



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 104

Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2015

PAR

Mme. **Salwa BELHAFIANE**

Née Le 03 Mai 1988 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Cancer du sein – Femme jeune – Clinique – Traitement – Facteurs pronostiques.

JURY

Mme.	S. ETTALBI	PRESIDENTE
	Professeur de Chirurgie réparatrice et plastique	
Mme.	M. KHOUCHANI	RAPPORTEUR
	Professeur agrégée de Radiothérapie	
Mme.	A. BASSIR	} JUGES
	Professeur agrégée de Gynécologie-obstétrique	
M.	Y. AIT BENKADDOUR	
	Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي إني تبت
إليك وإني من المسلمين"
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



Serment d'hypocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale

ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DEDICACES

 *Je dédie cette thèse ...* 

A toutes les femmes atteintes de cancer du sein

Ce travail n'est pas uniquement l'aboutissement d'études scientifiques, mais aussi le miroir de vos combats incessants contre la maladie.

Ce travail est imprégné de vos soucis et chagrins à l'annonce du diagnostic, de la douleur et les difficultés à chaque traitement proposé, de la joie et l'enthousiasme à chaque nouvelle consultation confirmant la rémission.

J'ai partagé le bonheur des patientes guéries, et j'ai eu le cœur brisé pour celles décédées. Que le bon Dieu ait vos âmes.

Vous m'avez appris la patience et la persévérance, et j'espère à travers cette thèse transmettre vos souffrances et vos attentes au plus grand public.

A mes très chers parents

Je ne saurais jamais vous exprimer mon amour et ma gratitude. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là.

Merci d'avoir été les meilleurs parents du monde.

Que ce travail, puisse couronner toutes ces années de labeur et de persévérance au cours desquelles vous étiez présents jour après jour, prêts à m'épauler et me pousser vers l'avant.

J'espère avoir exaucé vos rêves de me voir médecin et avoir été à la hauteur de vos attentes.

Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie incha'Allah.

A mon merveilleux mari Najib MHIJIR

Que dire pour te remercier !

Tout d'abord, ce travail n'aurait pas vu le jour sans ton aide et tes conseils. Tu étais présent à sa conception du début jusqu'à la fin, t'en as mis de ton âme tout comme moi et c'est finalement notre travail à nous deux, le fruit de nos efforts combinés.

Ton amour pour moi n'a d'égal que ton affection, ta générosité et ton désir de me rendre encore heureuse ! Rassure-toi, je suis comblée de bonheur depuis que je t'ai connu.

Je n'oublierai pas de parler de tous ces moments difficiles, moments d'hésitation et de faiblesse où tu étais mon seul refuge et ma source de réconfort inépuisable.

Que le bon Dieu te protège et nous accorde une vie pleine de bonheur et d'enfants incha'Allah !

A mes très chères sœurs Imane et Sarah

Vous n'êtes pas uniquement mes sœurs, mais aussi mes amies et mes confidentes. Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie.

Vous êtes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe le cœur

Je vous aime infiniment.

A mes chers beaux parents

J'ai retrouvé en vous mes seconds parents ici à Marrakech. Vous m'avez entouré de votre affection et votre amour et vous étiez aux petits soins pour moi.

Je sais que je peux compter sur vous au meilleur comme au pire et j'espère à travers ce travail vous exprimer ma gratitude et ma fierté d'être votre belle fille.

Je vous aime de tout mon cœur.

A la mémoire de mes grands-parents

Je vous garde toujours au plus profond de mon cœur et je ne cesse de prier pour vous. J'aurais tant aimé vous avoir à mes côtés et j'espère que vous êtes fiers de votre petite fille.

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mes tantes et mes oncles, mes cousins et cousines

Je vous remercie pour votre soutien et amour et je tiens à vous dire que je suis très fière de faire partie de cette famille.

Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de

longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.

A tous les membres des familles BELHAFIANE, BOUCHEBTI ET MHIJIR

Merci pour votre soutien et prières, puissions-nous rester à jamais une grande famille soudée.

A mes amies et collègues

Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et la réussite dans la

vie.



REMERCIEMENTS

A
NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR S. ETTALBI
Professeur de Chirurgie réparatrice et plastique

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury.

Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veuillez accepter, chère présidente, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A
NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR M. KHOUCHANI
Professeur agrégée de Radiothérapie

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail. Nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour, vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner.

Ce travail est le vôtre, il serait incongru de vous en remercier.

Croyez seulement en notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A
NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR H. RAIS
Professeur agrégée d'Anatomie pathologique

Nous avons l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Nous avons eu également le privilège de profiter de vos conseils pertinents qui nous été d'une aide précieuse.

Veuillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos compétences et votre amabilité infinies.

A

**NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR A. BASSIR**

Professeur agrégée de Gynécologie-obstétrique

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Veillez agréer l'expression de nos sincères respects et remerciements.

A

**NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. AITBENKADDOUR**

Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique

Vous avez accepté de siéger parmi notre jury. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter notre profonde reconnaissance et admiration et nos remerciements les plus sincères.

A

DOCTEUR S. BENSELLAM

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide, et ce, en toute circonstance.

Nous vous souhaitons une vie pleine de prospérité et de bonheur en compagnie du bébé Ghali.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

UICC	:	Union internationale contre le cancer
HER-2	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IMC	:	Indice de masse corporelle
ADP	:	Adénopathie
QSE	:	Quadrant supéro-externe
QSI	:	Quadrant supéro-interne
QIE	:	Quadrant inféro-externe
QII	:	Quadrant inféro-interne
ACR	:	American college of radiology
CCI	:	Carcinome canalaire infiltrant
CLI	:	Carcinome lobulaire infiltrant
SBR	:	Scarf-Bloom et Richardson
RH	:	Récepteurs hormonaux
RE	:	Récepteurs à l'œstrogène
RP	:	Récepteurs à la Progestérone
FISH	:	fluorescence in situ hybridization
CISH	:	Chromogenic in situ hybridization
TDM	:	Tomodensitométrie
CA15-3	:	Cancer antigen 15-3
CMI	:	Chaine mammaire interne
RLR	:	Rechute locorégionale
CTH	:	Chimiothérapie
RTH	:	Radiothérapie
HTH	:	Hormonothérapie
FAC60	:	5-Fluorouracile + Adriamycine + Cyclophosphamide
FEC100	:	5-Fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide
AC60	:	Adriamycine + Cyclophosphamide

CMF	:	Cyclophosphamide + Méthotrexate + 5-Fluorouracile
TE	:	Taxotère + Epirubicine
AT	:	Adriamycine + Taxotère
SG	:	Survie globale
SSR	:	Survie sans rechute
cTNM	:	Clinical Tumor Node Metastasis
pTNM	:	Pathological Tumor Node Metastasis
RCRC	:	Registre des Cancers de la Région de Casablanca
INO	:	Institut National d'Oncologie
BRCA 1	:	Breast cancer gene 1
BRCA 2	:	Breast cancer gene 2
THM	:	Traitement hormonal de la ménopause
VPP	:	valeur prédictive positive
VPN	:	valeur prédictive négative
BI-RADS	:	Breast Imaging Reporting and Data System
IRM	:	imagerie par résonance magnétique
TEP	:	Tomographie par émission de positons
PAM	:	plaque aréolo-mamelonnaire
GS	:	ganglion sentinelle
HE	:	Hématoxyline éosine
RCP	:	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire



*LISTE DES FIGURES
ET DES TABLEAUX*

Liste des figures

- Figure 1 : Répartition des patientes ≤ 40 ans par année de consultation
- Figure 2 : Répartition des patientes par tranches d'âge
- Figure 3 : Répartition des patientes selon la parité
- Figure 4 : Répartition des patientes selon l'IMC
- Figure 5 : Répartition des patientes selon le délai de consultation
- Figure 6 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur
- Figure 7 : Répartition des patientes selon la taille tumorale
- Figure 8 : Répartition des patientes selon la classification PEV
- Figure 9 : Répartition des patientes selon la classification ACR
- Figure 10 : Répartition des patientes selon le type histologique
- Figure 11 : Répartition des patientes selon le grade SBR
- Figure 12 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux
- Figure 13 : Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2
- Figure 14 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques
- Figure 15 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM
- Figure 16 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM
- Figure 17 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM
- Figure 18 : Répartition des patientes selon les stades de l'UICC
- Figure 19 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire
- Figure 20 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire
- Figure 21 : Répartition des patientes selon les stades
- Figure 22 : Répartition des patientes selon les types de chimiothérapie
- Figure 23 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques de rechutes
- Figure 24 : Courbe de survie globale selon Kaplan–Meier
- Figure 25 : Courbe de survie sans rechute selon Kaplan–Meier
- Figure 26 : Principales localisations des cancers chez la femme au Maroc selon le registre du Grand Casablanca

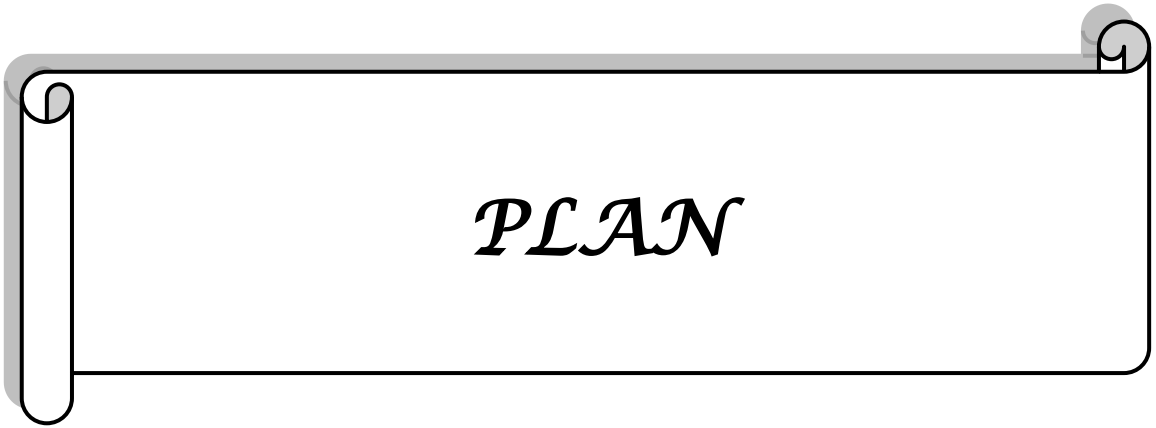
- Figure 27 : Nulliparité Chez la femme jeune dans les séries
- Figure 28 : Comparaison de la taille tumorale entre les séries
- Figure 29 : Cancer inflammatoire du sein droit chez une patiente de 39 ans
- Figure 30 : Mammographie du sein droit chez une patiente de 36 ans, incidence oblique : Masse spiculée avec rétraction mamelonnaire, et épaissement des téguments
- Figure 31 : Aspect échographique d'un cancer du sein droit chez une patiente de 36 ans masse hypoéchogène à contours flous interrompant les strates conjonctives, à axe perpendiculaire au plan superficiel
- Figure 32 : Aspect IRM d'un cancer du sein gauche chez une patiente de 30 ans
- Figure 33 : Aspect d'un cancer du sein gauche en PET-TDM chez une patiente de 34 ans
- Figure 34 : Contrôle échographique du ciblage après microbiopsie : a : dans le grand axe de la sonde ; b : perpendiculaire au grand axe de la sonde
- Figure 35 : Procédure de macrobiopsie : a- sous échographie; b- sous stéréotaxie; c- sous IRM
- Figure 36 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant de type non spécifique (HE x 40)
- Figure 37 : Aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant (HE x 40)
- Figure 38 : Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries
- Figure 39 : Comparaison de la surexpression HER2 chez la femme jeune entre les séries
- Figure 40 : Comparaison du «T» de la classification TNM entre les séries
- Figure 41 : Comparaison du «N» de la classification TNM entre les séries
- Figure 42 : Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries
- Figure 43 : Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries
- Figure 44 : Technique du ganglion sentinelle
- Figure 45 : Techniques d'oncoplastie mammaire
- Figure 46 : Lambeaux de reconstruction mammaire : a- lambeau du grand dorsal ; b- TRAM ;

- Figure 47 : Lambeaux de reconstruction mammaire : a- DIEP ; b- lambeau fessier libre
- Figure 48 : Radiothérapie externe du sein gauche par accélérateur linéaire chez une patiente de 39 ans
- Figure 49 : Patiente en position de traitement sur plan incliné
- Figure 50 : Dosimétrie de la paroi gauche chez une patiente de 38 ans traitée pour cancer du sein par ptey
- Figure 51 : Irradiation partielle du sein par curiethérapie
- Figure 52 : Mécanismes de la carcinogénèse et thérapies ciblées d'après Hanahan et Weinberg
- Figure 53 : Comparaison des rechutes chez la femme jeune entre les séries
- Figure 54 : Autopalpation du sein
- Figure 55 : Indications du bilan d'extension
- Figure 56 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge du carcinome canalaire in situ
- Figure 57 : Algorithme décisionnel pour le traitement systémique du cancer du sein métastatique
- Figure 58 : Recommandations pour le traitement des métastases cérébrales de cancer du sein sans indication chirurgicale.
- Figure 59 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par immunohistochimie
- Figure 60 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ

Liste des tableaux

Tableau I	:	Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série
Tableau II	:	Répartition des patientes par tranches d'âge
Tableau III	:	Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche
Tableau IV	:	Répartition des patientes selon la parité
Tableau V	:	Répartition des patientes selon les antécédents familiaux
Tableau VI	:	Répartition des patientes selon les circonstances de découverte
Tableau VII	:	Répartition des patientes selon les signes associés au nodule
Tableau VIII	:	Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein
Tableau IX	:	Répartition des patientes selon l'aspect mammographique
Tableau X	:	Répartition des patientes selon l'aspect échographique
Tableau XI	:	Répartition des patientes selon les types de prélèvements histologiques
Tableau XII	:	Répartition des patientes selon le statut HER2
Tableau XIII	:	Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire
Tableau XIV	:	Répartition des patientes selon la classification pTNM
Tableau XV	:	Répartition des patientes selon les volumes irradiés
Tableau XVI	:	Répartition des patientes selon les doses d'irradiation
Tableau XVII	:	Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie
Tableau XVIII	:	Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie
Tableau XIX	:	Répartition des patientes selon la classification de Chevallier
Tableau XX	:	Répartition des patientes selon les types de toxicité de la chimiothérapie
Tableau XXI	:	Répartition des patientes selon les schémas thérapeutiques
Tableau XXII	:	Répartition des patientes selon les formes de RLR
Tableau XXIII	:	Répartition des patientes selon les types de rechute
Tableau XXIV	:	Répartition des rechutes locorégionales et métastatiques des patientes en fonction des facteurs pronostiques et thérapeutiques
Tableau XXV	:	Répartition des patientes selon la survie

- Tableau XXVI : Comparaison de l'incidence du cancer du sein entre différents pays
- Tableau XXVII : Fréquence du cancer du sein chez la femme jeune dans les séries
- Tableau XXVIII : Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein entre les séries
- Tableau XXIX : Scores et indications des consultations d'oncogénétique
- Tableau XXX : Comparaison du mode de découverte par autopalpation de nodule entre les séries
- Tableau XXXI : Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique
- Tableau XXXII : Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale
- Tableau XXXIII : Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire
- Tableau XXXIV : Comparaison des sous types moléculaires chez la femme jeune entre les séries



PLAN

Introduction	1
Matériel et méthodes	3
Résultats	6
I. Caractéristiques épidémiologiques	7
1. Fréquence	7
2. Facteurs de risque	8
II. Caractéristiques cliniques	12
1. Délai de consultation	12
2. Circonstances de découverte	13
3. Examen clinique	14
III. Bilan paraclinique	18
1. Radiologie	18
1.1. Mammographie	18
1.2. Echographie mammaire	19
1.3. Imagerie par résonance magnétique	20
2. Examen cytologique	20
3. Examen histopathologique	20
3.1. Moyens	20
3.2. Résultats	21
3.2.1. Type histologique	21
3.2.2. Grade histopronostique	21
3.2.3. Récepteurs hormonaux	22
3.2.4. Etude HER2	23
IV. Bilan d'extension	24
V. Classification TNM	26
1. Tumeur T	26
2. Adénopathies N	26
3. Métastases M	27
4. Stades	28
VI. Classification moléculaire	28
VII. Bilan préthérapeutique	29
VIII. Prise en charge thérapeutique	30

1. Traitement locorégional	30
1.1. Chirurgie	30
1.1.1. Chirurgie mammaire	30
1.1.2. Chirurgie axillaire	31
1.1.3. Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire	31
1.1.4. Analyse anatomo-pathologique	31
1.1.5. Classification pTNM	33
1.2. Radiothérapie	34
1.2.1. Indications et délais	34
1.2.2. Schémas	34
1.2.3. Complications	36
2. Traitement systémique	36
2.1. Chimiothérapie	36
2.1.1. Indications et délais	36
2.1.2. Protocoles et nombre de cures	37
2.1.3. Classification de Chevallier	39
2.1.4. Toxicité	39
2.2. Hormonothérapie	40
2.3. Thérapie ciblée	40
3. Synthèse de la prise en charge thérapeutique	40
IX. Evolution	41
1. Suivi et surveillance	41
2. Rechutes	42
2.1. Rechute locorégionale	42
2.2. Rechute métastatique	42
2.3. Prise en charge	43
3. Survie	45
3.1. Survie globale	45
3.2. Survie sans rechute	46
Discussion	48
I. Caractéristiques épidémiologiques	49

1. Fréquence	49
2. Facteurs de risque	52
II. Caractéristiques cliniques	63
1. Délai de consultation	63
2. Circonstances de découverte	63
3. Examen clinique	64
III. Bilan paraclinique	67
1. Radiologie	67
1.1. Mammographie	67
1.2. Echographie mammaire	69
1.3. Imagerie par résonance magnétique	70
1.4. Tomographie par émission de positons	71
2. Examen cytologique	72
3. Examen histopathologique	73
IV. Anatomopathologie et facteurs pronostiques	76
1. Anatomopathologie	76
2. Facteurs pronostiques	78
V. Bilan d'extension	85
VI. Classification TNM	86
VII. Classification moléculaire	88
VIII. Prise en charge thérapeutique	90
1. Chirurgie	90
1.1. Chirurgie mammaire	90
1.2. Chirurgie axillaire	93
1.3. Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire	96
2. Radiothérapie	103
3. Chimiothérapie	110
4. Hormonothérapie	114
5. Thérapie ciblée	117
IX. Evolution	126
1. Surveillance	126
2. Rechutes	128

3. Survie	129
X. Retentissement psychologique	129
XI. Prévention	131
1. Prévention primaire	131
2. Prévention secondaire : Dépistage	132
XII. Arbres décisionnels et recommandations	135
Conclusion	141
Annexes	143
Résumés	169
Bibliographie	173



INTRODUCTION

*L*e cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier. Son incidence ne cesse d'augmenter malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements.

*A*insi, le risque pour une femme d'être atteinte d'un cancer du sein tout au long de sa vie, est d'environ une femme sur 10 [1]. Chiffre alarmant qui augmente avec l'âge mais qui n'épargne point les femmes jeunes.

*E*n effet, chez la femme jeune, le diagnostic du cancer du sein est souvent inattendu et de ce fait retardé. Il revêt des aspects épidémiologiques particuliers, et confronte des difficultés diagnostiques par les moyens usuels d'investigation, principalement la mammographie vu la densité accrue des seins à cet âge.

*L*e sein, symbole majeur de féminité, rend le traitement et notamment la chirurgie chez ces femmes jeunes difficilement acceptable voire même rejetée. Ainsi différentes stratégies sont proposées, en particulier un traitement chirurgical conservateur, une préservation de la fonction ovarienne et un traitement prophylactique chez les femmes à haut risque.

*N*éanmoins, la survenue d'un cancer du sein à un âge jeune pose le problème de détection des formes liées à un risque génétique avec les conséquences personnelles (risque de survenue d'autres cancers), familiales (risque de survenue de cancers dans la fratrie et la descendance) et psychosociales.

*L'*objectif de ce travail est d'analyser les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme jeune âgée de 40 ans et moins à travers une étude rétrospective effectuée au service d'oncologie-radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.



MATERIEL & METHODES

I. Matériel :

Du 1^{er} Janvier 2008 au 31 Décembre 2012, 272 patientes âgées de 40 ans et moins ont été prises en charge pour cancer du sein par le service d'oncologie–radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

II. Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 5 ans et concernant les cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 40 ans et moins qui répondent aux critères suivants :

➤ Critères d'inclusion :

- Femmes âgées de 40 ans et moins au moment du diagnostic
- Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement

➤ Critères d'exclusion :

- Rechute locorégionale ou métastatique d'un cancer du sein traité avant le 1^{er} Janvier 2008
- Femmes perdues de vue avant confirmation histologique du cancer du sein

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein chez la femme quel que soit son âge.

Ensuite, nous avons sélectionné les dossiers des patientes jeunes âgées de 40 ans et moins et répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion. Une fiche d'exploitation a été dûment remplie pour chacune d'entre elles sur le logiciel Access (Annexe 1).

Dans un second temps, le logiciel Excel a été utilisé pour les analyses statistiques. Le traitement des données s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

La classification de la tumeur s'est faite au moyen de la classification TNM 7^{ème} édition de 2010.

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

Le suivi des patientes a été prolongé jusqu'au mois d'Avril 2015. Toutes les patientes qui n'ont pas été revues à leur dernière consultation, ont été contactées par téléphone.

La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan–Meier.

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.



RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques

1. Fréquence

Durant une période de 5 ans (2008–2012), 1114 cas de cancers du sein ont été admis au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Parmi les malades, 272 étaient âgées de 40 ans et moins, soit un taux de 24,42 % du nombre global des patientes atteintes de cancer du sein en cette période (Tableau I, figure 1).

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

Année	Nombre de cas ≤ 40 ans	Nombre total des cas	Pourcentage (%)
2008	36	149	24,16%
2009	43	165	26,06%
2010	44	197	22,34%
2011	81	305	26,56%
2012	68	298	22,82%
Total	272	1114	24,42%

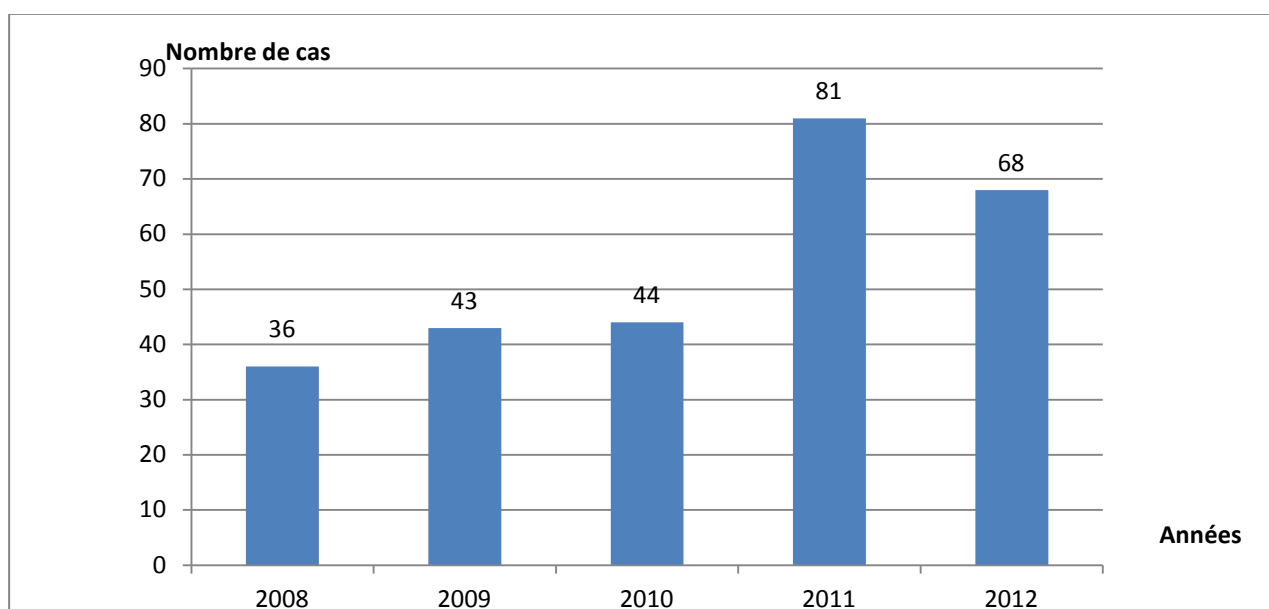


Figure 1 : Répartition des patientes ≤ 40 ans par année de consultation

2. Facteurs de risque

2.1. Age

La moyenne d'âge des patientes était de 35,6 ans avec des extrêmes de 21 ans et 40 ans. La tranche d'âge 36-40 ans a été la plus touchée avec un taux de 59 % (Tableau II, figure 2).

Tableau II : Répartition des patientes par tranches d'âge

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 20	0	0%
21-25	4	1%
26-30	34	13%
31-35	74	27%
36-40	160	59%
Total	272	100%

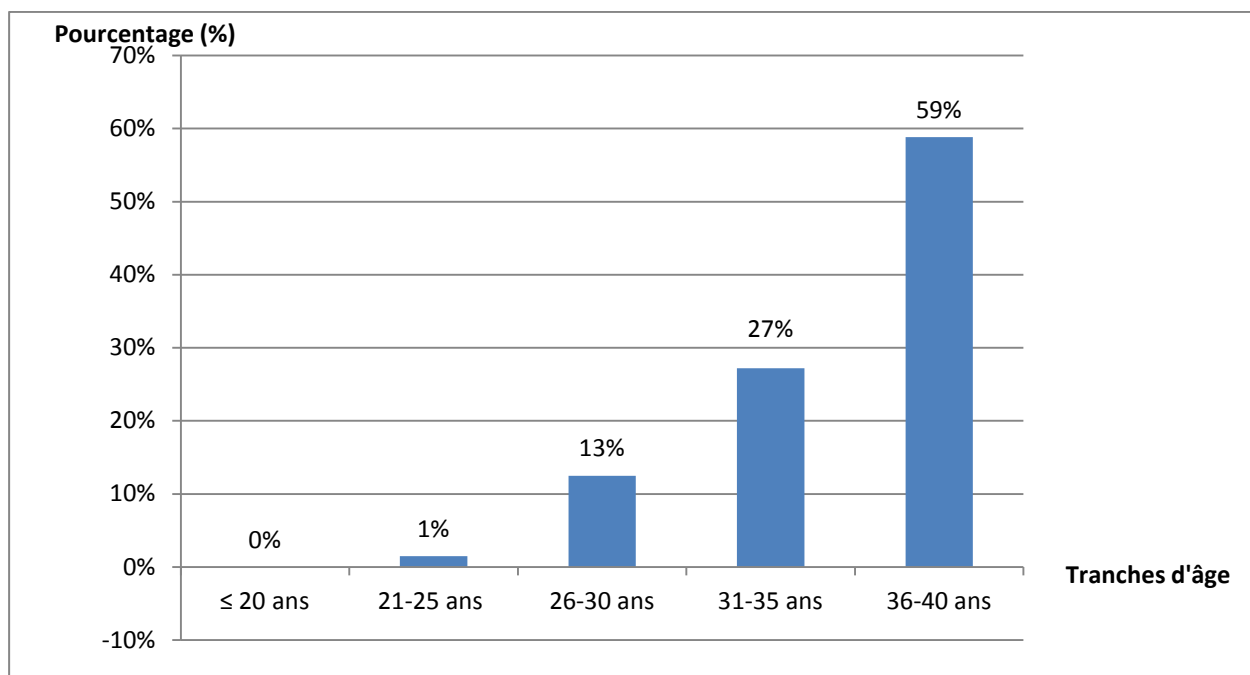


Figure 2 : Répartition des patientes par tranches d'âge

2.2. Ménarche

L'âge de la ménarche a été précisé chez 171 patientes. 142 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge > 12 ans soit 52% du nombre total des cas, alors que 29 patientes seulement ont eu leur ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 11% des cas (Tableau III).

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

Age de la ménarche	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 12 ans	29	11%
> 12 ans	142	52%
Non précisé	101	37%
Total	272	100%

2.3. Statut hormonal

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes. 6 d'entre elles étaient ménopausées au moment du diagnostic, alors que le reste des patientes étaient encore en activité génitale.

2.4. Contraception

La prise de contraception a été précisée chez 250 patientes. Ainsi, 144 d'entre elles ont confirmé la prise de contraceptifs oraux soit 57,6% des cas et ce pour une durée moyenne de 8 ans avec des extrêmes de 3 mois et 22 ans. Alors que 106 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception soit 42,4% des cas.

2.5. Parité

Dans notre série, une prédominance de la pauciparité et la nulliparité a été notée avec des taux respectifs de 31,6% et 29% (Tableau IV, figure 3).

Tableau IV : Répartition des patientes selon la parité

Type de parité	Effectif	Pourcentage (%)
Nullipare	79	29%
Paucipare (1 à 2 enfants)	86	31,6%
Multipare (3 à 4 enfants)	78	28,6%
Grande multipare (≥ 5 enfants)	29	10,8%
Total	272	100%

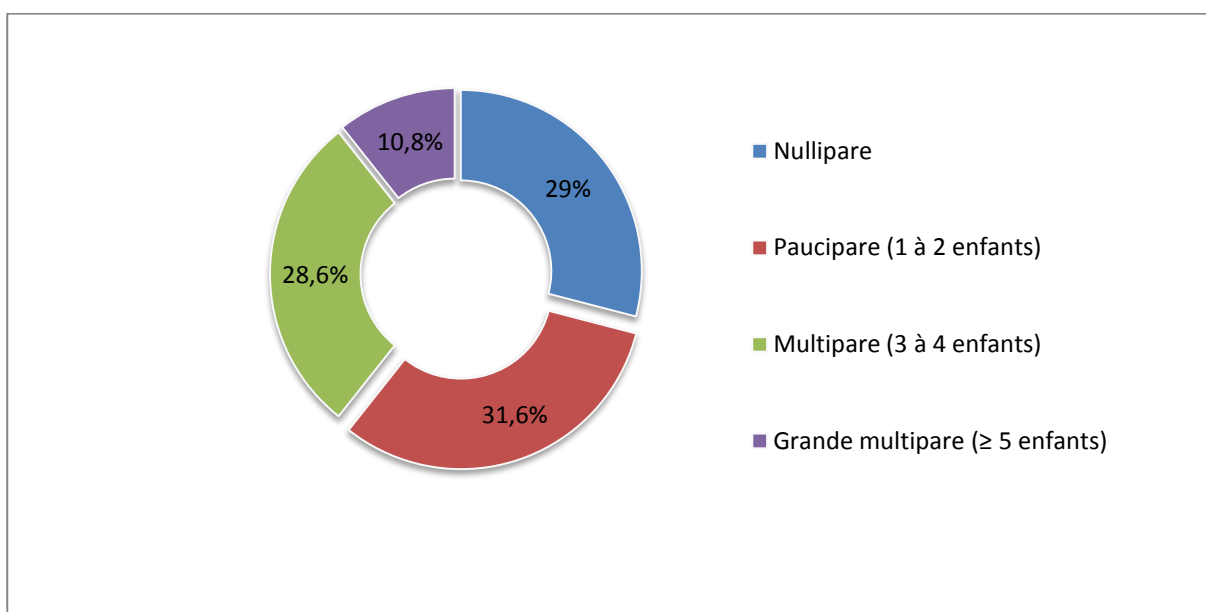


Figure 3 : Répartition des patientes selon la parité

2.6. Age de la 1ère grossesse

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé chez 91 femmes. Il était de 22,6 ans en moyenne avec des extrêmes de 16 et 36 ans.

2.7. Allaitement

La notion d'allaitement a pu être recueillie chez 147 patientes seulement. Parmi elles, 126 affirment avoir allaité soit 85,7% des cas et ce pour une durée moyenne de 27,3 mois avec des extrêmes de 15 jours et 5 ans.

2.8. Pathologies associées

Des antécédents personnels de mastopathie fibrokystique ont été retrouvés chez 2 patientes soit 0,7% ainsi que 5 cas de fibromes soit 1,8%.

2.9. Indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle a pu être recueilli chez 251 patientes. Ainsi, une légère prédominance du surpoids a été observée chez 38% des femmes, suivie de 37% des patientes avec une corpulence normale, alors que l'obésité a été notée chez 19% des cas (Figure 4).

