

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 143

CANCER DU SEIN :
ACTUALITES THERAPEUTIQUES ET EXPERIENCE
DU SERVICE DE CHIRURGIE B DE L'HÔPITAL IBN SINA DE RABAT
EN MATIERE DE CANCER DE SEIN (DE JANVIER 2006 A AVRIL 2018)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hind EL ASSIOUI
Née le 12 Février 1993 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer du sein – Actualités thérapeutiques – Anatomopathologie –
Chirurgie – Chimiothérapie

JURY

Mr. B. CHAD

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. J. MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. S. BENAMR

Professeur de Chirurgie Générale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJÏ Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 O.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

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

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

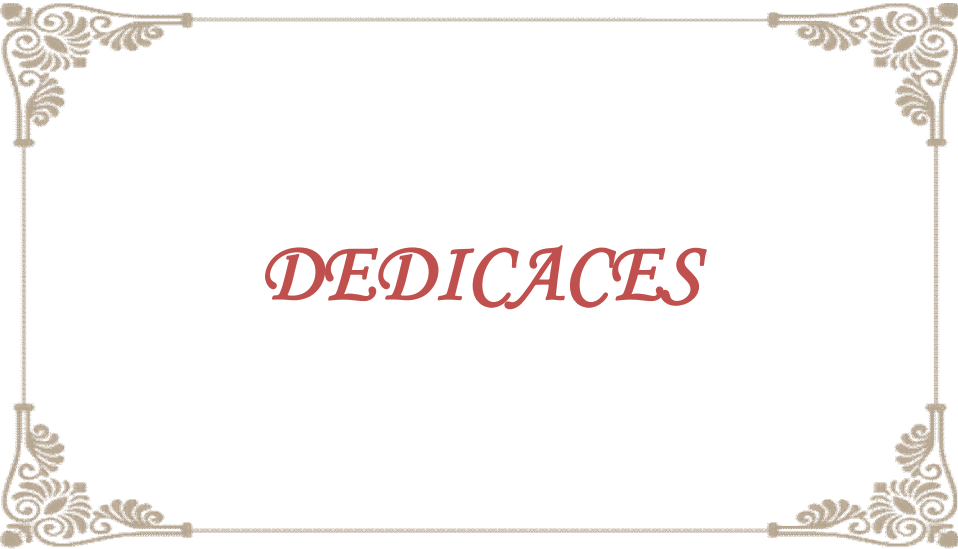
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES

A Mes très chers parents

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A ma grand mère

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A mes trois sœurs Nawal, Yasmine et Nour, et mon unique frère Karim

Entre chahouilles et fou rires, je trouve toujours en vous le confort, le soutien et l'amour inconditionnel. Vous avez toujours été là, et je sais que vous serez toujours là. Merci d'être ma famille. Je vous aime.

A mes chers amis, en particulier

*Sarah Faghloumi, Sofia Manta, Redouane Lamtaouech, Chaymae Ighidi,
Ayoub Hajjar, El bachti Abdellah, El Azzouzi Rajae, El Bardi Touria, El Assal
Oumaima ...*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous
souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A l'ensemble des membres de ma famille paternelle et maternelle, petits
et grands*

*Vous avez toujours été présents pour les bons conseils, je vous remercie
pour votre affection et votre soutien et pour les bons moments qu'on a passé
ensemble. Je vous souhaite une longue et heureuse vie.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation
de ce travail.*



REMERCIEMENTS

À notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur CHAD BOUZIANE

Professeur de chirurgie générale

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur MSSROURI RAHAL

Professeur de chirurgie générale

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés
pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes
de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous remercions
pour vos efforts inlassables.*

Veillez accepter ma profonde reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur JAHID AHMED

Professeur d'anatomopathologie

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger cette thèse.*

*Vous nous faites un très bon exemple à suivre par vos compétences et
vos qualités morales.*

*Nous vous prions de recevoir ici l'expression de nos respects les plus
considérables.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur MDAGHRI JALIL

Professeur de chirurgie générale

*C'est un grand honneur que vous nous accordiez en acceptant de juger
notre travail.*

*Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout que nous
avons toujours apprécié au cours de nos études.*

*Nous voudrions vous transmettre, à travers cette dédicace, l'expression
de nos respects les plus dévoués.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur BENAMR SAID

Professeur de chirurgie générale

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordez en acceptant de juger notre thèse.

Votre compétence et votre dynamisme ont suscité en nous une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos respects les plus distingués.

*LISTE
DES ABREVIATIONS*

Abréviations

ACR	: American College of Radiology
ADN	: Acide desoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ARN	: Acide ribonucléique
ATCDS	: Antécédents
BI-RADS	: Breast Imaging-Reporting and Data System
BRCA	: Breast Cancer susceptibility gene
CA	: Curage Axillaire
CA15-3	: carcinome antigène 15-3
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CDK	: Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
CMT	: Chimiothérapie
CNA	: chimiothérapie néoadjuvante
CO	: Contraception orale
CS	: Cancer du sein
CSI	: Cancer de sein inflammatoire
FSH	: la follicule stimulating hormone
GAS	: Ganglion sentinelle
GnRH	: gonadotropin-releasing hormone
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HIS	: Hybridation In Situ
HT	: Hormonothérapie
IGF	: d'Insulin Like Growth Factor
IHC	: Immunohistochimie
IMC	: Indice de masse corporelle
INO	: Institut National d'Oncologie
IPAS	: L'irradiation partielle accélérée du sein
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LH	: la luteinizing hormone
LVI	: Emboles vasculaires péri tumoraux (lymphovascular invasion)
M	: Métastase
mTOR	: Mammalian Target Of Rapamycin
N-	: ganglion non envahi
N	: Node
N+	: ganglion envahi
NSM	: La mastectomie avec conservation de la plaque aréole-mamelonnaire (PAM) ou Nipple Sparing Mastectomy
OMS	: Organisation mondiale de la santé
P53	: Protéine 53
PARP	: Poly ADP Ribose Polymérase
pCR	: Réponse pathologique complète
PEV	: Poussée évolutive
QIE	: Quadrant inféro-externe

QII	: Quadrant inféro-interne
QSE	: Quadrant supéro-externe
QSI	: Quadrant supéro-interne
RCRC	: Registre des cancers de la région du grand Casablanca
RECRAB	: Registre des cancers de Rabat
RH	: Récepteurs hormonaux.
RO	: Récepteur aux œstrogènes.
RP	: Récepteur à la progestérone.
RR	: Risque relatif
RT	: Radiothérapie
SBR	: Scarff Bloom Richardson
SG	: Survie globale
SSP	: Survie Sans Progression
SSR	: Survie sans récurrence
T	: Tumor
TDM	: Tomodensitométrie
THM	: Traitements hormonaux de la ménopause
TNM	: Tumor Node Metastasis
UICC	: Union Internationale contre le cancer
UTDL	: Unité terminale ducto-lobulaire
VPP	: Valeur prédictive positive

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Listes de figures

Figure 1 : topographie et anatomie externe du sein.

Figure 2 : Structure d'un lobe mammaire.

Figure 3 : Coupe anatomique du sein.

Figure 4 : Réseau artériel profond et superficiel.

Figure 5 – 1 : Les réseaux vasculaires sous-dermiques et pré glandulaire communiquent par l'intermédiaire des crêtes de Duret.

Figure 5 – 2 : Vascularisation de la glande mammaire.

Figure 5 – 3 : Innervation de la glande mammaire.

Figure 6 – 1 : Voie de drainage axillaire principale.

Figure 6 – 2 : Les trois niveaux du curage mammaire externe (étages ganglionnaires de Berg) et les ganglions mammaires internes (chaîne parasternale)

Figure 7 – 1 : Estimation de l'incidence du cancer du sein dans le monde, 2012

Figure 7 – 2 : Estimation de la mortalité au cancer du sein dans le monde,

Figure 8 : Principales localisations des cancers chez la femme selon le RECRAB, 2012

Figure 9 – 1 : Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux.

Figure 9 – 2 : principaux gènes de prédispositions au cancer du sein.

Figure 10 : Tumeur primaire (stade TNM)

Figure 11 – 1 : Carcinome canalaire infiltrant (HES x 50).

Figure 11 – 2: Carcinome lobulaire infiltrant (HES x 40).

Figure 12 : Palpation des seins.

Figure 13 : Mammographie bilatérale (Cas N : 49).

Figure 14 : Clichés échographiques mesurant une lésion mammaire ACR6.

Figure 15 : La TEP-TDM (A) montre la tumeur du sein gauche et met en évidence des adénopathies hypermétaboliques sus- et sous-claviculaires homolatérales, ainsi qu'une masse pulmonaire droite.

Figure 16 – 1 : Incisions préconisées dans la chirurgie conservatrice du sein.

Figure 16 – 2: chirurgie conservatrice : technique chirurgicale.

Figure 16 – 3: ablation tumorale : technique chirurgicale.

Figure 17 – 1: Remodelage glandulaire.

Figure 17 – 2 : Dessins du tracé de plastie mammaire de réduction: T inversé à pédicule supérieur

Figure 17 – 3 : Lambeau de rotation externe. Tumeur du quadrant inféro-interne.

Figure 17 – 4 : Plastie mammaire avec cicatrice en J. Tumeur du quadrant inféro-externe

Figure 17 – 5 : Technique en « T » à pédicule inférieur,

Figure 17 – 6 : dessin du batwing

Figure 17 – 7 : Plastie en raquette, avec recentrage de la plaque aréolomamelonnaire (PAM). Tumeur du quadrant supéro-externe.

Figure 18 : Reconstruction intramammaire par lambeaux (intramammarian flap reconstruction).

Figure 19 : Mastectomie : tracé d'incision de mastectomie

Figure 20: Mastectomie : décollement glandulaire sous-cutané.

Figure 21: Mastectomie : décollement rétroglandulaire

Figure 22: Mastectomie totale : fermeture

Figure 23: Mastectomie radicale avec curage axillaire en monobloc (Cas N: 49)

Figure 24: Tracés d'incision de mastectomie avec conservation de l'étui cutané.

Figure 25: Curage axillaire : ouverture de l'aponévrose clavi-pectoroaxillaire selon un « U inversé ».

Figure 26: curage axillaire (Cas N : 49)

Figure 27: curage axillaire (veine axillaire) (Cas N : 49)

Figure 28: Curage axillaire sous veineux, muscle pectoral récliné. (Cas N : 49)

Figure 29: Limites du curage axillaire et éléments à respecter

Figure 30: Technique du ganglion sentinelle par méthode colorimétrique

Figure 31 : Technique du ganglion sentinelle par la méthode combinée avec injection d'isotope.

Figure 32 – 1: Reconstruction mammaire par prothèse placée sous le muscle grand pectoral.

Figure 32 – 2 : Reconstruction mammaire par le lambeau musculocutané du grand dorsal

Figure 32 – 3 : Reconstruction mammaire par le lambeau fasciocutané libre de l'abdomen avec le muscle droit abdominal (TRAM) ou sans le muscle droit abdominal (DIEP)

Figure 33 : Radiothérapie du cancer du sein: définition du volume mammaire

Figure 34: Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées. EGFR : epidermal growth factor receptor ; PARP : poly ADP-ribose polymerase ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; HGF : hepatocyte growth factor.

Figure 35: Recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie adjuvante.

Figure 36: Cliché mammographique en incidence cranio-caudale (Cas N : 9)

Figure 37 : Image échographique du sein droit (Cas N : 8).

Figure 38 : Aspect scintigraphique d'une osteose multiple secondaire à la tumeur maligne. (Cas N : 30)

Figure 39 : mastectomie avec curage axillaire en monobloc (Cas N: 54)

Figure 40 : Curage axillaire. (Cas N: 49)

Figure 41 : Taux d'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge aux Etats-Unis, en France et au Japon selon l'OMS.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux sites métastatiques

Tableau 2 : Essais randomisés d'hypofractionnement dans le cancer du sein

Tableau 3 : Indication de l'irradiation des aires axillaires et sus- et sous-claviculaires

Tableau 4 : Bénéfices de l'irradiation de la chaîne mammaire interne : groupes prédictifs

Tableau 5 : Synthèse des recommandations de la radiothérapie pour cancer de sein

Tableau 6: les différentes familles des anticancéreux.

Tableau 7: Facteurs pronostiques et prédictifs selon la conférence de Saint-Gall en 2003.

Tableau 8: protocole de chimiothérapie adjuvante

Tableau 9 : Comparaison des méthodes d'évaluation et définitions des lésions et des types de réponse (critères de l'OMS et RECIST)

Tableau 10: le Grading de Chevalier.

Tableau 11: le grading de Sataloff

Tableau 12 : Agents d'hormonothérapie disponibles pour le traitement des cancers du sein.

Tableau 13 : répartition selon le statut hormonal.

Tableau 14 : Répartition Selon l'âge de la ménopause

Tableau 15 : Répartition selon la prise de pilule contraceptive.

Tableau 16 : répartition des patientes selon la parité.

Tableau 17 : fréquence et pourcentage des antécédents personnels chez nos patients

Tableau 18 : fréquence et pourcentage des antécédents familiaux chez nos patients

Tableau 19 : nombre de cas selon le délai de consultation

Tableau 20 : répartition selon les signes révélateurs.

Tableau 21: Répartition des patients selon les signes clinique

Tableau 22 : répartition selon la localisation au niveau des seins.

Tableau 23 : répartition selon la localisation au niveau des quadrants mammaires.

Tableau 24 : répartition selon la taille tumorale.

Tableau 25 : répartition selon l'examen ganglionnaire.

Tableau 26 : répartition selon la classification ACR modifiée

Tableau 27 : Répartition des patients selon l'image échographique.

Tableau 28 : répartition des patients selon le résultat de la cytoponction.

Tableau 29 : répartition des patients selon la valeur de Ca15-3.

Tableau 30 : Répartition des patients selon les métastases.

Tableau 31 : répartition selon le type histologique.

Tableau 32 : répartition selon le grading histopronostique.

Tableau 33 : répartition selon la présence de composante intracanalalaire.

Tableau 34 : répartition selon la présence d'emboles vasculaires.

Tableau 35 : répartition selon l'envahissement de la limite d'exérèse.

Tableau 36 : répartition selon l'envahissement ganglionnaire.

Tableau 37 : répartition selon l'effraction capsulaire.

Tableau 38 : répartition selon le type de chirurgie.

Tableau 39 : répartition selon le type de chirurgie ganglionnaire.

Tableau 40 : Répartition des patients selon les suites postopératoires.

Tableau 41 : Répartition des patients selon l'évolution.

Tableau 42 : Résultat comparatif de l'âge moyen et du pic de fréquence d'âge dans différentes études.

Tableau 43 : Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein entre les séries

Tableau 44 : Comparaison de la taille tumorale entre différentes séries.

Tableau 45 : Comparaison de l'atteinte ganglionnaire entre différentes séries.

Tableau 46 : classification mammographique de l'American College of radiology (ACR)

Tableau 47 : Etude comparative du grade de SBR en pourcentage.

Tableau 48 : Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire

Tableau 49 : Comparaison de chirurgie mammaire entre les différentes séries.

Tableau 50 : Comparaison de la chirurgie ganglionnaire entre les différentes séries.

Tableau 51 : Comparaison des rechutes entre les différentes séries.

Listes de graphiques

Graphique 1: Répartition des malades selon le sexe

Graphique 2: Répartition des malades selon les tranches d'âge

Graphique 3 : Répartition des malades de sexe féminin selon les tranches d'âge

Graphique 4 : Répartition des malades de sexe Masculin selon les tranches d'âge

Graphique 5 : présentation selon le statut hormonal

Graphique 6 : Répartition des malades selon le délai de consultation

Graphique 7 : présentation selon la taille tumorale

Graphique 8 : Répartition des malades selon le type histologique

Graphique 9: répartition selon le grading histopronostique SBR.

Graphique 10 : Représentation des malades selon le geste chirurgical réalisé

Liste des annexes

Annexe I

La densité mammaire le lexique BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR)

Type 1 : le sein est presque complètement graisseux

Type 2 : il y a des opacités fibroglandulaires éparses

Type 3 : le tissu glandulaire est dense et hétérogène et cela peut diminuer la sensibilité de la mammographie.

Type 4 : le tissu mammaire est extrêmement dense ce qui peut masquer une lésion à la mammographie

Annexe 2 : classification histologique des tumeurs du sein selon l'OMS 2012

Epithelial tumours

Microinvasive carcinoma

Invasive breast carcinoma

invasive carcinoma of no special type (NST)

- Pleomorphic carcinoma
- Carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells
- Carcinoma with choriocarcinomatous features
- Carcinoma with melanotic features

Invasive lobular carcinoma

- Classic lobular carcinoma
- Solid lobular carcinoma
- Alveolar lobular carcinoma
- Pleomorphic lobular carcinoma
- Tubulolobular carcinoma
- Mixed lobular carcinoma

Tubular carcinoma

Cribriform carcinoma

Mucinous carcinoma

Carcinoma with medullary features

- Medullary carcinoma
- Atypical medullary carcinoma
- Invasive carcinoma NST with medullary features

Carcinoma with apocrine differentiation

Carcinoma with signet-ring-cell differentiation

Invasive micropapillary carcinoma

Metaplastic carcinoma of no special type

- Low-grade adenosquamous carcinoma
- Fibromatosis-like metaplastic carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Spindle cell carcinoma
- Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation
- Mixed metaplastic carcinoma
- Myoepithelial carcinoma

Rare types

Carcinoma with neuroendocrine features

- Neuroendocrine tumour, well-differentiated
- Neuroendocrine tumour, poorly-differentiated
- Carcinoma with Neuroendocrine differentiation

Secretory carcinoma

Invasive papillary carcinoma

Acinic cell carcinoma

Mucoepidermoid carcinoma

Polymorphous carcinoma

Oncocytic carcinoma

Lipid-rich carcinoma

Glycogen rich clear cell carcinoma

Sebaceous carcinoma

Salivary gland/skin adnexal type tumours

- Cylindroma
 - Clear cell hidradenoma
 - Clear cell hidradenoma
- Epithelial-myoepithelial tumours
- Pleomorphic adenoma
- Adenomyoepithelioma
- Adenomyoepithelioma with carcinoma

Adenoid cystic carcinoma

Precursor lesions

Ductal carcinoma in situ

Lobular neoplasia

- Lobular carcinoma in situ
- Classic lobular carcinoma in situ
- Pleomorphic lobular carcinoma in situ
- Atypical lobular hyperplasia

Intraductal proliferative lesions

Usual ductal hyperplasia

Columnar cell lesions including flat epithelial atypia

Atypical ductal hyperplasia

Papillary lesions

Intraductal papilloma

- Intraductal papilloma with atypical hyperplasia
- Intraductal papilloma with ductal carcinoma in situ
- Intraductal papilloma with lobular carcinoma in situ

Intraductal papillary carcinoma

Encapsulated papillary carcinoma

- Encapsulated papillary carcinoma with invasion

Solid papillary carcinoma

- In situ
- Invasive

Benign epithelial proliferations

Sclerosing adenosis

Apocrine adenosis

Microglandular adenosis

Radial scar/complex sclerosing lesion

Adenomas

- Tubular adenoma
- Lactating adenoma
- Apocrine adenoma
- Ductal adenoma

Mesenchymal tumours

Nodular fasciitis

Myofibroblastoma

Desmoid-type fibromatosis

Inflammatory myofibroblastic tumour

Benign vascular lesions

- Haemangioma
- Angiomatosis
- Atypical vascular lesions

Pseudoangiomatous stromal hyperplasia

Granular cell tumour

Benign peripheral nerve-sheath tumours

- Neurofibroma
- Schwannoma

Lipoma

- Angiolipoma

Sarcoma

Liposarcoma

Angiosarcoma

Rhabdomyosarcoma

Osteosarcoma

Leiomyoma

Leiomyosarcoma

Fibroepithelial tumours

Fibroadenoma

Phyllodes tumours

- Benign
- Borderline
- Malignant
- Periductal stromal tumour, low grade

Hamartoma

Tumours of the nipple

Nipple adenoma

Syringomatous tumour

Paget disease of the nipple

Malignant lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

Burkitt lymphoma

T-cell lymphoma

- Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative

Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type

Follicular lymphoma

Metastatic tumours

Tumours of the male breast

Gynaecomastia

Carcinoma

- Invasive carcinoma
- In situ carcinoma

Clinical patterns

Inflammatory carcinoma

Bilateral breast carcinoma



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPELS ANATOMIQUES	4
1. Situation du sein	5
2. Rapports anatomiques	5
3. Anatomie descriptive	5
3.1. La glande mammaire	6
3.2. Le revêtement cutané	7
3.3. La vascularisation	8
3.4. Innervation	12
3.5. Drainage lymphatique	13
LE CANCER DU SEIN	18
1. Epidémiologie et facteurs de risques	19
1.1. Epidémiologie : incidence et mortalité	19
a) Dans le monde	19
b) Au Maroc	21
1.2. Facteurs de risques	22
a) Age	22
b) Sexe	22
c) Facteurs hormonaux endogènes	22
1. Puberté précoce	22
2. Ménopause tardive	23
d) Facteurs hormonaux exogènes	23
1. Contraception hormonale	23
2. Traitement hormonal substitutif	24
e) La parité	25
f) L'allaitement	25
g) Densité mammaire	26
h) Mastopathies bénignes et antécédents personnels de cancer de sein	26
i) Expositions aux radiations ionisantes	27
j) Produits chimiques	27
k) Facteurs génétiques et antécédents familiaux de cancer de sein	28

1) Facteurs environnementaux et de mode de vie	32
1. Le surpoids	32
2. L'activité physique	32
3. L'alimentation	33
4. L'alcool	33
5. Le tabac	33
6. Travail de nuit et trouble du rythme circadien	34
2. Etude anatomopathologique et classifications	34
2.1. Classification TNM	34
2.2. Etude anatomopathologique	41
a) Type histologique	41
b) Le grade SBR	42
c) Présence d'embolies tumorales dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins (LVI= lymphovascular invasion)	44
d) Récepteurs hormonaux	44
1. Récepteur aux œstrogènes	44
2. Récepteur à la progestérone	45
e) Statut HER2	45
f) Ki67	45
2.3. Classification moléculaire du cancer de sein	46
3. Diagnostics	48
3.1. Dépistage	48
3.2. Diagnostic clinique	49
a) Circonstances de découvertes	49
b) Interrogatoire : doit préciser	49
c) Examen clinique	49
1. L'inspection	49
2. La palpation	50
3.3. Diagnostic paraclinique	51
a) Mammographie	51
a) Imagerie par résonance magnétique (IRM)	56
b) Prélèvement mammaire	56

1. La cytoponction.....	57
2. Microbiopsie	57
3. Macrobiopsie.....	57
4. Microbiopsie chirurgicale	58
3.1. Bilan d'extension.....	58
a) Bilan radiologique	59
b) Bilan biologique	61
LES ACTUALITES THERAPEUTIQUES.....	62
1. La chirurgie	63
1.1. Chirurgie conservatrice	64
a) Indications, contre indications, complications et limites	65
b) Technique opératoire	66
1. Voies d'abord.....	66
2. Principes de l'exérèse carcinologique	67
c) La chirurgie oncoplastique	69
1. Indications et contre-indications	70
2. Remodelage glandulaire et choix de la technique.....	70
3.Symétrisation	72
d) Chirurgie conservatrice de sein sous contrôle endoscopique	77
e) Marges d'exérèse	77
1.2. Chirurgie radicale	78
a) Indications	79
b) Les types de mastectomie.....	79
1. Mastectomie classique (simple)	79
2. Mastectomie avec conservation de l'étui cutané	84
3. Mastectomie avec conservation de la plaque aréole-mamelonnaire (PAM)	86
3.1. Indications et contre-indications	86
3.2. Technique chirurgicale	87
4. Mastectomie prophylactique	88
1.3. Chirurgie axillaire	89
a) Curage ganglionnaire axillaire	90

1. Technique chirurgicale.....	90
2. Complications du curage axillaire.....	96
2.1. Complications peropératoires.....	96
2.1.1. Lésions nerveuses	96
2.1.2. Lésions vasculaires	97
2.2. Complications précoces.....	97
2.2.1. Lymphocèle.....	97
2.2.2. Thrombose de la veine axillaire	98
2.3. Complications tardives	98
2.3.1. Lymphoedème.....	98
2.3.2. Troubles du membre supérieur	98
b) Le ganglion sentinelle	98
1. Principes	99
1.1. Méthodes de détection et d'exérèse du(des) ganglion(s) sentinelle(s) axillaire(s)	99
1.2. Méthode colorimétrique	99
1.3. Méthode isotopique	101
1.4. Méthode combinée	102
1.5. Examen extemporané anatomopathologique des ganglions sentinelles	103
1.6. Méthodes d'avenir.....	104
2. Statut ganglionnaire	104
3. Indications actuelles de la technique de détection du ganglion axillaire sentinelle	105
4. Indications actuelles du curage axillaire complémentaire en cas de ganglion axillaire sentinelle métastatique	107
1.4. Reconstruction mammaire.....	108
a) Prothèses mammaires	109
b) Reconstruction par lambeau	110
1. Lambeau musculocutané du grand dorsal	111
2. Lambeaux abdominaux	111
3. Lambeau gracilis à palette transversale (transverse upper gracilis).....	113
4. Lambeaux glutéaux	113

5. Transfert de graisse autologue dans le cadre de la reconstruction mammaire	113
c) Temps de reconstruction (immédiate ou différée)	114
d) Reconstruction de la plaque areolo-mammelonnaire	115
2. Radiothérapie	115
2.1. Modalités	116
2.2. Techniques de radiothérapie	116
a) La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	116
b) Les nouvelles techniques de radiothérapies	117
1. La radiothérapie avec asservissement respiratoire	117
2. La radiothérapie avec modulation d'intensité	118
3. L'hypofractionnement	119
4. L'irradiation partielle du sein	120
4.1. L'irradiation partielle accélérée du sein (IPAS)	120
4.2. La radiothérapie peropératoire	122
c) Indications de la radiothérapie	124
1. Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie	124
2. Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie	124
3. Irradiation des aires ganglionnaires	125
3.1. Irradiation axillaire : deux cas sont possibles	125
3.2. Irradiation sus et sous claviculaire	126
3.3. Irradiation mammaire interne	127
d) Dose et fractionnement	128
1. Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie	128
2. Irradiation de la glande mammaire après mastectomie	129
3. Irradiation des aires ganglionnaires	129
e) Délinéation des volumes cibles	129
1. Glande mammaire après tumorectomie	129
2. Complément d'irradiation du lit tumoral (boost)	130
3. Paroi thoracique après mastectomie	131
4. Aires ganglionnaires	131
4.1. Aire axillaire : volume cible anatomoclinique axillaire	131

4.2. Aire sous-claviculaire incluant les niveaux II et III de Berg : volume cible anatomoclinique sous claviculaire.....	132
4.3. Aire sus-claviculaire : volume cible anatomoclinique sus-claviculaire.....	132
4.4. Chaîne mammaire interne : volume cible anatomoclinique mammaire interne	133
f) Effets indésirables	134
3. Chimiothérapie	136
3.1. Les différentes familles d'anticancéreux	136
a) Les agents intercalants.....	137
b) Les agents alkylants	138
c) Les antimétabolites.....	139
d) Les poisons du fuseau	140
3.2. Chimiothérapie adjuvante	141
a) Critères décisionnels	141
b) Chimiothérapie adjuvante et dose-dense	142
c) Indications de la chimiothérapie adjuvante	143
1. Patientes avec atteinte ganglionnaire axillaire	144
2. Patientes sans atteinte ganglionnaire axillaire	144
d) Protocole de chimiothérapie	145
3.3. Chimiothérapie néoadjuvante.....	146
a) Indications	146
b) Platine, dose-dense et cancer du sein triple-négatif	147
c) Evaluation de la réponse à la chimiothérapie	148
1. Réponse clinique	148
2. Réponse en imagerie	148
2.1. La mammographie	150
2.2. L'échographie	150
2.3. L'IRM	150
3. Réponse histologique	152
4. Thérapie ciblée	155
4.1. Thérapies ciblant l'human epidermal growth factor receptor (HER): anti-Her 2.....	156

a) Trastuzumab (Herceptin®)	157
b) Le lapatinib (Tyverb®)	160
c) Pertuzumab (Perjeta®)	160
d) Trastuzumab emtansine (T-DM1)	161
4.2. Thérapies anti-angiogéniques.....	161
a) Bévacicumab (Avastin®)	162
b) Autres anti-angiogéniques.....	163
2.3. Aflibercept.....	163
2.4. Inhibiteurs de tyrosine kinase	163
4.3. Inhibiteurs de mammalian target of rapamycin (mTOR).....	163
4.4. Inhibiteur de poly ADP-riboses polymérase (PARP)	164
4.5. Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK)	164
5. Hormonothérapie	165
5.1. Les anti-œstrogènes	166
a) Tamoxifène	166
b) Fulvestrant.....	167
c) Torémifène (Fareston®)	168
d) Raloxifène (Evista®)	168
5.2. Les inhibiteurs de l'aromatase.....	168
a) Le létrozole	169
b) L'anastrozole.....	169
c) L'exémestane.....	170
5.3. La suppression de la fonction ovarienne chez la Femme non ménopausée	170
a) La goseréline	171
b) La leuproréline	171
5.4. Recommandations actuelles	172
5.5. Hormonothérapie en situation néo-adjuvante.....	173
a) Indications et contre-indications	174
b) Durée du traitement néo-adjuvant	174
c) Effets à long terme	174
5.6. Hormonothérapie en situation métastatique	175

MATERIEL ET METHODES	177
I. Critères d'inclusion	178
II. Fiche d'exploitation	179
III. Observations des malades.....	186
RESULTATS	195
I. Données épidémiologiques	196
A. Sexe	196
B. L'Age.....	197
II. Statut hormonal	199
A. Age de la puberté.....	199
B. Ménopause.....	199
C. Age de la ménopause.....	200
D. Contraception orale	200
III. Antécédents.....	200
A. Antécédents obstétricaux	200
1. Gestation	200
2. Parité	201
B. Antécédents gynécologiques	201
C. Antécédents familiaux de cancer de sein	202
IV. Diagnostic clinique.....	202
A. Délai de consultation.....	202
B. Circonstances de découverte	203
C. Examen clinique	204
1. Signes cliniques	204
2. Sièges de la tumeur	204
2.1. Sein atteint	204
2.2. Quadrant	205
3. Taille de la tumeur	205
4. Examen ganglionnaire	206
D. Diagnostic paraclinique.....	207
1. Radiologie.....	207
1.1. Mammographie	207

1.2. Echographie mammaire	209
2. Cytoponction.....	210
3. CA 15-3.....	210
V. Bilan d'extension pré-thérapeutique.....	210
A. Examen clinique	211
B. Radiographie pulmonaire	211
C. Echographie abdominale	211
D. Scintigraphie osseuse	211
E. Scanner thoraco-abdomino-pelvien	211
VI. Les données anatomopathologiques.....	213
A. Le type histologique	213
B. Grade SBR.....	214
C. Composante intracanalalaire	215
D. Emboles vasculaires	215
E. Limites de l'exérèse.....	216
F. Envahissement ganglionnaire histologique	216
VII. Le traitement chirurgical.....	217
A. La chirurgie mammaire	217
B. La chirurgie des ganglions	219
C. Complications postopératoires	220
VIII. Evolution.....	220
IX. Complément de prise en charge	220
DISCUSSION	221
I. Aspects épidémiologiques.....	222
A. L'incidence.....	222
B. Sexe	223
C. Age	223
II. Statut hormonal	225
A. Age de la puberté.....	225
B. Age de la ménopause.....	225
C. Contraception orale	225
III. Antécédents.....	226

A. Parité.....	226
B. Antécédents personnels de cancer de sein.....	227
C. Antécédents familiaux de cancer de sein	227
IV. Diagnostic clinique.....	227
A. Délai de consultation.....	227
B. Circonstances de découverte	228
C. Siège de la tumeur	228
D. Taille de la tumeur.....	229
E. Atteinte ganglionnaire	230
V. Diagnostic paraclinique	230
A. Radiologie	230
1. Mammographie	230
2. Echographie mammaire	231
B. Cytoponction	232
C. CA 15-3	232
VI. Bilan d'extension pré-thérapeutique	233
VII. Les données anatomopathologiques.....	234
A. Le type histologique.....	234
B. Grade SBR.....	234
C. Envahissement ganglionnaire histologique.....	235
D. Emboles vasculaires	236
VIII. Le traitement chirurgical.....	236
A. Chirurgie mammaire	236
1. Traitement conservateur	236
2. La chirurgie oncoplastique	237
3. Traitement radical	238
4. Reconstruction mammaire	238
B. La chirurgie des ganglions	239
IX. Rechute.....	240
CONCLUSION	241
RESUMES	244
BIBLIOGRAPHIE	248



Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme avec une estimation de 1,67 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2012 et 522.000 de décès par an [1].

Au Maroc, son incidence ne cesse d'augmenter le rendant actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme. Il est responsable de 36,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca et 43,4 nouveaux cas / 100 000 habitants selon le registre des cancers de Rabat [2,3].

Environ une femme sur dix est concernée par le cancer du sein ce qui constitue un chiffre préoccupant qui augmente avec l'âge sans pour autant épargner la jeune population. [1]

Son diagnostic représente un événement dramatique dans la vie d'une femme.

La mise en place de stratégies de dépistage à un stade infra-clinique semble primordiale pour lutter contre ce cancer. La prise en charge thérapeutique est pluridisciplinaire faisant collaborer chirurgiens, chimiothérapeutes, radiothérapeutes.

La chirurgie des cancers du sein répond à deux objectifs : permettre le contrôle local par l'éradication de la tumeur mammaire et assurer la stadification ganglionnaire axillaire.

La prise en charge chirurgicale des cancers du sein, qu'il s'agisse du temps parenchymateux ou de l'exploration axillaire, est devenue de plus en plus conservatrice en raison des diagnostics précoces (programmes de dépistage et information des médecins et de la population) et de l'évolution des techniques : oncoplastie et biopsie du ganglion sentinelle (BGS). On estime que deux tiers des patientes peuvent actuellement, dans les pays développés, bénéficier de traitements conservateurs.

Le traitement conservateur associé à la Biopsie du ganglion sentinelle est donc devenu le paradigme actuel de la chirurgie du cancer du sein.

Cependant, l'hétérogénéité des cancers du sein, tant sur le plan anatomopathologique que biologique, et des populations fait que un certain nombre de cancers du sein sont encore vus à un stade avancé. Pour certains d'entre eux, le développement de la Chimiothérapie néoadjuvante a permis d'augmenter le taux de conservation mammaire chez des patientes sélectionnées. Pour les autres, la mastectomie reste nécessaire.

Le curage axillaire est encore une technique de référence. Sa place est, soit de première intention pour les tumeurs multifocales, après Chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers inflammatoires, soit en cas d'envahissement métastatique du ganglion sentinelle.

Les perfectionnements des investigations préopératoires, les améliorations des techniques chirurgicales et de la radiothérapie font que l'on peut parler actuellement de traitement chirurgical ciblé du cancer du sein. [4]

Le but de notre travail est d'étudier le profil des patientes victimes de cancer du sein, et leur prise en charge au sein du service de Chirurgie B, et de faire la comparaison avec les données de la littérature et les actualités thérapeutiques.

*RAPPELS
ANATOMIQUES*

1. Situation du sein

Les glandes mammaires sont les structures superficielles les plus saillantes de la paroi thoracique antérieure. Elles sont situées au niveau du tissu sous-cutané qui recouvre les muscles pectoraux.

Le sein s'étend transversalement depuis le bord latéral du sternum jusqu'à la ligne médio-axillaire et verticalement de la 2ème à la 6ème côte [5]. (Figure 1)

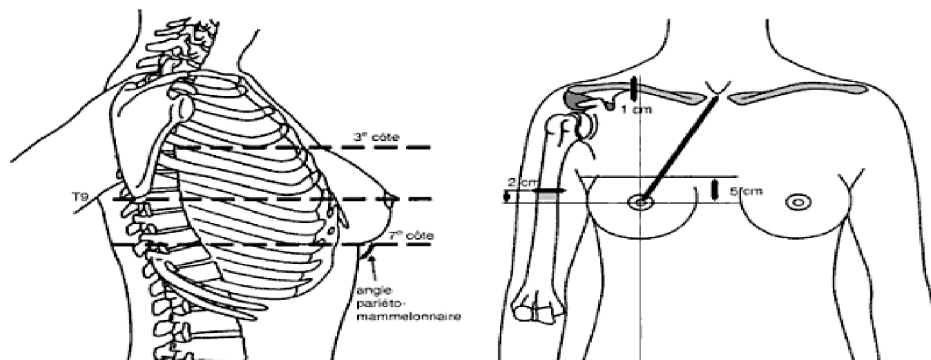


Figure 1 : topographie et anatomie externe du sein [6]

2. Rapports anatomiques

Les rapports anatomiques du sein sont : [7]

- en arrière : le plan musculo-fascial thoracique qui comprend Le muscle grand pectoral, le muscle petit pectoral, associé au fascia, côtes et muscles intercostaux ;
- en avant : le revêtement cutané ;
- en haut et en dehors : la région axillaire.

3. Anatomie descriptive

Le sein est un organe constitué principalement d'un tissu graisseux qui repose sur les muscles pectoraux à l'aide de ligaments appelés ligaments de Cooper.

Chez la femme, sa principale fonction est la lactation. [8]

3.1. La glande mammaire

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

Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules, et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'acinus ou alvéole.

L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande.

Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire ou canal de Troisième ordre.

Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal Interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre).

Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre.

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

L'ensemble de ces éléments glandulaires est noyé dans le tissu adipeux pour former le sein, qui n'a donc pas, au sens anatomique du terme, de délimitation nette par rapport au tissu sous cutané environnant (Figures 2 et 3) [8].

Chaque canal terminal forme avec le lobule associé une unité **terminale ducto-lobulaire** (UTDL). Ces unités sont très sensibles aux variations hormonales et il est admis que la plupart des lésions mammaires mastosiques et carcinomateuses se développent à partir de l'UTDL.

Les lobules sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif inter-lobulaire moyennement dense, tandis que le tissu conjonctif intra-lobulaire entourant les canaux à l'intérieur de chaque lobule est moins fibreux et plus vascularisé [9].

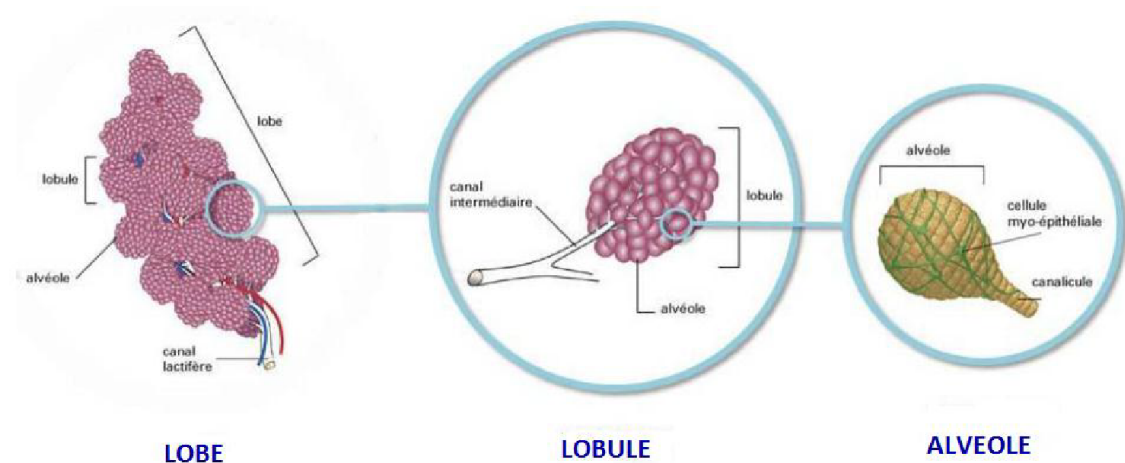


Figure 2 : Structure d'un lobe mammaire [10]

3.2. Le revêtement cutané

La peau qui entoure le mamelon : l'aréole, est pigmentée et contient des glandes sébacées (glandes de Morgani) qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de **tubercule de Montgomery**. Les sécrétions de ces glandes participent à la protection du mamelon et de l'aréole lors de l'allaitement (Figure 3). [9]

Cliniquement, la surface du sein est subdivisée en quatre quadrants :

- Supéro-externe
- Supéro-interne
- Inféro-externe
- Inféro-interne

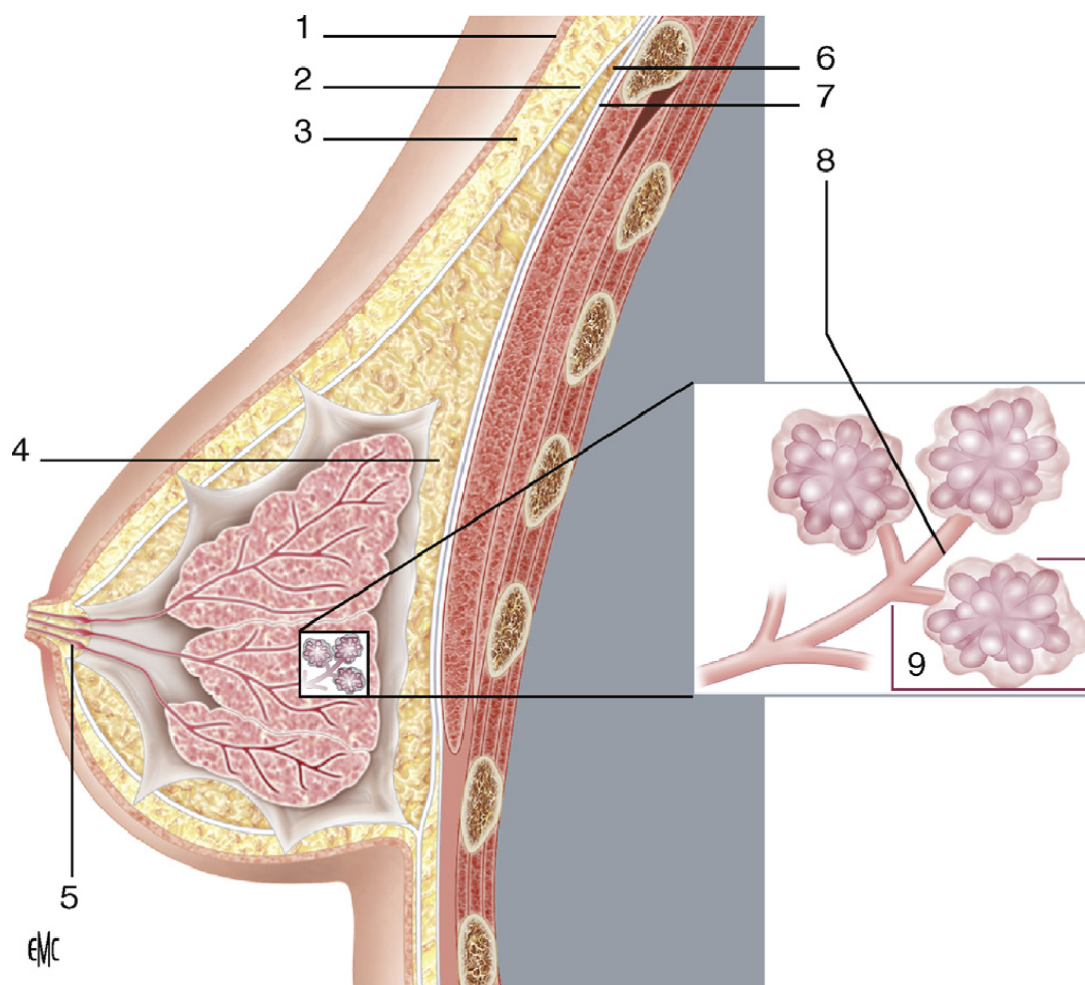


Figure 3 : Coupe anatomique du sein. [10]

1. Peau ; 2. Feuillet superficiel du fascia superficiel ; 3. Graisse sous-cutanée ; 4. Espace rétro mammaire ; 5. Sinus lactifère ; 6. Feuillet profond du fascia superficiel ; 7. Fascia prépectoral ; 8. Canal terminal extra lobulaire ; 9. Unité ductolobulaire terminale.

3.3. La vascularisation

La partie supéro-externe de la glande est vascularisée par des branches de l'artère axillaire, les parties centrale et interne par des branches perforantes de la mammaire interne, et la partie externe de la glande reçoit principalement des branches des artères intercostales. (Figure 4). [10]

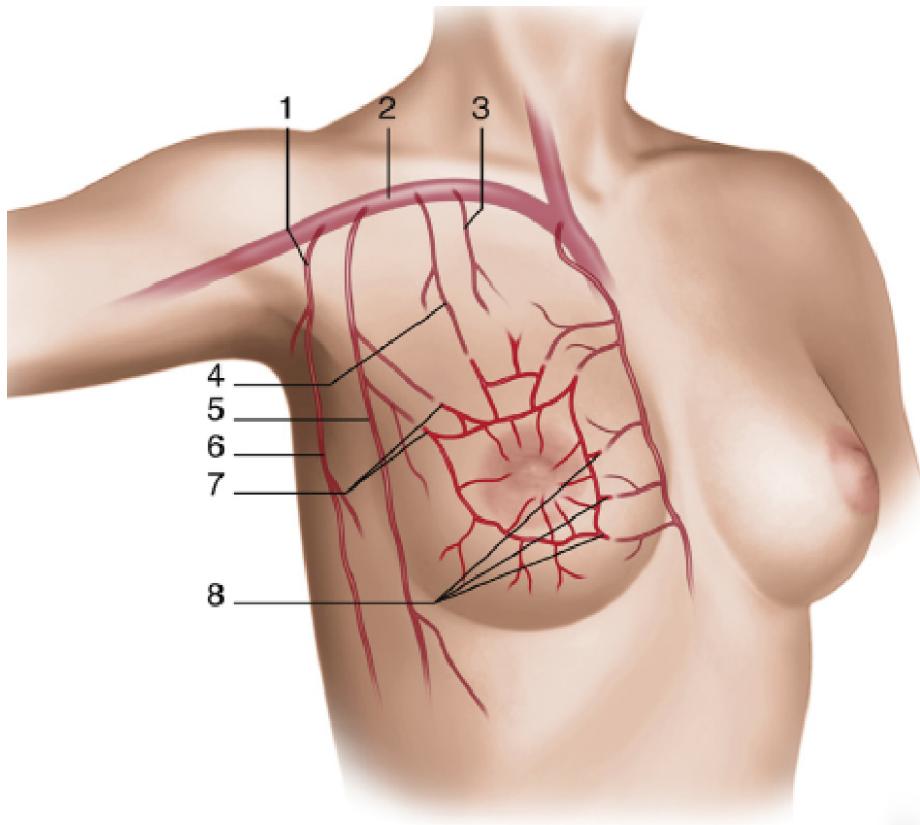


Figure 4 : Réseau artériel profond et superficiel. [10]

- 1. Artère subscapulaire ; 2. Artère axillaire ; 3. Artère thoracique supérieure ; 4. Branche pectorale ; 5. Artère thoracique latérale ; 6. Artère thoracodorsale ; 7. Branches mammaires latérales ; 8. Branches mammaires médiales.*

La vascularisation de la glande mammaire repose sur un réseau rétro glandulaire et un réseau antérieur. Celui-ci est composé d'un réseau sous-dermique (plus dense à proximité de la plaque aréolo-mamelonnaire) et d'un réseau pré glandulaire (à la surface de la glande), qui communiquent par l'intermédiaire des crêtes de Duret (*figure 5-1*). Un réseau anastomotique intra glandulaire assure la distribution du réseau antérieur.

Deux pédicules principaux et trois pédicules accessoires assurent l'alimentation du sein (*figure 5-2*).

Les deux pédicules principaux sont :

- les branches de l'artère thoracique latérale (anciennement dénommée artère mammaire externe, qui est issue de l'artère axillaire), entrant par le quadrant supéro-externe ;
- les branches perforantes des deuxième, troisième et quatrième intercostaux issues de l'artère thoracique interne (auparavant dénommée artère mammaire interne, naissant de l'artère subclavière), irriguant un large quadrant supéro-interne.

Les trois pédicules accessoires sont :

- Supérieur : branches de l'artère acromiothoracique ;
- Inféro-externe : branches latérales cutanées des artères intercostales postérieures (du troisième au cinquième espaces intercostaux principalement) ;
- Inféro-interne : branches perforantes inférieures de faible calibre de l'artère thoracique interne.

En outre, des rameaux grêles émergent des artères intercostales antérieures (issues de l'artère thoracique interne) irriguent la glande mammaire par sa base. Les variations anatomiques sont nombreuses et fréquentes.

Chaque pédicule peut assurer à lui seul la vascularisation. La chirurgie conservatrice impose le respect d'au moins un de ces pédicules.

La vascularisation de la plaque aréolo-mamelonnaire repose sur un réseau profond (le long des canaux galactophores) et un réseau sous-dermique (de disposition radiaire ou annulaire) qui définit le cercle péri-aréolaire. On peut :

- soit réaliser une incision circonférentielle : l'aréole est alors vascularisée par le réseau profond ;
- soit décoller la plaque aréolo-mamelonnaire par une incision hémicirconférentiel qui préserve le réseau sous-dermique. [11]

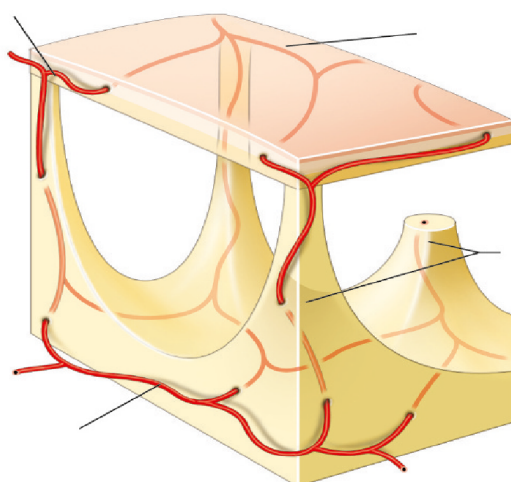


Figure 5 – 1 : Les réseaux vasculaires sous-dermiques et pré glandulaire communiquent par l'intermédiaire des crêtes de Duret. [11]

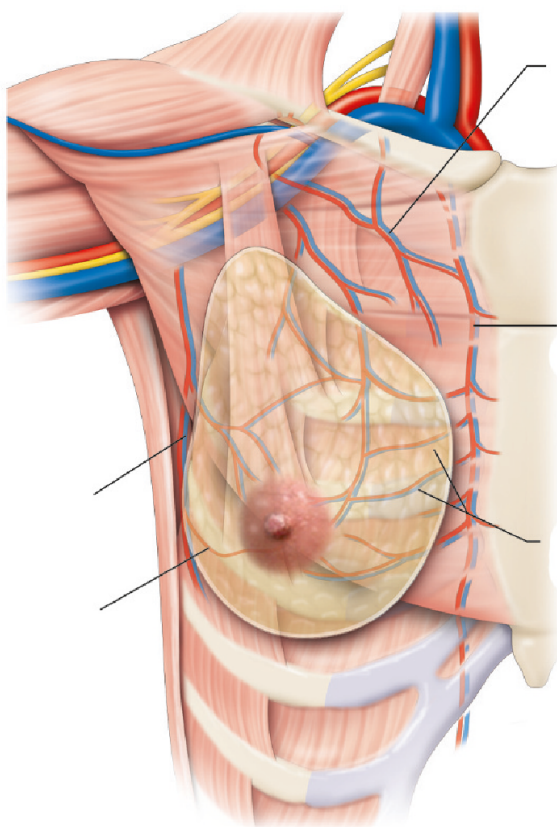


Figure 5 – 2 : Vascularisation de la glande mammaire. [11]

Les veines sont habituellement plus grosses que les artères. Ces dernières peuvent être repérées par les calcifications pariétales athéromateuses. Le drainage veineux est plus variable que l'artériel. [10]

Le drainage veineux de la glande mammaire est avalvulé, et se fait par deux réseaux : profond et superficiel.

Le réseau veineux profond qui accompagne les artères, assure un drainage :

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

Le réseau veineux superficiel n'accompagne pas les artères et constitue un réseau circulaire péri-aréolaire appelé **le réseau de Haller** particulièrement visible durant la grossesse.

Le retour veineux se jette dans les veines thoraciques internes et latérales. [12]

3.4. Innervation

L'innervation sensitive du sein provient de deux réseaux principaux (figure 5-3), qui sont les rameaux perforants cutanés latéraux et antérieurs des deuxième aux septième nerfs intercostaux.

Les branches inférieures du plexus cervical superficiel participent également à l'innervation de la partie haute du sein.

La glande elle-même est beaucoup moins innervée. [11]

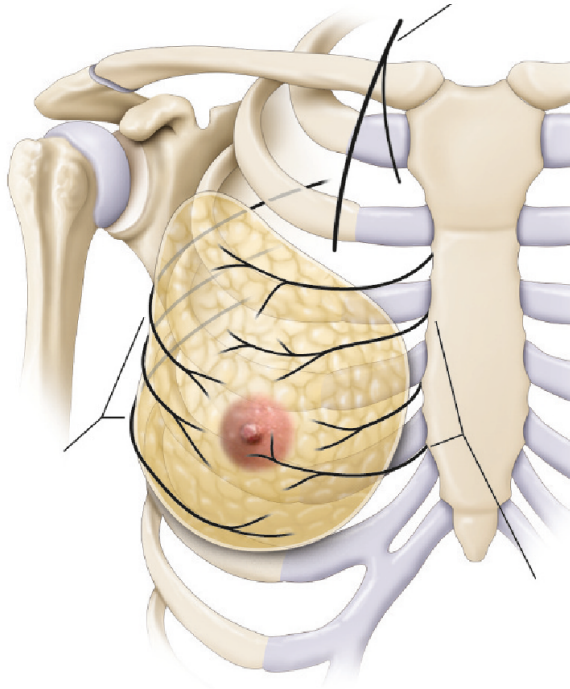


Figure 5 – 3 : Innervation de la glande mammaire. [11]

3.5. Drainage lymphatique :

La connaissance du drainage du sein est essentielle aussi bien pour l'appréhension des complications chirurgicales que pour la compréhension de l'histoire naturelle des atteintes carcinologiques du sein.

Le drainage mammaire est constitué :

- d'un riche réseau cutané dans la couche profonde du derme ;
 - d'un réseau glandulaire profond associé aux lobes ;
 - d'un réseau péri-aréolaire (cercle de Sappey) aux tubules de plus gros calibre et valvulés, sur lequel repose l'anastomose entre les deux premiers réseaux.
- (Figure 6.1)

Du cercle péri-aréolaire partent quatre canaux collecteurs qui se dirigent vers l'aisselle, principalement vers le groupe ganglionnaire thoracique latéral.

La lymphe de la partie médiale est drainée vers la chaîne parasternale (ou chaîne mammaire interne). Une voie lymphatique supérieure inconstante est parfois décrite, qui va directement vers les ganglions de la fosse supra claviculaire majeure (son envahissement garde valeur de métastase).

Les ganglions lymphatiques du sein convergent donc vers deux groupes essentiels : les ganglions axillaires et les ganglions parasternaux. (*figure 6.2*)

Les ganglions parasternaux sont situés au niveau des trois premiers espaces intercostaux en arrière des cartilages costaux et des muscles intercostaux et en avant de la plèvre.

Les ganglions axillaires sont répartis en cinq groupes :

- Axillaires pectoraux (ou thoraciques latéraux, le long de l'artère thoracique latérale),
- Axillaires postérieurs (ou subscapulaires),
- Axillaires latéraux (ou huméraux),
- Axillaires centraux (situés devant le muscle sous-scapulaire, sous la veine axillaire),
- Axillaires apicaux (sous-claviculaires).

Ces groupes, formant un continuum au sein de la graisse du creux axillaire, ne sont pas Individualisables.

Les ganglions axillaires et parasternaux se jettent dans des ganglions de second niveau supraclaviculaires.

L'espace interpectoral (entre les muscles grand pectoral et petit pectoral) est le siège des ganglions de Rotter, répartis le long des branches pectorales des vaisseaux thoracoacromiaux. [11]

Classification anatomo-chirurgicale de Berg :

Sur le plan chirurgical et carcinologique, il est classique et pratique de distinguer trois niveaux au creux axillaire, les niveaux ou étages de Berg :

- L'étage I de Berg (étage axillaire inférieur) correspondant à tous les éléments lymphatiques situés en dessous et en dehors du bord inférieur du petit pectoral ;
- L'étage II de Berg (étage axillaire moyen) comprend les ganglions situés derrière le petit pectoral ;
- L'étage III de Berg (étage axillaire supérieur ou apical) comprend les ganglions du sommet de l'aisselle au-dessus du bord supérieur du petit pectoral. (*figure 6.2*)

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

En théorie, la diffusion des métastases se fait dans l'ordre de ces différents étages sans sauter de relais comme le montre l'étude de 1998 de Kapteijn et col. Dans moins de 4% des cas, on peut avoir des métastases, le drainage se faisant directement au niveau de l'étage II ou III de Berg sans passer par l'étage I.

Cette classification perd de son intérêt dans le ganglion sentinelle où il s'agit de mettre en évidence un élément par un mécanisme dynamique et fonctionnel alors que le curage axillaire est basé sur des repères anatomiques statiques. [13]

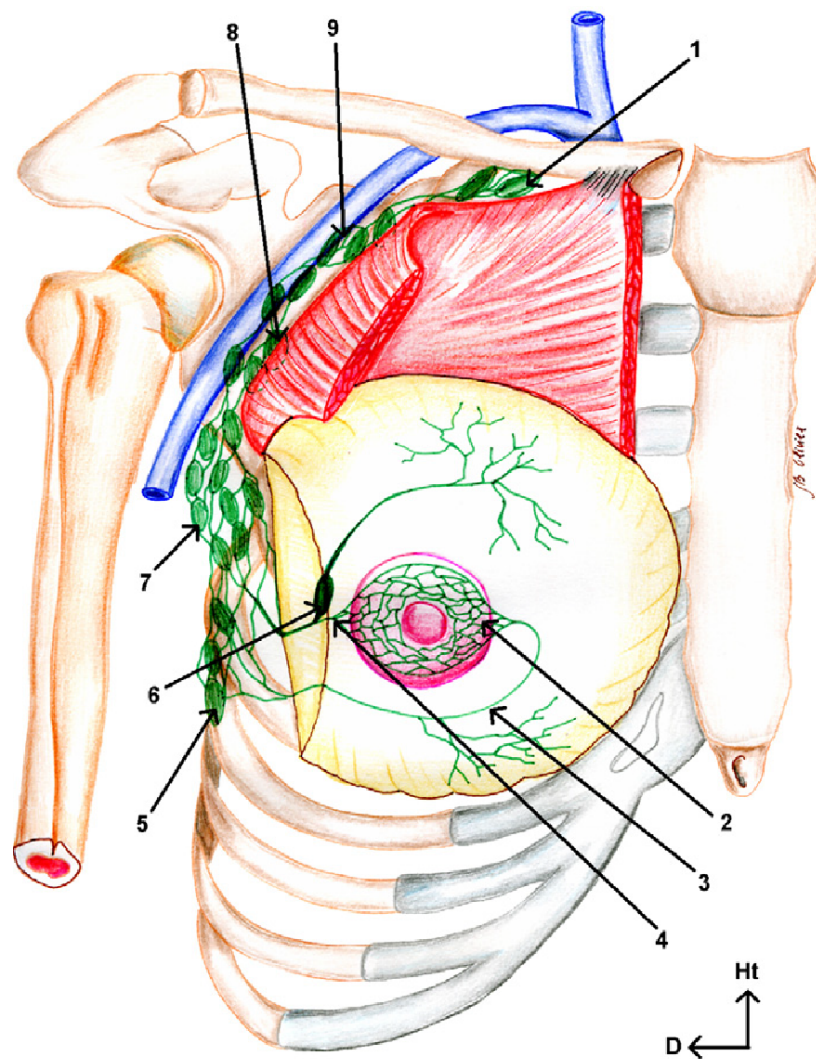


Figure 6 – 1 : Voie de drainage axillaire principale. [14]

1. Lymphonoeuds sous-claviculaires ; 2. Plexus sous-aréolaire de Sappey ; 3. Tronc interne ; 4. Tronc externe ; 5. Lymphonoeuds du groupe inférieur de la chaîne mammaire externe ; 6. Lymphonoeud paramammaire sous-cutané de Sargius ; 7. Lymphonoeuds du groupe moyen de la chaîne mammaire externe ; 8. Lymphonoeuds du groupe supérieur de la chaîne mammaire externe ; 9. Lymphonoeuds sous-scapulaires).

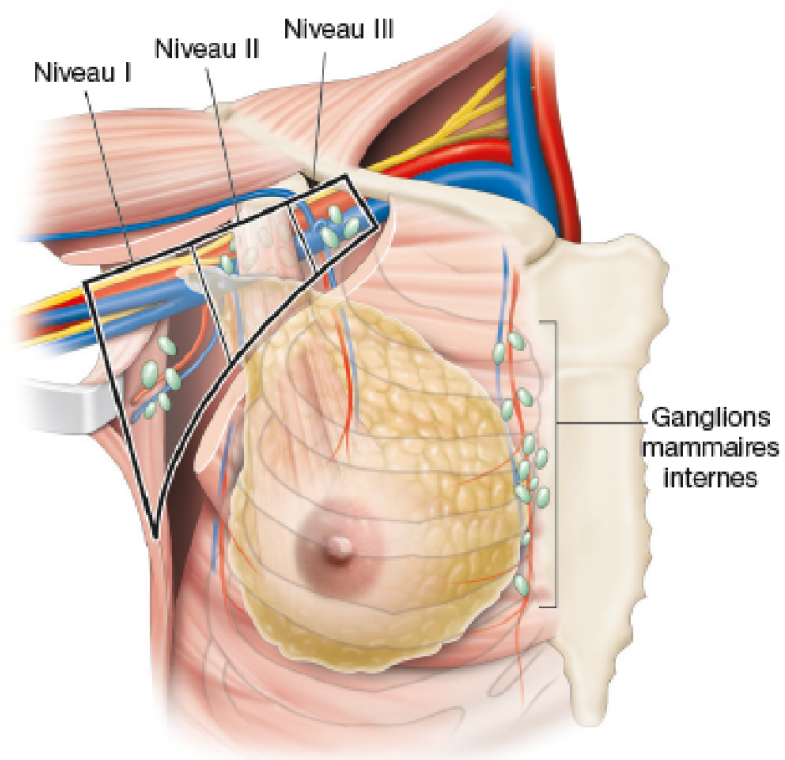


Figure 6 – 2 : Les trois niveaux du curage mammaire externe (étages ganglionnaires de Berg) et les ganglions mammaires internes (chaîne parasternale) [11].



LE CANCER DU SEIN

1. Epidémiologie et facteurs de risques

1.1. Epidémiologie : incidence et mortalité

a) Dans le monde :

Le cancer de sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme à travers le monde entier avec une estimation de 1.7 million de cas diagnostiqués chaque année, ce qui équivaut approximativement 1 nouveau cas diagnostiqué chaque 18 s.

Cependant, l'incidence est très variable : incidence plus élevée dans les régions les plus développées (92 par 100,000 en Amérique du Nord) et plus faible dans les pays les moins développés (27 par 100,000 en Afrique Centrale).

En plus d'être le plus fréquent, le cancer de sein constitue la 2eme cause de mortalité due au cancer des femmes de tout âge dans le monde. Il y a eu approximativement 0.5 million de décès par le cancer de sein en 2013.

