année de retard à la ménopause que celle-ci soit

Les tumeurs évoluées du sein

naturelle ou artificielle [88]. Ainsi, un âge tardif de survenue de 15 ans ou plus a un effet protecteur [84] [90].

L'âge de la ménarche de nos patientes variat de 11 à 16 ans avec une moyenne de 13.5 ans, ce qui laisse confusion s'il s'agissait vraiment d'un facteur exposant.

On peut donc conclure qu'une élévation modeste du risque de cancer du sein est associée à des premières règles précoces.

D'autres parts, des études suggèrent qu'un cycle menstruel ovulatoire régulier augmenterait le risque de cancer du sein. Celui-ci pourrait être 2 fois plus élevé chez les femmes dont les cycles deviennent réguliers dans l'année suivant les premières règles par rapport aux femmes dont les cycles ne deviennent réguliers qu'après 5 ans ou plus. Mais la cause de ces irrégularités menstruelles n'est pas précisée : hypothalamique avec hypoestrogénie ou ovaire polykystique avec hyperinsulinisme. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre le nombre de jours de saignement et le risque de cancer du sein. Par contre, il existe une tendance significative à une diminution du risque avec la durée du saignement, diminution qui se manifeste en post-ménopause uniquement. Par ailleurs, il existe aucune corrélation entre la durée des cycles, le syndrome menstruel notamment les mastodynies prémenstruelles et le risque de cancer du sein [83].

b. Activité génitale :

Les ménarches et la ménopause sont deux facteurs qui affectent le risque de cancer du sein. En fait, les données d'une méta-analyse de 117 études comprenant 118,964 femmes atteintes de cancer du sein invasif ont démontré que les femmes non ménopausées ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein (risque relatif [RR] 1,43) que chez les femmes ménopausées, du même âge, en particulier pour les tumeurs RE positives [91]. Dans notre série 45,72% des patientes étaient ménopausées, contre 54.28 % des patientes en activité génitale, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Les tumeurs évoluées du sein

Il a été également prouvé par la même étude une diminution du niveau d'œstrogène dans le sérum (SEL) en post-ménopause [91]. Les chercheurs pensent que cette étude confirme le rôle de l'œstrogène périphérique dans le risque de cancer du sein. Bien que ce risque diminue dans les années post- ménopause, l'ampleur de la baisse a été moins chez les femmes ayant un indice de masse corporelle supérieure à 25.

c. Parité :

Selon la littérature, les femmes nullipares ou paucipares ont un risque de développer un cancer du sein plus élevé que les multipares [82]. Cet effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [83].

Selon une autre étude, le risque relatif décroît en fonction du nombre de grossesses. En prenant comme référence les femmes ayant eu une grossesse à terme, ce risque est de 0,78 pour 2 accouchements, 0,68 pour 3 accouchements, et 0,31 pour 4 accouchements ou plus. L'effet protecteur de la multiparité reste inchangé après ajustement de l'activité physique, de la consommation de tabac et d'alcool et de la nutrition [77].

Dans notre série, les multipares constituaient 66%, ce qui est en effet en contradiction avec les données de la littérature, et les nullipares constituaient seulement 17%.

Tableau XXV : Comparaison du taux des nullipares entre les séries

Etude	Taux de nulliparité (%)
KAHLAIN [28]	65
KARIMI [30]	87.8
TAJEDDINE [38]	20
Notre série	17

d. Age de la première grossesse :

L'âge à la première grossesse est le paramètre fondamental vu son impact important sur l'incidence du cancer du sein [84]. Plus l'âge de la première grossesse est jeune, plus cela protège contre le développement du cancer du sein plus tard dans la vie [89]. Le risque relatif pour les femmes avec un âge de la première grossesse > 35 ans a été mesuré et se situe entre 2,25 et 3,7 par rapport aux femmes ayant une première grossesse entre 20 et 30 ans [86][87]. Cet effet s'applique en particulier aux cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs [84] et ceux diagnostiquées après la ménopause [85].

Selon les auteurs, les femmes accouchant pour la première fois après 30 ans ont un risque 5 fois plus élevé que celles accouchant avant 20 ans [82][84]. D'autres études ont montrés que Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [90]. Par ailleurs, les nullipares ont unrisque de cancer du sein plus élevé que les femmes qui ont mené une grossesse à terme avant 25 ans (RR : 1,56 ; 1,27-1,91) [77].

Une explication de ces résultats est qu'un début de grossesse à terme réduit le risque de formation de tumeurs, mais à un âge plus avancé, il peut favoriser la croissance de cellules tumorales existantes [91]. Cependant, une 1^{ère} grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein [92] du fait d'une augmentation de la durée entre le début de la puberté et de la 1^{ère} grossesse à terme. La différenciation des cellules du sein qui se produit au 3^{ème} trimestre de la grossesse les rend alors moins sensibles aux agents carcinogènes. L'augmentation du risque est plus marquée chez les femmes non ménopausées [92].

Toutefois, une étude réalisée par Largent et al [76] dans le but d'étudier la relation entre les événements de la vie reproductive et le stade de la tumeur chez les femmes diagnostiquées d'un cancer du sein à un âge jeune, a montré Les femmes qui ont eu une première grossesse à

Les tumeurs évoluées du sein

terme à l'âge de moins de 20 ans étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir des tumeurs de grade 3-4 que ne l'étaient les femmes nullipares (OR = 3,2, IC à 95% 1,0 à 9,9) [93].

e. Allaitement :

De nombreuses études ont démontré que l'allaitement et la durée d'allaitement sont associés à une diminution du risque de cancer du sein

Dans notre étude, 22 patientes soit 62,85% confirment avoir allaité au sein leurs enfants mais, selon la littérature l'effet protecteur de la lactation ne s'observe que pour des durées longues d'allaitement (supérieur à 24 mois) [108] ce qui est le cas chez 56.15 % de nos patientes.

Selon la littérature, le risque de cancer du sein serait réduit de moitié pour les femmes allaitant plus de 24 mois leur enfant par rapport à celles allaitant un à six mois [82] et de 33 %, par rapport à celles jamais allaité [94]. Une diminution significative de ce risque de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois et serait de 3 % après un allaitement d'une durée de 5 mois, et donc pour bénéficier d'une protection minimale, l'allaitement doit durer au moins 5 mois [94]. Cette diminution significative est corrélé au nombre de mois d'allaitement et au nombre d'enfants allaités. L'organisation mondiale de la santé recommande une durée d'allaitement de 6 mois pour des raisons pédiatriques et non carcinologiques [95].

Trois études rétrospectives nord-américaines récentes ont révélé une réduction du risque de 30 à 80% chez les femmes âgées de 50 à 79 ans ayant allaité leurs enfants [96][97]. Par ailleurs, l'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [98].

Cependant, pour Freudenhein et al cet effet protecteur est faible et ne s'observe que pour des durées d'allaitement longues (> 20 mois) [99]. Et selon d'autres auteurs, il n'est retrouvé que chez des femmes multipares ayant allaité au moins 12 mois.

Les tumeurs évoluées du sein

Des études ont donné des résultats contradictoires dans les pays occidentaux où peu de femmes allaitent plus de 1 an. En revanche, la réduction significative du risque a été démontrée dans les pays non-occidentaux [100].

D'une manière générale, plus la durée totale d'allaitement dans la vie d'une femme est longue, plus le risque de cancer du sein baisse et ceci quel que soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le non-allaitement ou la durée courte d'allaitement qui est devenue la norme dans de nombreux pays occidentaux contribuent de façon significative à l'incidence élevée du cancer du sein dans ces pays.

Et si de nombreuses études ont évalué la contribution de l'allaitement maternel dans la prévention du cancer du sein [101] et ont conclu à l'effet protecteur de l'allaitement prolongé sur le risque de cancer invasif mammaire [102], Cet effet a été retrouvé chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1. En revanche, pour celles porteuses d'une mutation BRCA2, l'allaitement ne semble pas associé à une réduction significative du risque de survenue d'un cancer du sein [103].

L'impact de l'allaitement sur le risque de survenue d'un cancer in situ du sein a également été étudié. Une longue période d'allaitement est paradoxalement associée à une augmentation du risque de survenue d'un cancer in situ [104].

f. Moyens de contraception :

Les données concernant le rôle des contraceptifs oraux dans le cancer du sein sont controversées. Une méta-analyse sur des données individuelles de 54 études épidémiologiques, incluant 53 297 cas de cancers du sein et 100 239 femmes témoins a été réalisée par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) [33]. Les résultats de cette étude ont montré que les femmes en cours d'utilisation d'une contraception orale augmentent discrètement leur risque de développer un cancer du sein à 1,24. Cette augmentation décroît progressivement après l'arrêt d'utilisation des contraceptifs et disparaît complètement 10 ans après cet arrêt. La Women's Care Study [37] a analysé des femmes âgées de 35 à 64 ans dont 76

Les tumeurs évoluées du sein

à 78 % ont utilisé au moins une fois dans leur vie une contraception orale. Les résultats ne montrent aucune augmentation de risque du cancer du sein quelle que soit la durée d'utilisation (RR=1).

Dans notre étude 44% de nos patientes ont pris la pilule pendant une durée moyenne de 3,84 ans, ce qui montre que la prise de pilule a un rôle dans la survenue de cancer du sein. Et dans la série de Tajeddine [38] 44% ont pris la pillule pendant une durée de 8 ans, contre 27,5% seulement dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [30],

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS à base d'œuvre présentent un risque augmenté de cancer du sein [38, 39]. Ce risque de cancer augmente avec la durée d'utilisation [36]. Aucune patiente de notre étude n'a pris un traitement hormonal substitutif.

Tableau XXVI : Comparaison des taux des patientes ayant pris la pillule

Etude	Taux (%)
KARIMI [30]	27.5
Tajeddine [38]	44
Notre série	44

g. Antécédent gynécologique :

Dans notre série 06 patientes soit 17.15% ont présenté un antécédant du cancer du sein, dont 5.7% des cas était un antécédent d'un cancer controlatéral et dans 11.45% il s'agissait d'une récurrence tumorale. Nos résultats étaient plus élevées que celles retrouvées dans la série de Tajeddine [38] où l'antécédent personnel de mastopathie a été rapporté chez 3 patientes soit 12%. Ainsi que dans celle de l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca par KARIMI [30], où l'antécédent personnel de mastopathie a été rapporté chez 9,7% des patientes.

Tableau XXVII : Comparaison des résultats de l'antécédant du cancer du sein

Etude	Taux de cas
Notre série	17.15
Tajjedine [38]	12
Karimi [30]	9.7

1.8. Antécédent médico-chirurgicaux :

a. Les antécédents personnels :

11.42% de nos patientes étaient diabétique type 2, nos résultats étaient dans l'intervalle rapporté par la littérature, où des études de cohortes comparatives et des études cas-témoin [155] ont suggéré que le diabète de type 2 peut être associé à plus de 10 à 20% du risque relatif de cancer du sein.

14.82% patientes étaient hypertendues, l'étude de Peeters et al [157] a montré que la relation de l'association entre l'hypertension et le cancer du sein s'est révélée incertaine, et que l'hypertension n'a aucune influence sur le pronostic et la survie des patientes atteintes de cancer du sein.

b. Les antécédents familiaux :

Le cancer du sein est héréditaire dans 5 à 10% des cas. L'estimation du risque familial et individuel peut être un apport déterminant à la prise en charge de ces patientes par la pratique de dépistage ou d'une prévention adaptée. Les prédispositions les plus connues sont les gènes BRCA1 : Breast cancer 1 (sein et ovaire) et BRCA2 : Breast Cancer 2 (sein homme et femme, ovaire et prostate). En effet BRCA1 et BRCA2 sont deux gènes de prédisposition héréditaire localisés respectivement sur le bras long du chromosome 17 et 13 [44, 45]. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire, et dans 60% des formes familiales du cancer du sein seul [40]. Un cancer familial est évoqué en principe devant [42] :

Les tumeurs évoluées du sein

- 3 cas de cancer du sein et / ou de l'ovaire chez des apparentés du 1^{er} ou du 2^{ème} degré dans la même branche parentale.
- 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du 1^{er} degré et avec au moins l'un des critères suivants :
 - Cancer de survenue précoce < 40 ans.
 - Cancer bilatéral.
 - Cancer multifocal.
 - Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez la même patiente.
- Cancer du sein < 35 ans sans histoire familiale.
- Cancer du sein chez un homme (penser à une mutation BRCA2).

Le pourcentage des patientes avec antécédents de cas familiaux de cancer du sein dans notre série (17.12%), rejoint celui de La Tunisie [29] et de la série de tajjedine [38], alors que les autres études ont été marquées par des taux plus faibles.

Tableau XXVIII : Comparaison des cas familiaux de cancer du sein entre les études

Etude	Taux des cas familiaux %
Littérature	5-10%
Tunisie [29]	16%
Tajjedine [38]	16
KAHLAIN [28]	12%
Notre série	17.12%

Les tumeurs évoluées du sein

1.9. Circonstances de découverte :

a. Signes révélateurs initiaux :

Le motif de consultation le plus fréquent est l'autopalpation d'un nodule de sein. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes. À l'INO, ce motif a représenté 70% des motifs de consultation [31], 80% en Tunisie [29], 76% dans la série Tajjedine [38], et 58,9% à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [30].