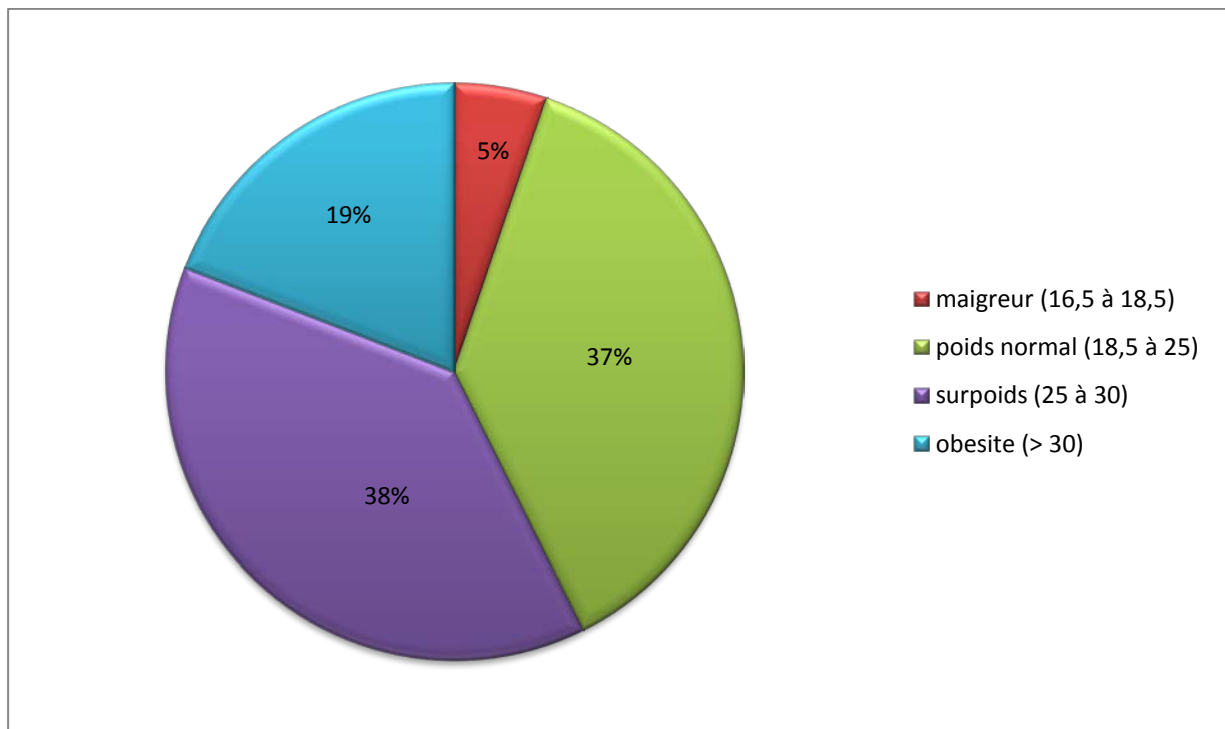


Figure 4 : Répartition des patientes selon l'IMC

2.10. Irradiation médiastinale et habitudes toxiques

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

2.11. Antécédents familiaux

Un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 22 patientes soit 8% des cas dont 4 chez un parent de 1^{er} degré et 18 chez un parent de 2^{ème} degré.

Par ailleurs, nous avons noté 4 cas de cancer de l'endomètre dont 3 chez un parent de 1^{er} degré, 2 cas de cancer de l'ovaire et un seul cas de cancer du col (Tableau V).

Tableau V : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Antécédents familiaux	Effectif	Pourcentage (%)
Cancer du sein	22	8%
Cancer de l'endomètre	3	1,1%
Cancer de l'ovaire	2	0,7%
Cancer du col	1	0,3%

II. Caractéristiques cliniques

1. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez toutes les patientes. Ainsi, le délai moyen était de 8,16 mois avec des extrêmes de 10 jours et 8 ans. Parmi ces femmes, 44% ont consulté dans un délai \leq 3 mois (Figure 5).

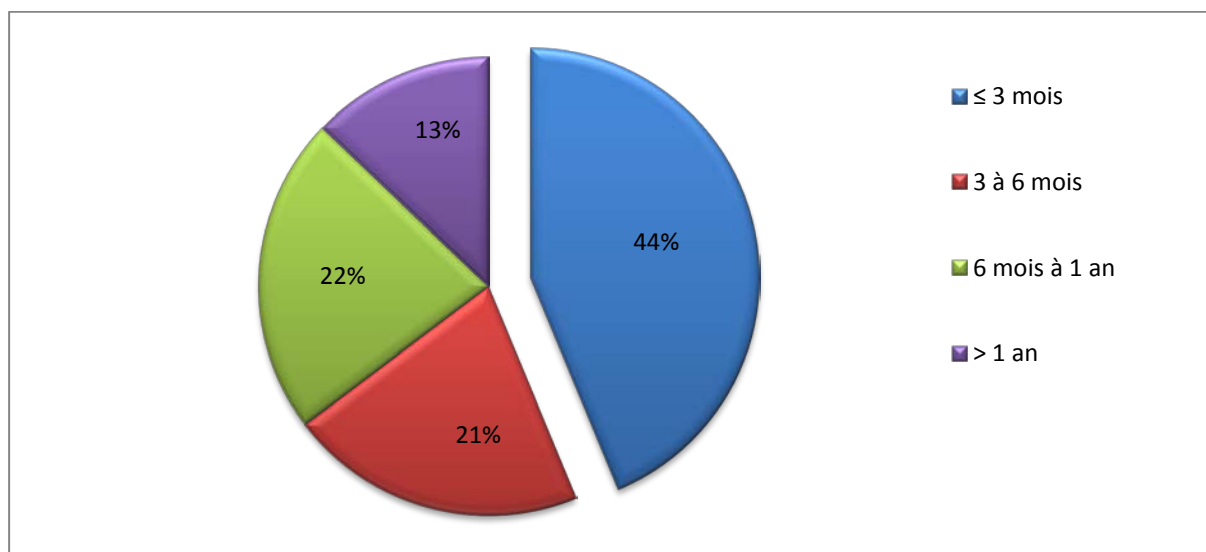


Figure 5 : Répartition des patientes selon le délai de consultation

2. Circonstances de découverte

Le cancer du sein a été découvert dans 99% des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs. Alors que seulement 2 cas ont été dépistés lors d'un examen médical systématique, soit 1%.

L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 93% des cas (Tableau VI).

Tableau VI : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage (%)
Autopalpation Nodule	253	93%
Inflammation	6	2,2%
Mastodynie	4	1,4%
Modification cutanée	2	0,7%
ADP axillaire	2	0,7%
Signes cliniques de métastases	2	0,7%
Examen systématique	2	0,7%
Ecoulement mamelonnaire	1	0,3%
Total	272	100%

Chez les patientes ayant eu un nodule comme signe révélateur, 99 ont présenté des signes associés (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition des patientes selon les signes associés au nodule

Signes associés au nodule	Effectif	Pourcentage (%)
Pas de signe	154	60,8%
Mastodynie	38	15%
Inflammation	31	12,2%
ADP axillaire	12	4,7%
Modification cutanée	7	2,7%
Ecoulement mamelonnaire	6	2,3%
Signes cliniques de métastases	5	1,9%
Total	253	100%

3. Examen clinique

3.1. Topographie de la tumeur

L'examen des seins a permis d'objectiver une légère prédominance de l'atteinte du sein droit chez 156 patientes soit 57% des cas. Une atteinte bilatérale a été observée chez 3 patientes soit 1%.

Le quadrant supéro-externe (QSE) était le siège de prédilection du cancer du sein dans 41% des cas (Figure 6, tableau VIII).

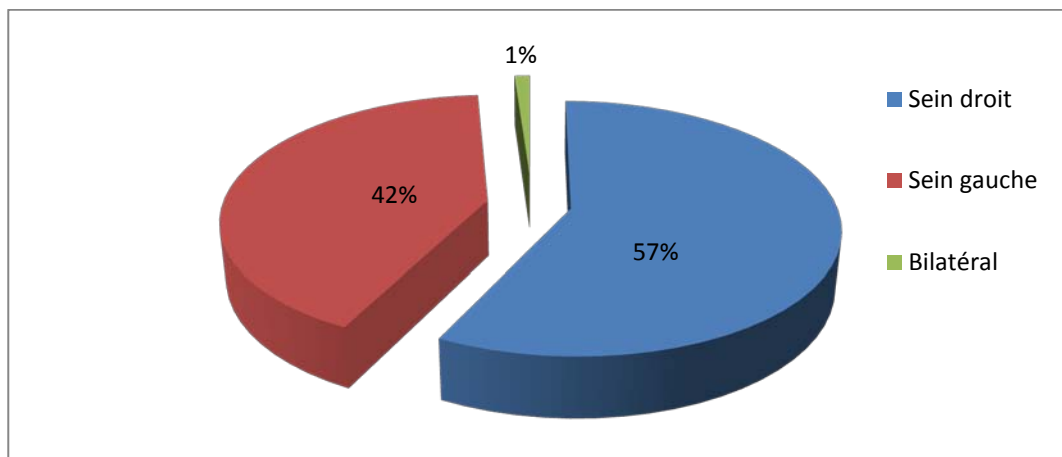


Figure 6 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur

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

Localisation de la tumeur	Effectif	Pourcentage (%)
QSE	111	41%
QIE	22	8%
QSI	29	11%
QII	13	5%
QSE+QSI	23	8%
QIE+QII	6	2%
QSE+QIE	12	4%
QSI+QII	6	2%
Tout le sein	40	15%
Rétro-aréolaire	10	4%
Total	272	100%

3.2. Taille tumorale

La taille clinique moyenne des tumeurs était de 4,9 cm avec des extrêmes de 1 et 30 cm. 54% des patientes avaient une taille tumorale comprise entre 2 et 5 cm (Figure 7).

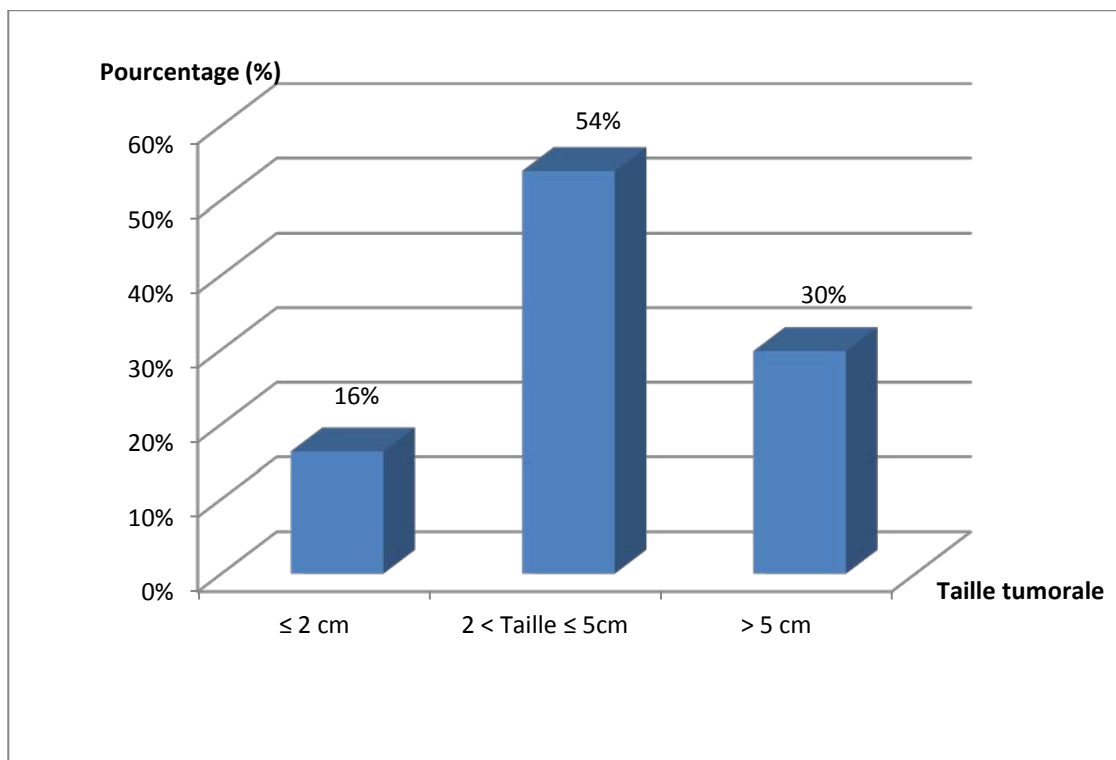


Figure 7 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

3.3. Consistance de la tumeur

La consistance de la tumeur a été précisée chez 215 patientes. Une prédominance de la consistance dure a été retrouvée chez 142 femmes soit 66% contre 73 cas de consistance ferme soit 34%.

3.4. Fixité de la tumeur

La fixité ou mobilité a été notée chez 168 patientes. Ainsi, la tumeur était mobile chez 111 patientes soit 66% et fixe chez 57 femmes soit 34%.

3.5. Écoulement mamelonnaire

L'écoulement mamelonnaire a été retrouvé chez 8 patientes dont 6 étaient sanglants et 2 lactescents.

3.6. Poussée évolutive du cancer (PEV)

Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 25% des patientes dont 18% étaient classées en poussée évolutive PEV 3 (Figure 8).

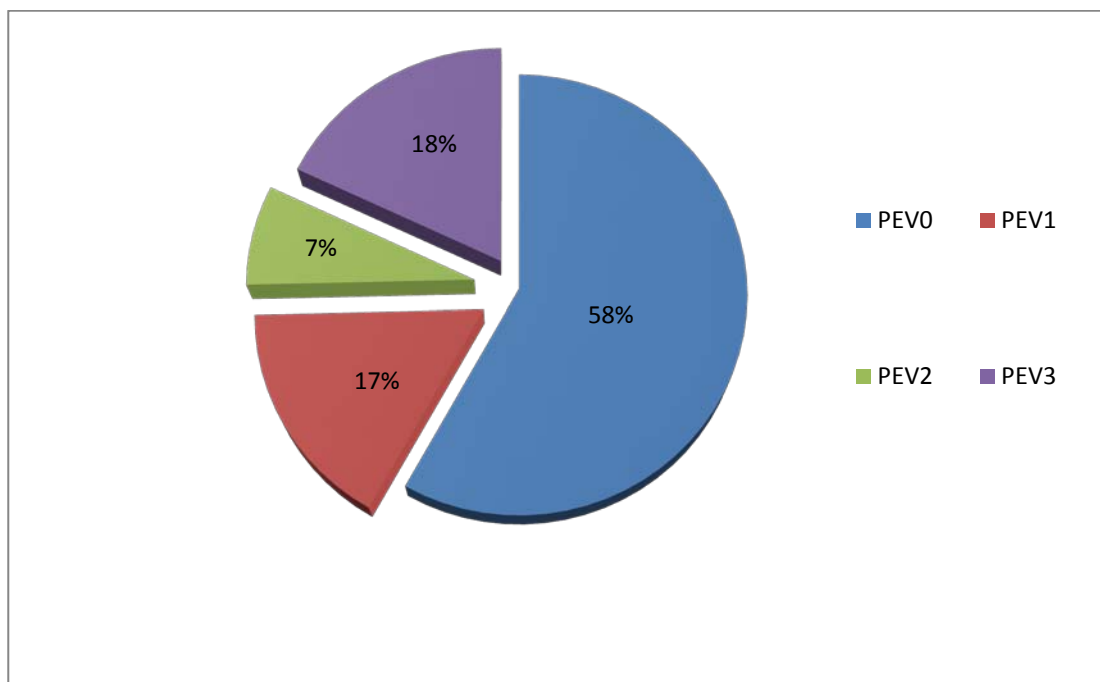


Figure 8 : Répartition des patientes selon la classification PEV

3.7. Aires ganglionnaires

L'examen des aires ganglionnaires a permis d'objectiver la présence d'adénopathies axillaires chez 84 patientes soit 30,8% des cas. 11 femmes avaient des adénopathies sus claviculaires soit 4% et 2 seulement ont présenté des adénopathies cervicales soit 0,7%.

III. Bilan paraclinique

1. Radiologie

1.1. Mammographie

La mammographie a été réalisée chez 168 patientes. Elle a objectivé dans 82% des cas une opacité stellaire (Tableau IX).

Tableau IX : Répartition des patientes selon l'aspect mammographique

Aspect mammographique	Effectif	Pourcentage (%)
Opacité stellaire	109	63%
Opacité stellaire + microcalcifications	29	17%
Opacité bien limitée	18	11%
Microcalcifications	4	2%
Opacité stellaire + désorganisation architecturale	4	2%
Désorganisation architecturale	2	1%
Mammographie normale	2	1%
Total	168	100%

L'ensemble de ces aspects mammographiques a pu être classé selon la classification ACR. Ainsi, nous avons noté une prédominance des tumeurs classées ACR5 avec un taux de 52,38% (Figure 9).

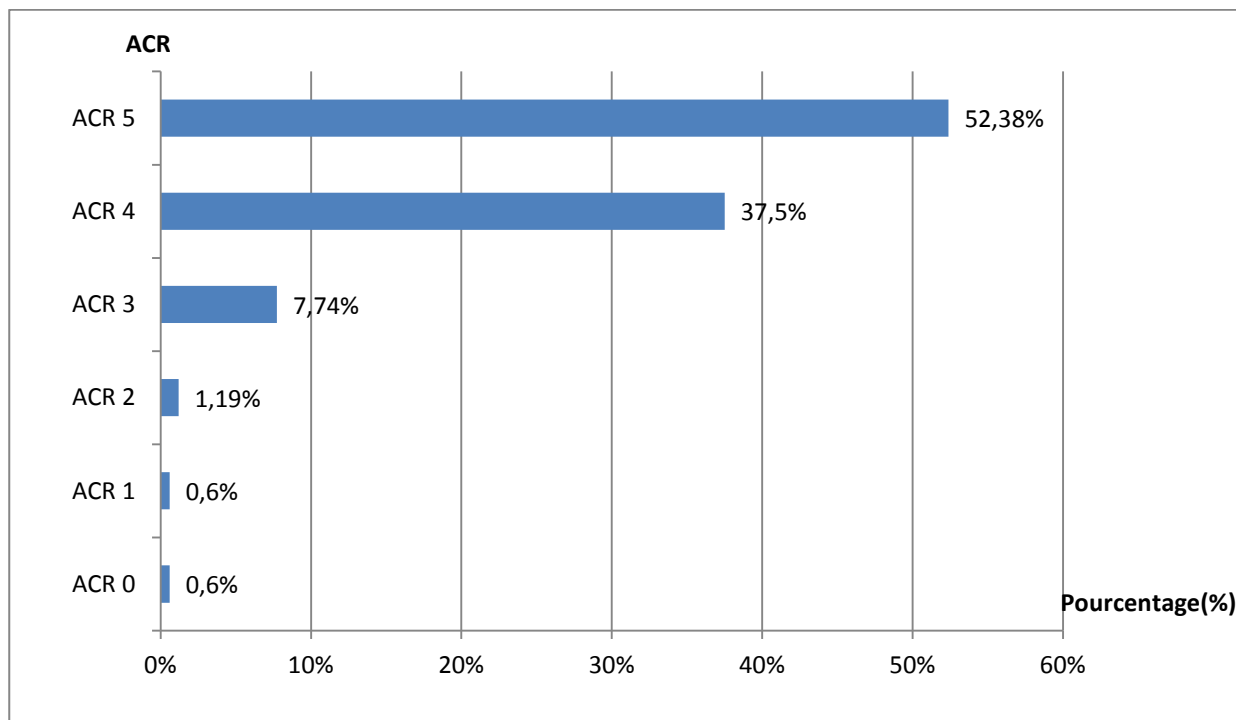


Figure 9 : Répartition des patientes selon la classification ACR

1.2. Echographie mammaire

106 patientes ont bénéficié d'une échographie mammaire. Dans la majorité des cas, l'anomalie prenait l'aspect d'une formation hypoéchogène et/ou hétérogène soit 84 % (Tableau X).

Tableau X : Répartition des patientes selon l'aspect échographique

Aspect échographique	Effectif	Pourcentage (%)
Formation hypoéchogène et/ou hétérogène	89	84%
Adénopathie axillaire	8	8%
Fibroadénome	6	6%
Formation kystique	3	3%
Total	106	100%

1.3. Imagerie par résonance magnétique

Réalisée chez 2 patientes seulement devant une discordance radio-clinique, elle a objectivé dans le premier cas une image spiculée avec calcifications et dans le second une image pouvant évoquer une mastite ou néoplasie.

2. Examen cytologique

Il a consisté à la réalisation d'un examen cytologique du liquide d'écoulement mamelonnaire ou du matériel recueilli lors d'une ponction du nodule. Ainsi, l'examen cytologique a été effectué chez 13 patientes et était en faveur de la nature maligne dans 84,6% des cas.

3. Examen histopathologique

3.1. Moyens

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

Tableau XI : Répartition des patientes selon les types de prélèvements

Histologiques

Types de prélèvement	Effectif	Pourcentage (%)
Biopsie chirurgicale	98	36%
Extemporaneé	86	32%
Microbiopsie percutanéé	86	32%
Macrobiopsie	2	1%
Total	272	100%

3.2. Résultats

3.2.1. Type histologique

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI), actuellement appelé carcinome infiltrant de type non spécifique, était le plus prédominant avec un taux de 82,3%, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) avec un taux de 13,66%. Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles (Figure 10).

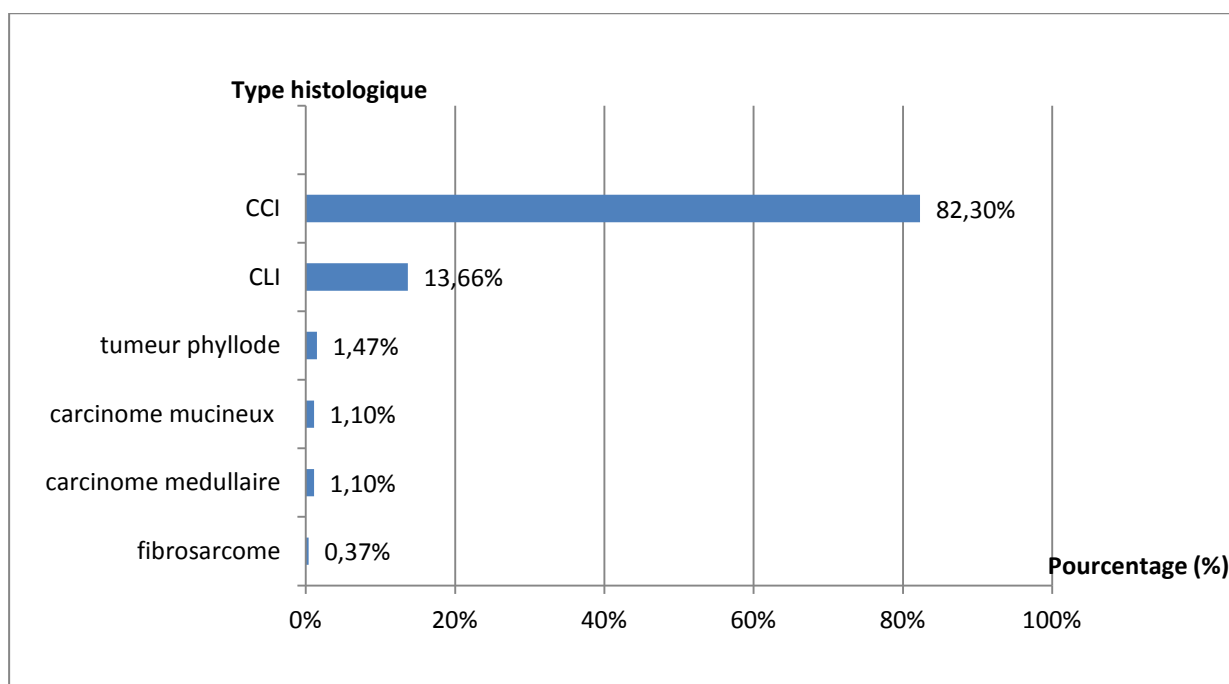


Figure 10 : Répartition des patientes selon le type histologique

3.2.2. Grade histopronostique

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez 244 patientes. Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 69%, suivi du grade SBR III à un taux de 27% (Figure 11).

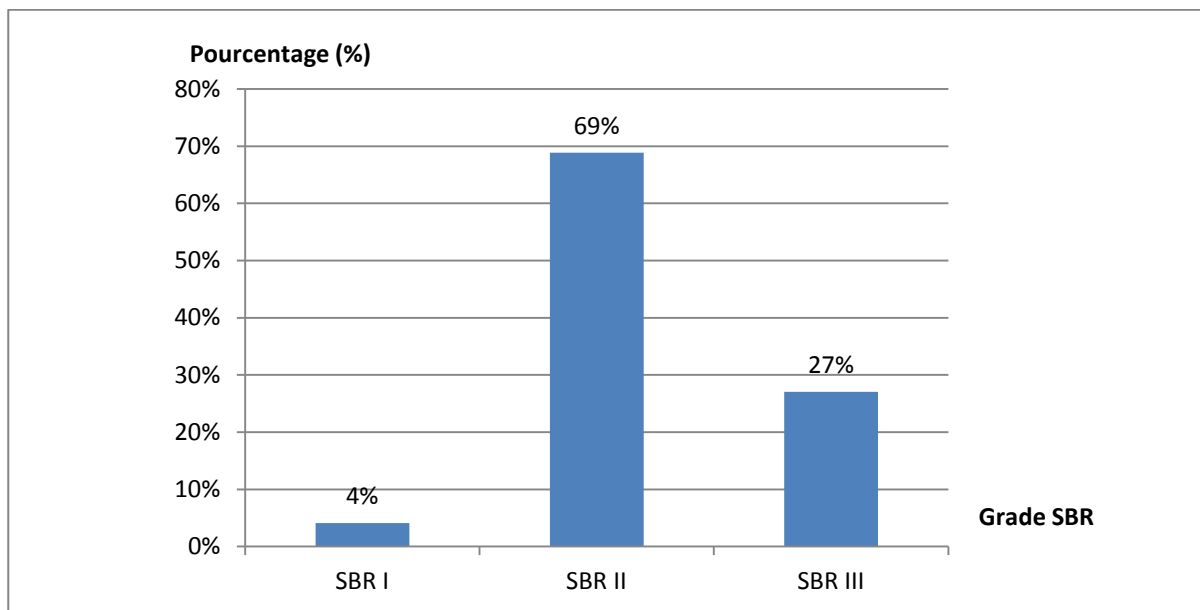


Figure 11 : Répartition des patientes selon le grade SBR

3.2.3. Récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez 235 patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 55% des cas, dissociés dans 13% et négatifs dans 32% (Figure 12).

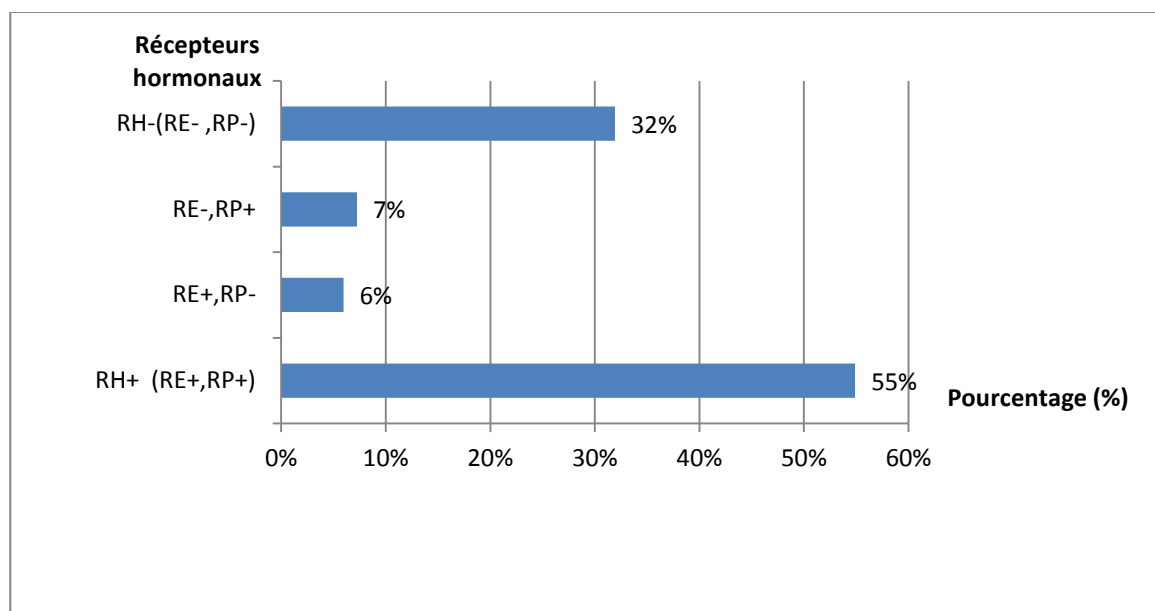


Figure 12 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

3.2.4. Etude HER2

L'hercept test a été effectué chez 226 patientes par technique d'immunohistochimie, complétée par la méthode FISH ou CISH en cas de score HER2 (2+). Ainsi, 29% de la totalité des patientes avaient une surexpression de l'HER2 (Tableau XII).

Tableau XII : Répartition des patientes selon le statut HER2

Score HER2	Effectif	Pourcentage (%)
0	102	45%
1+	44	19%
2+ non amplifié	15	7%
2+ amplifié	7	3%
3+	58	26%
Total	226	100%

La détermination du statut hormonal et du statut HER2 des carcinomes infiltrants a objectivé une prédominance du statut RH+/HER2- avec un taux de 50%. Les patientes porteuses d'un statut «triple négatif» étaient de 21% (Figure 13).

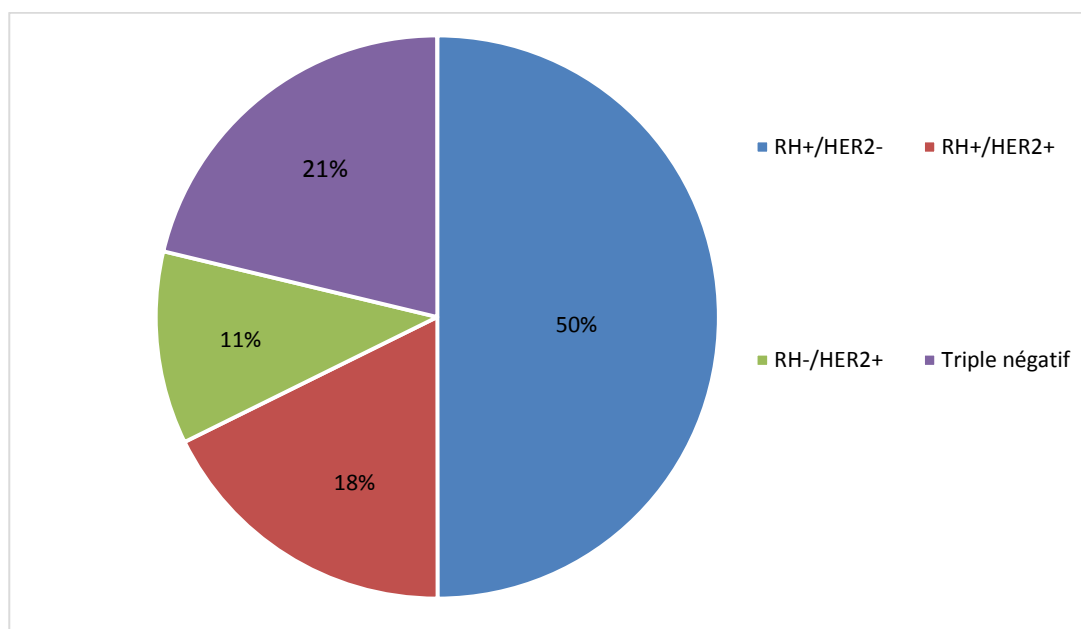


Figure 13 : Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2

IV. Bilan d'extension

Sur l'ensemble des patientes, 260 ont bénéficié d'un bilan d'extension alors que 12 ont été perdues de vue juste après le diagnostic du cancer du sein.

1. Imagerie

1.1. Radiographie thoracique

Réalisée chez 260 patientes, elle a objectivé 24 images suspectes dont 16 étaient des opacités pulmonaires mal limitées et 8 des cas de pleurésie.

1.2. Echographie abdomino-pelvienne

Faite chez 260 patientes, elle a révélé 29 cas de nodules hépatiques suspects de malignité.

1.3. Scintigraphie osseuse

Effectuée chez 150 patientes, elle a permis de montrer des foyers d'hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 19 patientes.

1.4. TDM thoracique

Réalisée chez 24 patientes devant des images suspectes à la radiographie thoracique. Elle a confirmé la présence de métastases pleuro-pulmonaires chez 11 patientes, tandis que le reste était normal.

1.5. TDM abdominale

Pratiquée chez 20 patientes, elle a objectivé 12 cas de métastases hépatiques, 2 cas d'angiomes, et elle est revenue normale dans les 6 cas restants.

1.6. TDM cérébrale

Demandée chez 6 patientes devant des céphalées intenses. Elle a mis en évidence 4 cas de métastases cérébrales alors qu'elle était normale dans les 2 autres cas.

2. Biologie

2.1. Dosage du CA15-3

Le dosage de ce marqueur tumoral a été effectué chez 34 patientes. Il était élevé chez 13 d'entre elles dont 10 étaient métastatiques.

3. Résultats au terme du bilan d'extension

Au terme de ce bilan d'extension, 43 patientes étaient d'emblée métastatiques soit 17% des cas.

Ainsi, nous avons noté 23 cas avec une seule localisation métastatique, tandis que 20 cas étaient multi-métastatiques.

Le principal site de métastases était le foie (37,6%), suivi de l'os (31,8%), puis les poumons et la plèvre (24,6%) (Figure 14).