Le taux de mortalité à travers le monde est inférieur à celui de l'incidence en raison d'une survie plus favorable de cancer du sein dans les pays développés.

Selon une étude récente de 25 populations basée sur les registres de cancer de 12 différents pays dans diverses régions du monde, la survie des formes localisées du cancer de sein est estimée entre 75% à 90% dans les pays développés, et entre 47% à 76% dans les pays moins développés. [15]

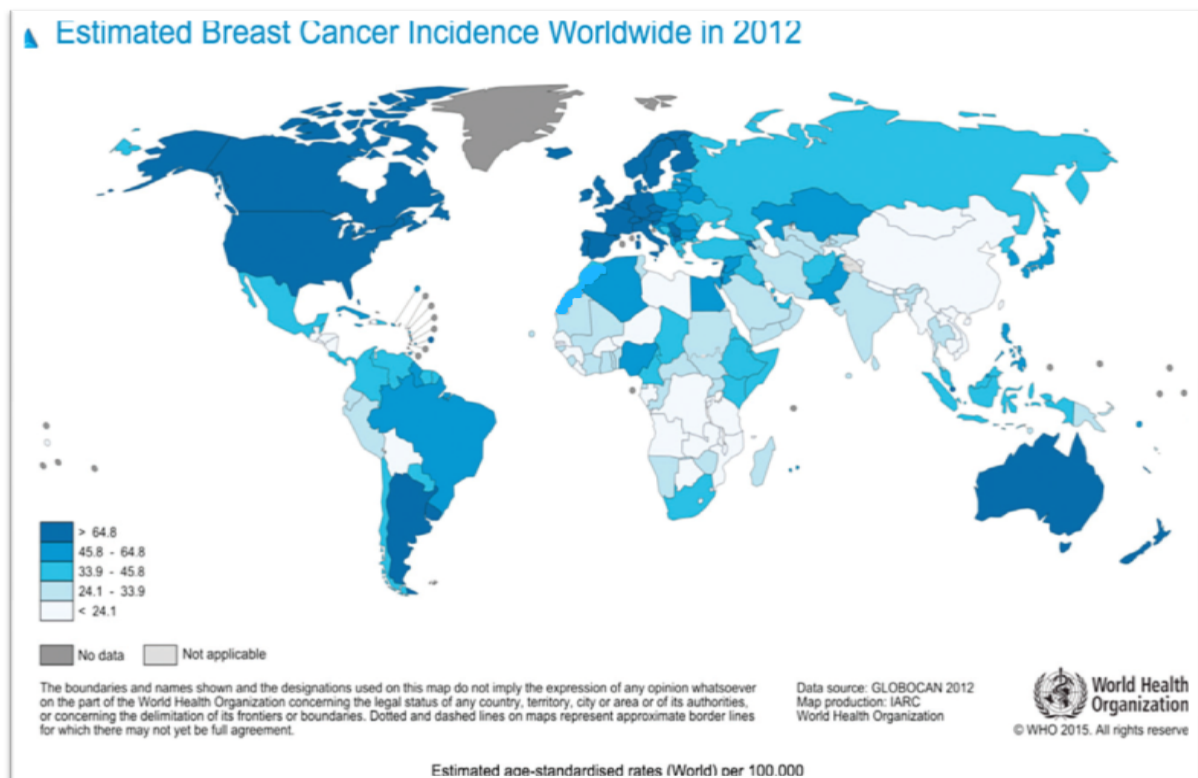


Figure 7 – 1 : Estimation de l'incidence du cancer du sein dans le monde, 2012 [1]

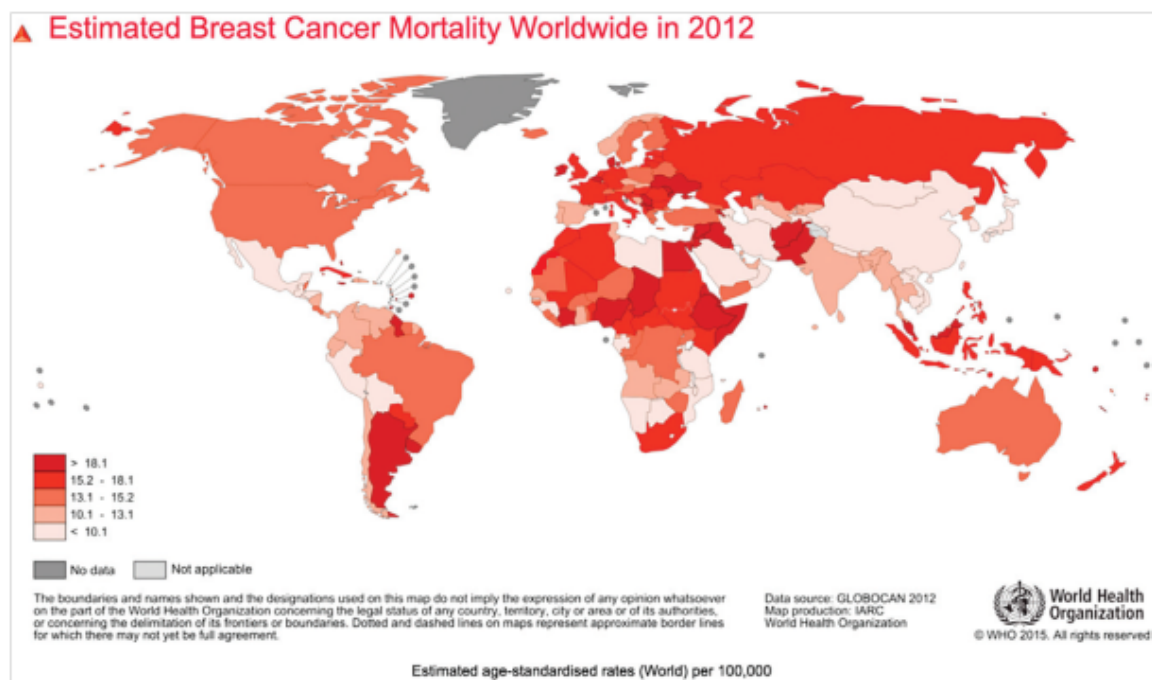


Figure 7 – 2 : Estimation de la mortalité au cancer du sein dans le monde, [1]

b) Au Maroc

Au Maroc, le cancer du sein représente le tiers de l'ensemble des cancers de la femme. Selon le RCRC (Registre des cancers de la Région du Grand Casablanca), son incidence n'a cessé d'augmenter au fil des années pour atteindre 39,9 nouveaux cas par 100 000 femmes en 2007 (Figure 8). [2]

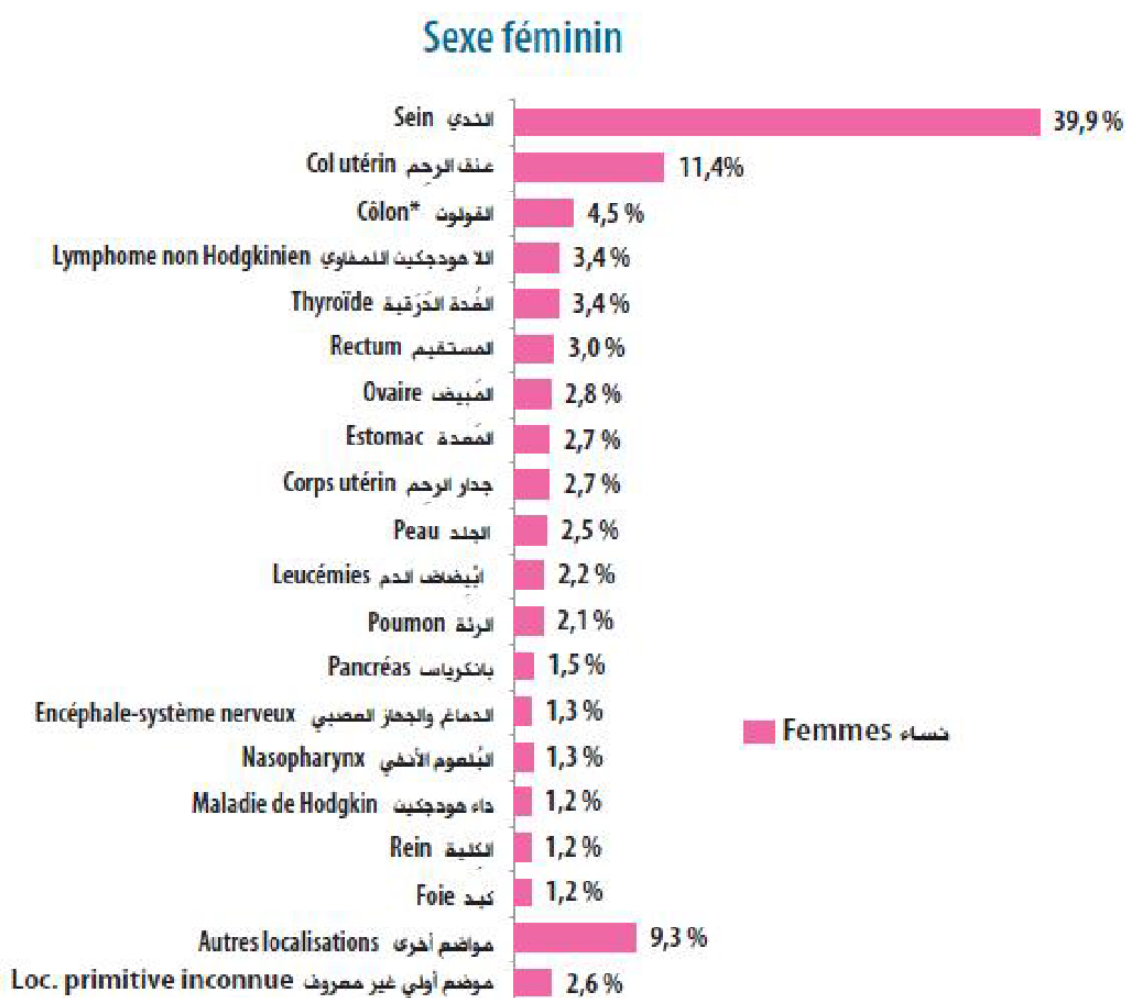


Figure 8 : Principales localisations des cancers chez la femme selon le RECRAB, 2012 [3]

En 2012, le RECRAB (Registre des cancers de Rabat) a enregistré 491 nouveaux cas chez les femmes, soit 39,9% des cancers féminins (Figure 8). Les cas diagnostiqués chez l'homme ne représentent que 2% des cancers du sein. L'âge médian est de 50 ans, et les femmes jeunes de moins de 35 ans représentent 6,7% des cas. L'incidence est plus élevée dans les tranches d'âges 45-54 ans (144 pour 100 000) et 55-64 ans (131 pour 100 000) et reste relativement faible dans la tranche d'âge 25-34 ans (16 pour 100 000). L'incidence est plus élevée en 2007 comparée aux années 2006 et 2008. [3,16]

1.2. Facteurs de risques

a) Age

L'Age est le facteur de risque le plus important du cancer du sein : La probabilité de développer un cancer du sein augmente avec l'âge, avec une courbe d'incidence augmentant de 30 à 70 ans et tendant à décroître légèrement après 80 ans ; l'Age moyen de diagnostic est de 61 ans avec un pic entre 60 et 69 ans. [17]

b) Sexe

Le cancer du sein survient de manière quasi exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme dans environ 1% des cas. [2]

c) Facteurs hormonaux endogènes :

On entend par "facteur hormonal" tout facteur qui augmente l'exposition aux hormones. En particulier, les œstrogènes sont parmi les plus importants facteurs de risque du cancer de sein, qui est considéré comme un cancer hormono-dépendant. [18]

1. Puberté précoce

Nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [19,20]. Selon *Kotsopoulos*, les femmes dont l'âge ménarchique est compris entre 14 et 15 ans, ont 54% de réduction du risque

de Cancer de Sein, comparées à celles dont l'âge ménarchique est inférieur ou égal à 11 ans. Ce paramètre demeure un prédicteur puissant et consistant du risque de CS dans la population en général. [21]

De même, la longueur des cycles ovariens constitue aussi un facteur hormonal de risque : sur une vie entière à âges de puberté et de ménopause semblables, des cycles plus courts augmentent le nombre total de cycles, donc l'exposition aux œstrogènes et par conséquent le risque. [18]

2. Ménopause tardive :

La ménopause tardive constitue également un facteur de risque de cancer du sein.

Briton trouve une diminution du risque de 20% en comparant la survenue de la ménopause après 54 ans à celle survenant avant 45 ans. Il semblerait qu'il y'ait une augmentation du risque de survenue de cancer de 3% à 4% par année supplémentaire. [22]

Le fondement biologique de ces associations correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. [23]

d) Facteurs hormonaux exogènes

1. Contraception hormonale

Dans la littérature, le lien entre les contraceptifs oraux et le cancer du sein est très controversé.

En 1996, le « *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* » a réalisé une méta-analyse sur des données individuelles de 54 études épidémiologiques, incluant 53 297 cas de cancers du sein et 100 239 femmes témoins correspondant à environ 90% des données épidémiologiques disponibles sur cette association. [24]

Les résultats de cette étude montrent que les femmes en cours d'utilisation de contraceptifs oraux ont un risque relatif augmenté de cancer du sein comparativement aux non-utilisatrices. Cette augmentation décroît progressivement après l'arrêt d'utilisation et disparaît complètement 10 ans après cet arrêt.

En revanche, la « *Women's Care Study* » ne montre aucune augmentation de risque de cancer du sein quelle que soit la durée d'utilisation [25]. Même pour les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux pendant plus de 15 ans, aucune association n'a pu être mise en évidence. Il en va de même pour des études plus récentes, comme la « *Oxford Family Planning Association study* » incluant 17 000 femmes ayant entre 25 et 39 ans entre les années 1968 et 1974. [26]

L'étude « *Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study* » incluant 46.000 femmes suivies depuis 1968-1969, n'a également pas mis en évidence l'augmentation du risque de cancer du sein associée à l'utilisation de contraceptifs oraux. [27]

2. Traitement hormonal substitutif

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sont prescrits pour pallier la diminution du niveau d'hormones ovariennes circulantes.

Trois études majeures concernant l'impact de l'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause (THM) sur le risque de cancer du sein ont été publiées : l'essai clinique américain de la Woman's Health Initiative (juillet 2002), l'étude anglaise d'observation Million Women Study portant sur 1 million de femmes (août 2003), et enfin, l'étude de cohorte française E3N incluant près de 100 000 femmes volontaires adhérentes à la Mutuelle générale de l'éducation nationale (2005). Ces études ont montré que les THM augmentaient globalement le risque de cancer du sein. [18]

Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits : L'étude EPIC (réunion des cohortes de dix pays européens) a montré un risque relatif (RR) avec les œstrogènes seuls de 1,42 et de 1,77 sous THM oestro-progestatif. Le risque paraît moindre pour le THM en mode séquentiel qu'en mode combiné. [28]

Le risque de cancer apparaît majoré si le THM est initié moins de cinq ans après le début de la ménopause, contrairement à une instauration plus tardive (étude WHI 2009:RR : 1,77 vs 0,99).

Par ailleurs, l'incidence des cancers augmente avec une durée du THM supérieure à cinq ans. L'étude WHI évoque une persistance du risque 2,4 ans après l'arrêt du THM (effet promoteur). [29]

e) La parité :

La parité est l'un des facteurs les plus importants. En effet, après une augmentation transitoire du risque lié à la grossesse dans les cinq années qui suivent celle-ci [30], l'effet protecteur de la grossesse à long terme existe. Ce rôle protecteur augmente avec le nombre d'enfants et l'âge précoce de la première grossesse. Ainsi, une première grossesse avant 30 ans diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après l'âge de 35 ans. [31]

f) L'allaitement

Aujourd'hui, l'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein reste controversé. Cependant, une étude internationale effectuée à partir de 47 études a rapporté une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4% pour chaque période d'allaitement de 12 mois [32]. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles. La lactation

produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes, ce qui permettrait de diminuer l'exposition totale aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein [33]. Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement pourrait être attribuable à son rôle dans le retardement du rétablissement de l'ovulation et donc à une reprise différée des cycles menstruels.

g) Densité mammaire

La densité mammaire est déterminée par la proportion relative, sur un cliché mammographique, entre tissu adipeux et tissu glandulaire. Elle peut être évaluée selon les types BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System), la densité mammaire étant alors quantifiée en % de la glande mammaire (Annexe I).

De nombreuses recherches ont établi que le risque de cancer du sein augmente progressivement avec la densité mammaire et que ce risque est 4 à 6 fois plus élevé chez les femmes avec 75 % ou plus de densité mammaire comparées aux femmes qui ont peu ou pas de densité mammaire et que ce risque accru persiste jusqu'à 10 ans suivant l'évaluation de la densité mammaire [34,35,36]. De plus, elle réduit la sensibilité et la spécificité du dépistage précoce du cancer du sein par la mammographie. [37]

h) Mastopathies bénignes et antécédents personnels de cancer de sein :

Les mastopathies bénignes sont des facteurs de risque du Cancer du Sein. Il convient de différencier trois types de maladies bénignes du sein : Les lésions bénignes non-prolifératives, présentes dans les deux tiers des cas, sont associées à un faible risque de cancer du sein. Les lésions prolifératives non atypiques, sont associées à un risque plus élevé. Les lésions prolifératives atypiques qui représentent 4 % des maladies bénignes du sein sont quant à elles fortement associées au risque de cancer

du sein (RR=4 : augmentent ce risque d'au moins quatre fois). Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur du cancer du sein [38].

Les femmes avec un antécédent de cancer de sein, présentent un risque élevé de développer une récurrence, surtout si l'âge du diagnostic était inférieur à 40 ans. Sur un plan similaire, les femmes présentant des lésions précancéreuses, tel que le carcinome in situ canalaire et lobulaire, ont un risque x 10 à x 12 fois de développer un cancer invasif. [15]

i) Expositions aux radiations ionisantes

Le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes qui ont été exposées à de fortes doses de radiations ionisantes au niveau du thorax. Le rôle néfaste des radiations semble surtout important quand l'irradiation a eu lieu dans l'enfance ou l'adolescence [39]. Il existe globalement une relation dose-effet des radiations ionisantes, avec un effet cumulatif des doses reçues et pas d'effet de fractionnement. Il a été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy [40]. Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale [41]. Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

j) Produits chimiques :

Les xéno-œstrogènes sont présents dans notre vie sous forme de pesticides organochlorés (DDT), d'organochlorés non pesticides (dioxine, PCB), de plastifiants (phtalates) ou de composés de détergents, peintures ou plastiques (alkyl phénols). Ils peuvent se comporter comme des perturbateurs endocriniens. Le moment d'exposition à ces agents est certainement important et il n'est pas exclu qu'une exposition

prolongée à faible dose puisse aboutir à une accumulation délétère, notamment au cours de l'enfance et de l'adolescence. [17]

Les sels d'aluminium sont utilisés dans les anti-transpirants, les taux plasmatiques sont multipliés par 40 après rasage des aisselles et atteindraient des niveaux toxiques. Et enfin l'absorption des sels d'aluminium augmente avec l'âge. McGrath retrouve qu'un âge plus précoce de cancer du sein serait lié à un usage fréquent des anti-transpirants et au rasage des aisselles [42]. Il faut cependant noter que Murick n'a retrouvé aucun lien entre les deux [43]. Des études complémentaires restent donc nécessaires.

k) Facteurs génétiques et antécédents familiaux de cancer de sein :

Les cancers du sein peuvent schématiquement être répartis en deux catégories : les cas isolés ou sporadiques, et ce en l'absence d'autres cas dans l'histoire familiale, et les cas associés à la présence d'autres parents ayant présenté des cancers du sein, regroupant les formes héréditaires liées à *BRCA1/BRCA2*, les formes héréditaires liées à d'autres gènes de prédisposition et les agrégations familiales (Fig. 9.1).

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ deux fois lorsque la mère ou la sœur est atteinte. Ce risque est encore plus accru si plusieurs parentes sont touchées et ce d'autant plus si le cancer est survenu à un âge jeune.

Agrégation familiale : Une forme d'agrégation familiale peut être évoquée en présence d'antécédents de cancer mammaire dans l'anamnèse familiale, sans pour autant retrouver les critères habituels des formes héréditaires (jeune âge au diagnostic, antécédents de cancer ovarien, lien de premier degré entre les personnes affectées, atteinte bilatérale, cancer du sein chez un homme, etc.). Ces formes représentent 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein.

Formes héréditaires : Les formes héréditaires sont classiquement liées à la présence de variantes génétiques constitutionnelles délétères sur des gènes de prédisposition au cancer. Leur mode de transmission est de type autosomique dominant. L'origine génétique du cancer du sein est fortement suspectée si plusieurs individus d'une même famille en sont atteints sur plusieurs générations, et surtout si la maladie survient avant 40 ans.

Au niveau génétique Les gènes de prédisposition au cancer du sein peuvent être regroupés en trois grandes catégories (Fig. 9.2):

a-gènes avec une pénétrance élevée : leurs allèles à risque ont une fréquence très faible (inférieure à 0,1 %) dans la population générale ; ils confèrent des risques relatifs de cancer mammaire très élevés.

• **Syndrome de cancer du sein et de l'ovaire héréditaire lié aux gènes *BRCA1* et *BRCA2* :**

La mutation *BRCA1* et *BRCA2*, respectivement sur les chromosomes 17 et 13, est la plus fréquente.

Ces deux gènes appartiennent au groupe des gènes suppresseurs de tumeur. Les protéines nucléaires *BRCA1* et *BRCA2* sont multifonctionnelles, impliquées entre autre dans la réparation des dommages de l'ADN et le maintien de l'intégrité du génome, mais à des étapes différentes. [44]

Les risques de cancer du sein et de l'ovaire à l'âge de 70 ans sont respectivement de l'ordre de 65 et 40 % en cas de mutation du gène *BRCA1* et de l'ordre de 45 et 10 % en cas de mutation du gène *BRCA2* [45]

Un risque de développer des cancers d'autres localisations que mammaire et ovarienne a été rapporté chez des personnes portant des mutations *BRCA1* et *BRCA2*, en particulier pour la prostate, le pancréas, l'estomac, les voies biliaires, l'œsophage et le mélanome.

- **Syndrome de Li-Fraumeni** : dû à une mutation du gène *TP53*,
- **Syndrome de Cowden** : associé à des mutations germinales du gène *phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome TEN (PTEN)*,
- **Syndrome de Peutz-Jeghers** Le gène *STK11/LKB1*
- **Syndrome héréditaire du cancer de l'estomac de type diffus** Il peut être associé à d'autres cancers, en particulier celui du sein. On retrouve alors préférentiellement des carcinomes lobulaires invasifs, reflétant la perte de fonction du gène *CDH1* codant pour la cadhérine E.

b- Les gènes à pénétrance modérée : la prévalence de leurs allèles à risque dans la population générale est relativement faible et ils sont associés à des risques de cancer du sein modérés, *il s'agit des gènes: PALB2, ATM, BRIP1.*

c- Les gènes à faible pénétrance : dont les allèles à risque sont relativement fréquents dans la population générale (5 à 50 %) ; ils induisent un risque relatif faiblement augmenté (plus de 2) ; ces gènes, associés à des facteurs environnementaux, seraient possiblement impliqués dans les agrégations familiales de cancer du sein. Les gènes de susceptibilité identifiés à ce jour et associés à une forte pénétrance expliqueraient environ 20 à 25 % des formes familiales et héréditaires de cancer du sein. [44]

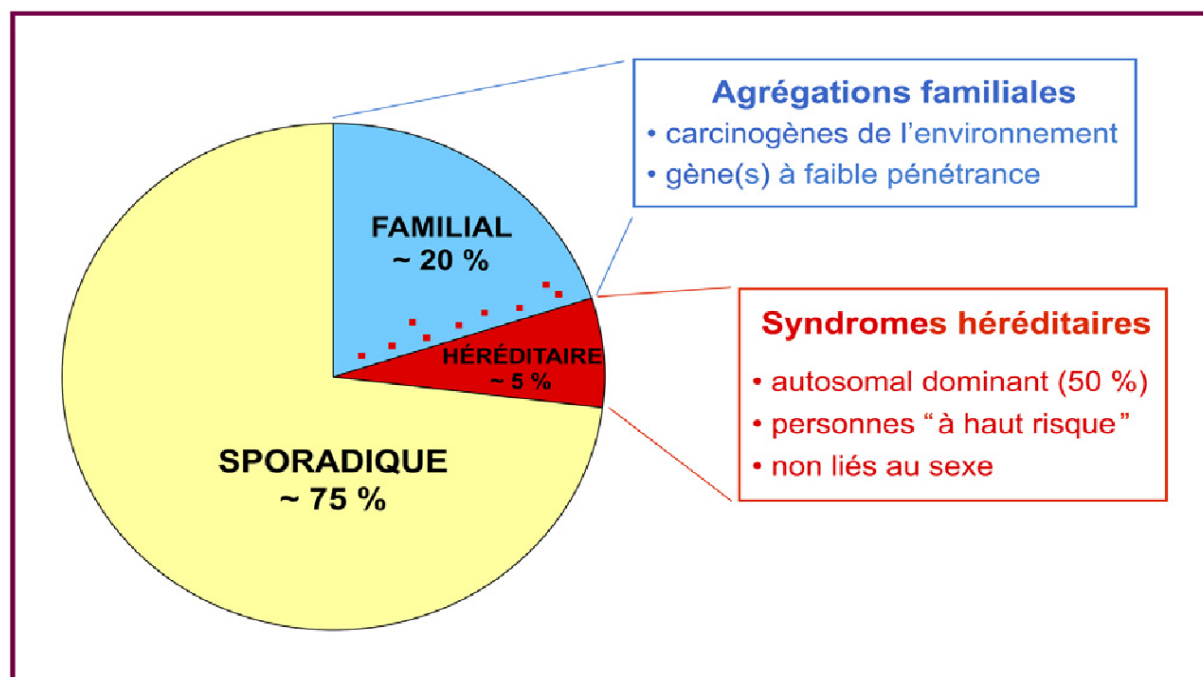


Figure 9 – 1 : Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux. [44]

Gènes	Syndromes	Risque de cancer du sein associé à des variants tronquants		Risque de cancer du sein lié à des variants faux-sens	Cancer du sein : risque relatif (90 % IC)	Cancer du sein : risque absolu (à 80 ans)	Autres cancers associés
		Modéré	Élevé				
<i>BRCA1</i>	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	Oui	Oui	Oui	11,4	75 %	Ovaire
<i>BRCA2</i>	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	Oui	Oui	Oui	11,7	76 %	Ovaire, prostate, pancréas
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni	Oui	Oui	Oui	105 (62–165)	Inconnu	Sarcome, système nerveux central, surrénales, leucémie/lymphome, côlon...
<i>PTEN</i>	Cowden	Inconnu	Inconnu	Oui	Non estimable	Inconnu	Thyroïde, endomètre
<i>CDH1</i>	Cancer gastrique diffus héréditaire	Probable	Inconnu	Oui	6,6 (2,2–19,9)	53 %	Estomac (type diffus)
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Non estimable	Inconnu	Côlon, pancréas, ovaire (cordons sexuels)
<i>NF1</i>	Neurofibromatose type 1	Probable	Improbable	Inconnu	2,6 (2,1–3,2)	26 %	Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques, du système nerveux central, leucémie (enfant)
<i>PALB2</i>	Ataxie télangiectasie	Probable	Inconnu	Inconnu	5,3 (3,0–9,4)	45 %	Pancréas
<i>ATM</i>		Probable	Improbable	Oui	2,8 (2,2–3,7)	27 %	Pancréas
<i>CHEK2</i>		Probable	Improbable	Oui	3,0 (2,6–3,5)	29 %	Poumon
<i>NBN</i>		Probable	Improbable	Inconnu	2,7 (1,9–3,7)	23 %	Non défini

IC : intervalle de confiance.

Figure 9 – 2 : principaux gènes de prédispositions au cancer du sein [46]

I) Facteurs environnementaux et de mode de vie

1. Le surpoids

Le surpoids est un facteur associé au risque de cancer du sein en fonction du statut ménopausique : le surpoids diminue le risque de cancer du sein avant la ménopause mais l'augmente en post-ménopause [47,48]. Plusieurs études ont établi un lien entre l'obésité et l'augmentation du risque de cancer du sein. Dans une méta-analyse combinant 25 études, Renehan et al. ont montré qu'une augmentation de 5 kg/m² de l'indice de masse corporelle (IMC) entraînait une augmentation de 12 % du risque de cancer du sein chez les patientes ménopausées. D'autres études ont montré une association entre l'obésité et l'apparition de tumeurs plus agressives ou à un stade plus avancé. Dans le cas des patientes ménopausées, l'obésité entraîne une élévation du taux d'œstrogènes circulants par l'aromatisation des androgènes dans le tissu graisseux. De plus, la synthèse hépatique de Sex hormone binding globulin est diminuée chez les femmes obèses, entraînant une augmentation de la concentration d'œstrogène bio disponible. Le taux élevé d'œstrogène circulant pourrait stimuler la prolifération des cellules néoplasiques et contribuer à l'existence de tumeurs RE+ plus agressives chez les patientes ménopausées. L'hyperinsulinémie fréquemment retrouvée chez les patientes obèses favoriserait le développement tumoral par stimulation de la croissance et de la division cellulaire. De plus, elle entraîne une synthèse accrue d'Insulin Like Growth Factor (IGF1), qui a un effet promoteur de l'angiogenèse et régulateur de certains gènes impliqués dans le métabolisme et la réparation de l'ADN. [49]

2. L'activité physique

La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein, risque qu'une activité physique régulière diminue de 20 à 30 % [50]. Une activité physique régulière est un facteur avéré protecteur contre le risque de cancer du sein. On

recommande, en particulier après la ménopause [51], 30 minutes d'activité physique cinq jours sur sept, ce qui entraîne une diminution des graisses (et donc de la conversion androgènes-œstrogènes par l'aromatase située dans la graisse) et de l'insulinémie.

Cette activité physique et une meilleure nutrition feront partie de la prise en charge pré - et post-thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer du sein, en particulier pour éviter les récurrences. [52]

3. L'alimentation

Le type de nutrition intervient également dans la prévention du cancer du sein. Si les études sont divergentes concernant l'apport en viande rouge, le risque de cancer du sein est augmenté pour les graisses saturées d'origine animale, et au contraire diminué pour l'apport en fibres (RR : 0,58 avec IC95 % : 0,4–0,84) et de folates. [52]

4. L'alcool

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour [53]. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [54]. 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 œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause. [55]

5. Le tabac

Le tabac reste un sujet controversé. Des études ont suggéré une augmentation du risque de cancer du sein chez les fumeuses, en particulier si l'exposition est longue ou

débute avant la première grossesse, suggérant que l'effet du tabac pourrait varier au cours de la vie et selon le début de l'exposition. [56]

Cependant, d'autres études ont démontré que les femmes qui ont commencé à fumer après la ménopause avaient un risque moindre de développer le cancer de sein, probablement en rapport avec l'effet anti-ostrogénique du tabac.

Il n'y a pas eu d'études conclusives concernant l'association entre tabagisme passif et cancer de sein, cependant quelques études ont trouvé une liaison avec le cancer de sein pré-ménopausique. [15]

6. Travail de nuit et trouble du rythme circadien

Les horaires décalés et particulièrement le travail de nuit provoquent des perturbations de l'horloge biologique interne qui régule l'alternance des périodes de veille et de sommeil. Une association a été montrée entre le travail de nuit et la survenue de cancer du sein dans diverses études [57, 58]. Les mécanismes possibles incluent la suppression du pic nocturne de mélatonine lors de l'exposition à la lumière pendant la nuit, les perturbations de l'horloge circadienne, ou un dérèglement du système immunitaire dû aux troubles du sommeil induits par les horaires décalés.

2. Etude anatomopathologique et classifications :

2.1. Classification TNM

La classification TNM (Tumeur/Node Metastasis) est la norme acceptée internationalement pour la stadification du cancer, publiée par l'UICC (*Union for International Cancer Control*).

La classification TNM est un système basé sur la mesure de la tumeur primitive (T), le statut des adénopathies régionales (N pour lymph Node) et l'absence ou la présence de métastases (M) [59]. La classification pTNM est la classification histopathologique, p correspondant à "pathology".

Classification TNM du cancer du sein, 7^{ème} édition 2010, et stades UICC [59]

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

Tumeur Primaire T (Figure 10)

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

- T1mic : micro-invasion $\leq$ 1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a : 1 mm $<$ tumeur $\leq$ 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm $<$ tumeur $\leq$ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm $<$ tumeur $\leq$ 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 : œdème (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

Ganglions lymphatiques régionaux cN

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 = 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

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 (pN1a + pN1b)

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 ou 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 à distance (M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stades UICC :

0 : Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

II : IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

III : IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T Tous N M1

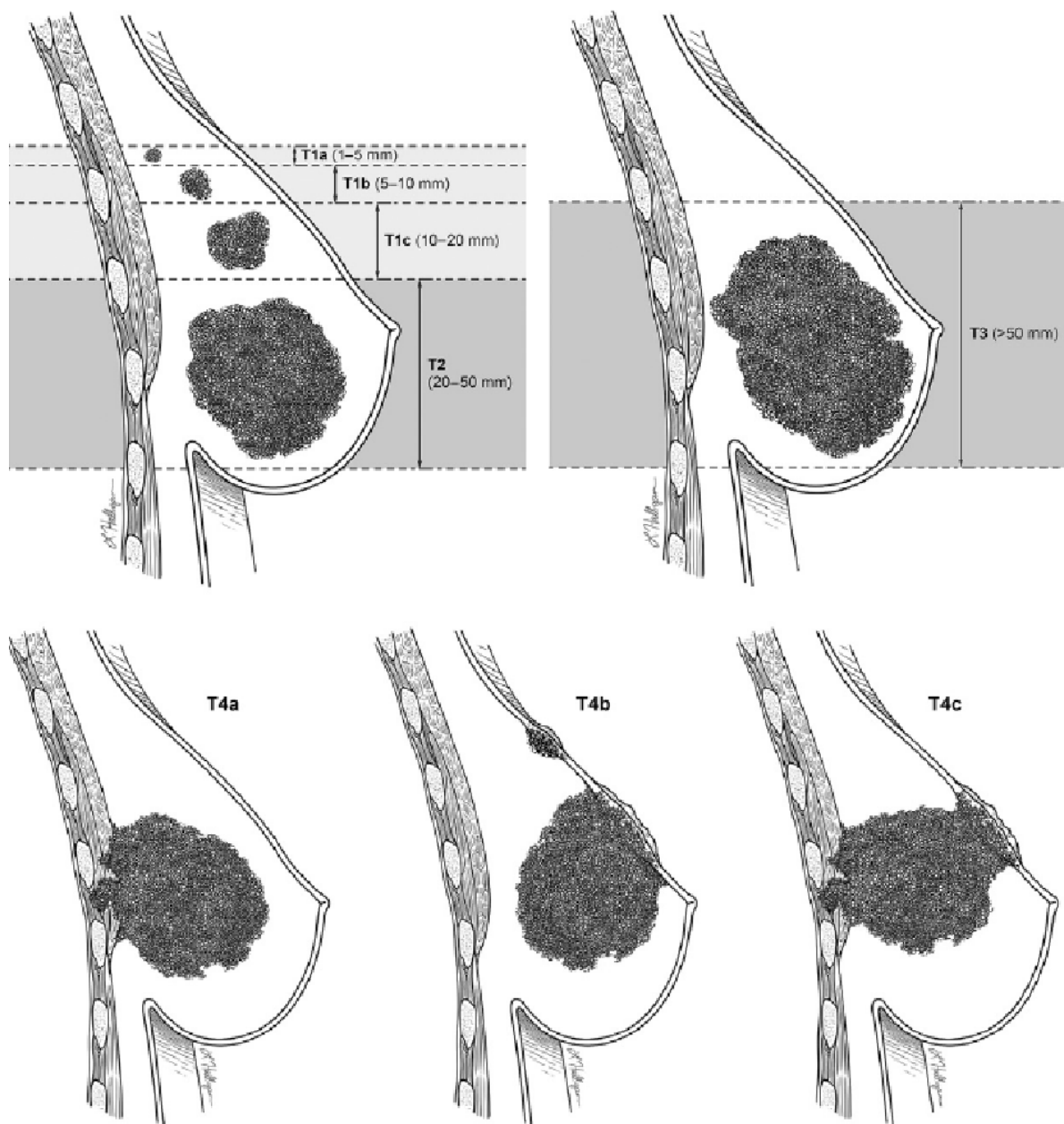


Figure 10 : Tumeur primaire (stade TNM) [60]

2.2. Etude anatomopathologique

a) Type histologique

Le type histologique a une valeur pronostique reconnue. Il est basé sur la morphologie au microscope optique de la tumeur. La classification OMS 2012 distingue une trentaine de types et sous-types histologiques. (Annexe 2) [61].

Les carcinomes canauxiaux infiltrants, actuellement appelés carcinomes infiltrants de type non spécifique, représentent la majorité de ces types, environ 80 % des cas (Figure 11.1), [62] suivis des carcinomes lobulaires infiltrants qui représentent 5 à 15 % de l'ensemble des types histologiques de cancers du sein [63] (Figure 11.2).

Parmi les formes plus rares, il existe les types tubuleux (2 à 4 %), mucineux (2%), apocrines (1 %) et micropapillaires (1 %).

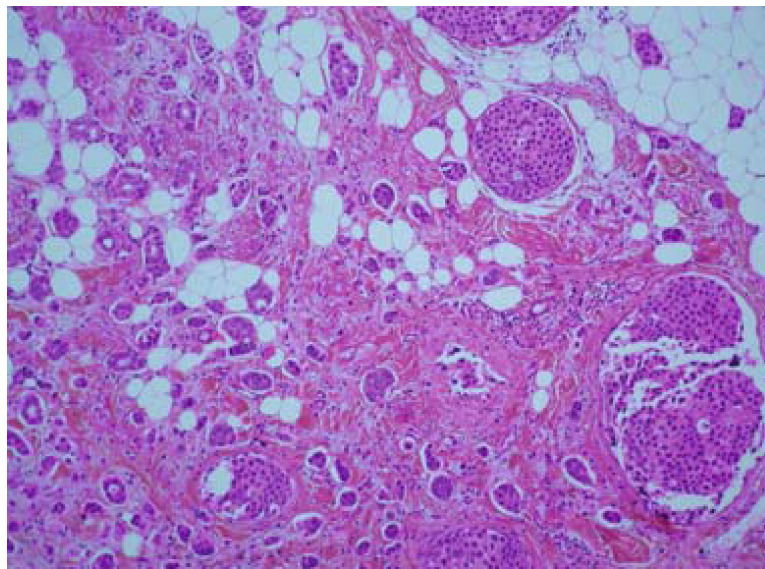


Figure 11 – 1 : Carcinome canalaire infiltrant (HES x 50). [64]

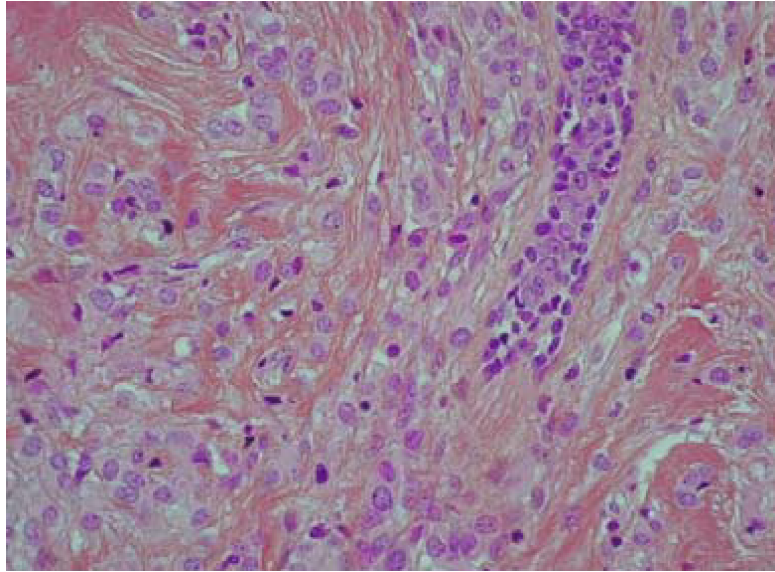


Figure 11 – 2: Carcinome lobulaire infiltrant (HES x 40). [64]

b) Le grade SBR

Différents systèmes de grading existent, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis (Grade de Nottingham).

Le grade SBR constitue un facteur pronostique majeur. Il s'applique à tous les carcinomes infiltrants (sauf le carcinome médullaire et le carcinome micro-invasif), permettant de classer les tumeurs en trois grades (I, II et III) en fonction de l'appréciation de 3 facteurs : la formation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique cotés de 1 à 3.

Les éléments sont successivement additionnés afin d'obtenir le score global. Plus ce score est élevé, plus la tumeur est agressive et plus le pronostic est mauvais [65]. Les cancers de grade I sont mieux différenciés tandis que les cancers de grade III le sont moins. [66]

Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston & Ellis:

Les 3 critères sont cotés en 1, 2 et 3.

- Architecture (appréciée sur l'ensemble de la tumeur)

1. La tumeur comprend majoritairement des tubes ($> 75\%$)
2. Tumeur partiellement tubulaire (10 - 75%)
3. Aucun tube ou très peu ($< 10\%$)

- Atypies cytonucléaires (partie de la tumeur comprenant le plus de pléomorphisme nucléaire)

1. Noyaux petits, réguliers et monomorphes
2. Atypies modérées
3. Noyaux pléomorphes avec atypies marquées

- Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif)

Le nombre de mitoses est compté sur 10 champs consécutifs, au grossissement X400.

1. ≤ 10 mitoses
2. $11 \leq \text{nombre de mitoses} \leq 20$
3. ≥ 21 mitoses

L'addition des 3 critères permet de déterminer le grade SBR :

Grade I : 3, 4 ou 5 (tumeur bien différenciée)

Grade II : 6 ou 7 (tumeur moyennement différenciée)

Grade III : 8 ou 9 (tumeur peu différenciée) [67]

c) Présence d'embolies tumorales dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins (LVI= lymphovascular invasion)

Les embolies vasculaires sont définies par la présence de cellules tumorales dans les Vaisseaux (sanguins et / ou lymphatiques) situés en périphérie du carcinome invasif (LVI péri tumoraux) [68].

La présence de LVI a été intégrée dans les facteurs pronostiques lors de la conférence de St Gallen en 2005 chez les patientes N0 : en présence de LVI (15%), les patientes sont considérées comme à risque intermédiaire de récurrence, en l'absence de LVI, elles sont considérées comme étant à bas risque de récurrence [69].

La présence de LVI est donc un facteur pronostic indépendant, à la fois du risque de récurrence locale mais également à distance, et est prise en considération pour la décision du traitement adjuvant. [70 ,71 ,72]

La présence, à la fois de LVI et d'un envahissement ganglionnaire, confère un plus mauvais pronostic qu'en présence d'un seul de ces 2 facteurs. [73]

d) Récepteurs hormonaux

Le statut hormonal de la tumeur est défini par l'expression ou non des récepteurs oestrogéniques et/ou progestéroniques (ER et/ou PR), déterminé par technique immunohistochimique.

1. Récepteur aux estrogènes.

Dans les années 1970, les études de Mc Guire et al. ont montré l'importance clinique de la quantification des RO comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le CS. De nombreuses publications ont ensuite confirmé que le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RO a une valeur pronostique et prédictive importante : la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie sont positivement corrélées au taux de RO. [74, 75]

2. Récepteur à la progestérone.

L'expression des RP est également un élément important dans l'évaluation du CS. Plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP et la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie [76, 77, 78] et ceci, indépendamment de l'expression des RO. [78, 79, 80, 81, 82]

e) Statut HER2

HER2 appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance épidermiques. Il existe un score semi-quantitatif permettant d'évaluer le statut HER2 d'un CS en IHC ; ce score classe le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+.

S'il est 0 ou 1+ : la recherche est négative, il n'y a pas de surexpression de HER2. S'il est 3+ : le résultat est positif, il y a surexpression de HER2. Lorsque le résultat est IHC 2+, il est incertain. La technique dite d'Hybridation In Situ (HIS) est alors utilisée pour confirmer ou infirmer la surexpression HER2. Le résultat est alors soit négatif (HIS-), soit positif (HIS+). [83]

La surexpression d'HER2, retrouvée dans 10 à 30% des cas, est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques connus. [84, 85, 86]

HER 2 est également un facteur prédictif de la réponse à des thérapies ciblées notamment au Trastuzumab (anticorps anti-HER2). [87]

f) Ki67

Le Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0 [88, 89]. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en IHC. En effet, son niveau d'expression est directement corrélé à l'index mitotique et la prolifération tumorale dans un CS.

Plusieurs études ont validé la valeur pronostique du Ki67 dans le CS avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse [90, 91]. Par ailleurs, le Ki67, en association avec l'analyse de l'expression des RE, des RP et de HER2, permet de proposer une classification moléculaire des CS en pratique clinique. En effet, Cheang et al. ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec la signature PAM50 et le sous-type moléculaire luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé) avec un seuil discriminant de 13,25 % [92]. Toutefois, sa valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie (CT) n'est pour autant pas établie. En effet, si en situation néoadjuvante, le Ki67 est positivement corrélé à un taux de réponse clinique ou histologique complète [93, 94], en situation adjuvante, sa valeur prédictive est plus floue. [95, 96]

2.3. Classification moléculaire du cancer de sein

En 2000, Perou et al. et Sorlie et al. ont fait l'hypothèse selon laquelle l'analyse systématique du profil d'expression génique dans les CS pourrait permettre d'améliorer la taxonomie des CS [97, 98]. L'idée d'établir une classification moléculaire des CS s'est alors imposée. L'analyse par clustering hiérarchique non supervisé des profils d'expression génomique de nombreuses tumeurs a permis de distinguer quatre principales classes moléculaires de CS : luminal A, luminal B, HER2 enrichi (HER2+) et basal-like. Ces groupes définis par des profils génomiques avaient la particularité de présenter des caractéristiques différentes en termes d'incidence, de présentation clinique, de pronostic et de réponse au traitement. [98, 99, 100]

Profil Luminal : Il concerne les patientes présentant une réceptivité hormonale et exprimant les cytokératines lumineales 8, 18 et 19 et le gène GATA. Ce gène est impliqué dans le contrôle de la croissance et le maintien de la différenciation des tumeurs RH+. On distingue :

- **Le sous-type luminal A** est défini par des récepteurs aux œstrogènes positifs (RE+) et/ou des récepteurs à la progestérone positifs (RP+), un statut HER2 négatif, et une faible prolifération cellulaire. Ce sont des cancers du sein de bon pronostic, hormono-dépendants, peu proliférants, ne nécessitant souvent pas de chimiothérapie. [101]

- **Le sous-type luminal B** est défini par des RE+ et/ou RP+ mais moins exprimés que dans le sous type luminal A avec une prolifération cellulaire élevée. le pronostic de ces cancers est moins bon que celui des cancers luminaux A. Leur hormonosensibilité est moindre et le Ki67 est souvent plus élevé et Il peut avoir un statut HER2 positif ou négatif [101]. Parmi les tumeurs lumineuses B, il faut distinguer les tumeurs HER2+ des tumeurs HER2- sur un plan pronostic et thérapeutique ; les tumeurs lumineuses B HER2+ impliquent une chimiothérapie et une thérapie ciblée systématiques. [87]

Le Ki-67 est considéré comme un critère de prise de décision pour différencier entre les tumeurs Luminal A et les tumeurs Luminal B HER2-. Une partie des experts *St. Gallen* (36,4%) exigent un seuil d'au moins 20-29% du Ki-67 pour un carcinome Luminal B, tandis que dans les cancers du sein Luminal A, le seuil Ki-67 est vraisemblablement 10%, même s'il est impossible de définir un seuil clair. [102]

Le sous-type HER2+ correspond à des tumeurs amplifiant et exprimant fortement le gène HER2 et d'autres gènes dépendants de HER2, avec ou sans expression concomitante des RH. Les tumeurs HER2+ avaient une évolution naturelle agressive avant les thérapies ciblant HER2. Le trastuzumab a amélioré significativement la survie de ces patientes.

Le sous-type basal-like correspond le plus souvent aux CS dits « triple négatif » (RO < 10 %, RP < 10 % et statut HER2 négatif), de haut grade, de mauvais pronostic avec une évolution agressive sans thérapeutique spécifique à ce jour. Elles sont le plus souvent mutées pour p53 et BRCA1 [103].

L'avènement de cette classification moléculaire et sa forte corrélation avec les caractéristiques clinico-pathologiques ont encouragé le développement de tests génomiques simplifiés dans le but de mieux prédire le pronostic et la sensibilité aux traitements d'un CS à l'échelle individuelle. [87]

3. Diagnostics

3.1. Dépistage

Des essais randomisés prospectifs et multicentriques réalisés dans les années 1980 et publiés en 1995 ont montré que le dépistage mammographique permettait une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein de l'ordre de 30 % [104, 105]. Des publications plus récentes ont confirmé ces résultats [106, 107, 108]. Le dépistage de masse organisé consiste en une invitation des femmes de 50 à 74 ans à faire une mammographie tous les deux ans. Son but est de détecter des cancers de petite taille (inférieurs à 10 mm), sans atteinte ganglionnaire chez des femmes asymptomatiques.

Il comprend un interrogatoire, un examen clinique, une mammographie (deux clichés sur chaque sein, face et oblique externe), interprétée par un premier radiologue agréé. Un bilan diagnostique immédiat (clichés complémentaires, échographie, prélèvements percutanés, IRM) est réalisé si besoin.

Actuellement, les femmes à haut risque (antécédent personnel de cancer du sein, prédisposition génétique BRCA1 et BRCA2, nombreux antécédents familiaux de néoplasies mammaires et/ou ovariennes sans mutation prouvée après étude génétique) ne sont pas incluses dans ce dépistage de masse. Elles bénéficient d'un dépistage annuel comprenant une mammographie, échographie, un examen clinique et une IRM des deux seins (excellente sensibilité de l'IRM). L'IRM n'est donc pas un examen de dépistage pour la population générale. Sa faible spécificité, son accès limité et son coût limitent son utilisation en dépistage de masse. [109]

3.2. Diagnostic clinique

a) Circonstances de découvertes

Découverte fortuite lors d'une mammographie de dépistage ou découverte par la patiente à l'autopalpation d'un nodule ou d'une adénopathie axillaire, lors d'un examen médical systématique ou devant des signes évocateurs : Ecoulement mamelonnaire, Anomalie du mamelon ou de l'aréole, Signe en faveur de métastases : Douleur osseuse dyspnée, douleur hépatique, toux. [110]

b) Interrogatoire : doit préciser

- le statut ménopausique ou non de la patiente, son âge, le moment du cycle ;
- le caractère récent ou ancien de l'anomalie palpée, son caractère stable ou variable dans le temps (pouvant être fonction du cycle);
- son caractère douloureux ou non, l'association possible avec d'autres signes cliniques (érythème, œdème, écoulement, fièvre);
- le contexte d'allaitement, l'histoire obstétricale ;
- les antécédents personnels de néoplasie mammaire, d'hyperplasie atypique, de carcinome lobulaire in situ (CLIS) qui sont des facteurs de risque de cancer du sein ;
- les antécédents chirurgicaux ou médicaux : chirurgie mammaire, biopsie, radiothérapie, traumatisme (récent), traitement hormonal de la ménopause en cours ou arrêté, autres traitements (anticoagulant). [111]

c) Examen clinique

1. L'inspection :

L'examen clinique débute par l'inspection qui est réalisée en position debout ou assise, puis couchée. Lors de l'examen debout, la position main sur hanches en appuyant fermement permet de contracter les muscles grands pectoraux et de

démasquer des asymétries ou des méplats. Puis, on recherche une éventuelle modification du galbe du sein lorsque la patiente remonte les mains derrière la tête. On recherche tout méplat, ride, rétraction, asymétrie, peau d'orange, inflammation, érythème, voussure, écoulement spontané, rétraction mamelonnaire. [111]

2. La palpation :

Le second temps est celui de la palpation. La patiente est initialement debout ou assise, position permettant l'exploration des creux axillaires, le poids du sein « tirant » sur les régions axillaires. On palpe également les creux sus- et sous-claviculaires, puis l'examen se poursuit patiente couchée avec la main au-dessus de la tête pour étaler le tissu mammaire contre la paroi thoracique et réduire l'épaisseur de la glande. Les quadrants internes sont bien dégagés en position couchée. Une rotation du buste pour faire basculer le sein en interne est parfois nécessaire pour dégager au mieux les quadrants externes. L'exploration du sillon sous mammaire peut également nécessiter de mobiliser le sein ; tous les quadrants sont explorés successivement et systématiquement.

La palpation se fait à l'aide de deux ou trois doigts (pulpes) avec de petites mouvements circulaires, selon une exploration radiaire (qui a tendance à focaliser l'attention au niveau de la région péri-aréolaire) et/ou par bandes verticales séquentielles (qui permet de ne pas négliger les parties périphériques de la glande et notamment le quadrant supéro-interne d'un côté, la ligne médio-axillaire de l'autre) ; on effectue trois degrés de pression successifs: léger, modéré, appuyé, en correspondance avec l'exploration de la zone mammaire superficielle, intermédiaire, profonde ;

Le clinicien s'attache à évaluer la localisation (quadrant horaire et distance par rapport au mamelon), la forme, la texture de l'anomalie (dure ou rénitente), sa taille, son caractère fixé ou non (plan profond/plan cutané); une attention particulière est

portée au QSE (argument de fréquence) et au niveau du mamelon (souvent négligé).
[111]

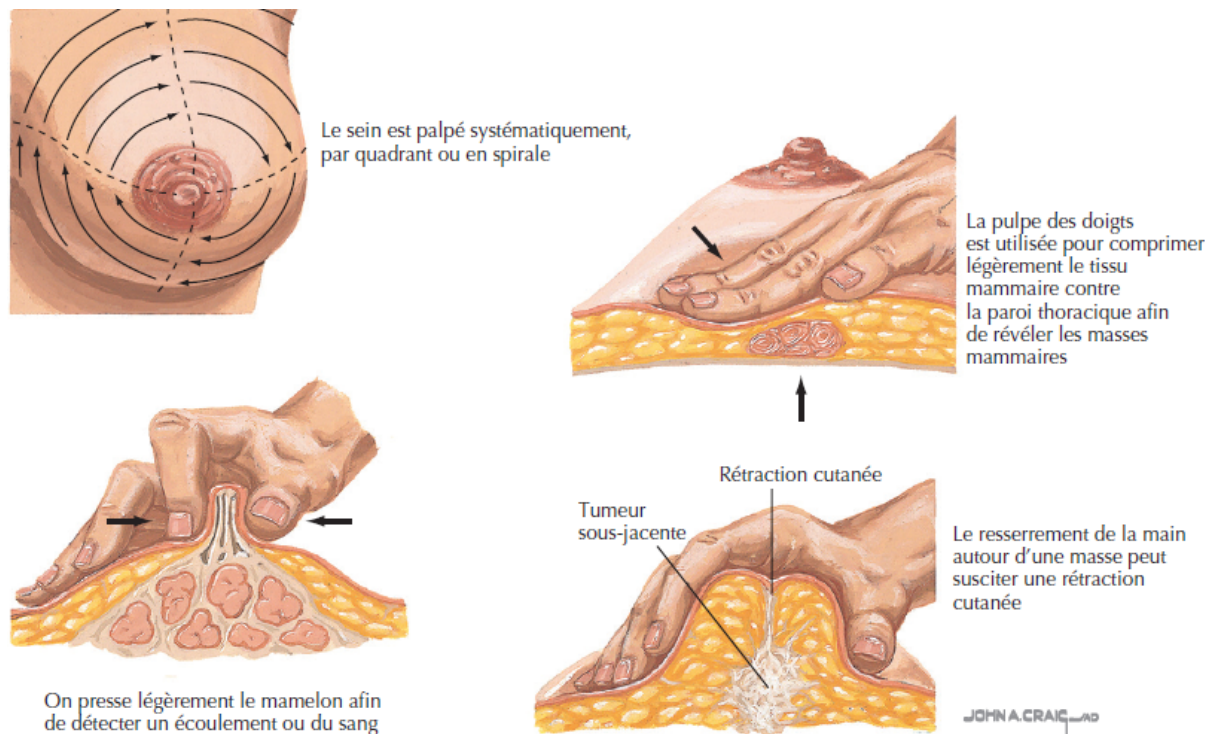


Figure 12 : Palpation des seins. [112],

3.3. Diagnostic paraclinique

a) Mammographie

La mammographie est la seule technique dont il a été prouvé que l'usage en dépistage permet une diminution de la mortalité par cancer du sein avec un rapport coût/efficacité acceptable. En effet, elle a une sensibilité de plus de 80 % en gardant une spécificité supérieure à 90 %. Elle est donc la technique validée pour le dépistage organisé du cancer du sein [113]

La mammographie est donc l'examen de référence de dépistage et de diagnostic des lésions du sein. Elle est utilisée dans la prise en charge initiale et la surveillance des cancers du sein. La mammographie est effectuée sur les deux seins lors de la

même consultation ; elle comprend deux incidences par sein, l'incidence de face (cranio-caudale) et celle oblique externe. Sur une mammographie de bonne qualité, les deux seins sont sensiblement de la même taille, l'ombre du muscle pectoral apparaît et délimite la glande mammaire dans le plan supérieur.

La mammographie permet de caractériser la tumeur en précisant son aspect radiologique, son diamètre, la présence de calcifications et de détecter d'autres anomalies homo ou controlatérales. L'American College of Radiology (ACR) a créé une classification de référence dans l'interprétation des lésions mammaires suspectes. Elle regroupe les lésions en cinq types : (vpp : valeur prédictive positive)

- ACR1: concerne une mammographie normale, sans aucune anomalie
- ACR2: une « anomalie » typiquement bénigne, ne nécessitant ni surveillance, ni examen complémentaire (VPP = 0 %)
- ACR3 : lésions très probablement bénignes, c'est-à-dire ayant une probabilité de malignité inférieure à 2 % : une surveillance rapprochée est conseillée. Elle dure deux ans. Après deux ans de stabilité, la catégorie finale d'évaluation peut être changée en ACR2 [114]. Si l'anomalie surveillée se modifie de façon péjorative, elle doit être classée ACR4 ou 5 et faire l'objet d'une prise en charge adaptée.
- ACR4 : lésions ayant une VPP comprise entre 2 et 95 % d'être maligne. Elles nécessitent une vérification histologique, le plus souvent par biopsie percutanée. Elle est divisée en trois sous-groupes : ACR4a pour une probabilité faible de malignité, ACR4b pour une probabilité intermédiaire de malignité et ACR4c pour un risque élevé de malignité.
- ACR5 : lésions ayant un risque de plus de 95 % d'être maligne. Un diagnostic histologique par biopsie percutanée est recommandé afin de déterminer la stratégie thérapeutique

- ACR6 : Cette classification s'applique aux anomalies dont l'histologie maligne est connue, pour lesquelles un complément d'imagerie est nécessaire : IRM avant et à la fin d'une chimiothérapie néo-adjuvante, surveillance mammographique et/ou échographique sous chimiothérapie afin d'évaluer l'efficacité du traitement et d'anticiper sur la proposition de prise en charge chirurgicale.

- ACR0 Cette classification concerne un examen de dépistage nécessitant soit un complément d'imagerie (échographie, clichés supplémentaires), soit une confrontation avec de précédents bilans avant de permettre le classement ACR définitif.

Pour étendre l'utilisation de cette classification à tous les examens mammaires, une autre classification a été développée par le même collège d'experts, la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting System and Data System). Il comprend 6 catégories allant du Bi-RADS 0 au BiRADS6 qui se superposent aux regroupements en ACR (de l'ACR 0 à ACR6). [109]

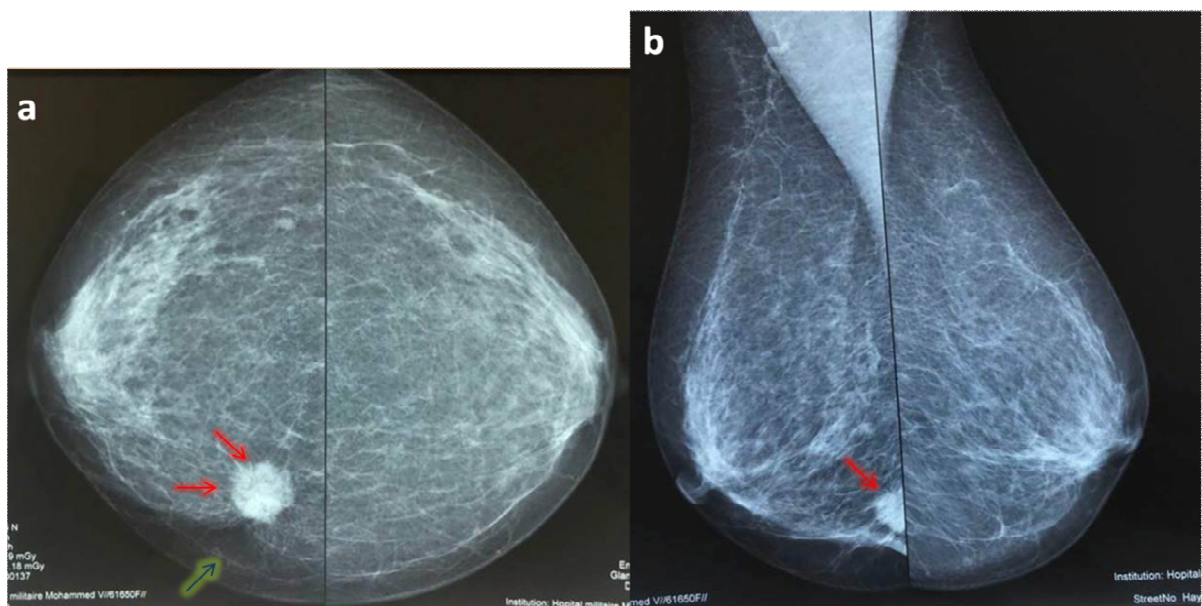


Figure 13 : Mammographie bilatérale (Cas N : 49)

-a : incidence de Face, b : incidence oblique externe, opacité du QII du sein droit à contours spiculaires avec rétraction cutanée (peau d'orange), classée ACR 5.

L'échographie est la technique complémentaire de la mammographie dans la précision des caractéristiques tumorales. Elle permet en plus de visualiser le creux axillaire et de détecter des ganglions lymphatiques suspects. [115, 116]

Les indications de l'échographie mammaire sont: la présence d'une anomalie clinique, la détection d'une anomalie mammographique, une densité mammaire de type 3 et 4 et certains seins de densité de type 2 avec regroupement glandulaire rétro-aréolaire [117]. En effet, la sensibilité de l'échographie mammaire est meilleure et moins dépendante de la densité mammaire. Kolb et al. ont rapporté une sensibilité de 66% pour les seins de type 2, 81% pour le type 3, et 76% pour le type 4. [118]

L'échographie mammaire est indispensable ou très utile : pour reconnaître le caractère liquidien d'un kyste ; pour caractériser une image ambiguë en mammographie ; pour compléter la mammographie, en dépistage, en cas de densité mammaire élevée, surtout chez les femmes à haut risque de cancer du sein et pour guider un prélèvement percutané pour les images visibles en échographie. [113]

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et présentant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales (à grand axe vertical). [119]

Les limites de l'échographie mammaire sont le taux de faux positifs à l'origine de biopsies inutiles (3.6%), ainsi que le caractère opérateur dépendant.