Nos résultats rejoignent celles de la littérature car la consultation pour autopalpation d'un nodule du sein a constitué 68.57% des motifs.

b. Délai de consultation :

Si dans le monde occidental, les formes infra cliniques et localisées sont les plus fréquentes ; dans les pays en voie de développement, les formes localement avancées, inflammatoires et les seins négligés occupent la première place. Le délai de consultation a été supérieur à 3 mois dans 50% des cas dans une étude Tunisienne [29], dans 96,8% des cas dans l'étude de KAHLAIN au COIR [28], dans 90,2% des cas à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [30], et dans 88% des cas dans la série de Tajjedine [38]. Dans notre série, 62.88% des patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois. Ce qui signe la consultation à un stade déjà avancé pour la majorité de nos patientes.

Tableau XXIX : Comparaison du délai de consultation entre les études :

Etude	Délai moyen de consultation par mois
Tunisie [29]	8 mois
KAHLAIN [28]	6mois
Z. Benbrahim [37]	6 mois et 21jrs
Tajjedine [38]	15 mois
Notre série	15mois et 12 jours

2. Etude clinique :

2.1. Siège de la tumeur :

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas). Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein.

Selon l'INO [31], l'atteinte du sein gauche représente 56% de même que l'étude tunisienne faite en 2002 avec un taux de 51,2%.

Dans notre série, le siège a été dans 94.27% unilatéral avec une prédominance du côté gauche dans 57% des cas. Tous les quadrants ont été intéressés avec une légère prédominance au niveau du siège supéro-externe avec un taux de 17.14% quand la tumeur intéressait un seul quadrant (22.86%).

La topographie retrouvée dans notre série concorde avec celle retrouvée dans la Littérature.

2.2. Taille tumorale :

Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie.

La taille tumorale moyenne au diagnostic a été de 5,5 cm dans l'étude de KAHLAIN au COIR [28], de 6 cm [1-20 cm] dans l'étude de Z.Benbrahim [37], et de 6.76 cm dans la série de Tajjedine [38]. Dans notre série la taille moyenne a été de 8.75 cm, Les tumeurs de plus de huit centimètre ont représenté la majorité des tumeurs : 57.15 % des cas contre 22.85 % des tumeurs dont la taille a été entre 5 et 7 centimètres.

Tableau XXX : Comparaison de la taille tumorale selon les études.

Etude	Taille tumorale
KAHLAIN [28]	5.5cm
Z.Benbrahim [37]	6cm
Tajjedine [38]	6.76cm
Notre série	8.75cm

2.3. Fixité de la tumeur :

La précision de la mobilité tumorale par rapport aux 2 plans, superficiel et profond chez nos patientes a objectivée une tumeur fixe dans 82.86% des cas.

La fixité s'apprécie par rapport aux plans superficiels cutanés et profonds par la manœuvre de Tillaux (abduction contrariée du bras) qui permet de reconnaître les tumeurs adhérent au muscle pectoral. L'infiltration du revêtement cutané est à la fois une indication fournie par l'inspection et la palpation. Les tumeurs du sein fixées ou peu mobiles sont souvent suspectes de malignité, or le caractère mobile n'est pas forcément témoin de bénignité. Les tumeurs fixées à la peau et/ou à la paroi thoracique ont représenté 88% dans l'étude réalisée par Tajjedine [38], et 62.5% dans l'étude réalisée à la maternité Lalla Mariem de casablanca [30].

Tableau XXXI : Comparaison de la fixité de la tumeur entre les études

Etude	Fixée à la peau et/ou à la paroi
KARIMI [30]	62.5%
Tajjedine [38]	88%
Notre série	82.86%

Les tumeurs évoluées du sein

2.4. Aspect clinique :

Le diagnostic du cancer du sein évolué peut être un diagnostic clinique (stade T4b ou T4c) basé sur la présence d'un envahissement cutané à savoir la présence d'un oedème localisé à moins de la moitié, du sein, d'une ulcération cutanée ou de nodules de perméations.

Nos données concordent avec la littérature, les aspects cliniques notés étaient provocateurs d'une tumeur évoluée du sein.

2.5. L'atteinte ganglionnaire :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, après chaque examen du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de faux négatifs.

La plupart des patientes atteintes d'une tumeur évoluée du sein se présentent avec un envahissement ganglionnaire cliniquement décelable. Le taux des adénopathies cliniques dans notre étude était de 68.56%. Ce taux était de 56% dans l'étude de Tajeddine [38] et de 65.7% dans la série de KARIMI [30].

La différence des résultats peut s'expliquer par la subjectivité de la classification N qui varie généralement d'un clinicien à un autre.

Tableau XXXII : Comparaison du taux des adénopathies clinique selon les études.

Etude	Taux des adénopathies clinique %
Tajeddine [38]	56%
KARIMI [30]	65.7%
Notre série	68.56%

3. L'étude paraclinique :

3.1. Les explorations radiologiques :

L'exploration radiologique est indispensable pour orienter le diagnostic, mais elle est parfois décevante par son manque de spécificité, ne permettant pas toujours le diagnostic différentiel avec les mastites inflammatoires non carcinomateuses.

Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional. La mammographie aidée parfois par l'échographie en sont les piliers. Les autres techniques (IRM, TDM, mammoscintigraphie...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques de référence. Toutefois, L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératifs à la biopsie de la lésion suspecte cliniquement.

Dans notre travail, la mammographie était pratiquée chez la totalité des patientes, et elle était complétée par l'échographie que chez 7 patientes.

a. La mammographie :

Le diagnostic radiologique est essentiellement basé sur la mammographie dont la sensibilité est de l'ordre de 80%. La mammographie peut être faite dans le cadre d'un dépistage systématique ou individuel, ou dans un but diagnostique devant toute anomalie clinique.

On pourra ainsi mettre en évidence des opacités stellaires et spiculées, représentation mammographique la plus fréquente et la plus suspecte, des microcalcifications dont on s'attachera à décrire le nombre, la forme, le caractère polymorphe, les asymétries de densité, les désorganisations architecturales et les anomalies de téguments. Dans notre série, la mammographie a mis en évidence une opacité stellaire mal limitée hautement suspecte de malignité chez 60% des patientes, une désorganisation architecturale chez 32% des patientes et une opacité bien limitée chez 8% des patientes. Les microcalcifications n'ont été présentes que dans 20% des cas.

Les tumeurs évoluées du sein

La mammographie est également utile au bilan d'extension locorégional en recherchant des signes de multifocalité et /ou de bilatéralité.

Pour améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen, la terminologie des comptes rendus a été standardisée et des critères de malignité ont été définis par un groupe international d'experts (BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM de L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY). En fonction de ces critères, les lésions sont classées selon le degré de suspicion de malignité. La stratégie thérapeutique en découle.

b. L'échographie :

L'échographie mammaire est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie. C'est dans les zones de densité accrue chez la femme jeune et en cas de tumeurs kystiques que l'échographie apporte plus de renseignements.

L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau. Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers. Parfois un aspect kystique correspondant à une tumeur nécrosée. Cependant, l'échographie dépend beaucoup de l'opérateur, elle ne visualise pas les foyers isolés de micro calcifications, elle est de spécificité médiocre dans les seins adipeux.

Dans notre série, le complément échographique a été réalisé chez 7 malades soit 28% des cas et il a objectivé des images suspectes de malignité (image hypoéchogène hétérogène, avec atténuation postérieure) dans 57,14% des cas.

3.2. Diagnostic positif :

L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire. Il est indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Il permet en outre, de préciser les

Les tumeurs évoluées du sein

caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser le grading histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) et d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux et de l'HER2.

La cytologie mammaire fait partie intégrante du bilan sénologique, avec l'examen clinique et la mammographie, dans le cadre du triplet diagnostique. L'intérêt de cette méthode a été démontré grâce à de nombreuses études. La cytologie par ponction a pour atout son caractère faiblement invasif, sa rapidité de réponse, son faible coût, sa grande spécificité vis-à-vis du diagnostic de malignité. Sa fiabilité si elle est positive représente une spécificité supérieure à 95% et une valeur prédictive positive de cancer de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic.

La biopsie par forage ou biopsie percutanée au Trucut est devenue une alternative à la biopsie chirurgicale diagnostique dans les pays qui l'ont développée depuis une dizaine d'années. Mais l'utilisation optimale de cette technique passe par un recrutement suffisant pour disposer d'une équipe médico-technique performante, dans les deux domaines de la radiologie et de l'anatomie pathologique. Qu'elle soit guidée par l'examen clinique ou des techniques d'imagerie, elle permet généralement de poser ou d'exclure le diagnostic de malignité. Cette intervention permet de recueillir de 1 à 6 échantillons cylindriques minces de tissu suffisants pour un diagnostic histologique. Elle permet de déterminer le type histologique, le grade SBR et de procéder au dosage des récepteurs hormonaux et de l'HER2. Toutefois, il existe des limites liées à l'échantillonnage des prélèvements, à la taille, à la localisation et à l'aspect de la lésion.

De même le diagnostic d'un carcinome in situ doit être réévalué sur une biopsie chirurgicale vu la possibilité d'association à une composante infiltrante.

La biopsie chirurgicale est un prélèvement réalisé avec ou sans stéréotaxie, en ambulatoire et sous anesthésie, d'une pièce cylindrique qui enlève totalement la lésion en monobloc mais depuis l'avènement des techniques de micro prélèvement mammaire, on observe une diminution très importante du nombre de biopsies chirurgicales à visée diagnostique.

Les tumeurs évoluées du sein

Toutefois le non représentativité de ces microprélèvements impose parfois de recourir à une biopsie chirurgicale.

Malgré le développement des techniques de microprélèvements mammaires, la biopsie chirurgicale reste la technique la plus répondue dans notre contexte comme en témoigne les résultats de notre étude, 45.71% de biopsies chirurgicales versus 42.85% de biopsies au Trucut.

Nos résultats sont proches de celles retrouvées dans la série de Tajeddine [38].

Tableau XXXIII : Comparaison entre les taux des moyens diagnostiques histologiques

Moyens diagnostic	Série Tajeddine [38]	Notre série
Microbiopsie	44%	42.85%
Biopsie chirurgicale	56%	44.71%
Cytoponction	–	11.44%

3.3. Bilan d'extension :

Après confirmation du diagnostic histologique, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension général comportant plus ou moins : une radiographie pulmonaire, une échographie abdominopelvienne (et/ou un examen tomodensitométrique thoraco-abdominal) et une scintigraphie osseuse.

Dans notre série, presque toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension fait d'une radiographie thoracique et/ou d'une échographie hépatique. La scintigraphie osseuse n'a été réalisée que chez 15 patientes, elle a révélé de métastases à distance chez 6 femmes.

Le tableau ci-dessous résume le taux de détection de métastases rapporté par chaque examen complémentaire.

Tableau XXXIV : Taux de détection de métastase à distance chez nos patientes (n=35)

Examens réalisés	Rx thorax	Echo abdominale	Scintigraphie
Taux de métastases	11.42%	22.58%	17.15%

4. Etude anatomo- pathologique :

4.1. Type histologique :

Le Carcinome canalaire infiltrant (CCI) représente 70 à 80% des cancers infiltrants. Il se traduit dans la majorité des cas par une tumeur palpable. L'âge moyen est de 57 ans. La bilatéralité est retrouvée dans de 5 à 8 % des cas et les métastases ganglionnaires axillaires sont présentes dans 40 à 50 %. Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant a été le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 80% des cas. Le même pourcentage de 80% a été retrouvé dans la série de Tajeddine [38] ; contre un pourcentage plus élevé dans l'étude de Z.Benbrahim [37] où le CCI représentait 92.7%.

Le Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il peut se traduire par une tumeur palpable et/ou une opacité mammographique, mais un caractère particulier du CLI est sa présentation quasi muette sur le plan clinique et/ou radiologique. Il s'en suit une découverte à un âge plus avancé avec une plus grande taille. La bilatéralité varie selon les séries de 8 à 19% des cas, la multicentricité de 14 à 31% des cas. Dans notre série, 11.42% des cancers colligés ont été des carcinomes lobulaires infiltrants concordant ainsi avec la littérature, avec l'étude de Z.Benbrahim [37] qui était de 7.3% des cas, et avec la série de Tajeddine où il représentait 12% des types histologique.

Tableau XXXV : Comparaison des taux des types histologiques fréquents

Etude	Type histologie	Carcinome canalaire infiltrant	Carcinome lobulaire infiltrant
Littérature		70 à 80%	5 à 15 %
Z.Benbrahim [37]		92.7%	7.3%
Tajeddine [38]		80%	12%
Notre série		80%	11.42%

Les tumeurs évoluées du sein

4.2. Grade SBR :

Le grade de Scarff–Bloom–Richardson (SBR) est un grade histopronostique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative qui se base sur la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4, 5) de bon pronostic, le grade II (6, 7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable.