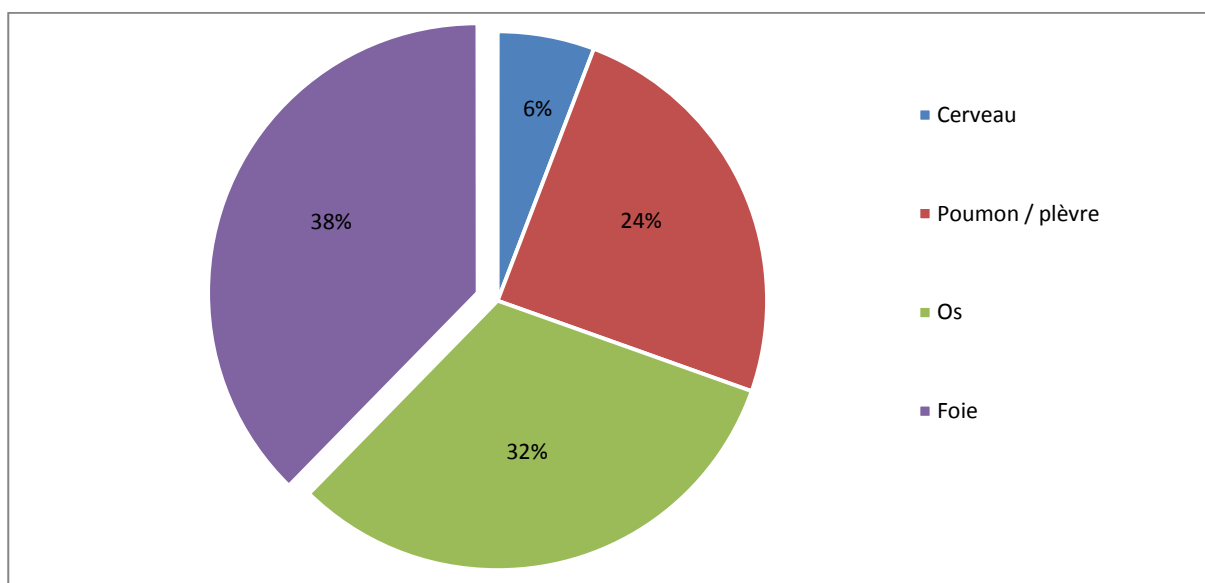


Figure 14 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques

V. Classification TNM

1. Tumeur T

A l'issue de l'examen et du bilan d'extension, la classification clinique cTNM a pu être établie en se basant sur la classification TNM 7^{ème} édition 2010 (Annexe 2).

Ainsi, une prédominance des formes T2 a été observée avec un taux de 45%, suivies des formes T4 avec un taux de 29% (Figure 15).

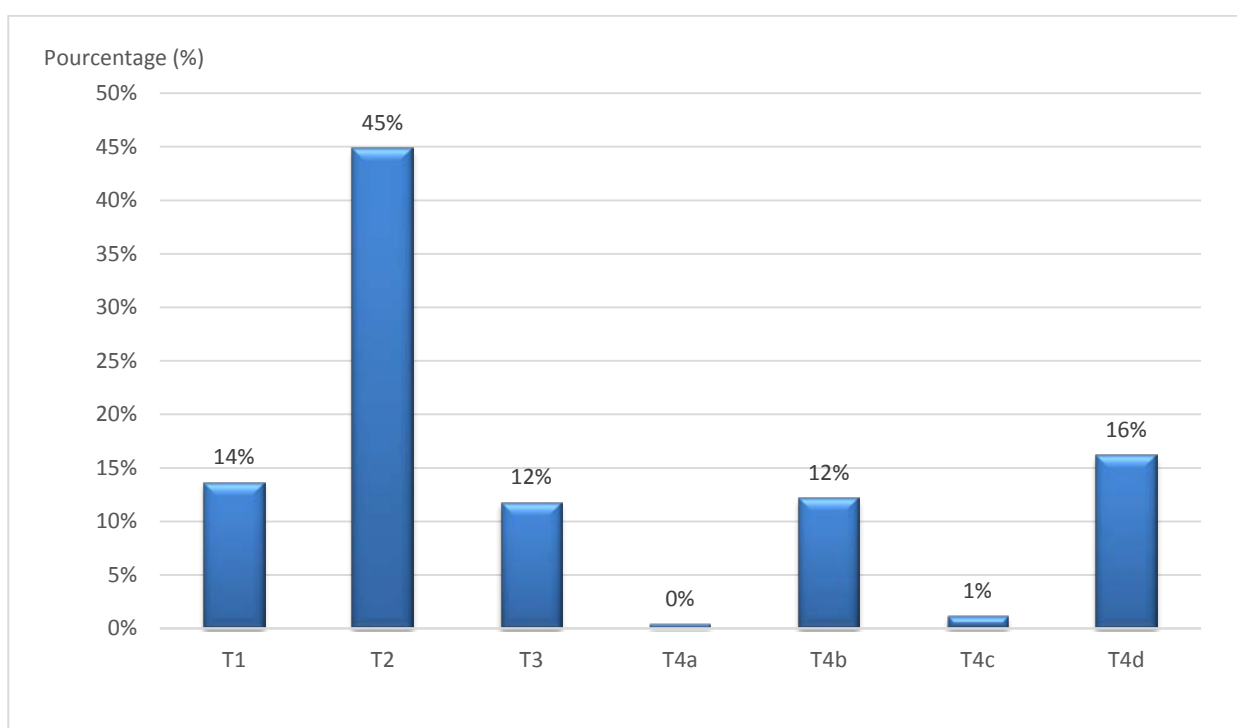


Figure 15 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM

2. Adénopathies N

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 68% suivies des formes N1 à un taux de 21% (Figure 16).

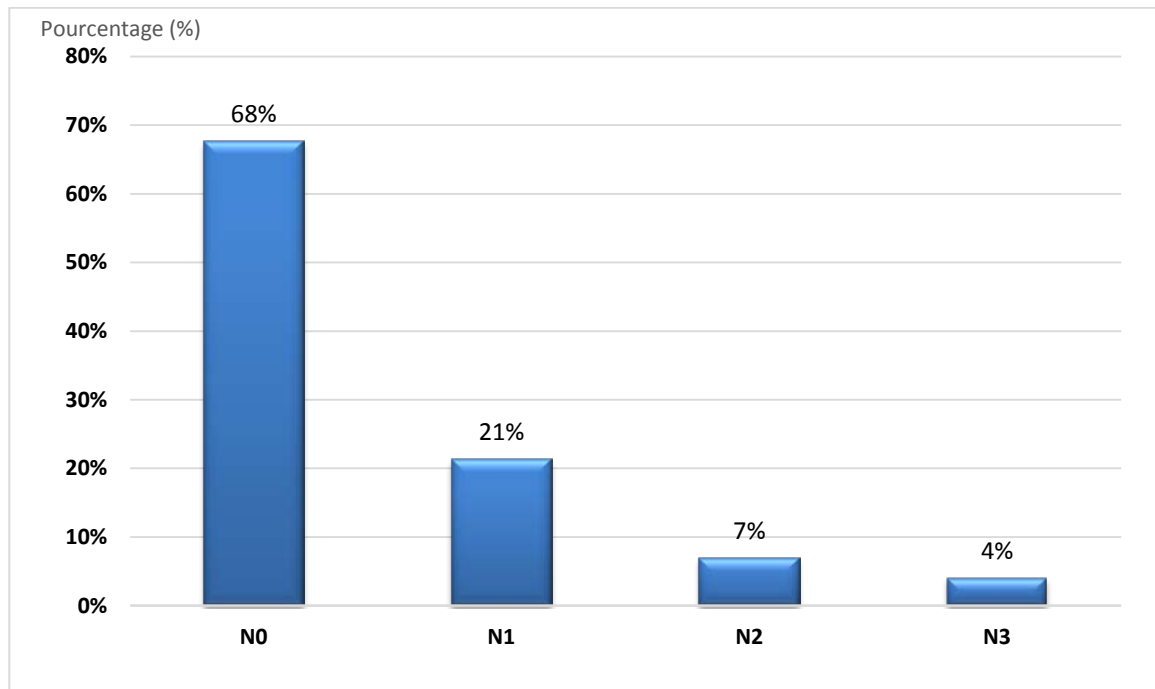


Figure 16 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM

3. Métastases M

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

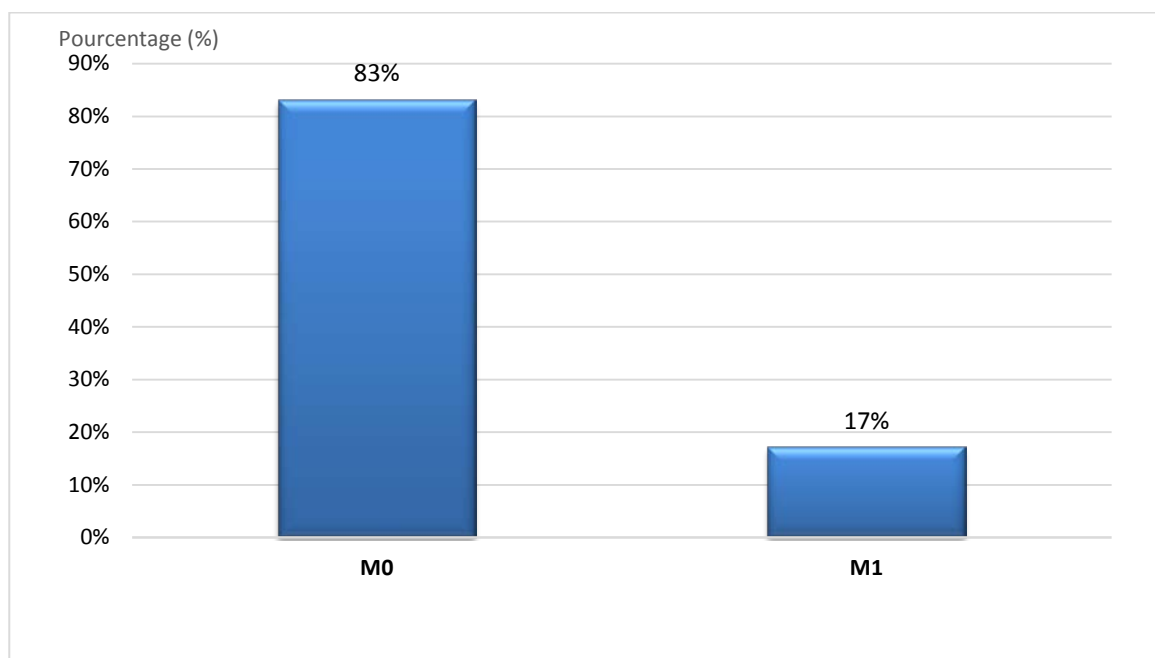


Figure 17 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM

4. Stades

Au terme de cette classification, les patientes ont été réparties selon les différents stades de l'union internationale contre le cancer (UICC) (Annexe 2).

Ainsi, les stades IIA, IIIB et IV ont été les plus fréquents avec des taux respectifs de 35%, 19% et 16% (Figure 18).

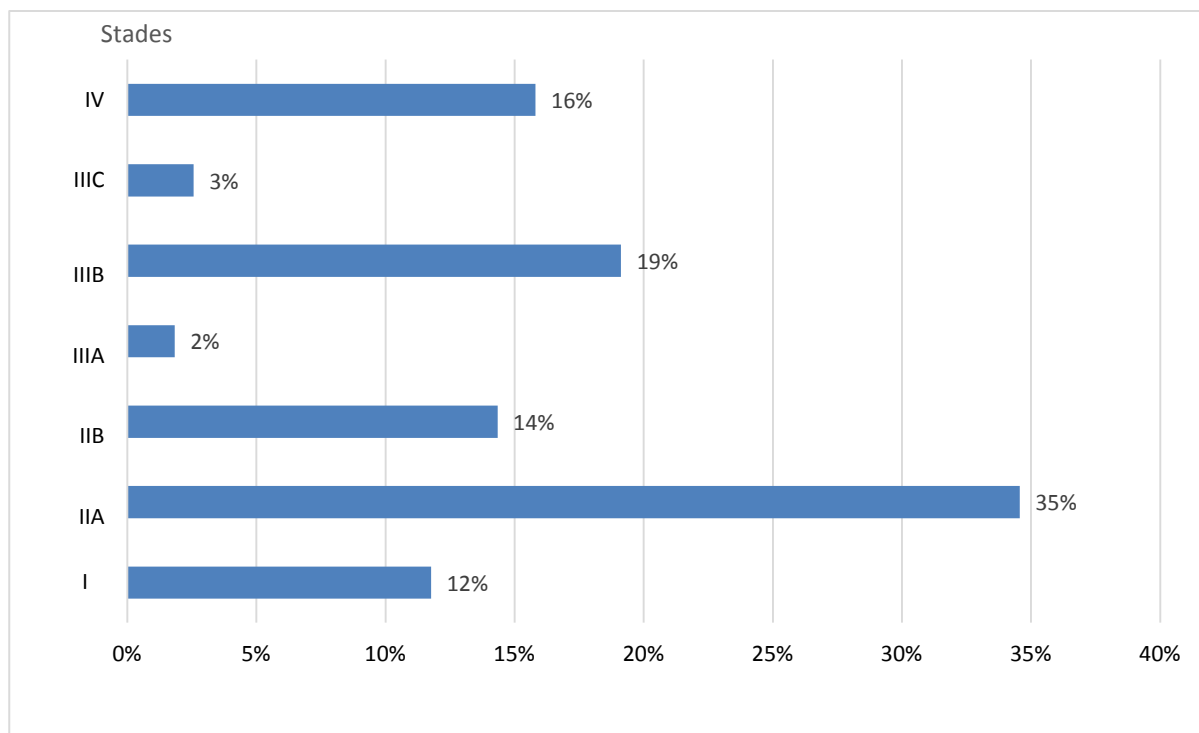


Figure 18 : Répartition des patientes selon les stades de l'UICC

VI. Classification moléculaire

La classification moléculaire a pu être établie chez 226 patientes à partir des données sur les récepteurs hormonaux et le statut HER2. Ainsi, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 50%, alors que le sous type Basal dit «triple négatif» était de 21% (Figure 19).

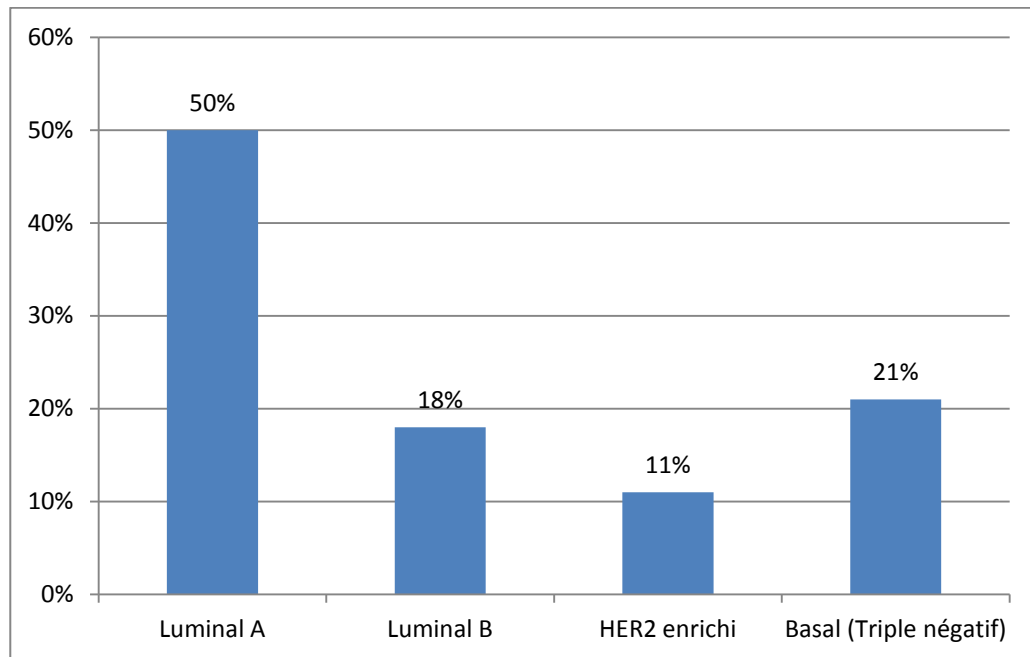


Figure 19 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire

VII. Bilan préthérapeutique

Une écho-cœur a été réalisée chez 212 patientes avant le début de leur traitement notamment la chimiothérapie à base d'anthracyclines ou la thérapie ciblée. Le résultat était normal dans tous les cas avec une bonne fraction d'éjection.

Avant chaque cure de chimiothérapie, chacune des patientes a bénéficié d'un bilan biologique fait d'une numération formule sanguine, fonction rénale et bilan hépatique.

VIII. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement locorégional

1.1. Chirurgie

Dans notre série, 218 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Il s'agissait d'une chirurgie première chez 187 patientes, et d'une chirurgie post chimiothérapie néo-adjuvante chez 31.

En ce qui concerne les 54 patientes restantes, 32 ont été perdues de vue après diagnostic ou après chimiothérapie néo-adjuvante, 4 ont refusé la chirurgie et le reste des patientes étaient métastatiques.

1.1.1. Chirurgie mammaire

Réalisée chez 218 patientes, elle était radicale chez 169 soit 78%, conservatrice chez 46 femmes soit 21% et a consisté en une mastectomie de propreté chez 3 soit 1% (Figure 20).

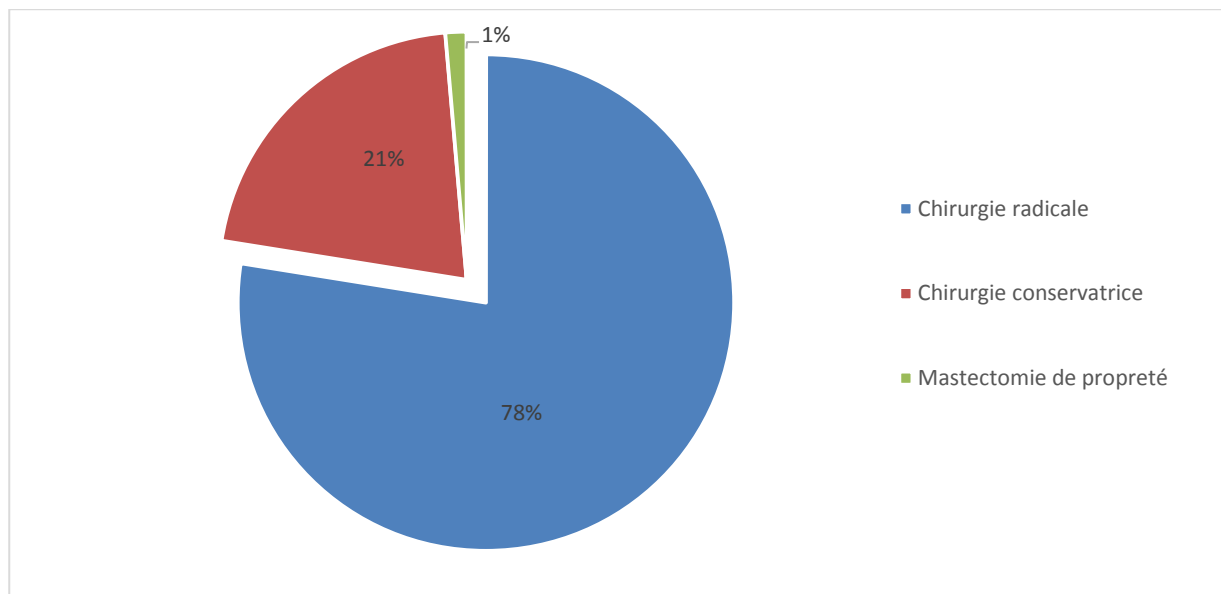


Figure 20 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire

Le traitement conservateur a consisté en une quadrantectomie chez 28 patientes soit 60,8%, et une tumorectomie chez 18 soit 39,2%.

1.1.2. Chirurgie axillaire

Elle a consisté en un curage ganglionnaire chez les 218 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire. La technique du ganglion sentinelle n'a été pratiquée chez aucune des patientes.

1.1.3. Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire a été réalisée chez 5 patientes seulement dont 4 à l'aide d'un lambeau, alors qu'une seule patiente a bénéficié d'une prothèse.

Cette reconstruction était immédiate chez 4 patientes et différée chez 1 seule.

1.1.4. Analyse anatomo-pathologique

a. Type histologique

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) ou carcinome infiltrant de type non spécifique était de loin le plus fréquent avec un taux de 82,3%, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) avec un taux de 13,66%. Les autres types histologiques étaient présents à des taux plus faibles.

b. Grade histopronostique SBR

Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 69%, suivi du grade SBR III à un taux de 27%.

c. Taille tumorale

La taille tumorale moyenne était de 4 cm avec des extrêmes de 0,6 et 30 cm.

d. Multifocalité

La multifocalité a été observée dans 7,2% des cas, alors que le reste des lésions étaient unifocales.

e. Emboles tumoraux

La recherche d'emboles tumoraux a été précisée chez 214 patientes dont 129 étaient positifs soit un taux de 60,2%.

f. Contingent intra-canalair extensif en périphérie

Sa présence a été recherch e chez 213 patientes et a été confirmée chez 84 seulement soit un taux de 39,4%.

g. Marges d'exérèse

207 patientes ont présenté des marges d'exérèse saines soit un taux de 94,9%, tandis que 5,1% avaient des marges envahies.

h. Envahissement ganglionnaire

Chez les 218 patientes ayant subi un curage ganglionnaire, 66% avaient un envahissement ganglionnaire versus 34% qui avaient un curage négatif (Tableau XIII).

Cet envahissement touchait plus de 3 ganglions dans 58% des cas et était associé à une effraction capsulaire dans 45%.

Tableau XIII : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

Envahissement ganglionnaire	Effectif	Pourcentage (%)
Positif	143	66%
Négatif	75	34%
Total	218	100%

i. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs à l'œstrogène et la progestérone étaient tous les deux positifs dans 54,89% des cas, dissociés dans 13,19% et négatifs dans 31,91%.

j. Etude HER2

La détermination du statut HER2 par technique immunohistochimique a été effectuée chez 226 patientes et a permis de mettre en évidence que 29% avaient une surexpression de l'HER2.

k. Index de prolifération Ki 67

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 14 patientes seulement dont 4 avaient un taux $\leq 14\%$ alors que les 10 autres avaient un taux $> 14\%$.

1.1.5. Classification pTNM

A l'issue de l'étude anatomopathologique, la classification pTNM a pu être établie. Ainsi, 188 patientes avaient des tumeurs classées M0, alors que 30 patientes avaient des tumeurs classées Mx vu le bilan d'extension qui n'a pas été fait avant la chirurgie (Tableau XIV, figure 21).

Tableau XIV : Répartition des patientes selon la classification pTNM

	N0	N1	N2	N3	TOTAL
T0	1	0	0	0	1
T1	15	8	4	2	29
T2	46	38	23	14	121
T3	10	7	6	12	35
T4 a	0	1	0	0	1
b	2	3	10	4	19
c	0	0	1	1	2
d	3	0	3	4	10
TOTAL	77	57	47	37	218

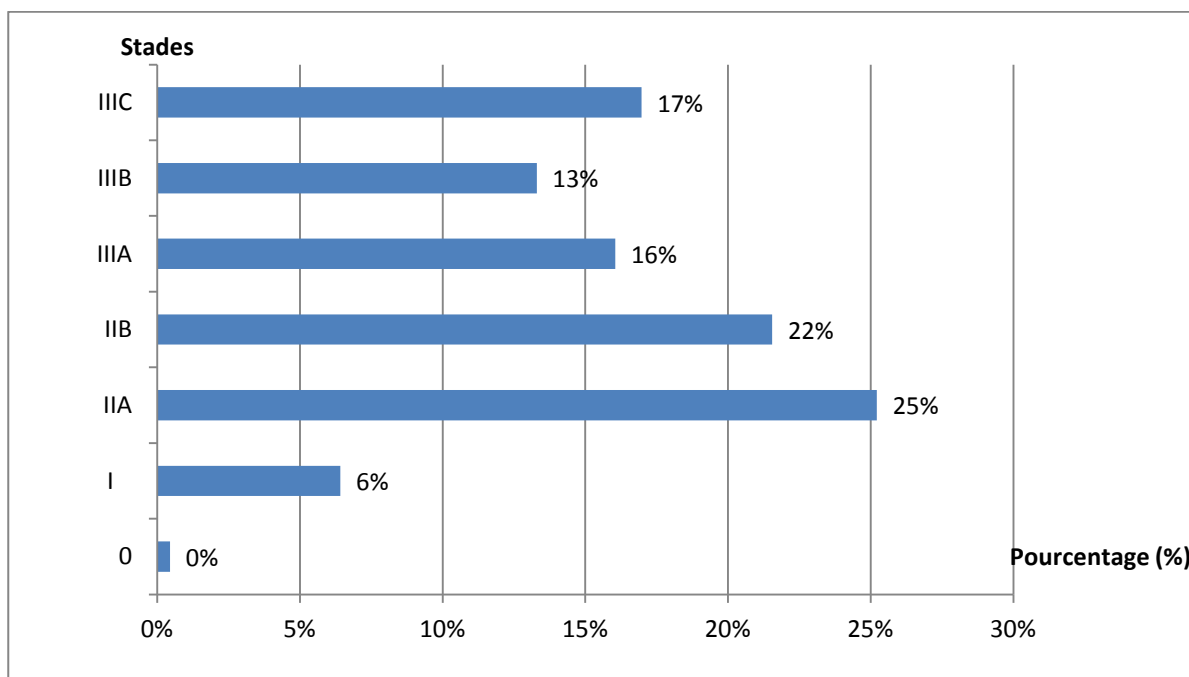


Figure 21 : Répartition des patientes selon les stades

1.2. Radiothérapie

Dans notre série, parmi les 218 patientes ayant subi une chirurgie carcinologique, 149 seulement ont bénéficié d'une radiothérapie externe par accélérateur linéaire. 27 patientes ont été perdues de vue après chirurgie ou chimiothérapie adjuvante, 13 n'avaient pas d'indication à la radiothérapie alors que 29 ont été diagnostiquées métastatiques avant le début de la radiothérapie.

1.2.1. Indications et délais

La radiothérapie a été utilisée à titre curatif chez 147 patientes soit 98,6%, et à titre palliatif chez 2 patientes soit 1,4%. Les délais entre chirurgie et radiothérapie variaient entre 5,5 mois et 10 mois avec une moyenne de 6,5 mois. Les patientes traitées avant 2011 ont reçu leur radiothérapie à Rabat ou à Casablanca.

1.2.2. Schémas

Les volumes cibles ont différé d'un cas à l'autre et étaient représentés par le sein lors d'une chirurgie conservatrice et la paroi thoracique lors d'une chirurgie radicale associés ou non

à une ou plusieurs aires ganglionnaires : l'aire axillaire, le creux sus claviculaire et la chaîne mammaire interne (CMI) (Tableau XV).

Tableau XV : Répartition des patientes selon les volumes irradiés

Volumes irradiés	Effectif	Pourcentage (%)
Paroi + Sus-clav	61	40,94%
Paroi + CMI + Sus-clav	36	24,16%
Paroi + CMI+ Axillo-susclav	5	3,36%
Sein + Sus-clav	10	6,71%
Sein+ CMI + Sus-clav	2	1,34%
Sein + CMI + Axillo-susclav	1	0,67%
Paroi seule	19	12,75%
Sein seul	15	10,07%
Total	149	100%

62 patientes soit 41,6% ont reçu leur radiothérapie selon un schéma de 50 Gray (Gy) sur la paroi ou le sein fractionnés en 25 séances à raison de 2 Gy/séance et 46 Gy sur les aires ganglionnaires à raison de 2Gy/séance sur une durée totale de 5 semaines.

Des schémas hypofractionnés ont été utilisés chez 87 patientes soit 58,4% sur une durée de 3 semaines. Ainsi, 42 patientes ont bénéficié d'un schéma de 33 Gy sur la paroi ou le sein fractionnés en 6 séances à raison de 5,5 Gy/séance et 30 Gy sur les aires ganglionnaires fractionnés en 5 Gy/séance sur 6 séances.

Un autre schéma de 42 Gy a été utilisé chez 24 patientes à raison de 2,8 Gy/séance sur 15 séances. Alors que 21 patientes ont bénéficié d'un schéma de 40,5 Gy fractionnés en 15 séances à raison de 2,67 Gy/séance (Tableau XVI).

Tableau XVI : Répartition des patientes selon les doses d'irradiation

Doses / nombre de séances	Effectif	Pourcentage (%)
50 Gy / 25 séances	62	41,6%
42 Gy / 15 séances	24	16,1%
40,5 Gy / 15 séances	21	14%
33 Gy / 6 séances	42	28,1%
Total	149	100%

Un boost sur le lit tumoral a été administré chez 30 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. Les doses variaient entre 10 et 16 Gy.

Aucune patiente n'a reçu de surdosage en cas de chirurgie radicale.

1.2.3. Complications

Des complications propres à la radiothérapie ont été notées chez 41 patientes soit 27,5% des cas, et ont consisté en une radiodermite grade 1 chez 37 femmes et radiodermite grade 2 chez 4. Il n'a pas été noté de complications tardives.

2. Traitement systémique

2.1. Chimiothérapie

2.1.1. Indications et délais

Sur l'ensemble des patientes, 241 ont bénéficié d'une chimiothérapie tandis que 31 patientes ont été perdues de vue avant de débiter leur traitement.

Ainsi, cette chimiothérapie a été indiquée en adjuvant chez 155 patientes, soit 64% des cas, alors que 15% l'ont reçue en néo-adjuvant et 7% avant et après leur chirurgie.

Elle a été utilisée à titre palliatif chez 15% des patientes (Tableau XVII).

Tableau XVII : Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie

Indications	Effectif	Pourcentage (%)
Adjuvante	155	64%
Néo-adjuvante (6 cures)	35	15%
Néo-adjuvante (3 cures) + Adjuvante (3 cures)	16	7%
Palliative	35	15%
Total	241	100%

Les délais entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante variaient entre 20 et 98 jours avec une moyenne de 25,5 jours.

2.1.2. Protocoles et nombre de cures

Les patientes ont bénéficié de différents protocoles de chimiothérapie à base d'anthracyclines, de taxanes ou des deux. Le nombre de cures variaient entre 2 et 8 en cas de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, et ont pu atteindre 25 cures dans des cas de chimiothérapie palliative (Tableau XVIII, figure 22).

Tableau XVIII : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie

Protocoles	Effectif	Pourcentage (%)
FAC60 (5Fluorouracile, Adriamycine, Cyclophosphamide)	84	35%
FEC100 (5Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide)	32	13%
AC60 (Adriamycine, Cyclophosphamide)	6	2%
TE (Taxotère, Epirubicine)	6	2%
AT (Adriamycine, Taxotère)	3	1%
CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5Fluorouracile)	2	1%
DOCETAXEL	6	2%
PACLITAXEL	2	1%
FAC60+DOCETAXEL	11	5%
FEC100+DOCETAXEL	56	23%
AC60+DOCETAXEL	24	10%
FAC60+PACLITAXEL	5	2%
FEC100+PACLITAXEL	3	1%
Total	241	100%

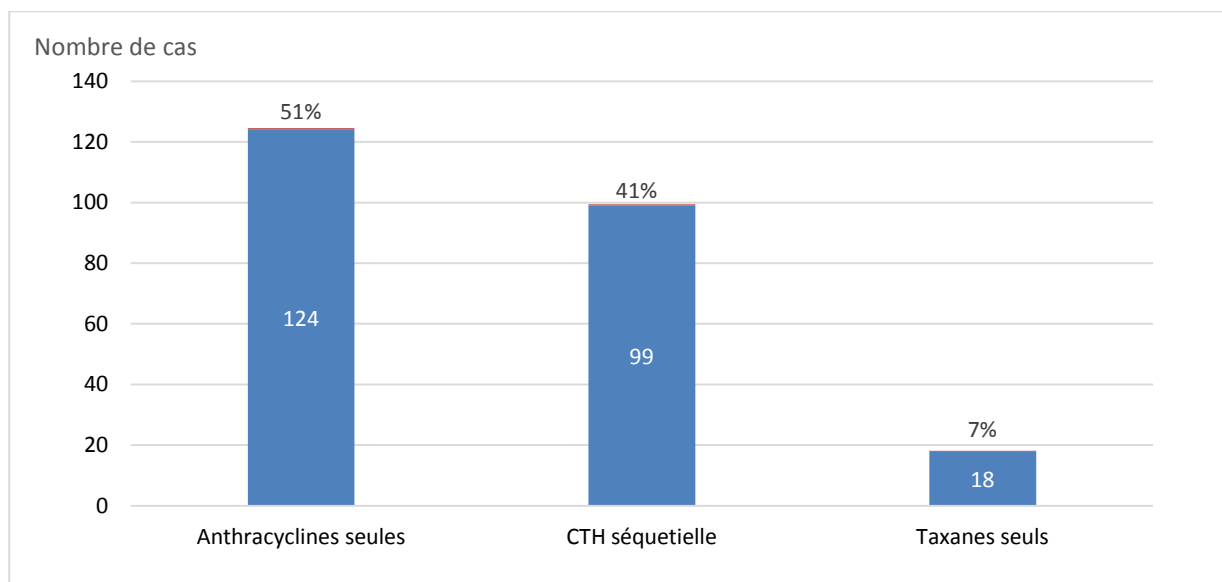


Figure 22 : Répartition des patientes selon les types de chimiothérapie

2.1.3. Classification de Chevallier

La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante a été évaluée d'une part cliniquement et d'autre part par l'analyse macro et microscopique de la pièce opératoire.

Dans notre série l'évaluation histologique a été effectuée via la classification de Chevallier (Annexe 3).

Cette classification histologique s'est faite pour 29 patientes soit 56% des patientes ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante et 1 seule parmi elles a eu une réponse histologique complète (Tableau XIX).