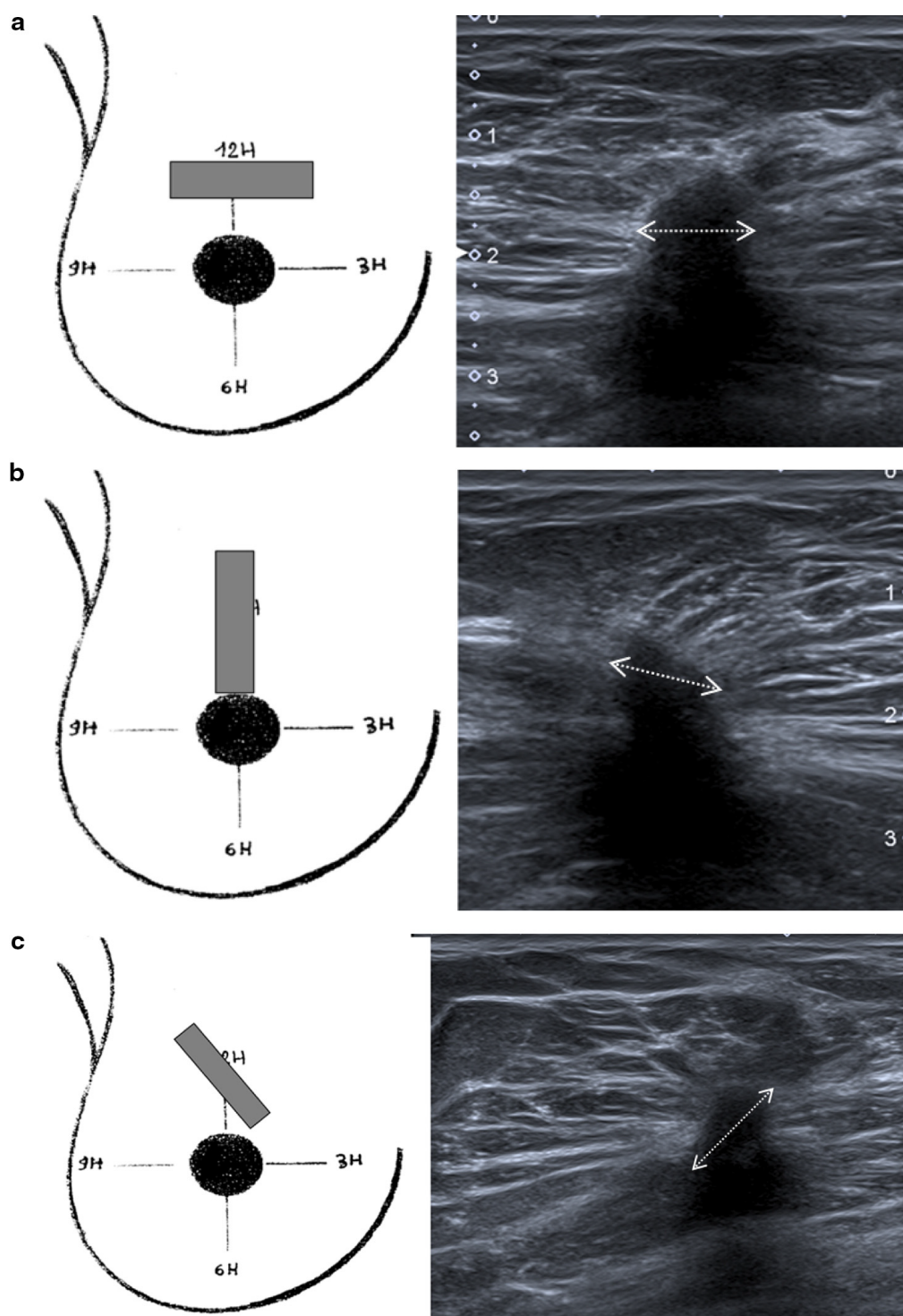


Figure 14 : Clichés échographiques mesurant une lésion mammaire ACR6 [120]

-a : coupe échographique transverse ; - b : coupe échographique sagittale ; c : coupe échographique du plus grand axe.

a) Imagerie par résonnance magnétique (IRM) :

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention réalisé en complément de la mammographie et de l'échographie mammaire. La première indication qui fût validée pour l'IRM était celle de la recherche d'une récurrence locale. Dans ce contexte, sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90% [121]. Puis l'IRM a trouvé sa place dans l'évaluation de l'extension locale du cancer du sein. Tous les travaux publiés ont conclu à la supériorité de l'IRM sur l'imagerie standard pour la détection d'une multifocalité ou multicentricité. [122, 123]

Le problème qui se pose est celui des faux positifs par manque de spécificité. En effet, L'IRM a une excellente sensibilité dans le diagnostic de cancer du sein, supérieure à 90 % pour les cancers invasifs. En revanche, la spécificité est moyenne avec des chiffres variant entre 40 et 80 %. [124, 125, 126]

Les indications de l'IRM mammaire sont multiples et regroupent: le dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein, le bilan d'extension locorégional de cancer du sein dans certaines situations particulières (âge < 40 ans, chimiothérapie néoadjuvante, discordance radio-clinique, décision d'oncoplastie, cancer lobulaire invasif). [117]

L'IRM a donc de nombreuses indications mais reste un examen cher et peu disponible, ce qui tend à limiter ses indications.

b) Prélèvement mammaire

Toute masse ou asymétrie classées ACR 5 et ACR 4 est une indication à réaliser un prélèvement biopsique. Une distorsion architecturale est toujours classée en ACR4 et nécessite également une preuve histologique. Une masse ACR3 peut être biopsiée dans un contexte particulier : cancer du sein homo- ou contralatéral avéré, mutation génétique ou à haut risque de mutation non identifiée ou lors d'un risque de non compliance de la patiente à une surveillance, Le prélèvement est guidé par l'examen

d'imagerie qui visualise le mieux la lésion : mammographie, échographie et éventuellement IRM. [127]

1. La cytoponction

Depuis l'avènement des microbiopsies, la place de la cytoponction dans l'arsenal diagnostique en pathologie mammaire a nettement diminué.

L'indication des cytoponctions échoguidées est pour des anomalies avec faible valeur prédictive de malignité (ACR3 ou ACR4a) : kystes complexes ou kystes atypiques à contenu épais, des images évocatrices de cytotéatonecrose sans certitude échographique, des masses présumées bénignes en échographie (ACR3) ; et en cas de ganglion suspect.

La cytoponction est réalisée sous-guidage échographique, en temps réel, par technique de capillarité, à l'aide d'aiguille de faible calibre (21 à 28 G). [128]

2. Microbiopsie

Selon les recommandations EUSOBI, les masses, distorsions ou asymétries visibles en échographie doivent être biopsiées à l'aide d'un pistolet automatique avec une aiguille de 14G et un débattement de 20 mm (moins de 3 % de prélèvement insuffisant contre 19 % avec les aiguilles de 16 et 18G). Un nombre minimum de deux prélèvements est recommandé lorsque le ciblage est correct. En microbiopsie, le taux de Faux négatifs est estimé entre 0 et 3,7 %. [127]

3. Macrobiopsie

Les macrobiopsies sont réalisées à l'aide d'une sonde de calibre 7 à 12 Gauge, assistée par le vide. Le nombre de prélèvements varie en fonction du calibre de l'aiguille : il est nécessaire de réaliser un minimum de 12 prélèvements pour un calibre > 10 G et un minimum de 6 prélèvements pour un calibre < 10 G, elle se fait sous échographie ou sous stréatoscopie.

Les indications de la macrobiopsie sous échographie sont les suivantes : les discordances imagerie-anatomopathologie avec nécessité d'obtenir un échantillonnage plus large ; l'exérèse de nodule bénin de moins de 15 mm préalablement biopsié ; l'exérèse de lésions frontières sans atypie comme les cicatrices radiaires ou les papillomes. [127]

Les indications de la macrobiopsie sous-stéréotaxie sont : les foyers de calcifications, une opacité mammographique, une distorsion architecturale ou une asymétrie de densité sans traduction échographique. La stéréotaxie permet de calculer les coordonnées spatiales d'un objet à partir de sa visualisation bidimensionnelle sous deux angles opposés et symétriques. [128]

4. Microbiopsie chirurgicale

Cette technique a l'avantage de ne nécessiter aucun matériel et permet un abord direct à la lésion. Elle est réalisée sous anesthésie générale au bloc opératoire, le chirurgien retire la totalité du tissu de la zone suspecte [129]

Ainsi le diagnostic du cancer de sein est à la fois clinique, radiologique et anatomo-pathologique. [130]

3.1. Bilan d'extension

Les éléments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques sont colligés par le médecin spécialiste avec l'objectif de déterminer le risque d'extension tumorale à distance.

Une revue de la littérature de séries incluant entre 450 et 15 000 patientes portant sur les localisations secondaires les plus fréquentes du cancer du sein est résumée dans le **Tableau1 [131, 132, 133, 134, 135, 136]**. Cette revue montre que les localisations secondaires osseuses sont les plus fréquentes (3,7 %), suivies des localisations secondaires pulmonaires (1 %) puis des localisations secondaires hépatiques (0,9 %). Les localisations secondaires sont le plus souvent uniques (90 %).

	<i>n</i>	Métas (%)	Os (%)	Poumon (%)	Foie (%)
Abuzallouf et al., 2007 [15]	785	4,6	3,7	0,8	0,6
Puglisi et al. 2005 [16]	516	8,0	6,3	0,9	0,7
Schneider et al., 2003 [17]	488	3,9	2,7	0,4	1,0
Müller et al., 2008 [5]	466	4,8	2,8	0,9	1,1
Brennan et Houssami, 2012 [7]	14 724	—	5,8	2,6	1,5
Müller et al., 2008 [5]	466	5	2,8	0,8	1
Debald et al., 2014 [6]	742	2	1,7	0,6	0,2
Moyenne		4,7	3,7	1,0	0,9

Tableau 13 : Principaux sites métastatiques [137]

À l'étape du diagnostic de cancer du sein non métastatique, le risque de développer des métastases cérébrales est autour de 5 %. Au stade métastatique, cette incidence est de 9 à 16 %, dont 1,3 % inaugurant la maladie métastatique. Pour détecter des métastases cérébrales, l'examen de référence est l'IRM cérébrale. [137]

a) Bilan radiologique

Le bilan d'extension en imagerie doit être réservé aux patientes à risque de métastase, c'est-à-dire à un stade avancé (III—IV) et doit être adapté aux données cliniques (douleurs osseuses. . .) et biologiques (perturbation du bilan hépatique)

On peut définir trois types de bilan d'extension : le « conventionnel » composé de la triade radiographie de thorax, échographie hépatique et scintigraphie osseuse, le « moderne » avec le scanner thoraco-abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse, et enfin le « spécial » qui recourt à la TEP-TDM au 18-FDG. [137]

Les performances de toutes ces modalités pour détecter des métastases sont similaires, avec des sensibilités proches pour les imageries en coupe. En revanche, la spécificité varie entre 93 % pour la scintigraphie osseuse et le scanner thoraco-abdomino-pelvien et 98 % pour la TEP-TDM. Mais c'est sur le taux de détection de métastases que les performances varient le plus puisque la prévalence de métastase est de 2 % avec le bilan classique, 10 % avec la TDM et 32 % en TEP-TDM. La TEP-TDM détecterait des métastases occultes avec les autres modalités d'imagerie chez 10 à 40 % des patientes présentant des tumeurs de plus de 3 cm. [137]

La TEP-TDM est indiquée pour les stades avancés asymptomatiques où la probabilité de métastase est importante. Ainsi, Groheux et al. ont démontré que la TEP avait peu d'impact sur la prise en charge des patientes présentant des cancers du sein peu étendus (stade IIA : 5 %) ; en revanche, le traitement était modifié chez 15 % des stades IIB et 30 % des stades IIIA [138]. L'atteinte ganglionnaire avait un impact important sur le taux de détection des métastases puisqu'il était de 10 % pour les tumeurs T3N1 et de 55 % pour les tumeurs T3N2. La principale limite de la TEP-TDM était, dans cette étude, les petites métastases pulmonaires infracentimétriques qui ne fixaient pas le FDG18 mais qui étaient visibles en TDM.

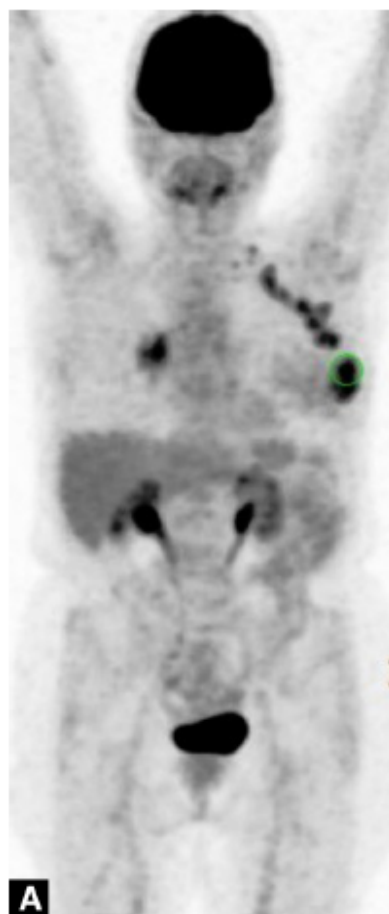


Figure 15 : La TEP-TDM (A) montre la tumeur du sein gauche et met en évidence des adénopathies hypermétaboliques sus- et sous-claviculaires homolatérales, ainsi qu'une masse pulmonaire droite. [137]

b) Bilan biologique

Le bilan biologique est toujours réalisé. Il inclut une numération de la formule sanguine, un bilan hépatique complet, et un ionogramme. [137]

Les marqueurs tumoraux : [139]

- **CA 15-3** : Son seuil de discrimination est compris entre 25 et 30 kUI/L, et c'est le principal marqueur recherché. Un taux supérieur au seuil de dissémination métastatique conditionne la recherche de métastases même sans signe d'appel évident.
- **ACE** : Cet antigène oncofoetal normalement présent dans l'intestin, le foie et le pancréas est exprimé dans de nombreux adénocarcinomes : colorectaux, mammaires, ovariens et utérins, bronchiques, vésicaux... Ses valeurs usuelles sont de 3 à 5 ng/mL. L'ACE n'est pas spécifique du cancer du sein.

Au stade diagnostique, les marqueurs tumoraux sériques ne sont des outils ni de dépistage ni de diagnostic du cancer du sein. Leur taux initial sert de valeur de référence individuelle.

*LES ACTUALITÉS
THÉRAPEUTIQUES*

Aujourd'hui, les thérapeutiques sont de plus en plus personnalisées. Elles sont adaptées à la personne, au type de cancer, au stade de la maladie [140, 141, 142]. Il n'existe donc plus de protocole unique, mais tout un éventail de protocoles répertoriés en fonction des cas. On peut pratiquement parler, maintenant, de prise en charge personnalisée. Les protocoles thérapeutiques sont adaptés à chaque cas et décidés dans le cadre d'une concertation entre chirurgien, radiothérapeute et oncologue médical qui s'appuient sur les meilleurs traitements connus. Les cinq principales thérapeutiques utilisées sont : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapeutiques ciblées. [143]

Objectifs du traitement : 4 points sont essentiels pour obtenir la guérison et une bonne qualité de vie [144] :

- **Le contrôle locorégional** : L'objectif est d'éviter la rechute au niveau de la tumeur initiale ou de la glande mammaire adjacente ainsi qu'au niveau régional.
- **Le contrôle de la maladie générale** : Le but est d'éviter les rechutes métastatiques.
- **Le contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.**
- **Le contrôle des effets secondaires** : Par les différents traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité chez les personnes traitées.

1. La chirurgie

La prise en charge des cancers du sein est multidisciplinaire mais, comme pour la plupart des tumeurs solides, c'est le plus souvent vers le chirurgien que la patiente est initialement dirigée. Si la mastectomie et le curage axillaire ont toujours des indications indiscutables, l'évolution actuelle permet un recours de plus en plus fréquent au traitement conservateur et à la technique du ganglion sentinelle.

Grâce à la chimiothérapie néoadjuvante et aux techniques d'oncoplastie, le chirurgien peut réaliser un traitement conservateur pour des tumeurs de volume important sans préjudice en matière de survie globale. [145]

Cependant, la mastectomie garde toujours sa place surtout en cas de tumeur volumineuse ou multicentrique. Actuellement, les nouvelles techniques chirurgicales appelées 'mastectomies conservatrices' qui consistent en l'ablation de la glande tout en épargnant la peau et la plaque aréolo-mamelonnaire avec reconstruction mammaire immédiate, permettent de donner de meilleurs résultats esthétiques et une meilleure qualité de vie que la mastectomie conventionnelle. [146]

1.1. Chirurgie conservatrice

Le traitement conservateur du cancer du sein a été proposé initialement dans les années 1960–1970 en Europe. Il associe l'exérèse de la tumeur, le traitement des adénopathies axillaires et l'irradiation du sein conservé. Ce traitement conservateur est actuellement le traitement de référence des cancers du sein T1 et T2, de petite taille, non inflammatoires. Ce traitement doit répondre à trois conditions : une survie identique à celle obtenue par la mastectomie ; un risque de récurrence locale faible ; et un résultat esthétique satisfaisant.

L'équivalence, en matière de survie, entre le traitement conservateur et la mastectomie est formellement démontrée pour les tumeurs jusqu'à 4 cm et 5 cm: deux études randomisées avec 20 ans de recul l'ont récemment confirmé. On assiste actuellement à un développement et une extension des indications du traitement conservateur, rendu possible par plusieurs progrès majeurs : le dépistage précoce des lésions infracliniques et l'apport des traitements néoadjuvants (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie). Parallèlement, depuis une dizaine d'années, de nouvelles approches thérapeutiques permettent d'étendre le concept du traitement conservateur, en réduisant le risque de séquelles liées au traitement de l'aisselle, et en

introduisant de nouvelles techniques chirurgicales. Il s'agit tout d'abord de la modification de la prise en charge de l'aisselle, en particulier par la technique du ganglion sentinelle initialement décrite en 1994, et du développement de la chirurgie oncoplastique. [147]

a) Indications, contre indications, complications et limites :

Les indications initiales du traitement conservateur étaient limitées aux tumeurs de moins de 3 cm, unifocales, non inflammatoires. Actuellement, l'utilisation de traitements préopératoires (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) permet d'étendre les indications du traitement conservateur à des tumeurs plus volumineuses (jusqu'à 5cm) [147], en tenant compte des marges d'exérèse, chez une patiente ne présentant pas de contre-indication à la radiothérapie postopératoire. [145].

Si le traitement des cancers du sein fait de moins en moins appel à la mastectomie, il reste néanmoins un certain nombre de contre-indications au traitement conservateur, en particulier : les carcinomes intracanaux (CCIS) diffus, les récidives locales après traitement conservateur, les tumeurs multifocales, les régressions tumorales insuffisantes après chimiothérapie néo-adjuvante, les tumeurs de plus de 3 cm chez des patientes qui ne peuvent ou ne veulent pas avoir de chimiothérapie néo-adjuvante, et rarement, le refus de patientes préférant un traitement radical plutôt que de recevoir une radiothérapie. [148]

Les principales complications sont les hématomes, les abcès, les lymphocèles et les déformations séquellaires.

Ce traitement conservateur présente des limites comme la taille de la tumeur, son caractère évolutif, la récidive après un traitement conservateur, les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, et la grossesse. [149]

b) Technique opératoire : [150]

1. Voies d'abord

En fonction de la localisation de la tumeur, le choix de la voie d'abord devra permettre d'aborder la tumeur facilement pour en réaliser une exérèse en monobloc. Elle doit être au mieux directe, mais elle doit être dissimulée pour être la plus discrète possible en respectant le V du décolleté (figure 16.1). En cas de repérage préopératoire, il n'est pas rare que cette voie d'abord soit conditionnée par le point d'entrée du harpon.

De multiples incisions ont été décrites ; on note parmi les principales incisions :

- Incisions péri-aréolaires,
- Incisions dans le sillon sous-mammaire,
- Incisions radiaires : surtout utilisées dans les quadrants inférieurs et internes.
- Incisions arciformes : surtout utilisées dans les quadrants externes. **[150]**

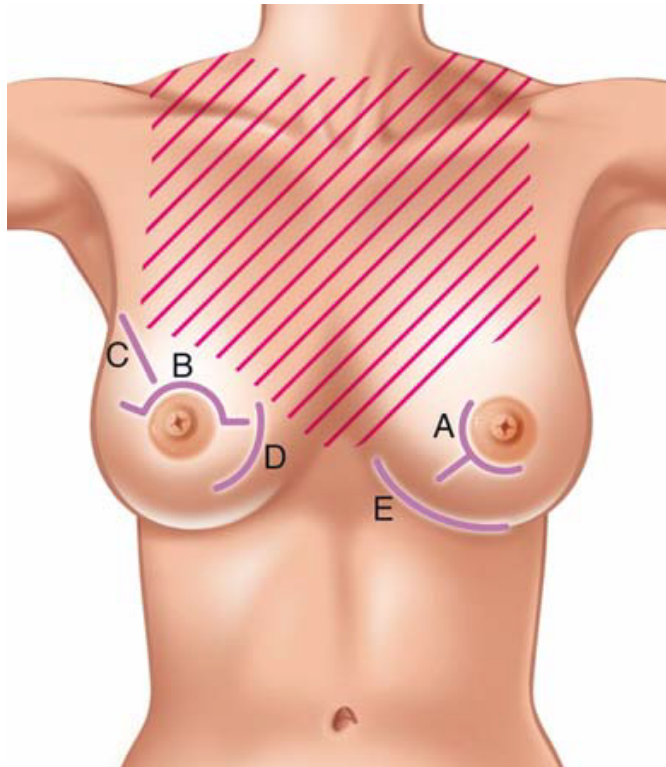


Figure 16 – 1 : Incisions préconisées dans la chirurgie conservatrice du sein. [150]

A. Incision périaréolaire centrée vers la lésion ± associée à un refend orienté vers la zone de tumorectomie. B. Incision périaréolaire avec deux refends externe et interne. Cette incision est très utile pour les tumeurs des quadrants supérieurs. C. Incision radiaire. D. Incision arciforme E. Incision dans le SSM.

2. Principes de l'exérèse carcinologique

Une fois l'incision réalisée, le premier temps de l'intervention consiste à effectuer un décollement sous-cutané qui va préparer le remodelage final (figure 16.2 a, b). Ce décollement doit passer au dessus de la zone tumorale dans toutes les directions.

Une fois que l'opérateur a contrôlé la tumeur sous son doigt, l'excision de la tumeur peut commencer. On commence par inciser d'abord la berge supérieure, puis on se dirige jusqu'au plan du muscle grand pectoral (figure 16.3 a). Une fois la région rétroglandulaire décollée, les berges externe, interne et inférieure peuvent être incisées en contrôlant toujours une marge de sécurité macroscopique (figure 16.3 b). La

tumorectomie est donc l'exérèse monobloc d'un cylindre glandulaire, qui va de la peau à la face profonde de la glande, au contact du pectoral.

La pièce opératoire est orientée avant d'être adressée en anatomopathologie pour analyse. En cas de doute sur l'une des berges de tumorectomie, on pratiquera immédiatement une ou plusieurs recoupes (extemporanée), qui seront également orientées. La possibilité d'une mastectomie est une alternative qui doit être discutée avec la patiente au moment de la consultation préopératoire. Si la lésion a été repérée en préopératoire, elle sera adressée en radiologie pour contrôler la qualité des marges. Après avoir contrôlé l'hémostase, on repère le lit tumoral par des clips radio opaques dans le but de faciliter la surimpression délivrée lors de la radiothérapie. Un clip en profondeur est le plus souvent suffisant mais certains proposent de rajouter un clip en interne et un clip en externe. [150]

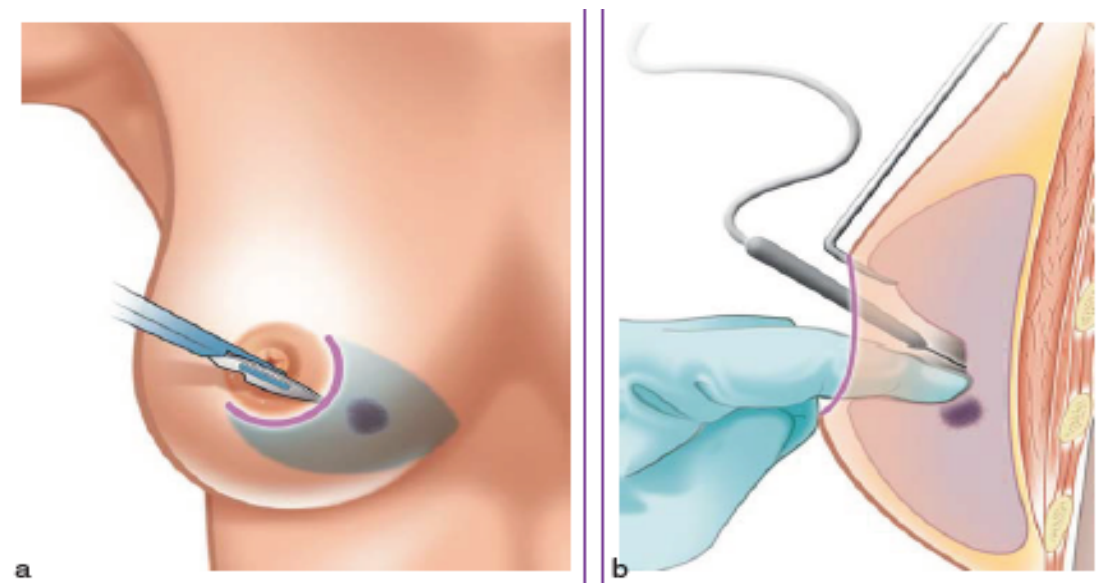


Figure 26-2: chirurgie conservatrice : technique chirurgicale [150]

a. Après l'incision, le premier temps consiste à décoller largement le plan sous-cutané afin que l'index de l'opérateur puisse sentir la tumeur sous son doigt. b. L'incision sur la berge supérieure est réalisée au-dessus du doigt de l'opérateur. Cette précaution permet de garder une marge d'exérèse macroscopique de 1 à 2 cm. L'incision se dirige jusqu'au plan du grand pectoral.

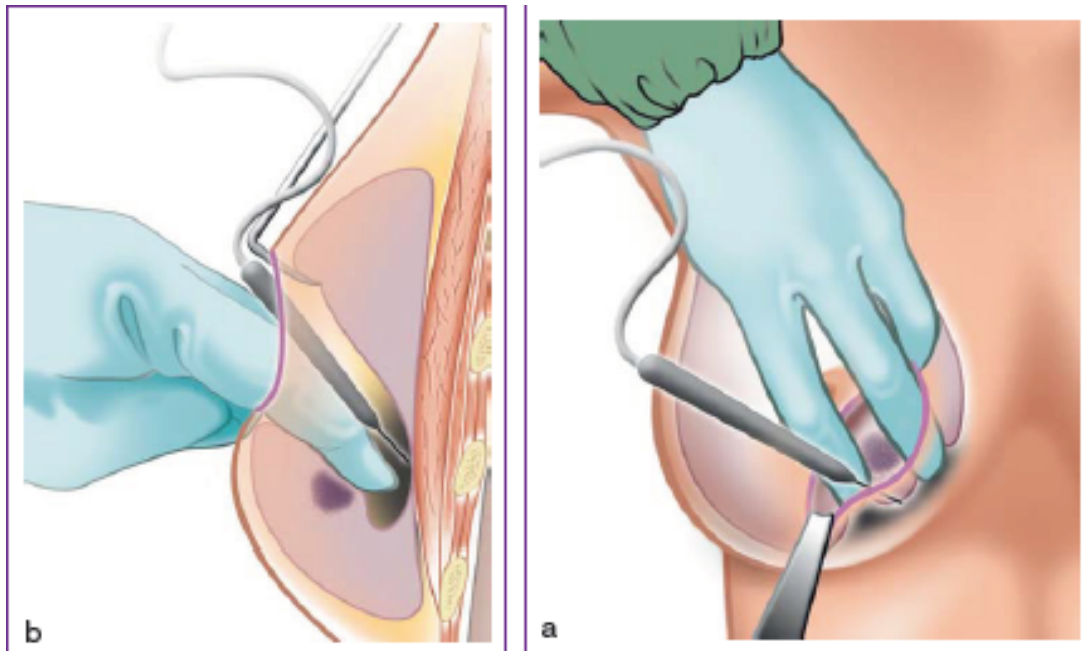


Figure 16-3: ablation tumorale : technique chirurgicale [150]

a. Décollement prépectoral en contrôlant la tumeur. b. Incision des berges interne, externe et inférieure sous le contrôle des doigts de l'opérateur.

c) La chirurgie oncoplastique :

La chirurgie oncoplastique se définit comme l'utilisation de techniques de chirurgie plastique lors du traitement conservateur du cancer du sein. L'exérèse tumorale est corrélée à un geste plastique de comblement du défaut glandulaire pour préserver la morphologie du sein et améliorer les résultats esthétiques. Ces techniques vont du simple lambeau glandulaire de remodelage à des plasties mammaires (PM) plus élaborées avec symétrisation du sein controlatéral. Lorsque le rapport volume tumoral—volume mammaire permet de très larges tumorectomies, la chirurgie oncoplastique autorise l'extension des indications du traitement conservateur aux tumeurs rétroaréolaires et à certaines tumeurs supérieures à 3 cm, sans augmentation du taux de récurrence locale et avec une équivalence en terme de survie.

Ces choix chirurgicaux doivent être élaborés de façon précise et consensuelle en fonction de la patiente, du type tumoral, de la localisation, du rapport volume tumoral-volume mammaire et de la prise en charge globale par l'équipe pluridisciplinaire. La chirurgie plastique fait à présent partie intégrante du traitement du cancer du sein, d'où la terminologie : chirurgie oncoplastique. [151]

1. Indications et contre-indications

La chirurgie oncoplastique est indiquée dans les tumeurs de petite taille, carcinome canalaire in situ, carcinome lobulaire in situ, tumeur plurifocale dont les différentes lésions sont situées dans le même quadrant, et lorsque le rapport taille tumorale / volume du sein laisse présager une séquelle esthétique du traitement conservateur, et elle est contre-indiquée devant : les antécédents d'irradiation mammaire; tumeur extensive de localisations centrales, les seins de petite taille avec peu ou pas de ptosis, des facteurs liés à la patiente tels que le tabagisme chronique et le diabète incontrôlé. [152]

2. Remodelage glandulaire et choix de la technique

K. Clough et ses collègues ont proposé une classification basée essentiellement sur l'importance de l'exérèse glandulaire, sa localisation, ainsi que sur le niveau de difficulté Chirurgicale concernant le remodelage de la glande mammaire.

Le niveau I regroupe les résections glandulaires de moins de 20% du volume du sein. Le remodelage glandulaire est effectué par décollement de la glande mammaire des plans cutané et pectoral, et par rapprochement des berges glandulaires qui sont suturées l'une avec l'autre par enroulement (Figure 17.1). Il sera parfois nécessaire de réaxer la plaque aréolomamelonnaire (PAM) par désépidermisation péri-aréolaire et recentrage.

Lorsque l'exérèse tumorale concerne 20 à 50 % du volume mammaire, ou les seins sont ptosés ou hypertrophiques, le recours à des techniques de plastie mammaire

est indispensable, définissant les oncoplasties de **niveau II**. Ces dernières sont plus complexes et comportent 2 techniques : la technique de déplacement de volume et la technique de remplacement de volume glandulaire.

Pour le remplacement glandulaire, le defect glandulaire est remplacé soit par transferts de tissus autologues d'un autre site (lambeaux du grand dorsal) ou par des implants mammaires.

Le déplacement glandulaire consiste en un remodelage de la glande mammaire par mobilisation de larges lambeaux glandulaires ou cutanéoglandulaires, associé à un recentrage de la PAM. [153]

Niveau II : Déplacement glandulaire

Clough et al. ont publié un « atlas » de la chirurgie oncoplastique [154], quadrant par quadrant, favorisant une meilleure systématisation de la prise en charge chirurgicale pour les chirurgiens sénologues. Ainsi, en fonction du quadrant, il pourra être proposé :

- pour les quadrants inférieurs:
 - union des quadrants inférieurs: plastie mammaire de réduction avec cicatrice en T inversé à pédicule supérieur (Figure 17.2),
 - quadrant inféro-interne: plastie en V, réalisant une plastie mammaire par lambeau cutanéoglandulaire de rotation externe avec recentrage de la PAM (Figure 17.3),
 - Quadrant inféro-externe: plastie en J (Figure 17.4) ou lambeau de rotation cutanéoglandulaire interne avec recentrage de la PAM;
- pour les quadrants supérieurs:
 - union des quadrants supérieurs: plastie mammaire en T à pédicule inférieur (Figure 17.5); plastie mammaire par *round block*,

- quadrant supéro-interne: *batwing* (Figure 17.6),
 - quadrant supéro-externe: plastie mammaire en raquette avec recentrage de la PAM (Figure 17.7).
- Tumeurs Centrales : « pamectomie » par technique péri-aréolaire ou centrale [155]

Niveau II : Remplacement glandulaire : La technique de remplacement de volume comble le defect glandulaire avec un tissu autologue (lambeaux locaux, lambeau du grand dorsal) ou avec un implant (Figure 18). Cette technique est utilisée en premier temps en cas de mastectomie partielle (quadrantectomie), et en 2ème temps pour corriger les déformations sequellaires suite à la radiothérapie. En général, les patientes avec de petits seins sont des candidates aux remplacements de volumes tandis que les patientes aux seins plus larges et plus ptosés bénéficient de techniques de remodelage local de la glande mammaire ou de réduction et pexie mammaire. [153]

Cependant, si les oncoplasties de niveau I sont facilement réalisables par tout chirurgien onco-sénologue, les oncoplasties de niveau II exigent des chirurgiens avec des compétences et un savoir-faire plus spécialisés. [145]

3. Symétrisation :

Le sein controlatéral peut être symétrisé dans le même temps opératoire ou dans un second temps en cas de doute. On s'aidera du poids de la résection du sein traité pour adapter celle du sein opposé. [155]

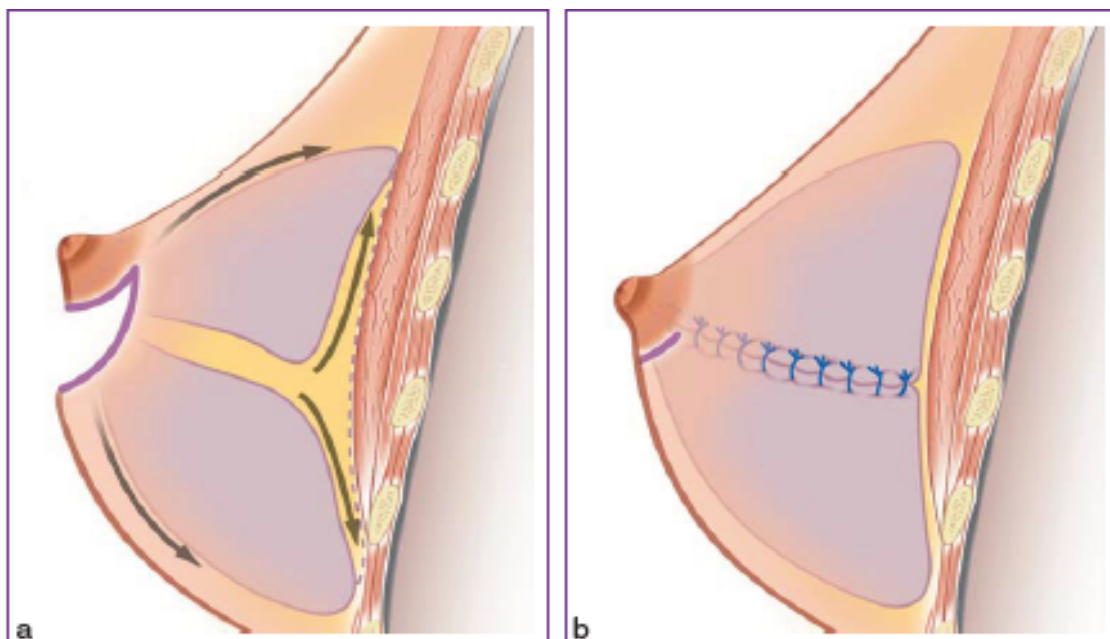


Figure 17 – 1: Remodelage glandulaire. [150]

Celui-ci a été préparé par le décollement sous-cutané au début de l'intervention. Le décollement postérieur permet l'avancement des lambeaux glandulaires.

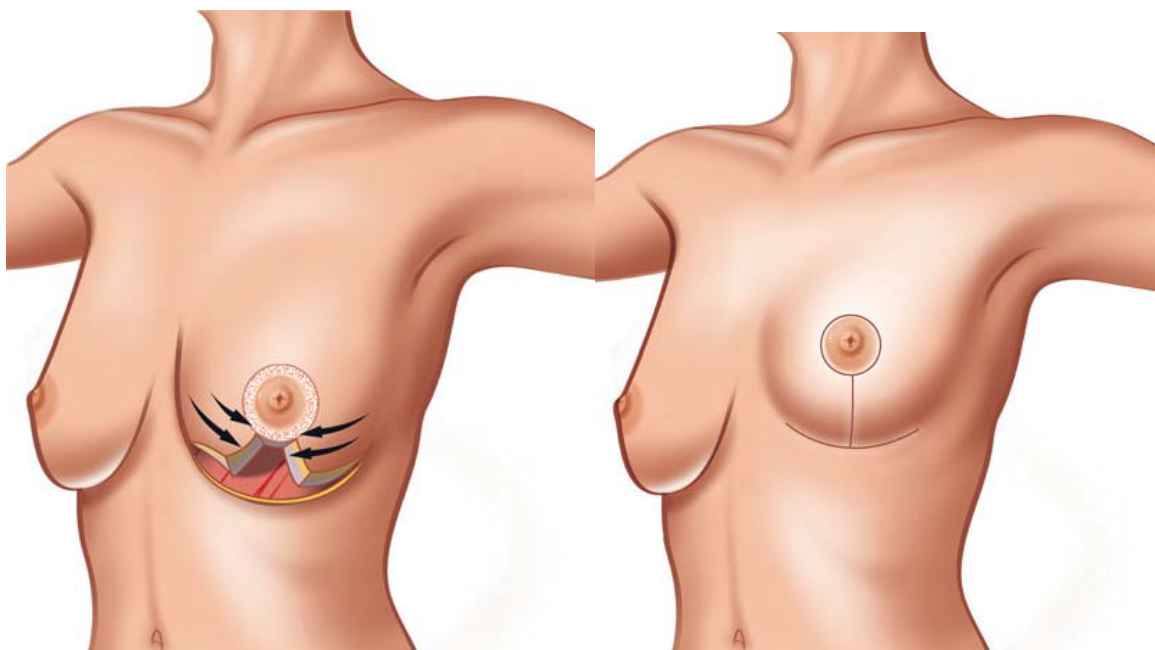


Figure 17 – 2 : Dessins du tracé de plastie mammaire de réduction: T inversé à pédicule supérieur [150]

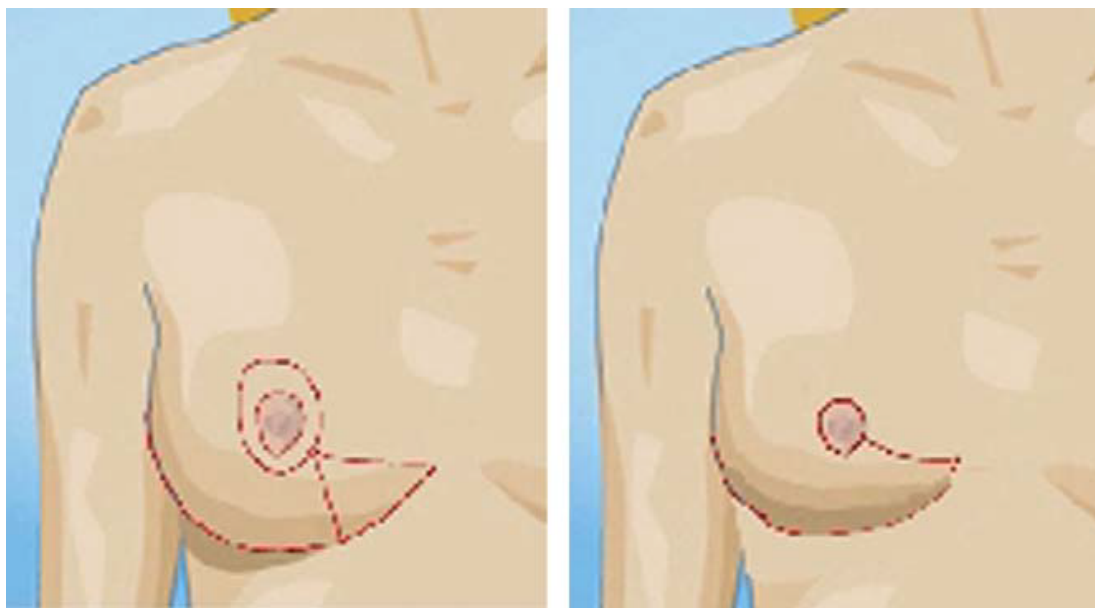


Figure 17 – 3 : Lambeau de rotation externe. Tumeur du quadrant inféro-interne. [145]

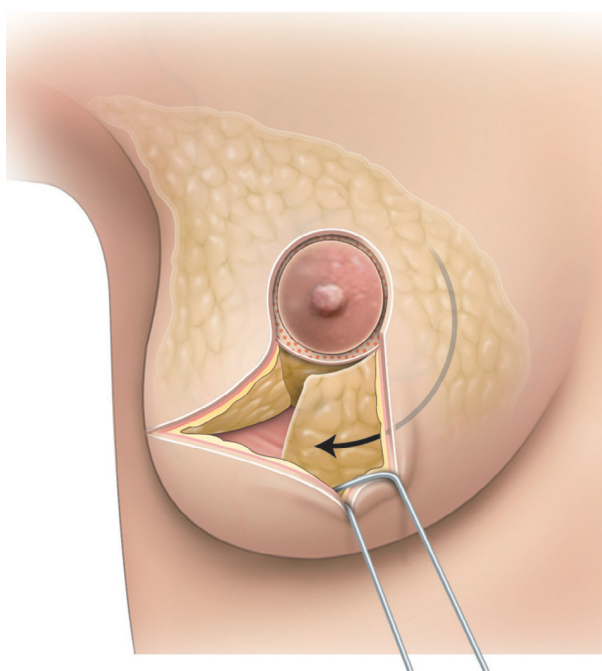
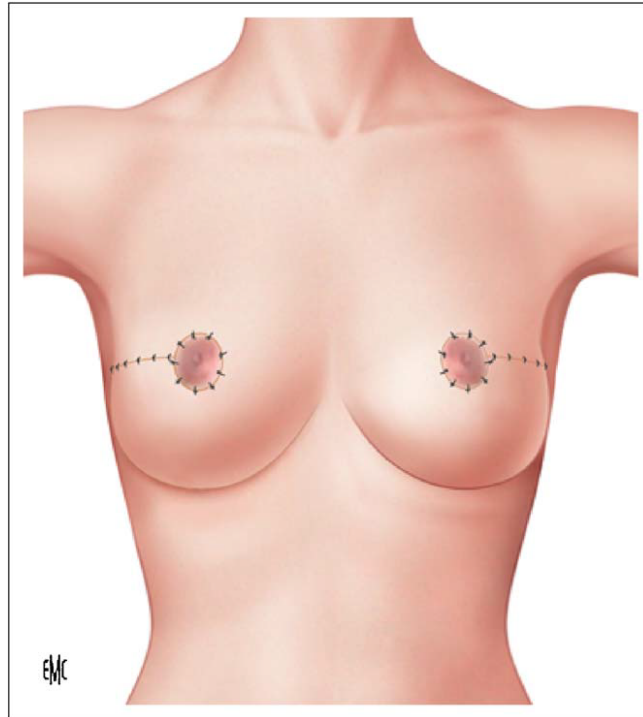


Figure 17 – 4 : Plastie mammaire avec cicatrice en J. Tumeur du quadrant inféro-externe [155]



**Figure 17 – 7 : Plastie en raquette, avec recentrage de la plaque aréolomamelonnaire (PAM).
Tumeur du quadrant supéro-externe. [156]**

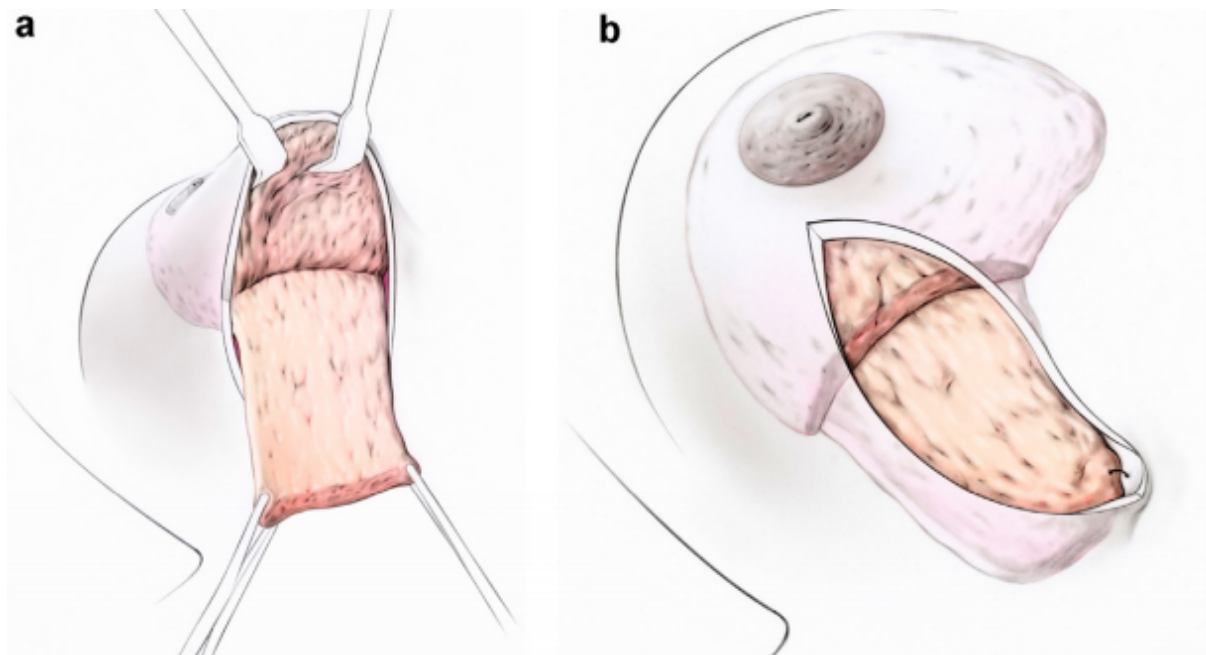


Figure 18 : Reconstruction intramammaire par lambeaux (intramammarian flap reconstruction). [157]

d) Chirurgie conservatrice de sein sous contrôle endoscopique :

Une Etude de 6 ans (2009-2014) dirigée par the Taiwan Endoscopic Breast Surgery Cooperative Group a démontré l'efficacité de la chirurgie sous contrôle endoscopique dans le traitement conservateur du cancer de sein à un stade précoce de diagnostic.

La chirurgie conservatrice sous contrôle endoscopique qui se fait à travers des incisions axillaires ou periaréolaires a été initialement développée pour faciliter l'augmentation mammaire.

Actuellement, elle est de plus en plus utilisée pour l'exérèse des tumeurs bénignes, la résection de tumeurs malignes du sein et pour assister la technique du ganglion sentinelle.

Elle est utilisée comme alternative à la chirurgie conventionnelle dans plusieurs pays, notamment les pays de l'Asie : Japon, Corée, Chine.

Cependant, le recours à cette technique dans la prise en charge du cancer de sein n'est toujours pas une modalité de traitement courante, principalement en raison de l'absence de preuve clinique que cette technique permet les mêmes résultats oncologiques que la chirurgie conventionnelle. [146]

e) Marges d'exérèse :

Des marges envahies exposent au risque de récurrence tandis que des marges trop importantes peuvent engendrer un mauvais résultat esthétique. L'état des berges d'exérèse est un facteur indépendant et majeur de risque de récurrence, retrouvé dans nombreuses études. Dunne et al. ont montré une réduction de 64 % du risque de récurrence chez les patientes avec des marges négatives (< 10 mm) comparé aux patientes avec marges positives. La méta-analyse de Wang a également mis en évidence la valeur pronostic du statut des marges sur le risque de récurrence locale. Concernant le seuil, il n'y a pas de consensus international. Dans l'étude de Dunne, le

risque de récurrence homolatérale est supérieur en cas de marge de 2 mm qu'en cas de marge < 2 mm. La valeur seuil de 2 mm est la plus communément retenue dans la plupart des études. Ce seuil est actuellement celui retenu par l'INCa en 2009 dans le cadre des recommandations sur les carcinomes in situ. Dunne et al. concluent qu'une marge minimale de tissu sain de 2 mm semble être aussi pertinente qu'une valeur plus élevée en cas de traitement conservateur combinant une chirurgie à une radiothérapie. Plusieurs autres études plus récentes considèrent que le seuil de 10 mm est le meilleur compromis entre le risque de récurrence locale et celui de retirer trop de tissu mammaire conduisant alors à un résultat esthétique décevant. Dans la méta-analyse de Wang, le seuil optimal identifié est de 10 mm [158].

1.2. Chirurgie radicale

Le traitement chirurgical radical est devenu moins agressif au fil du temps. L'opération très délabrante de Halsted [159] (ablation des muscles pectoraux) a laissé place à celle de Patey [160] (résection du petit pectoral), qui a été supplantée par la mastectomie radicale modifiée (résection de la glande mammaire respectant le muscle petit pectoral), et qui correspond au traitement radical standard d'aujourd'hui. [161]

En effet, la chirurgie d'exérèse est devenue de moins en moins invasive et grâce à l'évolution des connaissances oncologiques et chirurgicales, différentes techniques de reconstruction mammaire sont aujourd'hui proposées aux patientes : prothèse, lambeau ou transfert de graisse autologue [162]. D'un autre côté, la compréhension de la génétique des cancers du sein et les méthodes de prévention du cancer du sein ont donné naissance au concept de mastectomie prophylactique, en particulier dans le cadre de susceptibilité familiale ou de mutation génétique de type BRCA [163].

Trois types de mastectomie sont actuellement réalisés [164, 165] : la mastectomie totale, la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (skin sparing-mastectomy), la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (nipple-sparing mastectomy).

a) Indications

Les tumeurs multicentriques situées dans des quadrants distincts, les lésions de carcinome canalaire in situ étendu, les carcinomes infiltrants évolués ($> T3$), les tumeurs volumineuses persistantes après traitement néoadjuvant, les cancers inflammatoires préalablement traités par chimiothérapie néoadjuvante et le choix de la patiente représentent les principales indications, en plus de la récurrence locale homolatérale. Les cas de récurrence locale homolatérale doivent faire l'objet systématique de concertation pluridisciplinaire dans l'objectif d'envisager les possibilités de conservation. Les contre-indications à la radiothérapie représentent des indications potentielles de traitement radical à discuter au cas par cas. Les récurrences sur glande précédemment irradiée relèvent généralement d'une indication de mastectomie [161]. Enfin, la mastectomie peut être réalisée à titre prophylactique chez les patients à haut risque de cancer de sein. [157]

Dans tous les cas, l'indication d'une chirurgie radicale justifie de délivrer à la patiente, au cours de la consultation d'annonce, une information précise sur les options thérapeutiques, la place de cette chirurgie radicale, et d'aborder la question de la prothèse externe et les possibilités de reconstruction immédiate ou différée.

b) Les types de mastectomie

1. Mastectomie classique (simple)

La mastectomie (ou mammectomie) simple correspond à l'ablation du sein et de la plaque aréolomamelonnaire. [166]

-Incision

L'incision est fusiforme, oblique en haut et en dehors. Elle circonscrit le mamelon et reste à distance du bord latéral du sternum et de la ligne axillaire postérieure. Elle est menée jusqu'à la ligne axillaire antérieure pour pouvoir réaliser le curage axillaire par la même incision. L'exérèse cutanée doit permettre une fermeture

sans tension mais également sans plis et sans excédents cutanés aux extrémités (« oreilles »). L'incision cutanée se fait au bistouri froid avec électrocoagulation des vaisseaux sous-cutanés (Fig. 19). [167]

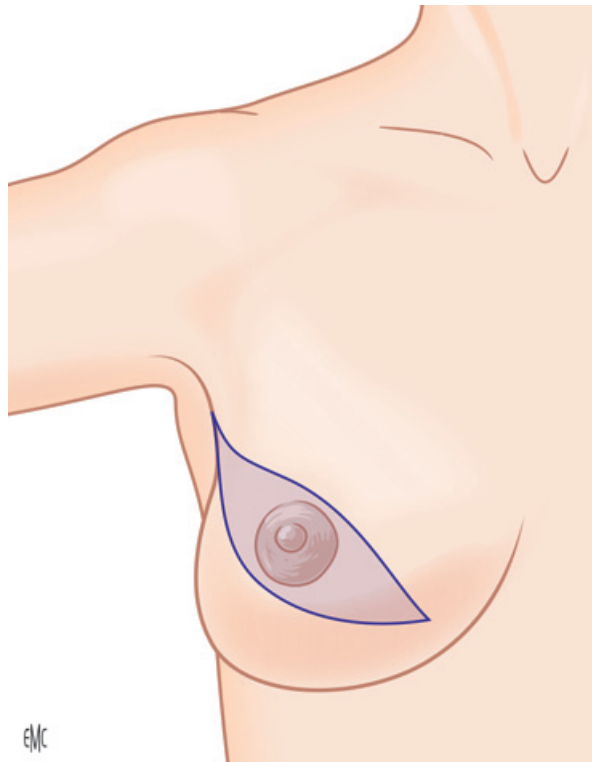


Figure 19 : Mastectomie : tracé d'incision de mastectomie [167]

-Décollement cutanéoglandulaire

La peau est ensuite tractée par l'aide avec des crochets de Gillis (ou équivalent). Le décollement cutanéoglandulaire se fait dans le plan des crêtes de Duret, au bistouri électrique ou aux ciseaux de Mayo, en plaçant la concavité vers la glande. La traction de la glande facilite cette dissection. L'épaisseur du tissu sous-cutané doit être constante. Il ne faut pas laisser de tissu glandulaire, mais il ne faut pas passer dans la profondeur du derme pour ne pas faire de plaie cutanée ou entraîner de nécrose cutanée postopératoire.

Le décollement est mené en supérieur jusqu'au bord supérieur de la glande, au contact avec le fascia prépectoral, puis en inférieur de la même manière (Fig. 20). [167]

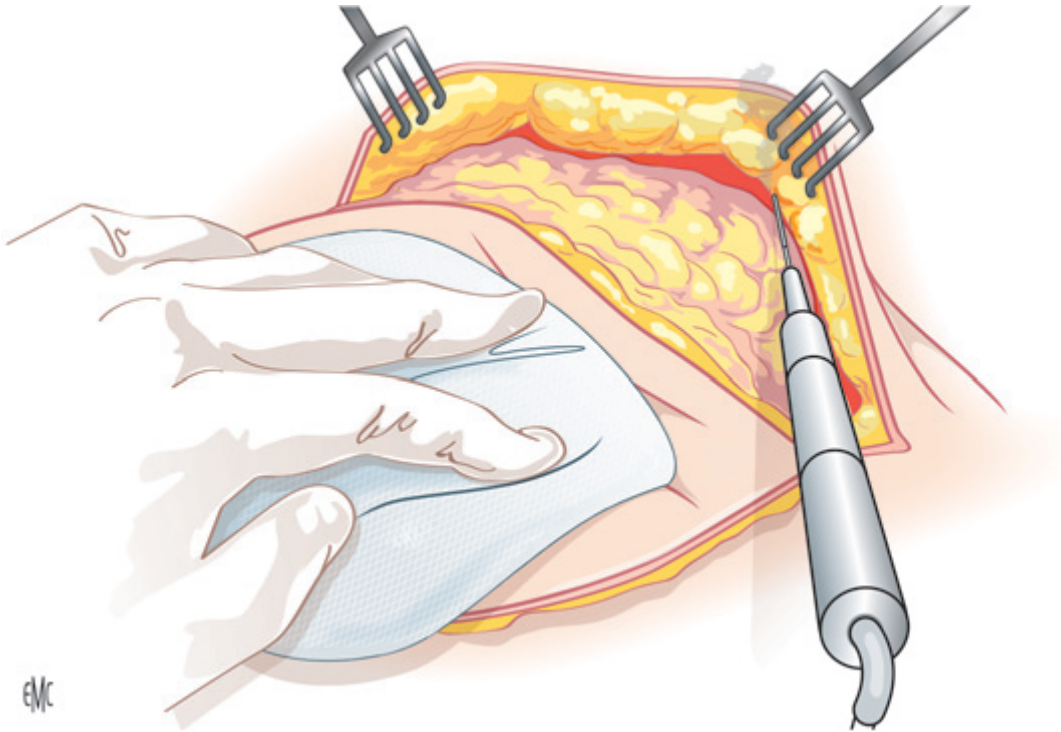


Figure 20: Mastectomie : décollement glandulaire sous-cutané. [167]

-Décollement glandulopectoral

Le décollement glandulopectoral débute au bord supérieur de la glande et progresse vers la région parasternale. Le fascia du muscle pectoral, qui est plutôt un périmysium, est préservé si possible. Les vaisseaux perforants sont coagulés de proche en proche.

Les branches mammaires internes sont coagulées pour détacher la glande dans sa portion interne. La glande est ensuite réclinée en dehors et le décollement se poursuit jusqu'au bord externe du grand pectoral et à l'ouverture de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire.

L'abord de l'aisselle peut ainsi permettre de réaliser un prélèvement du (des) GS ou un curage monobloc. S'il n'est pas prévu de réaliser un geste ganglionnaire, la glande est sectionnée en regard du bord externe du grand pectoral en prenant soin d'emporter le prolongement axillaire de la glande mais sans emporter le tissu sous-cutané de la paroi thoracique postérieure (Fig. 21). [167]

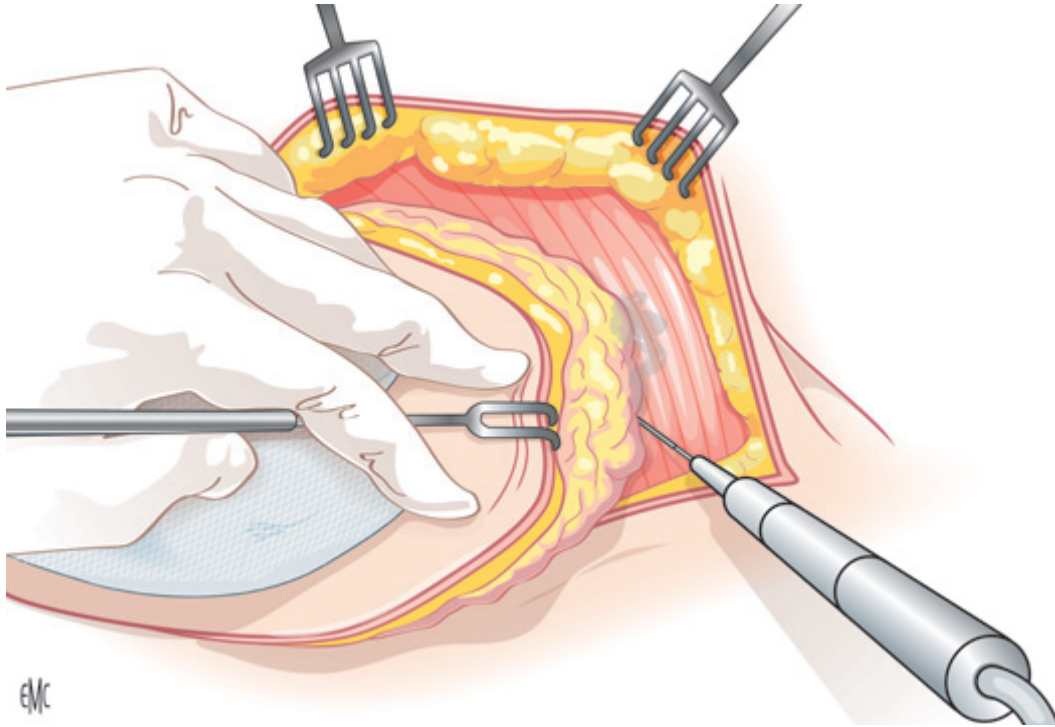


Figure 21: Mastectomie : décollement rétroglandulaire [167]

-Fermeture

L'hémostase est vérifiée, la fermeture se fait sur un drainage aspiratif. Pour limiter la tension, on peut réaliser un décollement cutané en haut jusqu'à la clavicule si nécessaire, en bas jusqu'à la crête iliaque si besoin (lambeau d'avancement abdominal). On réalise un plan sous-cutané par des points inversants résorbables, et la fermeture cutanée se fait généralement par un surjet intradermique (Fig. 22). [167]



Figure 22: Mastectomie totale : fermeture [167]



Figure 23: Mastectomie radicale avec curage axillaire en monobloc (Cas N: 49)

2. Mastectomie avec conservation de l'étui cutané :

La notion de mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC) ou skin-sparing mastectomy (SSM) a été introduite et développée au début des années 1990 par Toth et Lappert, Kroll et Marchi et Kroll et al. [168, 169,170] aux États-Unis et peut être considérée comme le fruit du travail conjoint de chirurgiens plasticiens et cancérologues.

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané emporte toute la glande mammaire (et notamment le prolongement axillaire), la plaque aréolomamelonnaire, la peau affleurant une tumeur superficielle et éventuellement les précédentes cicatrices ou sites de biopsies. [171]

Le principe est de pratiquer une exérèse la plus réduite possible de la peau entourant la glande mammaire. Il s'agira donc d'une exérèse de la glande mammaire et de la PAM, soit par une incision périaréolaire, soit accompagnée d'une exérèse cutanée modérée centrée autour de l'aréole (Figure 24). L'intérêt de cette technique est de préserver la structure anatomique de la surface cutanée, en particulier la forme conique du sein et le sillon sous-mammaire. La technique implique une dissection attentionnée ni trop proche de la peau, afin de ne pas fragiliser le réseau vasculaire et risquer une nécrose secondaire, ni laissant un trop gros excès de tissu, exposant ainsi au risque de récurrence locale précoce. [166]

Cette technique est principalement indiquée devant : les carcinomes galactophoriques in situ plurifocaux, les carcinomes micro-invasifs et les carcinomes de petite taille avec un contingent in situ périlésionnel ou à distance, les récurrences de traitement conservateur du sein, les mastectomies prophylactiques dans le cadre de mutations BRCA1 ou BRCA2 avérées ou de risque familial avéré. Certaines équipes étendent les indications à des tumeurs invasives de type T2 ou T3. [171]

Il ne semble pas exister de différence au niveau chirurgical et carcinologique entre cette technique et la mastectomie « classique », de nombreuses études ayant évalué que les taux de récurrences observés étaient similaires pour la mastectomie avec

conservation de l'étui cutané de celle de la mastectomie totale. Par contre, il semblerait que la survenue d'ischémie cutanée soit plus importante dans le cadre des mastectomies avec conservation de l'étui cutané [172].

En effet, les souffrances cutanées sont les complications les plus redoutées et les plus fréquentes de cette intervention. Lors des reconstructions prothétiques, elles peuvent conduire à la dépose prothétique, avec un éventuel parage cutané.