Tableau XXXVI : Grade et survie à 7 ans

Grade	Survie à 7 ans
I	89%
II	65%
III	54%

Tableau XXXVII : Comparaison entre nos résultats et ceux des séries sur cancer du sein évolué à propos de l'étude du grade SBR

Grade SBR	LAAMOURI [46]	TAJEDDINE [38]	Z.Benbrahim [37]	Notre série
I	9.6%	4.35%	9.60%	4.30%
II	34.2%	56.52%	59.50%	41.70%
III	56.1%	39.13%	30.90%	58.30%

Dans notre étude, nous constatons la prédominance du grade II et III de pronostic intermédiaire et défavorable. Nos résultats étaient concordants avec ceux de la série de Tajedine [38] et Laamouri [46] et Z.Benbrahim [37].

4.3. Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux oestrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux oestrogènes. Soixante-dix pourcent des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux oestrogènes positifs, leur stimulation induit une augmentation de

Les tumeurs évoluées du sein

l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGF α ...), stimulation de l'activité nucléaire et des voies de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la de synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire. Les récepteurs hormonaux aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal.

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des récepteurs hormonaux.

Tableau XXXVIII : Comparaison de probabilité de réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs hormonaux

Le statut des récepteurs hormonaux	La probabilité de la réponse au traitement hormonal
RE+ RP+	70%
RE- RP-	10%
RE+ RP-	82%
RE- RP+	85%

Dans notre série, La recherche des récepteurs hormonaux a été effectuée chez toutes les patientes. Les récepteurs hormonaux ont été positifs dans 80% des cas, même pourcentage de 80% retrouvé dans l'étude de Z.Benbrahim [37]et de Tajeddine [38] avec Les récepteurs aux oestrogènes (RE) étaient exprimés dans 66,2 % des cas et les récepteurs à la progestérone dans 64,8% des cas.

4.4. Emboles vasculaires néoplasiques :

La présence d'embolies 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. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale [218].

Dans notre série chez 22.85% des patientes la recherche des emboles s'est avérée positive, valeur proche de celle retrouvée dans l'étude de Z.Benbrahim [37] et qui était de 24.5% des tumeurs analysées.

5. Prise en charge thérapeutique :

Le pronostic du cancer du sein est étroitement lié au stade de la maladie. Les cancers du sein localement avancés qui sont diagnostiqués tardivement sont souvent agressifs avec un potentiel métastatique élevé et un risque de récurrence locorégionale [219]. Le standard thérapeutique chez ce groupe de patientes repose sur un traitement multimodal associant une chimiothérapie néoadjuvante associée ou non à une thérapie ciblée, une chirurgie, une radiothérapie, et/ou une hormonothérapie [220]. En aucun cas, le premier réflexe ne doit rester le traitement médical palliatif qui en fut longtemps l'apanage. Une réflexion doit être menée au cas par cas sur la curabilité locorégionale qui peut être gagnante dès lors que la règle de l'obtention de marges saines est envisageable. Ces formes cliniques doivent être discutées en réunions de concertation pluridisciplinaire.

Toutes les patientes de la série de Z.benbrahim [37] ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Un traitement chirurgical par mastectomie totale avec curage ganglionnaire a été proposé à toutes les patientes présentant une réponse clinique. Au total, 3,33 % des malades n'ont pas répondu et ont reçu une radio-chimiothérapie concomitante. Une radiothérapie externe adjuvante à la dose de 42,5 Gray a été délivrée chez 83,5 % des cas traités. Un traitement par Trastuzumab a été administré pendant 1 an pour tous les cas exprimant HER2.

Ce qui montre que pour traiter le cancer du sein, on ne trouve pas un protocole rigide à suivre, mais plutôt des décisions singulières au cas par cas.

Tableau XXXIX : Comparaison entre les traitements entrepris dans différentes études

Nature du traitement	Z.benbrahim [37]	Tajeddine [38]	Notre série
Chirurgie première	3.33%	0	5.71%
Chirurgie post-chimiothérapie	96.67%	88%	94.29%
Chimiothérapie néo-adjuvante	96.67%	100%	94.29%
Chimiothérapie adjuvante	100%	88%	80%
Radiothérapie	83.5%	88%	42.85%
Thérapie ciblée	-	16%	14.28%

5.1. Chimiothérapie néoadjuvante :

Si la chirurgie reste le traitement de base dans le cancer du sein, l'arrivée depuis quelques années du concept de la chimiothérapie néoadjuvante, a modifié la stratégie thérapeutique et le pronostic. Le premier objectif de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés est de permettre une opérabilité et une résécabilité meilleures tout en améliorant la qualité de la chirurgie.

5.2. Chirurgie :

La chirurgie des cancers du sein est l'un des points essentiels du traitement. Elle a pour objectifs :

- De pratiquer l'exérèse de la tumeur en berges saines ;
- De permettre un diagnostic histologique précis de la tumeur et de confirmer l'analyse biologique de la tumeur réalisée au moment de la biopsie ;
- D'analyser les ganglions qui drainent la tumeur (curage axillaire)
- De minimiser les séquelles esthétiques (chirurgie plastique reconstructrice),

Deux techniques chirurgicales sont possibles après chimiothérapie première : la tumorectomie ou l'oncoplastie (traitement conservateur) ou la mastectomie (traitement radical).

Ces deux traitements sont systématiquement associés au curage axillaire homolatéral.

Le choix entre ces deux options thérapeutiques dépend de plusieurs facteurs :

- ♦ La tumeur elle-même : l'exérèse doit être unicentrique, les marges doivent être saines et les résultats esthétiques acceptables.
- ♦ La patiente : elle ne doit pas présenter de contre-indication à la radiothérapie (antécédent de radiothérapie, grossesse...). Si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.

La stratégie chirurgicale dans le cancer du sein a changé au cours du siècle dernier au profit du traitement conservateur [222]. Si ce traitement respecte la qualité de vie des patientes, il ne doit pas se faire aux dépens du risque de récurrence locale. La chirurgie oncologique associée aux progrès de l'oncologie médicale, de la radiothérapie et de la radiologie répond à ces deux objectifs.

Bien que la chirurgie conservatrice du sein soit indiquée dès que possible, la chirurgie radicale est encore largement pratiquée.

a. Particularités des tumeurs localement avancées :

Le traitement de choix de ces tumeurs reste la mammectomie associée au curage axillaire. Cette chirurgie assez étendue peut nécessiter le recours à un geste de reconstruction mammaire. Cependant, la faisabilité et l'innocuité de la chirurgie conservatrice en matière de cancer du sein localement avancé a été démontré par plusieurs auteurs.

b. Indications :

b.1. Chirurgie agressive de première intention

Elle garde une place en cas de tumeur hémorragique ou infectée ou pour des formes histologiques très particulières : sarcome de bas grade. Il s'agit souvent d'une intervention de pitié pouvant nécessiter dans ce cas un geste de recouvrement pariétal.

Dans l'étude de Pool [221] portant sur 128 patientes ayant des tumeurs T4. Une meilleure survie s'observait chez les patientes traitées par une chimiothérapie suivie de chirurgie par rapport à celles traitées par une chirurgie première (40% vs 13% ; $p=0,004$). Cependant, quand les patientes métastatiques étaient exclues de l'étude, cette différence de survie n'est plus significative ($p=0,18$).

L'étude de Binyoussef [222] a inclut 142 patientes ayant un cancer du sein localement avancé. L'auteur a rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de contrôle local et à distance des patientes traitées par une chirurgie première versus celles ayant eu une CNA.

Une autre étude plus récente a comparé ces 2 modalités de traitement chez 155 patientes ayant un cancer du sein stade III. Chong a rapporté un bénéfice significatif en terme de la SG en faveur de la chirurgie première ($p<0,01$). Ceci pourrait s'expliquer par un biais de sélection des patientes candidates à la chirurgie première [223].

b.2. Après traitement d'induction

♦ Chirurgie radicale ou Radiothérapie ?

Quatre essais ont comparé la mastectomie radicale seule avec la radiothérapie seule après une CNA chez des patientes ayant un cancer du sein localement avancé.

Les résultats de ces études ont montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie entre les 2 groupes [236–237].

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont rapporté le bénéfice apporté de la chirurgie en association avec la radiothérapie après un traitement d'induction et que la radiothérapie ne peut pas remplacer un geste d'exérèse de tumeur si l'état local le permet [236,237].

♦ En cas de réponse clinique complète, la radiothérapie seule est-elle suffisante ?

La notion de réponse au traitement d'induction est capitale pour établir le pronostic. En cas de réponse clinique complète (RCC), certains auteurs préconisent un traitement non

chirurgical dans un but de conservation mammaire. Par ailleurs, en cas de non réponse tumorale la sanction thérapeutique est souvent radicale. Les résultats de ces études [366–368] ont rapportés un taux de récurrence locorégionale était élevé pour les patientes traitées par une radiothérapie seule comparé à celles ayant eu une mammectomie avec radiothérapie.

Ainsi, la chirurgie apporte un bénéfice statistiquement significatif en termes de contrôle local et de survie sans récurrence locorégionale.

- ♦ *Chirurgie radicale ou conservatrice ?*

L'indication du geste chirurgical doit intégrer, en plus du pronostic carcinologique, l'impact sur la qualité de vie. La nécessité d'une résection macroscopiquement complète et de suites opératoires simples reste l'objectif principal de l'acte. En cas de non réponse au traitement d'induction, le but d'une chirurgie radicale, quoi que agressive, est de réséquer tout volume tumoral et de passer dans des marges saines afin d'augmenter les chances de curabilité. Elle constitue le standard thérapeutique en matière de cancer du sein localement avancé.

En cas de bonne réponse, plusieurs études s'intéressant au traitement conservateur en matière de cancer du sein localement avancé, ont rapporté la faisabilité de cette modalité.

Shen [190] dans son étude a démontré la possibilité d'un traitement conservateur après une chimiothérapie première chez les patientes ayant une tumeur du sein localement avancé. Cette modalité thérapeutique n'influçait pas la survie globale et sans récurrence qui étaient de 78% et 70% respectivement. Il y a peu d'étude s'intéressant à la prise en charge des tumeurs du sein T4 non inflammatoires qui reste un sujet de controverses. La plupart des études démontrant la possibilité et la faisabilité de la conservation mammaire dans le cancer du sein localement avancé incluent un petit nombre de patientes avec une tumeur T4 éligible d'une conservation mammaire.

Cependant, plusieurs auteurs (Schwartz [226], MacIntosh [227], Pamar [228], Cho JH [229], S. Agrawal et al [230] ...) ont rapporté une différence statistiquement significative en termes de SG et SSR en faveur de la conservation mammaire. Tandis que d'autres n'ont pas

Les tumeurs évoluées du sein

rapportés de différence de survie entre les patientes (T3/T4) traité par une chirurgie radicale ou conservatrice [231].

Ces résultats contradictoires peuvent être liés à un biais de sélection des malades.

A la lumière de ces résultats, on ne peut pas tirer de conclusions objectives en raison du biais de sélection des malades. La mastectomie, considérée comme le standard thérapeutique pour les tumeurs localement avancées, peut être remplacée dans certains cas par la chirurgie conservatrice sous réserve d'une sélection stricte des malades.

Critères de sélection :

- 1) Tumeur résiduelle \leq 4cm ou 2 tumeurs dont l'ensemble mesure moins de 4cm.
- 2) Absence de microcalcifications diffuses.
- 3) Pas d'envahissement cutané après la chimiothérapie
- 4) Le volume du sein restant doit permettre un bon résultat esthétique.
- 5) Statut ganglionnaire N0 ou N1.
- 6) Consentement de la patiente.
- 7) Absence d'un envahissement au niveau du reste de la glande ou au niveau de derme
- 8) Pas de contre-indication à la radiothérapie

c. Faisabilité des techniques oncoplastique dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein localement avancé:

A. Matthes et al [232] ont mené une étude prospective dont l'objectif était de démontrer la possibilité des techniques chirurgicales oncoplastiques dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein localement avancé ayant été soumises à une chimiothérapie néoadjuvante. 50 patientes ont été évaluées et traitées chirurgicalement. Les tailles tumorales variaient de 3,0 à 14,0 cm (médiane de 6,5 cm). La réponse tumorale a été évaluée comme réponse partielle progressive, stable et complète dans 10%, 8%, 80% et 2% des cas,

respectivement. Dix-sept (34%) patients ont été soumis à oncoplastie. Aucune patiente n'a présenté des marges positives. De ce fait, on peut conclure que l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante avec des techniques chirurgicales oncoplastiques dans le traitement des patientes sélectionnées avec un CSLA pourrait être une bonne option pour diminuer les taux de chirurgie radicale, malgré la taille importante des tumeurs. D.M. Egbeare et al [245] ont mené une étude afin de déterminer la sécurité et l'efficacité de la mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire immédiate et après radio-chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. Deux complications ont été rapportées : une infection de la paroi et une rupture de plaie d'un site donneur. Par ailleurs, aucune patiente n'a présenté une récurrence locorégionale. Ainsi, la reconstruction mammaire immédiate par lambeau autologue semble être une option sûre et viable chez les patientes qui ont subi une chimio-radiothérapie néoadjuvante, élargissant ainsi le choix de la chirurgie du sein pour les femmes avec un cancer du sein localement avancé.

d. La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC) dans le traitement du cancer du sein localement avancé:

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC), ou skin-sparing mastectomy (SSM) dans les pays anglo-saxons, s'est imposée comme la technique de mastectomie la mieux adaptée pour le traitement de cancers débutants ou pour les récurrences après traitement conservateur, chez les patientes désireuses d'une reconstruction immédiate de qualité depuis une quinzaine d'années.