Tableau XIX : Répartition des patientes selon la classification de Chevallier

Grade de chevalier	Effectif	Pourcentage (%)
1	1	3%
2	1	3%
3	20	69%
4	7	24%
Total	29	100%

2.1.4. Toxicité

L'évaluation de la toxicité des produits de chimiothérapie a révélé 83 cas de toxicité soit 34,4% de l'ensemble des patientes ayant reçu une chimiothérapie.

La toxicité hématologique était de loin la plus fréquente avec un taux de 83% (Tableau XX).

Tableau XX : Répartition des patientes selon les types de toxicité de la chimiothérapie

Types de toxicité	Effectif	Pourcentage (%)
Hématologique	69	83%
Cutanéo-muqueuse	6	7%
Digestive	4	5%
Neurologique	4	5%
Cardiaque	0	0%
Total	83	100%

2.2. Hormonothérapie

Une hormonothérapie a été prescrite chez 125 patientes soit 78% des cas avec une expression des récepteurs hormonaux.

Elle a été utilisée dans un but curatif chez 110 patientes et palliatif chez les 15 restantes et a consisté à administrer des anti-œstrogènes type tamoxifène chez 124 patientes et des inhibiteurs de l'aromatase chez une seule femme ménopausée.

La durée moyenne de prise était de 15,4 mois avec des extrêmes de 1 mois et 5 ans.

2.3. Thérapie ciblée : Trastuzumab

Parmi les 65 patientes ayant eu une surexpression du HER2, 48 ont bénéficié d'un traitement à base de trastuzumab soit 73,8%.

L'indication de cette thérapie était curative chez 35 femmes soit 72,9% et palliative chez 13 soit 27,1%. Elle était associée à une radiothérapie dans 52% des cas.

Le nombre de cures a été de 18 chez 81% des patientes. La durée variait entre 2 et 19 mois avec une moyenne de 12,68 mois.

3. Synthèse de la prise en charge thérapeutique

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été suivis selon les indications. Le tableau suivant résume les principaux traitements indiqués à titre curatif et palliatif (Tableau XXI).

Tableau XXI : Répartition des patientes selon les schémas thérapeutiques

			Effectif	Pourcentage (%)
Traitement curatif	Chirurgie	Radicale	169	78%
		Conservatrice	46	21%
	Chimiothérapie	Néo-adjuvante	51	22%
		Adjuvante	155	64%
	Radiothérapie		147	67%
	Hormonothérapie		110	69%
	Trastuzumab		35	54%
Traitement palliatif	Mastectomie de propreté		3	1%
	Chimiothérapie		35	15%
	Radiothérapie		25	31%
	Hormonothérapie		15	9%
	Trastuzumab		13	20%

IX. Evolution

1. Suivi et surveillance

Dans notre série, les patientes ont été suivies jusqu'au mois d'Avril 2015. La médiane du suivi était de 8,1 mois avec des extrêmes de 1 mois et 7ans 3mois.

Pendant cette période, la surveillance était assurée tous les 3 à 6 mois durant les 3 premières années qui ont fait suite à la fin du traitement, puis tous les 6 mois durant les 2 années suivantes et 1 fois/an durant toute la vie de la patiente au moyen d'une mammographie, radiographie thoracique et échographie abdominale.

2. Rechutes

Lors du suivi, 80 patientes soit 41,4% ont eu une rechute de leur maladie sous forme d'une récurrence locorégionale, dissémination métastatique ou les deux à la fois. Le délai moyen de rechute était de 9,5 mois.

2.1. Rechute locorégionale (RLR)

Elle a été observée chez 21 patientes soit 10,8% sous plusieurs formes (Tableau XXII).

Tableau XXII : Répartition des patientes selon les formes de RLR

Formes de RLR	Effectif	Pourcentage (%)
Nodules sur la cicatrice de ptey	9	42,8%
Nodules mammaires (traitement conservateur)	8	38%
Ulcération de la paroi thoracique	1	4,7%
ADP axillaire	2	9,5%
ADP sus-clav	1	4,7%
Total	21	100%

2.2. Rechute métastatique

70 cas de rechutes métastatiques ont été enregistrés soit 36,2% des cas. A noter que chez 11 patientes, la rechute métastatique était associée à une RLR (Tableau XXIII).

Le site métastatique le plus fréquent était le foie (29%) (Figure 23).

Tableau XXIII : Répartition des patientes selon les types de rechute

Types de rechute	Effectif	Pourcentage (%)
RLR	10	12,5%
Métastase	59	73,7%
RLR + Métastase	11	13,7%
Total	80	100%

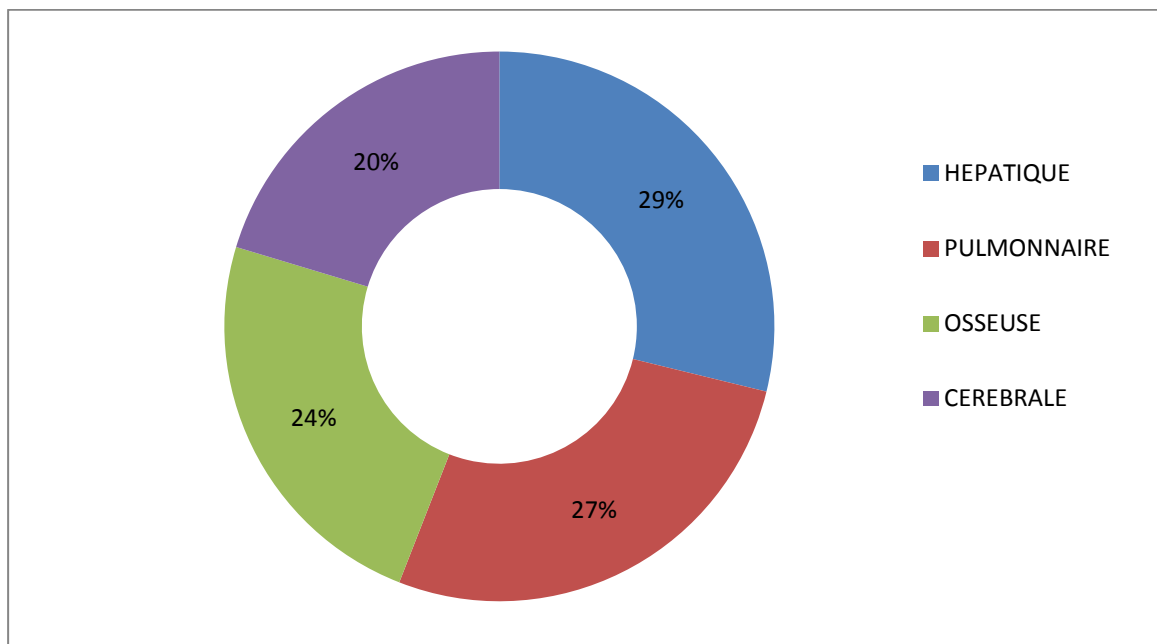


Figure 23 : Répartition des patientes selon les sites métastatiques des rechutes

2.3. Prise en charge

La prise en charge des rechutes a différé d'un cas à l'autre et a consisté en un ou plusieurs traitements associés.

La chirurgie a été pratiquée chez 11 patientes : Mastectomie chez 6, biopsie-exérèse chez 4 et 1 curage axillaire.

43 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne essentiellement à base de taxanes.

La radiothérapie palliative a été indiquée chez 23 patientes dont 3 à visée antalgique et décompressive devant des métastases osseuses et 20 devant des métastases cérébrales.

L'hormonothérapie palliative n'a été prescrite que chez 2 patientes, alors que le trastuzumab et les biphosphonates ont été utilisés chez 4 patientes seulement faute de disponibilité et de moyens.

Le tableau suivant réunit l'ensemble des données relatives aux rechutes locorégionales et métastatiques en fonction des facteurs pronostiques et thérapeutiques (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Répartition des rechutes locorégionales et métastatiques des patientes en fonction des facteurs pronostiques et thérapeutiques

Facteurs		Rechutes locorégionales (%) (n=21)	Rechutes métastatiques (%) (n=70)
Taille tumorale	T ≤ 2cm	0%	7,2%
	2 < T ≤ 5cm	66,6%	48,6%
	T > 5cm	33,4%	44,2%
Signes inflammatoires	Oui	42,8%	40%
	Non	57,2%	60%
Grade SBR	SBR I	4,8%	3%
	SBR II	52,4%	46%
	SBR III	42,8%	51%
Envahissement ganglionnaire	N0	19,0%	10%
	N+	81,0%	90%
Emboles tumoraux	Oui	71,4%	47%
	Non	28,6%	53%
Récepteurs hormonaux	+	47,6%	61%
	-	52,4%	39%
Surexpression HER2	Oui	23,8%	34%
	Non	76,2%	66%
Sous types moléculaires	Triple Négatif	42,9%	21%
	Luminal A	12%	24%
	Luminal B	18,1%	26%
	HER 2 enrichi	27%	29%
Chirurgie	Radicale	66,7%	66%
	Conservatrice	33,3%	34%
Chimiothérapie adjuvante	Oui	76,2%	76%
	Non	23,8%	24%
Radiothérapie	Oui	21,9%	53%
	Non	38,1%	47%
Hormonothérapie	Oui	28,6%	46%
	Non	71,4%	54%
Thérapie ciblée	Oui	19%	24%
	Non	81%	76%

3. Survie

Afin de mieux apprécier les résultats thérapeutiques et leur relation avec la survie sans rechute et la survie globale, nous avons essayé de contacter l'ensemble des patientes ayant disparu au cours ou directement après la fin du traitement, 75 d'entre elles restaient injoignables.

Ainsi, 45,5% des patientes étaient en vie, tandis que 26,8% étaient décédées (Tableau XXV).

La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier et a permis de déduire que la survie globale à 3 ans était de 70% et la survie sans rechute à 62%.

Tableau XXV : Répartition des patientes selon la survie

Survie des patientes	Effectif	Pourcentage (%)
En vie	124	45,5%
Décédées	73	26,8%
Perdus de vue	75	27,5%
Total	272	100%

3.1. Survie globale (SG)

Le délai de survie globale a été calculé entre la date du diagnostic du cancer du sein et la date de la survenue du décès ou de la dernière consultation.

Le taux de SG à 3 ans était de 70% (Figure 24).

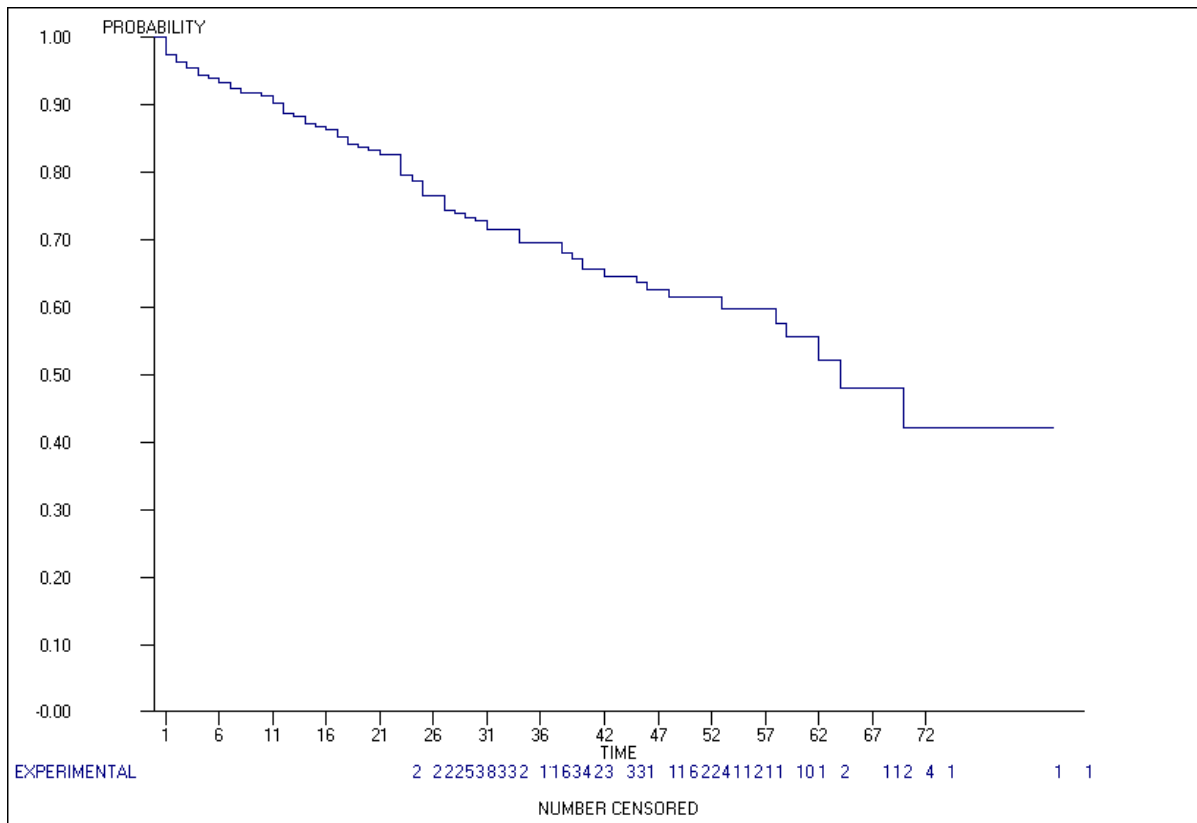


Figure 24 : Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier

3.2. Survie sans rechute (SSR)

Le délai de survie sans rechute a été calculé à partir de la date du 1er geste thérapeutique (chirurgie ou chimiothérapie néo-adjuvante) et jusqu'à la date de la survenue de l'événement (la rechute) ou la date de la dernière consultation.

Le taux de SSR à 3 ans était de 62% (Figure 25).



DISCUSSION

I. Caractéristiques épidémiologiques

1. Fréquence

1.1. Cancer du sein

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

Au Maroc, le cancer du sein est le premier cancer chez la femme (Figure 26). Selon des statistiques du registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) pour les années 2005, 2006 et 2007, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 36,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an [2].

Cette incidence grimpe à 43,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an selon le registre de Rabat pour les années 2006, 2007 et 2008 [3].

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements (Tableau XXVI).

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

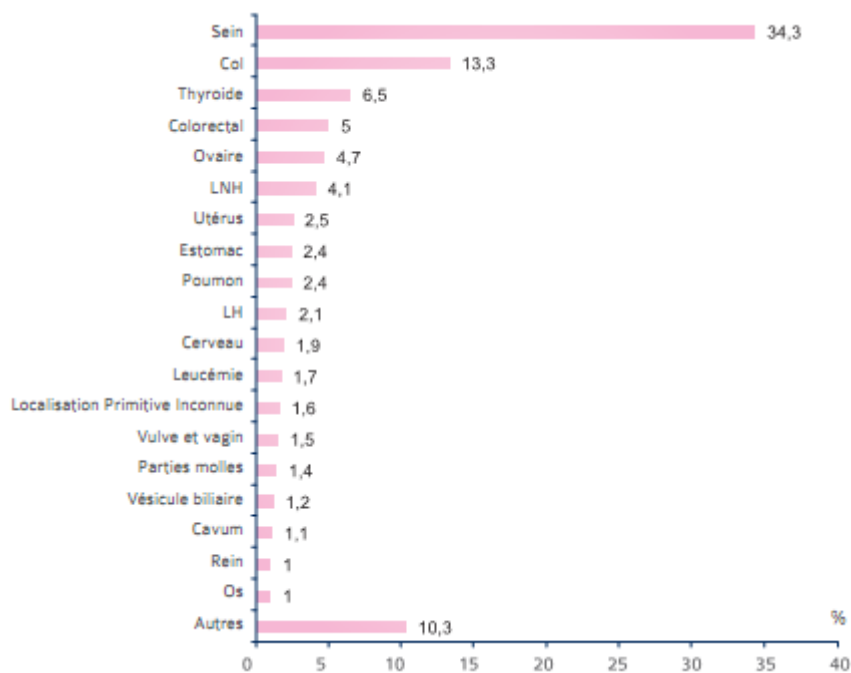


Figure 26 : Principales localisations des cancers chez la femme au Maroc selon le registre du Grand Casablanca [2]

Tableau XXVI : Comparaison de l'incidence du cancer du sein entre différents pays [2]

	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
USA 2004 - 2008	1,2	124
FRANCE 2005	0,8	101,5
CANADA 2003 - 2004	1,0	95,5
JORDANIE 2008	-	50,4
ALGERIE 1996 - 2004	0,5	36,9
TUNISIE 1999 - 2003	0,6	29,6
MAROC 2005 - 2007	0,8	36,4

1.2. Cancer du sein chez la femme jeune

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune varie selon les auteurs. En France, elle est estimée à 10% selon Molinié [4], 6,6% aux États-Unis (USA) selon Anders [5] et seulement 1,3% en Finlande selon Liukkonen [6].

En Amérique latine, cette fréquence atteint 20% selon Villarreal-Garza [7]. En Asie, Winnie Yeo rapporte une fréquence de 8,9% en Chine [8], tandis qu'elle est de 31,5% en Inde d'après Thangjam [9].

Au Maghreb, cette fréquence est de 11% selon Bouzid en Tunisie [10], et de 12% selon Guendouz en Algérie [11].

Au Maroc, d'après une étude faite au CHU de Casablanca, Boufettal estime cette fréquence à 25,4% [12].

Dans notre série, la fréquence du cancer du sein était de 24,42% chez les patientes âgées de 40 ans et moins et 10% chez les moins de 35 ans, dépassant ainsi la fréquence des séries occidentales et concordant avec les séries maghrébines (Tableau XXVII).

Cette différence de fréquence pourrait être expliquée par la différence des pyramides des âges entre les populations. En effet, plus de la moitié de la pyramide des âges au Maroc est représentée par des jeunes de moins de 40 ans [2]. Tout en y ajoutant l'exposition hormonale, le contexte nutritionnel, l'activité physique, les habitudes toxiques et d'autres facteurs régulièrement cités pour expliquer ces différences.

Tableau XXVII : Fréquence du cancer du sein chez la femme jeune dans les séries

Séries	Age	Fréquence
Molinié, France [4]	≤ 40 ans	10%
Anders, États-Unis [5]	≤ 40 ans	6,6%
Liukkonen, Finlande [6]	≤ 35 ans	1,3%
Winnie Yeo, Chine [8]	≤ 40 ans	8,9%
Thangjam, Inde [9]	≤ 40 ans	31,5%
Bouزيد, Tunisie [10]	≤ 35 ans	11%
Guendouz, Algérie [11]	≤ 35 ans	12%
Boufettal, Maroc [12]	≤ 35 ans	25,4%
Notre série	≤ 35 ans	10%
	≤ 40 ans	24,42%

2. Facteurs de risque

2.1. Age

La définition du jeune âge chez les femmes atteintes de cancer du sein n'est pas univoque. Différentes études ont défini une femme « jeune » comme correspondant à une femme de moins de 30, 35, 40, 45 ans ou simplement non ménopausée [13, 14, 15, 16, 7, 12].

Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge de 40 ans. Ainsi, a été considérée comme jeune, toute patiente n'ayant pas dépassé cet âge au moment du diagnostic.

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente [17, 18].

La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans [8, 10, 11, 12], ce qui concorde avec notre série dont la moyenne était de 35,61 ans.

2.2. Sexe

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

De diagnostic souvent tardif, le cancer du sein chez l'homme a un pic de survenue à 67 ans, sa prise en charge est comparable à celle d'une femme ménopausée et son pronostic est identique à celui de la femme à âge et stade égal [19, 20, 21].

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, 22].

Dans notre série, l'étude n'a inclus que les femmes.

2.3. Facteurs hormonaux endogènes

2.3.1. Ménarche et ménopause

L'âge des premières règles et de la ménopause est un élément important dans la mesure où la survenue des règles avant 12 ans et/ou une ménopause tardive après 55 ans augmentent le risque du cancer du sein. Ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux œstrogènes [23].

Une méta-analyse compilant 117 études épidémiologiques portant sur 118 964 femmes ayant présenté un cancer du sein et 306 091 femmes témoins, met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur 1.050 pour chaque année de puberté plus précoce, et indépendamment par un facteur 1.029 pour chaque année de ménopause plus tardive [24].

Dans notre série, la ménarche précoce n'a été retrouvée que chez 11% des patientes, tandis que 6 patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic.

2.3.2. Age de la 1ère grossesse et parité

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

Ainsi, une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (avant 20 ans) [23]. La méta-analyse d'Ewertz et al [25] va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'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 35 ans.

Par ailleurs, la plupart des études montrent un effet protecteur d'une parité élevée [23]. Cependant, lorsque l'effet de la parité a été étudié en fonction de l'âge au diagnostic ou du statut ménopausal, les résultats étaient discordants. Certains auteurs ne retrouvent d'effet protecteur que pour les patientes âgées ou post ménopausées [26], d'autres seulement pour les patientes jeunes ou préménopausées [25].

Dans notre série, l'âge de la première grossesse était de 22,6 ans avec une prédominance de la pauciparité et la nulliparité avec des taux respectifs de 31,6% et 29%. Ce qui rejoint approximativement d'autres séries s'intéressant aux femmes jeunes (Figure 27).

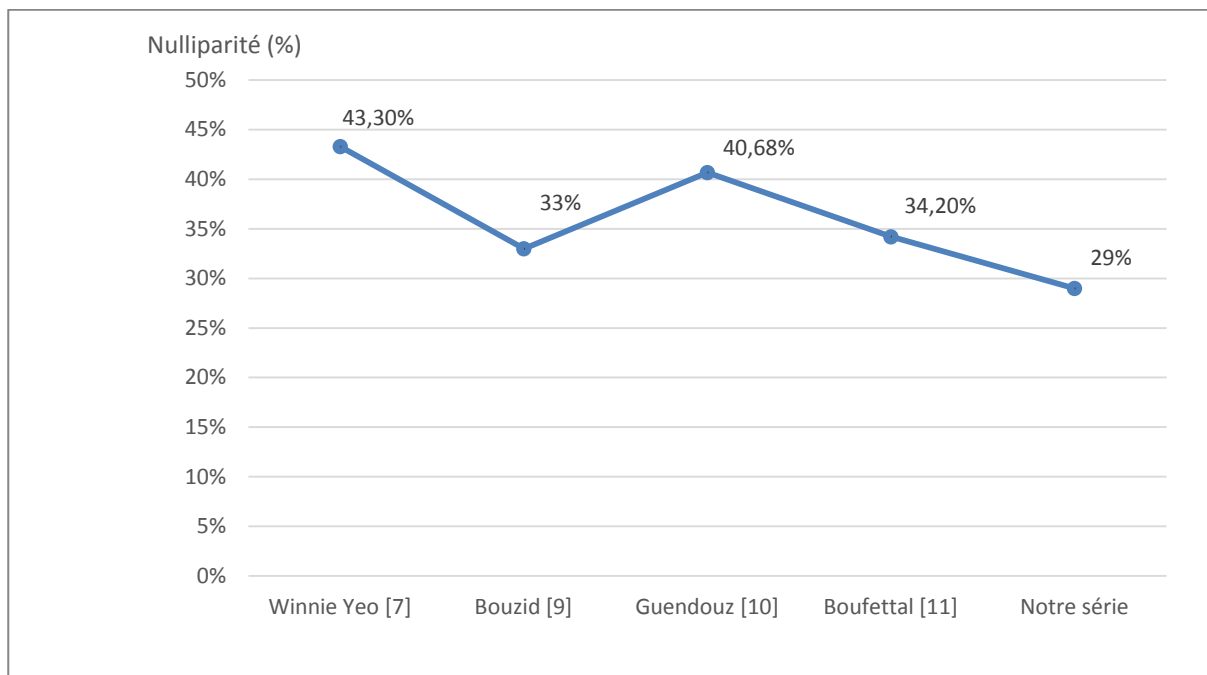


Figure 27 : Nulliparité Chez la femme jeune dans les séries

2.3.3. Allaitement

Une méta-analyse de 2002 regroupant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50 302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96 973 femmes témoins, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quel que soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, et l'âge de la première grossesse.

Ainsi, le risque relatif de cancer du sein diminue de 4.3% tous les 12 mois d'allaitement [27].

Paradoxalement, le Journal de la santé des femmes a rapporté en 2008 plus de 30 avis sur des études cas-témoins et une étude de cohorte suivies entre 1999 et 2007 et montrant qu'il n'y a pas encore de consensus sur l'effet protecteur de l'allaitement maternel et les mécanismes responsables [28].

Ceci concorde avec notre série, où l'allaitement maternel a été pratiqué chez 85,7% des femmes atteintes de cancer du sein.

2.4. Facteurs hormonaux exogènes

2.4.1. Contraceptifs oraux

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

Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1,0 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et 0,9 pour celles qui les ont déjà pris. Le risque relatif n'augmente pas systématiquement avec des périodes d'utilisation plus longues ou avec des doses plus élevés d'œstrogènes [29].

Une autre étude plus récente chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'oestro-progestatifs (la pilule triphasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde [30].

Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou 2), ayant pris des pilules fortement dosées en œstrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein [31].

Dans notre série, 57,6% des patientes ont utilisés des contraceptifs oraux et ce pour une durée moyenne de 8 ans.

2.4.2. Traitement hormonal de la ménopause (THM)

Le THM peut augmenter le risque de cancer du sein dans certaines circonstances : produit utilisé (œstradiol et progestatif de synthèse) et prise > 7 ans [32].

La grande étude française E3N [33] montre que l'association œstradiol et progestérone naturelle n'entraîne pas d'augmentation du risque de cancer du sein. Néanmoins, dans cette dernière étude, il semble que les risques de cancer du sein apparaissent plus importants durant les trois premières années de THM, validant l'hypothèse d'une réactivation de cellules

quiescentes chez des femmes ayant des lésions néoplasiques mammaires infracliniques au moment de l'initiation du THM [34].

Dans notre série, aucune des 6 patientes ménopausées n'était sous THM.

2.4.3. Traitements d'infertilité

D'après une étude réalisée en Australie sur une période de 16 ans et incluant 21 025 patientes jeunes âgées entre 20 et 44 ans dont 7381 femmes traitées par fécondation in vitro (FIV) et 13 644 traitées pour infertilité, les auteurs ne trouvent pas d'augmentation de risque de survenue de cancer du sein dans la fourchette d'âge 30-40 ans.

Cependant, ce risque est notablement élevé chez les femmes traitées par FIV à 24 ans et moins, par rapport au groupe contrôle de la population générale et au groupe de femmes traitées pour infertilité hors FIV (HR 1,59 - 95% CI - 1,05 - 2,42) [35].

Dans notre série, aucune patiente n'a jamais subi un traitement d'infertilité.

2.5. Facteurs personnels, familiaux et génétiques

2.5.1. Facteurs personnels

Selon plusieurs auteurs, les antécédents personnels de mastopathies bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein. Ce sont essentiellement les lésions qui s'accompagnent d'une hyperplasie et ce d'autant plus qu'elle serait atypique, qui nécessitent une grande attention, car ils s'accompagnent d'une augmentation importante du risque du cancer du sein, de 2.6 à 13 selon les études [36, 37].

Lorsqu'une hyperplasie atypique est mise en évidence sur une biopsie, une exérèse est recommandée. Une surveillance régulière à long terme est également conseillée [38, 39].

Dans notre série, des antécédents de mastopathie fibrokystique ont été retrouvés chez 0,7% des patientes seulement.

2.5.2. Facteurs familiaux

Les femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale dans 20 à 30% des cas [40].

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

Dans notre série, 8% des cas présentaient une histoire familiale de cancer du sein, taux inférieur à ceux de la littérature (Tableau XXVIII).

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

Séries	Histoire familiale de cancer du sein (%)
Liukkonen, Finlande [6]	43%
Winnie Yeo, Chine [8]	17,7%
Bouzid, Tunisie [10]	15,3%
Guendouz, Algérie [11]	11,4%
Boufettal, Maroc [12]	20,6%
Notre série	8%

2.5.3. Facteurs génétiques

Le développement des connaissances en génétique a permis de caractériser, en 1994 et 1995, deux gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, les gènes BRCA1 et BRCA2, dont les mutations délétères confèrent un risque tumoral très élevé [41].

Ainsi, environ 5 à 10 % des cas de cancer du sein pourrait être héréditaire et jusqu'à 30% sont dus aux mutations des gènes BRCA1 / 2[42].

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

Le risque de développer un cancer du sein, dénommé pénétrance, est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 contre 10% dans la population générale [43]. Avant 45 ans, ce risque serait moindre pour BRCA2 autour de 7% contre 25% pour BRCA1.

Par ailleurs, de nouveaux gènes sont apparus comme des gènes de susceptibilité au cancer du sein, tels que TP53 et PTEN, ainsi que d'autres gènes sujets de mutations plus fréquentes comme CHEK2, ATM et PALB2 [42].

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

Tableau XXIX : Scores et indications des consultations d'oncogénétique [44]

Situation	Poids
Mutation constitutionnelle délétère de BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

En additionnant les poids respectifs dans la même branche parentale, on obtient les scores suivants :

- 5 et plus : excellente indication
- 3 et 4 : indication possible
- 2 et moins : utilité médicale faible

Dans notre série, la recherche de mutation du gène BRCA 1 et BRCA 2 n'a été réalisée chez aucune patiente.

2.6. Facteurs environnementaux et mode de vie

2.6.1. Radiations

Le lien entre rayonnements ionisants et cancer du sein chez la femme est clairement établi. Le temps de latence observé pour l'apparition du risque varie entre 5 ans et 10 à 13 ans [45].

Ce risque est augmenté chez les femmes qui ont été exposées à de fortes doses de radiations ionisantes au niveau du thorax (>100–200cGy) et le rôle néfaste des radiations semble surtout important quand l'irradiation a eu lieu dans l'enfance ou l'adolescence [46].

Par contre, l'exposition aux radiations après l'âge de 30 ans ne semble pas avoir d'effet cancérogène significatif au niveau mammaire.

Dans notre série, aucun cas d'irradiation n'a été noté.

2.6.2. Obésité

Le surpoids et l'obésité diminuent le risque avant la ménopause, mais l'augmentent au-delà. Les femmes ménopausées ayant un IMC > 30 ont un sur-risque de 31 %. A partir de 18 ans, une prise de poids supérieure à 10 kg augmente le risque de cancer du sein après la ménopause de 18 %, et une prise de poids de plus de 25 kg de 45 % [23, 47].

Néanmoins, d'autres auteurs ne retrouvent pas de liaison obésité–cancer du sein, comme l'étude suisse qui suggère que le risque ne concerne pas les régions ne souffrant pas d'épidémie d'obésité [48].

Ceci pourrait être expliqué par l'existence d'interactions réciproques entre cellules mammaires et adipeuses, se traduisant par des modifications du comportement des différents types cellulaires présents dans le microenvironnement et pouvant jouer un rôle clé dans la progression de la cancérogenèse mammaire [49].

Dans notre série, le surpoids et l'obésité ont été notés chez 57% des patientes.

2.6.3. *Activité physique*

La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein. Une activité physique régulière diminue ce risque de 20 à 30 %. Il est recommandé, en particulier après la ménopause, 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 [23, 50].

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 et améliorer la survie [51, 52].

Dans notre série, l'activité physique n'a pas pu être évaluée.

2.6.4. *Alcool et tabac*

Les données de 53 études épidémiologiques ont été réanalysées. Ce travail a permis de montrer que la consommation d'alcool augmentait le risque du cancer et que ce risque était fonction de la quantité d'alcool consommée [53, 54]. Par rapport aux femmes abstinences, le risque relatif du cancer du sein était de 1,32 (1,19-1,45) pour une consommation moyenne de 35-40g d'alcool par jour et 1,46 (1,33-1,61) pour une consommation supérieure à 45g d'alcool par jour.

Pour ce qui est du tabac, certains auteurs ont trouvé que les fumeuses présentaient un risque réduit, d'autres aucun risque voire même un effet protecteur [53, 55].

Cette protection serait due à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac [56].

Dans notre série, les habitudes toxiques n'ont été retrouvées chez aucune patiente.

2.7. Facteurs nutritionnels et médicamenteux

2.7.1. Nutrition

Malgré l'absence de confirmation de lien direct, il ressort de quelques études prospectives que la consommation de graisses saturées et animales surtout celles contenues dans la viande rouge en préménopause augmenterait le risque de cancer du sein [57].

Par ailleurs, l'apport d'antioxydants contenus en grande quantité dans les produits végétaux, pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein en pré-ménopause, ainsi qu'en postménopause chez les femmes pratiquant peu d'activité physique [58].

2.7.2. Antibiotiques

Une étude menée à l'université de Washington durant 17 ans auprès de 10.000 femmes (2000 patientes atteintes d'un cancer du sein et 8 000 femmes témoins), a établi un lien statistique entre la consommation chronique d'antibiotiques et l'augmentation du risque du cancer de sein chez la femme [59].

Les auteurs ont montré que les femmes ayant pris des antibiotiques durant plus de 500 jours sur une période moyenne de 17 ans ont deux fois plus de risque de développer un cancer du sein par rapport à celles n'ayant pas pris d'antibiotiques, et ce quelle que soit la famille d'antibiotiques utilisés.

2.7.3. Vitamine D

Plusieurs études se sont penchées sur les effets de la vitamine D et ont trouvé que l'exposition solaire, les apports alimentaires et la supplémentation en vitamine D à raison d'une dose supérieure à 400 UI/jour, sont associés à une diminution du risque du cancer du sein [60, 61].

Paradoxalement, une carence en vitamine D semble être associée à plusieurs paramètres cliniques du cancer du sein, que ce soit l'incidence, la biologie de la tumeur, la présentation clinique, le pronostic ou la tolérance des traitements anticancéreux [62].