Le tabagisme constitue un facteur de risque majeur [173] : taux de nécrose dans les MCEC de 49 % chez les fumeuses contre 19 % chez les non fumeuses. Dans l'étude de Nava et al. [174], 75 % des déposes prothétiques ont été réalisées chez des patientes fumeuses. Pour Woerdeman et al. [175], l'obésité, le tabagisme et les seins volumineux seraient des facteurs prédisposants à une dépose prothétique. L'âge (supérieur à 43 ans) et l'inexpérience de l'opérateur favoriseraient l'apparition de complications modérées.

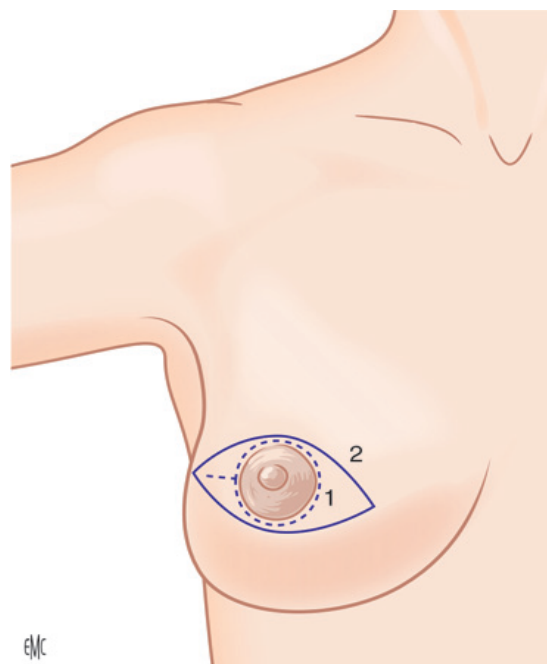


Figure 24: Tracés d'incision de mastectomie avec conservation de l'étui cutané. [167]

1. Incision périaréolaire ou en « raquette » ; 2. incision fusiforme.

3. Mastectomie avec conservation de la plaque aréole-mamelonnaire (PAM) :

La mastectomie avec conservation de la plaque aréole-mamelonnaire (PAM) ou Nipple Sparing Mastectomy (**NSM**) se définit par une exérèse en totalité du tissu glandulaire avec conservation de l'étui cutané et de la PAM. Elle est toujours associée à une reconstruction immédiate et va ainsi permettre de conserver au maximum l'apparence et l'intégrité du sein. La conservation de la PAM, dont les indications ne sont pas encore clairement codifiées, améliore considérablement l'acceptabilité de la mastectomie et la satisfaction des patientes.[176]

3.1. Indications et contre-indications :

La NSM est indiquée en cas de mastectomie prophylactique, ou dans le cas de cancer in situ et/ou infiltrant : tumeurs infiltrantes 2–3 cm, composante intra-canalair extensive arrivant à distance de la PAM, carcinome intra-canalair avec microcalcifications à distance de la PAM sur le bilan préopératoire, tumeurs difficilement accessibles à un traitement conservateur de bonne qualité, ou radiothérapie non réalisable.

Contre-indications de la NSM:

- liées à la patiente : obésité, diabète, tabagisme, antécédent de radiothérapie;
- liées à la tumeur : envahissement évident de la PAM (rétraction mamelonnaire, tumeur rétro-aréolaire, écoulement du mamelon), microcalcifications proches de la PAM, positivité de la PAM en examen extemporané ou à l'histologie définitive. [176]

3.2. Technique chirurgicale :

L'incision : Les incisions péri-aréolaires peuvent être utilisées avec ou sans extension latérale (radiaire, oméga) mais, en cas d'incision péri-aréolaire de plus du tiers de la circonférence de l'aréole, le risque de nécrose est élevé. Les incisions latérales radiaires facilitent la dissection de la glande et du ganglion sentinelle, avec un risque moindre de nécrose en préservant le complexe aréolo-mamelonnaire. Les incisions peuvent se situer à distance de la PAM, dans le sillon sous-mammaire (en externe ou au niveau médian) ou au niveau axillaire. [176]

Dissection de la glande : La technique de dissection des lambeaux cutanés est importante pour préserver la vascularisation et pratiquer l'exérèse de la totalité du tissu glandulaire. La dissection du muscle pectoral devra s'accompagner d'une préservation du fascia qui facilitera la reconstruction immédiate, sauf si la tumeur est située sur la face profonde. Chez les patientes présentant un important volume mammaire, la dissection est délicate et demande parfois d'associer une réduction de l'étui cutané. [176]

Dissection de la PAM : Elle constitue le principal challenge de la NSM. La dissection sera réalisée de préférence au bistouri froid ou aux ciseaux afin de préserver la vascularisation de la PAM en éversant le mamelon à l'aide de l'index pour parfaire l'excision du tissu et des canaux intra-mamelonnaires. Cette technique peut compromettre la viabilité de la PAM. L'alternative est de préserver du tissu sous-aréolaire qui améliore la vascularisation mais qui peut augmenter le risque de récurrence locale ou de développement d'un nouveau cancer. Jensen et al. et Palmieri et al. [177, 178] préconisent une dissection sous anesthésie locale quelques jours avant l'intervention pour stimuler la vascularisation de la PAM et effectuer des prélèvements du tissu rétro-aréolaire.

Reconstruction : réalisée avec un implant prothétique ou lambeau autologue.
Précautions pré- et per-opératoires à prendre sont : la réalisation d'une IRM

préopératoire, d'une biopsie extemporanée et le respect des recommandations techniques. Le risque de nécrose de la PAM est la principale complication des NSM. Le taux de nécrose varie de 1 à 30 % en fonction des études. Les facteurs qui diminuent ce risque sont d'ordre chirurgical : éviter les petites incisions (péri-aréolaires) ; en cas d'incision radiaire, placer le vertex aussi loin que possible de l'aréole ; utiliser le bistouri froid ou les ciseaux pour la dissection de la PAM (hémostase à la pince bipolaire si nécessaire) ; éviter les dissections au-delà du sillon sous-mammaire, trop externes ou trop internes. [176]

4. Mastectomie prophylactique :

Depuis son introduction dans la pratique chirurgicale, notamment par Leis [179] en 1971 aux Etats-Unis, la mastectomie prophylactique reste une intervention très controversée, proposée à des patientes considérées comme à haut risque.

Grâce à une meilleure compréhension de la génétique des cancers du sein, les méthodes de prévention du cancer du sein ont amené à une augmentation des indications de mastectomies prophylactiques, en particulier dans le cadre de susceptibilité familiale, ou de mutation génétique de type BRCA. On estime que 4 à 5% des cancers du sein sont héréditaires. On distingue le cas de la mastectomie en dehors de tout cancer du sein, de celle effectuée après un premier cancer d'un des deux seins. [180]

Les mutations BRCA1 et BRCA 2 exposent à des risques majeurs de cancer du sein et de l'ovaire qui peuvent atteindre 90 % en risque cumulé pour le cancer du sein. Les personnes présentant une mutation génétique ou une histoire familiale évocatrice de prédisposition génétique se voient proposer une stratégie de prise en charge spécifique basée sur la surveillance adaptée en milieu spécialisé et/ou sur la chirurgie prophylactique. Les recommandations concernant la prise en charge des patientes mutées ou à haut risque se multiplient et les programmes de surveillance sont en cours de généralisation. Il existe un impact important de l'annonce d'une prédisposition

génétique dans la vie d'une femme et de sa famille tant par son caractère anxiogène que par la réalisation du bilan, de la surveillance voire même de l'accessibilité aux structures de soins (IRM). La chirurgie prophylactique constitue un temps particulièrement fort du parcours médical de ces patientes et de leur entourage. Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique reste la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2 [163].

Le risque de cancer du sein controlatéral chez les patientes mutées est de 15 à 40% à 10 ans contre 3 à 10 % chez les patientes de la population générale. La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Cependant, Il faut bien avoir conscience que la mastectomie prophylactique controlatérale n'a pas d'impact significatif sur les chances de survie [181].

1.3. Chirurgie axillaire :

Le traitement chirurgical comprend d'une part l'exérèse de la tumeur et d'autre part l'ablation des ganglions du creux axillaire. En effet, le statut ganglionnaire axillaire est le facteur pronostic le plus important des patientes atteintes d'un cancer du sein. Le curage axillaire (CA) est la méthode de référence afin de connaître le statut ganglionnaire des patientes présentant un cancer du sein. Cependant, sa morbidité n'est pas négligeable (lymphœdème dans 10 % à 30 % des cas, difficultés à la mobilisation du bras dans 10 % à 20 % des cas et douleurs du bras ou du creux axillaire dans 10 % à 20 % des cas également) et environ 70% des patientes ayant un cancer du sein de moins de 20 mm n'ont pas d'envahissement métastatique axillaire. C'est dans ce contexte que s'est développé le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein. Cette méthode s'est révélée très performante pour connaître le statut ganglionnaire avec une morbidité très inférieure au CA [182].

a) Curage ganglionnaire axillaire

Le curage axillaire consiste à prélever les ganglions situés sous la veine axillaire, entre le bord du muscle grand dorsal et la paroi thoracique que longe le nerf du grand dentelé, en respectant les principaux éléments anatomiques que sont les nerfs perforants intercostaux, les nerfs du dentelé antérieur et du grand dorsal, les pédicules artérioveineux thoracique latéral et scapulaire inférieur. Dans l'objectif de limiter les séquelles, le curage axillaire standard ne concerne plus que les étages 1 et 2 de Berg, c'est-à-dire les ganglions occupant le creux axillaire sous le niveau du bord inférieur de la veine axillaire, respectivement en dehors du bord externe du petit pectoral pour l'étage 1 et en arrière de ce dernier pour l'étage 2. Les critères de qualité chirurgicale du curage axillaire peuvent se résumer au nombre de ganglions prélevés : au-delà de dix ganglions.

Le curage axillaire entraîne une morbidité à court terme caractérisée essentiellement par des lymphocèles et des douleurs. La morbidité à long terme est caractérisée par une limitation des mouvements de l'épaule, une sensation de bras lourd et de moindre force, des douleurs et un lymphoedème du membre supérieur. [145]

1. Technique chirurgicale

-Incision :

En cas de mastectomie totale, l'incision permet de pratiquer le curage aisément. En cas de tumorectomie, une incision complémentaire doit être effectuée, sauf si l'incision de tumorectomie peut se prolonger dans le creux axillaire. L'incision du curage est longue de 5 à 6 cm. Elle est soit horizontale (c'est-à-dire transversale) à deux travers de doigt de l'apex axillaire, dans l'axe des plis, allant du bord externe du muscle grand pectoral jusqu'au bord externe du grand dorsal, soit verticale, en arrière

du bord externe du grand pectoral et parallèle à lui. L'incision verticale ne doit pas remonter jusqu'à l'apex axillaire pour ne pas entraîner de rétraction. [167]

-Ouverture de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire et abord de la veine axillaire :

Après l'incision, on effectue un décollement sous-cutané dans toutes les directions. Il faut ensuite ouvrir le feuillet antérieur de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire. Cette ouverture se fait au bistouri électrique, le long des muscles grand et petit pectoral en remontant vers l'apex puis en redescendant le long du bord antérieur du muscle grand dorsal, réalisant ainsi un U inversé qui permet de récliner l'aponévrose en capot. Cette incision permet de découvrir au sommet de l'aisselle le bord inférieur de la veine axillaire (Fig. 25). [167]

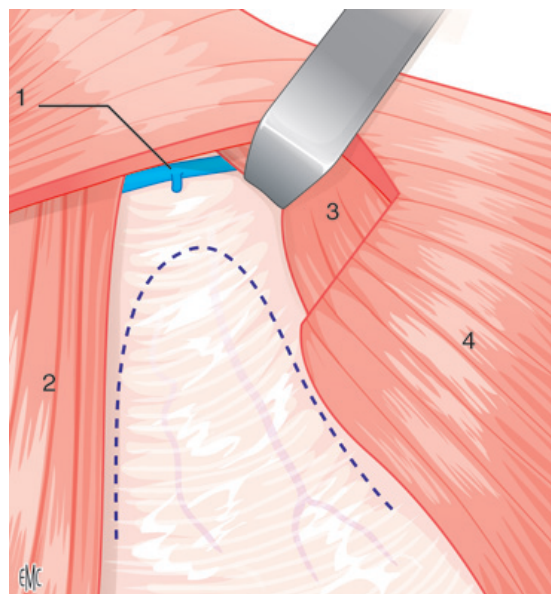


Figure 25: Curage axillaire : ouverture de l'aponévrose clavi-pectoroaxillaire selon un « U inversé ». [167]

1. Veine axillaire ; 2. muscle grand dorsal ; 3. muscle petit dorsal ; 4. muscle grand pectoral.

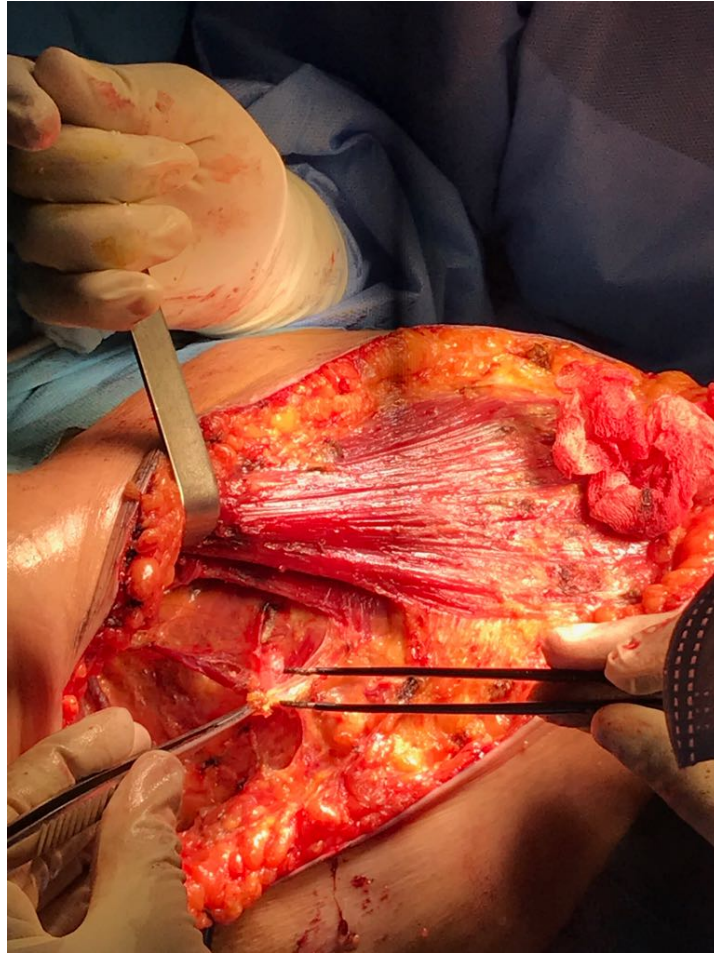


Figure 26: curage axillaire (Cas N : 49)

-Abord du nerf du dentelé

L'aisselle est maintenant ouverte et le curage peut être maintenu en traction par une pince en cœur pour faciliter la dissection. L'aide récline les muscles pectoraux à l'aide d'un écarteur de Farabeuf ou Hartmann. Le curage est séparé de la paroi thoracique en interne en le décollant du muscle dentelé pour apercevoir en profondeur le nerf du grand dentelé, qui constitue la limite interne et postérieure du curage. Le nerf est séparé du curage, puis il doit être plaqué le long de la paroi sur toute la hauteur du curage, en particulier vers le sommet de l'aisselle, sans léser le deuxième nerf perforant intercostal qui s'anastomose plus haut avec le nerf accessoire du brachial cutané interne. [167]

-Abord du pédicule vasculo-nerveux du grand dorsal

On se reporte ensuite en dehors pour prendre contact avec le bord antérieur du muscle grand dorsal. Le curage est alors libéré du bord antérieur du muscle grand dorsal et récliné en interne, ce qui permet de découvrir le pédicule vasculonerveux du grand dorsal (ou pédicule scapulaire inférieur) qui peut alors être suivi jusqu'en haut, jusqu'à la veine axillaire. Le bord inférieur de la veine axillaire est disséqué. La veine mammaire externe s'y jette. Elle est liée en cas de mastectomie mais peut être conservée en cas de tumorectomie. Elle n'est liée qu'après avoir repéré le pédicule du grand dorsal, situé un peu plus en interne et en arrière. [167]

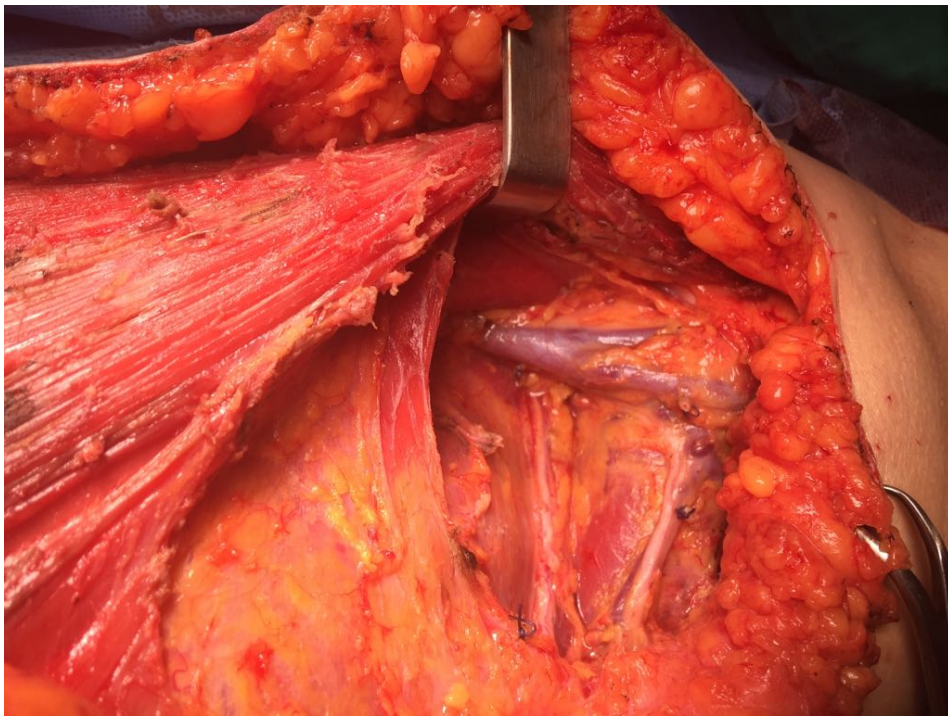


Figure 27: curage axillaire (veine axillaire) (Cas N : 49)

-Section de la lame axillaire

Tous les éléments sont alors repérés et disséqués. Après avoir bien individualisé le nerf du dentelé en dedans et le pédicule du dorsal en dehors, l'opérateur peut tracter entre son index et son majeur une lame internerveuse qui constitue le curage axillaire. Cette lame cellulograissee doit être liée et sectionnée sous la veine axillaire. Pour ce faire, une pince de Kelly est placée au sommet de cette lame, perpendiculaire à la veine axillaire et jusqu'au muscle sous-scapulaire. Avant de sectionner la lame, il faut bien vérifier que les éléments vasculonerveux sont exclus de cette prise. Cette section peut se faire en plusieurs prises. La lame graisseuse axillaire est ainsi détachée en haut et en dedans en prenant soin de ne pas léser l'anse des pectoraux qui courent le long de la paroi thoracique. La lame est alors tractée par une pince en cœur pour être détachée en dehors et en bas. Elle peut être sectionnée transversalement de part et d'autre du deuxième nerf perforant intercostal pour le préserver. Le pédicule scapulaire inférieur est suivi au dissecteur jusqu'à sa division en trois branches et jusqu'au point d'entrée de l'artère scapulaire inférieure dans le muscle dorsal qui constitue la limite inférieure du curage. Les attaches externes du curage, au niveau du sommet de l'aisselle, et les attaches inférieures, au niveau du prolongement axillaire de la glande mammaire, sont ensuite sectionnées après ligature ou coagulation. Cette dernière partie peut se faire en tout début d'intervention pour faciliter la mobilisation de la lame ganglionnaire axillaire. [167]

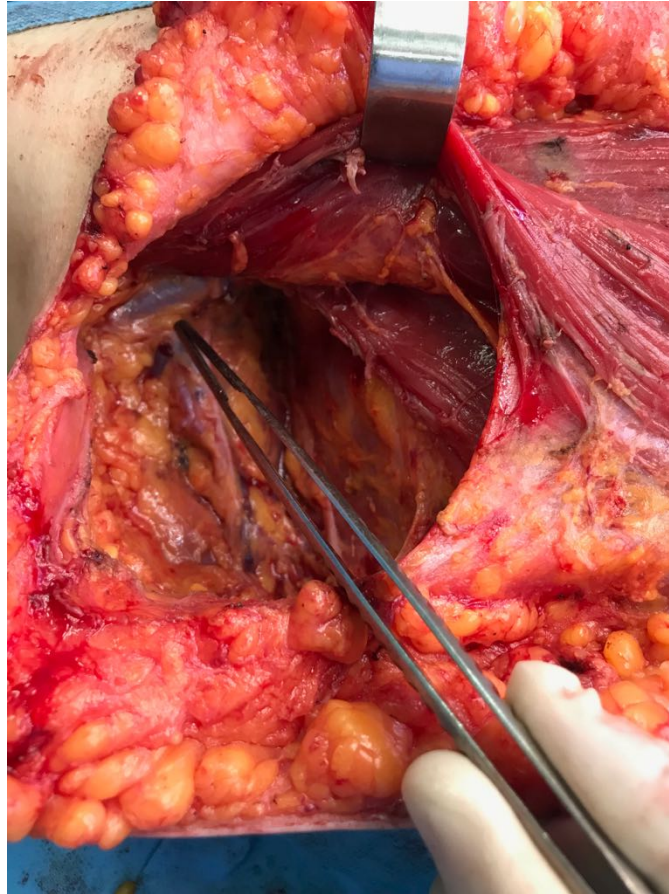


Figure 28: Curage axillaire sous veineux, muscle pectoral récliné. (Cas N : 49)

-Fermeture

En fin d'intervention, sont visibles : le bord inférieur de la veine axillaire, le nerf du dentelé, le pédicule scapulaire inférieur (ou grand dorsal) et les rameaux des perforants intercostaux s'ils ont pu être respectés (Fig. 29).

L'hémostase doit être soigneuse, en particulier au niveau du prolongement axillaire de la glande, au niveau du sommet et de l'anse des pectoraux si elle a été lésée. Le curage se termine par la palpation de la loge interpectoriale de Rotter et du niveau III de Berg au-dessus de la veine axillaire. Tout ganglion suspect doit être prélevé. La loge est habituellement drainée par un drain aspiratif extériorisé au bas de l'aisselle. Le capitonnage musculaire n'est pas obligatoire, il consiste à adosser les

muscles grand dentelé, grand pectoral et grand dorsal. Il réduit le risque de lymphocèle mais augmente les rétractions. La fermeture superficielle se fait en un ou deux plans. [167]

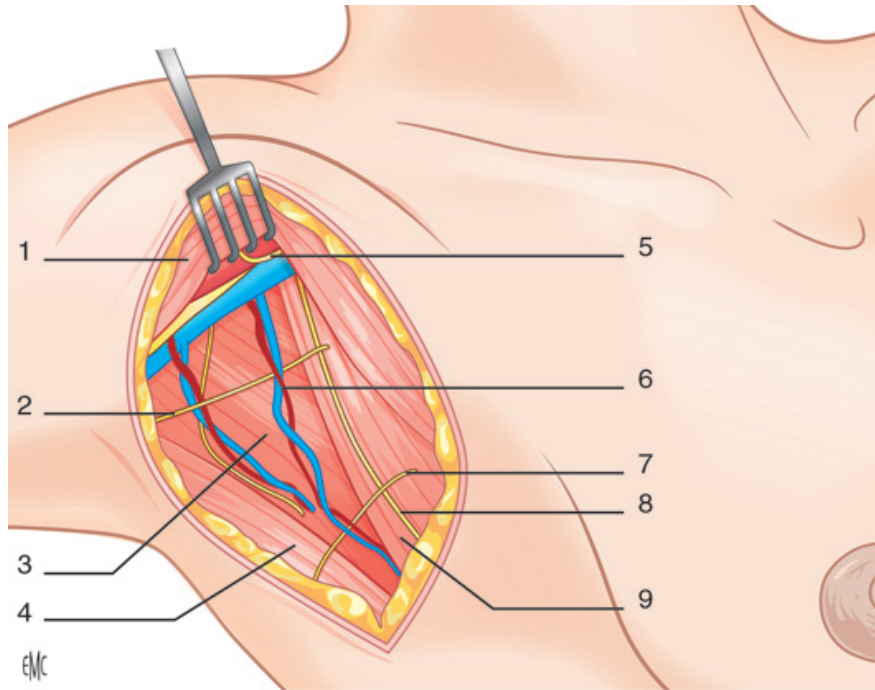


Figure 29: Limites du curage axillaire et éléments à respecter [167]

1. Muscle grand pectoral ; 2. deuxième nerf perforant intercostal ; 3. muscle sousscapulaire; 4. muscle grand dorsal ; 5. anse des pectoraux ; 6. Vaisseaux mammaires externes ; 7. troisième perforant

2. Complications du curage axillaire

2.1. Complications peropératoires

2.1.1. Lésions nerveuses

Lors de l'abord d'un curage axillaire, une lésion nerveuse du nerf thoracique long ou du nerf thoracodorsal (section complète ou partielle du nerf) est possible, bien que très rare. En revanche, la lésion des nerfs intercostobrachiaux est très fréquente.

Les lésions nerveuses sont à l'origine d'hypersensibilité et d'hyperalgie associées à des douleurs chroniques neuropathiques. [183]

2.1.2. Lésions vasculaires

Le creux axillaire comprend des éléments vasculaires qui peuvent être lésés lors de la réalisation d'un curage.

En cas de lésion de l'artère ou de la veine axillaire, il est impératif qu'un chirurgien vasculaire soit présent pour la réparation, qui sera réalisée à l'aide d'un monofil de prolène 6/0, après avoir éventuellement été clampée à l'aide d'un clamp vasculaire courbe.

Le pédicule vasculaire du grand dorsal se projetant au niveau du premier étage de Berg peut être traumatisé lors de la chirurgie.

Le traumatisme de ce pédicule peut être dû à des difficultés locales ou à l'expérience du chirurgien. Tout traumatisme ayant pu provoquer une sténose ou une section du pédicule vasculaire doit être mentionné dans le compte-rendu opératoire, puisqu'il contre-indiquera la réalisation d'une reconstruction mammaire par lambeau de muscle grand dorsal ultérieure, à cause du risque de nécrose du lambeau. [183]

2.2. Complications précoces

2.2.1. Lymphocèle

La lymphocèle, également désignée sous les termes de lymphorrhée ou sérome, est l'une des complications postopératoires immédiates les plus fréquentes après un curage axillaire. Il s'agit d'un écoulement sérolymphatique de diagnostic principalement clinique et dont l'évaluation est très hétérogène (volume de drainage, durée de drainage, nombre d'aspirations et leur volume). La fréquence d'apparition des lymphocèles est également variable en fonction des études, de 0 à 80 %. Pour certains auteurs, elle se définit par le recours à des ponctions évacuatrices itératives, pour d'autres par un volume minimum de liquide aspiré variant de 20 à 50 ml.

2.2.2. Thrombose de la veine axillaire

Des cas de thrombose de la veine axillaire ont également été décrits et il faut savoir y penser. Une technique chirurgicale méticuleuse et une dissection prudente sont nécessaires pour prévenir ce type de complication. [183]

2.3. Complications tardives

2.3.1. Lymphoedème

Le lymphoedème survenant après un curage axillaire est dû à un dysfonctionnement du système lymphatique responsable d'une stase de la lymphe qui engendre une augmentation de volume du membre atteint. La fréquence de survenue d'un lymphoedème après un curage axillaire est d'environ 15 à 20 %. La probabilité de disparition spontanée du lymphoedème est faible.

2.3.2. Troubles du membre supérieur

Des complications communes du curage axillaire sont les troubles du membre supérieur à type de fragilité, de limitation des mouvements, de brides, de raideur, et de réduction de la force de préhension. Ces complications affectent de façon significative la qualité de vie des patientes. La raideur de l'épaule est une complication particulièrement importante qui peut être évitée par la physiothérapie. Les patientes sont encouragées à commencer une thérapie physique 48 heures après l'intervention. [183]

b) Le ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle (GAS) s'est imposée progressivement au début des années 2000, en remplacement du curage axillaire systématique pour les patientes ayant une tumeur infiltrante du sein unifocale, inférieure à 2 cm, sans adénopathie axillaire suspecte à l'examen clinique, et sans traitement néoadjuvant (T1N0).

Rodier et al. ont publié la première série française multicentrique [184]. La technique a été décrite et recommandée en remplacement du curage axillaire systématique en 2005 dans les recommandations américaines de l'ASCO [185] et dans les recommandations françaises de Saint-Paul-de-Vence [186].

L'essai [187] démontrant la non-infériorité de la technique du GAS par rapport au curage axillaire en termes de survie n'a été publié qu'en 2010. [188]

1. Principes :

La technique du ganglion sentinelle repose sur le principe d'une progression ordonnée de l'invasion lymphatique ganglionnaire qui suit l'ordre de drainage à partir du site tumoral, permettant de prédire l'absence d'atteinte ganglionnaire si le premier relais est indemne [189, 190, 191].

1.1. Méthodes de détection et d'exérèse du(des) ganglion(s) sentinelle(s) axillaire(s)

1.2. Méthode colorimétrique

Le colorant lymphotrope (1 à 2 mL de bleu patenté V pur, parfois moins) est injecté en péri-aréolaire, le plus souvent, ou en péri-tumoral ou dans le quadrant concerné en début d'intervention selon les auteurs (fig. 30 a).

Un délai de 10 minutes est nécessaire avant l'incision cutanée au niveau du creux axillaire sur 15 à 20 mm.

La recherche du ganglion sentinelle est visuelle après ouverture de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire. On prendra garde de ne pas sectionner le lymphatique coloré. On recherche minutieusement à la partie basse de l'aisselle un vaisseau lymphatique bleuté. Dès qu'il est repéré, il peut être suivi à l'aide d'un dissecteur jusqu'au premier ganglion bleu. Celui-ci (ceux-ci) est (sont) prélevé(s) électivement. Un ou plusieurs ganglions (deux en moyenne) peuvent être bleus (fig. 30 b). La position de ces ganglions est souvent la même, très proche de la veine thoracique latérale.

L'intervention se termine par une exploration digitale de l'aisselle à la recherche d'un ganglion macroscopiquement suspect qui sera alors prélevé.

La fermeture cutanée se fait sans drainage avec, éventuellement, fermeture de l'aponévrose ouverte par deux points de fil résorbable.

La non-détection du ganglion sentinelle coloré peut relever d'une faute technique, de conditions défavorables (obésité, sein volumineux), d'un drainage extra-axillaire de la tumeur ou d'un envahissement massif du ganglion, qui réalise alors un obstacle à la diffusion du colorant. En cas de non-mise en évidence du ganglion sentinelle, un curage axillaire traditionnel devra être pratiqué.

Le principal avantage de cette méthode est sa simplicité et son faible coût, mais elle nécessite de l'expérience de la part de l'opérateur et ne permet pas de retrouver des ganglions sentinelles extra-axillaires. Une coloration cutanée résiduelle est parfois observée et de rares accidents allergiques ont été décrits. **[192]**

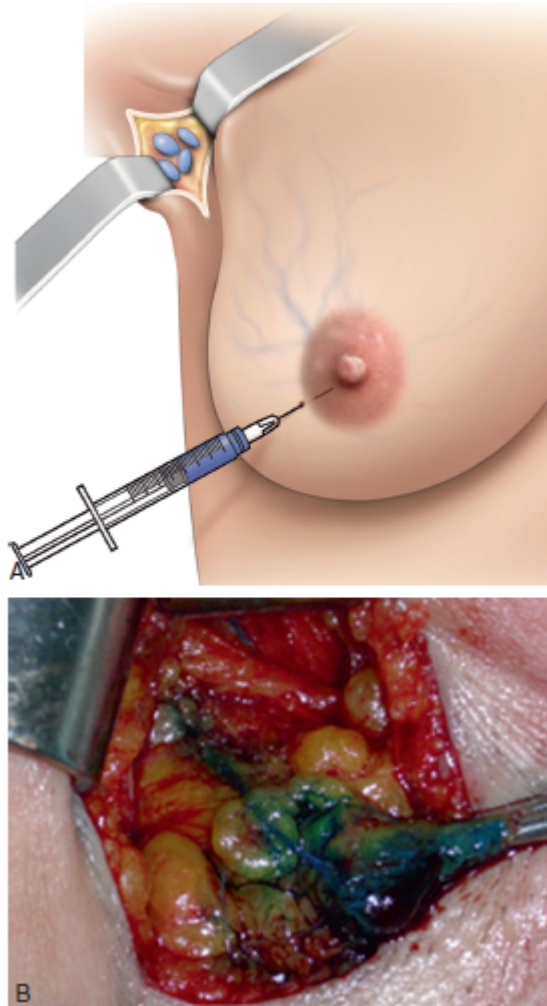


Figure 30: Technique du ganglion sentinelle par méthode colorimétrique [192]

(A) L'injection du bleu patenté V en péri-aréolaire ou en péri-tumorale permet de visualiser, après 10 minutes d'attente, les ganglions sentinelles bleutés (B).

1.3. Méthode isotopique

Le colloïde marqué (sulfure de rhénium marqué au technétium 99) est injecté en péri-aréolaire supéro-externe, généralement la veille ou le matin de l'intervention.

Une scintigraphie avec clichés de face et de profil permet de localiser une cartographie des ganglions sentinelles, d'en connaître le nombre et la localisation. Elle n'est pas réalisée de manière systématique.

En préopératoire, à l'aide d'une sonde gamma, on localise au travers de la peau les zones de radioactivité correspondant au ganglion sentinelle (« point chaud »). La sonde ne doit pas être orientée vers le site d'injection du radioisotope afin d'éviter tout parasitage. Le(ou les) ganglion(s) radioactif(s) ou « chaud(s) » est (sont) disséqués(s). Un contrôle de la radioactivité du ganglion sera effectué *ex vivo*. La sonde gamma permet ensuite de contrôler l'absence de radioactivité résiduelle en fin d'intervention et de mesurer le bruit de fond.

L'avantage de cette méthode est de permettre une détection des ganglions extra-axillaires, de localiser le ganglion sentinelle en percutané avant l'intervention et de vérifier l'absence de radioactivité résiduelle en fin d'intervention.

En revanche, la méthode est coûteuse et plus difficile à mettre en place car elle nécessite le recours au service de médecine nucléaire. [192]

1.4. Méthode combinée

Elle associe les deux méthodes détaillées précédemment. La recherche du ganglion sentinelle est guidée par le site de radioactivité et le canal lymphatique bleuté. Une fois le ganglion identifié, on vérifie sa radioactivité *ex vivo*. Tous les ganglions colorés et chauds sont prélevés mais aussi ceux qui sont uniquement chauds ou uniquement colorés. Cette méthode permet une augmentation des taux de détection et une diminution du taux de faux négatifs ; elle présente cependant les inconvénients des deux méthodes. [192]

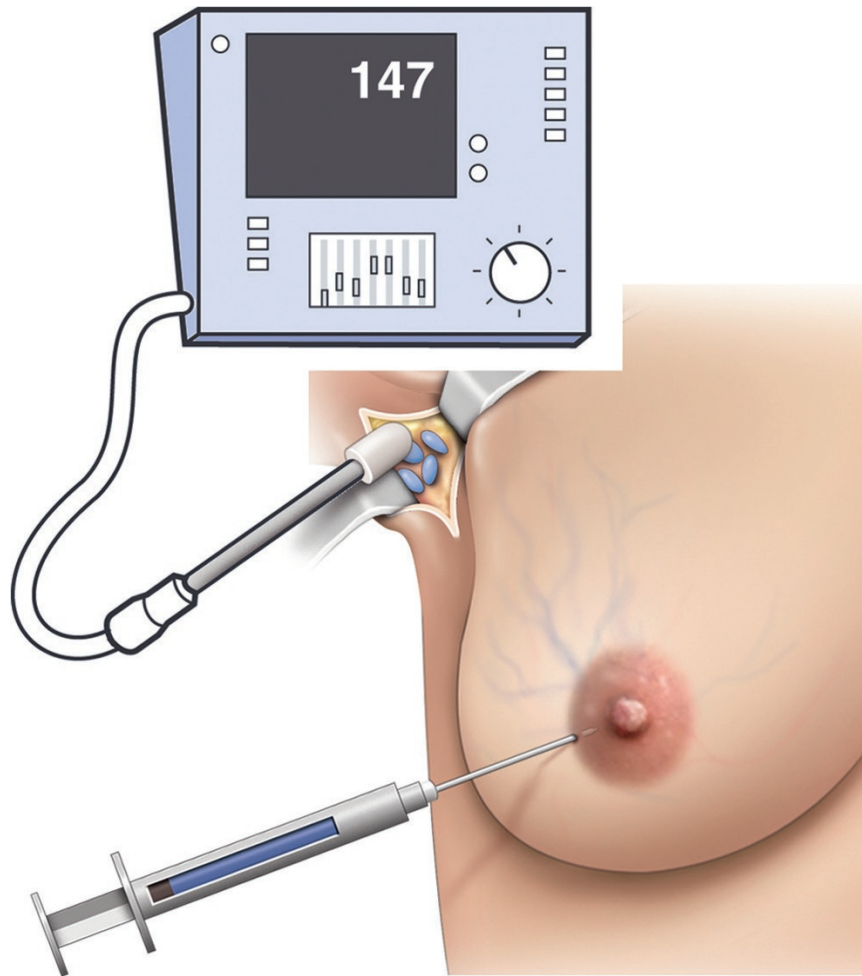


Figure 31 : Technique du ganglion sentinelle par la méthode combinée avec injection d'isotope.
[192]

Les ganglions sentinelles seront bleus et « chauds » (certains uniquement bleus ou uniquement « chauds »)

1.5.Examen extemporané anatomopathologique des ganglions sentinelles

Certains l'effectuent de façon systématique : en cas de positivité, on complètera par un curage axillaire afin d'éviter une nouvelle intervention à distance. D'autres opérateurs préfèrent attendre le résultat définitif et ré-intervenir si nécessaire. Dans tous les cas, la patiente doit être prévenue de ce risque. [192]

1.6. Méthodes d'avenir

- OSNA® : Cette technique de biologie moléculaire correspond à la recherche de protéines particulières (CK19) dans la totalité des ganglions sentinelles qui sont broyés puis analysés. L'expression de la protéine CK19 dans les ganglions axillaires témoigne de la présence de cellules métastatiques du cancer du sein. A la différence de l'analyse anatomopathologique, dont les résultats dépendent de l'échantillonnage du ganglion, la technique OSNA (*one step nuclear acid analysis*) est automatisée et standardisée. Elle est réalisable en extemporané avec un résultat en 30 à 50 minutes selon le nombre de ganglions étudiés.

La technique OSNA semble en première analyse coûteuse par rapport à l'analyse anatomopathologique classique, car elle fait intervenir un automate de biologie moléculaire et un temps de manipulateur. Mais, en contrepartie, cette technique fait économiser les ré-interventions pour curage axillaire complémentaire, l'information sur l'indication du curage étant connue en extemporané [193].

- Autres marqueurs : d'autres marqueurs sont en cours d'évaluation, voire utilisés de façon routinière par certaines équipes dans le monde. Certains métaux permettent une détection visuelle mais aussi à l'aide d'un compteur spécifique, vert d'indocyanine,...

Pour l'instant, ces méthodes plus coûteuses ne sont pas prises en charge et leur coût limite leur utilisation. Elles vont prendre de plus en plus de place dans les indications opératoires à l'avenir et vont remplacer les méthodes combinées par un seul produit. [192]

2. Statut ganglionnaire :

En plus du prélèvement ganglionnaire guidé (bleu, technétium), le concept de ganglion sentinelle comporte une ultrastadification ganglionnaire anatomopathologique (sections sériées, immunohistochimie) avec les définitions de :

macrométastase en cas de métastase de taille supérieure à 2 mm (pN1), micrométastase en cas de métastase de taille supérieure à 0,2 mm et inférieure ou égale à 2 mm (pN1mic) et cellules tumorales isolées en cas d'envahissement de taille inférieure ou égale à 0,2 mm (pN0i+). [194, 195].

3. Indications actuelles de la technique de détection du ganglion axillaire sentinelle :

En cas de cancer infiltrant du sein, il est toujours recommandé de commencer l'évaluation axillaire par une échographie avec cytoponction ou biopsie des ganglions suspects, afin d'éviter l'étape du GAS aux patientes présentant des ganglions métastatiques. [188]

-Carcinome infiltrant, situation chirurgie première

Actuellement, la technique du ganglion sentinelle (GAS) est recommandée en France pour les carcinomes infiltrants :

- en situation adjuvante ;
- chez les patientes sans envahissement axillaire cliniquement suspect ;
- en cas de carcinome infiltrant de moins de 5 cm (T1-2) ;
- en cas de tumeur en place ou préalablement réséquée ;
- dans les cas de tumeurs unifocales ou multiples;
- dans les cas de tumeurs non inflammatoires.

-Carcinome infiltrant, en situation de chimiothérapie néoadjuvante

La question de la détection du GAS peut schématiquement être découpée en deux scénarios:

- avant chimiothérapie néoadjuvante (CNA) : la technique du GAS avant CNA s'apparente à la question de la technique du GAS en cas de tumeur volumineuse.

Schématiquement, cette pratique présente l'intérêt d'une connaissance du statut axillaire avant tout traitement pour une éventuelle adaptation des champs d'irradiation, et présente l'inconvénient de proposer un curage axillaire aux patientes dont le GAS était métastatique avant tout traitement mais négativé par la chimiothérapie néoadjuvante;

- après chimiothérapie néoadjuvante (CNA): la technique du GAS après chimiothérapie néoadjuvante dépend de l'atteinte axillaire avant tout traitement et de la réponse à la CNA. Deux importants essais prospectifs randomisés récents ont évalué les résultats de la détection du GAS après CNA, chez des patientes présentant initialement un envahissement ganglionnaire axillaire, en incluant un total de 1 241 patientes. Soit l'évaluation axillaire préthérapeutique met en évidence des ganglions métastatiques et la technique du GAS est contre-indiquée à cause de l'important taux de faux négatifs, de plus de 20 % si l'on prélève moins de trois GAS ; soit l'évaluation axillaire préthérapeutique ne met pas en évidence de ganglion métastatique, patientes N0, et la technique du GAS est une option au curage axillaire, à la condition d'une détection combinée emportant au moins deux GAS. [188]

-En cas de récurrence mammaire

S'il n'y a pas eu d'exploration chirurgicale axillaire lors de la tumeur primitive (carcinome in situ), il est possible de proposer une détection du GAS si la récurrence est sous une forme infiltrante. En revanche, en cas de récurrence infiltrante d'un cancer infiltrant traité initialement par chirurgie mammaire et axillaire, il n'y a pas d'indication validée à réaliser la technique du GAS. [188]

-En cas de carcinome canalaire in situ

La technique du GAS est proposée en cas de tumeur in situ étendue avec indication de mastectomie. [188]

4. Indications actuelles du curage axillaire complémentaire en cas de ganglion axillaire sentinelle métastatique

L'indication d'un curage axillaire complémentaire en cas de GAS détecté et métastatique n'est plus systématique mais dépend de plusieurs paramètres dont la taille de la métastase ganglionnaire : macrométastase, micrométastase, cellules isolées. Les indications de curage axillaire complémentaire dépendent du risque d'envahissement ganglionnaire des ganglions non-sentinelles et de l'impact sur le risque de récurrence axillaire, récurrence métastatique, et sur la survie globale.

Des nomogrammes permettant de mesurer la probabilité de ganglions non-sentinelles métastatiques ont été publiés. Ces outils sont à utiliser en consultation ou en réunion de concertation pluridisciplinaire, comme aide à l'indication d'un curage axillaire complémentaire.

Deux essais prospectifs randomisés ont été ouverts pour répondre à l'impact de l'abstention de curage axillaire complémentaire en cas de GAS micro- ou macrométastatique. L'essai américain ACOSOG Z011 a inclus 420 patientes avec GAS macrométastatiques et 301 patientes avec GAS micrométastatiques. L'essai italien n'a inclus que des patientes avec GAS micrométastatiques ($n = 931$). Ces deux essais indiquent une tendance : le curage axillaire complémentaire en cas de GAS macro- ou micrométastatiques ne semble pas modifier la survie globale ou sans récurrence. Mais du fait des insuffisances méthodologiques, chaque conclusion tirée de ces deux essais majeurs est sujette à caution et à critique. Il est donc important de discuter systématiquement les options de renoncement au recours du curage axillaire complémentaire en RCP en cas de GAS métastatique.

On distingue deux situations :

- en cas de GAS présentant au moins une macrométastase, l'indication de curage axillaire complémentaire dépend du type de traitement de la lésion mammaire. En cas

de mastectomie, il est indiqué de réaliser un curage axillaire complémentaire. En cas de traitement conservateur, dans la limite des critères d'inclusion de l'essai américain ACOSOG Z011, à savoir : moins de trois GAS atteints (ce qui suppose qu'il y ait au moins trois GAS identifiés pour apporter cette information), une indication de radiothérapie du sein et l'indication d'un traitement adjuvant, là un curage axillaire complémentaire peut être évité après validation en RCP.

- en cas de GAS micrométastatique, voire de cellules isolées, l'indication d'un curage axillaire complémentaire est controversée. Une importante cohorte prospective multicentrique a montré qu'en cas de GAS micrométastatique, le risque de ganglion non-sentinelle macrométastatique était de l'ordre de 14 %. Il faut noter que lors des dernières recommandations de Saint-Paul-de- Vence 2015, les experts européens ont voté à 64 % l'absence d'indication de curage complémentaire dans cette situation en cas de mastectomie. [188]

Un essai national (SERC) est en cours pour continuer d'explorer ces deux situations.

1.4. Reconstruction mammaire

Une fois la mastectomie réalisée, la reconstruction mammaire est une technique chirurgicale qui consiste à recréer un sein aussi proche que possible du sein controlatéral. Cette approche est valable aussi bien pour une reconstruction mammaire immédiate que différée. L'enveloppe cutanée, la forme, le volume, la consistance du sein et la projection doivent se rapprocher du sein restant de façon harmonieuse et symétrique. Dans un second temps, le chirurgien reconstruira la plaque aréolo-mamelonnaire et réalisera souvent une plastie du sein controlatéral pour obtenir la symétrie finale et une éventuelle retouche du sein reconstruit.

Il y a deux grands procédés chirurgicaux dans la reconstruction : celui qui utilise une prothèse mammaire et celui qui utilise les propres tissus de la patiente

(reconstructions autologues). Le choix dépend de la quantité et de la qualité des tissus locaux, du désir de restaurer la meilleure symétrie mammaire possible, des antécédents de radiothérapie, et des contraintes engendrées par le site de prélèvement. Le chirurgien et la patiente discuteront du meilleur choix possible en fonction de ces critères. [196]

Techniques de reconstructions les plus couramment utilisées : Différentes techniques de reconstruction existent et doivent être discutées avec la patiente. Le choix final devra tenir compte des désirs de la patiente, mais également de son statut local, de sa morphologie et de ses antécédents. [162]

a) Prothèses mammaires

La reconstruction mammaire par prothèse est la technique la plus fréquemment utilisée en reconstruction. Introduite en 1963 par Cronin, la prothèse en silicone était alors indiquée uniquement pour l'augmentation mammaire. Ce n'est qu'en 1978 que la technique de mise en place de l'implant dans une loge disséquée sous le muscle pectoral a permis son utilisation dans la reconstruction mammaire (Figure 32. 1) [197]. La reconstruction par implant a l'avantage de ne provoquer aucune cicatrice supplémentaire et de se réaliser en 1 à 2 heures après la mastectomie. Cependant, le risque de complications liées au corps étranger, tels qu'une infection, une rupture de l'implant ou le développement d'une capsulite douloureuse et déformante, motive une reprise chirurgicale à court ou à long terme dans 30 à 40 % des cas. Ce risque est encore beaucoup plus élevé en présence de tissu irradié. [198]

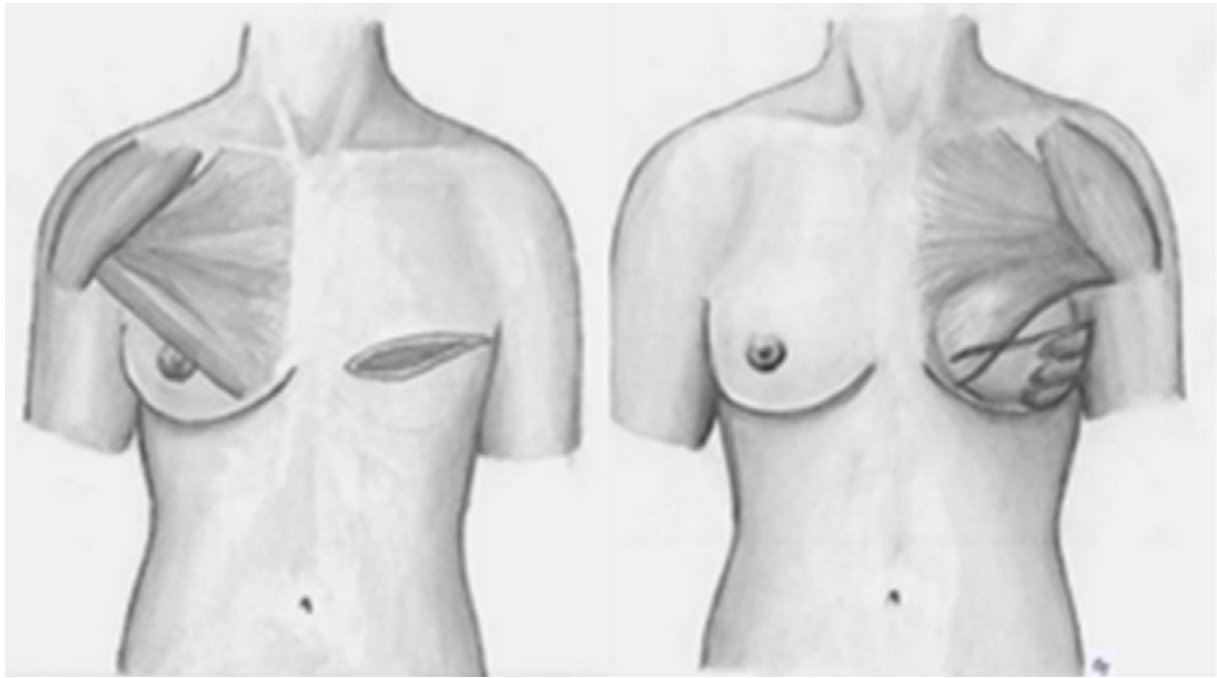


Figure 32 – 1: Reconstruction mammaire par prothèse placée sous le muscle grand pectoral. [162]

b) Reconstruction par lambeau

Le principe de la reconstruction par lambeau est d'amener au niveau thoracique du tissu de bonne qualité prélevé sur la patiente elle-même. Cette technique est ainsi privilégiée lorsque le statut local n'est pas favorable à la mise en place d'une prothèse ou que la patiente souhaite éviter l'implantation d'un corps étranger. Cette approche, permettant un remodelage plus personnalisé du sein reconstruit que les prothèses, offre la possibilité d'une reconstruction plus harmonieuse et symétrique. En outre, une fois la reconstruction achevée, le risque de réintervention à distance est pratiquement nul. Cependant, cette intervention implique des cicatrices supplémentaires indispensables pour le prélèvement du lambeau, un temps opératoire plus long et un savoir-faire chirurgical particulier. Plusieurs types de lambeaux existent ; les principaux sont décrits ci-après. [162]

1. Lambeau musculocutané du grand dorsal :

Décrit en 1906 par Tansini, ce lambeau fût oublié pendant 70 ans avant d'être réintroduit par Olivari en 1976 pour la reconstruction mammaire. La technique consiste à prélever le muscle du grand dorsal avec une palette cutanée et, dans certains cas, la graisse sous-cutanée en regard du muscle. Lorsque le volume du sein reconstruit n'est pas suffisant, une prothèse mammaire peut être insérée sous le lambeau. L'avantage majeur de cette technique est d'amener du tissu vascularisé de voisinage, donc de manière sûre et relativement rapide (3 à 4 h de temps opératoire) évitant la microchirurgie (Figure 32.2). Les désavantages sont une différence de coloration et de texture du lambeau, la peau du dos étant plus épaisse et plus jaune que la peau thoracique, et une cicatrice supplémentaire dans le dos. [162]

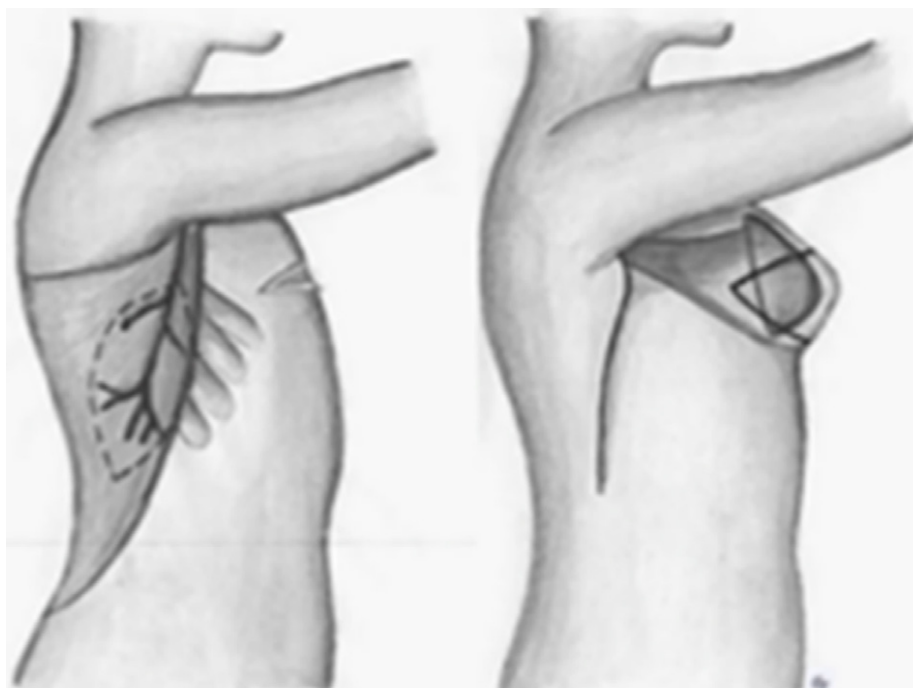


Figure 32 – 2 : Reconstruction mammaire par le lambeau musculocutané du grand dorsal [162]

2. Lambeaux abdominaux :

Le principe consiste à reconstruire le sein avec la peau et la graisse abdominales sans corps étranger. Historiquement, la première technique décrite par Tai et Hsegawa

en 1974 fût celle du lambeau musculocutané pédiculé de grand droit de l'abdomen (*transverse rectus abdominal musculocutaneous* [TRAM] *flap*), dans laquelle le muscle grand droit abdominal était prélevé et utilisé comme vecteur des vaisseaux vascularisant la peau et la graisse abdominales, et les vaisseaux restaient connectés. Le lambeau était transféré jusqu'au site de la reconstruction mammaire à travers un tunnel sous-cutané. Par la suite, le lambeau musculocutané de grand droit de l'abdomen a été utilisé comme lambeau libre avec des anastomoses microchirurgicales par Holmstrom en 1979 [199]. En emportant le muscle, cette technique exposait les patientes à des complications au niveau de la paroi abdominale, telles que des faiblesses, des éventrations et des douleurs pariétales. Cette technique a ensuite été supplantée par le lambeau de *deep inferior epigastric perforator* (DIEP), qui ne prélève que les vaisseaux et épargne le muscle grand droit abdominal, diminuant donc les risques d'éventrations. Cette intervention, utilisée pour la première fois en reconstruction mammaire par Allen en 1994, est actuellement la technique de choix pour une reconstruction mammaire autologue. [162]

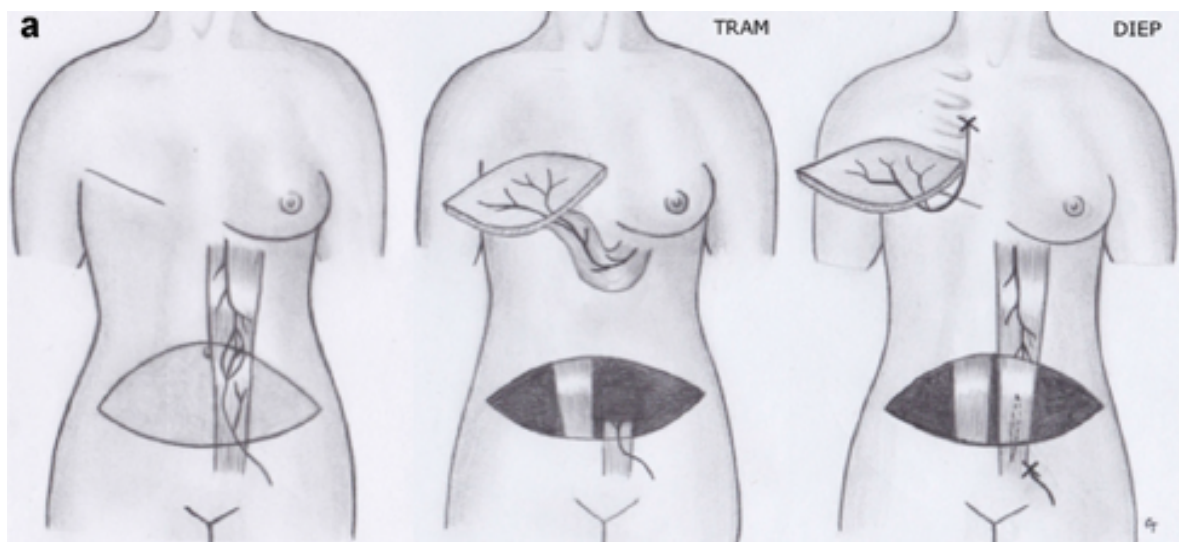


Figure 32 – 3 : Reconstruction mammaire par le lambeau fasciocutané libre de l'abdomen avec le muscle droit abdominal (TRAM) ou sans le muscle droit abdominal (DIEP) [162]

3. Lambeau gracilis à palette transversale (*transverse upper gracilis*)

Dans certains cas, un lambeau musculocutané du gracilis peut être utilisé pour reconstruire le sein [200, 201]. Ce lambeau comporte une ellipse cutanée au niveau de la face interne de la cuisse, de la graisse sous-cutanée et le muscle gracilis dans lequel chemine le pédicule vasculaire qui servira aux anastomoses microchirurgicales du lambeau au niveau du thorax. La cicatrice est placée au niveau du sillon génito-crural. Cette technique ne permet pas de reconstruire des seins de gros volume. Elle est donc réservée aux patientes de morphologie fine ayant un petit sein controlatéral. Le muscle gracilis étant un adducteur accessoire, il n'engendre pas de séquelle fonctionnelle.

4. Lambeaux glutéaux :

Ces lambeaux décrits par Fujino et al. en 1975 furent introduits en reconstruction mammaire en 1989. Le lambeau de *superior gluteal artery perforator* (SGAP) et le lambeau d'*inferior gluteal artery perforator* (IGAP) sont composés de peau et de graisse en provenance de la portion supérieure ou inférieure de la fesse respectivement. Le choix entre l'un ou l'autre de ces lambeaux est effectué en fonction de la localisation de l'excès cutanéograsseux de la patiente. L'indication de cette technique est limitée aux cas de contre-indication à un lambeau de DIEP. [162]

5. Transfert de graisse autologue dans le cadre de la reconstruction mammaire :

Quel que soit le mode de reconstruction utilisé, il persiste souvent des défauts de volume ou de forme du sein reconstruit. La greffe de tissu grasseux autologue (ou *lipofilling*) permet d'améliorer sensiblement la qualité des résultats obtenus ou parfois même de reconstruire un sein entièrement. Le premier transfert de tissu grasseux a été reporté par Neuber en 1893, qui décrivait l'excision d'un lipome du bras et son implantation dans le sein pour augmentation mammaire. Coleman, en 1986, a décrit la technique du *lipofilling*, tenant compte du principe que les greffes grasseuses pour

survivre doivent être revascularisées [202]. Il préconise une implantation de la graisse sous forme de petites gouttelettes transférées en fines couches et en petites quantités, impliquant parfois un traitement en plusieurs temps. [162]

c) Temps de reconstruction (immédiate ou différée)

Le choix du temps de reconstruction (immédiate ou différée) dépend en outre des modalités thérapeutiques envisagées au décours de la chirurgie (indication ou non de radiothérapie), des « comorbidités » et, enfin, du choix de la patiente. Lorsqu'une reconstruction mammaire par prothèse est envisagée, il est en principe admis que celle-ci doit être préférentiellement différée, à distance de la radiothérapie pariétale, afin de limiter l'incidence des capsulites rétractiles. [203]

La reconstruction mammaire immédiate par lambeau autologue est le plus souvent privilégiée si une radiothérapie est indiquée. Le principal risque de complication est une nécrose partielle du lambeau par déficit de vascularisation survenant dans 4 % des cas. Toutefois, lorsque la patiente est demandeuse d'une reconstruction mammaire immédiate et qu'il n'est pas techniquement possible de lui proposer une reconstruction mammaire immédiate par lambeaux, une reconstruction mammaire immédiate par prothèse peut être envisagée. Cette option reste toujours discutable vu le risque élevé de complications. Une technique de reconstruction mammaire immédiate a été développée lorsqu'une reconstruction par lambeaux autologues n'est pas envisageable et lorsque la radiothérapie est indiquée, pour diminuer le risque de complications par implants prothétiques : la reconstruction immédiate différée (delayed-immediate) [203, 204, 205, 206]. Il s'agit d'une prothèse par expandeur remplie de sérum physiologique lors de la mastectomie dans le but de préserver la forme du sein ainsi que l'enveloppe cutanée. L'expandeur est ensuite dégonflé pendant toute la durée de la radiothérapie puis remplacé par une prothèse définitive au décours de la radiothérapie. [207]

d) Reconstruction de la plaque areolo-mammelonnaire :

Cette étape a lieu une fois que l'enveloppe cutanée et le volume mammaire ont été reconstruits et que la patiente est satisfaite du volume reconstruit. Elle interviendra lorsque le sein reconstruit aura pris sa place définitive, c'est-à-dire deux à trois mois après la reconstruction mammaire [208].

L'aréole peut être reconstruite en prélevant une partie de l'aréole du sein restant, de la peau de la région de l'aîne ou le plus souvent par tatouage.

Le mamelon peut être reconstruit en prélevant une partie du mamelon du sein controlatéral que l'on utilise comme greffon composite ou grâce à la réalisation de petits lambeaux locaux. Cette intervention peut se faire sous anesthésie locale, en ambulatoire. Le plus souvent, une plastie de symétrisation (sous anesthésie générale) du sein controlatéral ou un lipomodelage du sein reconstruit sont nécessaires, et l'aréole et le mamelon sont alors reconstruits lors de ce même temps. [196]

2. Radiothérapie

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle permet de diminuer de 60 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice, mais sans être dépourvue d'effets secondaires. [149]

Ces effets secondaires sont désormais plus rares grâce à : l'établissement des contraintes dose-volume pour les organes à risque, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et plus récemment le développement de nouvelles techniques de radiothérapie (l'asservissement respiratoire, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), la protonthérapie, l'irradiation partielle, la radiothérapie peropératoire et l'hypofractionnement qui sont autant de techniques permettant d'optimiser l'irradiation et de diminuer significativement les doses reçues par les organes à risque). [209]

2.1. Modalités

La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants (photons X) délivrés par des accélérateurs. L'énergie choisie, exprimée en Gray (Gy), est adaptée à l'épaisseur du tissu à traverser et de la tumeur à traiter. L'ionisation du milieu par transfert d'énergie produit des radicaux libres instables qui induisent des coupures sur les brins d'acide désoxyribonucléique (ADN), provoquant la mort cellulaire. Seules les cellules en division sont radiosensibles.