La MCEC préserve tous les repères anatomiques de l'étui cutané (notamment le sillon sous-mammaire et la forme conique du sein). Cette intervention nécessite une équipe chirurgicale expérimentée pour optimiser la qualité de la résection et de la reconstruction mais, surtout pour éviter les complications postopératoires : notamment les souffrances vasculaires des lambeaux cutanés et les infections sur prothèses. Ces complications, qui entraînent une altération du résultat esthétique, ont un retentissement non négligeable sur l'acceptation de la

Les tumeurs évoluées du sein

reconstruction à court et long terme et peuvent plus rarement différer d'éventuels traitements adjuvants (chimiothérapie ou radiothérapie) [234].

Cependant, la sécurité et l'efficacité de cette technique a été peut étudiée dans le cancer du sein localement avancé.

T. Lim et al [235] ont mené une étude sur la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC ou SSM) suivie d'une reconstruction mammaire immédiate (SSMIR) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non inflammatoire traitées par une chimiothérapie néoadjuvante. L'objectif de cette étude était d'évaluer la qualité de vie de ces patientes et l'efficacité de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané avec reconstruction immédiate par rapport à la mastectomie sans préservation cutanée après chimiothérapie néoadjuvante. Il n'y avait pas de différences significatives entre les résultats des deux groupes. Les auteurs de cette étude ont soutenus cette technique (SSM-IR) comme une option raisonnable pour les patientes ayant un stade III du cancer du sein. Certes, cette technique a conduit à plus de complications nécessitant une intervention chirurgicale, mais cela n'a pas conduit à de moins bons résultats oncologiques ou de résultats concernant la qualité de vie des patientes. Ces résultats suggèrent également que la reconstruction immédiate ou différée n'a pas d'influence significative sur la qualité de vie à long terme chez ces patientes recevant un traitement trimodal. Ces résultats ont été également confirmés par une autre étude publiée par M. Sakkary [236].

Dans notre série, 94.28% des patientes ont bénéficiées d'un traitement chirurgical radical. Il s'agissait d'une chirurgie première chez 05 patientes, une chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante chez 30 et une chirurgie de propreté chez 02 patientes.

Une mastectomie avec un curage axillaire selon le procédé de Patey, a été réalisée chez 20 patientes.

Une plastie de recouvrement a été réalisée chez 13 patientes, avec des lambeaux musculo-cutanés du grand dorsal chez 5 patientes, lambeau d'avancement abdominal chez 04 patientes, et greffe cutanée chez 04 patientes.

Nos résultats du traitement chirurgical sont proches de celles rapportées dans la série de Tajeddine [38], où dans 88% des cas les patientes ont été traitées par une mastectomie avec curage axillaire selon le procédé de Patey.

5.3. Radiothérapie :

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement locorégional du cancer du sein, elle réduit le risque de récurrence locale et régionale et augmente la survie globale de 5 %.

La position idéale de la radiothérapie dans la séquence thérapeutique reste controversée.

Un certain nombre de travaux, souvent rétrospectifs, semblent suggérer qu'un retard apporté à la mise en œuvre de la radiothérapie serait susceptible d'augmenter le taux de récurrence locale.

Pour ces raisons, lorsque les deux thérapeutiques sont indiquées après la chirurgie, il est actuellement recommandé d'administrer d'abord la chimiothérapie (en général 4 à 6 cycles) et de délivrer ensuite la radiothérapie, qui est donc administrée trois à cinq mois après la chirurgie d'exérèse.

5.4. Hormonothérapie :

Depuis la fin du XIX^e siècle, la castration chirurgicale a été proposée à des femmes non ménopausées atteintes du cancer du sein métastatique, puis une castration radicale avec les mêmes résultats thérapeutiques avant d'être supplantée par la castration biologique réversible grâce aux analogues du LH-RH utilisés pendant 12 à 24 mois. Avec la découverte des récepteurs hormonaux en 1960, le tamoxifène est devenu une molécule majeure dans le traitement du cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux surtout chez la femme en activité génitale. Celui-ci tend cependant à être remplacé, chez les femmes ménopausées, par les anti-aromatases de 3^{ème} génération.

Tableau XL : Classification des anti-aromatases

	Stéroïdiens	Non stéroïdiens
1 ^{ere} génération	-	Aminogluthétimide
2 ^{ème} génération	Formestane (Lentaron®)	Fadrozole
3 ^{ème} génération	Exemestane (Aromasine®)	Anastrozole (Arimidex®) Letrozole (Femara®)

En situation adjuvante, Jusqu'en 2005, le traitement standard a été constitué de tamoxifène, à la dose de 20 mg par jour pendant 5 ans. Suite aux essais regroupés dans la méta-analyse d'Oxford. Les anti-aromatases ont donc été comparées au standard (tamoxifène) selon plusieurs schémas (comparaison directe tamoxifène versus anti-aromatases, substitution pour un total de 5 ans du tamoxifène par une anti-aromatase, et enfin l'addition des anti-aromatases aux 5 ans du tamoxifène, pour une durée théorique de 5 ans supplémentaires)

Les résultats de ces essais a conduit plusieurs groupes à recommander l'usage d'une anti-aromatase au cours du traitement des femmes ménopausées, et Le tamoxifène comme un traitement standard chez les patientes en activité génitale.

5.5. Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein est un standard thérapeutique, elle diminue le risque de rechute et de décès. Réservée qu'aux lésions invasives, dans les cas suivants, son indication est consensuelle : lésions invasives de plus de 20 mm, SBR III, âge inférieur à 35 ans, récepteurs hormonaux négatifs, présence d'emboles tumoraux lymphatiques et les lésions avec envahissement ganglionnaire.

Les chimiothérapies modernes comprenant des anthracyclines sont plus efficaces que le CMF et diminuent le pourcentage absolu de mortalité à 5 ans de 3 % par rapport au CMF. Dans

Les tumeurs évoluées du sein

une récente méta-analyse de 13 études, l'addition des taxanes a permis une amélioration de la survie sans rechute de 5 % et de la survie globale de 3% [237].

Les protocoles les plus utilisés sont à base d'anthracyclines (poly chimiothérapies) pour la population N- et d'anthracyclines et taxanes dans la population N+. Le schéma d'administration comporte un minimum de 6 cures. Il peut-être séquentiel ou concomitant avec les anthracyclines avec une meilleure tolérance en ce qui concerne les schémas séquentiels.

Dans la littérature très peu de données ont été publiées concernant la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localement avancé. Valagussa et al [238] a constaté que l'absence de progression après 2 ans et la survie globale étaient de 45 et 80 % respectivement chez les patientes T3b-T4 traitées par une chimiothérapie adjuvante après traitement d'induction (chimiothérapie néoadjuvante) suivie d'une radiothérapie ou une chirurgie, par rapport à 25 et 63% chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante suivie de radiothérapie.

Hortobagyi et al [239] a rapporté un intervalle médian sans maladie de 25 mois pour les patientes T3, T4, N2, N3 traitées par chimiothérapie adjuvante par rapport à 11 mois pour un groupe témoin.

V. Surveillance :

Le premier objectif de la prise en charge des tumeurs évoluées du sein, c'est de limiter la morbidité et d'améliorer le pronostic des patientes.

Sa thérapeutique est multimodale impliquant une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'une chirurgie le plus souvent de type mastectomie avec curage axillaire et d'un traitement adjuvant fait soit d'une radiothérapie et / ou chimiothérapie adjuvant et /ou une hormonothérapie.

Les 35 patientes de notre série ont été suivies avec un délai moyen de 14mois (extrême 8-20mois). 15 patientes étaient en rémission complète, tandis que 10 patientes soit 14.28% ont

Les tumeurs évoluées du sein

eu une rechute de leur maladies sous forme d'une récurrence chez 03 patientes (quelques mois après arrêt thérapeutique, absence de documents) et une évolution métastatique chez 07 dont une est décédée au cours de l'étude.

Alors que les 10 patientes restantes sont perdues de vue.



CONCLUSION



Les tumeurs évoluées du sein

Les cancers du sein localement avancés restent fréquents dans notre contexte, ils ont représenté 35,66% parmi les cancers du sein diagnostiqués sur une période de 5 ans entre janvier 2007 et janvier 2018, au centre d'oncologie CHU Mohamed VI. Et posant un problème de prise en charge thérapeutique.

Nous avons donc réalisé ce travail afin d'illustrer la place qu'occupe la chirurgie plastique dans le traitement de ces tumeurs parfois historique.

En réponses aux autres objectifs préalablement fixés de cette étude nous concluons :

- Sur le plan épidémiologique, ces tumeurs prédominent chez les femmes de bas niveau socio-économique, provenant surtout du milieu urbain.
- Ces tumeurs se présentent le plus souvent sous forme clinique ulcéro-bourgeonante et infiltrante le côté gauche principalement.
- Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant, suivi du carcinome lobulaire infiltrant.
- La chirurgie trouve toujours sa place dans la prise en charge de ces tumeurs que ça soit comme chirurgie de propreté palliative, ou chirurgie curative. Le caractère carcinologique de l'exèrrese est rendu encore plus difficile à obtenir quand il s'agit d'une chirurgie d'une récidence, d'où l'intérêt d'une chirurgie primaire large.
- La chirurgie plastique grâce aux différents moyens chirurgicaux de couverture qu'elle offre, permet actuellement d'opérer des patientes autrefois inopérables.
- Les protocoles relèvent d'une chimiothérapie néoadjuvante complète suivi de chirurgie puis radiothérapie plus au moins hormonothérapie et thérapie ciblée, semblent améliorer le pronostic de ces tumeurs évoluées.

Vu la difficulté et le pronostic souvent réservé de ces tumeurs, nous n'insisterons jamais assez sur l'intérêt de la prévention.

En effet, La majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : les difficultés économiques, le manque

Les tumeurs évoluées du sein

d'information, le recours aux thérapeutes traditionnels, l'absence de compagnes de dépistage, la difficulté d'accès aux soins, et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

Il est donc important que les cancers du sein soient inclus dans les politiques nationales de santé dans le cadre d'une politique de dépistage, la formation des personnels de santé et des médecins, la promotion de programmes d'information et d'éducation sanitaire, l'amélioration de l'accessibilité aux soins et enfin la sensibilisation de la population sur cette affection tumorale maligne la plus fréquemment rencontrée chez la femme et la première cause de mortalité par cancer chez elle.



RESUMES



Résumé

Les tumeurs évoluées du sein reste un problème relativement fréquent surtout dans les pays en voie de développement, et regroupent des entités histologiques très variées.

Malgré leur grande diversité, la description clinique est univoque devant un tableau de déformation du sein, infiltration de la peau ou des ulcérations et des macérations. Et c'est le bilan anatomopathologique qui confirme le diagnostic.

Notre travail est une analyse épidémio-clinique, histologique, thérapeutique et évolutive de ces tumeurs à travers une étude rétrospective étendue sur une période de 5 ans entre janvier 2013 et janvier 2018, regroupant 35 patientes atteintes d'une tumeur évoluée du sein, opérées au service de chirurgie plastique esthétique et reconstructive du CHU Mohammed VI.

L'analyse des données a noté que l'âge de nos patientes varie entre 26 et 75ans avec une moyenne d'âge de 49ans qui reste dans l'intervalle rapporté par les registres nationaux et internationaux, et le niveau socio-économique était bas dans 85% des cas. Le délai de consultation était souvent tardif, il était en moyenne de 15 mois et 12 jours.

Les deux seins étaient touchés avec une prédominance du sein gauche avec un taux de 57% ; et tous les quadrants du sein étaient concernés avec une concentration des lésions au niveau du quadrant supéro-externe (62.85%).

Sur le plan anatomopathologique, la taille tumorale histologique moyenne était de 6.3cm, avec un grade SBR élevé (II : 41.70% II : 50.30), et le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant dans 80% des cas.

Sur le plan thérapeutique, 85.17% des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Le traitement chirurgical était pratiqué chez toutes les patientes, Il consistait en une chirurgie radicale dans 91.42% des cas et d'une chirurgie de propreté dans 8.58%, dont 13 patientes ont nécessité l'utilisation de couverture par les différents procédés de la chirurgie plastique. Et suivie d'une chimiothérapie adjuvante systématiquement après l'intervention, dont

Les tumeurs évoluées du sein

les modalités (protocoles et nombres de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, et d'une radiothérapie chez 15 patientes.

Les facteurs pronostiques ayant influencé cette survie sont : le diagnostic tardif à un stade avancé, La taille tumorale, le type histologie, le nombre de ganglions envahis et l'existence d'envahissement ganglionnaire histologique, l'existence de métastases, le grade SBR II et III et la présence d'emboles vasculaires.

Ainsi, nous recommandons un renforcement du dépistage du cancer du sein, et faciliter l'accès au soin.

Summary

Evolved breast tumors remain a relatively common problem, especially in developing countries, and include a wide variety of histological entities.

Despite their great diversity, the clinical description is unequivocal in front of a picture of breast deformation, infiltration of the skin or ulcerations and macerations. And it is the anatomopathological assessment which confirms the diagnosis.