Ainsi, des recommandations concernant une supplémentation en vitamine D pourraient être établies, mais nécessitent d'être étoffées par des recherches complémentaires.

Dans notre série, l'alimentation et les prises médicamenteuses n'ont pas été précisées sur les dossiers.

II. Caractéristiques cliniques

1. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques constatés par la patiente et la date de la première consultation diffère d'un cas à l'autre et d'un pays à l'autre. En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires, sans toutefois épargner les pays développés où le retard serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer ainsi qu'une fréquence élevée des autres affections bénignes du sein [63].

Dans notre série, le délai moyen de consultation était de 8,16 mois avec un taux de 44% des patientes ayant consulté dans un délai ≤ 3 mois.

2. Circonstances de découverte

Le cancer du sein est le plus souvent découvert suite à une autopalpation par la patiente d'un nodule d'après les séries réalisées chez les femmes jeunes.

Notre série rejoint ces données de littérature, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte dans 93% des cas (Tableau XXX).

Tableau XXX : Comparaison du mode de découverte par autopalpation de nodule entre les séries

Séries	Autopalpation de nodule (%)
Liukkonen, Finlande [6]	89,1%
Winnie Yeo, Chine [8]	93,9%
Bouzid, Tunisie [10]	87%
Boufettal, Maroc [12]	90%
Samphao, USA [64]	71%
Notre série	93%

3. Examen clinique

3.1. Topographie de la tumeur

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche. D'après Liukkonen [6], la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 59% des cas, 40% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1%. Une prédominance de l'atteinte du QSE est notée dans 56% des cas.

Pour Badru [65], bien que statistiquement non significative, l'incidence du cancer du sein est légèrement plus élevée dans le sein gauche.

Quant à notre série, l'atteinte du sein droit est légèrement plus élevée avec un taux de 57% versus 42% pour le sein gauche et une atteinte bilatérale dans 1%. Le QSE était le plus touché dans 41% des cas.

3.2. Taille de la tumeur

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

Dans notre série, la taille tumorale moyenne était supérieure à celle des séries occidentales et maghrébines mais rejoignait celle de la série de Boufettal [12] (Figure 28).

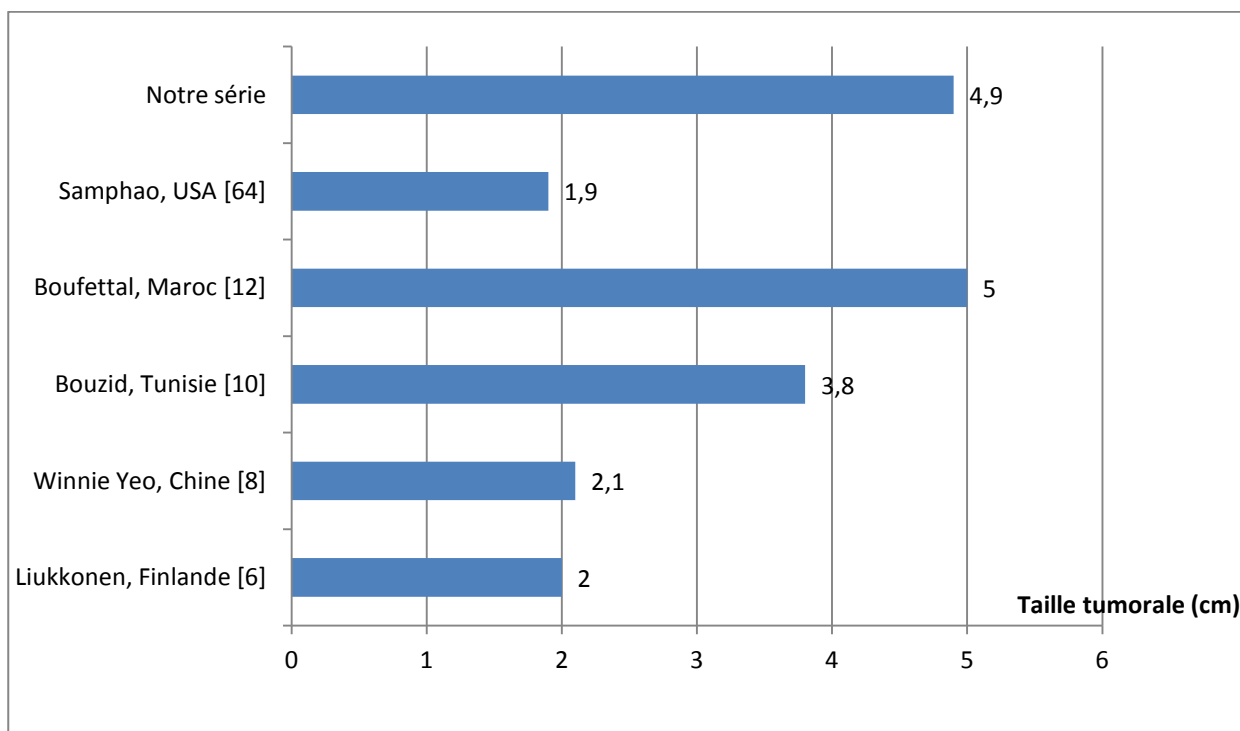


Figure 28: Comparaison de la taille tumorale entre les séries

3.3. Signes inflammatoires

Les formes inflammatoires constituent les formes de cancer du sein les plus agressives. Leur pronostic est dans la majorité des cas péjoratif et redoutable lié à la fréquence élevée d’envahissement ganglionnaire et de métastases [66, 67].

Son diagnostic selon l’UICC est basé sur des critères cliniques : l’installation rapide d’un œdème, un érythème diffus, aspect en peau d’orange, induration et chaleur. Sur le plan histopathologique, ce cancer est caractérisé par une invasion des lymphatiques dermiques [68].

Les données cliniques de l’Institut Gustave Roussy permettent de grader ce cancer en poussées évolutives (Annexe 4).

Le cancer inflammatoire représente 2,5% de tous les cancers du sein dans le monde [69] (Figure 29).

Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 25% des patientes dont 18% étaient classées en poussée évolutive PEV 3.



Figure 29 : Cancer inflammatoire du sein droit chez une patiente de 39 ans

III. Bilan paraclinique

1. Radiologie

Le cancer du sein de la femme jeune comporte des particularités qui obligent à une optimisation maximale des moyens diagnostiques. L'imagerie conventionnelle est souvent mise en défaut en raison de la densité mammaire à cet âge pourvoyeuse de faux négatifs [70] (Tableau XXXI).

Tableau XXXI : Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique [71]

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

1.1. Mammographie

La densité mammaire chez les femmes jeunes rend difficile la différenciation entre un tissu normal et un tissu tumoral.

Selon l'étude de Kolb et al, la sensibilité de la mammographie diminue significativement avec l'augmentation la densité mammaire. Ainsi, la sensibilité est de 98% pour une densité mammaire de type 1, 83% pour le type 2, 64% pour le type 3 et seulement 48% pour le type 4 [72].

Une image mammographique anormale peut se traduire par une opacité, désorganisation architecturale, asymétrie de densité ou microcalcifications. Ces images sont classées en fonction

du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR [73] (Annexe 5) (Figure 30).

Par ailleurs, il est reconnu que la mammographie numérique a des performances diagnostiques équivalentes à la mammographie analogique, voire supérieures chez les femmes de moins de 50 ans, en péri-ménopause et en cas de seins denses [74].

Dans notre série, la mammographie a objectivé des images suspectes classées ACR4 ET ACR5 avec des taux respectifs de 37,5% et 52,3%. Une opacité stellaire a été retrouvée dans 82% des cas.

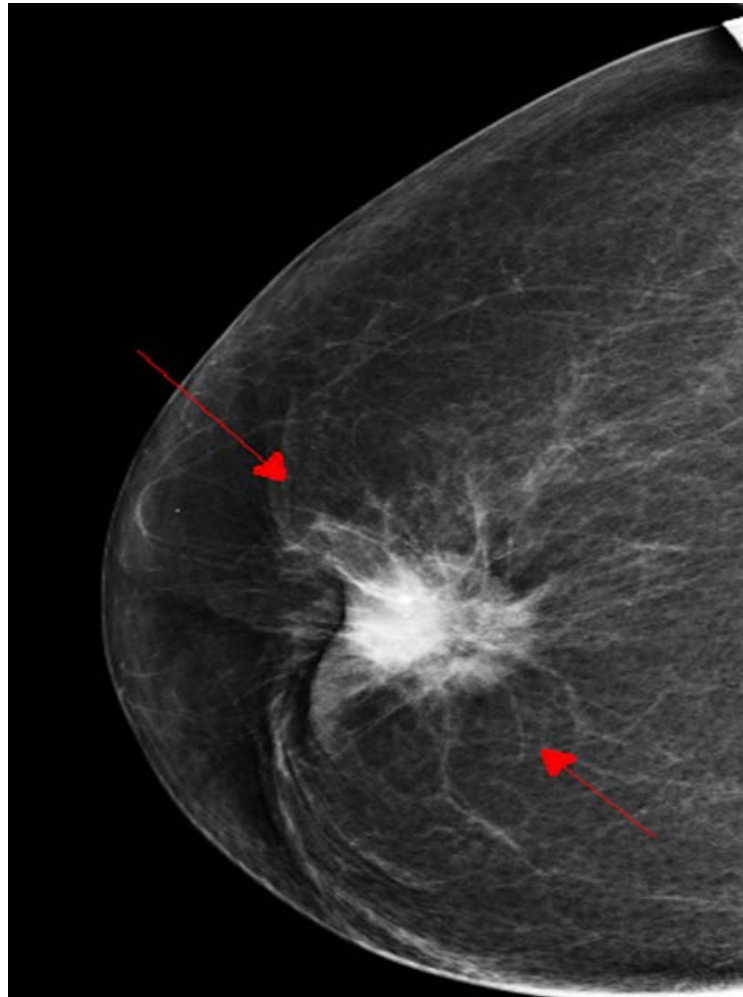


Figure 30 : Mammographie du sein droit chez une patiente de 36 ans, incidence oblique : Masse spiculée avec rétraction mamelonnaire, et épaissement des téguments [74]

1.2. Echographie

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 [72].

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) [75] (Figure 31).

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.

Ainsi, l'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein en complément de la mammographie selon plusieurs auteurs [76].

Dans notre série, l'échographie mammaire a mis en évidence l'image maligne typique sus-décrite dans 84% des cas.

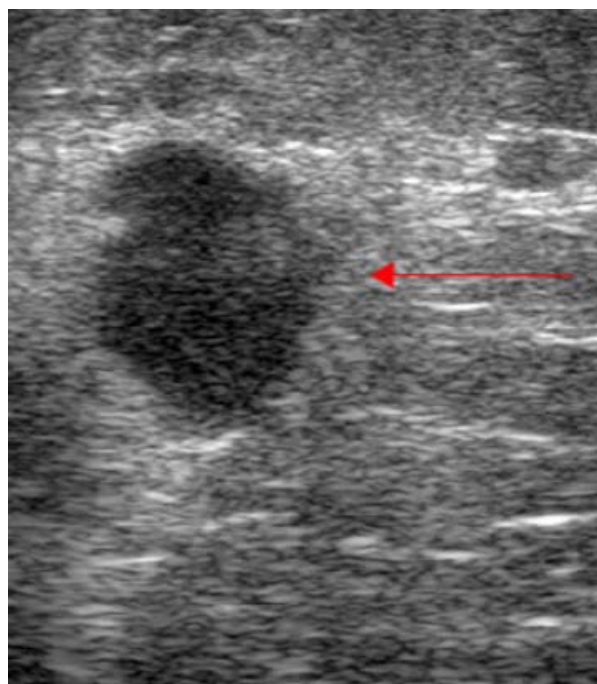


Figure 31 : Aspect échographique d'un cancer du sein droit chez une patiente de 36 ans : masse hypoéchogène à contours flous interrompant les strates conjonctives, à axe perpendiculaire au plan superficiel [75]

1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

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% [77]. 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 [78, 79] (Figure 32).

Le problème qui se pose est celui des faux positifs par manque de spécificité. Toute prise de contraste surnuméraire n'étant pas un cancer, une preuve histologique est nécessaire avant la prise en charge.

Les indications de l'IRM préthérapeutique sont les cancers survenant chez des patientes avec d'importants facteurs de risque et avec des seins denses en mammographie en l'occurrence les femmes jeunes [64], des cancers sans traduction mammographique et/ou échographique à type de maladie de Paget du mamelon ou de cancer lobulaire infiltrant [80], des cancers après une première exérèse chirurgicale histologiquement incomplète sachant qu'un délai post-opératoire de 3 semaines est nécessaire pour diminuer les faux positifs [81] et des cancers posant des problèmes de rapports anatomiques après leur exérèse, surtout avec la paroi thoracique [77].

L'IRM est également reconnue dans l'exploration des femmes à risque de cancer du sein. Plusieurs études ont étudié la performance de l'IRM dans cette population, l'IRM a la sensibilité et la VPP la plus élevée [82, 83].

L'IRM peut également être utile dans l'exploration des prothèses en silicone [84] et dans l'évaluation de la réponse à un traitement néo-adjuvant [85, 86].

L'IRM a donc de nombreuses indications mais reste un examen cher et peu disponible, ce qui tend à limiter ses indications. Elle n'a d'ailleurs été réalisée que chez 2 patientes devant une absence de traduction mammographique et/ou échographique des lésions cliniques.

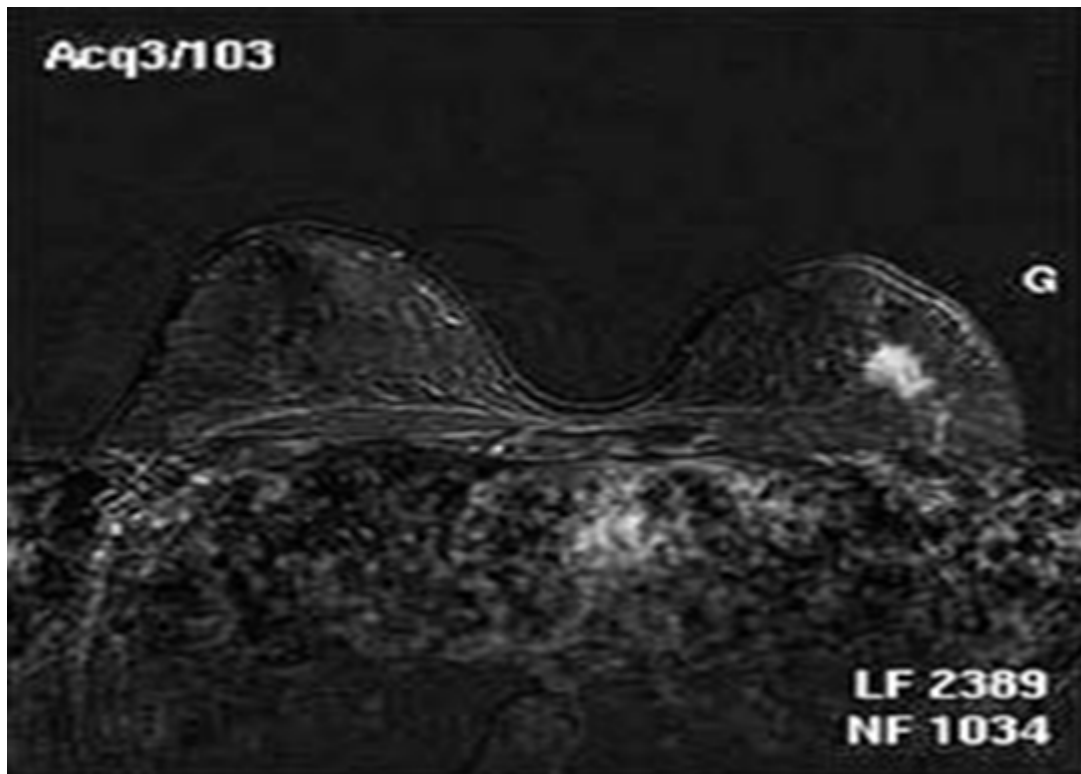


Figure 32 : Aspect IRM d'un cancer du sein gauche chez une patiente de 30 ans [82]

1.4. Tomographie par émission de positons (TEP-TDM)

La tomographie par émission de positons n'a certainement pas de place pour la stadification initiale des tumeurs du sein de petite taille et sans atteinte ganglionnaire. La TEP a une sensibilité nettement inférieure à la technique du ganglion sentinelle pour rechercher un envahissement des ganglions lymphatiques axillaires. De plus, la prévalence des métastases à distance est faible pour les petites tumeurs primitives et la TEP risquerait d'être faussement positive [87].

La situation est bien différente en cas de cancer du sein plus volumineux et donc associé à un risque plus élevé d'envahissement ganglionnaire et de métastases à distance. Depuis plusieurs années, la TEP est couramment utilisée pour le bilan initial des tumeurs localement avancées et/ou inflammatoires et l'analyse des aires ganglionnaires, du thorax, de l'abdomen et de l'os en un seul temps. La TEP/TDM semble également utile pour le bilan d'extension en cas de cancer de stade clinique IIB (T2N1 et T3N0) et de cancer classé T3N1 [88] (Figure 33).

Des résultats encourageants montrent une utilité de la TEP pour l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. Ces dernières années, les études se sont centrées sur une évaluation tenant compte du phénotype tumoral. Ainsi, pour les patientes présentant un cancer du sein HER2+, l'étude multicentrique française AVATAXHER récemment publiée a montré que la TEP pouvait être utilisée efficacement pour modifier précocement le traitement néo-adjuvant [89].

Cet examen n'a pas été réalisé chez nos patientes.

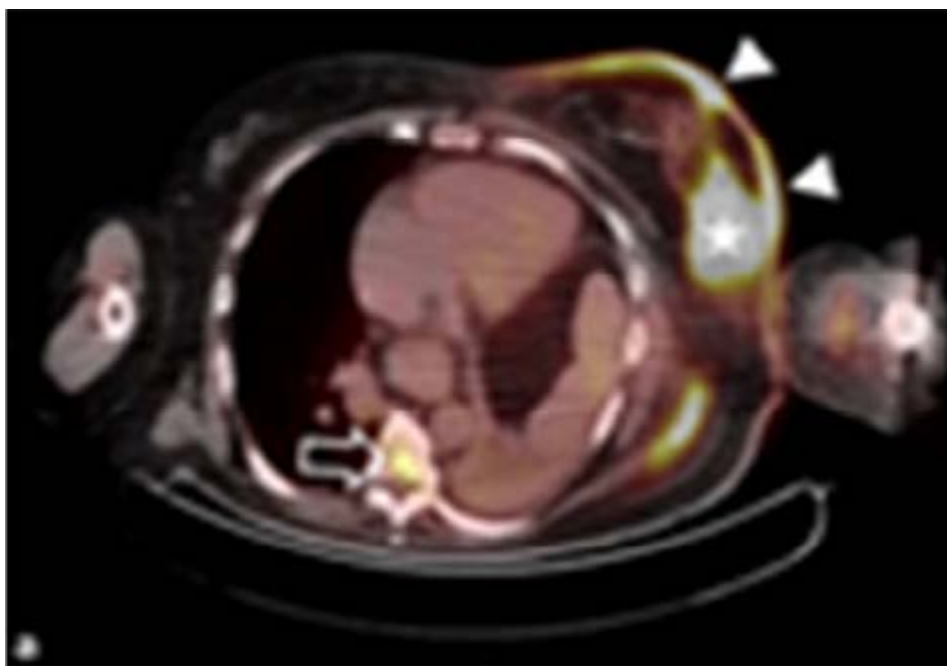


Figure 33 : Aspect d'un cancer du sein gauche en PET-TDM chez une patiente de 34 ans [88]

2. Examen cytologique

Il est intéressant en cas de tumeur palpable, de nodule mammographique et surtout échographique. Il est réalisé par ponction à l'aiguille fine de la masse. Sa fiabilité représente une sensibilité et une spécificité supérieure 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). Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique [90, 91].

Toutefois l'examen cytologique ne permet pas de déterminer le caractère infiltrant ou in situ d'une prolifération maligne.

Dans le cas des écoulements mamelonnaires ou des maladies de Paget du mamelon, le diagnostic de malignité peut également être réalisé sur l'examen cytologique de l'écoulement ou du produit de grattage du mamelon [92].

En cas de négativité des examens cytologiques, les investigations doivent être poursuivies.

La cytoponction de nodule ou la cytologie d'écoulement mamelonnaire a été pratiquée chez 13 patientes de notre série et était en faveur de la nature maligne dans 84,6% des cas.

3. Examen histopathologique

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Afin d'améliorer la sensibilité de la méthode, la multiplication des prélèvements est nécessaire ainsi que l'utilisation d'aiguilles de calibre suffisant [93].

Différentes techniques de prélèvements peuvent être utilisées.

3.1. Microbiopsie percutanée

Les prélèvements sont réalisés avec des pistolets jetables ou réutilisables et des aiguilles de 12 à 18 G. Le calibre le plus utilisé est le 14 G. Pour une analyse complète, 2 à 6 prélèvements sont nécessaires. Les prélèvements sont effectués sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique (Figure 34).

La sensibilité de ce type de prélèvement est de 92 à 100% et la spécificité de 95 à 100%. En revanche l'échantillon peut s'avérer insuffisant pour le diagnostic de foyers de microcalcifications. On estime le taux de faux négatifs entre 2 et 5% [94].

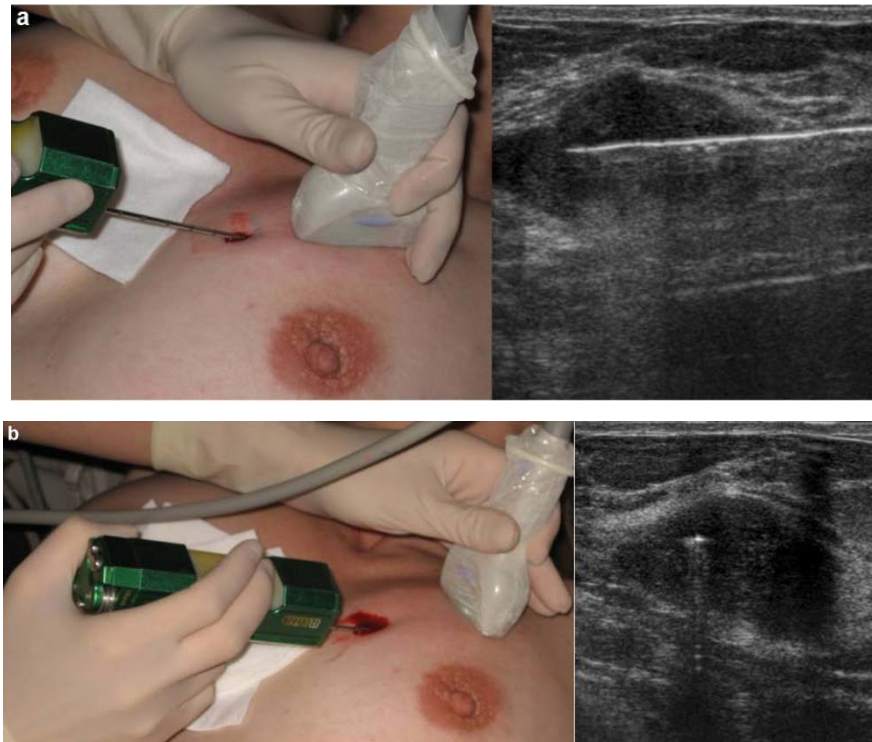


Figure 34 : Contrôle échographique du ciblage après microbiopsie :

a : dans le grand axe de la sonde ; b : perpendiculaire au grand axe de la sonde [95]

3.2. Macrobiopsie

Les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes. Un nombre de 12 prélèvements en moyenne serait souhaitable selon les données de la littérature [95].

Les principales indications sont des foyers de calcifications, une opacité mammographique, une distorsion architecturale ou une asymétrie de densité sans traduction échographique.

La macrobiopsie s'utilise sous guidage échographique, stéréotaxique et même sous IRM lorsqu'une lésion découverte par IRM n'a pas de traduction sur le bilan standard et nécessite une biopsie (Figure 35).

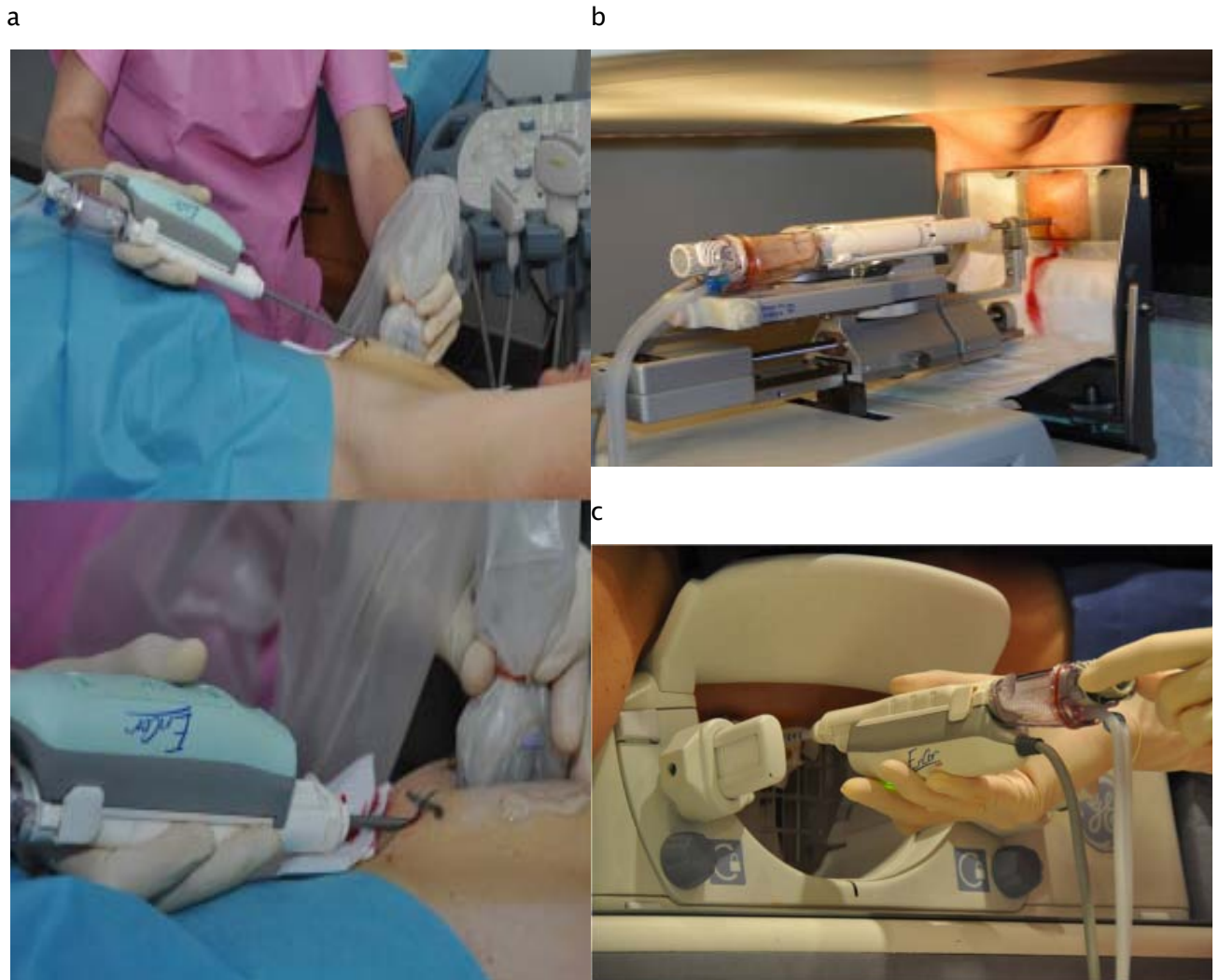


Figure 35 : Procédure de macrobiopsie :

a- sous échographie; b- sous stéréotaxie; c- sous IRM [95]

3.3. Biopsie chirurgicale

Il peut s'agir d'une biopsie stéréotaxique ambulatoire sous anesthésie locale ou d'une biopsie diagnostique sous anesthésie générale permettant l'exérèse en monobloc de la lésion.

Le repérage se fait à l'aide d'un harpon métallique mis en place par le radiologue après repérage échographique ou mammographique. Parfois uniquement à la palpation lorsque cela est possible, c'est-à-dire en cas de lésion suffisamment superficielle [96].

3.4. Examen extemporané

C'est un examen anatomopathologique réalisé en peropératoire et consistant à congeler un fragment tumoral dans un cryostat afin de réaliser des coupes immédiatement exploitables au microscope.

Le rôle de cet examen est de conditionner l'attitude thérapeutique immédiate, au cours de la même anesthésie en guidant le geste opératoire et en fournissant un diagnostic histologique rapide de la tumeur afin de réaliser un curage axillaire en cas de nature carcinomateuse infiltrante et élargir éventuellement le geste mammaire [97].

Dans notre série, la biopsie chirurgicale a été pratiquée chez 36% des patientes, tandis que l'examen extemporané a été réalisé chez 32%. Le même taux a été retrouvé pour la microbiopsie percutanée et seulement 1% pour la macrobiopsie.

IV. Anatomopathologie et facteurs pronostiques

1. Anatomopathologie

La dernière classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) publiée en 2012 (Annexe 6), définit les différents types histologiques du cancer du sein [98].

Les carcinomes canaux infiltrants, actuellement appelés carcinomes infiltrants de type non spécifique, représentent la majorité de ces types, environ 80 % des cas (Figure 36). Suivis des carcinomes lobulaires infiltrants (10 à 15 % des cas) (Figure 37).

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

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

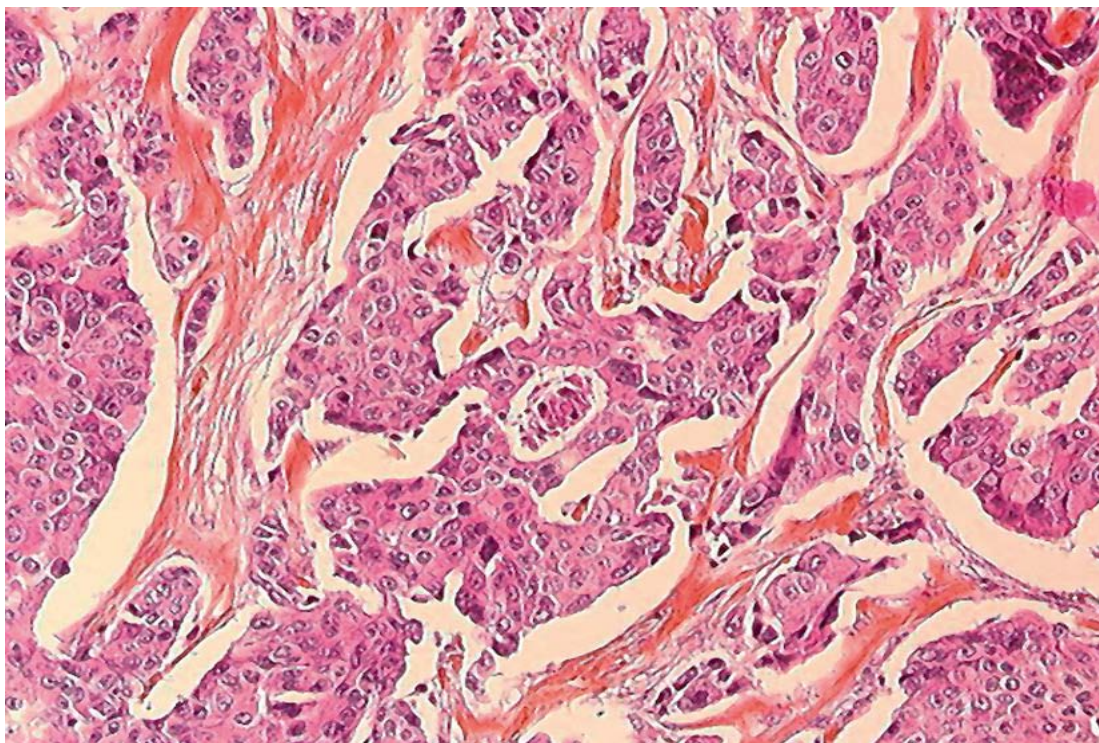


Figure 36 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant de type non spécifique (HE x 40)

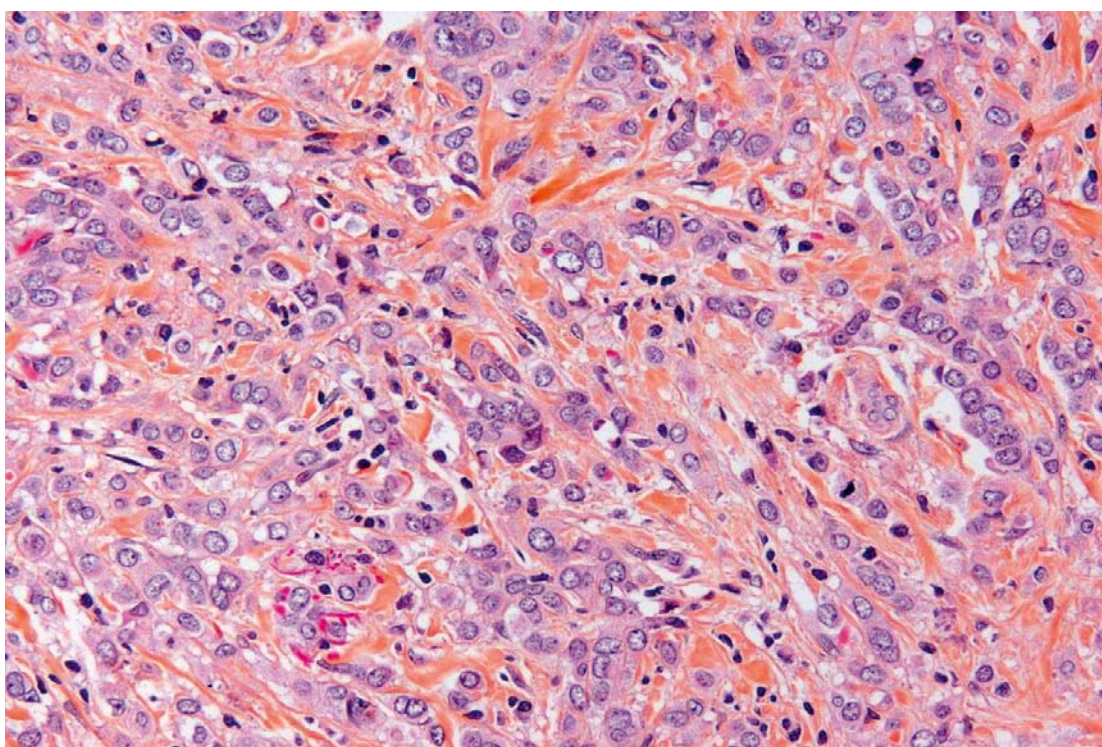


Figure 37 : Aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant (HE x 40)

2. Facteurs pronostiques

Le pronostic s'applique à l'évolution possible de la maladie. Il porte sur la connaissance anticipée de l'évolution d'une maladie donnée au stade où elle se trouve au moment du diagnostic.