Cette radiosensibilité est supérieure pour les tissus tumoraux du fait de la division rapide des cellules tumorales.

La radiothérapie doit être débutée dans les cinq semaines après la chimiothérapie et moins de six mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas où le traitement repose uniquement sur la chirurgie et la radiothérapie, celle-ci doit commencer dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale. La dose moyenne minimale est de 50 Gy en 25 séances. La durée de traitement peut être augmentée d'une ou deux semaines selon les caractéristiques de la tumeur. La patiente bénéficiera d'une consultation hebdomadaire avec son radiothérapeute qui évaluera les effets de cette stratégie thérapeutique. [149]

2.2. Techniques de radiothérapie :

a) La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle :

La technique de référence est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle comportant une simulation par acquisition des images anatomiques sur un scanographe dédié, une délinéation des volumes cibles et organes à risque, une dosimétrie et une vérification du positionnement par imagerie portale. [210]

b) Les nouvelles techniques de radiothérapies :

1. La radiothérapie avec asservissement respiratoire :

La radiothérapie asservie à la respiration, qui autorise l'irradiation lors d'une phase précise du cycle respiratoire, permet de réduire le déplacement des volumes cibles pendant la séance et les marges autour du volume cible anatomoclinique. Lorsque c'est la phase inspiratoire qui est privilégiée, l'expansion pulmonaire entraîne une diminution proportionnelle du volume pulmonaire irradié.

Trois techniques peuvent être utilisées :

- la synchronisation en respiration libre (ou gating) : la patiente respire librement et l'irradiation se déclenche automatiquement lors d'une phase respiratoire donnée. Différents dispositifs utilisant cette technique sont commercialisés, tels que la ceinture Anzai®(Siemens) ;
- le blocage respiratoire : la patiente bloque sa respiration lors d'une phase particulière à l'aide d'un spiromètre pendant l'irradiation. Le blocage est réalisé soit volontairement par la patiente (système SDX®, Dyn'R) soit par l'occlusion d'une valve(système ABC®, Elekta) ;
- le tracking, qui consiste à localiser la tumeur de façon précise pendant la respiration au cours de l'irradiation grâce à un repère fiduciel implanté dans la tumeur. L'irradiation est réalisée par un appareil de stéréotaxie robotisée de type Cyberknife®.

Bien que différentes études aient montré que l'inspiration permet une expansion pulmonaire et donc une augmentation de la distance coeur-paroi thoracique, entraînant une réduction significative des doses au poumon, au ventricule gauche et à la coronaire descendante antérieure gauche par rapport à une respiration libre($p < 0,001$), il n'y a à ce jour pas de consensus sur la technique de radiothérapie asservie à la respiration et la phase respiratoire la plus optimale. [209]

2. La radiothérapie avec modulation d'intensité :

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une modalité d'irradiation qui permet d'améliorer la couverture des volumes cibles, tout en diminuant l'exposition des organes à risque aux doses élevées d'irradiation, et permet un dépôt de dose plus homogène. [211]

Trois études prospectives et randomisées (deux selon un schéma normofractionné et une selon un schéma hypofractionné) ont été conduites pour évaluer l'intérêt de la RCMI comparativement à la radiothérapie « classique » chez les patientes ayant été opérée conservativement. L'objectif principal de ces essais cliniques était l'impact de la RCMI sur les résultats esthétiques mammaires et/ou les effets secondaires radio-induits aigus. Toutes les études ont retrouvé une différence de toxicité en faveur de la RCMI. Aucune étude n'était conçue pour détecter une supériorité en matière de contrôle tumoral ou de survie. [211]

Un des principaux objectifs de la RCMI dans les cancers du sein, en dehors du boost intégré, est d'obtenir une distribution homogène de la dose avec un indice de conformation optimale (dose maximale et dose moyenne réduite) . La réduction de l'exposition des organes à risque, notamment cardiaque et pulmonaire, est un autre objectif de la RCMI.

L'ensemble des essais comparatifs utilisaient des techniques d'RCMI simples ou statiques. Il y a peu d'études utilisant des techniques de RCMI complexes ou dynamiques comme l'arcthérapie et la RCMI hélicoïdale (tomothérapie). Pourtant, ces techniques permettraient de diminuer les doses reçues par le cœur et les poumons et de délivrer des irradiations complexes qui ne seraient pas possible avec une technique classique. Popescu et al. ont comparé des études dosimétriques d'arcthérapie, de RCMI simple et de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle chez des patientes traitées pour un cancer du sein gauche. La couverture du volume cible prévisionnel était similaire. Les doses reçues par les poumons et le sein controlatéral

étaient significativement diminuées avec la RCMI, et la dose moyenne cardiaque était également diminuée. En sélectionnant la peau comme organe à risque, la dose moyenne reçue serait diminuée sans sacrifier le volume cible prévisionnel et les autres organes à risque. L'arcthérapie a permis la réduction d'unités moniteur de 30% et du temps de traitement de 55% par rapport à une RCMI classique. Dans le même contexte, Michalski et al. ont évalué la tomothérapie. Cette radiothérapie hélicoïdale permettait d'améliorer l'homogénéité de dose au sein du volume cible prévisionnel par comparaison à la RCMI classique et la radiothérapie tangentielle. Elle permettait également de diminuer significativement la dose reçue par le poumon homolatéral (6,69 contre 7,75 et 8,29 Gy pour la RCMI et la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle) et la dose moyenne cardiaque. Une équipe italienne a réalisé une étude de phase I-II de tomothérapie hypofractionnée et avec un boost intégré. Ce schéma a permis de réduire la durée à trois semaines en délivrant 40,5 Gy dans le sein et 48Gy dans le lit tumoral en 15 fractions avec seulement 2% d'effets secondaires de grade 3 [212]. L'équipe de Lamberth et al. a recommandé la tomothérapie pour les situations cliniques particulières car elle permet de réaliser des traitements qui ne pourraient respecter les contraintes en techniques classiques: atteintes bilatérales, pectus excavatum, antécédents d'irradiation thoracique ou pour des volumes complexes [213]. A ce jour, Il n'existe pas d'étude publiée de grande ampleur comparant des techniques de RCMI complexe. [214]

3. L'hypofractionnement :

L'hypofractionnement consiste à augmenter la dose par fraction (classiquement de 2 Gy), ce qui permet de réduire la dose totale et donc le nombre de séances. Le fractionnement de la dose a pour objectif la protection des tissus sains, en particulier ceux responsable de la toxicité tardive de l'irradiation. Par ailleurs, l'équivalence biologique est mal connue, en particulier sur les cellules tumorales résiduelles après chirurgie. L'utilisation de l'hypofractionnement ne doit donc se faire que dans le cadre

d'essais d'équivalence, avec un double objectif : le contrôle local et le résultat cosmétique.

Quatre larges essais randomisés ont été publiés (**tableau 2**) et permettent de préconiser cette modalité thérapeutique chez un grand nombre de patientes. En effet, les taux de récurrence locale sont identiques dans le bras normo ou hypo fractionné, sauf peut-être dans le bras 39 Gy en 13 fractions, dont les résultats sont légèrement inférieurs à ceux de la radiothérapie classique [215]. Cependant, dans l'étude canadienne, il semble que les patientes ayant un grade III fassent plus de récurrences locales dans le bras hypofractionné [216]. Les résultats esthétiques sont par ailleurs identiques. [217]

Essais randomisés d'hypofractionnement dans le cancer du sein

Auteur	Population	Suivi (ans)	Traitement	Récidives locales (%)
Whelan (n= 1234) [9]	T1-T2 pN0 R0	10	42.5 Gy/ 16fr/ 22 jours	6,2
			50 Gy/ 25fr/ 35 jours	6,7
Owen (n=1410) [20]	T1-3 N0-1 R0	9.7	42.9 Gy/13 fr (3.3 Gy/fr)	9,6
			39 Gy/ 13 fr (3 Gy/fr)	14,8
			50 Gy/ 25 fr/ 35 jours	12,1
Start A (n=2236) [8]	T1-3 N0-1 Trt conserv . Ou mastect.	10	41.6 Gy/13 fr (3.2 Gy/fr)	6,3
			39 Gy/13 fr (3 Gy/fr)	8,8
			50 Gy/25 fr/35 jours	7,4
Start B (n= 2215) [8]	T1-T2 pN0 R0	10	40 Gy/ 15fr/ (2.67 Gy.fr)	4,3
			50 Gy/25fr/ 35 jours	5,5

Tableau 14 : Essais randomisés d'hypofractionnement dans le cancer du sein [217]

4. L'irradiation partielle du sein :

4.1. L'irradiation partielle accélérée du sein (IPAS) :

Elle consiste en une irradiation du volume tumoral initial avec une marge de sécurité et donc sans irradiation de la glande mammaire dans sa totalité. Elle peut être réalisée avec différentes techniques dont les plus utilisées sont : curiethérapie

interstitielle (actuellement le plus souvent délivrée à haut débit de dose), mammosite et radiothérapie externe 3D. Ces irradiations sont le plus souvent délivrées avec de fortes doses par fractions sur des temps courts. Par exemple, le protocole du RTOG délivre en RT-3D une dose de 38,5 Gy en 10 fractions deux fois par jour sur 5 jours . L'ESTRO [218] et l'ASTRO [219] ont proposé des critères de sélection pour une irradiation partielle. Ce sont globalement les patientes âgées de plus de 50 ou 60 ans, avec des lésions de petite taille, exprimant les récepteurs hormonaux, et sans atteinte ganglionnaire. C'est en particulier le cas pour les patientes âgées pour qui les nombreux déplacements imposés par la radiothérapie externe sont parfois pénibles.

La curiethérapie interstitielle est pour l'instant la technique qui a été le plus utilisée et qui a le plus de recul. Elle consiste en la mise en place sous anesthésie générale ou locale de 5 à 20 cathéters couvrant la zone tumorale. Ceux-ci sont ensuite reliés à un projecteur de source ou chargés avec des fils d'Iridium. Cette technique est parfois délicate à réaliser et des alternatives ont été proposées.

Le mammosite consiste à placer en peropératoire un ballon dans la cavité de tumorectomie. Au sein de ce ballon, se trouve un cathéter, qui sera relié en postopératoire au projecteur de source, la dose étant habituellement délivrée à 1 cm de la surface du ballon.

L'irradiation conformationnelle a pour premier temps la réalisation d'un scanner du sein, sur lequel est réalisée la délimitation du volume tumoral. Celle-ci nécessite la mise en place en peropératoire d'au moins 6 clips chirurgicaux sur les différentes parois de la cavité de tumorectomie, le volume-cible consistant en la cavité de tumorectomie augmentée de marges de 10-15 mm.

Plusieurs études de phase II prospectives, regroupant plusieurs milliers de patientes, mais avec un suivi encore court, indiquent que cette approche paraît efficace. Récemment les résultats de la première étude randomisée de curiethérapie interstitielle ont été publiés avec un recul de 5 ans [220]. Les patientes étaient incluses

si elles avaient plus de 40 ans, présentaient une lésion inférieure à 3 cm, pN0, avec des marges chirurgicales ≥ 2 mm, sans embolies : elles recevaient soit une irradiation classique du sein de 50 Gy avec un boost de 10 Gy, soit une curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (8x4 Gy ou 7x4,3 Gy). A 5 ans, le taux de récurrence locale dans le bras radiothérapie du sein est de 0,97 % et de 1,38 % dans le bras curiethérapie interstitielle (différence non significative). Cette étude permet de proposer la curiethérapie interstitielle comme option chez les patientes à faible risque de récurrence locale. D'autres études de phase III d'équivalence ont fini leurs inclusions ; les résultats devraient être disponibles dans les années qui viennent. [217]

4.2. La radiothérapie peropératoire :

La radiothérapie peropératoire associe le concept d'irradiation partielle à celui d'irradiation durant l'intervention. Cette modalité aurait des effets biologiques favorables. Deux techniques existent actuellement, l'une utilisant un générateur de 50 kV (système intrabeam) et l'autre un accélérateur d'électrons (système ELIOT). Chacune de ces techniques a fait l'objet d'un essai randomisé.

L'essai TARGIT [221] utilisait un applicateur intra-opératoire de 50 kV et a randomisé une irradiation peropératoire (n= 1721) à une radiothérapie postopératoire (sans boost ; n= 1730). Il incluait des patientes de plus de 45 ans avec un carcinome canalaire infiltrant et éligibles pour une tumorectomie. Les patientes du groupe intra-opératoire recevaient une radiothérapie postopératoire si les marges étaient ≤ 1 mm, s'il existait une composante intra-canales extensive ou bien si l'histologie définitive révélait un carcinome lobulaire : ceci a été réalisé dans 15,2 % des cas. En pratique, 60 % des patientes avaient plus de 60 ans et 15 % plus de 70 ans ; le récepteur à l'œstrogène était positif chez 92 % des patients, la taille tumorale était inférieure à 2 cm dans 88 % des cas et le grade histologique était 1 ou 2 chez 85 % des patientes et 84 % étaient pN0 : il s'agissait donc de patientes de bon pronostic. Une différence de contrôle local en défaveur de la RT peropératoire est retrouvée dans cet essai

(récidives locales : 3,3 % vs 1,3 % pour la radiothérapie postopératoire à 5 ans ; $p=0,042$). Les patientes ayant bénéficié de la radiothérapie peropératoire au moment d'une reprise chirurgicale ($n = 1153$) semblent le moins bénéficier de la technique (récidives locales : 5,4 % vs 1,7 % pour la radiothérapie postopératoire) alors que chez celles qui ont bénéficié la procédure lors de la première intervention, la différence est moindre (récidives locales : 2,1 % vs 1,1 % pour la radiothérapie postopératoire). Ceci semble confirmer l'avantage biologique retrouvé expérimentalement de la radiothérapie peropératoire qui bloquerait la progression tumorale stimulée par l'acte chirurgical [222].

Quoi qu'il en soit, les taux de récidives locales apparaissent très faibles, malgré l'âge plutôt jeune des patientes. Compte tenu du très faible nombre de récidives locales après 70 ans, on peut supposer que la différence disparaît complètement dans cette tranche, faisant de cette technique une alternative valable à la radiothérapie externe, si les facteurs biologiques sont favorables (pas de grade 3, pas de composante intracanalair, récepteurs hormonaux positifs).

L'essai ELIOT [223], utilisant des électrons, comparait une radiothérapie préopératoire à une radiothérapie postopératoire et a inclus 1 305 patientes. Il met également en évidence une différence de contrôle local en défaveur de la RT peropératoire (4,4 vs 0,4 %). Cette différence n'est cependant importante que pour les patientes ayant une tumeur ≥ 2 cm ou de grade 3 ou sans récepteurs hormonaux ou un index Ki67 ≥ 20 %.

A noter que dans les groupes considérés par l'ASTRO ou l'ESTRO comme de bons candidats à la radiothérapie partielle (et n'incluant que les patientes de plus de 50 ans), les taux de récidence locale sont de 1,5 et 1,9 %. [217]

c) Indications de la radiothérapie : [224]

1. Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie :

-De manière générale, l'irradiation de la glande mammaire après tumorectomie est systématique : la radiothérapie post opératoire augmente le taux de contrôle local pour tous les sous-groupes.

-Irradiation partielle du sein : plusieurs techniques d'irradiation partielle du sein existent, incluant les techniques d'irradiation per opératoire. Seuls deux essais randomisés d'irradiation partielle du sein sont actuellement publiés et tous les deux concernent la radiothérapie per opératoire. Ils montrent une augmentation du nombre de récurrences locales dans le bras comportant la radiothérapie peropératoire, sachant que les populations incluses n'ont pas été sélectionnées sur des critères optimaux. Au vu des données publiées, il n'y a pas actuellement d'indication d'irradiation partielle du sein en routine. Elle peut être proposée soit dans le cadre d'essais thérapeutiques, soit pour des cas particuliers, non définis mais à l'appréciation du clinicien, après discussion avec la patiente des avantages et inconvénients des différentes techniques. [224]

-Carcinome Canalaire in situ :

- Après mastectomie : pas d'indication de radiothérapie.
- Après tumorectomie : irradiation de la glande mammaire à la dose de 45 à 50 Gy doit être systématique quels que soient les critères cliniques et histologiques de la tumeur.

2. Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie :

Elle est indiquée systématiquement :

- En cas de tumeur de stade c T3-T4
- En cas d'atteinte histologique ganglionnaire après curage ganglionnaire
- En cas d'exérèse chirurgicale incomplète

- En cas de tumeur de stade p T1-T2 p N0 R0, elle doit être discutée en présence d'un ou plusieurs des facteurs de risques suivants : grade 3 de Scraff, Bloom et Richardson (SBR3), femme jeune (moins de 40 ans), emboles vasculaires, expression de HER2, carcinome triple négatif, multifocalité.

Une recherche de ganglion sentinelle est parfois réalisée avant mastectomie. En cas d'atteinte de ganglion sentinelle sans curage avec macrométastase, l'irradiation pariétale est indiquée. En revanche, en cas de micrométastase ou de cellules isolées, il n'y a pas pour l'instant une indication de radiothérapie pariétale.

Après chimiothérapie néo adjuvante : En cas de tumeur atteignant les ganglions axillaires (ypN+), l'irradiation pariétale est recommandée. En cas de tumeur ypN0, il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs c T3-T4 ou atteinte ganglionnaire) avant la chimiothérapie néo-adjuvante. [224]

3. Irradiation des aires ganglionnaires :

3.1. Irradiation axillaire : deux cas sont possibles :

En cas de curage chirurgical, elle majore le risque de lymphoedème. Ses indications sont limitées (atteinte ganglionnaire massive, curage insuffisant : moins de dix ganglions prélevés) et doivent être discutées au cas par cas.

En l'absence de curage chirurgical :

- Si ganglion sentinelle sain : pas d'indication.
- Si ganglion sentinelle avec cellules isolées ou micrométastases : pas d'indication
- Si ganglion sentinelle avec macrométastase : irradiation axillaire à discuter au cas par cas.
- En l'absence de ganglion sentinelle : à discuter au cas par cas en fonction des facteurs de risque d'atteinte axillaire.

3.2. Irradiation sus et sous claviculaire :

Une irradiation sus claviculaire peut être proposée systématiquement en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire (après curage) ou du GS avec macrométastase sans curage.

L'irradiation ganglionnaire s'attachera à irradier les zones non concernées par le curage chirurgical, soit le niveau 2 et 3 de Berg(en se basant sur les clips chirurgicaux du curage axillaire pour définir la partie supérieure du curage), soit l'aire sus claviculaire (**tableau 3**).

Une délinéation de ces zones est recommandée afin de bien les inclure dans les faisceaux du traitement.

L'irradiation sus claviculaire peut entraîner une augmentation du volume pulmonaire irradié. Il est conseillé de réaliser une estimation du volume recevant 20 Gy (V20 Gy) pulmonaire homolatéral et d'essayer de minimiser celui-ci. Un seuil de tolérance de l'ordre de 30 % paraît être raisonnable. [224]

Indication de l'irradiation des aires axillaires et sus- et sous-claviculaires.

Données anatomocliniques	Aires axillaires	Aire sus- et sous-claviculaires
≥ 10 ganglions atteints et/ou curage de moins de 10 ganglions mais la moitié ou plus atteints	Oui ^a	Oui
Ganglions atteints autres	Non	Oui
Ganglion sentinelle : macrométastase (≥ 2 mm) sans curage	Oui	Oui
Ganglion sentinelle : micrométastase (≥ 0,2 et < 2 mm) sans curage	Non	? ^a
Ganglion sentinelle : cellules isolées (< 2 mm) sans curage	Non	Non

Aire axillaire : soit l'aire axillaire du curage, soit en l'absence de curage les niveaux I et II de Berg ; ? : pas d'attitude consensuelle.

^a À discuter au cas par cas, en fonction des autres facteurs pronostiques.

Tableau 15 : Indication de l'irradiation des aires axillaires et sus- et sous-claviculaires[224]

3.3. Irradiation mammaire interne

La décision de la chaîne mammaire interne est prise en fonction du rapport Bénéfices/risques.

Bénéfices : certaines patientes tirent bénéfice d'une irradiation mammaire interne. Il est impossible de définir précisément le sous groupe qui pourrait en tirer bénéfice. La décision d'irradiation mammaire interne doit donc être prise au cas par cas, en tenant compte des facteurs de risque d'envahissement (atteinte ganglionnaire axillaire, taille tumorale, localisation dans le sein, âge de la patiente). Le Tableau 4 donne des indications sur le bénéfice potentiel de l'irradiation de la chaîne mammaire interne.

Risques : Si une irradiation de la chaîne mammaire interne est décidée, il faudra tenir compte de la dose reçue par le cœur. Le meilleur paramètre semble être la dose moyenne cardiaque (DmoyCar) : elle ne devrait pas dépasser 5 Gy. Les traitements associés seront également pris en compte (chimiothérapie, trastuzumab, etc.) ainsi que les maladies associées de la patiente. En cas de traitement par trastuzumab, la dose moyenne cardiaque pourrait être abaissée à 3 Gy. [224]

Bénéfices de l'irradiation de la chaîne mammaire interne : groupes prédictifs.

Groupe	Définition	Population
1	Sous-groupe bénéficiant avec une forte probabilité de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	Atteinte prouvée (biopsie positive) ou fortement suspecte (tomographie par émission de positons (TEP)–scanographie positive) Atteinte ganglionnaire axillaire importante (≥ 4 ganglions atteints), d'autant que la tumeur est centrale ou interne avec des critères d'agressivité (femme jeune, grade 3, récepteurs hormonaux non exprimés, etc.)
2	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est probable	Tumeur interne avec atteinte axillaire modérée (1–3 ganglions atteints)
3	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est possible	Tumeur externe avec atteinte axillaire modérée (1–3 ganglions atteints) Tumeur des quadrants internes pN0
4	Sous-groupe ne bénéficiant probablement pas de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	Tumeur externe et pas de ganglion histologiquement atteint

Tableau 16 : Bénéfices de l'irradiation de la chaîne mammaire interne : groupes prédictifs. [224]

d) Dose et fractionnement : [224]

1. Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie :

La dose recommandée est de 45 à 50 Gy Dans l'ensemble de la glande mammaire. Un complément d'irradiation du lit tumoral de 10 à 16 Gy est recommandé après une chirurgie conservatrice et irradiation mammaire de 45 à 50 Gy.

L'hypofractionnement :

L'hypo fractionnement est à considérer chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs T1, T2, pN0, Récepteurs Hormonaux positifs, qui ne sont pas de haut grade

histopronostique, en l'absence d'embolies vasculaires péri-tumoraux et après résection en berges saines. Par contre, il n'est pas indiqué en cas de chimiothérapie adjuvante ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée.

Les schémas proposés sont :

- 42,5 Gy en 16 fractions sur 22 jours, par fraction de 2,66 Gy ;
- 41,6 Gy en 13 fractions sur 5 semaines, par fraction de 3,2 Gy ;
- 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines, par fraction de 2,66 Gy.

2. Irradiation de la glande mammaire après mastectomie :

Les données prospectives concernant l'irradiation pariétale ont été obtenues avec une irradiation de 45 à 50 Gy en fractionnement classique.

Il n'y a pas de données prospectives validant l'hypofractionnement en cas de mastectomie.

3. Irradiation des aires ganglionnaires :

Les données prospectives concernant l'irradiation des aires ganglionnaires ont été obtenues avec une irradiation de 45 à 50 Gy en fractionnement classique.

Il n'y a pas de données prospectives validant l'hypofractionnement des aires ganglionnaires. [224]

e) Délinéation des volumes cibles : [224]

1. Glande mammaire après tumorectomie :

La définition du volume mammaire est essentiellement clinique. Il est conseillé de cercler l'ensemble de la glande au moment de la scanographie de repérage (sillon sous mammaire, racines internes et externes du sein, limite supérieure du sein). La cicatrice de la tumorectomie et le mamelon sont également cerclés. (Figure 33)

Un volume cible anatomoclinique mammaire est défini ainsi : il convient de vérifier que l'ensemble de la glande mammaire visible sur le scanographe est inclus dans ce volume cible anatomoclinique. Le pectoral et les 5 premiers millimètres de la peau sont exclus sauf en cas d'atteinte cutanée.

Le volume cible prévisionnel est obtenu en adjoignant une marge de 5 à 10 mm autour du volume cible anatomoclinique.

2. Complément d'irradiation du lit tumoral (boost) :

Le volume anatomoclinique du boost est défini par la tumorectomie : celle-ci est repérée grâce aux clips mis en place pendant la chirurgie. L'ensemble des clips est inclus dans le volume cible anatomoclinique, hormis les clips fichés dans le muscle grand pectoral et situés parfois à distance de la tumeur. On s'aide également des remaniements postopératoires, parfois bien visibles sur la scanographie, ainsi que de la cicatrice de la tumorectomie, qui doit être plombée lors du centrage en cas d'incision directe. Certains clips peuvent avoir migré après la chirurgie. Le positionnement de ces clips étant parfois difficile, il est fondamental de confronter le volume obtenu avec l'imagerie préopératoire en tenant compte d'un éventuel remodelage per opératoire (oncoplastie).

Une échographie mammaire permet également de bien localiser la cavité de tumorectomie en l'absence de clips chirurgicaux. Elle donne les meilleurs résultats quand elle est réalisée tôt après la chirurgie. Ce volume cible anatomoclinique ne doit pas dépasser le muscle grand pectoral ni le revêtement cutané. Le volume cible prévisionnel du boost est obtenu en adjoignant une marge de 5 à 12mm autour du volume cible anatomoclinique du boost. Cette expansion doit tenir compte de l'étendue de la chirurgie, de la taille tumorale initiale et de la taille des berges chirurgicales. [224]

3. Paroi thoracique après mastectomie :

La définition de la paroi thoracique est également essentiellement clinique : il est conseillé de marquer sur la peau les limites théoriques du sein (supérieure, inférieure et latérale) en se basant sur le sein controlatéral.

Sur la scanographie, à la différence du sein en place, on inclut la peau et le muscle pectoral dans le volume cible anatomoclinique.

4. Aires ganglionnaires :

Rappel anatomique : il existe trois niveaux de Berg :

- -niveau I : en dessous du petit pectoral ;
- -niveau II : en arrière du petit pectoral ;
- -niveau III : au-dessus du petit pectoral.

La position des aires ganglionnaires dépend très fortement de la position du bras. Il est très important, en cas d'irradiation ganglionnaire, d'avoir une position du bras reproductible entre le scanographe et la table de traitement avec une contention parfaite.

4.1. Aire axillaire : volume cible anatomoclinique axillaire

L'aire axillaire correspond :

- en cas de curage, à l'aire ayant fait l'objet du curage
- en l'absence de curage, à l'aire ganglionnaire axillaire proprement dite (niveaux I de Berg)

Les limites de l'aire axillaire sont :

- limite supérieure : croisement des vaisseaux axillaires avec le bord externe petit pectoral ;
- limite inférieure : insertion du grand pectoral sur les côtes ;

- limite postérieure : bord antérieur du muscle sous scapulaire et du muscle grand dorsal ;
- limite antérieure : bord postérieur du grand pectoral ;
- limite interne : aire sous-claviculaire ;
- limite externe : limite externe du grand pectoral. [224]

***4.2. Aire sous-claviculaire incluant les niveaux II et III de Berg :
volume cible anatomoclinique sous claviculaire***

Les limites de l'aire sous-claviculaire sont :

- limite antérieure : face postérieure du grand pectoral ;
- limite inférieure : coupe au dessus des clips du curage et/ou incluant la zone en dedans de la veine sous-clavière ;
- limite postérieure : paroi thoracique ;
- Limite supérieure : première coupe où est visualisé le petit pectoral ;
- limite interne : bord latéral de la clavicule;
- limite externe : bord externe du petit pectoral. [224]

4.3. Aire sus-claviculaire : volume cible anatomoclinique sus-claviculaire

Les limites de l'aire sus-claviculaire sont:

- limite supérieure : 3 mm sous le cartilage cricoïde;
- limite interne : en dehors de la thyroïde, en prenant les vaisseaux du cou;
- limite inférieure: tête claviculaire;
- limite externe: bord latéral du sterno-cléido-mastoïdien;
- limite antérieure: bord postérieur du sterno-cléido-mastoïdien;

- limite postérieure: muscles calène antérieur en haut et confluent jugulocarotidien en bas. [224]

4.4. Chaîne mammaire interne : volume cible anatomoclinique mammaire interne

Les lymphatiques suivent les vaisseaux mammaires internes. Il s'agit donc de repérer ces vaisseaux mammaires internes, ce qui apparait régulièrement faisable sur une scanographie sans injection. La position de ces vaisseaux est variable d'une patiente à l'autre. Leur origine est située dans la fosse sus-claviculaire, puis ils descendent parallèlement au sternum jusqu'au sixième espace intercostal. Le volume cible anatomoclinique inclut les vaisseaux mammaires internes. [224]

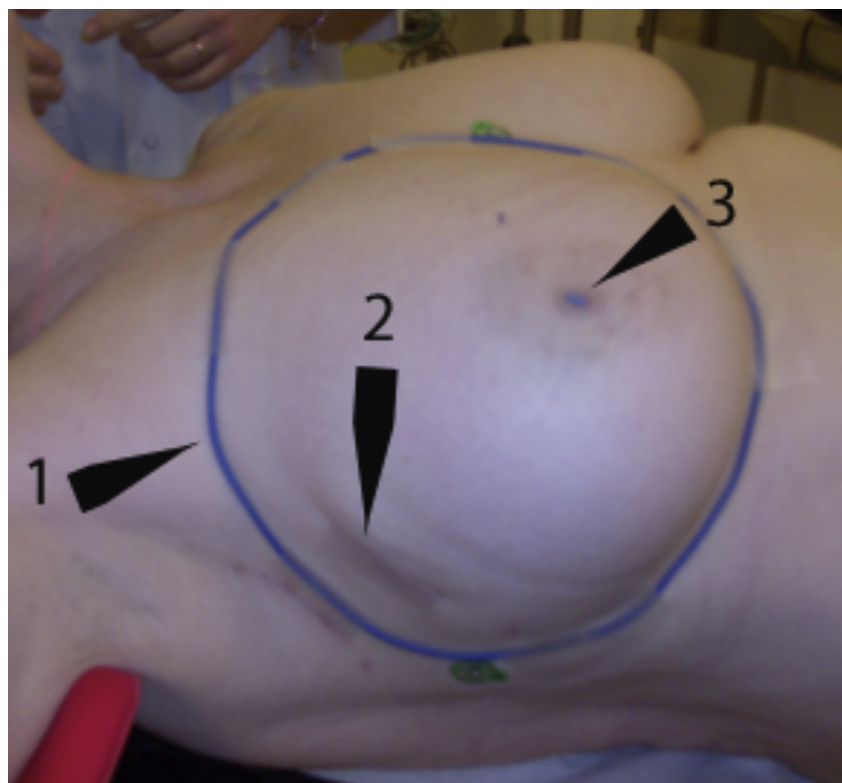


Figure 33 : Radiothérapie du cancer du sein: définition du volume mammaire [224]

1 : cerclage du sein ; 2 : repérage de la cicatrice ; 3 : repérage du mamelon.

f) Effets indésirables :

Les effets indésirables aigus apparaissent pendant le traitement et persistent jusqu'à six semaines après. Ils sont réversibles, prévisibles, fréquents et peu graves: fatigue, douleur, œdème du sein et radio dermite, une réaction cutanée ou sous-cutanée pouvant aller du simple érythème à des formes compliquées telles que la desquamation sèche ou suintante.

Les effets tardifs peuvent survenir au niveau des zones irradiées entre six mois et 30 ans après le traitement. Ces complications sont irréversibles, plus rares et plus graves. Parmi elles, se retrouvent une fibrose mammaire pouvant conduire à la nécrose, une toxicité cardiaque et une rétractation mammaire. Des formes tardives de radiodermite ont été rapportées et se traduisent par des troubles de la pigmentation et des sécheresses cutanées irréversibles. [224]

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du sein.

Situation clinique	Indication	Dose/fractionnement	Technique de Radiothérapie
<i>Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie</i>	Systématique ^a Peut se discuter après entretien avec la patiente de plus de 70 ans pour les tumeurs < 2 cm, de grade I ou II, récepteurs hormonaux exprimés mais non HER2, R0, pN0 ^b	Classique ^a Hypofractionnement possible si ^a : > 50 ans et T1–T2, récepteurs hormonaux exprimés, R0, de grade I ou II, sans embolies, sans chimiothérapie adjuvante, sans radiothérapie ganglionnaire Fractionnements validés : (Dose totale/nombre fractions/dose par fraction) 41,6 Gy/13/3,2 Gy 42,5 Gy/16/2,66 Gy 40,0 Gy/15/2,66 Gy	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a Cancer du sein bilatéral Sein volumineux avec hétérogénéités importantes <i>Pectus excavatum</i> Couvertures inadaptées du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque
<i>Complément de dose sur le lit tumoral (boost)</i>	Conseillé ^a Ce d'autant que la patiente est jeune	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Électrons Curiethérapie débit de dose pulsé ou haut débit de dose
<i>Irradiation partielle du sein</i>	Pas d'indication en routine ^a Peut être proposée au cas par cas, après discussion éclairée avec la patiente en cas de faible risque de récurrence locale ^b		
<i>Carcinome canalaire in situ</i>	Radiothérapie systématique ^a de la glande mammaire Boost à discuter au cas par cas	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI ^a selon les mêmes indications que le carcinome infiltrant
<i>Paroi thoracique après mastectomie</i>	Indiquée si ^a T3–T4 ^a Atteinte ganglionnaire ^a R1 ^a À discuter si T1–T2 pN0 et facteurs de rechute locale : âge < 40 ans, embolies, grade 3, surexpression du récepteur HER2/neu/EGFR2, mais non des récepteurs hormonaux, multifocalité	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a Cancer du sein bilatéral Paroi fine <i>Pectus excavatum</i> Couvertures inadaptées du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque
<i>Aires ganglionnaires Axillaires</i>	Après curage : pas d'indication ^a À discuter en cas d'atteinte axillaire massive ^b En l'absence de curage ^a : ganglion sentinelle négatif/cellules isolées/micrométastases : pas d'indication ^b Ganglion sentinelle atteint par macrométastase ou pas de ganglion sentinelle : à discuter au cas par cas ^b	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a : couvertures inadaptées du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque
<i>Sus/sous-claviculaires</i>	En cas d'atteinte ganglionnaire ou curage ou du ganglion sentinelle avec macrométastase ^a À discuter en cas d'atteinte du ganglion sentinelle avec micrométastase ^b	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a : couvertures inadaptées du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque
<i>Chaîne mammaire interne</i>	À discuter au cas par cas ^a Selon le rapport bénéfice risque Apport de la radiothérapie : Tableau 2	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a : couvertures inadaptées du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque

^a Indication standard.

^b Indication alternative.

Tableau 17 : Synthèse des recommandations de la radiothérapie pour cancer de sein [224]

3. Chimiothérapie

La chimiothérapie n'est pas proposée de façon systématique à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein. Son utilité est appréciée en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic et des facteurs de risque de récurrence. Pour les cancers infiltrants, la chimiothérapie peut être nécessaire après ou avant l'intervention chirurgicale. Lorsqu'elle est proposée après la chirurgie, on parle de chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante est indiquée notamment lorsque les examens clinique et anatomopathologique laissent à penser que le risque de récurrence est important. La chimiothérapie a ici pour but de le réduire et d'améliorer les chances de guérison.

Lorsqu'elle est proposée avant la chirurgie, on parle de chimiothérapie néoadjuvante : elle a pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice. Elle peut également être prescrite en cas de tumeur inflammatoire. [225]

3.1. Les différentes familles d'anticancéreux :

	Molécule	Spécialité
<i>Les anthracyclines</i>	Doxorubicine Doxorubicine liposomiale Doxorubicine liposomiale pégylée Epirubicine Mitoxantrone	Adriablastine® Myocet® Caelyx® Farmorubicine® Novantrone®
<i>Les poisons du fuseau</i>	Docétaxel Eribuline Paclitaxel Vincristine Vinorelbine	Taxotène® Halaven® Taxol® Oncovin® Navelbine®
<i>Les agents alkylants</i>	Cyclophosphamide Ifosfamide Melphan Mitomycine Thiotépa	Endoxan® Holoan® Alkeran® Amétycine® Thiotépa genopharm®
<i>Anti métabolites</i>	Gemcitabine 5-fluoro-uracile Méthotrexate Capécitabine	Gemzar® 5-fluoro-uracile® Méthotrexate® Xeloda®

Tableau 18: les différentes familles des anticancéreux. [226]

a) Les agents intercalants

Les agents intercalants permettent d'induire ou d'inhiber les coupures de l'ADN. Ils agissent en empêchant la progression des ARN et ADN polymérases, inhibant ainsi la réplication et la transcription.

Parmi les agents intercalants, les anthracyclines sont fréquemment utilisées dans les protocoles de chimiothérapie pour la prise en charge du cancer du sein.

Les anthracyclines forment des liaisons avec l'ADN, s'insérant entre les deux brins d'ADN, inhibant ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN. Il s'agit d'inhibiteurs de la topoisomérase II, qui est une enzyme impliquée dans la régulation du degré de super-enroulement de l'ADN. Cette enzyme coupe les deux brins puis les « recolle » pour permettre le désenroulement. [226]

Selon les protocoles, différentes anthracyclines peuvent être utilisées. Lors du protocole FEC il s'agit de l'Epirubicine tandis que dans le protocole FAC intègre la Doxorubicine.

L'utilisation des anthracyclines dans la prise en charge du cancer du sein a fait son apparition dans les années 80. Il a été montré que l'utilisation de ces dernières permet une réduction du risque de rechute de 11.2% ($p < 0.00001$) et une diminution du risque de décès de 16% ($p < 0.00001$) par rapport à l'ancien protocole utilisé, le CMF associant cyclophosphamide, methotrexate et 5-fluoro-uracile. [227]

Les derniers consensus ont fixé la durée optimale à six cycles de chimiothérapie. Les posologies sont comprises entre 40 et 75 mg/m² par cycle sans dépasser 550 mg/m² pour la doxorubicine et entre 40 et 400 mg/m² sans dépasser 900 mg/m² pour l'épirubicine. [226]

Le principal effet indésirable des anthracyclines est leur toxicité cardiaque. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer cette cardiotoxicité. On retrouve notamment la production *in situ* d'espèces radicalaires oxygénées, la déficience des

cellules cardiaques en système d'épuration de ces radicaux libres oxygénés, ainsi que la production d'ions ferriques.

Cette toxicité cardiaque est moins importante pour les anthracyclines liposomales ou l'épirubicine, et elle peut être réduite par l'administration de dexrazoxane. En effet, le dexrazoxane permet de libérer l'anthracycline de son complexe ferrique, ainsi l'anthracycline devient éliminable. De plus, le dexrazoxane possède une activité complémentaire inhibitrice sur le cycle catalytique de la topo-isomérase II.

Les anthracyclines sont à l'origine d'autres effets secondaires tels que les nausées et les vomissements, les mucites, les diarrhées, l'alopecie (moins fréquente avec l'épirubicine) ainsi que le syndrome main-pied fréquent avec la doxorubicin. [226]

b) Les agents alkylants

Les agents alkylants possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles ce qui permet la formation de liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux. Ceci va permettre l'inhibition de la synthèse de l'ADN, en inhibant la transcription et la réplication de l'ADN, ce qui aboutit à la destruction cellulaire.

Au sein des agents alkylants, seuls les moutardes à l'azote sont indiquées dans les protocoles.

Le cyclophosphamide est le plus fréquemment utilisé, cependant on retrouve le melphalan et l'ifosfamide dans les cas de cancer du sein avancés.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant, appartenant à la famille des moutardes azotées et agissant après transformation dans l'organisme.

Le cyclophosphamide est utilisé à des doses de 500 à 4000 mg/m² chez l'adulte, toutes les trois à quatre semaines, et elles sont administrées sur un à trois jours à chaque cycle en deux injections à sept jours d'intervalle.

Les effets secondaires sont dose-dépendants. On retrouve les nausées et les vomissements, l'alopecie, la neutropenie. [226]

c) Les antimetabolites

Les antimetabolites sont des analogues des bases puriques et pyrimidiques. Ils interfèrent dans la synthèse de l'ADN soit en inhibant des enzymes clés de celle-ci soit en agissant comme un faux substrat dans la synthèse de l'ADN. Ils agissent sur les cellules en phase S.

-Le 5-fluoro-uracile (capécitabine)

Le 5-fluoro-uracile est un antimetabolite, analogue des bases pyrimidiques. Il exerce plusieurs effets antimetabolites. En effet, il inhibe la thymidilate-synthetase, en se liant à celle-ci, bloquant la methylation de l'uracile en thymine, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. De plus, il va être phosphorylé en triphosphate et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique, conduisant à la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures.

La dose de 5-fluoro-uracile est de 300 à 600 mg/m²/j, deux à cinq jours par cycle, espacé de trois à quatre semaines lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres cytotoxiques.

Les effets indésirables fréquents sont la diarrhée, les mucites et stomatites. Dans ce cas, un arrêt du traitement s'impose jusqu'à disparition des symptômes. On retrouve également des troubles dermatologiques tels que le syndrome main-pied, une hyperpigmentation, l'alopecie, ainsi que des troubles cardiovasculaires, hématologiques (leucopenie et thrombocytopénie) et neurologiques.

-Les antifoliques (Méthotrexate)

Les antifoliques agissent en inhibant la dihydrofolate réductase, empêchant ainsi la réduction d'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Cela inhibe la synthèse de l'acide folinique indispensable pour la synthèse des bases nucléiques.

Dans cette sous-famille, le méthotrexate est utilisé dans certains protocoles. Il est administré à la posologie de 30 à 50 mg/m² en intraveineux, les intervalles entre les cures varient d'une semaine à un mois.

Les principaux effets indésirables sont la myélosuppression, la mucite orale et gastrointestinale, une toxicité hépatique et rénale. [226]

d) Les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau bloquent la cellule en mitose en se fixant à la β -tubuline. La polymérisation de celle-ci est nécessaire à la construction du fuseau mitotique.

Les poisons du fuseau sont divisés en deux sous-familles, les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche.

-Les taxanes

Les taxanes sont des alcaloïdes de l'If. Ils agissent en inhibant la dépolymérisation de la tubuline et bloquent ainsi les cellules en mitose. Les taxanes empêchent donc le raccourcissement des microtubules. Les microtubules sont des éléments du cytosquelette permettant la migration des chromosomes. Cela conduit donc à la mort cellulaire.

Les différents effets indésirables fréquents sont l'alopecie, la mucite, la neutropénie, et la majoration de la toxicité cardiaque des anthracyclines.

Les deux molécules fréquemment utilisées sont le paclitaxel et le docétaxel. Le paclitaxel est utilisé à la posologie de 75 à 220 mg/m² et le docétaxel à la posologie de 50 à 100mg/m².

La méta-analyse de De Laurentiis et de ses collaborateurs a mis en évidence que l'utilisation des taxanes apporte un bénéfice au niveau de la survie sans récurrence (SSR) de 5% et de la survie globale de 3%. [227]

-Les alcaloïdes de la pervenche

Les alcaloïdes de la pervenche se fixent à la β -tubuline et bloquent sa polymérisation avec l' α -tubuline en microtubules. Les cellules vont être bloquées en métaphase.

Quatre molécules ont une AMM dans le traitement du cancer du sein métastaté : la vinorelbine, la vinblastine, la vindésine et la vincristine.

La vinorelbine est utilisée à la posologie de 25 à 30 mg/m² par semaine par voie intraveineuse et de 60 à 80 mg/m² par voie orale en une prise hebdomadaire ; la vinblastine de 4 à 18,5 mg/m² par semaine ; la vincristine de 1,4 mg/m² par semaine et la vindésine de 3 mg/m² tous les 7 à 15 jours.

Les effets indésirables fréquents retrouvés sont une neurotoxicité, un ralentissement du transit intestinal, une neutropénie et l'alopecie.

3.2. Chimiothérapie adjuvante :

L'enjeu des traitements adjuvants est double: il s'agit à la fois d'éradiquer la maladie locorégionale par la radiothérapie et la chirurgie afin de prévenir la récurrence locale, mais aussi et surtout d'éradiquer la maladie systémique et d'empêcher la rechute métastatique dont décèdent les patientes. [228]

La chimiothérapie adjuvante est prescrite dans un délai habituel de 4 semaines après l'intervention. Les schémas d'administration varient d'un protocole à l'autre. Elle comporte habituellement six à huit cycles de traitement, espacés de 3 semaines. Les patients surexprimant l'oncoprotéine HER2 reçoivent, en plus de la chimiothérapie, du trastuzumab par voie intraveineuse.

a) Critères décisionnels :

La décision de chimiothérapie adjuvante va être prise, à la fois, en fonction de facteurs dépendants de la tumeur, mais aussi de la patiente. La tendance est à

l'extension des indications sur des critères pronostics régulièrement publiés lors de congrès scientifiques (Saint-Gall) ou proposés par des groupes (Standards Options Recommandations [SOR], recommandations pour la pratique clinique de Saint- Paul-de-Vence), mais cette extension doit être adaptée au bénéfice absolu attendu en survie, à la toxicité du traitement et à l'âge des patientes.

On distingue classiquement des facteurs pronostics qui permettent une évaluation initiale, après chirurgie et en absence de traitement, du risque de rechute ou de décès, ainsi que des facteurs prédictifs qui permettent d'apprécier le degré de réponse à un traitement spécifique. C'est la conjonction de ses deux types de facteurs ainsi que les comorbidités éventuelles et les souhaits de la patiente, qui vont déterminer la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ainsi que ses modalités. La liste des différents facteurs pronostics et prédictifs retenus lors de la conférence de Saint-Gall en 2003 est indiquée dans le Tableau 7. [227]

Caractéristiques de la patiente	Caractéristiques de la tumeur	Biomarqueurs
Âge < 35 ans et environnement hormonal Race ou ethnique	Envahissement ganglionnaire Taille tumorale histologique Grade et index de prolifération Type histologique	Récepteurs hormonaux HER2

Tableau 19: Facteurs pronostiques et prédictifs selon la conférence de Saint-Gall en 2003. [227]

b) Chimiothérapie adjuvante et dose-dense :

Le traitement Dose-Dense, défini comme accouchement de chimiothérapie à intervalles plus courts sans augmenter la dose cumulative, a été suggéré en tant que moyen d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie pour le cancer précoce du sein.

En 2003, l'étude de Citron et al. a randomisé 2005 patientes selon quatre régimes de chimiothérapie, à base d'anthracycline, docétaxel et cyclophosphamide, donnés de façon séquentielle ou concomitante, toutes les deux ou trois semaines. Un des objectifs était d'apprécier l'efficacité de la dose-dense (DD) sur les paramètres de survie. La SSP était significativement améliorée dans les bras dose-dense (82 % *versus* 75 %, HR =

0,74 ; $p = 0,010$). En revanche, il n'y avait pas de différence entre traitement séquentiel ou concomitant.

Deux méta-analyses ont récemment été publiées. La première a inclus quatre études regroupant 3418 patientes traitées pour des cancers du sein à haut risque. Une amélioration de la SSP par les régimes de chimiothérapie dose-dense a été mise en évidence (HR = 0,83 ; $p = 0,005$) indépendamment du statut des récepteurs hormonaux, sans impact majeur sur la toxicité mais aussi sans amélioration de la SG (HR = 0,86 ; $p = 0,06$). La méta-analyse de Petrelli et al. en 2015, a regroupé huit études de phase III représentant 17 188 patientes avec un cancer du sein à haut risque de rechute. La SSP mais également la SG étaient améliorées (HR = 0,84 ; $p < 0,0001$ et HR = 0,86 ; $p = 0,0001$, respectivement). Cette différence en SG était particulièrement marquée chez les patientes triple-négatives alors qu'il n'y avait pas d'impact du régime dose-dense pour les patientes exprimant les récepteurs aux hormones.

Ce régime de chimiothérapie dose-dense, s'il n'est pas actuellement pratiqué par toutes les équipes, peut cependant être utilisé, particulièrement dans les sous-groupes de patientes de mauvais pronostic dont le sous-groupe de patientes triple-négatives. [229]

c) Indications de la chimiothérapie adjuvante :

Les études de chimiothérapie adjuvante ont été d'abord réalisées dans des populations définies par le risque de récurrence. Plus récemment, avec l'identification du récepteur HER 2 comme cible potentielle, des essais ont également ciblé les populations en fonction des facteurs prédictifs. C'est le cas des associations chimiothérapie–trastuzumab.

Des conférences de consensus proposent régulièrement des recommandations pour le traitement adjuvant des adénocarcinomes mammaires. Les plus connues sont celles de Saint-Gallen, du NCCN et Nice-Saint-Paul-de-Vence.

On peut, de façon synthétique, retenir les grandes indications suivantes. [4]

1. Patientes avec atteinte ganglionnaire axillaire

Pour l'ensemble de ces patientes sauf cas particulier défini par l'âge et des comorbidités, la chimiothérapie est recommandée même si la conférence de consensus de Saint-Gallen émet une réserve lors d'atteinte ganglionnaire limitée à trois ganglions ou moins ; l'indication serait alors définie en fonction des autres facteurs de risque présents.

2. Patientes sans atteinte ganglionnaire axillaire :

- **Tumeurs surexprimant HER 2 et de plus de 1cm de diamètre.**

Au-delà de 1cm de diamètre, les données sont pauvres (cas peu fréquents). Globalement, il est recommandé de proposer à la patiente une association chimiothérapie–trastuzumab en présence d'au moins un autre facteur de risque tel que l'absence de récepteurs hormonaux, une prolifération élevée ou un âge jeune inférieur à 35 ans. Dans tous les cas, chez la patiente âgée, les indications seront discutées en fonction de l'évaluation gériatrique.

- **Tumeurs triple négatives : HER-2–, RE–, RP–.**

Ces tumeurs sont de mauvais pronostic et apparaissent particulièrement sensibles à la chimiothérapie, laquelle est recommandée de façon systématique sauf si la taille tumorale est inférieure à 0,5 cm.

- **Autres cas : patientes avec tumeurs N–, HER-2–, RH+**

Les indications de chimiothérapie sont moins univoques. Dans ce groupe de patientes, certaines ont un risque très faible de récurrence et de décès : il y a donc très peu d'arguments pour l'addition de la chimiothérapie à l'hormonothérapie. À l'opposé, on trouve un groupe de patientes à haut risque pour lesquelles la chimiothérapie apparaît justifiée. Entre les deux, le seuil est difficile à définir ; les différentes conférences de consensus proposent des « guides » décisionnels qui utilisent des approches différentes.

Dans la majorité des cas, chez ces patientes hormonosensibles ne répondant pas au trastuzumab et en l'absence de critère fiable de chimiosensibilité, seront pris en compte, pour l'indication de la chimiothérapie, les autres facteurs de risques (par exemple, une taille tumorale supérieure à 2cm constitue, dans presque toutes les équipes, une indication de chimiothérapie), et éventuellement les scores génomiques s'ils sont disponibles. Les marqueurs de prolifération : index mitotique, KI67, sont des déterminants maintenant importants pour cette décision thérapeutique. [4]

d) Protocole de chimiothérapie :

Protocoles				
PROTOCOLE	MÉDICAMENTS	DOSES /m ²	VOIE D'ADMINISTRATION	RYTHME D'ADMINISTRATION
CMF	Cyclophosphamide	120 mg	PO	J1 à J14
	Méthotrexate	40 mg	IV	J1 et J5
	Fluorouracile	600 mg	IV	J1 et J8 J1 = J28
Le cyclophosphamide oral peut être remplacé par du cyclophosphamide IV à la dose de 600 mg/m ² à J1 et J8				
FAC	Fluorouracile	500 mg	IV	J1
	Doxorubicine	50 mg	IV	J1
	Cyclophosphamide	500 mg	IV	J1 J1 = J21
La doxorubicine peut être remplacée par l'épirubicine IV à la dose de 50 mg/m ² (FEC50) ou de 75 mg/m ² (FEC75) à J1				
AC	Doxorubicine	60 mg	IV	J1
	Cyclophosphamide	600 mg	IV	J1 J1 = J21
TC	Docétaxel	75 mg	IV	J1
	Cyclophosphamide	500 mg	IV	J1 = J21
TAC	Docétaxel	75 mg	IV	J1
	Doxorubicine	50 mg	IV	J1 = J21
	Cyclophosphamide	500 mg	IV	
TAXOL hebdo	Paclitaxel	80 mg	IV	J1, J8, J15, J21, J28, J35 J1 = J49
TAXOTÈRE	Docétaxel	100 mg	IV	J1 J1 = J21

Tableau 20: protocole de chimiothérapie adjuvante [226]

3.3. Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante est indiquée de façon formelle dans les cancers du sein inflammatoires, forme rare et agressive qui contre-indique tout traitement local d'emblée. Mais elle est également pratiquée dans les formes localement avancées (T4d et/ou N3) et pour les tumeurs plus petites à visée conservatrice. Elle permet d'augmenter le taux de conservation mammaire, sans modification cependant de la SSR ou de la SG. Elle permet par ailleurs un contrôle plus précoce de la maladie micrométastatique et réalise un excellent modèle *in vivo* permettant d'évaluer de façon précoce la réponse au traitement et le développement de nouvelles molécules en préclinique notamment.

Si la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas d'impact prouvé sur la survie par rapport à la chimiothérapie adjuvante, en revanche, il existe un réel bénéfice sur la survie de la réponse pathologique complète, plus marqué dans certains sous-groupes que sont les tumeurs sur-exprimant HER2 ou les tumeurs triple-négatives. [229]

a) Indications

-Cancer du sein inflammatoire

Le cancer du sein inflammatoire est une pathologie rare qui représente la forme la plus agressive des cancers du sein localement avancés. Ses caractéristiques sont une rapide progression, un haut pouvoir angiogénique et angio-invasif, pouvant expliquer son fort potentiel métastatique et le taux élevé de récidives locorégionales. Le traitement chirurgical d'emblée est classiquement contre-indiqué et depuis les années 1980, la chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline est le premier temps de leur prise en charge. [227]

-Cancer du sein localement avancé

Il s'agit des tumeurs classées T4 et/ou N3 non inflammatoires. Les essais randomisés sont peu nombreux et regroupent souvent des populations hétérogènes

groupant souvent tumeurs inflammatoires et localement avancées. Les schémas de chimiothérapie utilisés sont essentiellement à base d'anthracycline et, plus récemment, de taxanes, et permettent une augmentation de la survie à dix ans, de l'ordre de 25 %.

[227]

b) Platine, dose-dense et cancer du sein triple-négatif

Les cancers du sein triple-négatifs (RE-, RP- et HER2-) constituent un sous-groupe de cancer du sein agressif et inaccessible aux thérapies ciblées. La chimiothérapie classique est actuellement la seule ressource thérapeutique. Si, dans ce sous-groupe, les anthracyclines et les taxanes sont utilisés de façon standard, permettant d'obtenir un taux de réponse histologique complète correct chez un tiers des patientes, des études ont cherché à améliorer cette réponse en utilisant soit les anthracyclines en dose-dense, soit d'autres molécules de chimiothérapie, et notamment les sels de platine. Le rationnel d'utilisation de cette famille de chimiothérapie est directement lié aux caractéristiques de ces tumeurs, impliquant notamment les mécanismes de défaut de réparation de l'ADN.

En 2014, von Minckwitz et al. ont publié un essai de phase II (GeparSIXTO) testant le carboplatine en néoadjuvant pour des tumeurs surexprimant HER2 ou triple-négatives à un régime de taxanes et d'anthracyclines, et une thérapie ciblée, le bévacizumab. Le taux de réponse histologique complète est significativement amélioré pour les patientes triple-négatives (53,2 % *versus* 36,9 % ; $p = 0,005$) [230]. L'efficacité du régime de chimiothérapie associant anthracyclines et cyclophosphamide donné selon un mode dose-dense a été évaluée chez 267 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. L'AC-DD était comparé au régime traditionnel de chimiothérapie EC-T. Chez les patientes triple-négatives, le taux de réponse complète histologique était plus important dans le bras intensifié mais de façon non significative (48 % *versus* 24 % ; $p = 0,087$) ; la SSP était en revanche meilleure ($p = 0,019$) [231]. Sikov et al. [232], dans l'étude CALGB 40602 (Alliance),

ont évalué dans une phase II en ouvert 2×2 l'impact de l'addition du carboplatine et/ou du bévacicumab chez 443 patientes atteintes de cancer du sein triple-négatif stade II ou III. L'addition du carboplatine montrait une augmentation de la réponse histologique complète à la fois pour le sein et pour la réponse axillaire (60 % *versus* 44% ; $p = 0,0018$ et 54 % *versus* 41 % ; $p = 0,0029$, respectivement) alors que le bévacicumab n'améliore que le taux de réponse mammaire (59 % *versus* 48 % ; $p = 0,0089$). En revanche, l'étude n'est pas assez puissante pour obtenir des données de survie, et il sera nécessaire à l'avenir de pouvoir identifier de façon plus précise les sous-groupes de patientes qui bénéficient de ce régime de traitement. [229]

c) Evaluation de la réponse a la chimiothérapie :

1. Réponse clinique :

En cours de chimiothérapie néoadjuvante, l'évaluation de la réponse thérapeutique au niveau de la tumeur mammaire et des adénopathies est fondamentale pour s'assurer de l'efficacité du protocole de chimiothérapie. L'examen clinique évaluera la régression de la taille tumorale et des adénopathies ainsi que des signes inflammatoires en cas de tumeur inflammatoire. En effet, la réponse clinique et la réponse radiologique seront des éléments déterminants pour décider du type de chirurgie à l'issue de la chimiothérapie en cas de tumeur non inflammatoire (traitement conservateur ou mastectomie). En revanche, l'examen clinique n'est pas un examen très performant en ce qui concerne la prédiction de la réponse complète histologique qui est généralement surestimée cliniquement [233, 234, 235, 236], même si certaines études rapportent des résultats assez proches [225].

2. Réponse en imagerie :

L'imagerie a une place centrale dans le suivi des cancers du sein sous traitement(s) afin d'évaluer la réponse thérapeutique, de dépister les patientes non répondeuses versus répondeuses, et d'essayer de prédire la réponse histologique

complète après chirurgie et ce, le plus précocement possible après l'initiation du traitement. Cette évaluation repose sur l'analyse comparative des examens d'imagerie, classiquement avant, à mi-course et en fin de chimiothérapie. Ce rythme de surveillance peut être modifié en cas de suspicion clinique de progression tumorale.

L'évaluation de la réponse consiste à comparer soit le plus grand diamètre de la lésion (critères RECIST), soit ces deux diamètres maximaux orthogonaux (critères OMS) (Tableau 9). [237]

Quatre types de réponses sont décrits :

- réponse complète ;
- réponse partielle ;
- maladie stable ;
- maladie progressive.

Comparaison des méthodes d'évaluation et définitions des lésions et des types de réponse (critères de l'OMS [Organisation mondiale de la santé] et RECIST [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors]). Modifié d'après [30].

Critères	RECIST	OMS
Technique	TDM, IRM, radiographie de thorax	Pas de précision
Lésion(s)	Lésions pouvant être mesurées de manière fiable dans au moins une dimension et dont le grand axe est ≥ 20 mm (TDM non spiralée, radiographie de thorax) ou ≥ 10 mm en TDM spiralée	Lésion mesurable dans 2 dimensions (pas de taille minima requise)
Méthode	Le plus grand diamètre	Multiplication du plus grand diamètre et du plus grand diamètre perpendiculaire
Évaluation	Lésions cibles, maximum de 2 lésions/organe et de 5 au total	Pas de nombre spécifié
Catégories		
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions	Idem/RECIST, confirmée à 4 semaines
Réponse partielle	Diminution ≥ 30 % de la somme des plus grands diamètres des lésions prises comme références lors du bilan initial	Diminution ≥ 50 % des lésions, sans augmentation ≥ 25 % d'aucune d'entre elles, confirmée à 4 semaines
Maladie stable	Entre réponse partielle et progression	Idem/RECIST
Progression	Augmentation ≥ 20 % de la somme des plus grands diamètres et augmentation absolue d'au moins 5 mm des lésions cibles par rapport au bilan initial, apparition de nouvelles lésions ou progression évidente de lésions non prises comme références	Augmentation ≥ 25 % des lésions cibles, apparition de nouvelles lésions ou progression évidente de lésions non prises comme références

TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Tableau 21 : Comparaison des méthodes d'évaluation et définitions des lésions et des types de réponse (critères de l'OMS et RECIST) [237]

Une évaluation précoce du volume tumoral résiduel pendant la chimiothérapie est donc utile pour aider le clinicien à décider de la poursuite du traitement en cas d'efficacité avérée ou d'une modification de ce dernier dans le cas contraire. Une évaluation précise du volume tumoral résiduel après la chimiothérapie est également indispensable pour aider le chirurgien à choisir entre une mastectomie et un geste moins agressif. L'évaluation de la réponse tumorale a également une valeur pronostic majeure. Une réponse complète après chimiothérapie est un facteur de bon pronostic pour la survie globale et la survie sans récurrence. [225]

2.1. La mammographie :

La mammographie permet de déterminer l'évolution de la taille des tumeurs aux contours réguliers dans les seins peu denses (type 1 ou 2). La mammographie est le seul examen qui permet de suivre les microcalcifications qui peuvent persister après traitement ou apparaître en cas de nécrose de la tumeur. La mammographie est performante pour suivre les distorsions architecturales.

2.2. L'échographie :

L'échographie est efficace dans les seins denses. Mais de nombreuses études montrent que l'IRM est plus performante pour évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante que la mammographie ou l'échographie. [225]

2.3. L'IRM :

L'IRM permet de prédire précocement (1er ou 2e cycle) la réponse au traitement et d'adapter théoriquement le traitement [238]. L'observation d'une très bonne réponse en cours de traitement, permet de décider de poser un clip au sein de la tumeur avant qu'elle ne soit plus visible afin de permettre au chirurgien de retrouver et de retirer le lit tumoral dans de bonnes conditions carcinologiques.