Our work is an epidemiologic, histological, therapeutic and evolutionary analysis of these tumors through a retrospective study extended over a period of 5 years between January 2013 and January 2018, bringing together 35 patients with advanced breast tumors who were operated on aesthetic and reconstructive plastic surgery department of Mohammed VI CHU.

The data analysis noted that the age of our patients varies between 26 and 75 years with an average age of 49 years remaining in the interval reported by the national and international registries, and the socio-economic level was low in 85% of the cases. The consultation period was often late, averaging 15 months and 12 days.

Both breasts were affected with a predominance of the left breast with a rate of 57%; and all quadrants of the breast were concerned with concentration of lesions at the level of the super-external quadrant (62.85%).

Pathologically, the average histological tumor size was 6.3 cm, with a high SBR grade (II: 41.70% II: 50.30), and the most common histological type was invasive ductal carcinoma in 80% of cases.

Therapeutically, 85.17% of patients received neoadjuvant chemotherapy. Surgical treatment was practiced in all patients, It consisted of a radical surgery in 91.42% of the cases and a cleansing surgery in 8.58%, of which 13 patients required the use of cover by the various processes of the plastic surgery. And followed by an adjuvant chemotherapy systematically after

Les tumeurs évoluées du sein

the intervention, whose modalities (protocols and numbers of cures) were according to the tumor response, and radiotherapy in 15 patients.

The prognostic factors that have influenced this survival are : late diagnosis at an advanced stage, tumor size, histology type, the number of ganglia invaded and the existence of histological ganglionic invasion, the existence of metastases, grade SBR II and III and the presence of vascular emboli.

Thus, we recommend strengthening breast cancer screening, and facilitating access to care.

ملخص

تبقى أورام الثدي المتطورة شائعة نسبياً، خاصة في البلدان النامية، وتشمل مجموعة واسعة الأشكال النسيجية.

وعلى الرغم من تنوعها، فوصفها السريري فريد من نوعه ويوحى مباشرة المرحلة 4 وهي مرحلة سرطان الثدي العقلي، يشمل تشوه جلدي وتقرحات، وتشخيص المرض عن طريق التحليل المجهرى.

عمل أطروحتنا هو التحليل الوبائي والسريري والنسيجي لهذه الأورام من خلال دراسة ترجاعية شملت 35 حالة مصابة على مدة 5 سنوات إبتداء من يناير 2013 إلى يناير 2018، عولجت وتبعت بمصحة الجراحات التقويمية والمحروقات بمستشفى محمد السادس بمراكش.

أشار تحليل البيانات إلى أن عمر مرضانا يتراوح بين 26 و75 عاما بمتوسط عمر يبلغ 49 عاما وذلك يتفق مع الفترة العمرية التي أبلغ عنها السجل الوطني والدولي، وكان المستوى الاجتماعي-الاقتصادي منخفضا في 85% من الحالات. وسجل أن فترة الإستشارة كانت غالبا متأخرة، حيث بلغ متوسطها 15 شهرا و12 يوما.

كلا الثديين تأثرتا بغالبية الثدي اليسرى بمعدل 57%، وكانت جميع الأرباع في الثدي متأثرة بالسرطان. لكن غالبا بنسبة 62.85% كانت على مستوى الربع.

على المستوى النسيجي، وكان متوسط حجم الورم النسيجي 6.3 سنتيم، مع ارتفاع درجة ($50.30\% : 2 / 41.70\% : SBR1$)، وكان النوع النسيجي الأكثر شيوعا سرطان الأقنية الغازية في 80% من الحالات.

علاجيا، تلقى 85.17% من المرضى العلاج الكيميائي الأولي، ومن تم العلاج الجراحي الذي كان عبارة عن جراحة جذرية في 91.42% من الحالات، وجراحة تطهير في 8.58%،

منها 13 مريضا تطلب جراحات تجميلية لترميم حجم الاستئصال. وتلى ذلك العلاج الكيميائي المساعد بشكل منهجي وذلك وفقا لإستجابة الورم. والعلاج الإشعاعي لدا 15 مريضا.

العوامل التي أثرت على البقاء على قيد الحياة هي: التشخيص المتأخر في مرحلة متقدمة، حجم الورم، النوع النسيجي، عدد الغدد اللمفاوية المريضة، وجود نقائل، والصنف الثاني والثالث من **SBR**، ووجود الصمات الأوعية الدموية.

وبالتالي فإننا نوصي بتعزيز فحص سرطان الثدي، وتيسير الوصول إلى الرعاية.



ANNEXES



Annexe 1

Fiche d'exploitation :

- *Epidémiologie* :

· Âge :

≤ 20 ans 36-69 ans ≥ 60 ans
Tranche d'âge

Rural

Urbain

· Origine des malades :

· Niveau intellectuel :

· Niveau socio-économique : Haut Moyen Bas

· Habitudes toxiques : Tabagisme actif Tabagisme passif Alcool

· Antécédents gynéco-obstétricaux :

Ménarche : ans

Parité : Nullipare paucipare (≤ 2) multipare (≥ 3)

Âge de la première grossesse : ans

L'activité génitale :

Ménopausée oui non

Âge de la ménopause ans

L'allaitement : Au sein Artificiel autre :

La prise d'hormones :

- Contraception orale : OP DIU Ligature section des trompes Aucun

- THS : oui non

· ATCD :

Personnels :

* Gynécologiques :

Les tumeurs évoluées du sein

Mastopathies bénignes		Cancer du sein		Autres cancers	
oui	non	oui	non	oui	non
* Médico- chirurgicaux :					
HTA	Diabète	TB	Autre		
Familiaux :					
* Lien parenté :					
Mère	Soeur	Tante	Cousine	Nièce	
* Type de pathologie :					
Néo du sein	Mastopathie bénigne	Autre			
- Etude clinique :					
· Mode de découverte :					
Par la patiente elle-même	Par examen médical	Mammographie de dépistage			
· Motif de consultation :					
Nodule	Modification cutanée	Ecoulement mamelonnaire	Mastodynie		
Autres :					
· Délai de consultation :					
· Etiologies du retard diagnostic :					
· Données de l'examen clinique :					
1/ Inspection :					
Modification des contours des seins <input type="checkbox"/>	Asymétrie des deux seins <input type="checkbox"/>				
Signes inflammatoires <input type="checkbox"/>	Rétraction du mamelon <input type="checkbox"/>				
Ombilication du mamelon <input type="checkbox"/>					
Autres :					
2/ Palpation :					
* <u>La tumeur :</u>					

Les tumeurs évoluées du sein

Le nombre

Le siège

La taille

Les limites

La consistance

La sensibilité

La mobilité par rapport à : la peau La paroi thoracique

Aux 2 plans

* Les ADP :

Le nombre

Le siège

La taille

La consistance

La mobilité

La sensibilité

* L'écoulement mamelonnaire :

Lactescent

sanglant

séro-sanglant

- Etude radiologique :

· La mammographie :

* Les opacités :

Le nombre

Le siège

La taille

La forme

Les contours

* Les microcalcifications :

Le siège

La forme

Le regroupement

* Autres anomalies :

· L'échographie mammaire :

* Les masses :

Le nombre

Le siège

La taille

Les tumeurs évoluées du sein

Les limites

L'échogénicité

La particularité acoustique postérieure

· La classification BI-RADS de l'ACR :

· Bilan d'extension :

* Rx thorax : normale métastatique non faite

* Echographie abdominale : normale métastatique non faite

* Scientifique osseuse : normale métastatique non faite

* Autres :

– Métastases :

· Métastases ganglionnaires isolées :

* Sus claviculaire : homolatéral controlatéral bilatéral

* Axillaire : homolatéral controlatéral bilatéral

· Nombre de sites métastatiques :

· Siège des métastases :

– Classification :

· Classification TNM :

· Classification AJCC :

– Etude anatomo-pathologique :

· Nature du prélèvement :

cytoponction microbiopsie

macrobiopsie tumorectomie

· Types histologiques :

· Taille tumorale histologique :

· Grade SBR : I II III

· Envahissement ganglionnaire histologique : oui non

· Envahissement cutané: oui non

· Envahissement musculaire :

· Emboles vasculaires néoplasiques : présents non

· Récepteurs hormonaux : positifs négatifs

Les tumeurs évoluées du sein

- La décision thérapeutique :
 - Chimiothérapie néoadjuvante :
 - a/Type de chimiothérapie (Protocol) :
 - b/Nombre de cures :
 - c/Réponse a la chimio :
 - d/Tolérance / Toxicité :
 - Chirurgie :
 - Patientes non métastatiques :
 - Patientes métastatiques :
 - Suites opératoires :
 - Radiothérapie :
 - Chimiothérapie adjuvante (Protocol) :
 - 1/Type de chimiothérapie :
 - 2/Nombre de cures :
 - 3/Réponse à la chimio :
 - 4/Tolérance / Toxicité :
 - Hormonothérapie :
 - Thérapie ciblée :
- Evolution :
 - Récidive :
 - Métastase :
 - Décès :
- Survie :

Annexes 2

Classification TNM du cancer du sein, 7ème édition 2010, et stade AJCC

1. CLASSIFICATION TNM

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM".

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 La tumeur primitive n'est pas palpable

Tis Carcinome in situ

Tis (DCIS) Carcinome canalaire in situ

Tis (CLIS) Carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB La maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur.

T1 Tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T1 mic Micro-invasion \leq 1mm dans sa plus grande dimension

T1a 1 mm < micro-invasion \leq 5 mm dans sa plus grande dimension

T1b 5 mm < micro-invasion \leq 1 cm dans sa plus grande dimension

T1c 1 cm < micro-invasion \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 2 cm < tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension.

T3 Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

T4 Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b).

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

T4b OEdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.

T4c T4a + T4b.

T4d Cancer inflammatoire.

Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 centimètres par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 centimètre par exemple), la tumeur sera codée pT1a. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

GANGLIONS REGIONAUX (N)

Nx : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles

N2 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés

N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques

N3 : Ganglions sous claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux

N3b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects

N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0 (i-) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0 (i+) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0 (mol-) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymérase chain N0 (mol+)

Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

Les tumeurs évoluées du sein

N1mi Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1 Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)

N2 Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N2a Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

MÉTASTASES (M)

Mx Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 Absence de métastase à distance

M1 Présence de métastase(s) à distance

2. Classification des cancers du sein par stades du Comité Américain Mixte du Cancer de 2010 (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010)

stades	Taille tumorale	Adénopathies régionales	Métastases à distance
Stade 0	T0	N0	M0
Stade I	Tis	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stade IIIB	T4	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1



BIBLIOGRAPHIE



1. **Z. Bouchbika Et Al.**
« Stade du cancer du sein lors du diagnostic : impact des campagnes de sensibilisation »,
Pratiques et Organisation des Soins 2012/4 (Vol.43), p. 269–275. DOI
10.3917/pos.434.0269.
2. **L'anatomie Du Sein :**
Situation : <http://www.monsein.fr/Mon-sein/Anatomie> [en ligne]
(Consulte le 15/01/2018)
3. **Kamina, P.**
Tome 3, Thorax – Abdomen.
Maloine, Paris, 2009, 342 p.
4. **Sobin Lh, Wittekind C.**
TNM classification of malignant tumors, 6th ed.
John Wiley & Sons. 2002.
5. **Giordano Sh.**
Update on locally advanced breast cancer.
Oncologist. 2003 ; 8(6) :521–530
6. **Laurence Wittrisch.**
Etude sur la morbi-mortalité de la parietectomie thoracique lors de la prise en charge des
cancers du sein localement avancés.
Thèse de médecine.UNIVERSITÉ D'ANGERS. 2013
7. **P.Kamina ;**
Atlas d'Anatomie Humaine .p 24.
8. **Dr Guillaume, M.C.,**
CHRU de Rennes. Anatomie
<http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/immam/rennes/007.html> [en ligne]
(Consulte le 15 /01/2018)

9. **Leclers, D., Durand, K., Dutour, A., Et Al.**
Vaisseaux lymphatiques et cancer.
Medecines/Sciences, Numero 10, Volume 21. Octobre 2015, 10 p.
10. **J.-B. Oliviera, J.-L. Verhaeghea, M. Butarellib, F. Marchala, G. Houvenaeghelb ;**
Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonoeud sentinelle Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast : contribution of sentinel lymph node biopsy
Annales de chirurgie 131 (2008) 608-615.
11. **Brigitte Maurois, Pierre Kamina ;**
Anatomie chirurgicale du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq 2007 page de 2 à 10.
12. **www.alloprof.qc.ca/**
13. **Kamina P.:**
Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ;
Maloine ; P459 ; 469 ; 471-476 ; 513.
14. **Rochefort H, Rouesse J.**
Incidence et prévention du cancer du sein, Rapport du groupe de travail de la commission III (cancérologie).
Bull. Acad. Natle Méd. 2013, 192, no 1,
15. **A. Sellami, M. Hsairi, T. Boudawara, N. Achour, R. Jlidi,**
Incidence des cancers dans le Gouvernorat de Sfax 2000-2002 ; 2007.
16. **Mohammed Gherbaoui,**
Le cancer du sein au Maroc : épidémiologie descriptive.
Edition 2000.
17. **Benjaafar N.**
Epidémiologie du cancer au Maroc, institut national d'oncologie.
Le cancer au Maroc 24 eme congres medical national. Nov 2005.