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

Les facteurs pronostiques du cancer du sein sont:

2.1. Age

L'analyse de certaines séries ne montre pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence entre les femmes jeunes âgées de moins de 35 ou 40 ans par rapport aux femmes plus âgées [99, 100, 101].

Cependant, l'âge inférieur à 35 ans est un facteur pronostique péjoratif indépendant selon plusieurs auteurs, ce qui fait de l'âge inférieur à 35 ans, à lui seul, un facteur de haut risque de récurrence du cancer du sein [102, 103, 104].

Dans notre série la survie sans rechute et la survie globale à 3 ans indépendamment des facteurs pronostiques étaient respectivement de 62% et de 70%.

2.2. Signes inflammatoires

L'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés a une signification péjorative très marquée. Ainsi la forme inflammatoire du cancer du sein représente un facteur pronostique non négligeable [105].

Dans notre série, les signes inflammatoires étaient présents chez 25% des patientes. Ils étaient associés à des rechutes locorégionales dans 42,8% des cas et à des métastases dans 40% des cas.

2.3. Taille tumorale histologique et stade tumoral

Il est bien connu que le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport à celui des formes avancées.

Le stade tumoral qui se base sur la classification pTNM, prend en considération la taille histologique de la tumeur (pT). Il s'agit d'un facteur pronostique important surtout pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire (N-).

On oppose dans ce cas les tumeurs de moins de 1 cm dont le pronostic est excellent et les tumeurs de plus de 1 cm. Cependant, quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale [106].

En effet, la survie à 10 ans est de 75% pour les tumeurs de taille \leq 2 cm et passe à 41% lorsque la taille tumorale est $>$ 6 cm [107] (Tableau XXXII)

Tableau XXXII : Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale [107]

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

Dans notre série, les tumeurs classées T1, T2 et T3 étaient respectivement de 13,3%, 55,5% et 16%. Les tumeurs T2 et T3 étaient les plus associées aux RLR avec des taux respectifs de 66,6% et 33,4%.

2.4. Type histologique

Il joue un rôle faible. Cependant, il est admis que certaines formes particulières (médullaire typique, mucineux, tubuleux) sont de meilleur pronostic [108]. A noter aussi que plus une tumeur est indifférenciée, plus elle est agressive.

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était le plus prédominant (82,3%), suivi du carcinome lobulaire infiltrant (13,66%).

2.5. Grade histopronostique SBR

Le système de grading utilisé est celui de Scarff–Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis (Annexe 7). Son intérêt pronostique est retrouvé par de nombreux auteurs.

Il tient compte de la différenciation tubulo–glandulaire, du pléomorphisme nucléaire et de l'activité mitotique. En fonction de ces critères, les lésions classées en grade I sont de pronostic favorable, en grade II de pronostic intermédiaire et en grade III de pronostic défavorable.

Chez la femme jeune, la littérature rapporte une plus grande fréquence des grades SBR II et III [109, 110], ce qui concorde avec notre série (Figure 38).

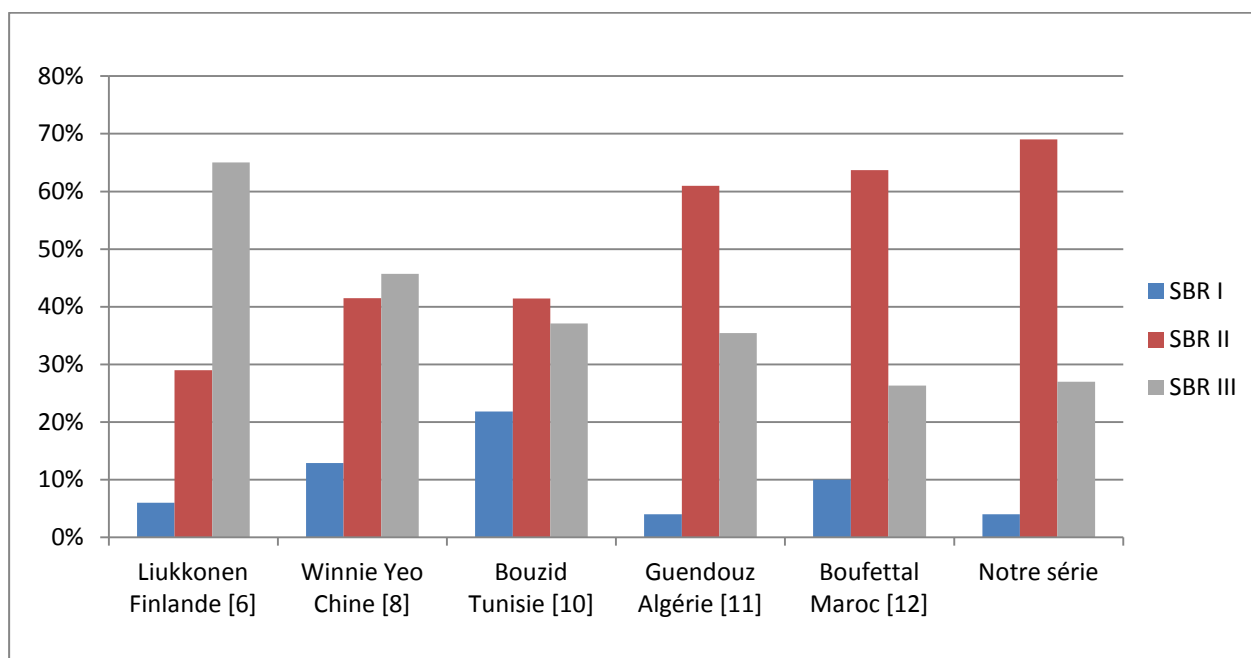


Figure 38 : Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries

2.6. Envahissement ganglionnaire

La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostic essentiel. La palpation du creux axillaire ne préjuge pas de l'atteinte ganglionnaire car 25% des ganglions palpés ne sont pas envahis à l'analyse histologique. Inversement, dans 30% des cas où il n'y a pas de ganglion palpé, on constate un envahissement ganglionnaire histologique.

Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récurrence est élevé [5, 111]. Trois groupes pronostiques sont généralement admis: pas d'atteinte ganglionnaire, 1 à 3 ganglions atteints, 4 ganglions et plus (Tableau XXXIII). D'autres éléments comme la taille ganglionnaire, l'effraction capsulaire sont également discutés.

Le taux d'atteinte ganglionnaire (N+) chez la femme jeune est situé à 50 % dans la littérature. Il n'est pas constamment supérieur à celui des femmes plus âgées [63, 112].

Dans notre série, 66% des patientes avaient un envahissement ganglionnaire. L'atteinte a touché plus de 3 ganglions dans 58% des cas et était associée à une effraction capsulaire dans 45% des cas. Cet envahissement a été retrouvé associé à 81% des rechutes locorégionales et 90% des rechutes métastatiques.

Tableau XXXIII : Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire [107]

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

2.7. Emboles tumorales

Les emboles néoplasiques sont fréquemment associées à la présence de métastases ganglionnaires. En l'absence de celles-ci, elles ont un pronostic défavorable. La présence de cellules tumorales au niveau des lymphatiques du derme est parfois associée à un cancer cliniquement inflammatoire et constitue alors un facteur de pronostic péjoratif [113, 114].

Dans notre série, la présence d'emboles tumorales a été retrouvée chez 60,2% des patientes et était associée à des RLR dans 71,4% et des métastases dans 47% des cas.

2.8. Récepteurs hormonaux

Les études multifactorielles menées dans les grandes séries de la littérature montrent que la positivité des récepteurs à l'œstrogène (RE) et surtout à la Progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs [115].

Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, l'expression nucléaire simultanée des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs.

En outre, l'expression de récepteurs hormonaux est un bon critère de réponse à une hormonothérapie. Selon Mousseau, cette réponse est de 30% si RE+ et atteint 75% si RE+/RP+ [107].

La plupart des études s'accordent à retrouver une absence d'expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes [63, 116]. Kothari et al. [117] ont retrouvé moins de récepteurs œstrogéniques chez les femmes jeunes de moins de 35 ans que chez celles de plus de 35 ans non ménopausées.

Dans notre série, les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone étaient tous les deux positifs dans 54,89% des cas, dissociés dans 13,19% et négatifs dans 31,91%.

2.9. Amplification du gène HER2 (C-erb-2)

Le gène Her2neu (ou C-erb2) est une oncoprotéine, codée par le gène neu situé sur le chromosome 17 dans la bande q21, impliquée dans le processus tumoral. Ce gène est activé dans le cancer du sein. Cette activation entraîne une surexpression de la protéine Her2neu codée par ce gène. L'amplification de ce dernier entraîne sa duplication en un grand nombre de copies dans le noyau des cellules tumorales. 20 à 30% des tumeurs mammaires surexpriment l'Her2neu.

La détermination de l'Her2neu se fait par immunohistochimie, complétée éventuellement par des techniques d'hybridation in situ chromogénique (CISH) ou par fluorescence (FISH).

Sa surexpression a une valeur pronostique. En effet, en cas d'invasion ganglionnaire associée à une amplification de ce gène, le pronostic est péjoratif [118, 119].

Enfin la surexpression de Her2 est associée à des fréquences plus élevées de métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales [120].

Dans notre série, la surexpression de HER2 a été notée chez 29% des patientes, taux concordant avec plusieurs séries et était associée à 23,8% des RLR et 34% des métastases (Figure 39).

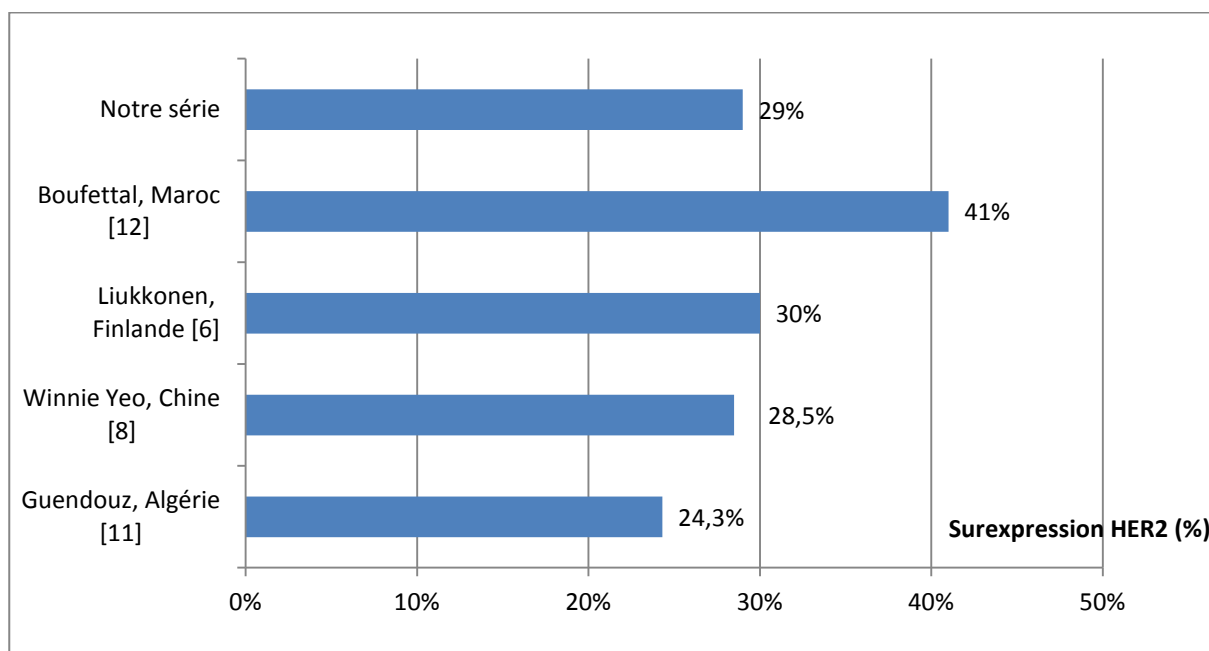


Figure 39 : Comparaison de la surexpression HER2 chez la femme jeune entre les séries

2.10. Marqueurs de prolifération

2.10.1. Phase S

La mesure du pourcentage des cellules en phase S, essentiellement par cytométrie de flux, permet une mesure du contenu en ADN, classant ainsi les tumeurs en fonction d'un contenu en ADN normal (ADN-diploïde) ou anormal (ADN-aneuploïde).

Les tumeurs ADN-diploïde ont un taux de prolifération plus bas et donc une évolution plus favorable [121].

2.10.2. Ki67

C'est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic [122, 123, 124].

Selon Vasseur [125], le Ki67 est significativement plus élevé chez les patientes jeunes versus les femmes plus âgées.

Dans notre série, le Ki67 a été réalisé chez 14 patientes seulement dont 10 avaient un score >14%.

2.11. Gène p53

Ce gène se situe au niveau de la région 17p13. Une mutation germinale du gène p53 caractérise le syndrome de Li-Fraumeni [126]. A part ses propriétés de régulation du cycle cellulaire, la protéine p53 est un élément clé de la cancérogénèse dans de nombreux cancers. Cette protéine a la propriété de déclencher l'arrêt du cycle cellulaire ou bien l'apoptose en réponse à une lésion sur l'ADN. De ce fait, les cellules cancéreuses ayant une mutation du gène p53 paraissent avoir une croissance plus rapide.

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

Certaines études ont montré une plus grande incidence d'accumulation de la protéine p53 et des mutations du gène p53 chez les femmes jeunes porteuses d'un cancer du sein par rapport aux femmes plus âgées [127].

2.12. Protéases

Des taux élevés de protéases, cathepsines D ou uPA et d'un inhibiteur de uPA: Upa-1, sont retrouvés chez des patientes ayant un risque accru de rechute. L'activateur du plasminogène de type urokinase (Upa) et son inhibiteur PAI-1 jouent un rôle dans la régulation et l'activation de la protéolyse tumorale.

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

Ces facteurs ont une valeur pronostique indépendante de la taille tumorale et du grade [128]. Cependant leur dosage ne constitue pas un standard et reste peu demandé.

V. Bilan d'extension

La réalisation d'un bilan d'extension lors de la découverte d'un cancer infiltrant a pour but d'identifier les cancers présentant d'emblée des métastases à distance de manière asymptomatique, avec comme objectif d'éviter la morbidité d'un traitement chirurgical inadapté et/ou de permettre une bonne adaptation des traitements adjuvants.

1. Imagerie

De nombreuses études ont étudié l'intérêt de réaliser un bilan d'extension systématique lors du diagnostic de cancer du sein infiltrant en l'absence de tout symptôme clinique de localisation secondaire. Ces études recommandent de ne pas réaliser de bilan d'extension lors la prise en charge initiale des cancers du sein s'il s'agit cliniquement d'un stade 1 ou 2 ou plus précisément pour les lésions de moins de 5 cm sans atteinte ganglionnaire [129].

Ces recommandations émanent du faible taux de métastases pour les cancers du sein diagnostiqués aux stades précoces. D'après la revue systématique de Brennan et Houssami, la prévalence est de 0,2 % pour les patientes atteintes de tumeur au stade 1, 1,2 % pour les tumeurs de stade 2 et de 8 % pour les tumeurs de stade 3 [130].

Cependant, en pratique clinique, celui-ci reste souvent réalisé avant l'initiation d'une chimiothérapie adjuvante quel que soit le stade. Ce bilan d'extension, quand il est réalisé, peut être composé soit d'une radiographie de thorax, d'une échographie abdominale et d'une scintigraphie osseuse soit d'un scanner thoraco-abdominal et d'une scintigraphie osseuse ou bien d'une tomographie par émission de positons (TEP-scan) [131].

Dans notre série, le bilan d'extension comprenait une radiographie thoracique, échographie abdominale et scintigraphie osseuse selon les moyens de la patiente. Ce bilan était complété d'une TDM thoraco-abdominale devant des images suspectes et d'une TDM cérébrale devant des signes cliniques de métastases. Ceci, a permis de révéler 43 cas de métastases essentiellement au niveau du foie (37,6%).

2. Biologie

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.

Le CA15-3 est le principal marqueur recherché. Un taux supérieur au seuil de dissémination métastatique conditionne la recherche de métastases même sans signe d'appel évident. Le seuil de positivité le plus utilisé, en dosage immunoradiométrique est de 25 à 30 μ /ml [132].

L'ACE est un autre marqueur sérique positif dans 15% des tumeurs localisées. Il est corrélé au stade de la maladie. Une valeur normale reflète une tumeur non sécrétante au volume tumoral faible. Tandis qu'une valeur élevée indique une importante masse tumorale avec un pronostic péjoratif [132]. Ce marqueur est soumis à plusieurs variations physiologiques et pathologiques, à l'origine de plusieurs faux positifs. Ainsi, l'ACE n'est pas spécifique du cancer du sein.

Dans notre série, seul le CA15-3 a été demandé chez 34 patientes. Il était positif chez 13 d'entre elles dont 10 étaient métastatiques.

VI. Classification TNM

La 7^{ème} édition de la classification TNM de 2010 a été utilisée pour classer les différentes tumeurs.

Les cancers de stade T1 et T2 étaient prédominants chez les femmes jeunes dans plusieurs séries [6, 10]. D'autres ont rapporté une proportion plus grande de tumeurs évoluées T3 et T4 par rapport aux femmes plus âgées [9, 11, 12].

Dans notre série, les tumeurs classées T2 étaient prédominantes avec un taux de 45% suivies des tumeurs T4 avec un taux de 29% (Figure 40).

Les formes N0 et N1 étaient les plus fréquentes chez la femme jeune selon plusieurs auteurs, ce qui concorde avec notre série (Figure 41).

Les formes métastatiques d'emblée se voient dans 2,4 à 30 % des cas [63]. Ce taux est de 11% selon Boufettal [12], 11,3% selon Bouzid [10] et 7% selon Liukkonen [6]. Notre série rejoint les séries maghrébines avec un taux de 17%.

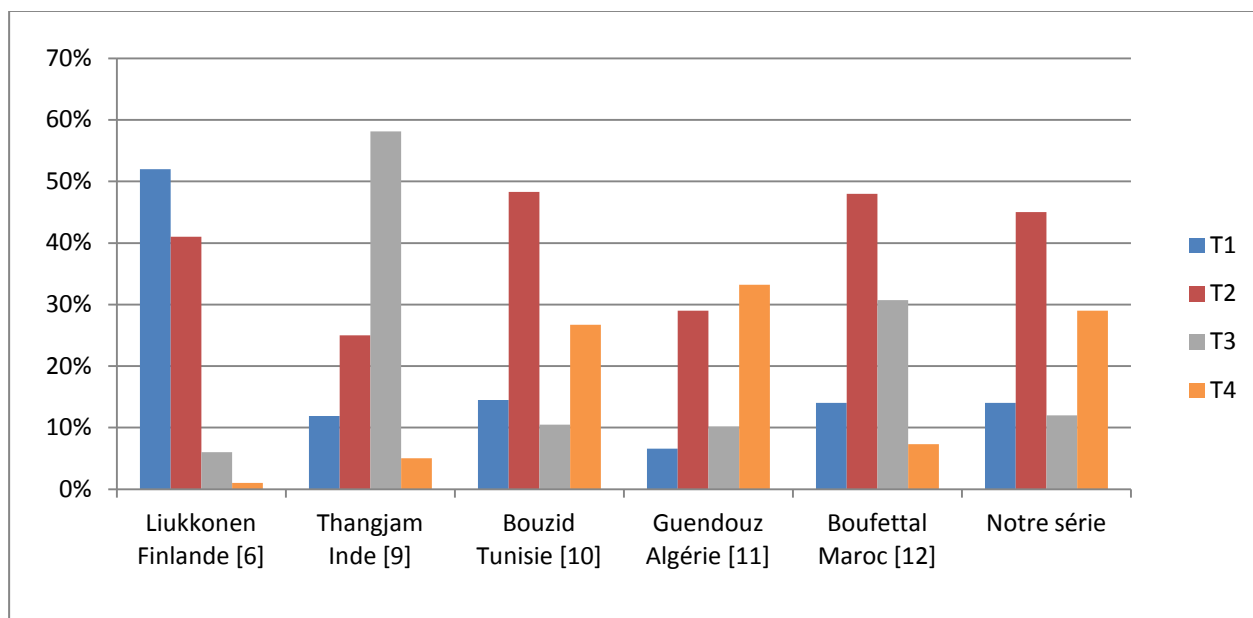


Figure 40 : Comparaison du «T» de la classification TNM entre les séries

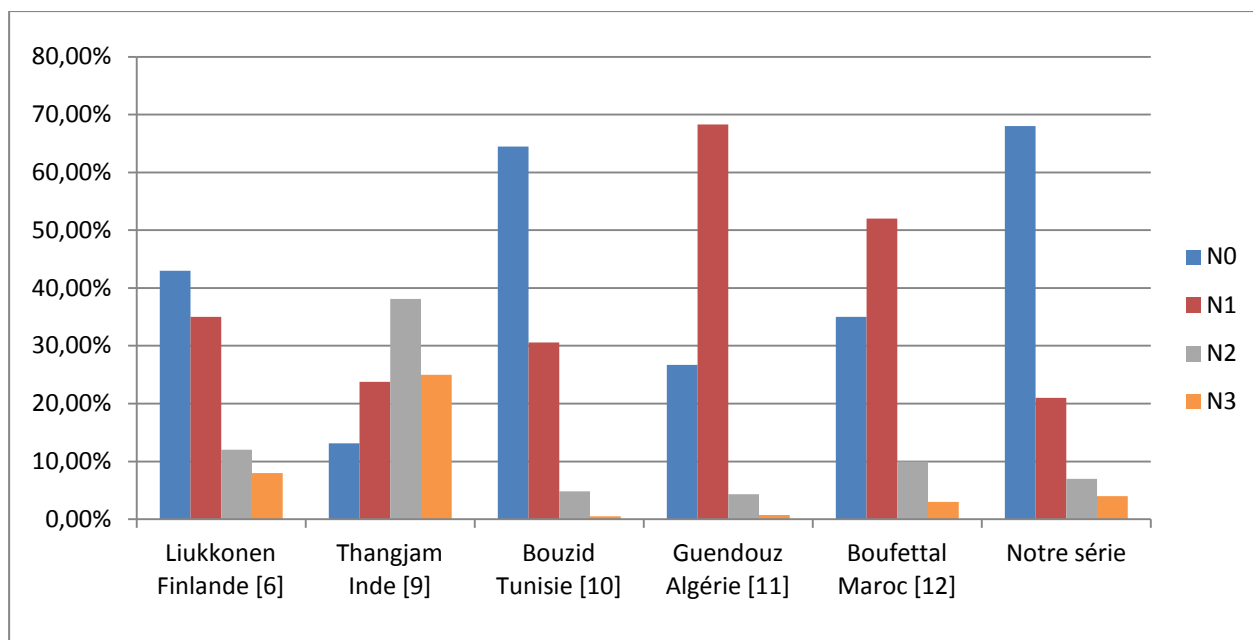


Figure 41 : Comparaison du «N» de la classification TNM entre les séries

VII. Classification moléculaire

Les études fondatrices de cette classification moléculaire ont été initiées par les travaux de Pérou et Sorlie [133, 134], utilisant un panel de 534 gènes. Ceux-ci ont défini 5 groupes en fonction de leur profil d'expression moléculaire. Ces cinq sous-types sont:

- Le sous-type Luminal A : montre une forte expression des récepteurs à l'œstrogène, et à la progestérone, alors que l'hercept test est négatif. Il montre également une positivité des cytokératines luminales 8, 18 et 19 ainsi que le gène GATA3, et une faible expression des gènes liés à la prolifération.

Il présente la meilleure évolution clinique et il est caractérisé par un meilleur pronostic. Les tumeurs luminal A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie anti-hormonale [135].

- Le sous type Luminal B : possède le même profil immunohistochimique que le type précédant. Cependant les récepteurs à l'œstrogène sont moins exprimés en plus de la surexpression de l'HER2 et une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération.

La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par rapport au sous type luminal A. Les tumeurs luminal B sont également des tumeurs hormonosensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. Ils représentent aussi une indication au traitement par le trastuzumab.

- Le sous type HER-2 : caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon ErbB2 (en particulier GRB7) et une négativité des récepteurs à l'œstrogène. Il présente également une expression élevée des gènes liés à la prolifération et une positivité de p53.

Ce sous type est associé à un mauvais pronostic et une résistance à l'hormonothérapie notamment le tamoxifène.

- Le sous type Basal : correspond à des tumeurs ne présentant ni les récepteurs hormonaux ni Her2 ("triple négatif"), de plus, elles doivent exprimer d'autres marqueurs dits basaux que sont les cytokératines de haut poids moléculaire 5, 6, 14, 17, EGFR ou C-kit [101]. Ces tumeurs sont généralement mutées pour p53.

C'est un sous type où le pronostic est le plus défavorable. Sur le plan clinique, il affecte le plus souvent la femme jeune et présente un pic de rechute avant la deuxième année [136].

- Le sous type Normal : il est artéfactuel, provenant de la contamination des échantillons tumoraux par les tissus mammaires normaux. Il n'est donc pas utilisé en clinique.

Dans notre série, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 50%, suivi du sous type Basal à 21% ce qui rejoint les résultats de plusieurs séries (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIV : Comparaison des sous types moléculaires chez la femme jeune entre les séries

Séries	Sous type Luminal A	Sous type Luminal B	Sous type HER-2	Sous type Basal
Chukwuemeka et al. (USA) [137]	47,4%	12,4%	8,1%	26,5%
Esther et al. (Pays-bas) [138]	46%	21%	11%	16%
Montella et al. (Italie) [139]	24,5%	48,2%	20,9%	7,4%
Notre série	50%	18%	11%	21%

VIII. Prise en charge thérapeutique

1. Chirurgie

1.1. Chirurgie mammaire

1.1.1. Traitement conservateur

Le traitement conservateur du cancer du sein a été proposé initialement dans les années 1960–1970 en Europe. Il associe une exérèse de la tumeur, le traitement des adénopathies axillaires et une irradiation du sein conservé.

Les principaux temps de l'exérèse sont les suivants [140] : large décollement sous-cutané, incision de la glande jusqu'au pectoral, décollement postérieur, tumorectomie, clipage des berges du lit tumoral, remodelage et plastie glandulaire.

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.

Ainsi, la chirurgie conservatrice est indiquée devant [141]:

- Lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm
- Tumeurs < 5cm si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet
- Lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm) si elles sont dans le même quadrant et accessibles à une exérèse monobloc en limites saines

Ces indications peuvent même être élargies aux tumeurs > 5cm après chimiothérapie néo-adjuvante.

Toutefois, ce traitement conservateur reste limité par des contre-indications : les tumeurs T4, les tumeurs T3 en absence de chimiothérapie néo-adjuvante, la multifocalité et multicentricité, la radiothérapie irréalisable, et les tumeurs inflammatoires [142].

Par ailleurs, Le risque de rechute locale est 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes jeunes, ce qui a remis en question, pour certains, l'indication du traitement conservateur dans cette population. En cas de traitement conservateur et après correction des autres facteurs, l'âge reste un facteur indépendant de rechute locale [143, 144].

Dans notre série, 46 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur soit 21% des cas, taux qui rejoint les séries maghrébines mais qui reste inférieur aux séries occidentales (Figure 42).

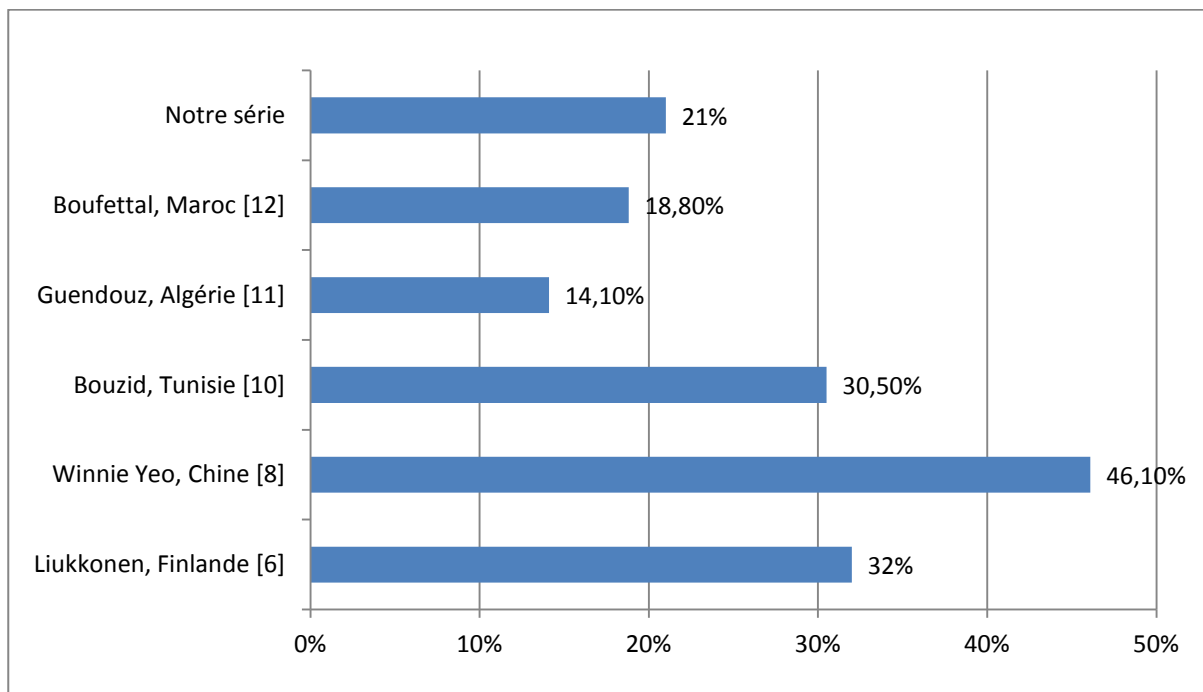


Figure 42 : Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries

1.1.2. Traitement radical

En absence de traitement conservateur possible, une chirurgie radicale est envisagée : mastectomie. L'opération très délabrante de Halsted [145] (ablation des muscles pectoraux) a laissé place à celle de Patey et Dyson [146] (résection du petit pectoral) qui, elle-même a été supplantée par la mastectomie radicale modifiée (résection de la glande mammaire respectant le muscle petit pectoral).

Les principales indications de la chirurgie radicale sont :

- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante
- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques

- Tumeurs inflammatoires après chimiothérapie néo-adjuvante
- Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable ou refus de radiothérapie par la patiente
- Souhait de la patiente.

Selon les indications, il est possible de réaliser une conservation de l'étui cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). En effet, La préservation de la PAM est possible dans le cas de tumeurs situées à distance de celle-ci, après une analyse extemporanée des tissus de la région rétro-aréolaire d'après certains auteurs. Cependant, l'analyse extemporanée de la zone rétro PAM n'est pas fiable, il existe plus de 20 % de faux-négatifs et donc un risque de rechute locale [147].

Enfin, la mastectomie peut être réalisée par « propreté » en cas de volumineuses tumeurs nécrosées, ulcérohémorragiques ou surinfectées.

Dans notre série, la chirurgie radicale a été pratiquée chez 169 patientes soit 78% des cas, taux qui reste supérieur à plusieurs séries (Figure 43).