À la fin de la chimiothérapie, l'IRM joue donc un rôle important dans le choix en RCP de la stratégie thérapeutique en particulier chirurgicale. Le volume résiduel

déterminé en IRM serait mieux corrélé aux données de l'anatomopathologie ($r = 0,65-0,98$) que celui obtenu en mammographie ou en échographie. L'IRM permet de distinguer les masses unifocales rétrécissant sous traitement, excellentes candidates à une tumorectomie, et les tumeurs répondant sous la forme de masses résiduelles multiples pour lesquelles la mastectomie est recommandée. [225]

Cependant les performances de l'IRM ne sont pas parfaites et une IRM normale ne permet pas d'exclure une tumeur résiduelle [238]. Les sous- et surestimations sont estimés de 2 à 23 % et de 6 à 26 % respectivement. Le risque de sous-estimation des tumeurs résiduelles serait plus important pour les non-masses que pour les masses. L'imagerie fonctionnelle trouverait ici de bonnes indications en améliorant les performances de l'IRM pour déterminer précocement la réponse au traitement et pour évaluer en fin de chimiothérapie néoadjuvante le volume résiduel. Les modifications des paramètres microcirculatoires précèdent les modifications morphologiques et seraient même plus sensibles et plus spécifiques. La microcirculation tumorale commencerait à se normaliser dès la 6^e semaine de traitement chez les patientes présentant une bonne réponse histologique après la chirurgie. Une diminution d'au moins 50 % de la perméabilité des capillaires, du volume sanguin intratumoral et de la perfusion tissulaire serait en faveur d'une bonne réponse. À l'inverse, chez les patientes non répondeuses, ces paramètres tendent à augmenter. En revanche, les modifications de taille enregistrées en IRM à la 6^e semaine ne permettent pas de distinguer les patients répondeurs des patients non répondeurs. La perméabilité capillaire serait le meilleur paramètre fonctionnel pour prédire une mauvaise réponse avec une sensibilité de 90 à 94 % et une spécificité de 80–83 %. Néanmoins, ces études portent sur un petit nombre de patientes et des résultats avec des effectifs plus importants sont attendus.

Le risque de sous-estimation dépendrait également du traitement et serait plus élevé avec des chimiothérapies contenant des taxanes ou du bévacicumab qui réduisent la vascularisation tumorale avant de réduire le volume tumoral. Enfin, le risque de

résection incomplète suivi de mastectomie serait plus important pour les carcinomes lobulaires (50 %) que pour les carcinomes canauxaires infiltrants (3 %). [225]

3. Réponse histologique :

Evoquer l'évaluation de la réponse à la CNA implique le clinicien, le radiologue, mais également le pathologiste. Les études macroscopique et microscopique permettent de déterminer :

- la chimiosensibilité de la tumeur ;
- la qualité de l'exérèse en cas de chirurgie conservatrice.

En effet, le pathologiste doit avoir accès aux renseignements cliniques pertinents: type de CNA, multifocalité, localisation initiale de la tumeur dans le sein, présence ou non d'un repère métallique dans la tumeur... Ces renseignements le guideront aussi bien pour l'étude macroscopique que microscopique.

Sur les pièces opératoires (mastectomie partielle ou totale), le pathologiste recherche soit une zone tumorale persistante, soit une zone fibreuse d'allure cicatricielle associée ou non à un repère métallique si celui-ci a été posé. L'échantillonnage de ces zones doit être le plus exhaustif possible ainsi que les prélèvements sur les berges en cas de chirurgie partielle, afin d'obtenir la vision la plus complète de la réponse thérapeutique. De même, les ganglions axillaires sont examinés en totalité. [239]

D'un point de vue microscopique, la réponse thérapeutique peut être partielle ou totale. Les réponses partielles se présentent soit sous une forme tumorale unique, soit sous une forme fragmentée avec « interposition » de tissu sain entre les amas tumoraux, soit sous forme de cellules carcinomateuses isolées, dissociées, mieux visibles grâce à une étude immunohistochimique pancytokératine. La réponse complète est caractérisée par une fibrose lâche, ponctuée de quelques éléments

inflammatoires, macrophages ou histiocytes pigmentés d'hémosidérine, sans cellules carcinomateuses isolées.

En cas de chirurgie partielle, il est nécessaire de pouvoir préciser l'état des berges, la présence ou non d'une marge saine entre le reliquat tumoral et la berge chirurgicale et de la quantifier.

Les ganglions axillaires seront analysés un par un à la recherche d'une éventuelle métastase ou cicatrice post-thérapeutique. [239]

Pour évaluer la réponse thérapeutique et standardiser les comptes rendus des pathologistes, différents systèmes de grading sont utilisés intégrant ces différents paramètres. Aucun de ces systèmes de grading n'est parfait. Il est recommandé d'en utiliser deux, les plus fréquemment choisis en France sont les grading de Chevallier et Sataloff:

- le grading de Chevallier et al. [240], en quatre catégories, s'intéresse à la tumeur mammaire et aux ganglions dans le même grade (tableau 10) ;
- le grading de Sataloff et al. [241] prend en compte d'une part la tumeur mammaire (quatre groupes), et d'autre part les ganglions (quatre groupes) (tableau 11).

G 1	Absence de toute cellule tumorale dans le sein et les ganglions
G 2	Présence d'un carcinome <i>in situ</i> dans le sein, et absence de métastase ganglionnaire
G 3	Présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales comme de la fibrose ou sclérose
G 4	Peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur

Tableau 22: le Grading de Chevalier. [240]

	Tumeur		Ganglion
T-A	Effet thérapeutique total ou presque total	N-A	Évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
T-B	Effet thérapeutique > 50 % mais pas total	N-B	Pas de métastase ou d'effet thérapeutique
T-C	Moins de 50 % d'effet thérapeutique	N-C	Évidence d'un effet thérapeutique, mais métastase axillaire toujours présente
T-D	Pas d'effet thérapeutique	N-D	Métastase toujours présente, viable sans effet thérapeutique

Tableau 23: le grading de Sataloff [241]

La comparaison de l'utilisation de ces deux classifications [242] montre que pour la survie globale et survie sans récurrence, il y a une différence significative entre le groupe de patientes pCR (Ch 1+2, SA) et le groupe de patientes non pCR, que les tumeurs présentant des modifications postchimiothérapie ont un meilleur pronostic que les tumeurs non modifiées, et qu'une réponse histologique complète au niveau des ganglions est associée à un meilleur pronostic.

Cependant, la notion de la réponse pathologique complète (pCR) comme un paramètre prédictif de SSR et de SG reste discutée. Le clinicien doit être prudent dans les propos qu'il tient à sa patiente. Une méta-analyse de sept essais néoadjuvants allemands ($n = 6\,377$ patientes) montre que l'impact pronostique de la pCR sur la SSR et la SG varie en fonction des sous-groupes immunohistochimiques [243]. Il est net et très fort pour les tumeurs triple-négatives (TTN) et HER2 +/- RH- (*a fortiori*, si du trastuzumab a été délivré), non significatif pour les tumeurs dites luminales B HER2 + (avec ou sans trastuzumab), et moins important pour les tumeurs dites luminales B HER2-. [239]

4. Thérapie ciblée

Les thérapies ciblées connaissent un véritable essor depuis ces 10 dernières années. Actuellement peu de thérapies ciblées amènent à la guérison mais beaucoup permettent une amélioration de la survie sans progression chez les patientes en phase métastatique. Le schéma de Hanahan et Weinberg [244] (Figure 34) permet de classer ces différentes thérapies ciblées et de souligner la diversité des mécanismes oncogéniques. [245]

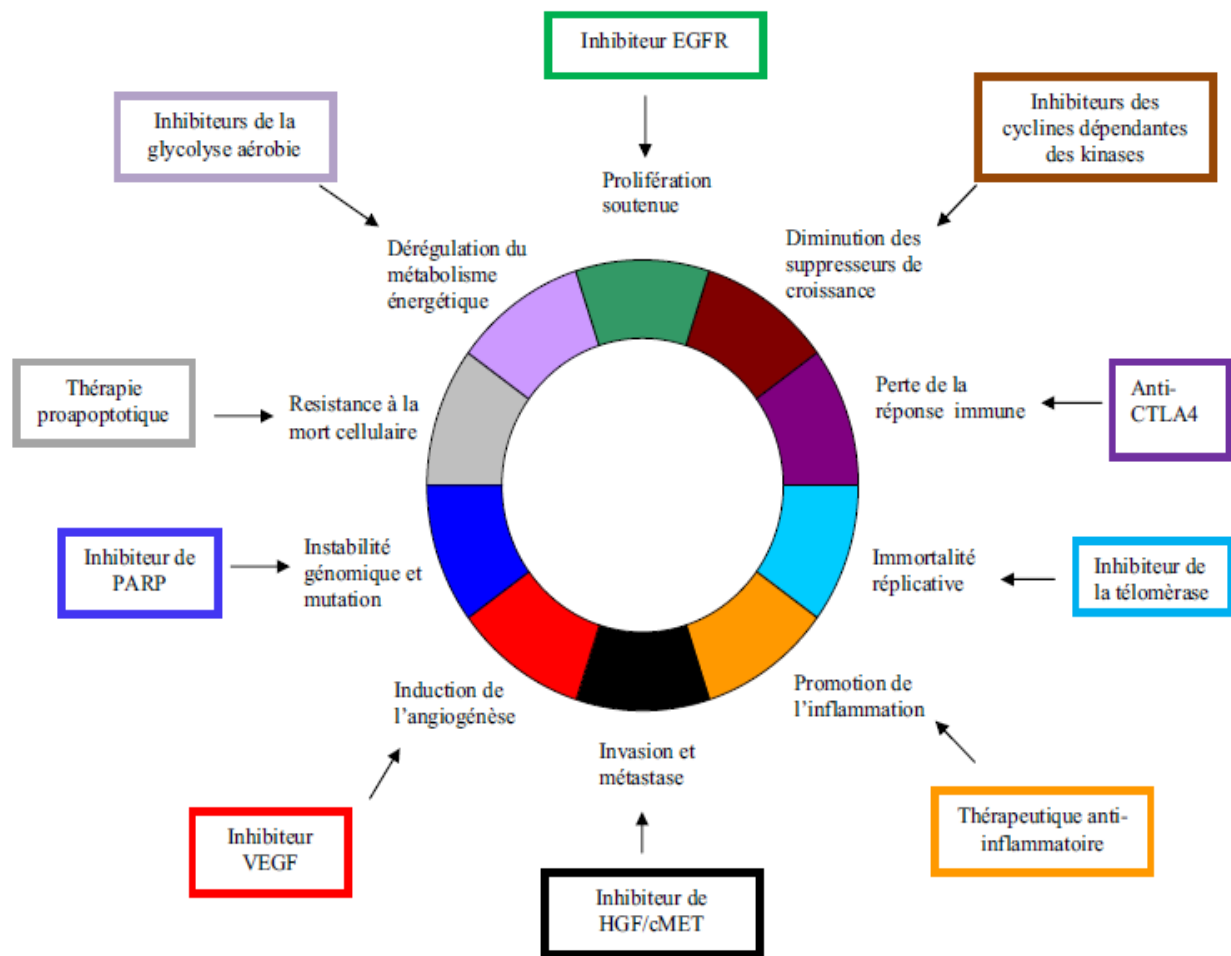


Figure 34: Mécanismes de la carcinogénèse et thérapies ciblées. EGFR : epidermal growth factor receptor ; PARP : poly ADP-ribose polymerase ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; HGF : hepatocyte growth factor. [245]

4.1. Thérapies ciblant l'human epidermal growth factor receptor (HER): anti-Her 2

Le gène *HER2* (*Human Epidermal Growth factorReceptor-2*) est un proto-oncogène impliqué dans la synthèse d'une protéine de surface HER2 qui est un récepteur à activité tyrosine kinase. Ce récepteur intervient dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire. HER2 est surexprimé dans 20 % des cancers mammaires, il est la cible d'inhibiteurs extracellulaires (trastuzumab) ou intracellulaires (lapatinib) [246].

a) Trastuzumab (Herceptin®) :

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des Immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre le récepteur HER2. Il se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de la protéine HER2. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire inhibant la prolifération des cellules tumorales surexprimants HER2. [149]

L'introduction de ce traitement a modifié le pronostic des patientes ayant des tumeurs surexprimants HER2 (HER2+). Le trastuzumab a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en adjuvant et néo-adjuvant pour une durée totale de traitement d'un an ainsi qu'en phase métastatique. [245]

Validation : les grands essais trastuzumab

En adjuvant : une méta-analyse comprenant les essais princeps en adjuvant (HERA, FinHer, PACS 04, NSABP B31, BCIRG 006, NCCTG N9831) montre un bénéfice majeur de l'utilisation du trastuzumab en adjuvant en termes de SSR et de SG. Récemment, les résultats des études PHARE et HERA ont confirmé la durée d'utilisation d'un an du trastuzumab en adjuvant. L'étude PHARE est un essai de phase III évaluant la non-infériorité d'un traitement par trastuzumab de 6 mois versus 12 mois, en termes de SSR, chez des patientes traitées par chimiothérapie. Après 3,5 ans de suivi, les résultats n'ont pas permis de conclure à la non-infériorité d'une durée de 6 mois. L'étude HERA a comparé la durée d'un traitement par trastuzumab de 1 an versus 2 ans chez 5102 patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, en termes de SSR. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les 2 bras ($p = 0,86$). D'autre part, après 8 ans de suivi, le bénéfice en SSR et SG de l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie est maintenu malgré le cross-over. Le trastuzumab a actuellement l'autorisation de mise sur le marché en adjuvant dans les cancers du sein surexprimants HER2, pour une durée totale de 1 an. [245]

En métastatique : deux essais princeps ont montré l'intérêt du trastuzumab en première ligne métastatique en association avec la chimiothérapie en mettant en évidence une amélioration de la SSR (7,4 mois versus 4,6 mois dans l'essai de Slamon et al. et 11,7 mois versus 6,1 mois dans celui de Marty et al.) mais aussi de la SG (25,1 mois versus 20,3 mois pour Salmon et al. et 31,2 mois versus 22,7 mois pour Marty et al.) lors de l'ajout de la thérapie ciblée. L'essai Tandem a évalué l'intérêt du trastuzumab en association avec l'anastrozole en première ligne métastatique, chez les patientes ayant un cancer HER2+ et surexprimant les récepteurs hormonaux. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation de la SSR (4,8 mois versus 2,4 mois, $p = 0,0016$) sans gain en SG. [245]

En néo-adjuvant : l'intérêt du trastuzumab a été mis en évidence par 3 études princeps avec des gains en termes de réponse complète histologique (pRC) et survie sans récurrence (SSR). Une actualisation de l'essai NOAH a été présentée à l'ASCO 2013. Des patientes atteintes de tumeurs localement avancées ou inflammatoires ont été randomisées entre une chimiothérapie (3 cycles de doxorubicine-taxol puis 4 cycles de taxol puis 3 cycles de cyclophosphamide-méthotrexate- 5FU), associée ou non au trastuzumab. Après un suivi médian de 5,4 ans, cet essai a confirmé l'augmentation de la SSR (57,5 % versus 43,3 % ; $p = 0,016$) et une tendance pour la survie globale (SG) (73,5 % versus 62,9 %, $p = 0,055$) lié à l'ajout du trastuzumab. [245]

Nouvelle modalité d'administration : le trastuzumab sous-cutané (SC) a obtenu l'AMM européenne (adjuvant et métastatique) grâce à l'étude Hannah qui a comparé l'injection intra-veineuse à celle SC de trastuzumab lors d'un traitement adjuvant ou néo-adjuvant chez 596 patientes. Cet essai a conclu à la non-infériorité de l'injection sous-cutanée pour les 2 objectifs principaux (concentration minimale de trastuzumab avant la 8e cure et taux de réponse histologique complète). [245]

Evaluation de la toxicité du trastuzumab : une étude rétrospective a évalué le risque de toxicité cardiaque (cardiomyopathie et insuffisance cardiaque) chez 12 500 patientes traitées en adjuvant. Comparées à des patientes naïves de chimiothérapie, le risque relatif (RR) de toxicité cardiaque lors de l'utilisation d'une chimiothérapie par anthracycline seule est de 1,4 (IC95 % = 1,11– 1,76), celui avec trastuzumab seul est de 4,12 (IC95 % = 2,30–7,42). Le risque lors de l'association anthracycline plus trastuzumab est majeur : RR = 7,19 (IC95 % = 5–10,35). Le taux d'incidence cumulée à 5 ans d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie pour la tranche d'âge comprise entre 55 et 64 ans est de 2,9 % pour les anthracyclines seules et 11,4 % pour les anthracyclines associées au trastuzumab. Un élément important de cette étude est l'augmentation du risque de toxicité cardiaque avec le temps, en particulier lors de l'utilisation de trastuzumab seul : RR à 1 an : 3,6 (IC95 % = 1,5–5,6) et à 5 ans : RR = 12,1 (IC95 % = 5,3–18,3). [245]

-Indications du trastuzumab en adjuvant et néoadjuvant

Actuellement, il existe une indication de trastuzumab associé à une chimiothérapie pour toute tumeur surexprimant HER2 d'une taille supérieure à 5 mm. Le schéma standard comporte une chimiothérapie séquentielle à base d'anthracyclines et de taxanes. Une option sans anthracycline (docétaxel, carboplatine ou paclitaxel) représente une option valide en cas de risque cardiovasculaire. A ce jour, la durée optimale de trastuzumab est d'un an. Le trastuzumab doit être administré de façon concomitante avec le taxane. Ces traitements peuvent être administrés en situation adjuvante ou néoadjuvante. [247]

Deux schémas d'administration sont possibles :

- hebdomadaire avec, lors de la première cure, une dose de 4 mg/kg à J1 et de 2 mg/kg à J8 et J15, et lors des cures suivantes, une dose de 2 mg/kg à J1, J8 et J15 ;

- sur 21 jours avec, lors de la première cure, une dose de 8 mg/kg suivie d'une dose de 4 mg/kg pour les cures suivantes à raison d'une injection IV tous les 21 jours. [149]

b) Le lapatinib (Tyverb®) :

Le lapatinib est un double inhibiteur de tyrosine kinase inhibant de façon irréversible les récepteurs EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) et HER2. En bloquant ces récepteurs, il contribue à contrôler la division et la prolifération des cellules cancéreuses. [149]

Le lapatinib est utilisé en prise continue en association avec la capécitabine (1 250 mg/j) en deuxième ligne métastatique (chez les patientes ayant déjà reçu du trastuzumab en phase métastatique), avec un inhibiteur de l'aromatase ou le létrozole (1 500 mg/j) ainsi que depuis 2013 en association avec le trastuzumab (1 000 mg/j), pour les cancers mammaires métastatiques n'exprimant pas les récepteurs hormonaux. [245]

Hormis les troubles digestifs et cutanés (rash, syndrome main-pied, dermatite acnéique), les effets indésirables sont peu fréquents. Ils sont caractérisés par une perte d'appétit, une fatigue et un allongement de l'intervalle QT. Dans la mesure du possible, d'autres médicaments torsadogènes ne devront pas être associés. [149]

c) Pertuzumab (Perjeta®):

Le pertuzumab (Perjeta®) est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur HER2 sur un épitope différent du trastuzumab. Il empêche la dimérisation des récepteurs HER2 et HER3, hétérodimères particulièrement actifs dans la signalisation HER2.

Les données précliniques et les données de l'étude CLEOPATRA en première ligne métastatique confirment la synergie du double blocage HER2 par trastuzumab-pertuzumab *versus* trastuzumab seul.

L'étude NEOSPHERE a randomisé 417 patientes entre quatre cycles de docétaxel plus trastuzumab (TH), docétaxel avec pertuzumab (TP), docétaxel et double blocage (THP), ou le double blocage trastuzumab-pertuzumab sans chimiothérapie (HP). Le double blocage avec chimiothérapie est associé à un taux de réponse complète histologique significativement plus élevé (45,9 % *versus* 29 % ; $p = 0,014$). [247]

Il a l'AMM en association au trastuzumab et docétaxel dans le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécables HER2+ n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique [245]. Récemment, l'European Medical Evaluation Agency (EMA) a validé l'utilisation du pertuzumab en situation néoadjuvante dans les cancers du sein HER2 +. [247]

d) Trastuzumab emtansine (T-DM1) :

Le trastuzumab emtansine (Kadcyla®) ou T-DM1 est un anticorps drogue conjugué comprenant une molécule de trastuzumab relié à un agent cytotoxique, un dérivé de la maytensine.

Le T-DM1 se fixe sur le récepteur HER2, le complexe est internalisé dans la cellule puis la molécule cytotoxique libérée dans le cytoplasme, permettant ainsi un ciblage de la chimiothérapie uniquement sur les cellules tumorales HER2 +. Il en résulte une activité importante, surtout dans les formes résistantes, et une très bonne tolérance. Le T-DM1 est le traitement de référence en situation métastatique après échec d'une association taxane-trastuzumab. Des études sont en cours pour l'évaluer en adjuvant et néo-adjuvant. [247]

4.2. Therapies anti-angiogéniques

L'angiogenèse, processus impliqué dans le développement des vaisseaux, joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale locale et le développement de métastases. Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est l'un des promoteurs les plus puissants.

Il existe différents mécanismes pouvant altérer le signal de la voie du VEGF : anticorps anti-VEGF, anticorps anti-VEGF-récepteur, inhibiteur de la fonction tyrosine kinase du VEGF-récepteur...

Il n'y a pas actuellement en pratique courante, de facteurs prédictifs de réponse aux anti-angiogéniques. [245]

a) Bévacicumab (Avastin®)

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se fixe au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), facteur clé de l'angiogenèse.

En interagissant avec le VEGF, il inhibe la liaison de ce dernier à ses récepteurs endothéliaux (VEGFR1 et 2) et bloque la formation de nouveaux vaisseaux autour de la tumeur. Ainsi, les cellules cancéreuses se trouvent privées d'oxygène et de nutriments, ce qui ralentit la croissance tumorale. [149]

Il existe une corrélation entre la surexpression de HER2 et l'expression de VEGF. Les données précliniques et cliniques de phase II suggéraient une synergie de cette approche de blocage de deux voies distinctes. L'essai BETH évaluait l'apport du bévacizumab (Avastin®) à une thérapeutique standard chimiothérapie trastuzumab en situation adjuvante. Les résultats ne montrent pas de bénéfices supplémentaires à l'addition de bévacizumab au schéma standard. [247]

Marqueurs prédictifs de réponse : de nombreuses données provenant d'analyses rétrospectives des essais prospectifs sont disponibles mais aucun marqueur n'est actuellement validé en pratique courante. Les taux de VEGFA et VEGFR-2 pourraient être corrélés à une meilleure réponse au bévacizumab. Certains polymorphismes ont aussi été associés à une meilleure survie ou une moindre toxicité. [245]

b) Autres anti-angiogéniques

D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans le sein.

2.3. Aflibercept

L'aflibercept est une protéine de fusion comportant des portions du domaine extracellulaire des récepteurs VEGFR1 et VEGFR2 liées au fragment Fc des immunoglobulines (IgG1). Il se lie très puissamment au VEGF dont il inhibe l'effet dans des modèles expérimentaux. Les études dans le cancer du sein métastatique sont en cours. Certains résultats sont cependant décevants.[245]

2.4. Inhibiteurs de tyrosine kinase

Une phase III a évalué l'intérêt de l'ajout du sunitinib au docétaxel dans le cancer du sein avancé. Le taux de réponse objective était significativement meilleur dans le groupe ayant la thérapie ciblée (55 % versus 42 %, $p = 0,001$) mais il n'y avait pas de différence en termes de SSP (8,6 mois avec le sunitinib versus 8,3 mois ; $p = 0,265$) alors que la toxicité était majorée lors de la prise du sunitinib [248]. L'essai de phase III RESILIENCE permettra d'étudier l'intérêt de l'ajout du sorafénib (inhibiteur multi-kinase à activité anti-angiogénique) en première ou seconde ligne métastatique chez des patientes HER2-. L'étude de phase II b avait en effet montré des résultats encourageants, permettant une augmentation de la SSP de 6,4 mois versus 4,1 mois avec capécitabine seule ($p = 0,001$) [249].

4.3. Inhibiteurs de mammalian target of rapamycin (mTOR)

La voie de la phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K) joue un rôle majeur, en régulant notamment la croissance cellulaire, la progression du cycle cellulaire et la survie cellulaire. La dérégulation de cette voie est impliquée dans de nombreux processus tumoraux, et représente une cible particulièrement intéressante pour les traitements anticancéreux. En aval de la PI3K, mTOR est une kinase jouant un rôle clé dans le métabolisme cellulaire.

L'éverolimus est un inhibiteur de mTOR, ayant comme effet une diminution de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse.

L'éverolimus est actuellement indiqué dans le cancer du sein avancé, HER2-, exprimant les récepteurs hormonaux, en association avec l'exemestane chez les patientes ménopausées et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdiens de l'aromatase.

L'éverolimus apparait comme un inverseur de résistance à l'hormonothérapie en phase métastatique, Sa toxicité non négligeable (hématologique, pulmonaire, métabolique, cutanée) reste une des limites à son utilisation. [245]

4.4. Inhibiteur de poly ADP-riboses polymérases (PARP)

Les PARP sont des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN et jouent un rôle majeur dans la réparation des altérations monobrin, en particulier en cas de déficience de BRCA. Les inhibiteurs de PARP empêchent la réparation de l'ADN, et induisent l'apoptose. En présence d'un défaut fonctionnel de BRCA1 ou de BRCA2, l'inhibition des PARP, conduit à l'accumulation d'altérations chromosomiques simple- et double-brin : c'est la notion de « synergie létale » [250].

En néo-adjuvant, l'iniparib n'a pas montré de bénéfice dans le cancer du sein triple négatif. D'autres études ont montré l'absence d'intérêt en situation métastatique.

Ces résultats négatifs ont considérablement ralenti le développement de ces molécules mais, les études continuent avec d'autres anti-PARP, en sélectionnant mieux des patientes porteuses de mutations BRCA constitutionnelles. [245]

4.5. Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK)

Il s'agit d'une nouvelle classe de médicament bloquant le cycle cellulaire, en inhibant les CDK. Ces serines/thréonines kinases contrôlent le déroulement et la succession des différentes phases du cycle cellulaire en agissant sur les cyclines.

Deux essais de phase II randomisés (dont les résultats ont été cumulés) ont évalué l'association létrozole-PD 0332991, un inhibiteur oral de CDK 4/6. Chez 165 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique exprimant les récepteurs hormonaux, en première ligne de traitement, les auteurs ont observé un taux de réponse objective de 45 % (29 patientes sur 84) en faveur de l'association létrozole-PD 0332991, versus 31 % (20 patientes sur 81). C'est surtout la différence en SSP qui était majeure, passant de 7,5 mois de médiane pour le létrozole seul à 26 mois pour l'association (RR = 0,37 ; IC95 % = 0,21–0,63 ; $p < 0,001$). La toxicité particulière du PD 0332991 consiste en des neutropénies de grade 3, rarement de grade 4, mais sans complications infectieuses surajoutées. Ces 2 essais [251] montrent une efficacité majeure d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques dans le cancer du sein, associé à une toxicité modérée. [245]

5. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie est le premier traitement ciblé à avoir démontré son efficacité dans les cancers du sein qui expriment des récepteurs à l'estrogène et à la progestérone. Le profil de toxicité est globalement plus acceptable que celui d'une chimiothérapie. En situation adjuvante, pour les patientes non ménopausées, le tamoxifène est le traitement de référence. La durée recommandée de ces traitements est de cinq ans mais il a été montré dans des essais randomisés que prolonger cette durée à dix ans augmente le bénéfice chez certaines patientes.

Deux tiers des cancers du sein surexpriment les récepteurs aux hormones : Œstrogène (RE), progestérone (PR), ou les deux. Les critères de choix pour une hormonothérapie sont l'efficacité, la facilité d'administration, les effets indésirables et le statut ménopausique. Entre 75 et 80 % des tumeurs qui surexpriment les récepteurs répondent à l'hormonothérapie.

Les Inhibiteurs de l'Aromatase sont au moins aussi efficaces que le tamoxifène et ont des effets indésirables mieux contrôlables. Ils sont actuellement le traitement de première intention des cancers du sein métastatiques chez la femme ménopausée. [252]

5.1. Les anti-œstrogènes

Les anti-oestrogènes sont des médicaments qui se lient aux récepteurs des oestrogènes et entrent en compétition avec les oestrogènes endogènes synthétisés et sécrétés chez la femme. Ils antagonisent les effets des oestrogènes. Deux principaux anti-oestrogènes sont prescrits dans les traitements des cancers du sein hormono-dépendants : le tamoxifène et le fulvestrant.

Le tamoxifène a été, pendant plus de 30 ans, le chef de file des anti-oestrogènes utilisés dans le traitement des cancers du sein hormono-dépendants, à la fois dans les formes avancées et comme traitement adjuvant. Sa place a changé depuis la mise sur le marché dans les années 2000 des Inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération. Le développement clinique du tamoxifène a débuté à la fin des années 1970 et c'est l'anti-oestrogène pour lequel on dispose le plus de données cliniques et biologiques.

Bien qu'il s'agisse d'une molécule découverte depuis plusieurs décennies, le fulvestrant a eu un développement clinique plus récent, ce qui peut expliquer sa place plus limitée dans les référentiels de traitements des cancers du sein. [253]

a) Tamoxifène :

Le tamoxifène est un modulateur des récepteurs aux estrogènes. Ainsi, il présente des propriétés antagonistes sur les récepteurs mammaires et agonistes sur les récepteurs localisés au niveau endométrial et osseux. La posologie habituelle est de 20 mg par jour en une à deux prises ; dans les formes évoluées, elle peut être augmentée à 40 mg par jour. [149]

Les principaux effets indésirables rencontrés sont des nausées et vomissements, des bouffées de chaleur (40 %), des oedèmes périphériques et des accidents thromboemboliques par diminution de l'activité antithrombine.

En raison de son activité agoniste sur les récepteurs endométriaux, une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été constatée chez des patientes traitées sur de longues périodes par le tamoxifène. [149]

Le métabolisme du tamoxifène dépend des cytochromes CYP2D6 dont les polymorphismes d'expression pourraient avoir un impact sur l'activité du médicament. Les données ne sont pas suffisamment concordantes pour intégrer en routine l'évaluation des polymorphismes de CYP2D6 dans le choix de l'hormonothérapie à proposer. Certaines recommandations ont toutefois intégré par précaution le fait de ne pas prescrire d'inhibiteurs de CYP2D6 en cas d'hormonothérapie par tamoxifène. [254]

b) Fulvestrant

Le fulvestrant est un antagoniste du RE qui n'a pas d'effets agonistes, contrairement au tamoxifène. Le fulvestrant se lie au RE et induit une modification de la conformation du récepteur, différente de celle induite par le tamoxifène en raison de sa structure stéroïdienne, tandis que le tamoxifène est non stéroïdien. L'absence d'effets agonistes permet une efficacité dans les tumeurs résistant au tamoxifène.

Le fulvestrant n'est efficace aux doses recommandées que chez les patientes ménopausées. Il s'administre en intramusculaire à la dose de 500 mg, avec une dose de charge le premier mois tous les 15 jours, puis tous les mois. Le fulvestrant avait d'abord reçu une AMM à une dose plus faible, 250 mg par mois.

Plusieurs études thérapeutiques ont conclu que le fulvestrant est indiqué dans les tumeurs RH+ ayant progressé sous antiestrogènes. Il est équivalent à l'anastrozole en deuxième ligne après progression sous tamoxifène et il est équivalent à l'exémestane

chez des patientes en échec d'antiaromatases non stéroïdiens. Enfin, le fulvestrant est actif chez les patientes réfractaires aux antiaromatases. [252]

c) Torémifène (Fareston[®]) :

Le torémifène est un dérivé chloré du tamoxifène, qui est utilisé en pratique courante aux États-Unis comme une alternative au tamoxifène dans le traitement des cancers du sein métastatique RH+ en première ligne métastatique. Le torémifène n'a qu'une efficacité minime dans les cancers du sein métastatique en échec après tamoxifène, signe de forte résistance croisée entre les deux molécules. Cinq essais ont comparé le torémifène à différentes doses au tamoxifène dans les cancers du sein métastatique RH+ en première ligne métastatique et une méta-analyse de ces essais a montré une efficacité et une toxicité similaires entre les deux molécules : le torémifène est une possible alternative au tamoxifène dans cette situation. Il faut noter cependant que le torémifène n'a pas été évalué chez des patientes non ménopausées. [252]

d) Raloxifène (Evista[®]) :

Le raloxifène est un antiestrogène qui a une demi-vie plus courte et moins d'effets estrogéniques sur la muqueuse de l'endomètre que le tamoxifène. Il est aussi utilisé aux États-Unis comme agent de chimioprévention chez les patientes ménopausées à fort risque de cancer du sein. [252]

5.2. Les inhibiteurs de l'aromatase

Chez la femme ménopausée, les estrogènes sont synthétisés à partir des dérivés androgéniques, dans de nombreux tissus, les ovaires, l'hypothalamus, la graisse sous-cutanée, le foie et les muscles. Une enzyme est nécessaire à cette transformation : l'aromatase. L'aromatase est aussi présente dans les cellules tumorales des cancers du sein. Les antiaromatases diminuent ainsi le niveau des estrogènes circulants chez les patientes ménopausées. Chez les patientes non ménopausées, où les estrogènes sont produits en majorité par les ovaires, les antiaromatases engendrent une hypersécrétion

de gonadotropine liée à la diminution des estrogènes circulants et au final à une hyperstimulation des ovaires. En pratique clinique, on utilise actuellement des antiaromatases de 3^e génération, qui sont spécifiques et ne provoquent pas de blocage du cortisol, de l'aldostérone, ou d'autres hormones stéroïdes. [255]

Les molécules actuellement utilisées sont :

- les antiaromatases de type non stéroïdien (anastrozole et létrozole): bloquent le récepteur de façon réversible.
- les antiaromatases de type stéroïdien (exémestane): bloquent le récepteur de façon irréversible par des liaisons covalentes. [255]

a) Le létrozole

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Ce médicament bloque la conversion des androgènes en estrogènes en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe aromatase. La posologie recommandée est de 2,5 mg en une prise quotidienne pendant cinq ans. Le létrozole est connu pour être inhibiteur des isoenzymes 2A6 et 2C19 du cytochrome P450 ; il convient donc d'éviter l'association avec des médicaments métabolisés par ces mêmes isoformes. Les principaux effets indésirables rencontrés sont des bouffées de chaleur, des céphalées, de la fatigue, des nausées et des vomissements. [149]

b) L'anastrozole

L'anastrozole est un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif. Chez la femme ménopausée, une dose quotidienne de 1 mg permet de diminuer de 80 % la production de l'œstradiol. Le traitement doit être pris durant cinq ans. L'anastrozole est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

Ses principaux effets secondaires sont des nausées et vomissements, des bouffées de chaleur, des céphalées, des douleurs, de la fatigue, des oedèmes périphériques, de l'hypercholestérolémie et un risque accru d'ostéoporose. [149]

c) L'exémestane

L'exémestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase dit "de troisième génération". Il s'agit d'un analogue structural de l'androstènedione qui se fixe de manière irréversible et sélective au site actif de l'aromatase, ce qui bloque totalement son activité. Le taux d'estrogènes circulants est alors abaissé sans modifier la production surrénalienne d'aldostérone et de corticostéroïdes.

Ce médicament à la dose de 25 mg par jour durant cinq ans. En raison d'un métabolisme hépatique impliquant l'isoforme 3A4 du cytochrome P450, il convient d'éviter l'association avec des inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine ou le phénobarbital.

Les principaux effets indésirables rencontrés avec l'exémestane sont des bouffées de chaleur, un excès de transpiration, des oedèmes des membres, des arthralgies et des céphalées, de la fatigue, des insomnies, des vertiges, des éruptions cutanées, des troubles digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhées ou constipation, ainsi qu'un risque accru d'ostéoporose. [149]

5.3. La suppression de la fonction ovarienne chez la Femme non ménopausée

La castration peut être réalisée par des moyens irréversibles chirurgicaux ou de radiothérapie ovarienne, mais aussi par des moyens réversibles médicaux comme les agonistes de la LHRH, qui se lient au récepteur de la gonadotropin-releasing hormone (GnRH). L'effet précoce correspond à une sécrétion augmentée de la follicule stimulating hormone (FSH) et de la luteinizing hormone (LH), puis, du fait de l'action prolongée de ces molécules, un hypogonadisme profond. Cet effet est réversible et les

dosages plasmatiques de FSH, LH et d'œstradiol retournent à la normale à l'arrêt des agonistes de la LH-RH. Deux agonistes, la gosérelène et la leuprolide, sont utilisés en routine en pratique clinique, en situation adjuvante et en situation métastatique. [255]

Les études les plus récentes ne permettent pas de recommander la SFO de façon systématique chez les patientes non ménopausées, le tamoxifène restant le traitement de référence. En revanche, la SFO peut se justifier au cas par cas chez les patientes jeunes à haut risque de récurrence restant non ménopausées après chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. [256]

a) La gosérelène

La gosérelène induit une castration ovarienne réversible par inhibition de la production des hormones sexuelles ovariennes suite au blocage de la libération des hormones hypophysaires LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante). Les concentrations d'œstradiol chutent 21 jours après l'injection et restent à un niveau comparable à celui observé chez la femme ménopausée pendant toute la durée du traitement.

Un implant de gosérelène 3,6 mg est injecté par voie sous-cutanée tous les 28 jours. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des troubles de l'humeur et une sécheresse vaginale. Le risque d'ostéoporose est accru du fait d'une diminution de la densité minérale osseuse. Les effets de la ménopause sont souvent retrouvés : bouffées de chaleur et baisse de la libido due à la castration ovarienne. [149]

b) La leuproréline

La leuproréline est un analogue de la LH-RH entraînant la libération de LH et FSH. Cependant, son administration prolongée permet de diminuer la sécrétion d'œstradiol gonadique chez la femme. Une injection sous-cutanée ou IM de 3,75 mg de leuproréline est réalisée toutes les quatre semaines. Les effets indésirables les plus

courants avec la leuproréline sont des bouffées de chaleur, des crises sudorales et l'ostéoporose due à l'induction d'une ménopause artificielle. Une réaction au point d'injection est également possible. [149]

5.4. Recommandations actuelles

Les études les plus récentes concernant l'hormonothérapie adjuvante chez les patientes présentant un cancer du sein précoce exprimant les récepteurs hormonaux ont apporté certaines précisions sur les recommandations actuelles.

Chez la femme non ménopausée, le traitement par tamoxifène reste la référence, l'ajout d'une suppression de la fonction ovarienne à l'exemestane pouvant constituer une option pertinente chez les patientes jeunes à haut risque de récurrence, non ménopausées, à l'issue d'une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. La prolongation du tamoxifène pour 5 années supplémentaires confirme son bénéfice en survie globale et sur la réduction du risque de rechute tardive.

Chez les patientes ménopausées, les anti-aromatases de 3^e génération pendant 5 ans constituent un traitement de choix. Toutefois, leur toxicité, responsable d'une augmentation du risque fracturaire, nécessite une surveillance rapprochée par densitométrie osseuse voire un traitement par bisphosphonates. Une contre-indication ou une tolérance trop difficile aux anti-aromatases peut cependant justifier un relais par tamoxifène après 2–3 ans, sans perte d'efficacité. Chez les patientes ménopausées traitées initialement par tamoxifène, les résultats sont en faveur d'un relais par anti-aromatase pendant au moins 3 ans. [256]

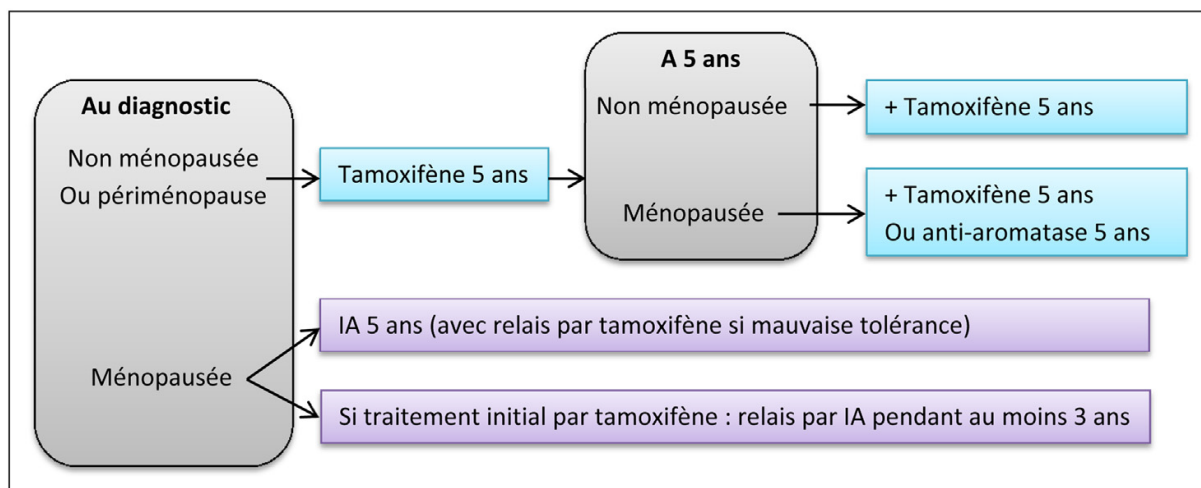


Figure 35: Recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie adjuvante [256]

5.5. Hormonothérapie en situation néo-adjuvante

Depuis plusieurs années, des thérapeutiques systémiques en première intention (thérapeutiques néo-adjuvantes) ont été administrées avant le traitement locorégional pour des femmes atteintes de cancers du sein localement avancés afin de rendre ces cancers opérables. La chimiothérapie a été le plus souvent utilisée dans cette situation mais récemment l'hormonothérapie néo-adjuvante a montré des résultats intéressants chez des femmes ménopausées atteintes de cancers de grande taille ou inopérables d'emblée exprimant des récepteurs aux hormones. Bien qu'il n'existe pas de grands essais cliniques randomisés comparant la chirurgie d'emblée avec une hormonothérapie néo-adjuvante, de nombreuses études avec des inhibiteurs de l'aromatase ont montré des résultats prometteurs. L'hormonothérapie néo-adjuvante constitue aussi un bon traitement pour les femmes âgées qui ont des contre-indications à un acte chirurgical. Chez des patientes avec des comorbidités sévères induisant une courte espérance de vie, l'hormonothérapie peut permettre un contrôle prolongé de la maladie pendant le temps qu'il leur reste à vivre. [255]

a) Indications et contre-indications :

Les patientes candidates pour une hormonothérapie néo-adjuvante sont celles qui ont des tumeurs très riches en récepteurs aux estrogènes. Les caractéristiques des tumeurs sont les suivantes :

- tumeurs localement avancées pouvant devenir opérables en cas de réponse ;
- tumeurs de grande taille pouvant être traitées par mastectomie mais en cas de réponse, pouvant être traitées par tumorectomie ;
- tumeurs de grande taille opérables par tumorectomie mais dont l'aspect cosmétique postopératoire pourrait être amélioré, en cas de réponse, avec une chirurgie moins extensive.

Les patientes qui ne sont pas susceptibles de bénéficier d'une hormonothérapie néo-adjuvante sont celles qui ont des tumeurs multifocales qui seront traitées par mastectomie quelle que soit la réponse au traitement néo-adjuvant et les patientes avec une maladie infiltrante localisée mais une atteinte in situ très diffuse. [255]

b) Durée du traitement néo-adjuvant :

Les essais avec des antiaromatases ont traité des patientes pendant 3 ou 4 mois. Les essais antérieurs avec le tamoxifène utilisaient une période plus longue. Aucun essai jusqu'à maintenant n'a recherché la durée optimale d'hormonothérapie néo-adjuvante. Des études récentes avec une durée plus longue d'hormonothérapie néo-adjuvante ont suggéré une amélioration du taux de réponse avec un traitement plus prolongé. En dépit de l'augmentation du taux de réponse, aucun bénéfice sur des paramètres à long terme n'a été mis en évidence jusqu'à présent [257].

c) Effets à long terme :

Il n'existe pas de données à long terme après hormonothérapie néo-adjuvante. Une méta-analyse portant sur les chimiothérapies et comparant des approches néo-

adjuvante et adjuvantes après un suivi médian de 10 ans n'a pas montré de bénéfice en survie globale [258].

5.6. Hormonothérapie en situation métastatique

L'approche de l'hormonothérapie concerne aussi les cancers métastatiques supposés hormonosensibles. Il convient de préciser que la détermination du statut des récepteurs hormonaux peut en théorie être réalisée indifféremment sur la tumeur primitive ou sur les métastases. Cette approche ne tient toutefois pas compte des possibles variations temporelles et spatiales du profil tumoral au cours de l'évolution de la maladie, notamment chez les patientes présentant une récurrence métastatique pendant ou après une hormonothérapie adjuvante bien conduite pour un cancer du sein hormonosensible au diagnostic. Se pose alors la question de l'intérêt de re-biopsier tant que possible les métastases au cours du suivi même si cette approche de biopsie systématique n'ait pas, à ce jour, montré son impact clinique. Le traitement antihormonal peut être globalement considéré en première intention comme une option tout à fait licite en cas de maladie métastatique n'ayant pas de menace vitale et/ou symptomatique majeure immédiate. Une atteinte métastatique viscérale n'est pas une contre-indication formelle à l'utilisation de ces traitements.

La déprivation estrogénique maximale semble associée à de meilleurs résultats :

- agonistes LH-RH et tamoxifène avant la ménopause ;
- antiaromatase après la ménopause.

Le traitement antihormonal est possible au-delà de deux lignes de traitement avec un bénéfice clinique indiscutable et certaines données plaident pour une absence de résistance croisée entre antiaromatases de type stéroïdien et non stéroïdien. Le fulvestrant est également une option possible, tandis que les progestatifs peuvent être efficaces. [254]

Classe thérapeutique	Agents	Profil patientes	Schéma	Contexte	Principaux effets secondaires
Blocage ovarien	Castration chirurgicale	Non ménopausées		Métastatique Adjuvant ±	Bouffées de chaleur, baisse de la libido, perte osseuse, sécheresse vaginale et dyspareunie
	Castration radiothérapique Analogue de la LH-RH		Une injection tous les mois ou tous les 3 mois		
Antiestrogènes	Tamoxifène (TAM)	Non ménopausées et ménopausées	10 mg/j PO	Adjuvant et métastatique	Bouffées de chaleur Complications thromboemboliques Risque de cancer de l'endomètre (TAM)
	Fulvestrant		500 mg 3 fois à 2 semaines d'intervalle puis 500 mg/mois IM	Métastatique	
Antiaromatase	Anastrozole	Ménopausées	1 mg/j PO	Adjuvant et métastatique	Arthralgies Perte osseuse Bouffées de chaleur
	Létrozole Exemestane		2,5 mg/j PO 25 mg/j PO		
Progestatifs	Acétate de médroxyprogestérone	Non ménopausées et ménopausées	500 à 1000 mg/j PO	Métastatique	Effet oréxigène (souvent recherché) Hyperandrogénisme
	Acétate de megestrol		500 à 1000 mg/j		

PO : per os; IM : intramusculaire.

Tableau 24: Agents d'hormonothérapie disponibles pour le traitement des cancers du sein. [254]

*MATERIEL
ET METHODES*

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude rétrospective concernant tous les cas de cancer de sein colligés au sein de la clinique chirurgicale B du CHU IBN SINA de Rabat sur la période s'étendant de Janvier 2006 jusqu'au mois d'Avril 2018.

Pour atteindre ce but, cette étude a été effectuée à travers une consultation des registres et des dossiers des patients hospitalisés pour un cancer du sein confirmé histologiquement. Pour cela, on a réalisé une fiche d'exploitation qui contient :

- Identité du malade.
- Données épidémio-cliniques.
- Données paracliniques.
- Données anatomopathologiques.
- Données thérapeutiques.
- Données évolutives.

I. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude :

- Les patients pris en charge et opérés au sein du service.
- Les cancers de sein histologiquement prouvés.
- Les deux sexes : femmes (42 cas) et hommes (8 cas).

Nous avons exclu les patients dont les dossiers étaient inexploitable et les cas dont l'examen anatomopathologique était non concluant.

Ainsi, sur 55 cas, nous n'avons retenu pour notre étude que 50 dossiers.

On note que les archives ont été perdues dans la période 2011. A cet effet, on n'a pas pu collecter les données de cette période.

II. Fiche d'exploitation

Pour chaque dossier, nous avons essayé de recueillir un nombre donné d'informations et de les reporter sur une fiche d'exploitation qui nous a permis par la suite de faire une analyse des différents aspects du cancer de sein.

FICHE D'EXPLOITATION

I. Numéro de dossier :

II. Identité :

Nom et Prénom :

Age :

Situation familiale :

III-ATCDS :

-PERSONNELS :

-GYNECO-OBSETRICAUX :

*Ménarches :

-Cycles : [] Réguliers [] Irréguliers

*Contraception orale []

*1ère grossesse :

-Gestations :

-Parités :

*Allaitement maternel []

-Durée :

*THS []

*Ménopause []

-Age :

*Pathologie mammaire :

*Autres :

-Médicaux :

-Chirurgicaux :

-Toxiques :

-FAMILAUX :

*Cancer du sein []

*Autres :

IV-CLINIQUE :

CDD :

*Autopalpation : [] Nodule [] ADP

*Mastodynie []

*Anomalies cutanées []

*Ecoulement mamelonnaire []

*Examen médical systématique []

*Mammographie de dépistage []

*Métastases []

*Autres []:

Examen clinique :

*Sein atteint : [] Droit [] Gauche

*Asymétrie []

*Peau : [] Rougeur [] OEdème [] Peau d'orange [] Ulcération
[] Rétraction [] Cicatrice [] Normal [] Autres :

*Mamelon : [] Ecoulement [] Rétraction [] Ulcération
[] Autres

*Nodule : -Siège : [] QSE [] QSI [] QIE [] QII
[] Central ou rétro-aréolaire
[] Prolongement axillaire

-Taille :

-Mobilité : ☐ Profonde ☐ Superficielle

-Contours : ☐ Bien limité ☐ Mal limité ☐

Autres :

*Sein controlatéral :

*Aires ganglionnaires :

- Siège : ☐ axillaire ☐ sus-claviculaire ☐ cervicale

- Nombres:

- Taille:

- Mobilité:

*Métastases cliniques :

☐ Os ☐ Poumon ☐ Foie ☐ Autres :

V-PARACLINIQUE :

-Mammographie :

*Opacité : -Aspect : ☐ Stéllaire -Taille :

☐ Floue

☐ Bien limitée

☐ Autres :

*Microcalcifications ☐

*Désorganisation architecturale ☐

*Asymétrie de densité ☐

*Peau : ☐ Epaissement ☐ Rétraction

*Autre description :

*Classification ACR :

- Echographie :

*Echogénicité : ☐ Hypo ☐ Hyper

*Kystique : ☐ Oui ☐ Non

*Homogène : ☐ Oui ☐ Non

*Contours : ☐ Réguliers ☐ Irréguliers

*Autres :

-Cytologie :

☐ Positive

☐ Négative

☐ Non concluante

-CA 15-3 :

- Anatomopathologie :

*Etude sur :

☐ Biopsie

☐ Examen Extemporane

☐ Pièce opératoire

*Résultats :

+ Type histologique :

+ Taille tumorale :

+ SBR :

+ Composante intracanalair ☐

+ Embols vasculaires ☐

+ Limites d'exérèse ☐ Saines ☐ Envahies

+ Maladie de Paget du mamelon : ☐ Oui

☐ Non

+ Ganglions : Nombre de gg prélevés :

 Nombre de gg envahis :

 Effraction capsulaire : ☐ Oui ☐ Non

+ Récepteurs : ☐ Oestrogéniques

 ☐ Progestéroniques

 ☐ Non

+ HER 2 : ☐ Négatifs

 ☐ positifs

+ Ki 67 :

+ Autres :

VI- Bilan d'extension :

☐ Os ☐ Poumon ☐ foie ☐ Autres :

VII- CLASSIFICATION :

-T N M :

-PEV :

-Classification moléculaire :
 ☐ Luminal A
 ☐ Luminal B
 ☐ HER2 enrichi
 ☐ Basal like

VIII-TRAITEMENT :

-Chirurgie :

 *Chirurgie mammaire : ☐ Radicale :

 ☐ Conservatrice :

*Chirurgie axillaire : ☐ Aucune

☐ Curage

☐ Gg sentinelle

*Reconstruction mammaire : ☐ Non

☐ Oui

-Type : ☐ Prothèse ☐ Lambeau

-Temps : ☐ Immédiate ☐ Différée

*Reprise :

*Suites opératoires :

-Chimiothérapie :

*Type : ☐ Adjuvante ☐ Néoadjuvante ☐ Seule

*Protocole :

*Nombre de cures :

*Complications :

*-Si chimiothérapie néo-adjuvante :

- Réponse clinique :

- Réponse histologique

- Grade de Chevallier :

-Radiothérapie :

* Dose:

*Fractionnement :

*Siège : ☐ Sein ☐ Paroi thoracique

☐ Aire axillaire ☐ Aire mammaire interne

☐ Aire sus et sous claviculaire

*Boost sur le lit tumoral :

☐ Non

☐ Oui - Dose :

*Complications :

-Hormonothérapie :

*Indication : ☐ Curative ☐ Palliative

*Type : ☐ Anti-aromatases

☐ anti-oestrogènes

☐ Analogues RH-LH

*Durée :

-Thérapie ciblée :

*Trastuzumab : ☐ Non ☐ Oui

*Indication : ☐ Curative ☐ Palliative

*Date de début :

*Durée :

*Nombre de cures :

IX-EVOLUTION :

-Surveillance et suivi :

	6mois	1an	1,5an	2ans	2,5ans	3ans	3,5ans	4ans	4,5ans	5ans
Clinique										
CA 15-3										
Mammographie										
Echo.mammaire										
Rx pulmonaire										
Rx/Scinti. osseuse										
Autres										

-Survie :

[] Oui

[] Non (Décès le/../..)

[] Perte de vue

III. Observations des malades : (voir le tableau ci-joint)

Les observations des malades présentées sont de la période Janvier 2006 - Avril 2018.

Abréviations :

Kc : Cancer

Gg : Ganglionnaire

RAU : Rétention aigue d'urine

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

HTA : hypertension artérielle

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire

QSE : quadrant supéro- externe

QSI : quadrant supéro-interne

QII : quadrant inféro-interne

QIE : quadrant inféro-externe

Cyt : cytoponction

ADP : Adénopathie

N°	Sexe et Age	Antécédents :	Délai de consultation et CDD	S. atteint et Siège	Para-clinique:	Bilan d'extension	Histologie	traitement : chirurgie	Suite opératoire	suivi
P1	F 38 ans	RAS	10 mois autopalpation d'adp	S. Gauche QSE	Echo : ACR 3, cyt: Negative	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	Tumorectomie gauche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P2	F 41 ans	kc sein droit opérée (Quadrantectomie) utérus polymyomateux, cholécystectomie	Autopalpation d'adp	S. droit QSE	Echo :ACR 5, cyt: Positive, CA15-3=Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	Mastectomie totale droite+ curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P3	M 60 ans	Contage Tuberculeux, TOC, RAU, tabagisme chronique, kc sein chez le frère	1 mois et demi Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSE		Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	tm phyllode maligne	mastectomie gauche	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P4	F 50 ans	kc sein droit opérée (tumorectomie), Atcds familiaux de cancer de sein (1 ^{er} degrés)	Autopalpation d'un nodule	S. droit les 2 QS	Echo: ACR 5, cyt: Positive, CA15-3=60,5Ui/ml	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P5	M 63 ans	Diabète depuis 7ans ss insuline, Diabète familial	Autopalpation d'un nodule	S. droit Rétro- aréolaire	Echo:ACR 4	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	tumorectomie droite+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P6	F 53 ans	RAS	Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSE	Echo: ACR 4, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie supero-externe gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P7	F 33 ans	RAS	Autopalpation d'un nodule	S. droit QSE	Echo :ACR 3, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie supero-externe droite+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie

P8	F 32 ans	Diabète familial	1 mois Autopalpation d'un nodule	S. droit QSI	Echo :ACR 4, cyt: Positive, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie supero-interne droite+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P9	F 57 ans	fissure anale, appendicectomie, opéré de l'œil droit	4 ans Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSI	Echo :ACR 5, cyt: non concluante, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	tumorectomie gche+curage gg, Récidive locale homolatérale après 1an → mastectomie gauche	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 10	F 71 ans	Hypothyroïdie, HTA ss trt, suivi pour ACFA, cholécystectomie, cataracte et malformation du pied droit	2 mois Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSE	Echo :ACR 5, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	tumorectomie Gche + curage gg gche	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 11	F 47 ans	Ras	2 mois Autopalpation d'un nodule, Mastodynie	S. Gauche les 2 QE	Echo :ACR 5	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 12	F 52 ans	Ras	1 mois et demi Autopalpation d'un nodule	S. droit QSE	Echo : ACR 3, cyt: Positive, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey droit et curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 13	F 59 ans	cancer ovarien	3 mois Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QIE	Echo : ACR 5, cyt: non concluante, ACE et CA19-9= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CLI	quadrantectomie infero-externe ghe+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 14	F 57 ans	Atcds personnels et familiaux de Neurofibromatose,	3 mois Autopalpation d'un nodule, Mastodynie	S. droit les 2 QE	Echo : ACR4, Cyt : non concluante, CA125 et CA19-9= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	Patey modifié droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie

P 15	F 53 ans	HTA ss trt, Nodule thyroïdien, HTA familial, Atcds familial de cancer de sein (1 ^{er} degrés)	1 mois Autopalpation d'un nodule	S. Gauche les 2 QS	Echo :ACR 4, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie supero-externe gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 16	F 39 ans	kc sein droit opérée (mastectomie)	2 mois Mastodynie	S. gauche QSE	CA15-3=54,36 Ui/ml	Ex clinique: gène respiratoire et douleur thoracique, Rx thorax: pleurésie a droite de grande abondance	CCI	patiente non opérée cancer évolué (métastatique) → chimiothérapie	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 17	F 58 ans	HTA ss trt, Cholécystectomie	5 jours Autopalpation d'adp	S. droit QSE	Echo : ACR 3,	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie supero-externe droite+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 18	F 55 ans	Calculs rénaux	5 mois Autopalpation d'un nodule	S. droit les 2 QS	Echo : ACR 5, cyt: non concluante	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 19	F 44 ans	Ras	10 mois Autopalpation d'un nodule	S. droit QSE	Echo : ACR 3, cyt: Positive, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 20	F 50 ans	Ras	1 mois Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSI	Echo : ACR 3, cyt: Positive, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie supero-interne gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 21	F 47 ans	Ras	7 mois Autopalpation d'un nodule et d'adp	S. droit QIE	Echo :ACR 5,	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie

P 22	F 41 ans	Ras	1mois et demi Autopalpation d'un nodule	S. droit QSI	Echo :ACR 5, cyt: Positive, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie supero-interne dte +curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 23	F 47 ans	goitre multi nodulaire,	3 ans kc de sein bilatéral sous chimio	Bilatéral QSE	Echo :ACR 4, cyt: Positive	ex clinique: dyspnée stade 4, râles crépitants bilatéraux, matité droite, AEG; Rx thorax: lésion pleuroparenchym ateuse basale et pleurésie à droite	CCI	patiente non opérée cancer évolué (métastatique) → chimiothérapie	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 24	F 54 ans	RAS	10 mois ex médical systémique	S. droit QIE	Echo :ACR 5, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 25	F 51 ans	diabète depuis 20 ans ss insuline	1 mois Autopalpation d'un nodule	S. droit QSI	Echo : ACR 3,	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	Tumorectomie droite+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 26	F 45 ans	RAS	1 an Autopalpation d'un nodule	S. droit Rétro- aréolaire	Echo :ACR 4, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie supero-externe droite+curage gg Récidive locorégionale au niveau du sein controlatérale (gauche) après 1an → quadrantectomie gauche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 27	F 44 ans	utérus polymyomateux	2 mois Autopalpation d'un nodule	S. droit QSE+prolong ement axillaire	Echo : ACR 5	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie

P 28	F 45 ans	RAS	20 jours Autopalpation d'un nodule	S. droit QSE	Echo: ACR 4, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	mastectomie droite+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 29	F 53 ans	anémie sous trt	7 ans Autopalpation d'un nodule, Mastodynie	S. Gauche Rétro- aréolaire	Echo :ACR 4, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	Tumorectomie gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 30	M 66 ans	diabète depuis 20 ans, Cataracte, tabagisme chronique,	9 mois Autopalpation d'un nodule	S. droit Rétro- aréolaire	Echo: ACR 4, ACE = 6,80mg/ml	ex clinique : dl de l'épaule irradiant vers le bras, scinti osseuse : osteose secondaire à la tm maligne, Rx thorax : épanchement pleural droit; ech abd: N; TDM tap: métastases ggaires pulmonaire hépatique et osseuse avec tassement vertébral et envahissement endocanalair	CCI	Tumorectomie droite+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 31	F 47 ans	Hystérectomie interanexielle	1 an Autopalpation d'un nodule, Mastodynie	S. droit QSE+ retro- are	Echo :ACR 6, cyt: non concluante, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CLI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 32	M 55 ans	Tabagisme chronique	10 mois Mastodynie	S. Gauche Rétro- aréolaire		Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie

P 33	F 46 ans	thyroïdectomie	10 jours Mastodynie	S. droit QSE	Echo :ACR 4, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie droite+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 34	F 50 ans	Atcds familial de cancer de sein (1 ^{er} degrés)	Mastodynie, écoulement mamelonnaire	S. Gauche prolongemen t axillaire	Echo : ACR 4, cyt: non concluante	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	ADK médullaire	patey gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 35	F 57 ans	RAS	Autopalpation d'un nodule	S. droit 2QS+ Rétro- aréolaire + prolongemen t axillaire	Echo:ACR 4	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CLI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 36	F 46 ans	RAS	2 mois Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSE	Echo: ACR 5, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	tumorectomie+curage gg gche	lymphoedem e du membre supérieur gauche	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 37	F 55 ans	HTA ss traitement,	2 mois Autopalpation d'un nodule	S. Gauche les 2 QE	Echo :ACR 4	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	quadrantectomie gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 38	F 54 ans	RAS	2 mois Mastodynie	S. Gauche QSE	Echo :ACR 5,	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 39	F 52 ans	Asthme, cholécystectomie	1 mois Mastodynie	S. droit QIE	Echo :ACR 4, cyt: Positive, CA15-3= Normal	Rx thorax: N, echo abd: foie steatosique siège d'une image suspecte Hypoéchogène du segment 8, TDM tap: lésions hépatiques d'allure secondaire au niveau du segment 4 et 8	CLI	patey droit+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie

P 40	F 51 ans	Rupture du tendon, Atcds familial de cancer de l'utérus	8 ans Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSE	Echo :ACR 4, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	ADK mucineux	patey gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 41	F 40 ans	RAS	6 mois Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSE	Echo :ACR 4, cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	mastectomie gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 42	F 56 ans	Diabete, HTA sous traitement	6 mois Autopalpation d'un nodule	S. Gauche QSI	cyt: Positive	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 43	M 54 ans	RAS	18 mois Autopalpation d'un nodule, Mastodynie	S. Gauche Rétro- aréolaire	Echo: ACR 4	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	patey gche+curage gg	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 44	F 44 ans	Goitre	8 ans Autopalpation d'adp	S. droit Rétro- aréolaire	Echo :ACR 5, cyt: Positive	RX thorax: élargissement du médiastin sup en rapport a un goitre endothoracique, Rx crane: N, TDM abd: lésions de 1cm disséminé dans le foie, lacunes des vertèbres du rachis lombaire et des 2 hanches: faisant évoquer une localisation secondaire	CC in situ	patiente non opérée cancer évolué (métastatique) → chimiothérapie	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie

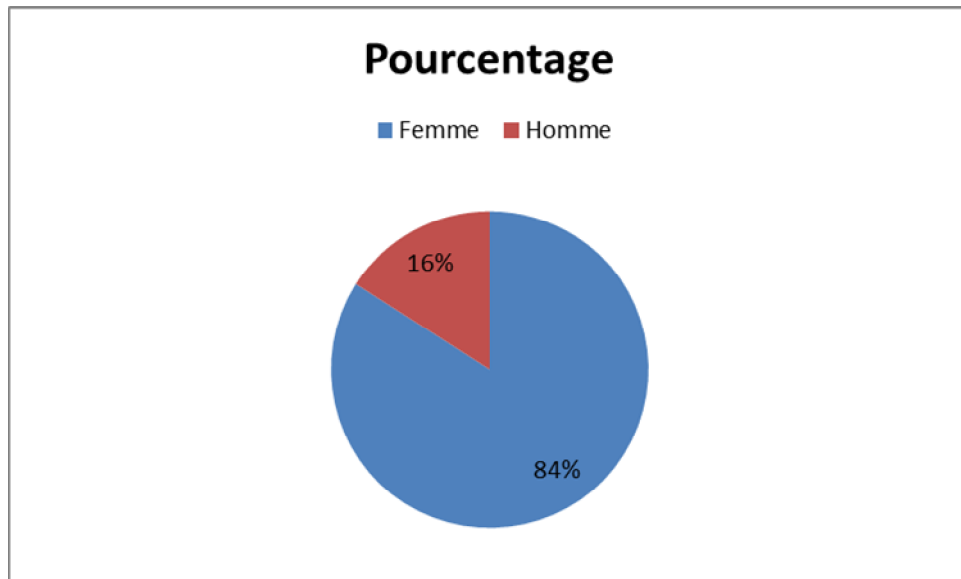
P 45	F 23 ans	RAS	5 mois Autopalpation d'un nodule, Mastodynie	S. Gauche Rétro- aréolaire	Echo : ACR 5, cyt: non concluante	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CLI	mastectomie gauche sous cutanée+curage gg+ plastie par lambeau du grand dorsal	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 46	M 80 ans	RAS	7 mois apparition d'un nodule retro- mamelonnaire gauche avec une excroissance cutanée en regard.	S. Gauche Rétro- aréolaire	Echo: masse tumorale de 3 à 4cm rétromamelonnair e gauche suspecte, avec adp axillaires homolatérale.	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	mastectomie selon Patey modifié +curage gg	simple	radio chimiothérapie postopératoire
P 47	M 67 ans	RAS	8 mois autopalpation d'nodule rétromamelonnaire gauche	S. Gauche Rétro- aréolaire	Echo: masse tumorale du sein gauche de 2 cm de diamètre suspecte sans adénopathies axillaires	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	mastectomie selon Patey modifié +curage gg	simple	radio chimiothérapie postopératoire
P 48	M 70 ans	RAS	9 mois apparition d'un nodule rétromamelonnaire droit avec une excroissance cutanée en regard.	S. droit Rétro- aréolaire	Echo: masse tumorale du sein droit de 3 à 4cm suspecte, avec des adénopathies axillaires gauche	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	mastectomie selon Patey modifié +curage gg	simple	radio chimiothérapie postopératoire
P 49	F 62 ans	Atcds familial de cancer de sein (1 er degrés) Néo de l'estomac chez le frère	1 an Autopalpation d'un nodule, Mastodynie	S.droit QII	Echo :ACR 5, cyt: Positive, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	Mastectomie droite+curage axillaire droit	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
P 50	F 66 ans	HTA ss traitement,	15jours Autopalpation d'un nodule,	S. gauche Rétro- aréolaire	Echo: ACR 5, cyt: non concluante, CA15-3= Normal	Ex. clinique: N, RX thorax: N, ech abd: N, scinti osseuse:N	CCI	tumorectomie+curage axillaire gauche	simple	adressé à l'INO pour pec: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie



I. Données épidémiologiques

A. Sexe

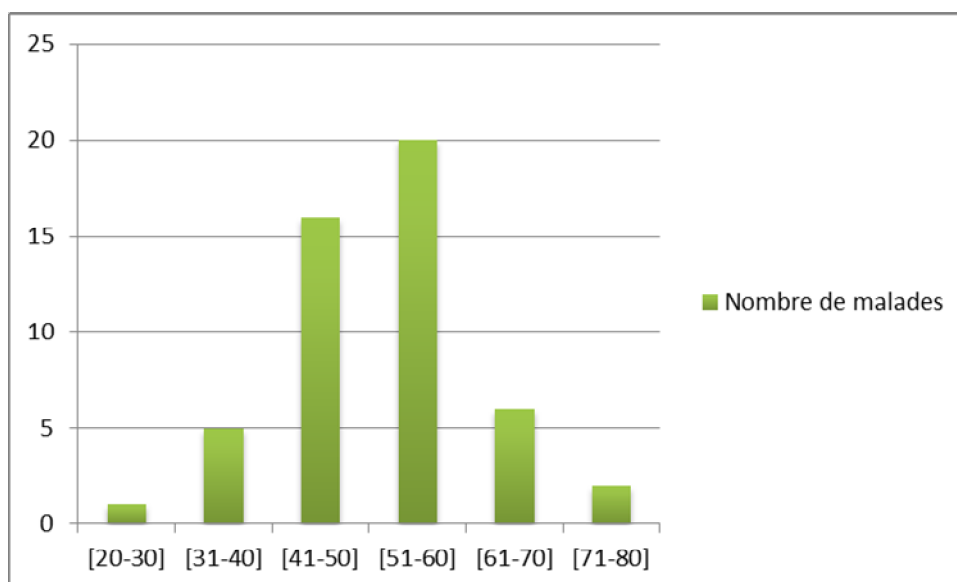
Notre étude a révélé une nette prédominance féminine avec 42 femmes soit 84% des cas et 8 hommes soit 16% des cas ce qui équivaut à un sex-ratio de 0,19 (1H/5F).