18. **World Health Organization. International Agency For Research On Cancer.**
Globocan 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.
19. **Registre Des Cancers De La Région Du Grand Casablanca 2005–2006–2007, Edition 2012.**
20. **Breast Cancer In Morocco: A Literature Review Meriem Slaoui , Rachid Razine , Azeddine Ibrahimi Mohammed Attaleb Mohammed El Mzibri Mariam Amrani.**
21. **Registre Hospitalier Des Cancers :**
Résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan II de Fès.
Mémoire session Mai 2014. Fès
22. **Incidence Des Cancers A Rabat 2006–2008, Juin 2012.**
23. **Rochefort H, Rouesse J.**
Incidence et prévention du cancer du sein, Rapport du groupe de travail de la commission III (cancérologie).
Bull. Acad. Natle Méd. 2008, 192, no 1, 161–180
24. **Stefano P. Drago And Giovanni Battista Grassi.**
Locally Advanced Breast cancer. C. Mariotti (ed.), *Oncologic Breast Surgery, Updates in Surgery*
DOI: 10.1007/978- 88-470-5438-7_12, © Springer-Verlag Italia 2014
25. **Woodward Wa, Strom Ea, Tucker SI Et Al.**
Changes in the 2003 American JointCommittee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival.
J Clin Oncol 2003; 21: 3244–8.
26. **Deo Sv, Purkayastha J, Shukla Nk, Asthana S.**
Myocutaneous versus thoracoabdominal flap cover for soft tissue defects following surgery for locally advanced and recurrent breast cancer.
J Surg Oncol 2003; 83:31–5.

27. **Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C Et Al**
Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight year experience of the Milan Cancer Institute.
J Clin Oncol 16:93-100.
28. **Kahlain K.**
Chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement conservateur du cancer du sein.
Thèse de médecine 422. Casablanca 2004.
29. **Maalej M, Frikha H, Ben Salem S, Daoud J, Bouaouina N, Ben Abdallah M, Ben Romdhanet K.**
Le cancer du sein en Tunisie : étude clinique et épidémiologique
Bulletin de cancer. Vol 86,n 3: 302-6.
30. **Karimi F.**
Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire.
Thèse de médecine 2003
Maternité lalla meriem de casablanca.
31. **Bouziani. Z, Sofi. N, Loughmaris, Mansouri, Benjaafar. N, El Gueddari. B.K.**
Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques du cancer du sein : Expérience de l'institut nationale d'oncologie 2006.
Service de radiothérapie INO Rabat.
32. **Wolmark N, Wang J, Mamounas E Et Al (2001)**
Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18.
J Natl Cancer Inst Monogr 30:96-102)
33. **Ben Ahmed S, Aloulou S,Et Al.**
Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes.
Santé publique 2002;14 (3), pp: 231-241.

34. **Benzidane N, Guendouz H, Khiati N, Bendib**
Profil immuno histochimique des cancers du sein stade III
A CPMC Alger, Service de sénologie, Alger, Alger.
35. **Recrab:**
Incidence des cancers à Rabat 2005.
Edition 2009.
36. **Bouziani. Z, Sofi. Et Al.**
Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques du cancer du sein : Expérience de l'institut nationale d'oncologie 2003. *Service de radiothérapie INO Rabat.*
37. **Z.Benbrahim,**
Etude comparative du cancer du sein localement avancé au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période de 4 ans [janvier 2009- janvier 2013].
38. **Tajeddine F.**
Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés.
Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.
39. **Berrada A.**
Etude comparative entre le cancer du sein localement avancé inflammatoire et non inflammatoire.
Thèse de médecine. Fès 2016.
40. **Tchou J, Morrow M.**
Overview of clinical risk assessment. In: Morrow M, Jordan VC, editors. Managing breast cancer risk.
Ontario: BC Decker; 2003.
41. **Cancer Du Sein : Les Recommandations De Bonnes Pratiques.**
Albayane Maroc, 21/04/2009.

42. Zerrou L.

Trois millions de Marocaines sont exposées au cancer du sein.
Aujourd'hui le Maroc, 15/02/2010.

43. Ries Lag, Eisner Mp, Et Al.

Editors: SEER Cancer Statistics Review, 1995–2008 [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/].
Bethesda, MD: National Cancer Institute Last accessed 29 April 2005

44. Sakhri S.

Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé. Thèse de médecine.
Faculté de médecine Tizi Ouzou 2015.

45. K. Bouzid.

Enquête national du comité cancer.
ALGER. 2005.

46. Laamouri B.

Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine.
Université de Tunis El Manar 2011.

47. Florence Binder–Foucard, Aurélien Belot, Et Al. ;

Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ;
Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ; Partie 1 – Tumeurs solides ; JUILLET 2013

48. Khanfira A, Frikha M, Kallela F, Mezioub M, Trabels K, Boudawarad T Et Al.

Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien.
Cancer/Radiothérapie, 2006 ; 10(8) : 565–571.

49. **Sallyanne Nguyen–Pham Bds, Janni Leung Bhs, Deirdre Mclaughlin Phd ;**
Disparities in breast cancer stage at diagnosis in urban and rural adult women: a systematic review and meta-analysis. Annals of Epidemiology 24 (2014) 228e235 ScienceDirect .
50. **Haut Commissariat Au Plan – Indicateurs Sociaux Du Maroc, 2007**
51. **World Health Organization. World Cancer Report 2008.**
Cedex: International Agency for Research on Cancer; 2008
52. **National Cancer Institute. Cancer Staging. National Institutes Of Health; 2010**
[cited 2011 Dec 10]; Available from:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>.
53. **Saint–Denis : Inpes, Coll. Baromètres Santé, 2012 : 272 P.**
54. **Julie Gentil.**
Influence des facteurs socio–économiques et géographiques sur l'incidence, l'accès aux soins et la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein. Human health and pathology. *Université de Bourgogne, 2012. French.*
55. **Cella Df, Orav Ej, Kornblith Ab, Holland Jc, Silberfarb Pm, Lee Kw, Comis Rl, Perry M, Cooper R, Maurer Lh,**
Socioeconomic status and cancer survival.
J Clin Oncol 9: 1500–1509
56. **Benbakhta B.**
Déterminants des délais de consultation, de diagnostic et d'accès au traitement des femmes atteintes du cancer du sein à l'Institut National d'Oncologie de Rabat. 2013 .
57. **Yau Tk; Choi Cw; Esther Ng; Yeung R; Soong Is And Lee Wm**
– Delayed presentation of symptomatic breast cancers in Hong Kong: experience in a public cancer centre Hong Kong Med J 2010;16:373–7.

58. Albain Et Al. 2009 ; Berz Et Al. 2009 ; Chu Et Al. 2009 ; Haas Et Al. 2008 ; Yang Et Al. 2009.
59. Carlsen Et Al. 2008 ; Clegg Et Al. 2009 ; Dalton Et Al. 2007 ; Eaker Et Al. 2009 ; Lagerlund Et Al. 2005.
60. Doi .N. Impact Du Statut Socioéconomique Sur La Gravité Du Diagnostic Initial De Cancer Du Sein Impact Of Socioeconomic Status On Stage At Diagnostis Of Breast Cancer: 10.1016/J.Respe.2011.08.066.
61. Herbert C, Launoy G. Les Cancers. In: Leclerc A, Fassin D, Grandjean H, Kaminski M, Lang T.
Les inégalités sociales de santé.
Paris: La découverte, 2000.
62. Duport N, Ancelle-Parck R.
Do socio-demographic factor influence mammography use of French women? Analysis of a French cross-sectional survey.
Eur J Cancer Prev. 2006;15:219-24.
63. Arveux P, 2000 ; Gentil-Brevet Et Al., 2008 ; Strand Et Al., 2007.
64. Hélène Prouvost, Gilles Poirier.
Influence des facteurs socio-économiques sur le recours au dépistage du cancer chez les femmes du Nord - Pas-de-Calais : résultats de l'enquête décennale Santé, France, 2002.
BEH thématique 2-3 / 23 janvier 2007
65. Luo J, Margolis KI, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick MI, Tindle Ha, Tong E, Rohan Te (2011)
Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study.
BMJ 342: d1016

66. **Dossus L, Boutron–Ruault Mc, Kaaks R, Gram It, Vilier A, Fervers B, Manjer J, Tjønneland A, Olsen A,**
Overvad K et al. 2014. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort.
Int J Cancer 134(8):1871–1888.
67. **Gaudet Mm, Gapstur Sm, Sun J, Diver Wr, Hannan Lm, And Thun Mj. 2013.**
Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta–analysis.
J Natl Cancer Inst 105(8):515–525.
68. **Cohorte E3n.**
[http://www.e3n.fr/index.php/principaux-resultats/cancersein/109-actif-ou-passif-le-tabac-favorise-le-cancer-du-sein.](http://www.e3n.fr/index.php/principaux-resultats/cancersein/109-actif-ou-passif-le-tabac-favorise-le-cancer-du-sein)
69. **–Jane Bradbury.**
Analysis implicates alcohol in breast cancer.
The Lancet • Vol351 • February 21, 1998
70. **Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. Alcohol, Tobacco And Breast Cancer : Collaborative Reanalysis Of Individual Data From 64 Epidemiologicalstudies,** including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer.
Br J Cancer 2002 ; 87 : 1234–45.
71. **Feigelson Hs, Calle Ee, Robertson As, Et Al.**
Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States).
Cancer Causes Control 2001 ; 12 : 895– 902.
72. **Yu H. Alcohol Consumption And Breast Cancer Risk. Jama 1998 ; 280 : 1138–9.**
73. **C. Jamin.**
Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances
Effects of reproductive factors on breast cancer risk.
La Lettre du Gynécologue • n° 363 – juin 2011: p20–24.

74. **Washbrook E.**
Risk factors and epidemiology of Breast cancer.
Women Heath Med 2006; 3:1-7.
75. **Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C Et Al.**
The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the Breast before and after menopause.
Eur J Cancer 1996;32A:303-10
76. **Brinton La, Schairer C, Hoover Rn, Fraumeni Jf Jr.**
Menstrual factors and risk of breast cancer.
Cancer Invest 1988, 6, 245-254.
77. **Kvale G, Heuch I.**
Menstrual factors and breast cancer risk.
Cancer 1988,62,1625-1631.
78. **Hsieh C, Pavia M, Lambe M, Lan Sj, Colditz Ga, Ekbohm A, Adami Ho, Trichopoulos D, Willett Wc**
Dual effect of parity on breast cancer risk.
Eur J Cancer 30A: 969-973
79. **Clavel-Chapelon F, And E3n-Epic G. 2002.**
Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women.
Br J Cancer 86(5):723-727.
80. **Hsieh Cc, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Et Al.**
Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study.
Int J Cancer 1990;46(5): 796 800.
81. **Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. Menarche, Menopause, And Breast Cancer Risk:**
Individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol 2012;13(11):1141 51.

- 82. Zografos Gc, Panou M, Panou N.**
Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review.
Int. J. Gynecol. Cancer, 2004; 14: 721–740.
- 83. Hinkula M, Pukkala E, Kyronen P, Kauppila A.**
Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland.
Cancer Causes Control 2001;12 : 491–500
- 84. Mousseau M, Garnier C.**
Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques.
Med. Nucl, 2002 ; 26 : 7–21.
- 85. Macmahon B, Cole P, Lin Tm, Et Al.**
Age at first birth and breast cancer risk.
Bull World Health Organ 1970;43(2):209 21.
- 86. Lee Sh, Akuete K, Fulton J, Et Al.**
An increased risk of breast cancer after delayed first parity.
Am J Surg 2003;186(4):409 12.
- 87. Nagata C, Hu Yh, Shimizu H.**
Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan.
Jpn J Cancer Res 1995;86(10):910 5.
- 88. Yang Xr, Chang-Claude J, Good El, Et Al.**
Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies.
J Natl Cancer Inst 2011;103(3):250 63.
- 89. Ma H, Bernstein L, Pike Mc, Et Al.**
Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies.
Breast Cancer Res 2006;8(4):R43.

90. **Layde Pm, Webster La, Baughman Al, Et Al.**
The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group.
J Clin Epidemiol 2009 ; 42 : 963-73.
91. **Macmahon B, Cole P, Lin Tm, Et Al.**
Age at first birth and breast cancer risk.
Bull WHO 1970,43,2099221.
92. **Clavel-Chapelon And E3n-Epic 2002 ; Clavel-Chapelon And Gerber 2002.**
93. **Joan A Largent, Argyrios Ziogas And Hoda Anton-Culver.**
Effect of reproductive factors on stage, grade and hormone receptor status in early-onset breast cancer
<http://breast-cancer-research.com/content/7/4/R541>
94. **França-Botelho, Adc., Ferreira, Mc, França, JI Et Coll.**
Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer : a review,
Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012; 13(11): 5327-5332.
95. **Aude Recoules-Arché, Virgine Fourchette**
Cancer du sein, parité et allaitement Breast cancer, parity and breastfeeding
La lettre du Senologue n 55-Janvier-Fevrier- Mars 2012.
96. **Furberg H, Newman B.**
Lactation and breast cancer risk.
Int J Epidemiol 1999;28 (3): 369- 402.
97. **Tovar - Guzman V, Hernandez- Giron C.**
Breast cancer in a Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control.
Rev Saudi Publica 2000; 34(2) :113-9.
98. **Key Tj, Verkasalo Pk, Banks E.**
Epidemiology of breast cancer.
Lancet Oncol2001 ; 2 : 133-40.