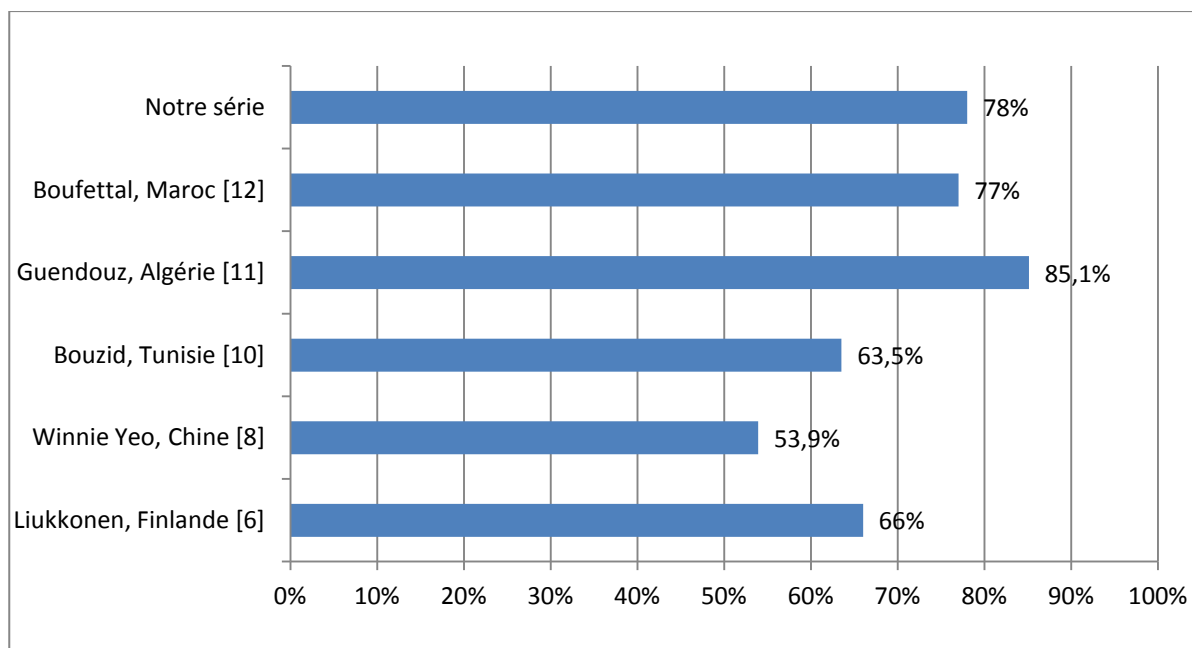


Figure 43 : Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries

1.1.3. Mastectomie prophylactique

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 [148]. 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 [149].

Dans le cas particulier des patientes ayant déjà présenté un cancer du sein, les données sont peu nombreuses pour conclure à l'intérêt d'une mastectomie controlatérale, notamment en termes d'amélioration de la survie. L'aspect psychologique est un élément important et certaines études retrouvent un indice de satisfaction jusqu'à 70 % des patientes et une réduction de la crainte de développer un cancer du sein de l'ordre de 74 % chez les femmes bénéficiant d'une mastectomie prophylactique. Le choix de l'incision de la mastectomie prend en compte la taille du sein, l'existence antérieure de cicatrices, les facteurs de risques personnels et la méthode prévue de la reconstruction [150].

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

1.2. Chirurgie axillaire

L'exploration ganglionnaire fait partie intégrante de la chirurgie des cancers du sein. Elle a pour but principal de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir un pronostic et la stratégie thérapeutique ultérieure. Outre cette valeur d'information, le curage axillaire permet de réduire le risque de récurrence axillaire en pratiquant l'exérèse des ganglions métastatiques.

1.2.1. Curage axillaire

La réalisation d'un curage axillaire doit être systématique pour tous les cancers du sein infiltrants. Le caractère infiltrant de la tumeur doit être connu en préopératoire à l'aide d'une biopsie, ou en peropératoire par un examen extemporané.

Le curage axillaire doit respecter le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal et le pédicule vasculaire qui l'accompagne, et si possible les premier et deuxième nerfs perforants intercostaux. En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaire externe peuvent également être disséquées et respectées [151].

La technique de référence réside en un curage emportant les 2 premiers étages de Berg. Le nombre optimal de ganglions garant de la qualité du curage est d'une dizaine.

En effet, un gain de survie estimé entre 5 et 10 % a été rapporté lorsqu'un curage axillaire est réalisé, en particulier avec l'ablation de dix ganglions au moins et ce, même s'ils sont indemnes d'envahissement tumoral. Ces données sont fondées sur les résultats de six études randomisées comparant curage axillaire versus abstention et sur une large cohorte rétrospective portant sur 72 000 patientes traitées à partir de 1998 [152].

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été pratiqué chez 215 patientes soit 98,6% des cas.

1.2.2. Ganglion sentinelle (GS)

La technique du ganglion sentinelle (GS) fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle est aujourd'hui communément appliquée dans de nombreux pays [153,154]. Le marquage préopératoire des GS fait appel à deux techniques complémentaires : une technique radio-isotopique au technétium 99 m (Tc) et une technique colorimétrique au bleu patenté. Le repérage préopératoire des GS repose sur la réalisation d'une lymphoscintigraphie (LS) quelques heures à 24 h avant l'intervention, permettant au chirurgien de connaître le nombre et la localisation des GS et ainsi limiter la dissection du creux axillaire (Figure 44).

Dans la majorité des cas, les deux méthodes conjointes, radio-isotopique et colorimétrique, suffisent à identifier et repérer les GS en peropératoire. Cependant dans certains cas, aucun GS ne peut être mis en évidence.

Le système Déclipse SPECT «Surgiceye» est un système reliant une sonde de détection gamma à un système de repérage 3D utilisant une caméra infrarouge. Il permet de localiser dans l'espace toute source radioactive et de reconstruire une image tridimensionnelle de sa

localisation. Son utilisation dans la détection des GS a été décrite dans d'autres spécialités et récemment dans le cancer du sein. Son caractère mobile rend possible son utilisation en salle d'opération tant en préopératoire immédiat que pendant l'intervention, en temps réel [155].

D'autres techniques ont émergé et sont en cours d'évaluation comme le vert indocyanine qui présente un taux d'identification de plus de 99% selon une série récemment publiée [156], et la technique d'identification par le fer magnétique à l'aide d'une sonde spécifique «Sentimag» [157].

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de la technique du ganglion sentinelle.



Figure 44 : Technique du ganglion sentinelle par méthode colorimétrique

1.2.3. Complications et contraintes

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.

Pour la technique du GS, l'utilisation du radio-isotope expose à une contrainte organisationnelle par son injection souvent la veille et la nécessité d'être réalisée dans des services de médecine nucléaire. Quant à la technique colorimétrique effectuée le plus souvent avec le bleu patenté, elle est responsable de réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique évalué à 0,4% [158].

1.3. Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire

1.3.1. 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.

L'objectif principal est de prévenir les déformations mammaires, tout en assurant les principes carcinologiques.

Elle s'adresse aux tumeurs uniques ou aux tumeurs à foyers multiples de proximité, dont l'exérèse simple risquerait de donner un résultat cosmétique insuffisant. Elle permet d'étendre les indications du traitement conservateur aux tumeurs rétro-aréolaires et aux tumeurs de plus de 3 cm, certains auteurs allant jusqu'à 5 cm, voire parfois plus. Elle peut s'adresser également aux tumeurs moins volumineuses en l'absence d'hypertrophie mammaire [158].

Différentes techniques sont proposées dont le choix dépend essentiellement de la localisation de la tumeur [158] (Figure 45) :

- Pour les quadrants inférieurs:
 - Union des quadrants inférieurs: plastie mammaire de réduction avec cicatrice en T inversé à pédicule supérieur ou technique verticale pure
 - Quadrant inféro-interne: plastie en V, réalisant une plastie mammaire par lambeau cutanéoglandulaire de rotation externe avec recentrage de la PAM

- Quadrant inféro-externe: plastie en J ou lambeau de rotation cutanéoglandulaire interne avec recentrage de la PAM

- Pour les quadrants supérieurs:
 - Union des quadrants supérieurs: plastie mammaire à pédicule inférieur ou plastie mammaire par round block
 - Quadrant supéro-interne: technique en V ou en Omega appelé Batwing
 - Quadrant supéro-externe: plastie radiaire externe avec recentrage de la PAM ou plastie en V

- Pour les tumeurs centrales : pamectomie par incision ellipsoïde transversale centrée sur l'aréole ou technique du round block ou encore plastie mammaire de remodelage avec cicatrice en T inversé

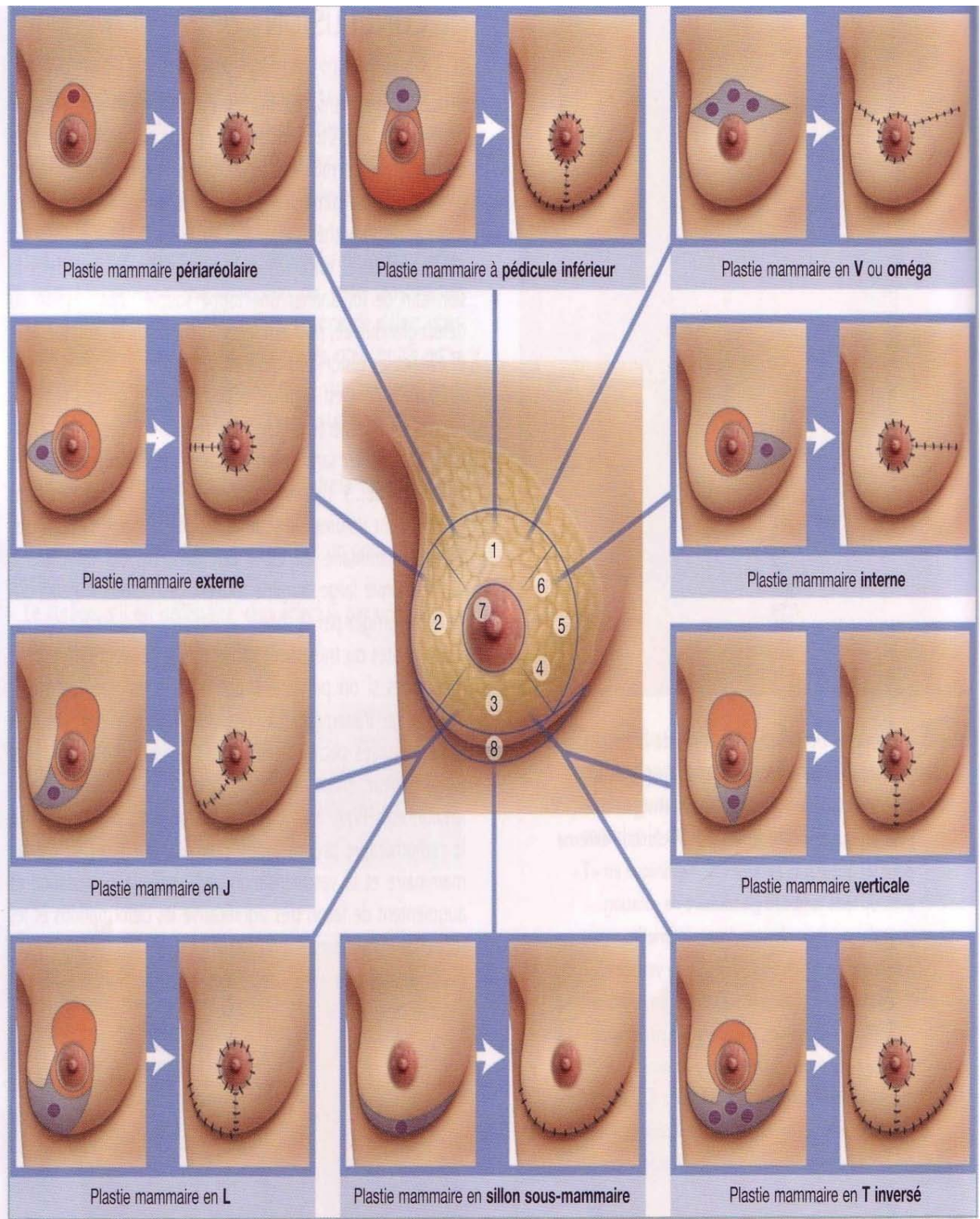


Figure 45 : Techniques d'oncoplastie mammaire

1.3.2. Reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire fait partie intégrante de la prise en charge d'une patiente ayant subi une mastectomie totale pour cancer du sein.

Elle peut être immédiate ou différée, et dans ce cas il est préférable de respecter un délai minimal de 6 mois après la radiothérapie [159].

Différentes techniques sont proposées face à l'augmentation de la demande des patientes :

- Prothèses : ce sont des implants mammaires en gel silicone ou en sérum physiologique, texturés ou non avec des formes rondes, anatomiques ou asymétriques.

La durée de vie de ces implants est d'environ 20 ans. Une surveillance par examen clinique annuel et mammographie numérisée est nécessaire. La dégradation des résultats esthétiques est inévitable dans le temps, notamment si la patiente présente des variations pondérales importantes. Des reprises chirurgicales sont donc nécessaires dans plus de deux tiers des cas.

- Expandeurs temporaires suivis par un implant permanent [160] : pour la reconstruction par expansion tissulaire, une prothèse rétromusculaire est gonflée progressivement grâce à une valve sous-cutanée intégrée à la prothèse ou à distance.

Cette technique est proposée dans les cas de peau insuffisante ou bien si le volume de la reconstruction souhaitée est plus important ou encore lorsqu'une radiothérapie est indiquée. Dans ce dernier cas, l'expandeur est dégonflé durant la radiothérapie puis remplacé par une prothèse définitive à la fin.

Elle a cependant quelques inconvénients : elle est astreignante, il y a des séances de remplissage et il faut attendre un délai de 3 mois environ entre la fin du remplissage et la nouvelle prothèse.

2 interventions sont donc nécessaires pour obtenir le volume mammaire définitif et même si les résultats esthétiques sont souvent satisfaisants à court terme, ils se dégraderont aussi avec le temps.

- Tissus autologues [161] (Figure 46, 47) :
- Lambeau musculocutané du grand dorsal avec ou sans prothèse
 - Lambeau musculocutané du grand droit de l'abdomen ou TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous)

 - Lambeau cutanéograsseux abdominal ou DIEP (deep inferior epigastric perforators)
 - Lambeau fessier libre
 - Lambeau du droit interne
 - Lambeau antérolatéral de cuisse

Dans notre série, La reconstruction mammaire a été réalisée chez 5 patientes seulement dont 4 à l'aide d'un lambeau et 1 par prothèse. Elle était immédiate chez 4 patientes et différée chez 1 seule.

a



b

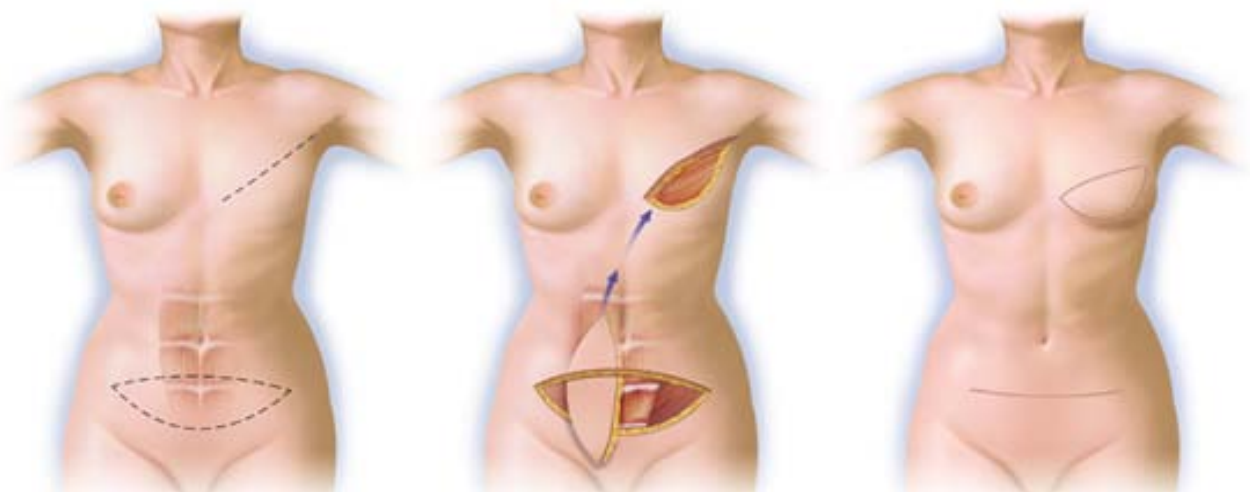
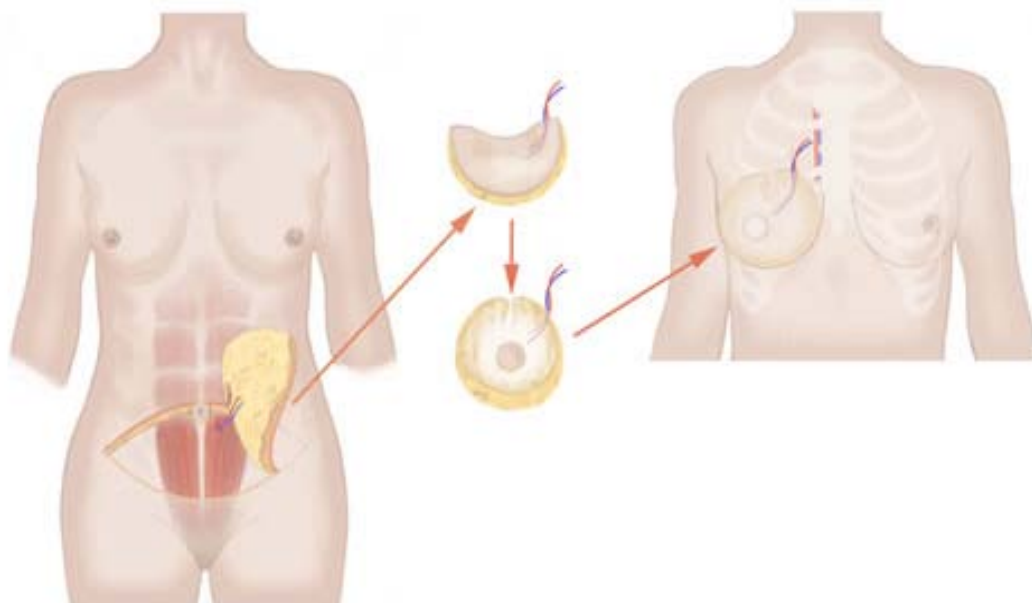


Figure 46 : Lambeaux de reconstruction mammaire :

a- lambeau du grand dorsal; b- TRAM ;

a



b

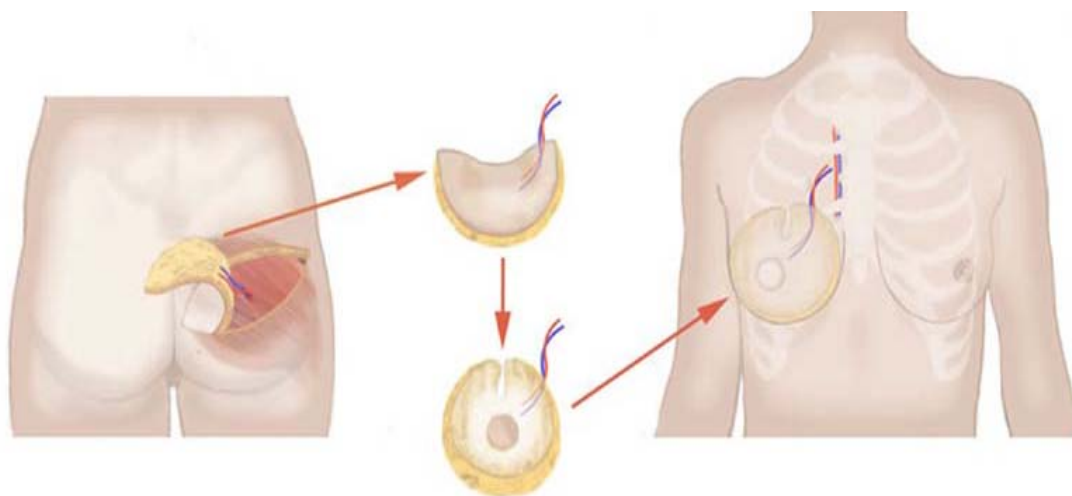


Figure 47 : Lambeaux de reconstruction mammaire :

a- DIEP; b- lambeau fessier libre

2. Radiothérapie

Elle détruit les cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et donc à l'origine d'une mort cellulaire retardée [162].

La radiosensibilité, différente entre tissu sain et tumeur, se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales. Ce traitement est appliqué sur le sein, si ce dernier n'a pas été enlevé ou sur la paroi après ablation complète du sein.

2.1. Radiothérapie externe

2.1.1. Indications et volumes cibles

Plusieurs études ont montré que l'irradiation du sein après chirurgie diminue significativement le risque de survenue de récurrence et augmente la survie tout en gardant les mêmes indications et les mêmes bénéfices chez les femmes jeunes que celles plus âgées.

La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) a montré des taux de rechute locale trois fois plus élevés après une chirurgie seule qu'après l'association radiochirurgicale en cas de traitement conservateur avec un impact sur la réduction des taux de mortalité globale et spécifique de 5,1 % [163].

L'efficacité de la radiothérapie après mastectomie est connue depuis plus d'une quarantaine d'années. La réduction globale du nombre de récurrences locorégionales est de l'ordre de 60 à 70 % dans de nombreuses études [164, 165] (Figure 48).



Figure 48 : Radiothérapie externe du sein gauche par accélérateur linéaire chez une patiente de 39 ans

Classiquement, les indications de radiothérapie adjuvante sont définies à partir des données cliniques et de l'extension pathologique de la maladie sur la pièce opératoire :

- En cas de traitement conservateur : la RTH sur le sein est indiquée dans tous les cas de conservation

- En cas de traitement radical : la RTH est indiquée en présence d'au moins 1 des facteurs suivants :
 - Tumeur > 5 cm
 - Limites d'exérèse envahies ou tangentés
 - Atteinte cutanée ou musculaire
 - Emboles tumoraux

- Multifocalité
 - SBR III
 - Age \leq 40 ans
- Aires ganglionnaires :
- Creux axillaire : il n'y a pas d'indication d'irradiation de la région axillaire après ganglion sentinelle ou après curage complet, même en cas d'envahissement axillaire. La RTH sera discutée en cas de curage incomplet ou d'envahissement axillaire massif [166]
 - Creux sus-claviculaire : son irradiation est indiquée en cas d'envahissement ganglionnaire $N \geq 4$ ou envahissement de tous les ganglions prélevés [167]
 - Chaîne mammaire interne : son irradiation sera discutée en cas de localisation interne ou centrale, ou en cas d'envahissement ganglionnaire massif. Elle tient compte également de la taille tumorale, les emboles tumoraux et l'âge de la patiente. En effet, la radiothérapie de la CMI n'a pas démontré de bénéfice sur la survie sans rechute ou la survie globale, en plus du risque de cardio-toxicité de l'irradiation [168]
- Surimpression du lit tumoral (Boost) : indiquée dans les cas à haut risque de récurrence locale à raison de 10 à 16 Gy, son intérêt a été démontré notamment par Bartelink et al qui ont objectivé que l'addition de 16Gy de radiation localisée sur le lit tumoral après traitement conservateur réduit significativement le risque de survenue de récurrence locale à 5ans de 19.5% à 10.2% [169].
- En cas de chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie conservatrice ou radicale [170] : l'irradiation du sein ou de la paroi a les mêmes indications qu'en situation adjuvante, alors que pour les aires ganglionnaires, elle repose sur la notion d'un risque de récurrence ganglionnaire important défini par la présence d'au moins un des éléments suivants :

- La présence de ganglions pathologiques dans le staging clinico-radiologique initial
- Un ganglion axillaire métastasé en préopératoire prouvé par cytologie
- Un envahissement ganglionnaire résiduel après CNA
- Des signes de régression dans un ou plusieurs ganglions, prouvant l'existence d'une atteinte ganglionnaire initiale.



Figure 49 : Patiente en position de traitement sur plan incliné

2.1.2. Délais

Les délais entre la chirurgie et la radiothérapie sont importants à préciser et à respecter :

- Si pas d'indication de chimiothérapie : un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie locorégionale.

- Si indication de chimiothérapie : la radiothérapie doit être débutée après la fin de la chimiothérapie. Cependant le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie ne doit pas si possible excéder 28 semaines.

2.1.3. Schémas

Le schéma classique de référence consiste à administrer 50 Gy sur le sein ou la paroi à raison de 2Gy / fraction en 25 fractions étalées sur 5 semaines. Pour les aires ganglionnaires, une dose de 46 Gy est délivrée en 23 fractions à raison de 2 Gy / fraction étalées sur 5 semaines.

Des schémas hypofractionnés peuvent être également proposés. Plusieurs études et essais randomisés en ont testé les différentes modalités. Les conclusions étaient similaires, avec une équivalence de taux de contrôle local et de toxicité par rapport au schéma classique. Trois modalités peuvent être donc utilisées, 42,5 Gy en 16 fractions et trois semaines, 40 Gy en 15 fractions et trois semaines et 41,6 Gy en 13 fractions et cinq semaines [171, 172, 173, 174].

Toutefois, l'hypofractionnement n'est pas recommandé en cas de chimiothérapie adjuvante ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée [170].

L'irradiation partielle et accélérée constitue également une option à mieux étudier. Après chirurgie conservatrice, Il a été démontré que les récurrences locales étaient principalement retrouvées au niveau de la zone de tumorectomie initiale, surtout dans les cinq premières années de suivi. L'irradiation partielle mammaire a pour objectif de limiter le volume d'irradiation au lit tumoral seul [175, 176].

Plusieurs techniques de radiothérapie partielle existent : curiethérapie interstitielle à haut et bas débit de doses, curiethérapie à haut débit par système de ballonnet, irradiation peropératoire (photons ou électrons) en séance unique et radiothérapie externe en trois dimensions (protons, électrons et photons). Chacune de ces techniques traite des volumes variables avec des doses différentes, les rendant donc difficilement comparables.

Ainsi, Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'équivalence d'efficacité des techniques d'irradiation partielle avec l'irradiation conventionnelle [170].

Dans notre série, 41,6% des patientes ont bénéficié de RTH selon le schéma classique de 50 Gy, alors que 58,4% ont reçu une RTH hypofractionnée. Un boost tumoral a été administré à 65,2% des femmes ayant subi une chirurgie conservatrice à des doses entre 10 et 16 Gy.

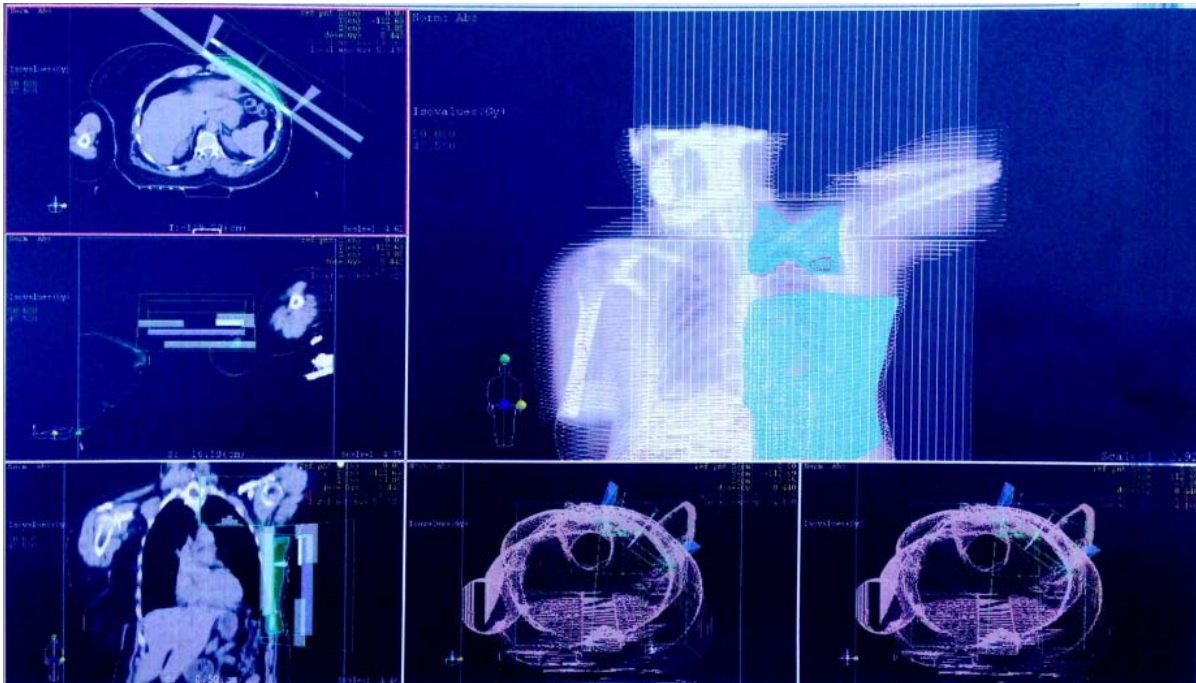


Figure 50 : Dosimétrie de la paroi gauche chez une patiente de 38 ans traitée pour cancer du sein par patey

2.2. Curiethérapie

Dans le cadre du cancer du sein, les indications de la curiethérapie sont le boost (femmes jeunes, taille tumorale, emboles vasculaires ou lymphatiques, tumeurs profondes des quadrants externes, marges chirurgicales positives ou limites. . .), l'irradiation partielle et accélérée du sein pour les patientes atteintes d'une tumeur à faible risque de rechute et les seconds traitements conservateurs (Figure 51).

Alors que la curiethérapie de complément d'une irradiation externe utilise le plus souvent une technique d'implantation interstitielle, le débit de dose peut être bas, haut ou pulsé.

La curiethérapie reste la meilleure technique d'irradiation pour délivrer une forte dose dans un petit volume surtout lorsque le contrôle local de tumeur est corrélé avec l'escalade de la dose. Dans le cadre du cancer du sein, sous réserve que la curiethérapie soit réalisée conformément aux règles d'implantation communément admises, les résultats en termes de taux de contrôle local demeurent excellents (forte dose) avec des taux de complications comparables, voire meilleurs, que ceux obtenus après radiothérapie externe (petit volume) [177, 178].

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

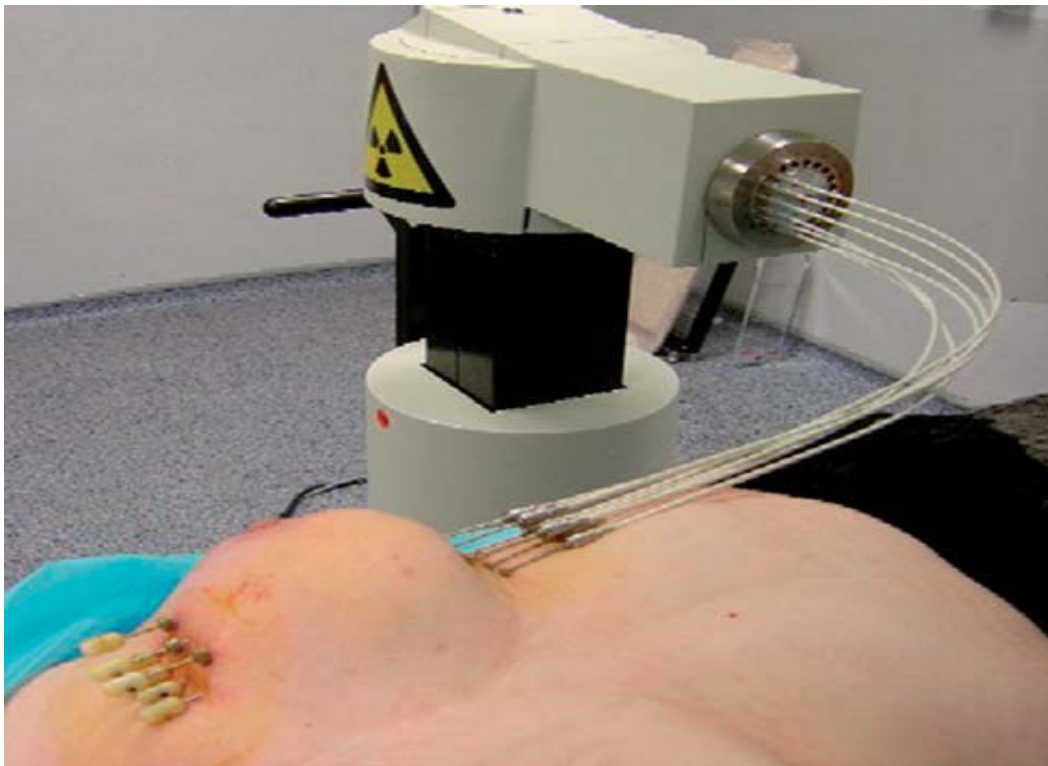


Figure 51 : Irradiation partielle du sein par curiethérapie

2.3. Complications

La radiothérapie peut induire, plusieurs complications : radiodermite, lymphœdème, fibrose, plexite brachiale, cystostéatonecrose, ischémie cardiaque mais aussi des cancers après une période de latence de plusieurs années [179, 180].

Il s'agit le plus souvent de sarcomes radio-induits qui surviennent d'autant plus fréquemment que le taux de survie à long terme des patientes traitées pour cancer du sein est élevé, en l'occurrence les patientes jeunes. Le traitement de ces sarcomes est essentiellement chirurgical et leur pronostic est défavorable avec un taux de survie globale qui varie de 10 à 30% [181].

27,5% de nos patientes ont présenté des complications à type de radiodermite, sans notion de complications tardives durant la période de suivi.

3. Chimiothérapie

Les objectifs de la chimiothérapie sont schématiquement de deux ordres :

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

Les produits les plus couramment utilisés sont les suivants:

- Les inhibiteurs de type isomérase II que sont les anthracyclines.
- Les alkylants et en particulier le cyclophosphamide.
- Les anti-métabolites, et en particulier le 5 FU.
- Les antifusoriaux et en particulier les taxanes.