Graphique 1: Répartition des malades selon le sexe

B. L'Age

Selon notre série, l'âge médian de nos patients est de 51 ans, avec des extrêmes allant de 23 à 80 ans.

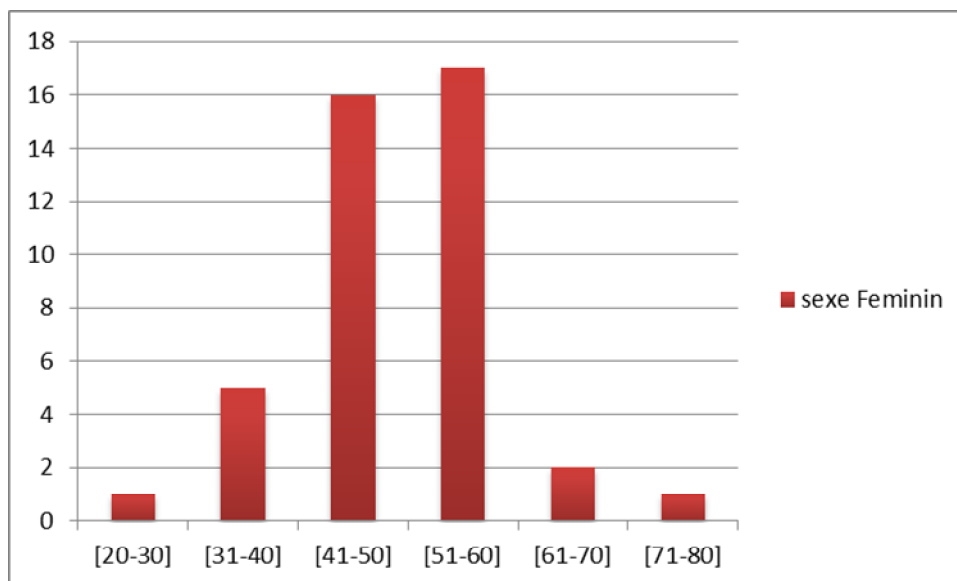


Graphique 2: Répartition des malades selon les tranches d'âge

Les sujets de sexe féminin avaient un âge moyen de 49 ans avec des extrêmes allant de 23 ans à 71 ans.

Le pic de fréquence se trouve entre 51 et 60 ans et représente environ 50% des cas colligés.

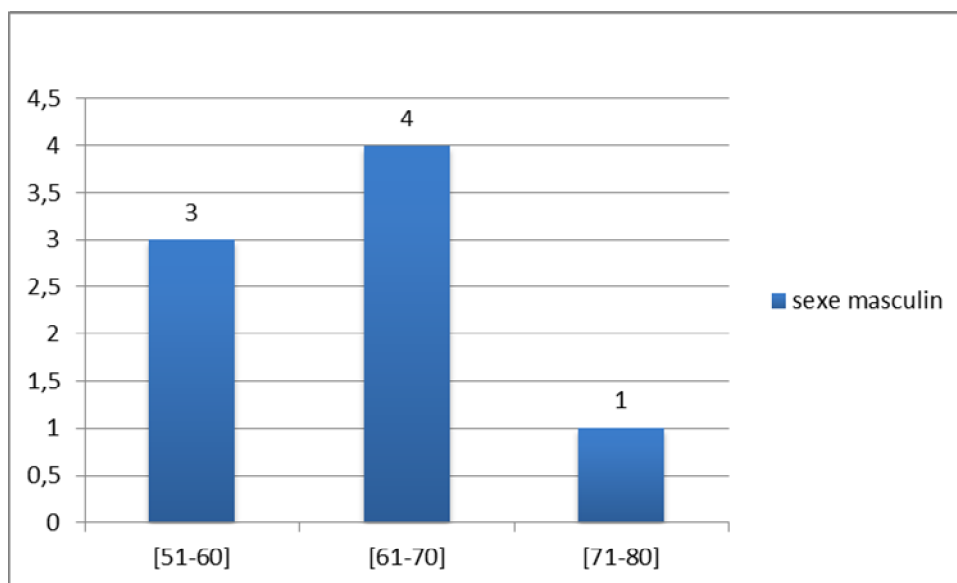
On constate l'âge jeune de nos patientes car >80% ont un âge inférieur à 60 ans.



Graphique 3 : Répartition des malades de sexe féminin selon les tranches d'âge

Les sujets de sexe masculin avaient une moyenne d'âge de 64,4 ans avec des extrêmes allant de 54 ans à 84 ans.

Le pic de fréquence se trouve entre 61 et 70 ans, ce qui représente environ 50% des cas colligés.



Graphique 4 : Répartition des malades de sexe Masculin selon les tranches d'âge

II. Statut hormonal

A. Age de la puberté

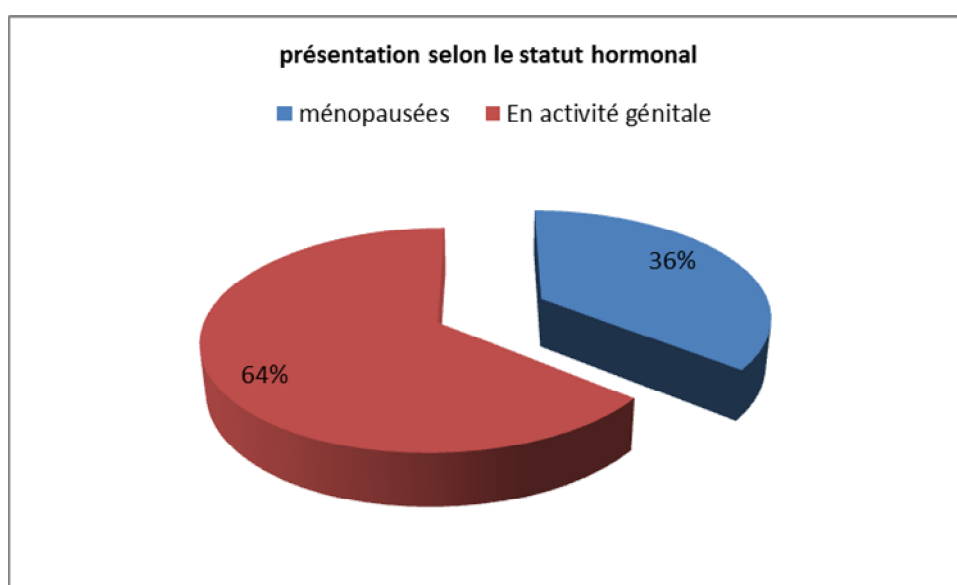
L'âge moyen de la puberté dans notre série est de 14 ans, avec un minimum de 12 ans et un maximum de 16 ans.

B. Ménopause

Parmi nos 42 patientes, 15 étaient ménopausées soit 36%, et 27 étaient en activité génitale soit 64% de l'ensemble des patientes.

Statut hormonal	Nombre de cas	Pourcentage%
Ménopausées	15	36%
En activité génitale	27	64%
Total	42	100%

Tableau 13 : répartition selon le statut hormonal.



Graphique 5 : présentation selon le statut hormonal

C. Age de la ménopause

Pour nos 15 patientes ménopausées, l'âge moyen de la ménopause était de 50 ans avec un pic entre 51-55 ans soit 53% des cas.

Age de la ménopause	nombre de cas	Pourcentage %
40-45	3	20%
46-50	3	20%
51-55	8	53%
56-60	1	7%
Total	15	100%

Tableau 14 : Répartition Selon l'âge de la ménopause

D. Contraception orale

La notion de prise de la pilule contraceptive a été notée chez 14 patientes, soit 33% des cas. Tandis que 28 patientes soit 67% des cas n'ont jamais pris de pilule contraceptive.

	Nombre de patientes	Pourcentage %
prise de CO	14	33%
pas de prise de CO	28	67%
Total	42	100%

Tableau 15 : Répartition selon la prise de pilule contraceptive.

III. Antécédents

A. Antécédents obstétricaux

1. Gestation :

Notre étude a démontré que 9 de nos patientes soit 21,5% des cas étaient nulligestes, alors que 33 patientes soit 78,5% avaient en moyenne 3 gestations, avec des extrêmes de 1 et 7 gestations.

2. Parité :

Notre étude a démontré que 10 de nos patientes soit 24% des cas étaient nullipares, alors que 32 patientes soit 76% avaient une moyenne de 3 enfants avec au minimum 1 enfant et au maximum de 7 enfants.

Parité	Nombre de cas	Pourcentage %
Nullipare	10	24%
Paucipare (1 à 2 enfants)	12	29%
Multipare (3 à 4 enfants)	14	33%
Grande multipare (5 enfants et plus)	6	14%
Total	42	100%

Tableau 16 : répartition des patientes selon la parité.

B. Antécédents gynécologiques

D'après l'étude de notre série, 45 patients soit 90% des cas ne présentaient aucun antécédent gynécologique notable. Cependant, Nous avons relevé 3 cas d'antécédents personnels de cancer de sein soit 6% des cas et 2 cas d'autres pathologies gynécologiques soit 4% des patientes.

Aucun antécédent personnel de mastopathies bénignes n'a été observé.

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage%
sans Antécédents notable	45	90%
Mastopathies bénignes	0	0%
Antécédents de cancer de sein	3	6%
autres pathologies gynécologique	2	4%
Total	50	100%

Tableau 17 : fréquence et pourcentage des antécédents personnels chez nos patients

C. Antécédents familiaux de cancer de sein :

Seulement cinq de nos patients soit 10% des cas avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, tous de premier degré.

Antécédents familiaux de cancer de sein	Nombre de cas	Pourcentage
oui	5	10%
Non	45	90%
Total	50	100%

Tableau 18 : fréquence et pourcentage des antécédents familiaux chez nos patients

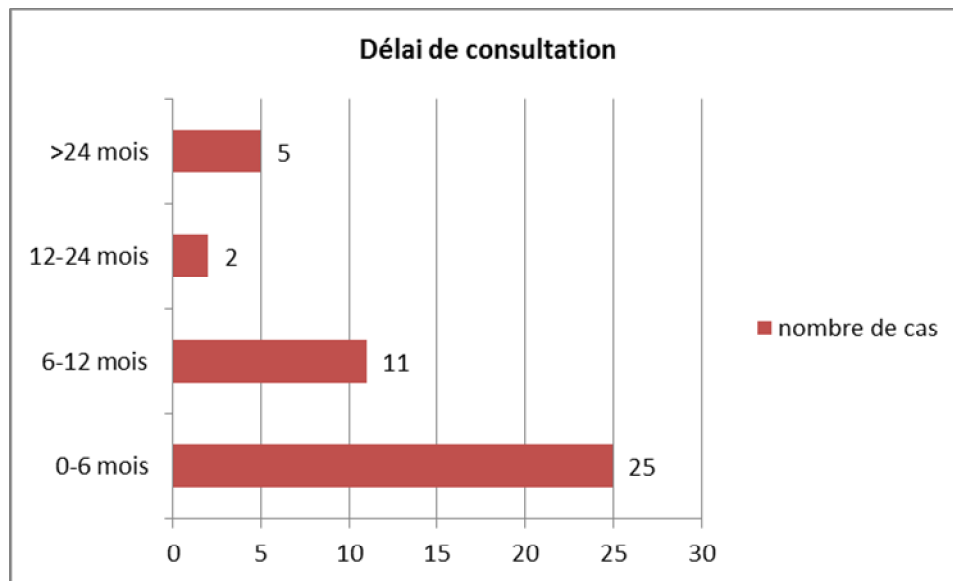
IV. Diagnostic clinique

A. Délai de consultation

Le délai de consultation a été précisé chez 43 patients. Le délai moyen de consultation était de 13 mois avec un pic entre 0 et 6 mois.

Délai de consultation	Nombre de cas
0-6 mois	25
6-12 mois	11
12-24 mois	2
>24 mois	5
Total	43

Tableau 19 : nombre de cas selon le délai de consultation



Graphique 6 : Répartition des malades selon le délai de consultation

B. Circonstances de découverte

Le motif le plus fréquent qui amène les patients à consulter est la découverte d'un nodule à l'autopalpation, ainsi il constitue 58% des cas.

Symptômes	fréquence	Pourcentage%
autopalpation de nodule	29	58%
autopalpation d'adp	4	8%
mastodynies	4	8%
anomalie cutanée	0	0%
écoulement mamelonnaire	0	0%
examen médical systématique	1	2%
métastase	2	4%
palpation de nodule+Mastodynie	6	12%
palpation de nodule+adp	1	2%
palpation de nodule+anomalie cutanée	2	4%
mastodynie+écoulement mamelonnaire	1	2%
Total	50	100%

Tableau 20 : répartition selon les signes révélateurs.

C. Examen clinique

1. Signes cliniques :

On constate la prééminence des nodules de sein chez 49 patients soit 98% des cas par rapport aux autres signes tardifs chez nos patients.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage %
ex normal	0	0%
Asymétrie des deux seins	28	56%
Rougeur	4	8%
Peau d'orange	5	10%
Ulcération	0	0%
Rétraction	6	12%
Cicatrice	4	8%
Rougeur+Peau d'orange	1	2%
Excroissance cutanée en regard de la tumeur	2	4%
Ecoulement mamelonnaire	1	2%
Rétraction mamelonnaire	9	18%
Ecoulement+Rétraction mamelonnaire	2	4%
Nodule	49	98%

Tableau 21: Répartition des patients selon les signes clinique

2. Sièges de la tumeur :

2.1. Sein atteint :

D'après l'étude de notre série, 26 patients soit 52% des cas présentaient un cancer de sein droit. Tandis que 23 patients soit 46% des cas présentaient un cancer de sein gauche. On note par ailleurs un seul cas soit 2% de l'ensemble des patients qui présente un cancer de sein bilatéral.

Siège	Nombre de cas	Pourcentage %
Sein droit	26	52%
Sein gauche	23	46%
atteinte bilatérale	1	2%
Total	50	100%

Tableau 22 : répartition selon la localisation au niveau des seins.

2.2. Quadrant :

Le quadrant supéro-externe est la localisation la plus fréquemment retrouvée, soit chez 34% des patients. Suivi par la localisation centrale ou rétro-mamelonnaire qui représente 22% des cas. Le quadrant supéro-interne constitue 12% de la localisation du cancer de sein dans notre série, le quadrant inféro-externe constitue 8% des cas et le quadrant inféro-interne représente 2% des cas.

Siège	Nombre de cas	Pourcentage%
QSE	17	34%
QSI	6	12%
QIE	4	8%
QII	1	2%
Central ou rétro-mamelonnaire	11	22%
Prolongement axillaire	1	2%
les 2 QS	3	6%
les 2 QI	0	0%
les 2 Q externe	3	6%
les 2 Q interne	0	0%
QSE+prolongement axillaire	1	2%
QSE+central	1	2%
4Q	1	2%
2QS+central+ prolongement axillaire	1	2%
Total	50	100%

Tableau 23 : répartition selon la localisation au niveau des quadrants mammaires.

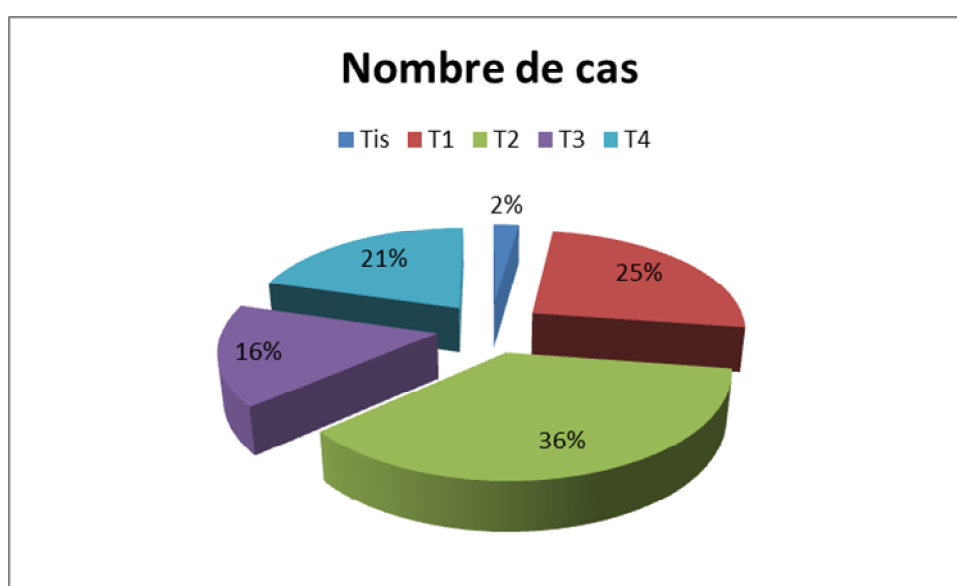
3. Taille de la tumeur

La taille de la tumeur a été précisée chez 44 patients. Elle est évaluée par le plus grand diamètre mesuré.

On note que la majorité des patients présentaient des tumeurs classées T2 soit chez 36% des cas. Alors que 25% des patients avaient des tumeurs classées T1, 20,5% des cas présentaient des tumeurs T4, 16% des cas présentaient des tumeurs T3 et seulement un cas avait une tumeur cliniquement non palpable Tis.

Taille tumorale	Nombre de cas	Pourcentage%
Tis	1	2,5%
T1	11	25%
T2	16	36%
T3	7	16%
T4	9	20,5%
Total	44	100%

Tableau 24 : répartition selon la taille tumorale.



Graphique 7 : présentation selon la taille tumorale

4. Examen ganglionnaire

Le nombre de patients chez qui on a retrouvé cliniquement des adénopathies est de 14, soit 28% des cas. Tandis que les aires ganglionnaires ont été trouvées indemnes chez 36 patients soit 72% des cas.

Nombre d'adp	Nombre de cas	Pourcentage %
N0	36	72%
N1	11	22%
N2	2	4%
>N3	1	2%
Total	50	100%

Tableau 25 : répartition selon l'examen ganglionnaire.

D. Diagnostic paraclinique

1. Radiologie

1.1. Mammographie :

La mammographie a été réalisée chez 45 patients. Elle a permis de classer les lésions mammaires suspectes selon la classification ACR modifiée.

D'après l'étude de notre série, la majorité des lésions mammographiques suspectes étaient classées ACR4 ou ACR5 respectivement chez 40% et 44,5% des patients. Les lésions classées ACR3 étaient retrouvées chez 15,5% des patients.

ACR modifiée	Nombre de cas	Pourcentage %
ACR3	7	15,5%
ACR4	18	40%
ACR5	20	44,5%
Total	45	100%

Tableau 26 : répartition selon la classification ACR modifiée

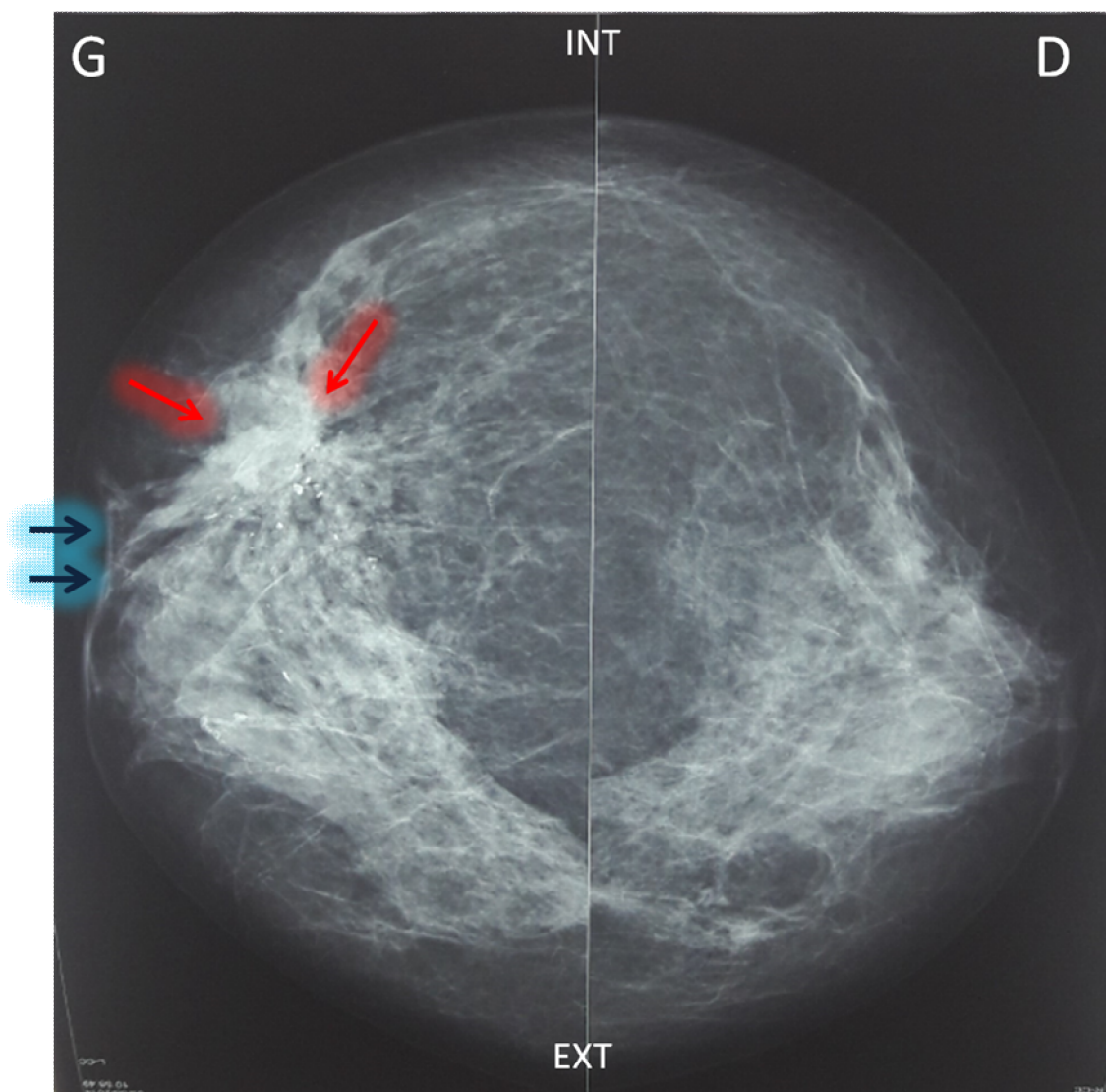


Figure 36: Cliché mammographique en incidence cranio-caudale (Cas N : 9)

présence au niveau du quadrant inféro-interne du sein gauche d'une distorsion architecturale avec en regard des calcifications pléomorphe ↑, avec rétraction de la peau et du mamelon en regard ↑ : Aspect hautement suspect. Sein gauche classé ACR V et sein droit classé ACRIII.

1.2. Echographie mammaire :

L'échographie mammaire a été réalisée chez 30 patients soit 60% des cas.

20 patients soit 67% des cas présentaient des tumeurs hypoéchogènes, 23 patients soit 76% des cas présentaient une image hétérogène à l'échographie, et 28 patients soit 93% des cas présentaient des tumeurs à contours irréguliers.

Echographie	Nombre de cas	Pourcentage
Hypoéchogène	20	67%
Hyperéchogène	2	7%
Isoéchogène	8	26%
Homogène	7	24%
Hétérogène	23	76%
Contours réguliers	2	7%
Contours irrégulier	28	93%

Tableau 27 : Répartition des patients selon l'image échographique.

On a noté la présence d'images échographiques d'ADP axillaires homolatérales Chez 14 patients soit dans 46% des cas, et d'ADP controlatérales chez un patient soit dans 4% des cas.

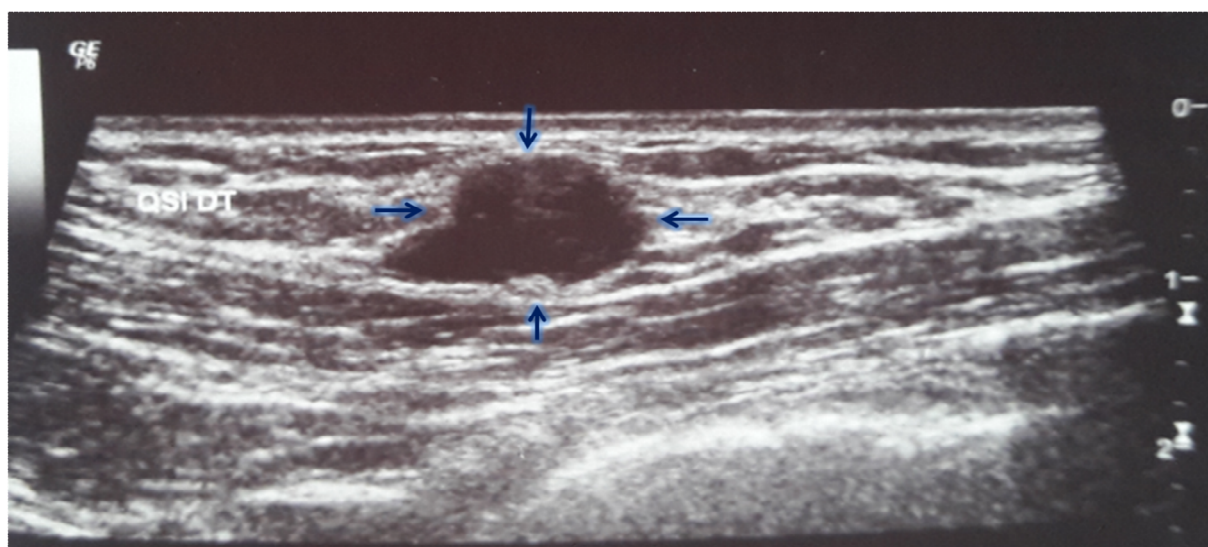


Figure 37 : Image échographique du sein droit (Cas N : 8).

Présence au niveau du prolongement du quadrant supéro-interne droit de deux formations nodulaires ↑
grossièrement ovalaires parallèles à la peau, micro lobulées, hypoéchogènes, sans atténuation
postérieure, mesurant : 14,7 x 7,7mm et 5mm.

2. Cytoponction

La cytoponction a été réalisée chez 30 patients soit 60% des cas. Elle permet d'objectiver la présence de cellules malignes ou suspectes de malignité.

Ainsi, la cytoponction est revenue positive chez 22 patients soit 73% des cas, négative chez un seul patient soit 3,5% des cas, et enfin non concluante chez 7 patients soit 23,5% des cas.

Cytoponction	Nombre de cas	Pourcentage %
Négative	1	3,5%
Positive	22	73%
non concluante	7	23,5%
Total	30	100%

Tableau 28 : répartition des patients selon le résultat de la cytoponction.

3. CA 15-3

Le dosage du marqueur CA 15-3 au moment du diagnostic a été effectué chez 17 patients, soit 34% des cas. Sa valeur normale est inférieure à 30U/ml.

Sa valeur a été élevée chez trois patients soit 18% des cas de notre étude, et normale chez 14 patients soit 82% des cas.

Ca15-3	Nombre de cas	Pourcentage%
Valeur normale	14	82%
valeur élevée	3	18%
Total	17	100%

Tableau 29 : répartition des patients selon la valeur de Ca15-3.

V. Bilan d'extension pré-thérapeutique

Le bilan réalisé comprenait :

- L'examen clinique.
- Une radiographie pulmonaire de face.
- Une échographie abdominale.

- Une scintigraphie osseuse.
- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

A. Examen clinique :

Quatre de nos patients soit 8% des cas avaient présenté des signes cliniques pouvant orienter vers une diffusion métastatique.

B. Radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire a permis de mettre en évidence une localisation pulmonaire chez trois patients soit 6% de notre échantillon.

C. Echographie abdominale:

L'échographie abdominale a permis de visualiser une localisation hépatique chez 2 patients soit 4% de notre échantillon.

D. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a objectivé une anomalie de fixation faisant suspecter une localisation secondaire chez deux patients soit 4% de notre échantillon.

E. Scanner thoraco-abdomino-pelvien :

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien a été réalisé chez trois patients soit 6% chez qui il a objectivé des métastases ganglionnaires, thoraciques, hépatiques et osseuses.

Métastases	Nombre de cas	Pourcentage%
M0	45	90%
M+		
poumon: 2		
foie: 1		
os : 0		
Foie+os: 1		
Foie+os+Poumon: 1	5	10%

Tableau 30 : Répartition des patients selon les métastases.

L'étude de notre série a démontré que seulement 5 patients soit 10% des cas présentaient des métastases a distance. Tandis que 45 patients soit 90% des cas ne présentaient pas de métastases à distance.



Figure 38 : Aspect scintigraphique d'une osteose multiple secondaire à la tumeur maligne. (Cas N : 30)

VI. Les données anatomopathologiques

A. Le type histologique

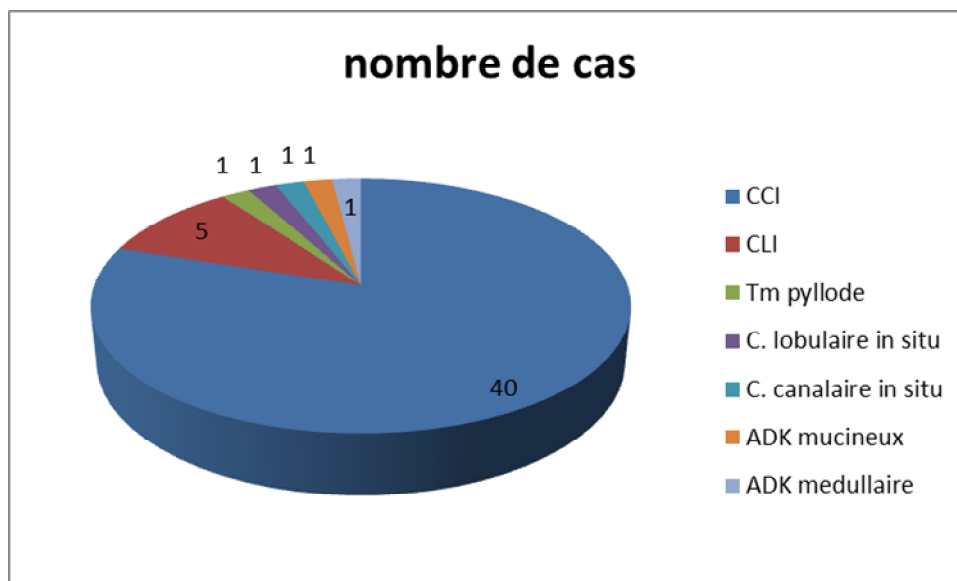
Le type histologique a été déterminé par :

- Biopsie tumorale dans 28% des cas.
- Examen extemporané dans 19% des cas.
- Analyse de la pièce opératoire dans 53% des cas.

Type histologique	nombre de cas	pourcentage %
CCI	40	80%
CLI	5	10%
Tm pyllode	1	2%
C. lobulaire in situ	1	2%
C. canalaire in situ	1	2%
ADK mucineux	1	2%
ADK médullaire	1	2%
Total	50	100%

Tableau 31 : répartition selon le type histologique.

Le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquemment retrouvé dans 80% des cas. Suivi du carcinome lobulaire infiltrant qui est retrouvé chez 5 patients soit 10% des cas. Les autres types histologiques sont retrouvés chez 5 patients, soit 10% des cas.



Graphique 8 : Répartition des malades selon le type histologique

B. Grade SBR

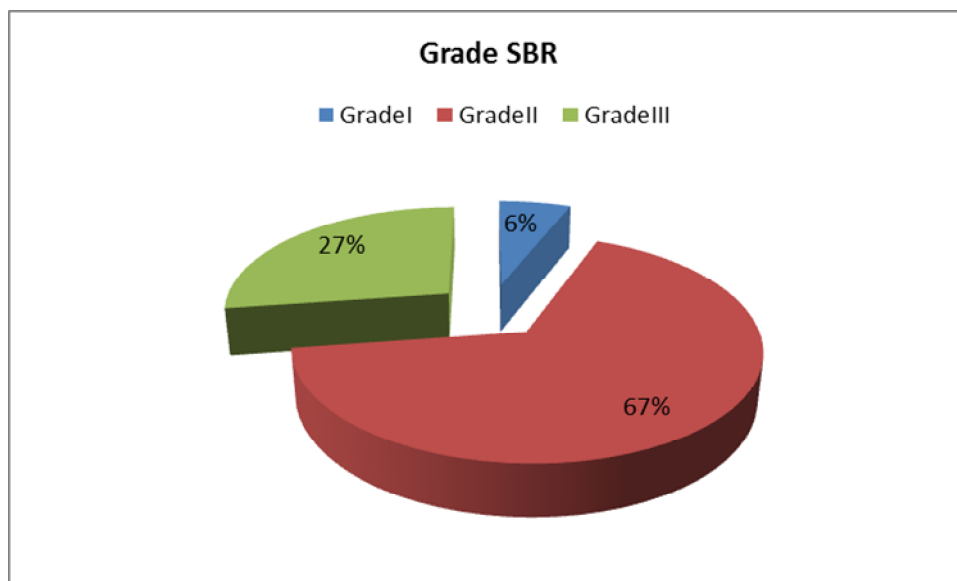
Le grading histopronostic de Scarff Bloom Richardson permet d'apprécier le degré de différenciation tumorale.

Grade SBR	Nombre de cas	Pourcentage%
I	2	6%
II	22	67%
III	9	27%
Total	33	100%

Tableau 32 : répartition selon le grading histopronostique.

Le grade SBR a été précisé chez 33 patients. Celui qui a été le plus fréquemment retrouvé est le type II, retrouvé chez 22 patients soit 67% des cas de notre série.

Le type III a été retrouvé chez 9 patients, soit 27% des cas, et le Type I chez 2 patients seulement, soit dans 6% des cas.



Graphique 9: répartition selon le grading histopronostique SBR.

C. Composante intracanalalaire

La composante intracanalalaire avait été précisée chez 36 patients. Elle a été retrouvée chez 9 patients soit dans 25% des cas.

Composante intracanalalaire	nombre de cas	pourcentage%
absente	27	75%
présente	9	25%
Total	36	100%

Tableau 33 : répartition selon la présence de composante intracanalalaire.

D. Emboles vasculaires

Les emboles vasculaires avaient été précisés chez 36 patients. Ils ont été retrouvés chez 11 patients soit dans 31% des cas.

Emboles vasculaires	nombre de cas	pourcentage%
Absents	25	69%
Présents	11	31%
Total	36	100%

Tableau 34 : répartition selon la présence d'emboles vasculaires.

E. Limites de l'exérèse

L'analyse histologique a permis de mettre en évidence l'envahissement des limites d'exérèse dans 14% des cas, alors qu'elle a retrouvé des limites saines dans 86% des cas.

Limite d'exérèse	nombre de cas	pourcentage%
Saine	31	86%
Envahie	5	14%
Total	36	100%

Tableau 35 : répartition selon l'envahissement de la limite d'exérèse.

F. Envahissement ganglionnaire histologique:

Le nombre moyen de ganglions recueillis était de 14 avec un minimum de 1 et un maximum de 30.

On a noté l'absence d'envahissement ganglionnaire chez 46% des patients chez qui on a réalisé le curage. Tandis que les 54% patients restants, le nombre de ganglions envahis était en moyenne de 7,06 avec un minimum de 1 et un maximum de 25.

Ganglions envahis	nombre de cas	Pourcentage %
0	21	46%
[1-3]	8	17%
[4-6]	5	11%
[7-9]	5	11%
≥10	7	15%
Total	46	100%

Tableau 36 : répartition selon l'envahissement ganglionnaire.

L'effraction capsulaire ganglionnaire a été mise en évidence dans 17% des cas, avec un nombre moyen de ganglions de 4. Tandis que 83% des ganglions prélevés ne présentaient pas d'effraction capsulaire.

Effraction capsulaire	Nombre de cas	Pourcentage %
Non	38	83%
Oui	8	17%
Total	46	100%

Tableau 37 : répartition selon l'effraction capsulaire.

VII. Le traitement chirurgical

A. La chirurgie mammaire :

Le traitement chirurgical a été réalisé chez 47 patients.

Trois patients n'ont pas été opérés en raison de leur statut métastatique.

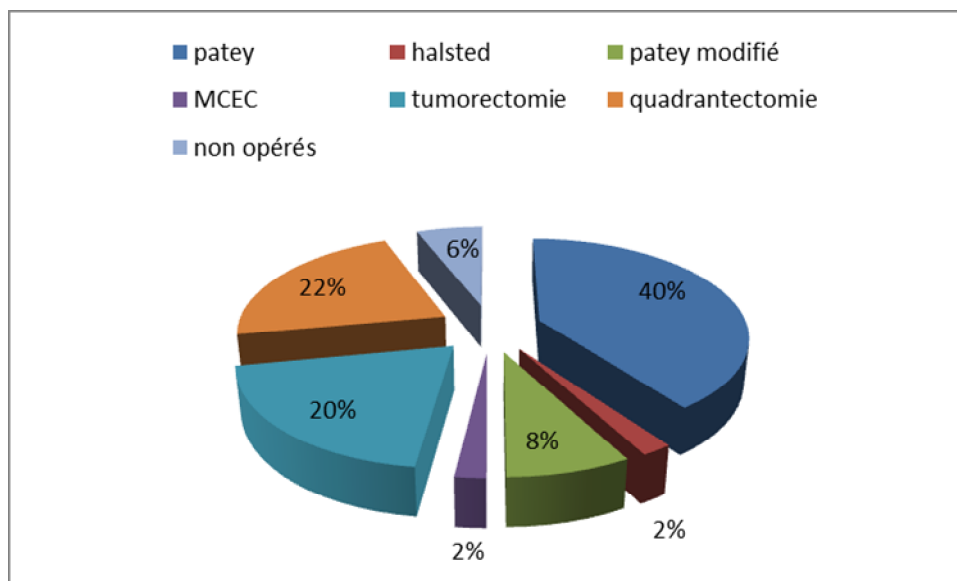
La chirurgie radicale a été réalisée chez 26 patients soit 52% des cas, dont l'intervention type Patey a été réalisée dans 40% des cas, halsted dans 2% des cas, le patey modifié dans 8% des cas et enfin la mastectomie avec conservation de l'étui cutané a été pratiquée chez 2% des patients.

La chirurgie conservatrice a été réalisée chez 21 patients soit 42% des cas, de type : Tumorectomie dans 20% des cas et Quandrectomie dans 22% des cas.

En matière de reconstruction mammaire, une seule patiente en a bénéficié suite à une mastectomie épargnant l'étui cutané par lambeau du grand dorsal.

Chirurgie		nombre de cas	Pourcentage %
chirurgie radicale	patey	20	40%
	halsted	1	2%
	patey modifié	4	8%
	Mastectomie avec conservation de l'étui cutanée	1	2%
chirurgie conservatrice	tumorectomie	10	20%
	quadrantectomie	11	22%
non opérés		3	6%
Total		50	100%

Tableau 38 : répartition selon le type de chirurgie.



Graphique 10 : Représentation des malades selon le geste chirurgical réalisé



Figure 39 : mastectomie avec curage axillaire en monobloc (Cas N: 54)

B. La chirurgie des ganglions

D'après l'étude de notre série, le curage ganglionnaire a été effectué dans 46 cas soit 92%. Alors que 4 cas soit 8% n'ont subi aucune chirurgie ganglionnaire. On n'a enregistré aucun cas ayant bénéficié de la technique du ganglion sentinelle.

Chirurgie ganglionnaire	nombre de cas	pourcentage%
curage Axillaire	46	92%
aucune chirurgie ganglionnaire	4	8%
ganglion sentinelle	0	0%
Total	50	100%

Tableau 39 : répartition selon le type de chirurgie ganglionnaire.

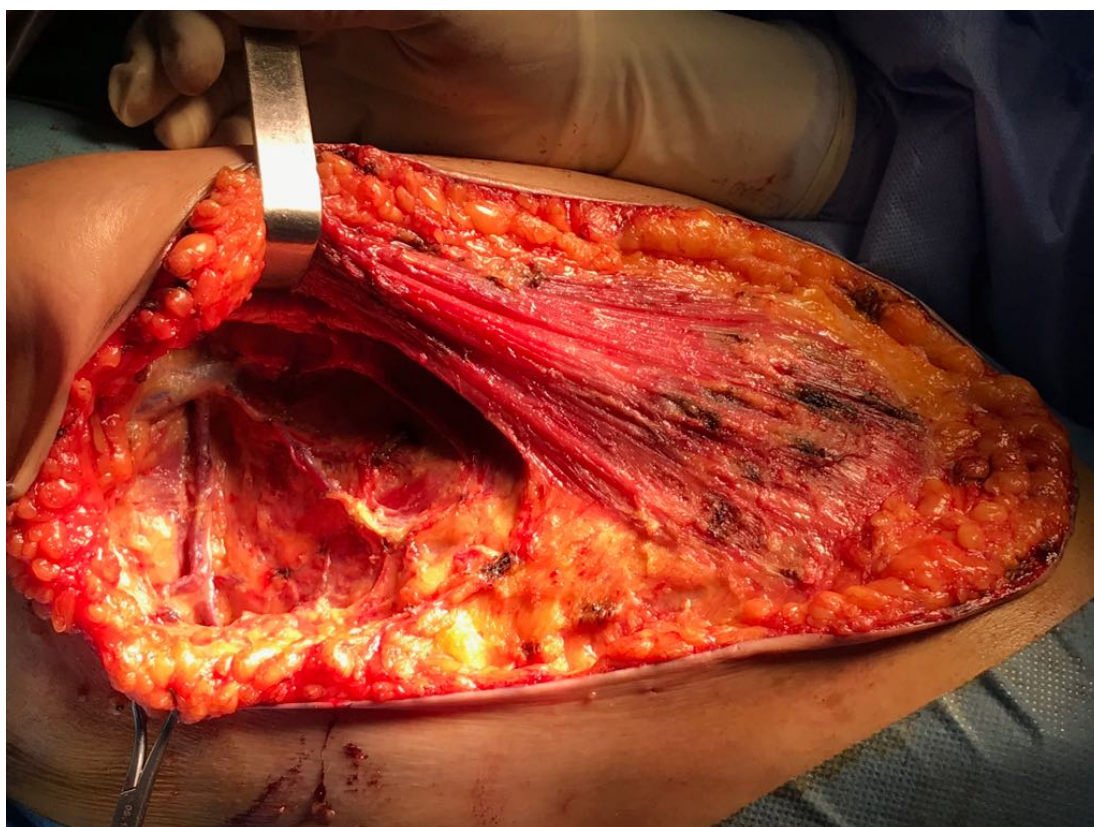


Figure 40 : Curage axillaire. (Cas N: 49)

C. Complications postopératoires

Les suites opératoires étaient simples dans la majorité des cas, soit dans 98% des cas. Cependant, 2% de notre échantillon soit une seule patiente a souffert de complications postopératoires en guise de lymphoedeme du membre supérieur gauche.

suites opératoires	nombre de cas	Pourcentage %
Simple	46	98%
Complicqué	1	2%
Total	47	100%

Tableau 40 : Répartition des patients selon les suites postopératoires.

VIII.Evolution

On a relevé 45 patients c'est-à-dire une majorité de 90% des cas qui ont pu atteindre une guérison sans récurrence.

Tandis que deux patientes soit 4% des cas ont développé une récurrence : L'une a présenté une récurrence locale homolatérale gauche suite à une tumorectomie gauche et a donc bénéficié d'un traitement radical, et l'autre a présenté une récurrence au niveau du sein controlatéral et a donc bénéficié d'une quadrantectomie avec curage.

Les 3 patients non opérés ont été pris en charge par l'INO. Les données de leur évolution n'ont pas pu être recueillies.

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage %
Récurrence locorégional	2	4%
Evolution favorable	45	96%
Total	47	100%

Tableau 41 : Répartition des patients selon l'évolution.

IX. Complément de prise en charge

Les patients ont été adressés à l'Institut Nationale d'Oncologie (INO) pour complément de prise en charge.



I. Aspects épidémiologiques

A. L'incidence

L'incidence et la mortalité de cancer du sein changent considérablement par région du monde [259].

Plus de la moitié des cas du cancer de sein à travers le monde se retrouve dans les pays industrialisés à savoir 361 000 cas en Europe et 230 000 cas en Amérique du nord.

Les taux d'incidence sont plus élevés dans les pays développés du monde (excepté au Japon où le cancer du sein occupe la troisième position après le cancer colorectal et le cancer de l'estomac), avec l'incidence la plus élevée au pays d'Amérique du Nord.

L'incidence est dite modeste dans les pays de l'Europe de l'est, l'Amérique du sud, l'Afrique austral et l'Asie occidentale, mais le cancer du sein reste le cancer le plus commun chez les femmes de ces régions.

En revanche, des taux bas (moins de 30 pour 100000) sont trouvés dans les populations africaines et asiatiques bien qu'ils augmentent. L'incidence la plus basse est retrouvée en Afrique centrale avec un taux de 16,5 pour 100000 cas.

Selon les statistiques de l'Institut Nationale d'Oncologie (INO) sur une période de 14 ans (de 1985 à 1999), le cancer de sein occupe le premier rang des cancers de la femme suivi du cancer du col et des autres cancers gynécologiques, et le recrutement annuel s'estime à 1000 cas/ans (50% du recrutement national). [260]

Dans notre service, durant une période de onze ans, nous n'avons colligé que 50 cas de cancer du sein. Ceci s'explique par le fait que la clinique chirurgicale B dont la principale activité est la chirurgie digestive recrute moins de cas de pathologies mammaires.

B. Sexe

Le cancer du sein, première pathologie maligne chez la femme, reste une maladie rare chez l'homme.

Selon l'étude de Cutuli B, le cancer de sein chez l'homme représente environ 1 % des cancers du sein et moins de 1 % de l'ensemble des néoplasies masculines. Son incidence augmente faiblement mais de façon constante depuis les années 1970 [261].

Au Maroc, son incidence standardisée est estimée à 0,8 selon le RCRC, et représente 0,2 à 1,5 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'homme et 1 à 4 % des cancers du sein selon l'institut national d'oncologie (INO) de Rabat [2, 262].

Dans notre série, durant une période de 11 ans, nous avons retrouvé 8 cas de cancer de sein chez l'homme et 42 cas de cancer de sein chez la femme ce qui se traduit par un ratio de 0,19 (1H/5F).

C. Age

Le risque qu'a une femme de développer un cancer de sein augmente avec l'âge passant de 30/100 000 avant 35 ans à 400/100 000 après 65 ans (figure 41). [263]

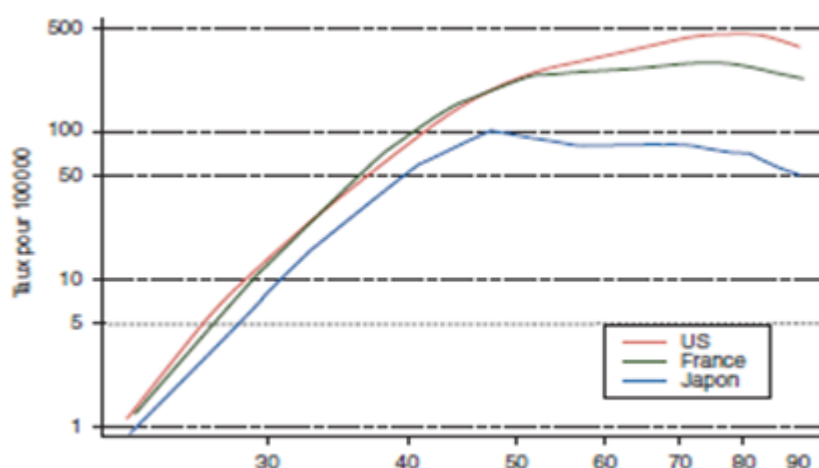


Figure 41 : Taux d'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge aux Etats-Unis, en France et au Japon selon l'OMS. [264]

Selon les données de l'OMS concernant l'incidence du cancer du sein aux Etats-Unis, France et Japan, l'âge constitue le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence augmentant de 30 à 70 ans et tendant à décroître légèrement après 80 ans. L'âge moyen de diagnostic est de 61 ans. [264]

Etudes	Age moyen (ans)	Pic de fréquence (ans)
Maroc, RECRAB [3]	50,7	55-64
Tunisie [265]	50	50-70
Algérie [266]	50,43	40-50
France [267]	60	60-69
Notre série	49	51-60

Tableau 42 : Résultat comparatif de l'âge moyen et du pic de fréquence d'âge dans différentes études.

Dans notre série, les sujets de sexe féminin avaient un âge moyen de 49 ans avec des extrêmes allant de 23 ans à 71 ans et un pic de fréquence entre 51 et 60 ans.

Bien que ces données soient proches de celles retrouvées dans les études d'Algérie, Tunisie et Maroc (RECRAB), elles divergent des données de l'étude française et de l'OMS où l'âge moyen est respectivement de 60 et 61 ans, moyennes significativement supérieures à celle de 49 qu'on a retrouvé dans notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par une espérance de vie relativement plus élevée dans les pays développés ayant fait l'objet de l'étude OMS.

En ce qui concerne le sexe masculin, l'âge moyen de découverte en France est de 67 ans soit 5 à 10 ans plus tard que chez la femme [268].

En Tunisie, selon une étude rétrospective faite à l'hôpital Sousse, l'âge moyen était de 57 ans avec des extrêmes de 30 ans à 76 ans. [269]

Dans l'étude N.Aksil en Algérie, l'âge moyen des patients de sexe masculin atteints de cancer de sein était de 61 ans avec des extrêmes de 30 à 82 ans. [270]

Dans notre série, les sujets de sexe masculin avaient une moyenne d'âge de 64,4 ans avec des extrêmes allant de 54 ans à 84 ans et un pic de fréquence entre 61 et 70 ans. Ceci rejoint les résultats des études faites en Algérie et en France.

II. Statut hormonal

A. Age de la puberté

Selon KESLEY, tout retard d'un an dans l'apparition des premières règles réduirait de 5% le risque de développer ultérieurement un cancer du sein. Ainsi, un âge de premières règles inférieur ou égal à 11 ans serait-il considéré comme un facteur de risque établi de cancer du sein, alors qu'un âge de 15 ans ou plus constituerait un facteur protecteur. [271]

Nos patientes ont un âge moyen de la puberté de 14 ans.

B. Age de la ménopause

Les femmes qui ont eu leur ménopause après l'âge de 50 ans présentent un risque accru du cancer de sein en comparaison avec celles dont les menstruations ont cessé précocement. Le risque de cancer de sein augmente annuellement de 3% pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause. [259]

Dans notre série, l'âge moyen de la ménopause était de 50 ans. Ceci rejoint la moyenne observée dans la série d'IHAB [272] au service de gynéco-obstétrique M2 du CHU Ibn Sina qui est également de 50 ans.

C. Contraception orale

Dans la littérature, le lien entre les contraceptifs oraux et le cancer du sein est très controversé.

L'étude « *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* » a démontré que les femmes en cours d'utilisation de contraceptifs oraux ont un risque

relatif augmenté de cancer du sein en comparaison avec les non-utilisatrices. Ce risque décroît progressivement après l'arrêt d'utilisation et disparaît complètement 10 ans après cet arrêt. [24]

En revanche, l'étude « *Women's Care Study* » ne montre aucune augmentation de risque de cancer du sein quelle que soit la durée d'utilisation [25]. Même pour les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux pendant plus de 15 ans, aucune association n'a pu être mise en évidence. Il en va de même pour des études plus récentes, comme la « *Oxford Family Planning Association study* ». [26]

L'étude « *Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study* » n'a également pas mis en évidence l'augmentation du risque de cancer du sein associée à l'utilisation de contraceptifs oraux. [27]

Dans notre série, les patientes n'ayant pas pris de contraception orale prédominent à un pourcentage de 67%, ce qui rejoint ces derniers résultats.

III. Antécédents

A. Parité

La grossesse semble avoir un effet protecteur sur le cancer de sein. Ce rôle protecteur augmente avec le nombre d'enfants et l'âge précoce de la première grossesse. Ainsi, les femmes nullipares ou paucipares ont le risque de développer un cancer du sein plus élevé que les multipares [273].

Dans notre étude, 53% des patientes ont moins de 3 enfants (24% nullipares, 29% paucipares), pourcentage légèrement plus élevé que celui des multipares qui est de 47%.

Ceci concorde bien avec les données de la littérature.

B. Antécédents personnels de cancer de sein

Les femmes avec un antécédent de cancer de sein présentent un risque élevé de développer une récurrence, surtout si l'âge du diagnostic était inférieur à 40 ans. [15]

Dans notre série, trois patientes soit 6% des cas avaient des antécédents personnels de cancer de sein.

C. Antécédents familiaux de cancer de sein

Les femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale dans 20 à 30% des cas.

Un antécédent familial de cancer du sein constitue ainsi un facteur de risque. Ce dernier est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu à un âge jeune, qu'il soit bilatéral ou qu'il soit déclaré chez une parente de 1er degré (sœur, mère, fille). [271]

Séries	Histoire familiale de cancer du sein %
Tunisie [265]	21%
Maroc [272]	21,6%
Notre série	10%

Tableau 43 : Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein entre les séries

Dans notre série, 10% des cas présentaient une histoire familiale de cancer du sein, taux inférieur à ceux de la littérature (Tableau 43).

IV. Diagnostic clinique

A. Délai de consultation

Le retard de la prise en charge thérapeutique constitue un facteur pronostic de la maladie. Richard a montré dans une méta-analyse de 87 études que les patientes pour lesquelles le délai était supérieur à trois mois avaient un taux de survie de 12% inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement [274].

A l'INO [275] et au service de gynéco-obstétrique M2 du CHU Ibn Sina [272], le délai moyen de consultation était de 6 mois. En Tunisie [265], le délai était de 5 mois. Tandis qu'en France [276], le délai était inférieur à 03 mois.

Dans notre série, Le délai moyen de consultation était de 13 mois avec un pic entre 0 et 6 mois. Ce retard de délai de consultation pourrait s'expliquer par une insuffisance de sensibilisation de la population contre ce cancer ou par manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires.

B. Circonstances de découverte

La découverte d'une masse mammaire à l'auto-examen des seins est le motif de consultation le plus fréquemment retrouvé dans la littérature [277].

Selon l'étude algérienne [266] et l'étude tunisienne [265], l'autopalpation de nodule mammaire est retrouvée respectivement dans 81 % et 84,5% des cas.

Notre série rejoint ces données, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte chez 29 patients soit dans 58% des cas.

C. Sièges de la tumeur

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

Pour PERSAND [278], la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 60,3%, au niveau du sein droit dans 37,9% et au niveau des deux seins (bilatérale) dans 1,7%. Pour Ihab [272], la tumeur siège du côté gauche dans 48,3%, du côté droit dans 50,8% et est bilatérale dans 0,8%.

Dans notre série, le siège de la tumeur concerne le plus souvent le côté droit dans 52% des cas, le côté gauche dans 46% des cas et, dans un seul cas, on a retrouvé une localisation bilatérale de la tumeur.

Si l'on considère le siège tumoral au niveau mammaire selon les différents quadrants chez la femme, on note que le quadrant supéro-externe est le plus souvent atteint dans le cancer de sein. Pour PERSAND [278], le cancer siège dans le quadrant supéro-externe dans 37,6% des cas et pour IHAB [272], ce taux est de 40%.

Chez l'homme, on note que le cancer du sein occupe le plus souvent une localisation rétromamelonnaire. L'étude K. Slimani confirme ce résultat, étant donné que la maladie s'était révélée, dans 80,6 % des cas, sous forme d'une tumeur rétromamelonnaire. [279]

Ces deux localisations fréquentes s'expliquent par la forte concentration glandulaire dans la zone centrale et supéro-externe. [155]

Dans notre série, on retrouve cette notion classique de la prédominance tumorale du sein dans le quadrant supéro-externe avec 34% des cas par rapport aux autres localisations, suivie de la localisation rétromamelonnaire retrouvée chez 11 patients dont 7 sont de sexe masculin ce qui constitue 87,5% des cas d'homme colligés.

D. Taille de la tumeur

Les tumeurs T2 sont les plus fréquentes dans les séries tunisienne, française et marocaine, avec un pourcentage qui est respectivement de 51%, 48% et 56,6%.

Dans notre étude, on constate une prédominance des tumeurs T2 dans 36% des cas, rejoignant ainsi les résultats de la littérature.

Etudes	Tis	T1	T2	T3	T4
Tunisie [265]	1,65%	5,2%	51 %	22,8%	19,35%
France [280]	4%	28%	48%	5%	14%
Maroc [272]	0,8%	19,1%	56,6%	17,5%	5,8%
Notre série	2,5%	25%	36%	16%	20,5%

Tableau 44 : Comparaison de la taille tumorale entre différentes séries.

E. Atteinte ganglionnaire

Le statut ganglionnaire est un des facteurs pronostiques les plus importants dans la prise en charge du cancer du sein et sa connaissance avant la chirurgie est nécessaire pour le choix thérapeutique. Dans chaque stade T, le pronostique varie selon qu'il existe ou non un envahissement ganglionnaire et même selon le degré de cet envahissement : en absence d'adénopathie palpée (N0), le taux de survie sans rechute à 5 ans est de 80%, et il est de 65% en cas de ganglion palpable N1 et de 40% en cas d'adénopathie N2. [281]

Dans notre étude, nous avons relevé 36 patients sans adénopathies palpables (N0) soit 72% de notre échantillon. Ce résultat se rapproche des données de l'étude effectuée au service de gynéco-obstétrique M2 du CHU Ibn Sina en 2016 qui a relevé 70% de cas sans adénopathies (N0).

Etudes	N0	N1	N2 et N3
Tunisie [265]	27%	53%	20%
France [280]	54%	42%	4%
Maroc [272]	70%	17,5%	12,4%
Notre étude	72%	22%	6%

Tableau 45 : Comparaison de l'atteinte ganglionnaire entre différentes séries.

V. Diagnostic paraclinique

A. Radiologie

1. Mammographie :

La mammographie est actuellement le meilleur examen complémentaire du sein car elle permet la découverte des lésions infra cliniques. Sa sensibilité dans le diagnostic du cancer du sein est de 97 %. Sa spécificité est moins bonne, surtout si la glande est dense (femme jeune, existence d'une mastopathie diffuse). [282]

L'*American College of Radiology* a édité une classification des aspects radiologiques des seins selon le degré de suspicion bénin, probablement bénin, suspect et malin (classification *Breast imaging-Reporting and data system* ou *Bi-Rads*) [283]

ACR 1	Mammographie normale
ACR 2	Anomalie typiquement bénigne
ACR 3	Anomalie très probablement bénigne
ACR 4	Anomalie suspecte de malignité
ACR 5	Anomalie typique de cancer

Tableau 46 : classification mammographique de l'*American College of radiology* (ACR)

Dans notre série, on a relevé un pourcentage prépondérant de 44,5% des lésions mammographiques classées ACR 5, conformément aux anomalies typiquement retrouvées devant un cancer.