- 99. Freudenhein JI, Marshal Jr, Grahan S Et Al.**
– Exposure to breastmilk in infancy and the risk of breast cancer.
Epidemiology 1994; 5:324–331.
- 100. Lipworth L, Bailey Lr, Trichopoulos D.**
History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature.
J Natl Cancer Inst 2000;92(4):302–12.
- 101. Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C.**
Breastfeeding and breast cancer.
Gynecol Obstet Fertil 2005; 33(10):739–44.
- 102. Breast Cancer And Breastfeeding Collaborative Reanalysis Of Individual**
Data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.
Lancet 2002; 360(9328): 187– 95.
- 103. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch Ht, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C.**
Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
J Natl Cancer Inst 2004; 96(14): 1094–8.
- 104. Meeske K, Press M, Patel A, Bernstein L.**
Impact of reproductive factors and lactation on breast carcinoma in situ risk.
Int J Cancer 2004; 110(1): 102–9.
- 105. Marchbanks Pa, Mcdonald Ja, Wilson Hg, Et Al.**
Oral contraceptives and the risk of breast cancer.
N Engl J Med 2002;346:2025–32.
- 106. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer.**
Breast cancer and hormonal contraceptives.
Lancet 1996;347:1713–1727

- 107. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer.**
Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies.
Lancet 1997; 350: 1047-59.
- 108. Helena Jernstrom Niklas Loman, Oskar T Johannsson .**
IMPACT OF Teenage oral contraceptive use in population-based series of earlyon set breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing.
Eur J cancer,2005.41(15):2312-20.
- 109. Brinton La, Daling Jr, Liff Jm, Schoenberg Jb, Malone Ke, Stanford JI, Et Al.**
Oral contraceptives and Breast cancer risk among younger women.
I Natl cancer inst ; 87: 827-35.
- 110. Ursin G, Ross Rk, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L:**
Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women.
Breast Cancer Res Treat ,1998,
- 111. Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque As.**
Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien.
2e ed.Paris : Masson, 2003 ; 104-173
- 112. Writing Group For The Women's Health Initiative Investigators.**
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA 2002 ;288 : 321-33.*
- 113. Traitement Hormonal Substitutif De La Ménopause : Caractéristiques Del'utilisation en France, Effets sur la survenue de cancers du sein et d'évènements cardiovasculaires en France,**
Propositions d'études complémentaires. 2005. Ref Type: Report
- 114. Million Women Study Collaborators.**
Breast cancer and hormone :replacement therapy in the Million Women study.
Lancet 2003 ; 362 : 419-27.

- 115. Lacroix Az, Chlebowski Rt, Manson Ja Et Al.**
Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy. *JAMA* 2011;305:1305-14.
- 116. Colditz G.**
Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer.
J Natl Cancer Inst 1998;90:814-23.
- 117. Jamin C.**
Quelles hormones promeuvent le cancer du sein en postménopause: estrogènes, progestatifs et/ou adipocytokines ? *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:1-3.
- 118. Writing Group For The Women's Health Initiative Investigator.**
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial.
JAMA 2002; 288: 321-33.
- 119. Weiss Lk, Burkman Rt Cushing-Haugen KI Et Al.**
Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk.
Obstet Gynecol 2002; 100:1148-58 Olsson HK et al. *Cancer* 2003; 97: 1387.
- 120. Inserm :**
Traitements Hormonaux Substitutifs :Quels traitements ? Quelsrisques de cancer du sein?
18/11/2004.
- 121. La Vecchia C, Negri E, Bruzzi I', Et Al.**
The role of age at menarche and at menopause on breast cancer risk: combined evidence from four case-control studies.
Arm Oncol 1992, 3, 625-629.
- 122. Trichopoulos D, Macmahon B, Cole P.**
Menopause and breast cancer risk.
J Natl Cancer Inst 1972;48:605 13.

123. **Hsieh C, Pavia M, Lambe M, Lan Sj, Colditz Ga, Ekobom A, Adami Ho,**
Trichopoulos D, Willett WC (1994) Dual effect of parity on breast cancer risk.
Eur J Cancer 30A: 969-973
124. **Parsa P, Parsa B.**
Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review.
Asian Pacific J Canc Prev 2009;10:545-50
125. **Brinton La, Schairer C, Hoover Rn, And Fraumeni Jf, Jr. 1988.**
Menstrual factors and risk of breast cancer.
Cancer investigation 6(3):245-254.
126. **Colditz Ga, Rosner B.**
Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status:data from
the Nurses'Health Study. Am J Epidemiol 2000;152:950-64.
127. **Colditz Ga, Willett Wc, Hunter Dj, Stampfer Mj, Manson Je, Hennekens Ch, Rosner Ba**
Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health
Study.
JAMA 270: 338-343
128. **Remontet L, Buemi A Velten M Jougla E Esteve J. And**
Réseau français des registres de cancer (FRANCIM), l'Institut de veille sanitaire et de
l'INSERM.Paris. Actes.
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 99-105.
2003. Ref Type: Report
129. **Hartmann Lc, Sellers Ta, Frost Mh, Lingle Wl, Degnim Ac, Ghosh K, Vierkant Ra, Maloney
Sd, Pankratz Vs, Hillman Dw Et Al. .**
Benign breast disease and the risk of breast cancer.
N Engl J Med 353(3):229-237.
130. **Serin Escon .**
Diagnostic et bilan pretherapeutique du cancer du sein.
Revue du praticien, (Paris) ; 1998 www.laconferencehippocrate.com

- 131. Dhayeni B ;**
thèse cancer du sein traitement conservateur expérience du service de gynécologie HMI
Med V Rabat p56 ; 2009
- 132. Fitzgibbons PI, Page DI, Weaver D Et Al.**
Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus
Statement 1999.
Arch Pathol Lab Med 2000; 24 (7): 966-78
- 133. M. Espié1, A. De Roquancourt2 , B. Tournant1, F. Perret1**
Mastopathies bénignes et risque de cancer du sein 1. Centre des Maladies du Sein,
Hôpital St Louis, Paris 2.
Service d'Anatomo-pathologie Pr Janin, Hôpital St Louis, Paris 2003
- 134. American Cancer Society. (2013, September 11).**
Breast Cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society. [http://www.cancer.ca/fr-
ca/cancerinformation/cancertype/breast/risks/?region=qc](http://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/cancertype/breast/risks/?region=qc)
- 135. Fondation Arc Pour La Recherche Sur Le Cancer.**
*Mise à jour 13/11/2012 .http://www.e-sante.fr/cancer-sein-facteurs-
risque/2/guide/616*
- 136. Christophe Frouge ; Jean-Marc Guinebretiere :**
cancer du sein.
www.EM-consulte.com
- 137. C.Gohfib. Et Al**
Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological
studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the
disease.
Lancet, 2001; 358:1389-99.
- 138. Wooster R, Weber Bl.**
Breast and ovarian cancer
N Engl J Med 2003;348:2339-47

- 139. Peto J, Collins N, Barfoot R Et Al.**
Prevalence of BRCA1 and BRCA2 genemutations in patients with early-onset breast cancer.
J Natl cancer Institut, 1999; 91: 943-9.
- 140. Coupier I, Pujol P.,**
Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques.
Gynécologie obstétrique & fertilité 33 (2005) 851-856.
- 141. Conroy T.**
Cancer du sein invasif.
Question ECN n° 159 -Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, 27p.
- 142. Pharoah Pd, Day Ne Duffy S, Easton Df, Ponder Ba.**
Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis.
Int J Cancer 1997;71:800-9.
- 143. Y.M. Kirova, A. Fourquet.**
Prise en charge du cancer du sein chez les femmes présentant un risqué génétique ou une mutation de BRCA1 ou de BRCA2: Place du traitement concervateur avec radiothérapie
La Lettre du Sénologue n 60 Juin 2013.
- 144. J. Gligorov, Et Al**
DOSSIER FMC/CME Recommandations pour la pratique clinique <<Cancers du sein>> et <<Soins de support>>
- 145. Lakhani Sr, Jacquemier J, Sloane Jp, Et Al.**
Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations.
J Natl Cancer Inst 1998 ; 90 : 1138-45.
- 146. Zendejdel K, Nyren O, Ostenson Cg, Et Al.**
Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden.
J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1797-800.

147. The European Cancer Congress 2013

Résumé n: 1402, "Une méta-analyse sur la poitrine et le cancer colorectal chez les patients diabétiques: l'incidence et destaux de mortalité". Santé publique et épidémiologie, proférées papiers session,
Dimanche 29 Septembre 09.00-11.00h (CEST), Elicium 1.

148. Kath R, Schiel R, Muller Ua, Hoffken K.

Malignancies in patients with insulintreated diabetes mellitus.
J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126: 412-17.

149. Witt A, Yavuz D, Walchetseder C, Et Al.

Preoperative core needle biopsy as an independent risk factor for wound infection after breast surgery.
Obstet Gynecol 2003; 101: 745-50.

150. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Et Al.

Quality of life following breastconserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study.
Breast J 2004; 10: 223-31.

151. Chon Bh, Loeffler Js.

The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy.
Oncologist 2002; 7: 136-43.

152. Verstappen Cc, Heimans Jj, Hoekman K, Postma Tj.

Neurotoxiccomplications of chemotherapy in patients with cancer:
Clinical signs and optimal management. Drugs 2003; 63: 1549-63.

153. Gogas H, Shapiro F, Aghajanian C, Et Al.

The impact of diabetes mellitus on the toxicity of therapy for advanced ovarian cancer.
Gynecol Oncol 1996; 61: 22-26.

154. **Christopher Et Al.**
Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years.
JAMA Intern Med. 2013;173(17):1629–1637. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9071.
155. **Largent Ja, Mceligot Aj, Ziogas A, Et Al.**
Hypertension, diuretics and breast cancer risk.
J Hum Hypertens. 2006;20(10):727–732.
156. **Dyer Ar, Stamler J, Berkson Dm, Lindberg Ha, Stevens E.**
High bloodpressure: a risk factor for cancer mortality?
Lancet 1975; 1(7915): 1051–1056.
157. **Peeters Ph1, Van Noord Pa, Hoes Aw, Fracheboud J, Gimbrère Ch, Grobbee De.**
Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow-up study (the DOM cohort).
158. **Armstrong B, Skegg D, White G, Doll R.**
Rauwolfia derivatives and breast cancer in hypertensive women.
Lancet. 1976;2:8–12.
159. **Abramov La.**
Essential hypertension and breast cancer [letter].
Lancet. 1975;1:47.
160. **Kari Hemminki, Xinjun Li, Jan Sundquist And Kristina Sundquist .**
Cancer risks in ulcerative colitis patients.
Int. J. Cancer: 123, 1417–1421 (2008) 2008 Wiley-Liss, Inc.
161. **Guide:Affection Longue Duree. Cancer Du Sein. [20/11/2012],**
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201002/ald_30_gm_ksein_vd.pdf.
162. **H. Charaka A,* , M. Khali A, F. Elaabassi B, S. Elfakir B, M. Zidouh C, C. Nejari B.**
Participation des femmes au programme national de détection précoce du cancer du sein au Maroc EPI-CLIN 2015 / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 63S (2015) S61–S89 P12.11

- 163. Delm/Ms**
Guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus, 2011 ; 81p.
- 164. Fondation Lalla Salma Prévention Et Traitement Des Cancer**
Shttp://www.contrelecancer.ma/fr/detection_precoce_action
- 165. Amel Landolsi, Et Al.**
Causes du Retard diagnostique du cancer du sein chez la femme tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. La tunisie Medicale 2010 ; Vol 88 (n 012) : 894-897 ;
- 166. Ben Abdallah M., Achour N., Et Al.**
Cancer du sein en Tunisie : caractéristiques épidémiologiques et tendance évolutive de l'incidence. La Tunisie médicale.
La tunisie Medicale 2009; 87: 417 - 425.
- 167. Plan National De Prévention Et Du Contrôle Du Cancer, Association Lalla Salma De Lutte Contre Le Cancer (Alsc).**
Etude des stades de diagnostique et des résultats de traitement des cancers au Maroc.
Volume 3, 2009: 123p
- 168. Montella M, Crispo A, D'aiuto G,Et Al.**
Determinant factors for diagnostic delay in operable breast cancer patients.
Eur J Cancer Prev. 2001 Feb;10 (1):53-9.
- 169. Grunfeld Ea, Ramirez Aj, Hunter Ms And Richards Ma:**
Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer.
Br J Cancer 2002, 86:1373-1378.
- 170. Landolsi A, Gahbiche S Et Al.**
Causes du Retard diagnostique du cancer du sein chez la femme Tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. La tunisie Médicale 2010 ; 88 (n°012) : 894 - 897
- 171. Burgess Cc, Ramirez Aj, Richards Ma, Love Sb.**
Who and what influences delayed presentation in breast cancer,
Br J Cancer 1998;77(8):1343-8.