2. Echographie mammaire

Le rôle le plus important de l'échographie est la caractérisation des masses restant ambiguës à la mammographie, ainsi que l'exploration des aires ganglionnaires de drainage. Ses indications sont envisagées soit en première intention (très jeune femme, femme enceinte, syndrome inflammatoire) soit après une mammographie anormale (caractérisation d'une image ou détection d'un cancer dans les seins denses). [284, 8]

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et présentant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales (à grand axe vertical). [119]

Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez 60% des patients, et a objectivé une image hypoéchogène dans 67% des cas, hétérogène chez 76% des patients, et des tumeurs à contours irréguliers dans 93% des cas.

B. Cytoponction

La cytoponction est intéressante en cas de tumeur palpable, de nodule mammographique et surtout échographique. Elle est réalisée par ponction à l'aiguille fine de la masse. Sa fiabilité représente une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % et une valeur prédictive positive de cancer de 99%.

Néanmoins, sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10 % de faux négatifs). En cas de négativité des examens cytologiques, les investigations doivent être poursuivies.

Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique. [285, 286]

La cytoponction a été pratiquée chez 30 patients de notre série et était en faveur de la nature maligne dans 73% des cas. A

C. CA 15-3

Le seuil de discrimination de la CA 15-3 est compris entre 25 et 30 kUI/L, et c'est le principal marqueur recherché. Un taux supérieur au seuil de dissémination métastatique conditionne la recherche de métastases même sans signe d'appel évident. [138]

Dans notre série, le CA15-3 a été demandé chez 17 patients. Il était supérieur au seuil chez 3 patients dont 02 étaient métastatiques.

VI. Bilan d'extension pré-thérapeutique

De nombreuses études ont traité l'intérêt de réaliser un bilan d'extension systématique lors du diagnostic de cancer du sein infiltrant en l'absence de tout symptôme clinique de localisation secondaire.

Ces études recommandent de ne pas réaliser de bilan d'extension lors la prise en charge initiale des cancers du sein s'il s'agit cliniquement d'un stade 1 ou 2 ou plus précisément pour les lésions de moins de 5 cm sans atteinte ganglionnaire [287]. Ces recommandations émanent du faible taux de métastases pour les cancers du sein diagnostiqués aux stades précoces.

D'après la revue systématique de Brennan et Houssami, la prévalence de métastases est de 0,2 % pour les patientes atteintes de tumeur au stade 1, de 1,2 % pour les tumeurs de stade 2, et de 8 % pour les tumeurs de stade 3 [113].

Cependant, en pratique clinique, le bilan d'extension reste tout de même souvent réalisé avant l'initiation d'une chimiothérapie adjuvante quel que soit le stade. Ce bilan d'extension peut s'agir d'une radiographie de thorax, d'une échographie abdominale et d'une scintigraphie osseuse, d'un scanner thoraco-abdominal ou bien d'une tomographie par émission de positons (TEP-scan) [288].

Dans notre série, le bilan d'extension comprenait une radiographie thoracique, échographie abdominale et scintigraphie osseuse selon les moyens des patients. Ce bilan était complété d'une TDM thoraco-abdominale devant des images suspectes. Ceci a permis de révéler 05 cas de métastases essentiellement hépatiques et pulmonaires.

VII. Les données anatomopathologiques

A. Le type histologique

Le type histologique a une valeur pronostique reconnue. Il est basé sur la morphologie au microscope optique de la tumeur.

Selon la littérature, les carcinomes canauxaires infiltrants, actuellement appelés carcinomes infiltrants de type non spécifique, représentent la majorité des types histologiques, environ 80 % des cas, [62] suivis des carcinomes lobulaires infiltrants qui représentent 5 à 15 % de l'ensemble des types histologiques de cancers du sein. [63]

Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature avec une prédominance nette du carcinome canalaire infiltrant retrouvé chez 40 patients soit 80% des cas, suivi du carcinome lobulaire infiltrant retrouvé chez 5 patients soit dans 10% des cas.

B. Grade SBR

Le grade SBR constitue un facteur pronostique majeur. Il permet de classer les tumeurs en trois grades (I, II et III) en fonction de 3 facteurs : la formation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique cotés de 1 à 3. Ces éléments sont successivement additionnés afin d'obtenir le score global.

Plus ce score est élevé, plus la tumeur est agressive et plus le pronostic est mauvais, ainsi les lésions classées en grade I sont de pronostic favorable, en grade II de pronostic intermédiaire et en grade III de pronostic défavorable. [65]

Les résultats de différentes études retrouvent une prédominance du grade SBR II, avec un pourcentage de 60% pour l'étude tunisienne, 47% pour l'étude française et 48,7% pour l'étude marocaine.

Les résultats de notre échantillon rejoignent ceux de la littérature avec une prédominance du grade SBR II retrouvé dans 67% des cas.

Etudes	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Tunisie [265]	5%	60%	35%
France [276]	15%	47%	38%
Maroc [272]	6 %	48,7%	45,2%
Notre série	6%	67%	27%

Tableau 47 : Etude comparative du grade de SBR en pourcentage.

C. Envahissement ganglionnaire histologique

La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostic essentiel. La palpation du creux axillaire ne préjuge pas de l'atteinte ganglionnaire car 25% des ganglions palpés ne sont pas envahis à l'analyse histologique. Inversement, dans 30% des cas où il n'y a pas de ganglion palpé, on constate un envahissement ganglionnaire histologique.

Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récurrence est élevé [289, 290]. Trois groupes pronostiques sont généralement admis: pas d'atteinte ganglionnaire, 1 à 3 ganglions atteints, 4 ganglions et plus (Tableau 48). D'autres éléments comme la taille ganglionnaire, l'effraction capsulaire sont également discutés.

Dans notre série, 46% des patients avaient un envahissement ganglionnaire. L'atteinte a touché plus de 3 ganglions dans 37% des cas et était associée à une effraction capsulaire dans 17% des cas.

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

Tableau 48 : Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire [291]

D. Emboles vasculaires

Les emboles vasculaires sont définis par la présence de cellules tumorales dans les Vaisseaux (sanguins et / ou lymphatiques) situés en périphérie du carcinome invasif [68].

La présence de LVI a été intégrée dans les facteurs pronostiques lors de la conférence de St Gallen en 2005 chez les patientes N0 : en présence de LVI (15%), les patientes sont considérées comme à risque intermédiaire de récurrence, en l'absence de LVI, elles sont considérées comme étant à bas risque de récurrence [69]. La présence de LVI est donc un facteur pronostic indépendant, à la fois du risque de récurrence locale mais également à distance, et est prise en considération pour la décision du traitement adjuvant. [70 ,71 ,72]

La présence, à la fois de LVI et d'un envahissement ganglionnaire, confère un plus mauvais pronostic qu'en présence d'un seul de ces 2 facteurs. [73]

Dans notre série, la présence d'emboles tumoraux a été retrouvée chez 11 patients et était associée à une rechute locale chez 1 patient et à des métastases à distance chez 2 patients.

VIII.Le traitement chirurgical

A. Chirurgie mammaire

La chirurgie mammaire a pour but d'enlever la tumeur en limitant autant que possible le risque de récurrence locale et fait appel à différentes techniques soit radicales (mastectomie totale), soit conservatrices «< conventionnelles >> (tumorectomie) ou élargies (techniques oncoplastiques).

1. Traitement conservateur :

Il associe une exérèse de la tumeur, le traitement des adénopathies axillaires et une irradiation du sein conservé. Ce traitement conservateur est actuellement le

traitement de référence des cancers du sein T1 et T2, de petite taille, non inflammatoires. [147]

Les données de la littérature, et notamment une méta-analyse regroupant 18 essais de traitement conservateur radio chirurgical *versus* mastectomie totale (MT), ont démontré l'absence de différence sur la survie de ces deux stratégies pour des cancers invasifs uni focaux jusqu'à 5 cm, avec un risque de récidives locorégionales (RLR) à 20 ans inférieur ou égal à 20 %. [292]

Actuellement, Le traitement conservateur du cancer du sein reste l'option la plus souvent réalisée en France soit dans 70 % des cas. [292]

Dans l'étude de notre série, la chirurgie conservatrice a été réalisée chez 21 patients soit 42% des cas, de type : Tumorectomie dans 20% des cas et Quandrectomie dans 22% des cas.

2. La chirurgie oncoplastique :

La chirurgie oncoplastique se définit comme l'utilisation de techniques de chirurgie plastique lors du traitement conservateur du cancer du sein. L'exérèse tumorale est corrélée à un geste plastique de comblement du défaut glandulaire pour préserver la morphologie du sein et améliorer les résultats esthétiques. Ces techniques vont du simple lambeau glandulaire de remodelage à des plasties mammaires (PM) plus élaborées avec symétrisation du sein controlatéral. [151]

Dans l'étude de notre échantillon, aucune patiente n'a bénéficié de la technique de chirurgie oncoplastique. Ceci peut s'expliquer par le fait que la chirurgie oncoplastique nécessite une prise en charge multidisciplinaire qui n'a pas vu son indication dans les cas traités dans notre série. Il est aussi possible que les patientes n'aient pas eu recours à cette technique faute de moyens financiers.

3. Traitement radical :

En absence de traitement conservateur possible, une chirurgie radicale est envisagée.

Le traitement chirurgical radical est devenu moins agressif au fil du temps. L'opération très délabrante de Halsted [159] (ablation des muscles pectoraux) a laissé la place à celle de Patey [160] (résection du petit pectoral), qui a été supplantée par la mastectomie radicale modifiée (résection de la glande mammaire respectant le muscle petit pectoral), et qui correspond au traitement radical standard aujourd'hui. [161]

La chirurgie radicale a été réalisée chez 26 patients soit 52% des cas : l'intervention type Patey a été réalisée dans 40% des cas, halsted dans 2% des cas, le patey modifié dans 8% des cas et enfin la mastectomie avec conservation de l'étui cutané a été pratiquée chez 2% des patients.

4. Reconstruction mammaire :

Une fois la mastectomie réalisée, la reconstruction mammaire est une technique chirurgicale qui consiste à recréer un sein aussi proche que possible du sein controlatéral.

La chirurgie d'exérèse est devenue de moins en moins invasive et, grâce à l'évolution des connaissances oncologiques et chirurgicales, différentes techniques de reconstruction mammaire sont aujourd'hui proposées aux patientes. [162].

En effet, Il y a deux grands procédés chirurgicaux dans la reconstruction : celui qui utilise une prothèse mammaire et celui qui utilise les propres tissus de la patiente (reconstructions autologues). Le choix dépend de la quantité et de la qualité des tissus locaux, du désir de restaurer la meilleure symétrie mammaire possible, des antécédents de radiothérapie, et des contraintes engendrées par le site de prélèvement. Le chirurgien et la patiente discuteront du meilleur choix possible en fonction de ces critères. [196]

Dans notre échantillon, une seule patiente a bénéficié de reconstruction mammaire par lambeau du grand dorsal suite a une mastectomie épargnant l'étui cutané.

Etudes	Chirurgie conservatrice	Chirurgie radicale	Non opérés
France [276]	54,25	44,6	1,15
Maroc [272]	3,3%	85%	5,8%
Tunisie [265]	36,9 %	62,7 %	0,4
Notre série	42%	52%	6%

Tableau 49 : Comparaison de chirurgie mammaire entre les différentes séries.

Dans notre série, 21 patients ont bénéficié d'un traitement conservateur soit dans 42% des cas, la chirurgie radicale a été réalisée chez 26 patients soit 52% des cas.

Selon les différentes études, on constate qu'en France la chirurgie conservatrice prédomine. En revanche, la chirurgie radicale est privilégiée dans les pays en voie de développement. Ceci peut s'expliquer par le manque de moyens de dépistage dans ces pays aboutissant à un diagnostic de cancer de sein à un stade avancé.

B. La chirurgie des ganglions

Le traitement chirurgical comprend d'une part l'exérèse de la tumeur et d'autre part l'ablation des ganglions du creux axillaire. En effet, le statut ganglionnaire axillaire est le facteur pronostique le plus important des patientes atteintes d'un cancer du sein. Le curage axillaire (CA) est la méthode de référence afin de connaître le statut ganglionnaire des patientes présentant un cancer du sein. Cependant, sa morbidité n'est pas négligeable et environ 70% des patientes ayant un cancer du sein de moins de 20 mm n'ont pas d'envahissement métastatique axillaire. C'est dans ce contexte que s'est développé le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein. [182].

Etudes	Curage ganglionnaire	ganglion sentinelle	aucune chirurgie ganglionnaire
France [276]	64%	30%	6%
Notre série	92%	0%	8%

Tableau 50 : Comparaison de la chirurgie ganglionnaire entre les différentes séries.

Le curage axillaire est la technique la plus utilisée dans les deux séries, avec un pourcentage de 64% en France et de 92% dans notre série. Cependant, la technique du ganglion sentinelle est totalement absente dans notre série, tandis qu'elle a été réalisée dans 30% des cas dans la série française. Ceci sous entend que, du moins dans notre échantillon, la décision de procéder ou non à un curage ganglionnaire n'a pas recours à la technique du ganglion sentinelle.

IX. Rechute

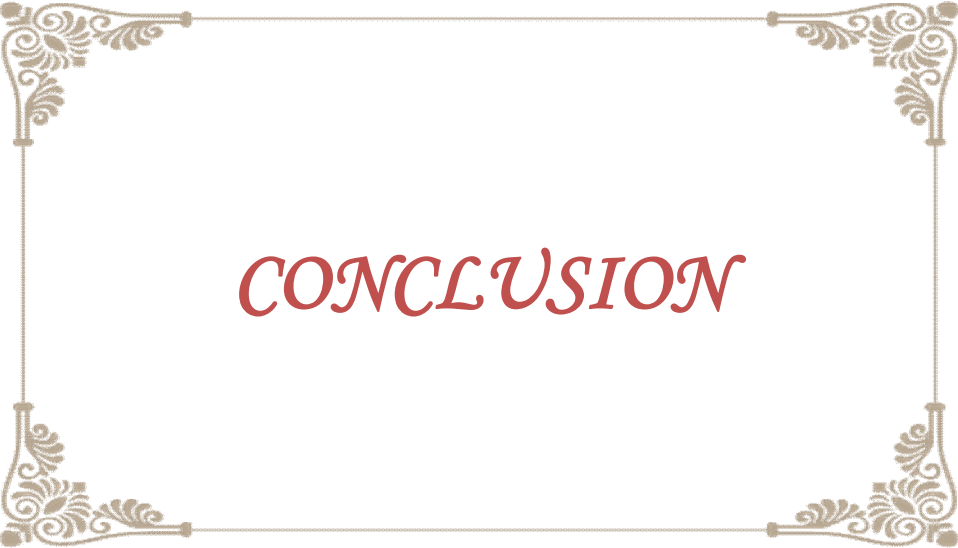
Selon la littérature, les récurrences locales et les métastases surviennent plus fréquemment chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées avec une médiane de survie qui est inférieure [293].

D'après Rochefrordière et al. [294], après cinq ans, le risque relatif de récurrence décroît moins vite chez la femme jeune.

Dans notre série, les rechutes locorégionales étaient retrouvées chez deux patientes âgées de plus de 40 ans soit dans 4% des cas, pourcentage nettement inférieur à celui retrouvé dans les séries française et tunisienne qui est respectivement de 26% et 20%. Ceci pourrait être dû au fait que notre échantillon reste restreint par rapport aux études avec lesquelles il a été comparé.

Etudes	Récurrence locorégionale	Evolution sans récurrence
France [276]	26%	74%
Tunisie [265]	20%	80%
Notre série	4%	96%

Tableau 51 : Comparaison des rechutes entre les différentes séries.



CONCLUSION

Le cancer du sein constitue le premier cancer féminin. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année ne cesse d'augmenter, en faisant de lui un véritable problème de santé public.

- La chirurgie constitue un temps très important dans la prise en charge du cancer du sein. Le développement de techniques de chirurgie oncoplastique a permis de réaliser de plus larges tumorectomies et de remodeler le sein dans le même temps opératoire afin d'obtenir un meilleur résultat esthétique et d'augmenter le taux de traitements conservateurs.

La mastectomie radicale est devenue de moins en moins invasive et différentes techniques de reconstruction mammaire sont aujourd'hui proposées aux patientes : prothèse, lambeau ou transfert de graisse autologue.

La technique du ganglion sentinelle devient de plus en plus utilisée et a permis de remplacer dans un grand nombre de cas le curage axillaire systématique, selon les dernières recommandations (américaines de l'ASCO [185] et française de Saint-Paul-de-Vence [186]) : Cette méthode s'est révélée très performante pour connaître le statut ganglionnaire avec une morbidité très inférieure au curage.

-En radiothérapie, les indications se sont modifiées et les techniques se sont améliorées permettant ainsi d'optimiser l'irradiation et de diminuer significativement les doses reçues par les organes à risque.

- En chimiothérapie, l'usage des taxanes s'est généralisé.

-En hormonothérapie, Les inhibiteurs de l'aromatase représentent une avancée significative.

-Les nouvelles thérapeutiques ciblées se multiplient : anticorps monoclonaux anti-HER2, agents anti-tyrosine kinases, agents antiangiogènes...

Par ailleurs, notre étude a dévoilé en concordance avec les données de la littérature que la circonstance de découverte la plus fréquente est l'autopalpation d'un nodule. On a aussi confirmé la prédominance du type histologique: carcinome canalaire infiltrant et que le grade SBR est le plus souvent classé II ou III. Cependant, les facteurs de risque rapportés dans la littérature ne sont pas tous retrouvés dans notre série.

Le cancer du sein est une maladie dont la prise en charge nécessite un effort pluridisciplinaire et dont le pronostic dépend de plusieurs facteurs : l'âge, le statut ganglionnaire, le type histologique, le grade SBR, le ki67, les récepteurs hormonaux, la présence d'emboles tumoraux Il faut donc redoubler les efforts en termes de dépistage et consultations oncogéniques chez les femmes à risques.



Résumé

Titre : Cancer du sein : Actualités thérapeutiques et expérience du service de chirurgie B de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat en matière de cancer de sein. (De janvier 2006 à Avril 2018)

Auteur : Hind El Assioui.

Mots clés : cancer du sein-actualités thérapeutiques-anatomopathologie-chirurgie-chimiothérapie

Le cancer du sein représente le premier cancer féminin au Maroc et dans le monde. Les recherches et découvertes dans sa thérapeutique ne cessent de se développer.

Notre étude est rétrospective et a pour buts de mettre le point sur les aspects cliniques, anatomo-pathologiques, pronostiques et sur les nouveautés thérapeutiques de ce cancer. Durant la période comprise entre Janvier 2006 et Avril 2018, Nous avons colligé 50 cas de cancer de sein. Il s'agit de 42 femmes et 8 hommes (sex-ratio: 0,19).

L'âge moyen était de 51 ans, avec des tranches d'âge allant de 23 à 80 ans.

L'autopalpation d'un nodule du sein était le principal mode de découverte avec un délai moyen de diagnostic de 13 mois. 14 malades de notre série présentaient des adénopathies axillaires (28% des cas). La présence de métastases a été notée chez 5 patients avec une prédominance des localisations hépatiques.

La mammographie et l'échographie étaient systématiques. Le type histologique le plus retrouvé était le carcinome canalaire infiltrant (80%).

Sur le plan thérapeutique, 47 patients sur 50 ont bénéficié de chirurgie mammaire. Le geste chirurgical a consisté en une mastectomie radicale chez 26 patients, et en une chirurgie conservatrice chez 21 patients. Le curage ganglionnaire était systématique. 3 patients ont bénéficié de chimiothérapie néoadjuvante en raison du statut métastatique ou de poussées évolutives (PEV).

Les suites opératoires étaient simples, hormis un seul cas ayant présenté un lymphoedème du membre supérieur.

Abstract

Title: Breast Cancer: Therapeutic actualities and experience of the surgical B department at Ibn Sina Hospital in Rabat (From January 2006 to April 2018).

Author: Hind El Assioui.

Keywords: Breast Cancer- Therapeutic actualities- pathology-surgery-chemotherapy

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women in Morocco and in the world. Researches and discoveries in its therapeutic are in continuous development.

Our retrospective study aims to investigate the clinical, pathological and prognosis aspects as well as the most recent treatments of this cancer.

Between January 2006 and April 2018, We have gathered 50 cases of breast cancer. There was 42 women and 8 man (sex-ratio: 0,19).

The average age of our patients was 51 years old with extremes between 23 and 80 years old. The finding of a node during the self-examination of breasts was the most common reason for medical consultation and the average time period of evolution was 13 months. 14 patients of our series had axillary lymph nodes (28% of the cases). Metastatic localizations were found in 5 patients and they were mainly hepatic.

Mammography and mammary ultrasound were systematic. The most frequent histological type found was Invasive carcinoma of no special type (80%).

Concerning therapy, 47 patients of 50 underwent surgery. The surgical procedure consisted on a radical mastectomy for 26 patients and conservative surgery for 21 patients. The axillary node dissection was systematic. 3 patients had neoadjuvant chemotherapy related to the metastatic statue or had inflammatory breast cancer (PEV).

Surgical outcomes were simple with a low rate of complications, and only one case of arm lymphoedema was registered.

ملخص

العنوان: سرطان الثدي : مستجدات علاجية و تجربة المصحة الجراحية ب بمستشفى ابن سينا بالرباط. (من يناير 2006 الى ابريل 2018)

المؤلف: هند العسيوي.

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي- مستجدات علاجية-تشريح مرضي- جراحة-علاج كيميائي

يعتبر سرطان الثدي السرطان الأكثر تفشيا بين النساء في المغرب و في العالم. وهناك اجتهد كبير في الأبحاث و الدراسات التي تخص علاجه.

استهدفت دراستنا الرجعية الى استخراج المميزات الوبائية, السريرية, التشريحية و وسائل العلاج الحديثة لهذا السرطان. من يناير 2006 الى ابريل 2018, استقطبت المصحة الجراحية ب 50 حالة سرطان الثدي. بما فيهم 42 امرأة و 8 رجال.

تراوحت الأعمار بين 23 سنة و 80 سنة, مع متوسط السن 51 سنة. المدة المتوسطة قبل الاستشارة الطبية كانت 13 شهر, و مثل الفحص الذاتي للعقيدة السبب الرئيسي لهذه الاستشارة.

لوحظت العقيدات الإبطية عند 14 مريض أي 28%, بينما تم اكتشاف 5 حالات انبثاثات سرطانية مع غالبية المواقع الكبدية.

عمم تصوير الثدي على جميع المرضى و كان السرطان المتغلغل من نوع غير محدد مهيمنا (80%).

من الناحية العلاجية خضع 47 من 50 مريض الى جراحة الثدي . تجلت هذه الجراحة في عمليات استئصالية جذرية عند 26 مريض, و في عمليات محافظة عند 21 مريض. عمم تشريح العقدة اللمفاوية على جميع المرضى. استفاد 3 مرضى من العلاج الكيميائي الاولي بسبب الانبثاثات السرطانية أو الالتهاب السرطاني (PEV).

المخلفات الجراحية كانت بسيطة ماعدا حالة واحدة تجلت في ودمة لمفاوية للذراع.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GLOBOCAN: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012.
- [2] RCRGC: le registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005-2006-2007. Edition 2012.
- [3] RECRAB : *Registre Des Cancers de Rabat*, Incidence des cancers à Rabat 2006-2008. Ministère de la santé Juin 2012.
- [4] Espié M, Giacchetti S, Boursstyn E, Hennequin C, Cuvier C, Hamy AS, et al. Prise en charge thérapeutique des cancers du sein infiltrants localisés. EMC - Gynécologie 2013;8(3):1-21 [Article 874-A-10].
- [5] Moore KL, Dalley AF: Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques: De Boeck; 2001.
- [6] 47-BRIGITTE MAUROIS , PIERRE KAMINA Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq 2007 page de 2 a 10.
- [7] Sara C. Gavenonis, MD, breast MR imaging : Normal Anatomy, Magn Reson Imaging Clin N Am 19 (2011) 507–519
- [8] Tardivon A: Imagerie de la femme : sénologie (Coll. Imagerie médicale): Lavoisier; 2014.
- [9] VERBEKE S: ETUDE DES VOIES DE SIGNALISATION DU RECEPTEUR P75NTR IMPLIQUEES DANS LA CROISSANCE DES CELLULES DE CANCER DU SEIN. In.: Université des Sciences et Technologies de Lille; 2010.
- [10] J. Chopier , A. Jalaguier-Coudray, I. Thomassin-Naggara, Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques, Service de radiologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

- [11] Alfred Fitoussi, Benoit Couturaud, Emmanuel Delay, Traitement conservateur , Oncoplastie et reconstruction, Chirurgie du cancer du sein . © 2011
- [12] Robert A. Jesinger, MD, MSE, Grant E. Lattin, Jr, MD , Elizabeth A. Ballard, MD, Scott M. Zelasko, MD, Leonard M]. Glassman, MD, Vascular Abnormalities of the Breast: Arterial and Venous Disorders, Vascular Masses, and Mimic Lesions with Radiologic- Pathologic Correlation.
- [13] Puygrenier M., Le GS dans le cancer du sein. Expérience du Centre Alexis Vautrin. Thèse de doctorat en médecine. Nancy. 2006
- [14] J.-B. Olivier, J.-L.Verhaeghe, M. Butarelli, F. Marchal, G. Houvenaeghel, Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonoeud sentinelle, Annales de chirurgie 131 (2006) 608–615
- [15] Stella Winters, Charmaine Martin, Daniel Murphy, Navkiran K. Shokar1] Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening, Texas Tech University Health Sciences Center, United States,2017, Progressin Molecular BiologyandTranslational Science, Volume 151 ISSN 1877-1173.2017.07.002
- [16] Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N: Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. *Ecancer* 2013, 7:338.
- [17] M. Espie, A.-S. Hamy, S. Eskenazy, C. Cuvier, S. Giacchetti, Epidemiologie du cancer du sein,2012.
- [18] F. Clavel-Chapelon, M. Touillaud, A. Fournier, Facteurs de risque de cancer du sein
- [19] Kawai M, Minami Y, Nishino Y, Fukamachi K, Ohuchi N, Kakugawa Y: Body mass index and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women. *BMC cancer* 2012, 12(1):1.

- [20] Ritte R, Tikk K, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dossus L, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Grote V: Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC cancer* 2013, 13(1):1.
- [21] Kotsopoulos J, Olopade OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, Weber B, Kim-Sing C, Ainsworth P, Foulkes WD: Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research* 2005, 7(5):1.
- [22] Britton LA, schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer invest* 1988;6:245-54
- [23] Suzuki T, Sasano H, Kimura N, Tamura M, Fukaya T, Yajima A, Nagura H: Physiology: Immunohistochemical distribution of progesterone, androgen and oestrogen receptors in the human ovary during the the menstrual cycle: relationship to expression of steroidogenic enzymes. *Human Reproduction* 1994, 9(9):1589-1595.
- [24] Familial breast cancer]: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001, 358.
- [25] Marchbanks PA], McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002, 346(26):2025-2032.
- [26] Vessey M, Painter R: Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *British journal of cancer* 2006, 95(3):385-389.].

- [27] Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Bmj* 2007, 335(7621):651].
- [28] Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F.,Breast cancer risk in relation to different types of hormonereplacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*2005;114:448—54]
- [29] Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12—23.
- [30] Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh SF, Ekbom A, Hsieh CC. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002;13:299–305.
- [31] Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvařle G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597–603.
- [32] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360 : 187–95.
- [33] Key TJ, Pike MC: The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1988, 24(1):29-43.
- [34] Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD: Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *The lancet oncology* 2005, 6(10):798-808.

- [35] McCormack VA, dos Santos Silva I: Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006, 15(6):1159-1169.
- [36] Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, Hoover R, Haile R: Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *Journal of the National Cancer Institute* 1995, 87(21):1622-1629.
- [37] Boyd NF, Martin LJ, Yaffe M, and Minkin S. 2009. Mammographic density. *Breast Cancer Res* 11 Suppl 3:S4.
- [38] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW et al. . 2005. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 353(3):229-237.
- [39] Lundell M, Mattsson, Karlsson P, Holmberg E, Gustafsson A, Holm L-E: Breast cancer risk after radiotherapy in infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 17,202 infants. *Radiation research* 1999, 151(5):626-632.
- [40] Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1996; 1 (suppl) : 29–34.
- [41] Little MP, Muirhead CR, Haylock RG, Thomas JM. Relative risks of radiation-associated cancer : comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* 1999; 38 : 267–83.
- [42] McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *EurJ Cancer Prev* 2003;12:479-80

- [43] Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1578-80
- [44] Viassolo V, et al. Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la Femme* (2016)
- [45] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117—30.
- [46] Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the pre-diction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243—57
- [47] Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO: Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International journal of cancer* 2001, 91(3):421-430.
- [48] Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, Van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjønneland A, Bigaard J, Olsen A: Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *International journal of cancer* 2004, 111(5):762-771
- [49] Boivin L, et al. Indice de masse corporelle et facteurs pronostiques du cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* (2017).
- [50] International Agency for Research on Cancer. Weight control and physical activity. Lyon: IARC Press; 2002.
- [51] Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001;12:604—12.

- [52] P. Merviel et al., Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 39 (2011) 486–490
- [53] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87 : 1234–45.
- [54] 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.
- [55] Yu H. Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA* 1998; 280 : 1138–9.
- [56] Inserm: Expertise collective. In., edn. Edited by environnement Ce; 2008.
- [57] IARC. 2010. Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans: Painting, Firefighting, and Shiftwork
- [58] Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, Kerbrat P, Fevotte J, and Guenel P. **2013.** Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer* 132(4):924-931.
- [59] Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed New York Springer. 2010.
- [60] Jennifer K. Plichta, MD, MS, Brittany M. Campbell, BS, Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD, E.Shelley Hwang, MD, MPH, Anatomy and Breast Cancer Staging: Is It Still Relevant?, *Surg Oncol Clin N Am* 27 (2018) 51–67

- [61] Fattaneh A. , Tavasoll, Peter devilee , WHO Pathology and genetics.Tumors of the breast and femal genital organs 2012
- [62] Anna M. Badowska-Kozakiewicz, Anna Liszcz, Maria Sobol and Janusz Patera, Retrospective evaluation of histopathological examinations in invasive ductal breast cancer of no special type: an analysis of 691 patients, Arch Med Sci. 2017 Oct; 13(6): 1408–1415
- [63] MARTINEZ V, AZZOPARDI JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathol* 1979 ; 3 : 467-488
- [64] J.-M. Guinebretière, Cancers canalaïres et lobulaires :Quelles sont les différences pour l’anatomo-cyto-pathologiste ?
- [65] Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991, 19(5):403-410.
- [66] Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, Feillel V, Mouret-Reynier MA, Dauplat J CP: Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* 2002, 20:791-796.
- [67] P.-J. Lamy a, G. Romieu b, P. Rouanet c, W. Jacot b, Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique, *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 32–43
- [68] Lakhani SR EI, Schnitt SJ, Hoon Tan P, Van de Vijer MJ. WHO classification of tumours of the breast 4th edition. 2012.

- [69] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583
- [70] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20: 1319-1329.
- [71] Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006; 42: 357-362.
- [72] Pinder SE, Ellis IO, Galea M et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascularinvasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24: 41-47.
- [73] Gujam FJ, Going JJ, Edwards J et al. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 231-241.
- [74] Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74:1445–51.
- [75] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *JCO* 1999; 17:1474.

- [76] Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *Int J Cancer* 2000;89:111–7.
- [77] Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1059–65.
- [78] Yamashita H, Yando Y, Nishio M, Zhang Z, Hamaguchi M, Mita K, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13:74–83.
- [79] Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, Clark GM, Berardo M, Roanh LD, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Mod Pathol* 2004;17:1545–54.
- [80] Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell’Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846–52.
- [81] Jalava P, Kuopio T, Huovinen R, Laine J, Collan Y. Immunohistochemical staining of estrogen and progesterone receptors: aspects for evaluating positivity and defining the cutpoints. *Anticancer Res* 2005;25:2535–42.

- [82] Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, Oguma M, Ikeda K, Takashima T, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 2004;11:267–75.
- [83] Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al. [2014 update of the GEPFICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol* 2014;34:352–65.
- [84] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707–12.
- [85] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–82.
- [86] Seshadri R, Figgairi FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11: 1936–42.
- [87] Y. Zemmouri, D. De Croze, A. Vincent Salomon, R. Rouzier, C. Bonneau. Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 44 (2016) 285–292.
- [88] Lopez F, Belloc F, Lacombe F, Dumain P, Reiffers J, Bernard P, et al. Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes. *Cytometry* 1991;12:42–9.
<http://dx.doi.org/10.1002/cyto.990120107>

- [89] Starborg M, Gell K, Brundell E, Höög C. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of inter-phase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *J Cell Sci* 1996;109(Pt 1):143–53.
- [90] Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:895–915.
- [91] Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008;17:323–34.
- [92] Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–50.
- [93] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010;11:174–83.
- [94] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11:486.
- [95] Polley M-YC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105: 1897–906.
- [96] Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, Mackey JR, Martin M, Rupin M, et al. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010;16: 3988–97.

- [97] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
- [98] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
- [99] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418–23.
- [100] Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393–8.
- [101] Cirier J, J. Cirier a, G. Body, M.-L. Jourdan , L. Bedouet , C. Fleurier, J. Pilloy, F. Arbion e, L. Ouldamer Impact de la réponse histologique complète a la chimiothérapie néo-adjuvante pour cancer du sein selon le sous-type moléculaire. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* (2017),
- [102] Jackisch C, Harbeck N, Huober J, von Minckwitz G, Gerber B, Kreipe H-H, Liedtke C, Marschner N, Möbus V, Scheithauer H: 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, controversies, consensus-primary therapy of early breast cancer: opinions expressed by German experts. *Breast care* 2015, 10(3):211-219.
- [103] Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175–80.
- [104] Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:149–54.

- [105] Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomised trial from the breast cancer screening work-ing group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1:829–32.
- [106] Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T. Swedish two county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during three decades. *Radiology* 2011;260:658–63.
- [107] Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O’Sullivan E, Tappenden N, Wallis MG. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic cancers. *Br J Cancer* 2011;104:1680–5.
- [108] Ceugnart L, Deghaye M, Vennin P, Haber S, Taieb S. Dépistage organisé du sein : des éléments de réponse aux controverses récurrentes. *J Radiol* 2014;95:357–62
- [109] S. Houdebine , I. Doutriaux, D. Geffroy, C. Labbe, D. Nenciu, P. Meingan, M. Ricaud, Dépistage du cancer du sein 0928-1258/(2014)
- [110] CAROLE MATHELINE, BEATRICE GAIRARD], JEANPHILIPPEBRETTE, ROBERT RENAUD :Examen clinique du cancer de sein, ELSEVIER SAS 1997GYNECOLOGIE 865-C-10
- [111] Pascale Siles, Anne Colavolpe , Dominique Bouscarle , Valérie Juhan, Masse palpable dans le sein : quelle stratégie , *Imagerie de la Femme* (2013) 23, 156—164
- [112] Lisa A. Carey, *Cancer du sein, Médecine interne de Netter* Second edition © 2011
- [113] Gilles Grangé, *Guide pratique de l’échographie obstétricale et gynécologique*(2^{ème} édition),2016, pages 357-375

- [114] Sickles EA. Management of probably benign lesions of the breast. *Radiology* 1994;3193:582–3.
- [115] Leconte I, Feger C, Galant C, et al. *Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers : the importance of radiologic breast density.* *AJR Am J Roentgenol*, 2003;180:1675-9.
- [116] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them : an analysis of 27,825 patient evaluations.* *Radiology.* 2002;225:165-75.
- [117] Thomassin-Naggaraa, A. Tardivond, J. Chopier c, Diagnostic et compte rendu standardisé du cancer du sein, *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2014) 95, 745—752
- [118] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them : an analysis of 27825 patients evaluations *Radiol* 2002 ; 225:165-75
- [119] Boisserie-Lacroix M, Dos Santos E, Lebiez-Michel N, Galtier JB, Bouzgarrou M, Trillaud H. Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? *J Radiol* 2004 ; 85:2135-42
- [120] Martine Poncet, Rim Villard-Mahjoub, Béatrice Delarbre, Dominique Margain, Aurélie Jalaguier-Coudray , Bilan d’extension du cancer du sein : ne rien rater, ne pas surestimer, *Imagerie de la Femme* (2017) 27, 143—148
- [121] Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, Kim SJ, Tan LK, Liberman L et al. Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience *Radiol* 2000 ; 214:67-72

- [122] Stijven S, Gielen E, Bevernage C, Horvath M, Meylaerts L. Magnetic resonance imaging: value of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant breast lesions *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013 ; 166:215-220
- [123] Pilewskie M, Morrow M. Applications for Breast Magnetic Resonance Imaging *Surgical Oncology Clinics of North America* 2014 ; 23:431-449
- [124] Boyd NF, Helen Guo D, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *NEJM* 2007;356:227-36.
- [125] Balu Maestro C. Imagerie par résonance magnétique du sein. *J Radiol* 200;82:17-26.
- [126] Teifke A, Hlawatsch A, Beier T et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging at 1.0 T. *Radiology* 2002;224:881-88.
- [127] A. Jalaguier-Coudraya , M. Barthelémy-Muis a , B. Delarbrea , R. Villard-Mahjouba , J. Thomassin-Piana, Pathologie mammaire : Importance des corrélations radio-histologiques, *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2017) 98, 121—130
- [128] Aurélie Jalaguier-Coudraya, Rim Villard-Mahjouba, Jocelyne Chopierc, Anne Tardivonb, Isabelle Thomassin-Naggara, Cancer du sein : interventionnel diagnostique et thérapeutique, *Imagerie de la Femme* (2014) 24, 20—30
- [129] SERROY J.Y. ANTOINE M.SCETBON F.ET COLL.Apport de macrobiopsies stéréotaxiques par aspiration dans la stratégie de prise en charge des microcalcifications mammaires : Première série prospective de 115 cas *gynécologie obstétrique et fertilité* 2000 806-819p

- [130] JAQUES AMOUROUX, MARIE-PIERRE BLANC-VICENT,JAQUES BONNETERRE: Le cancer de sein texte de recommandation agence nationale d'accréditation et d'Evaluation en santé (ANAES), 2000 269-280p.
- [131] Müller D, Köhler G, Ohlinger R. Staging procedures in primarybreast cancer. *Anticancer Res* 2008;28:2397—400.
- [132] Debold M, Wolfgarten M, Kreklau P, Abramian A, Kaiser C, Höller T, et al. Staging of primary breast cancer is not indicatedin asymptomatic patients with early tumor stages. *Oncol ResTreat* 2014;37:400—5,
- [133] Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2012;21:112—23,
- [134] Abuzallouf S, Motawy M, Thotathil Z. Baseline staging of newly diagnosed breast cancer — Kuwait cancercontrol center experience. *Med Princ Pract* 2007;16:22—4,
- [135] Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S,Andreetta C, et al. Baseline staging tests after a new diag-nosis of breast cancer: further evidence of their limitedindications. *Ann Oncol* 2005;16:263—6
- [136] Schneider C, Fehr MK, Steiner RA, Hagen D, Haller U,Fink D. Frequency and distribution pattern of distantmetastases in breast cancer patients at the time of pri-mary presentation. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:9—12,<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-002-0445-x>.
- [137] C. de Bazelaire, M. Albiter, É. de Kerviler, Impact de l'imagerie sur le classementTNM : le M, *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2017)

- [138] Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy A-S, Delord M, et al. The yield of 18F-FDG-PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 2011;52:1526—34,
- [139] H. Laharie-Mineur (Clinique Tivoli, Bordeaux), Agnès Georges (CHU Bordeaux) et Pierre-Jean-Lamy (Montpellier), Prise en charge du cancer du sein, lors du 45e Colloque national des biologistes, Paris 23 juin 2016, n° 565-566
- [140] Madelaine I, Faubre P. Cancer du sein : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2003; 22(3): 117-222.
- [141] Sugg S.L, Donegan W.L. Staging and Prognosis. In: Donegan WL, Spratt JS editors, *Cancer of the Breast*, 5th ed., Saint-Louis, Missouri: WB Saunders, 2002, 477-506.
- [142] American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed, New York: Springer, 2002, p227-228.
- [143] Belkacémi Y, Penault-Llorca F, Gligorov J, Azria D. Intérêt des classifications moléculaires pour prédire la rechute locale et la diffusion métastatique des cancers du sein. 19e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique, 2008 ; 12(6-7) : 577-583
- [144] CONOROY T. : Cancer du sein invasif question ECN n 159 Tumeurs de sein 2005/27p.
- [145] Classe JM, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejode M, et al. Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l'exception de la reconstruction mammaire *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010 ; 39:43-62

- [146] Lai H-W, Chen S-T, Chen D-R, Chen S-L, Chang T-W, Kuo S-J, et al. (2016) Current Trends in and Indications for Endoscopy-Assisted Breast Surgery for Breast Cancer: Results from a Six-Year Study Conducted by the Taiwan Endoscopic Breast Surgery Cooperative Group. PLoS ONE 11
- [147] V. Doridot a, C. Nos a, J.S. Aucoeur a , B. Sigal-Zafrani b , A. Fourquet c , K.B. Clough a, Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein, Cancer/Radiothérapie 8 (2004) 21–28
- [148] G. Body, H. Faugon, J. Lansac, La pratique chirurgicale en gynécologie obstétrique (3e édition) ,Chapitre 22 – Reconstruction mammaire,2011, Pages 503–517
- [149] Nicolas CLERE, Les traitements du cancer du sein, Actualités pharmaceutiques,n° 558 ,septembre 2016
- [150] I. Garrido , Th. Meresse, Chirurgie conservatrice et oncoplastie, IV. Chirurgie du cancer du sein. 13.(2012) , 108-126
- [151] Isabelle Cothier-Savey, Françoise Rimareix, Principes généraux de la chirurgie oncoplastique du sein, Annales de chirurgie plastique esthétique (2008) 53, 102—111
- [152] Tulin D. Cil, MD, MEd, FRCSCa,* ,David McCready, MD, MSc, FRCSCb, Modern Approaches to the Surgical Management of Malignant Breast Disease The Role of Breast Conservation, Complete Mastectomy, Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy Clin Plastic Surg 45 (2018) 1–11
- [153] Mehran Habibi, MD, MBA, Kristen P. Broderick, MD, Mohamad E. Sebai, MBBS, MD, Lisa K. Jacobs, MD, MSPH, Oncoplastic Breast Reconstruction, Should All Patients be Considered?, Surg Oncol Clin N Am 27 (2018) 167–180

- [154] Clough KB, et al. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1375—91.
- [155] A. Fitoussi, chapitre 5 : « Oncoplastie » , *Chirurgie du cancer du sein et reconstruction mammaire* © 2017, Elsevier Masson SAS
- [156] I. Malkaa, R. Villet a, A. Fitoussi b, R.-J. Salmonb, Oncoplastie dans le traitement conservateur du cancer du sein. Première partie : généralités et techniques pour les quadrants externes, *Journal de Chirurgie Viscérale* (2010) 147, 292—296
- [157] Christoph J. Ragetha,b, Christoph Tausch, *Chirurgie mammaire de la femme à haut risque : importance d’une stratégie multidisciplinaire thérapeutique en cas de cancer du sein Imagerie de la Femme* (2016) 26, 129—133
- [158] Bauwens J, et al. Place de l’oncoplastie dans la prise en charge des carcinomes canalaire in situ. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (2015)
- [159] Halsted WS: I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1-19.
- [160] Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13
- [161] J.M. CLASSE , C. LEFEBVRE , M. DEJODE, V. BORDES , L. CATALA , I. JAFFRÉ , F. DRAVET , P. DESCAMPS , *Les principes du traitement chirurgical initial du cancer infiltrant du sein* (2010)
- [162] Brigitte Pittet-Cuénod, Eva Meia Rüegg, Céline Thomet, Antoine Lomessy, Ali Modarressi, *Techniques de reconstruction mammaire et indications dans la prise en charge des femmes à haut risque. Imagerie de la Femme* (2016),

- [163] Oger AS, Classe JM, Ingster O, Morin-Meschin ME, Sauterey B, Lorimier G, et al. La chirurgie prophylactique chez les patientes mutées BRCA ou à haut risque : étude rétrospective de 61 patientes de l'ICO, *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* 2015 ; 60:19-25
- [164] Garcia-Etienne CA, Borgen PI. Update on the indications for nipple-sparing mastectomy. *J Support Oncol* 2006; 4 : 225-30
- [165] Spear SL, Carter ME, Schwarz K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115 : 891-909
- [166] C. Mazouni, C. Pachet, F. Rimareix, Indications and technical procedures of mastectomy with immediate breast reconstruction, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 37 (2009) 742–748
- [167] C. Ngô, C. Nos, A.-S. Bats, C. Bensaid, P. Capmas, C. Cornou, F. Lécureu , *Chirurgie locorégionale des cancers du sein, EMC - Techniques chirurgicales – Gynécologie, © 2016*
- [168] Toth B, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048—53.
- [169] Kroll SS, Marchi M. Immediate reconstruction: current status in cancer management. *Tex Med* 1991;87:67—72.
- [170] Kroll SS, Ames F, Singletary SE, Schusterman MA. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:17—20
- [171] M. Delbaere a, T. Delaporte a, G. Toussoun a, E. Delay, Mastectomies avec conservation de l'étui cutané : comment éviter les souffrances cutanées ,*Annales de chirurgie plastique esthétique* (2008) 53, 208—225

- [172] Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy. *Br J Surg* 2006;93(3):276–81.
- [173] Carlson GW, Bostwick 3rd J, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 1997;225:570—8.
- [174] Nava MB, Cortinovis U, Ottolenghi J, Riggio E, Pennati A, Catanuto G, et al. Skin-reducing mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:603—10. Discussion 611—613.
- [175] Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:455—63.
- [176] M. Cohen, M. Bannier, E. Lambaudie, E. Chéreau-Ewald, M. Buttarelli, C. Jauffret, G. Houvenaeghel , Conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire en cas de mastectomie, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 42 (2014) 246–251
- [177] Jensen JA, Orringer JS, Giuliano AE. Years. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1665–70.
- [178] Palmieri B, Baitchev G, Grappolini S, Costa A, Benuzzi G. Delayed nipple-sparing modified subcutaneous mastectomy: rationale and technique. *Breast J* 2005;11:173–8.
- [179] Leis HP. Selective, elective, prophylactic contralateral mastectomy. *Cancer* 1971 ; 28 : 956-61
- [180] Anees B. Chagpar. Prophylactic Bilateral Mastectomy and Contralateral Prophylactic Mastectomy, *Surgical Oncology Clinics of North America* 2014 ; 23:423-430

- [181] Vaz-Luis I, Hughes ME, Cronin A, Rugo HS, Edge SB, MoyB, et al. Trends in the use of mastectomy in women with small node-negative breast cancer treated at US academic centers. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155(3):569—78.
- [182] C. Coutant , O. Morel , M. Antoine , S. Uzan , E. Barranger, Ganglion sentinelle métastatique d'un cancer du sein : peut-on éviter le curage axillaire complémentaire ? *J Chir* 2007,144,
- [183] E. Raimond, A. Lipere, A. Pelissier-Komorek, M. Labrousse, N. Gavillon, O. Graesslin, EMC: Curage axillaire © 2015
- [184] Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, et al. Identification of axillary sentinel node by lymphotropic dye in breast cancer. Feasibility study apropos of 128 cases. *Chirurgie* 1998 ; 123(3) : 239–46.
- [185] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23(30) : 7703–20.
- [186] Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. *Oncologie* 2005 ; 7 : 342–79.
- [187] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis : a randomized clinical trial. *JAMA* 2011 ; 305(6) : 569–75 9.
- [188] J.-M. Classe, E. Barranger, G. Houvenaeghel, *Cancer du sein*, Chirurgie axillaire Chapitre 15 © 2016
- [189] Bleiweiss IJ. Sentinel lymph nodes in breast cancer after 10 years : rethinking basic principles. *Lancet Oncol* 2006 août ; 7(8) : 686–92.

- [190] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Clin Oncol* 2005 oct 20 ; 23(30) : 7703–20.
- [191] Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 déc ; 34(12) : 2154–9.
- [192] A. Fitoussi, Chirurgie d'exérèse des ganglions, *Chirurgie du cancer du sein et reconstruction mammaire*, Chapitre4 © 2017
- [193] Jara-Lazaro AR, Hussain IH, Thike AA, et al. Assessment of suitability of the one step nucleic acid amplification (OSNA) assay as an intraoperative procedure for detection of metastasis in sentinel lymph nodes of breast cancer. *J Clin Pathol* 2014 ; 67(12) : 1032–7
- [194] Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. *Ann Surg* 1997 ; 226(3) : 271–6.
- [195] Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20(17) : 3628–36.
- [196] C. Ho Quoca, E. Delaya, Reconstruction mammaire après mastectomie, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013) 42, 29—39
- [197] Meyer Ganz O, Tobalem M, Perneger T, Lam T, Modarressi A, Elias B, et al. Risks and benefits of using an absorbable mesh in one-stage immediate breast reconstruction: a comparative study. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(3):498e—507e.

- [198] Kronowitz SJ. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):513e—23e.
- [199] Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979;13(3):423—7.
- [200] Harii K, Ohmori K, Sekiguchi J. The free musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1976;57(3):294—303.
- [201] Yousif NJ. The transverse gracilis musculocutaneous flap. *Ann Plast Surg* 1993;31(4):382.
- [202] Coleman 3rd WP. Autologous fat transplantation. *Plast Reconstr Surg* 1991;88(4):736.
- [203] Barreau-Pouhaer L, Le MG, Rietjens M, Arriagada R, Contesso G, Martins R, et al. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer* 1992;70:1145—51.
- [204] Kronowitz SJ. Immediate versus delayed reconstruction. *Clin Plast Surg* 2007;34:39—50 [abstract vi].
- [205] Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, Babiera G, McNeese MD, Buchholz TA, et al. Delayed-immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1617—28.
- [206] Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:950—60.
- [207] M. El-Nemra^b, F. Rimareix^c, G. Karsentic, C.M. Acevedo-Henao^a, G. El Hussein^y, H. Marsiglia^a, S. Heymanna, C. Bourgiera, Reconstruction mammaire et irradiation adjuvante des cancers du sein, *Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 302—308

- [208] Delay E. Breast reconstruction with an autologous latissimus flap with and without immediate nipple reconstruction. In: Spear SE, editor. *Surgery of the breast: principles and art*. 2d ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p.631—55.
- [209] Vourch S , P. Miglierinia, O. Mirandaa, J.-P. Malhairea, N. Boussionb,O. Pradiera, U. Schick, et al. Bénéfices de la radiothérapie avec asservissement respiratoire dans le traitement du cancer du sein. *Cancer Radiother* (2015),
- [210] Bourgier C, Aimard L, Bodez V, Bollet MA, Cutuli B, Franck D, et al. Adjuvant radiotherapy in the management of axillary node negative invasive breast cancer: a qualitative systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86: 33–41.
- [211] Bourgiera, P. Fenogliettoa, C. Lemanskia, A. Ducteila, M. Charissouxa,R. Draghicia, D. Azria Techniques d’irradiation du cancer du sein en 2016 : intérêt et indications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d’intensité, *Cancer/Radiothérapie* xxx (2016) xxx–xxx
- [212] Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, Pentimalli S, Navarria P, Lobefalo F, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012;7:145.
- [213] Lamberth F, Guilbert P, Gaillot-Petit N, Champagne C, Looten-Vieren L, Nguyen TD. Indications potentielles de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers du sein. *Cancer Radiother* 2014;18:7–14.
- [214] A.T. Falka, P.Fenogli et toc, D.Azriac, C.Bourgierc, Nouvelles techniques de radiothérapie externe : exemple de prise en charge dans les cancers du sein *Cancer/Radiothérapie* 18 (2014) 480–485

- [215] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-94
- [216] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Longterm results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-20
- [217] Christophe Hennequin, Sophie Guillermin, Laurent Quero, Jusqu'où aller dans la désescalade thérapeutique en radiothérapie du cancer du sein infiltrant ?, *Bull Cancer* 2016; 103: S99–S104
- [218] Polgar C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GECESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010;94(3):264-73.
- [219] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4): 987-1001.
- [220] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10015):229-38.

- [221] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet*. 2014;383(9917):603-13.
- [222] Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, et al. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1325-32.
- [223] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1269-77.
- [224] C. Hennequina, I.Barillot b, D.Azriac, Y.Belkacémid, M.Bollet e, B.Chauvetf, D.Coweng, B. Cutulih, A.Fourqueti, J.M.Hannoun-Lévij, M.Lebianck, M.A.Mahé, Radiothérapie du cancer du sein, *Cancer/Radiothérapie* 20S (2016) S139–S146
- [225] D. Groheux, C. Rousseau, F. Kraeber-Bodéré, L. Quéro, S. Delanian, C. de Bazelaire *Cancers du sein : diagnostic, traitement et aspect post-thérapeutique Chapitre 5, Imagerie post-thérapeutique en oncologie (2014)*
- [226] Léon Perlemuter et Gabriel Perlemuter, Guide de thérapeutique Perlemuter 2017 9e édition , Cancer du sein.
- [227] Frénel J.S., Campone M. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2010 ; 39S ; F79-F84.

- [228] C.Malhaire, Données fondamentales Histoire naturelle, épidémiologie, clinique,TNM et bases des traitements, chapitre 11 (2012)
- [229] I. Desmoulins, B. Coudert, C. Coutant, P. Fumoleau, Chapitre 10 : Principes des chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes des cancers du sein localisés, Cancer du sein Dépistage et prise en charge, © 2016
- [230] von MG, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto ; GBG 66) : a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15(7) : 747–56.
- [231] Giacchetti S, Porcher R, Lehmann-Che J, et al. Long- term survival of advanced triple-negative breast cancers with a dose-intense cyclophosphamide/ anthracycline neoadjuvant regimen. *Br J Cancer* 2014 ; 110(6) : 1413–9. 18.
- [232] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dosedense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer : CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015 ; 33(1) : 13–21. 1.
- [233] Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy : predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 406–12.
- [234] Belembaogo E, Feillel V, Chollet P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers. *Eur J Cancer* 1992 ; 28A : 896–900.
- [235] Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer : eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 93–100.

- [236] Gradishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 1997 ; 11 : 15–8.
- [237] Tardivon A., Malhaire C. Cancer du sein (II). Procédures diagnostiques et thérapeutiques. EMC (ElsevierMasson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale - génito-urinaire - gynéco-obstétricale - mammaire, 34-800-A-45, 2009.
- [238] Abraham DC, Jones RC, Jones SE, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996 ; 78(1) : 91–100.
- [239] E. Mery, H. Charitansky, F. Dalenc, B. Boulet, C. Massabeau, Chapitre 19 : Forme avancée de carcinome infiltrant, *Cancer du sein Dépistage et prise en charge*, © 2016
- [240] Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993 ; 16(3) : 223–8.
- [241] Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast : a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995 ; 180(3) : 297–306.
- [242] Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008 ; 39(8) : 1221–8.
- [243] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012 ; 30(15) : 1796–804.

- [244] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646–74
- [245] F. Coussy a, L. Teixeira, S. Giacchetti a, C. Cuvier a, H. Hocini a, Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein M. Espié, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 42 (2014) 787–794
- [246] Vincent-Salomon A. HER2 et cancers du sein. Correspondances en *OncoThéranostic*. 2012;1(2):57-61.
- [247] V. Diéras, Thérapie ciblée anti-HER2 : principes, validation, indication, *Cancer du sein Dépistage et prise en charge*, Chapitre 11 © 2016
- [248] Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, Liljegren A, Greil R, Voytko NL, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2012;30(9):921–9.
- [249] Baselga J, Segalla JG, Roche H, Del Giglio A, Pinczowski H, Ciruelos EM, et al. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1484–91
- [250] Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3785–90.
- [251] Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. Results of a randomized phase 2 study of PD0332991, a cyclin-dependant kinase 4/6 inhibitor, in combinaison with letrozole vs letrozole alone for first line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer *San Antonio Annual Meeting*; 2012

- [252] J. Medioni 2016, Thérapeutique antiestrogène dans les cancers du sein, EMC - Gynécologie Volume 11, Numéro 1, Pages 1-7, 2016-01-01.
- [253] Cremoux P., Hormonothérapie des cancers du sein. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 1311-1319.
- [254] S. Vignot, M. Gasowski , Hormonothérapie des cancers, EMC - Traité de Médecine Akos , Volume 10 > n°4 > octobre 2015
- [255] J. Medioni 2012; Hormonothérapie des cancers du sein en situation adjuvante et métastatique et néo-adjuvante, Gynécologie, Volume 7, Numéro 2, Pages 1-16, 2012-04-01
- [256] Aurélien Saltel-Fulero, Anne Donnadieu, Solenne Leman-Detours et Paul Cottu , Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein , Bulletin du Cancer, Volume 103, Numéro 1, Pages 104-112, 2016-01-01
- [257] Bear HD, Anderson S, Smith RE], Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019–27.
- [258] Mieog JS, van der Hage JA], van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007;94:1189–200.
- [259] MARC EPSIE, BERTAND TOURNANT ET COLL: Epidémiologie des lésions malignes du sein, Elsevier SAS 2001, Gynécologie 840p
- [260] SANDRINE LOKO : Capécitabine : Nouvelle molécule dans le traitement de cancer du sein métastatique, Expérience de l'INO. Thèse de médecine, Rabat 2005 92p

- [261] Cutuli B, Cohen-Solal Le-Nir C, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:246–54.
- [262] Nouni K, Assabane A, Elkacemi H, Kabbaj H, Kebdani T, Hassouni K, et al. Le cancer du sein chez l’homme à l’Institut national d’oncologie de Rabat : à propos de 122 cas. Particularités épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives, *Cancer/Radiothérapie* 2010 ; 14:581
- [263] J. Lansac, L. Ouldamer ,Cancer du sein *Gynécologie – Pour le praticien* Chapitre 19© 2018,
- [264] The WHO: collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. *Br J Cancer* 1990;61:110–9.
- [265] Khanfira A, Frikhaa M, Kallela F, Mezioub M, Trabelslic K,. Boudawarad T et al. Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer/Radiothérapie*, 2006 ; 10(8) : 565-571.
- [266] K. Terki, N. Messid1, I. Meguenni2, F. Dablaoui2, Z. Djaroud3, L. Mokhtari1 et B. Chafi Cancer du sein : épidémiologie et facteurs de risque (CHU Oran, Algérie 2008-2009)
- [267] Rochefort H, Jacques Rouessé. Cancers du sein, incidence et prévention. *Bull Acad. Natle Méd*, 2008, 192 (1) : 161-180.
- [268] Colloque Adelf-Emois / Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique 64S (2016) S5–S27
- [269] M. Bohli 1, S. Tebra Mrad1, I. Zrafi2, N. Bouaouina 1 1 Radiothérapie, hôpital Farhat Hached, Sousse, Tunisie 2 Radiothérapie, centre médical Ibn Khaldoun, Sousse, Tunisie, Cancer du sein chez l’homme : quelles particularités ?

- [270] N. Aksil, M. Haoui , C. Mohamed , K. Boualga , Prise en charge du cancer du sein chez l'homme Service de radiothérapie-oncologie, Centre anti-cancer, Blida, Algérie
- [271] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997. 350 : 1047-59.
- [272] Ihab Youssef, cancer de sein : Etude rétrospective a propos de 120 cas sur une période de 5 ans. Thèse d'obtention de doctorat en médecine, Rabat
- [273] Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int. J. Gynecol. Cancer*, **2004**; 14: 721-740.
- [274] RICHARDS M.A, WESTCOMBE A.M, BURGESS C.C: Influence of delay on survival in patients with breast cancer a systemic review *Lancet* 1999 1119-1926p
- [275] BOUZIAN Z., SOFI N., LOUGHMARI S., MANSOURI A., BENJAAFAR N., ELGUEDDARI B.K. Aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques du cancer du sein : Expérience de l'Institut National d'Oncologie 2003. Service de radiothérapie INO Rabat.
- [276] C. Fleurier, J. Pilloy a,b, M. Chas a,b, J. Cirier a,b, M.L. Jourdan c, F. Arbion d, G. Body a,b,d, L. Ouldamer, Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives Presentation and outcome of breast cancer under 40 years – A French monocentric study
- [277] SERIN D., ESCOUTE M. *La revue du praticien*. 48 :11 36-43 (1998)
- [278] Persand Busunt Sandhya : Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins Thèse Med, Université Bordeaux 2, 1999 ; n°127

- [279] K. Alaoui Slimani , A. Debbagh a, Y. Sbitti a, H. Errihani b, M. Ichou a, Cancer du sein chez l'homme au Maroc : épidémiologie et facteurs pronostiques. A propos de 140 cas Gynécologie Obstétrique & Fertilité (2016)
- [280] ARRIGADA R. CONTESSO G. PETIT J.Y SPIELMAN M. : Le cancer du sein. Diplôme universitaire carcinologie clinique 1989
- [281] UAKKAS AHMED : Elément de pronostic du cancer du sein (à propos de 165 cas colligés à la clinique chirurgicale B CHU IBN SINA. Thèse de médecine Rabat 1993 150p
- [282] J. Lansac, Pathologie du sein. Examen des seins, *Gynécologie – Pour le praticien* © 2018,
- [283] P. Fayet, I. Mourey-Gerosa, Sein, chapitre 13, guide d'échographie, 2017
- [284] BOISSERIE-LACROIX M., LEBIEZ-MICHEL N., CAVIGNI P., BENTOLILA J., LAUMONIER H., BOUZGAROU M., TRILLAUD H. Echographie du sein : Nouvelles approches. *Gynecologie Obstétrique & Fertilité* 34(2006) 1170-1177.
- [285] Capalbo E, Sajadidehkordi F, Colombi C, Ticha V, Moretti A, Peli M, et al. Revaluation of breast cytology with pathologist on-site of lesions with suspicious sonographic features *European Journal of Radiology* 2013; 82:1410-1415
- [286] Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer, *JAMA* 2005 ; 293:1245–56 P
- [287] Turpin A, Mailliez A, Vennin P, Bonnetterre J. What do clinicians do with the results of the systematic staging imaging at the time of the breast cancer diagnosis? *Gynecol Obstet Fertil* 2014 ; 42:325–30

- [288] Institut National du cancer, Cancer du sein infiltrant non métastatique : questions d'actualité rapport intégral 2012
- [289] Anders C. K, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Seminars in Oncology* 2009 ;36 :237–249
- [290] Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al. Breast cancer with axillary lymph node involvement. *Can Radiother* 2010 ; 14:136-46
- [291] Mousseau M, Garnier C. Cancer du sein : épidémiologie, bilan extension, modalités thérapeutiques Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique 2002 ; 26:7-21
- [292] S. Giard, M.-P. Chauvet, Chirurgie mammaire dans la prise en charge du cancer du sein non métastatique Chapitre 14
- [293] Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bordian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000;190: 523–9.
- [294] Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al. Age as prognosis factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039–43.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقرراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

سرطان الثدي:

مستجدات علاجية وتجربة المصحة الجراحية "ب"

بمستشفى ابن سينا بالرباط (من يناير 2006 إلى أبريل 2018)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: هند العصبوي

المزودة في: 12 فبراير 1993 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي - مستجدات علاجية - تشريح مرضي - جراحة - علاج كيميائي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: بوزيان شاد

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: رحال مسروري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: جليل مدغري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: أحمد جاهد

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد: سعيد بنعمرو

أستاذ في الجراحة العامة