- 172. Hansen Rp, Vedsted P., Sokolowski I., Søndergaard J. And Olesen F**
Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosis cancer patients. *BMC Health Services Research* 2011, 11:284
<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/284>
- 173. Wittekind C, Henson De, Hutter Rv, Sobin Lh, Editors. Tnm Supplement.**
A commentary on uniform use,
2nd edition. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- 174. Guth U, Singer G, Schotzau A, Et Al.**
Scope and significance of non-uniform classification practices in breast cancer with non-inflammatory skin involvement: a clinicopathologic study and an international survey.
Ann Oncol 2005;16:1618-23.
- 175. Guth U, Moch H, Herberich L, Holzgrevew.**
Noninflammatory breast carcinoma with skin involvement: clinical diagnosis is relevant to appropriate classification in the TNM system.
Cancer 2004;100:470-8.
- 176. Cabbarot. E.**
Histoire naturelle des cancers du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865-A -10, 2000.
- 177. Bonadona G, Veronesi U, Brambilla C.**
Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of 3 centimeters or more.
J Natl Cancer Inst:1990,82:1539-45.
- 178. Gülben K, Berberoglu U, Cengiz A, Altinyollar H.**
Prognostic factors affecting locoregional recurrence in patients with stage IIIB noninflammatory breast cancer.
World J Surg 2007; 31:1724-30
- 179. Yildirim E, Semerci E, Berberoglu U.**
The analysis of prognostic factors in stage III-B noninflammatory breast cancer.
Eur J Surg Oncol 2000;26: 34-8

- 180. Shen J, Valero V, Buchholz Ta, Et Al.**
Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy.
Ann Surg Oncol 2004; 11:854-60.
- 181. Ouakad M.**
Cancer du sein métastatique d'emblée : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs, à propos de 477 cas. Thèse pour le diplôme d'état de doctorat en médecine.
Faculté de Médecine de Tunis. Avril 2010.
- 182. Ahern V, Boyage J, Gebiski V Et Al.**
Selective mastectomy in the management of locally advanced breast cancer.
Int J Radiation Oncology Phys 2007; 68: 1010-17.
- 183. Güth W, Huang Dj, Schötzau A, Dirnhofner S, Wight E, Singer G.**
Breast cancer with non-inflammatory skin involvement: Current data on a underreported entity and its problematic classification.
The Brest journal 2010;19:59-64.
- 184. 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.
- 185. Foxcroft, E. B. Evans And A. J. Porter,**
The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.
Breast, 2004; 13 (4), P: 297-306.
- 186. Tristant H, Benmussa M, Bokobsa. J Et Elbaz P.**
Mammographie et échographie mammaire. Techniques et indications.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-10, 1994, 10 p.
- 187. Tristant H, Benmussa M, Bokobsa J, Elbaz. P.**
Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses mammaires.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-21, 1998, 10 p.

- 188. American College Of Radiology.**
Breast imaging reporting and data system (BI-RADS),
4th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
- 189. Sabine G, Perret F, Espie M, Frija J.**
Imagerie mammaire et procédures biopsiques pour le diagnostic de cancer du sein.
La Presse Médicale; 2003, Tome 32, n°3.
- 190. Houssami, L. Irwig, M. Simpson J, M. Mckessar, S.**
Blome Sydney breast imaging accuracy study: comparative sensitivity and specificity of
mammography and sonography in young women with symptoms.
Am J Roentgenol, 2003; 180 : 935-40.
- 191. M. Boisserie-Lacroix, Et Al.**
Échographie du sein : nouvelles approches
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34 : 1170-1177
- 192. Tristant H, Benmussa M, Bokobsa J, Elbaz P :**
Diagnostic des microcalcifications mammaires.
EMC, Gynécologie, 810-G-30,1996 ,6p.
- 193. M Boisserie-Lacroix Et Al.**
Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ?
J Radiol 2004 ; 85 :2135-42
- 194. B. De La Lande Et Al**
Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 274 278
- 195. Balu C. Maestro, Chapellier C, Carrier P, Darcourt J, Ettore Fet I.Raoust.**Imagerie dans le
bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein.
J. Radiologie; 2005, 86, pp: 1649-57.

- 196. Fisher B, Bryant J, Dignam Jj Et Al.**
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel
Project: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor
recurrence after umpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or
less.
J Clin Oncol 2002; 20:4141-4149.
- 197. Bruneton Jn, Balu-Maestro C, Raffaelli C Et Al.**
Indication for hepaticultrasonography in breast cancer staging and follow-up.
Breast Cancer Res Treat 1996;37:121-65.
- 198. Chen Ea, Carlson Ga, Coughlin Bf Et Al.**
Routine chest roentgenography in unnecessary in the work-upfor stage I and II breast
cancer.
J Clin Oncol 2000;18:3503-6.
- 199. Al-Husaini H, Amir E, Fitzgerald B, Wrighty F.**
Prevalence of Overt Metastases in Locally Advanced Breast.
Cancer Clin Oncol 2008; 20: 340-4
- 200. Groheux D, Moretti JI, Baillet G Et Al.**
Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008 ; 71 : 695-704.
- 201. Van Der Hoven Jj, Krank Nc, Hoekstra Os Et Al.**
18F-2- fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography in staging of locally
advanced breast cancer.
J Clin Oncol 2004; 22:1 253-9.
- 202. Bourguet P, Hitzal A, Houvenaeghel G Et Al.**
Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: the use of
PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus.
Bull Cancer 93 : 385-90.

- 203. Mcdermott Gm, Welch A, Staff Rt Et Al.**
Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDGPET.
Breast Cancer Res Treat, 2007 ;102 : 75-84.
- 204. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R Et Al.**
Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F] Fluorodeoxyglucose.
J Clin Oncol, 2009 ;27 :535-41.
- 205. Jansson T, Westlin Je, Ahlstrom H Et Al.**
Positron emission tomography studies inpatients with locally advanced and/or metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 2009;13:1470-7.
- 206. Rousseau C, Devillers A, Sagan C Et Al.**
Monitoring of early response to néoadjuvante chemotherapy in stage II and III breast cancer by (18F) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography.
J Clin Oncol 2006;24:5366-72.
- 207. El-Tamer M, Hussain S, Weedon J Et Al.**
Prognoses of T4 breast cancer subsets.
Ann Surg Oncol 2002;9:340-5.
- 208. M. Boisserie-Lacroix A, M. Asad-Syed A, G. Hurtevent-Labrot A, J. Chopier B .**
Prélèvements mammaires percutanés – 31/08/12 [810-F-10] –
Doi :10.1016/S0246-1064(12)57305-6 (EMC)
- 209. Jacquemier J, Charaffe-Jauffret E, Mathoulin-Portier Mp Et Al.**
Quelles caractéristiques morphologiques et biologiques pour les cancers du sein inflammatoires. Dans : Becue J, Reme JM, Roche H, Hoff J eds. Le sein inflammatoire malin, les récurrences locorégionales.
Toulouse : Arnette 2000 : 53-61.
- 210. Cabbarot. E.**
Histoire naturelle des cancers du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865-A -10, 2000.

211. **Goldstein Ns, Kestin LI, Vicini Fa.**
Refined morphologic criteria for tubular carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma patients.
Am J Clin Pathol 2004 ; 122(5):728-739.
212. **Zucali R, Kenda R.**
Small size T4 breast cancer. Natural history and prognosis.
213. **Guth U, Wight E, Schotzau A Et Al.**
Breast carcinoma with noninflammatory skin involvement (T4b): time to abandon an historic relic from the TNM classification.
Cancer 2005;104:1862-70.
214. **Harms K, Wittekind C.**
Prognosis of women with pT4b breast cancer: the significance of this category in the TNM system.
Eur J Surg Oncol 2009; 35:38-42.
215. **Guth U, Wight E, Langer I, Schotzau A, Dieterich H, Herberich L, Et Al.**
Breast cancer sagittal/horizontal plane location influences axillary lymph node involvement.
Eur J Surg Oncol 2006;32:287-91.
216. **Wieland Aw, Louwman Mw, Voogd Ac, Van Beek Mw, Vreugdenhil G, Roumen Rm.**
Determinants of prognosis in breast cancer patients with tumor involvement of the skin (pT4b).
Breast J 2004;10: 123-8.
217. **World Health Organization. International Agency For Research On Cancer.Globocan 2008 (Iarc)**
Section of Cancer Information .26/1/2012.
218. **World Health Organization.**
International Agency for Research on Cancer.
Globocan 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.

219. **Krak Nc, Et Al.**
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31 Suppl 1 : S103-11.
220. **Moneer M, Et Al.**
Preliminary report.
Breast 2001; 10(3) : 220-4.
221. **Poole G, Thigpen J, Vance R, Barber W.**
Management of women who present with T4 breast cancer.
Am Surg 2004;70:662-7.
222. **. Ben Youssef Hm, Saadeddine A, Murshid E Et Al.**
The surgical outcome of new adjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer.
ASCO meeting 2010;abstract 145.
223. **Chong Hy, Taib Na, Rampal S Et Al.**
Treatment options for locally advanced breast cancer: experience in an Asian tertiary hospital.
Asian Pac J cancer Prev 2010;11: 913-7.
224. **Perloff M, Lesnick Gj, Korzun A, Et Al.**
Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B study.
J Clin Oncol 2009;6:261-9.
225. **Mourali N, Tabbene F, Muenz Lr Et Al.**
Ten-year results utilizing chemotherapy as primary treatment in non metastatic rapidly breast cancer.
Cancer Invest 1993;11:363-70.
226. **Schwartz Gf, Birchansky Ca, Komarnicky Lt Et Al.**
Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast.
Cancer 1994;73:362-9.

- 227. Mcintosh Sa, Ogston Kn, Payne S, Miller Id, Sarkar Tk, Hutcheon Aw, Heys Sd.**
Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy.
Am J Surg 2003;185:525-31.
- 228. V. Parmar V, Krishnamurthy A, Hawaldar R , Nadkarni Ms.**
Breast conservation treatment in women with locally advanced breast cancer : Experience from a single centre.
Inter J Sur 2006;4: 106-14
- 229. Cho Jh, Park Jm, Park Hs, Et Al.**
Oncologic Safety of Breast-Conserving Surgery Compared to Mastectomy in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer.
J Surg Oncol108:531-536, 2013
- 230. S. Agrawal, S. Chatterjee, I. Ghosh, R. Ahmed.**
RESULTS OF BREAST CONSERVING SURGERY IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER FOLLOWING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY.
Abstracts / 50 (2014) e1-e74
- 231. Fitzal F, Riedl O, Wutzl L Et Al.**
Breast conservation surgery for T3/T4 breast cancer: an anlysis of 196 patients.
Breast Cancer Res Treat 2007;103:45-52.
- 232. Angelo Gustavo Zucca Matthes, Gilberto Uemura, Ligia Kerr Et Al.**
Feasibility of oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer.
International Journal of Surgery 10 (2012) 500-505
- 233. D.M. Egbeare, L. Cohen, Et Al.**
The safety and efficacy of the sequence of treatments for locally advanced breast cancer patients undergoing mastectomy and immediate breast reconstruction.
Abstracts / The Breast 23 (2014) S1-S6

234. [Http://Www.Em-Consulte.Com/Article/152226/Article/Mastectomies-Avecconservation-De-Letui-Cutane-Com](http://www.em-consulte.com/article/152226/article/mastectomies-avecconservation-de-letui-cutane-com)
235. **T. Lim, R.S. Prabhu, J.M. Switchenko, D. Mister, M.A. Torres.**
Skin Sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction in Locally Advanced Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy and Postmastectomy Radiation Therapy: Long-Term Oncologic and Patient-Reported Quality of Life Outcomes.
Digital Poster Discussion Abstracts S171; Volume 90Number 1SSupplement 2014.
236. **M. Sakkary, M. Bassiony, O. Nassar, H. Khalifa, A.M.R. Kama.**
Skin sparing mastectomy and immediate reconstruction for locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.
237. **De Laurentiis M, Canello G, Et Al.**
Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer : a meta-analysis of randomized trials.
J Clin Oncol 2008 ; 26 : 44-53.
238. **Valagussa, P., Zambetti, M., Bignami, P., De Lena, M., Varini, M., Zucali, R., Borini, D., Bonadonna, G.: T3b-T4 Breast Cancer: Factors Affecting Results In Combined Modality treatments.**
Clin. Expl. Met. 1: 191-202.
239. **Hortobagyi, G.N., Spanos, W., Et Al.**
Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy and chemo-immune therapy.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol.

قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَضُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأَقَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ فِي انْقِادِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأُسْتَرِ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِذَاهِ.

وَأَنْ أَوْقَرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعَلَّمَ مَنْ يَضَعُرْنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُضْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا
تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



أطروحة رقم 126

سنة 2018

أورام الثدي المتطورة بصدد 35 حالة دراسة استيعادية ومراجعة الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/16

من طرف

الآنسة حفصة الحضري

المزداة في 11 شتنبر 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

أورام الثدي - متطور إقليميا - تشخيص متأخر - تشخيص سيء

اللجنة

الرئيس

س. الطالبي

السيدة

أستاذة في الجراحة التقيومية والتجميلية

المشرف

م.ا. العمراني

السيد

أستاذ مبرز في الجراحة التقيومية والتجميلية

ي. بنشمخة

السيد

أستاذ مبرز في الجراحة التقيومية والتجميلية

ع. العمراني

السيد

أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة

ل. بوخني

السيد

أستاذ مبرز في طب النساء والتوليد

الحكام