3.1. En situation néo-adjuvante

Les avantages théoriques de la chimiothérapie néo-adjuvante reposent sur différentes hypothèses [182]:

- Action plus rapide sur la croissance des micrométastases, ce qui devrait entraîner une augmentation de la survie des patientes.
- Réduction du volume tumoral, ou downstaging, ce qui donnerait la possibilité d'augmenter le taux de conservation mammaire et d'opérer les tumeurs initialement inopérables.
- Evaluation de la réponse tumorale in vivo.

Ainsi, la CTH néo-adjuvante est indiquée pour les tumeurs classées T4 et/ou N2-N3, pour les tumeurs T2/T3 et N0/N1 en vue d'un traitement conservateur et pour les tumeurs inflammatoires.

Plusieurs études ont comparé les bénéfices des protocoles à base d'anthracyclines seules et ceux associant anthracyclines et taxanes, et ont conclu à la supériorité de l'association.

Ainsi, l'étude B27 du NSABP a évalué l'apport des taxanes en néo-adjuvant en comparant quatre cures à bases d'anthracyclines (4AC) à 4AC suivies de quatre cures de taxotère. Les résultats ont montré que dans le bras 4AC→4T une augmentation significative du taux de réponse clinique complète et globale et surtout du taux de réponse pathologique complète [183].

L'étude de phase III Geparduo a montré que la CTH séquentielle (AC suivie de T) donnait des résultats significativement meilleurs en termes de réponse pathologique complète et de conservation mammaire comparativement à l'association concomitante AC-T [184].

En effet, l'un des problèmes de la chimiothérapie néo-adjuvante est l'évaluation de la réponse. La réponse histologique doit être appréciée au niveau de la tumeur et des ganglions. Le critère de la réponse histologique complète paraît être le meilleur facteur pronostique en termes de survie sans rechute et de survie globale [185, 186].

Dans notre série, 22% des patientes ont bénéficié de CTH néo-adjuvante. Les protocoles utilisés étaient à base d'anthracyclines seules dans 65% des cas et association séquentielle d'anthracyclines-taxanes dans 35%. La réponse histologique complète a été notée chez une seule patiente.

3.2. En situation adjuvante

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

Kroman et al. ont retrouvé une augmentation significative du risque de décès par cancer chez des femmes de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein de pronostic favorable qui n'ont pas reçues de chimiothérapie adjuvante [187].

La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera d'une part sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques et d'autre part, sur l'état général de la patiente et la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement [188].

Ces facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :

- Taille de la tumeur
- Grade SBR
- Statut des récepteurs hormonaux
- Statut HER2
- Indice de prolifération (en particulier Ki67)
- Statut ganglionnaire

En situation adjuvante, les protocoles associant anthracyclines-taxanes sont devenus un standard. D'après la méta-analyse rapportée par Ferguson et al, la chimiothérapie adjuvante contenant du taxane réduit le risque de décès et le nombre de récurrences du cancer du sein en comparaison avec un schéma thérapeutique sans taxane [189].

Une autre méta-analyse a démontré la supériorité du schéma séquentiel par rapport au schéma concomitant d'anthracyclines-taxanes [190].

Dans notre série, la CTH adjuvante a été indiquée chez 64% des patientes, dont 57% à base d'anthracyclines seules et 43% en association à des taxanes.

3.3. En situation métastatique

La prise en charge des cancers du sein métastatiques a connu 3 étapes importantes : l'arrivée des anthracyclines dans les années 1970, les taxanes dans les années 1990 et enfin, le trastuzumab puis le lapatinib dans les années 2000.

D'autres chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles ont enrichi l'arsenal thérapeutique (capécitabine, gemcitabine, etc.), mais leur bénéfice est plus modeste. Pour nombre d'agents prescrits en situation de rattrapage, et donc chez des patientes déjà largement

prétraitées, le niveau de preuve des options thérapeutiques possibles demeure faible faute d'essais randomisés spécifiques [191].

Par ailleurs une nouvelle drogue a été récemment découverte : L'éribuline (Halaven®), analogue synthétique modifié d'un macrolide naturel, l'halicondrine B, est issue d'une éponge rare Halicondria okadai pêchée sur les côtes japonaises.

L'éribuline, agent déstabilisant les microtubules, est synergique avec de nombreux autres cytotoxiques et est actif in vitro dans des tumeurs résistantes aux taxanes. Elle aurait ainsi un bénéfice chez les patientes lourdement prétraitées mais également en terme de survie globale [191].

Ainsi, différents protocoles en mono ou polychimiothérapie sont prescrits selon une ou plusieurs lignes. Il est parfois avantageux d'utiliser une polychimiothérapie dans le but d'obtenir une réponse rapide, sans toutefois négliger sa toxicité par rapport à la monochimiothérapie.

La durée du traitement dépend de la réponse et la tolérance de la CTH administrée. D'après la méta-analyse de Gennari et al incluant 11 essais randomisés, une plus longue durée de chimiothérapie est associée à une survie globale légèrement plus longue et une survie sans progression sensiblement plus importante [192].

Toutefois, le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable dans la majorité des cas. Sa prise en charge doit être adaptée à chaque patiente en fonction des paramètres de la tumeur, des métastases mais aussi du profil socio-économique.

Dans notre série, 17% des patientes étaient en situation métastatique d'emblée et ont reçu une CTH essentiellement à base de taxanes.

3.4. Complications

La chimiothérapie peut être responsable de complications, dont beaucoup disparaissent à court terme: nausées, vomissements, alopecie, aplasie médullaire, neuropathies, etc... .

Chez les femmes non encore ménopausées, la chimiothérapie peut induire une ménopause précoce, dont les effets secondaires sont majeurs et sont source d'une mauvaise

qualité de vie : bouffées de chaleurs, diminution de la libido, sécheresse et atrophie vaginale et ostéoporose [193].

Toutefois certains effets secondaires comme la fatigue, les troubles cognitifs, les troubles de la fertilité [194, 195], les rares cas de cardiotoxicité [196] et de leucémies secondaires demeurent préoccupants à long terme.

Dans notre série, 34,3% des patientes ayant reçu une CTH ont présenté des signes de toxicité essentiellement hématologiques.

4. Hormonothérapie

Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormondépendante, c'est-à-dire que son rythme de croissance peut-être stimulé par les œstrogènes et à l'inverse ralenti par leur suppression par un moyen physique ou pharmacologique.

Ainsi, la recherche des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone doit être systématique lors de l'examen anatomopathologique de tous les cancers du sein invasifs. En cas de positivité de ces récepteurs, l'objectif des traitements anti-hormonaux est d'agir sur la maladie résiduelle micro-métastatique et réduire le risque de survenue de métastases [197].

L'hormonothérapie peut être suppressive ou additive :

4.1. Suppression de l'activité ovarienne

Pouvant être définitive (radiothérapie ou chirurgie) ou transitoire (agonistes de la LH-RH), elle n'est à ce jour pas indiquée systématiquement chez la femme non ménopausée. Elle reste une option possible surtout en association avec le tamoxifène.

L'intérêt se porte surtout sur les agonistes de la LH-RH utilisés en même temps que la chimiothérapie à visée de protection ovarienne afin de conserver au mieux la fertilité dans un désir ultérieur de grossesse [198, 199].

Cependant, la méta-analyse de Cuzick et al mentionne qu'un traitement isolé par LHRH est insuffisant et qu'il faut y associer le tamoxifène [200].

On notera également la possibilité de réaliser une castration chirurgicale dans le cas particulier des femmes non ménopausées ayant un cancer associé à une forme familiale exposant à un risque de cancer de l'ovaire (mutations de BRCA1 ou BRCA2).

Ces formes sont beaucoup moins hormonosensibles (notamment pour les mutations de BRCA1) mais la castration chirurgicale réalisée dans ce cas est avant tout un geste préventif sur le risque de cancer ovarien lié à la présence de ces mutations.

4.2. Tamoxifène

Médicament de référence, il s'agit d'un inhibiteur compétitif des œstrogènes au niveau des récepteurs ayant une affinité plus importante que les œstrogènes natifs. Il est administré de manière quotidienne pour une période de cinq ans par voie orale.

Une large méta-analyse sur l'effet de cinq ans de traitement adjuvant par tamoxifène a montré une réduction du taux de rechutes à quinze ans de 39% et de la mortalité liée au cancer du sein de 30% [201].

L'étude ATLAS [202], comparant 10 ans de tamoxifène à 5 ans de tamoxifène puis surveillance sans placebo, a mis en évidence une diminution du risque cumulé de rechute entre la 5^e et la 14^e années de 3,7 % (25,1 % versus 21,4 % ; $p = 0,002$) et de décès de 2,8 % (12,2 % versus 15 %) en faveur du groupe 10 ans de tamoxifène.

Mais, comme attendu, le risque cumulé de cancer de l'endomètre a doublé (3,1 % versus 1,6 %), comme la mortalité liée au cancer de l'endomètre (0,4 % contre 0,2 %).

Par ailleurs, le tamoxifène peut être associé à un traitement par agonistes de la LH-RH notamment en cas de mauvaise tolérance gynécologique et pelvienne du fait d'un effet œstrogène "like" du tamoxifène au niveau utérin et ovarien [203].

Le Tamoxifène, prescrit depuis plus de 25 ans, est probablement la thérapeutique la mieux tolérée dans l'arsenal des thérapeutiques adjuvantes des cancers du sein [204].

4.3. Anti-aromatases

Après la ménopause, les androgènes d'origine surrénalienne (androstenedione et testostérone) sont convertis en œstrogènes par l'aromatase présente dans le foie, le muscle, le follicule pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales. Les anti-aromatases inhibent cette activité. Elles ne sont pas indiquées chez la femme non ménopausée [204].

Les anti-aromatases de troisième génération sont utilisées pour le traitement du cancer du sein depuis les années 1990. Il existe deux types d'anti-aromatases : l'inhibiteur stéroïdien irréversible (exémestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole et anastrozole). Les trois molécules sont considérées comme équivalentes en efficacité et en profil de toxicité.

Chez les patientes ménopausées, les anti-aromatases sont devenues un standard suite à plusieurs grands essais randomisés ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence, voire de survie globale par rapport au tamoxifène seul [205, 206, 207]. Les options les plus efficaces consistent en cinq ans d'anti-aromatases ou un schéma séquentiel, à savoir deux à trois ans de tamoxifène, suivi d'une anti-aromatase (ou l'inverse), jusqu'à atteindre une durée totale de cinq ans.

L'enjeu des dernières études a été de déterminer la durée optimale de l'hormonothérapie : 5 ans ou plus ? L'étude MA.17 [208] a randomisé 5 ans de létrozole versus placebo après 5 ans de tamoxifène adjuvant. 5187 femmes ménopausées ont participé à l'étude.

L'analyse intermédiaire a révélé une amélioration significative de la survie sans maladie à 4 ans de 4,6 % (94,4 % versus 89,8%). La survie globale apparaissait meilleure dans le sous-groupe des N+ (HR = 0,61 ; IC 95% : 0,38-0,98). L'étude a donc été arrêtée alors que le suivi médian était de 30 mois, avec une levée d'aveugle. 60% des patientes du bras placebo ont choisi le traitement par létrozole. Après une médiane de suivi de 64 mois, les résultats, qui tiennent compte du cross-over, restent en faveur de la poursuite de l'hormonothérapie avec un gain en survie sans maladie (HR = 0,52 ; IC 95 % : 0,45-0,61), en survie sans maladie métastatique (HR = 0,51 ; IC 95 % : 0,42-0,61) et en survie globale (HR = 0,61 ; IC 95 % : 0,52-0,71).

4.4. Fulvestrant

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs. Il est également prescrit en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène.

Plusieurs études ont montré l'équivalence d'efficacité avec l'exémestane après échappement à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, ainsi que l'équivalence d'efficacité en deuxième ligne métastatique avec l'anastrozole [209, 210].

Dans notre série, l'hormonothérapie a été administrée chez 125 patientes soit 78% des cas présentant des RH positifs. Le tamoxifène a été prescrit pour 124 patientes et les anti-aromatases chez une seule patiente ménopausée.

La durée de prise variait entre 1 mois et 5 ans avec une moyenne de 15,4 mois.

5. 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 [211] permet de classer ces différentes thérapies ciblées et de souligner la diversité des mécanismes oncogéniques (Figure 52).

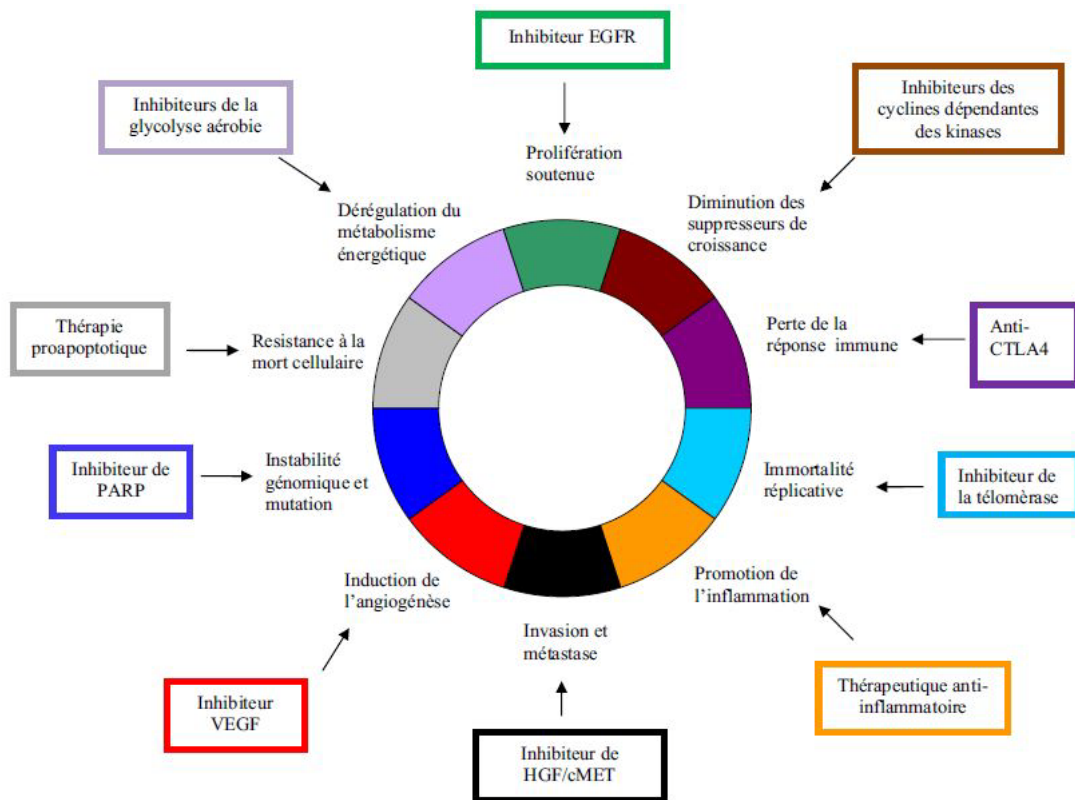


Figure 52 : Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées d'après Hanahan et Weinberg [211]

5.1. Thérapies ciblant HER

HER est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. A l'exception d'HER2, les autres membres de cette famille (HER 1, 3 et 4) ont des ligands connus. Leur homo ou hétéro-dimérisation permet l'activation de voies de signalisation intracellulaires (PI3K / Akt / mTOR et MAPK) impliquées dans la prolifération, la migration et l'apoptose cellulaire. HER2 est surexprimé dans 20 % des cancers mammaires.

5.1.1. Trastuzumab

Le trastuzumab est le premier anticorps développé ciblant HER2 et ayant 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.

➤ 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 et survie sans récurrence [212, 213, 214].

Une actualisation de l'essai NOAH a été présentée à l'ASCO 2013 [215]. Des patientes atteintes de tumeurs localement avancées ou inflammatoires ont été randomisées entre une chimiothérapie 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 %, $p = 0,055$) liées à l'ajout du 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 de l'utilisation du trastuzumab en adjuvant en termes de SSR et de SG [216]. Récemment, les résultats des études PHARE et HERA ont confirmé la durée d'utilisation d'un an du trastuzumab en adjuvant.

L'étude PHARE [217] 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 [218] 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.

➤ 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. [219] et 11,7 mois versus 6,1 mois dans celui de Marty et al. [220]) 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 [221] 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.

5.1.2. *Lapatinib*

Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase de prise orale ayant l'AMM en association avec la capécitabine en deuxième ligne métastatique (chez les patientes ayant déjà reçu du trastuzumab en phase métastatique), avec un inhibiteur de l'aromatase, ainsi que depuis 2013 en association avec le trastuzumab seul (chez les patientes dont les tumeurs n'expriment pas les récepteurs hormonaux), pour les cancers mammaires avancés et métastatiques.

➤ En néo-adjuvant :

L'essai randomisé Geparquinto [222] a comparé une CTH néo-adjuvante de type 4 épiburicine-cyclophosphamide (EC) suivie de 4 taxotère, associée de manière concomitante soit au trastuzumab soit au lapatinib. Cette étude a montré que le trastuzumab présente une efficacité supérieure à celle du lapatinib en termes de réponse histologique complète (30,3% versus 22,7% respectivement, $p = 0,04$).

Différentes études ont mis en évidence un meilleur taux de réponse histologique complète lors de l'association de 2 thérapies ciblées, communément appelé double blocage.

Le NSABP 41 confirme la supériorité de l'association des 2 thérapies ciblées mais sans différence entre les bras trastuzumab ou lapatinib seul (les taux de réponse histologique complète sont respectivement de 62%, 52,5% et 53,2%) [223].

➤ En adjuvant :

L'étude prospective ALTTO a évalué l'apport du lapatinib en situation adjuvante. Les patientes étaient randomisées en 3 bras : chimiothérapie + 1 an de trastuzumab ; chimiothérapie + association trastuzumab-lapatinib pendant 1 an ; chimiothérapie trastuzumab 6 mois suivi de lapatinib 6 mois [224].

Les résultats montrent qu'il n'y a aucune différence significative entre les 3 bras (trastuzumab, association ou séquentiel) tant en termes de survie sans récurrence que de survie globale.

➤ En métastatique :

L'essai MA 31 présenté à l'ASCO 2012, comparant en première ligne métastatique l'ajout, soit du trastuzumab, soit du lapatinib à un taxane, a souligné la supériorité du trastuzumab en termes de survie sans progression (SSP) (11,4 mois versus 8,8 mois, $p = 0,01$) [225].

L'intérêt de la double association avec le trastuzumab sans chimiothérapie a été mis en évidence par l'étude de Blackwell, qui a randomisé des patientes métastatiques ayant progressé sous trastuzumab entre le maintien du trastuzumab associé au lapatinib et le lapatinib seul. Le double blocage permet une meilleure SSP (12 semaines versus 8 semaines, $p = 0,008$) ainsi qu'une amélioration de la survie globale (14 mois versus 9,5 mois, $p = 0,026$) [226].

Cette étude a permis une extension de l'AMM en 2013 avec l'association du lapatinib au trastuzumab (sans CTH) pour les cancers métastatiques n'exprimant pas les récepteurs hormonaux.

5.1.3. Pertuzumab

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui possède l'AMM en association au trastuzumab et docétaxel dans le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résectable HER2+, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de CTH pour leur maladie métastatique.

➤ En néo-adjuvant :

L'essai NeoSphere, phase II randomisée, a comparé 4 traitements néo-adjuvants : docétaxel-trastuzumab-pertuzumab, docétaxel-trastuzumab, docétaxel-pertuzumab, pertuzumab-trastuzumab [227].

Le meilleur taux de réponse histologique complète a été observé dans le groupe traité par l'association docétaxel-pertuzumab-trastuzumab (45,8% vs 29% dans le groupe docétaxel-trastuzumab et 24 % dans le groupe docétaxel-pertuzumab) après 4 cycles de CTH.

➤ En adjuvant :

L'essai de phase III, APHINITY, compare le pertuzumab à son placebo, associé à une chimiothérapie (avec ou sans anthracyclines) et au trastuzumab, chez des patientes ayant un cancer du sein opérable HER2+. Les résultats sont encore attendus.

➤ En métastatique :

L'essai CLEOPATRA [228] a étudié l'association pertuzumab-trastuzumab-docétaxel versus placebo-trastuzumab-docétaxel en première ligne métastatique. L'ajout du pertuzumab a permis une augmentation significative de la SSP (18,7 mois versus 12,4 mois, $p < 0,001$) mais aussi de la SG (médiane de SG dans le groupe placebo : 37,6 mois et non encore atteinte dans le groupe pertuzumab, $p = 0,0008$).

5.1.4. Trastuzumab-DM1 (T-DM1)

Le T-DM1 associe les propriétés de ciblage HER2 du trastuzumab et la délivrance ciblée d'un composant anti-microtubule hautement efficace.

Il a l'AMM depuis novembre 2013, pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ chez des femmes ayant reçu précédemment un traitement par trastuzumab et une chimiothérapie par taxane. Des études sont en cours pour l'évaluer en adjuvant et néo-adjuvant.

En métastatique : l'étude EMILIA [229] a comparé le T-DM1 à l'association capécitabine et lapatinib chez des patientes antérieurement traitées par trastuzumab et taxane, en 1^e ligne métastatique. Les auteurs ont mis en évidence un bénéfice significatif en SSP dans le bras T-DM1 (9,6 mois versus 6,4 mois, $p < 0,0001$) ainsi qu'en SG à 2 ans (64,7 % versus 51,8 %, $p = 0,0037$). Ces résultats ont permis l'obtention de l'AMM actuelle.

5.2. Thérapies 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.

5.2.1. Bévacizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombiné humanisé ciblant le VEGF A, empêchant son interaction avec ses récepteurs de type tyrosine kinase VEGFR1 et 2. Ce blocage induit donc l'arrêt de la prolifération des vaisseaux.

➤ En néo-adjuvant :

Le Geparquinto [230] a randomisé les patientes n'exprimant pas HER2 (HER2 -), en 2 bras de traitements : CTH (épirubicine-cyclophosphamide) associée ou non au bévacizumab, puis chez les patientes ayant une réponse échographique : poursuite du traitement par taxotère associé ou non au bévacizumab. Le taux de réponse histologique complète est plus important dans le groupe bévacizumab (18,4 % vs 14,9 %, $p = 0,04$).

L'essai de phase II randomisé TBCRC002, présenté à l'ASCO 2013, a comparé un traitement néo-adjuvant par létrozole et bévacizumab ($n = 50$) au létrozole seul ($n = 25$) chez des patientes ménopausées [231]. Le taux de réponse clinique était de 38 % (9 patientes sur 24) dans le bras standard et de 64 % (29 patientes sur 45) dans le bras expérimental. Avec les limites d'une phase II randomisée, le bévacizumab semble donc potentialiser l'hormonothérapie.

➤ En adjuvant :

L'étude BETH, présentée au congrès de San Antonio en 2013, a comparé chez 3509 patientes ayant un cancer HER2+, une CTH (de type docétaxel-carboplatine- trastuzumab essentiellement) avec ou sans bévacizumab délivré pendant 1 an. Il n'y a aucune différence, à 3 ans, sur l'objectif principal, avec un taux de 92 % de SSR dans chaque bras [232].

Les mêmes résultats ont été rapporté dans l'étude BEATRICE [233]. Donc actuellement, il n'y a pas d'intérêt à introduire le bévacizumab en adjuvant.

➤ En métastatique :

Le bévacizumab a suscité un grand espoir face aux premiers résultats de l'étude randomisée E2100 [234]. En effet, l'ajout de cette molécule au paclitaxel a permis un doublement de la SSP (11,8 mois versus 5,9 mois, $p = 0,01$). Les 3 essais suivants AVADO [235], RIBBON 1 [236] et RIBBON 2 [237] ont confirmé l'intérêt du bévacizumab mais aucun n'a montré de gain en survie globale.

5.2.2. 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 [42]. 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 ($p = 0,001$) [43].

5.3. 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'angiogénèse.

➤ En néo-adjuvant :

L'étude Geparquinto ne montrait pas d'intérêt en termes de réponse histologique complète de l'ajout de l'éverolimus à 12 semaines de paclitaxel chez les patientes n'ayant pas

répondu à une chimiothérapie de type épiorubicine-cyclophosphamide [240]. Une phase II randomisée comparant, l'association létrozole et éverolimus au létrozole seul, a mis en évidence un meilleur taux de réponse clinique dans le groupe ayant reçu de l'éverolimus (68 % vs 59 % ; $p = 0,062$, risque $\alpha = 0,1$) [241].

➤ En adjuvant :

L'essai UNIRAD (phase III randomisée) devrait apporter la réponse sur l'intérêt de l'ajout de l'éverolimus en adjuvant dans les cancers de mauvais pronostic, HER2-exprimant les récepteurs hormonaux, après CTH adjuvante sans rechute après 3 ans d'hormonothérapie.

➤ En métastatique :

La voie de la PI3K/Akt/mTOR est l'une des voies considérée comme un mécanisme majeur de résistance à l'hormonothérapie. Deux études ont établi l'intérêt de l'éverolimus chez des patientes échappant à l'hormonothérapie.

TAmRAD, étude française de phase II, a évalué l'intérêt de l'éverolimus en association au tamoxifène chez les patientes résistantes aux anti-aromatases. Le bénéfice clinique à 6 mois est de 61 % avec l'association et de 42 % avec le tamoxifène seul. Le temps à progression passe de 4,5 mois (avec tamoxifène seul) à 8,6 mois avec l'association ($RR = 0,54$; $IC95 \% = 0,36-0,81$) [242].

BOLERO 2, étude de phase III, ayant évalué l'ajout de l'éverolimus à l'exemestane, a montré un doublement de la SSP lors de l'ajout de la thérapie ciblée (7,8 mois versus 3,2 mois, $p < 0,0001$) [243].

5.4. Inhibiteurs de poly ADP-riboses polymérase (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.

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.

5.5. 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 montrent leur efficacité dans le cancer du sein métastatique avec une toxicité modérée [244].

Dans notre série, la thérapie ciblée utilisée a été le trastuzumab. Chez les patientes surexprimant HER2, 78% en ont bénéficié dont 72,9% en adjuvant et 27,1% en métastatique.

IX. Evolution

1. Surveillance

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

D'après 2 essais et une revue de la Cochrane, la surveillance intensive d'un cancer du sein ne permet pas toujours de détecter plus précocement les récurrences et surtout n'améliore pas la survie par rapport à une surveillance légère, car dans les trois quarts des cas, les récurrences sont découvertes par les patientes elles-mêmes [245, 246, 247].

Les objectifs de la surveillance du cancer du sein se justifient par leur évolution potentielle [248] :

- 50% des patientes récidiveront dans les 10 ans, les $\frac{3}{4}$ des temps sous forme métastatique et dans le $\frac{1}{4}$ restant sous forme d'une récurrence locorégionale.
- La majorité de ces récurrences survient dans les 5 ans (dans 80% des cas mais la rechute à long terme est possible même après 10 ans).

Actuellement, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et les Standard Options Recommendations (SOR) recommandent de réaliser les examens et le rythme de surveillance suivants [249]:

- Un examen clinique :
 - Tous les 3 à 6 mois les trois premières années
 - Tous les 6 mois pendant 2 ans
 - Tous les ans par la suite
- Une imagerie mammaire :
 - 6 mois après la fin de la radiothérapie externe
 - 1 fois / an par la suite
- Une consultation dans le plus court délai en cas de symptômes

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

Par ailleurs, la prescription de tamoxifène doit faire pratiquer une surveillance spécifique, en particulier gynécologique annuelle avec échographie pelvienne endovaginale (vérification de l'endomètre) et hystérocopie en cas d'anomalie, notamment des métrorragies [250].

Les femmes présentant une mutation génétique BRCA 1 ou 2 et celles avec des risques familiaux avérés sont plus exposées à la récurrence dont la récurrence contralatérale. Les signes radiologiques peuvent confirmer la suspicion clinique, dépister une récurrence infra clinique, ou dépister un cancer contralatéral.

L'IRM avec injection de gadolinium prend de plus en plus d'importance dans ces situations.

Dans notre série, la surveillance se faisait conformément aux recommandations de l'ASCO et l'ESMO.

2. Rechutes

Les récurrences locales et les métastases surviennent plus fréquemment chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [251].

Selon Rochefordière et al, après cinq ans, le risque relatif de récurrence décroît moins vite chez la femme jeune [252].

Dans notre série, les rechutes locorégionales étaient de 10,8% rejoignant la plupart des séries maghrébines et occidentales, alors que les rechutes métastatiques étaient de 36,2%, taux nettement supérieur aux autres séries (Figure 53).

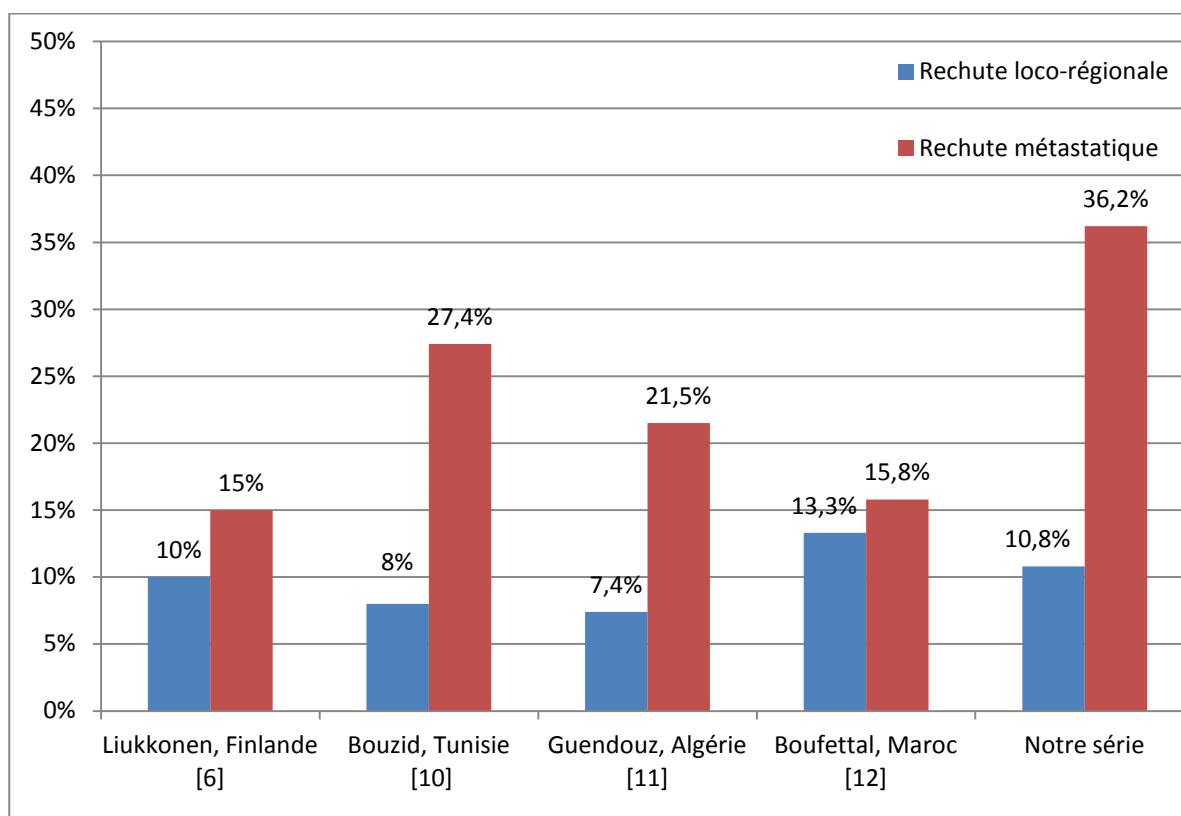


Figure 53 : Comparaison des rechutes chez la femme jeune entre les séries

3. Survie

L'ensemble des séries disponibles ne montre pas de différence significative en terme de survie globale entre les femmes jeunes et celles âgées. Ce taux varie selon les auteurs entre 55% et 80% [99, 6, 10, 11].

Néanmoins, l'âge jeune a été retenu par plusieurs auteurs comme facteur pronostique péjoratif indépendant dans le cancer du sein.

Dans notre série la survie globale à 3 ans était de 70% et la survie sans rechutes à 62%.

X. Retentissement psychologique

Le diagnostic et le traitement du cancer du sein représentent un stress émotionnel et physique majeur dont les conséquences psychologiques, physiques et psychosociales peuvent s'étendre sur plusieurs années.

L'amélioration des traitements et de l'espérance de vie entraînent, en effet, pour les patientes un double challenge : après avoir affronté la maladie et ses traitements médicochirurgicaux, celles-ci auront la possibilité, mais aussi la charge, de retrouver leurs investissements antérieurs. Cette charge s'alourdit lorsque leur maladie devient chronique ou qu'elles en conservent un handicap résiduel.

Chez la femme jeune, ces difficultés sont encore accrues par l'importance des investissements socio-familiaux et professionnels. La femme assume en général à cet âge de nombreuses responsabilités, ce qui entraîne à la fois l'accumulation des facteurs de stress et un risque accru de déséquilibre de la structure socio-familiale dans laquelle elle évolue.

On estime à un quart le nombre de femmes présentant des symptômes d'une détresse psychologique marquée [253], quel que soit le type de traitement proposé. Par ailleurs, ce niveau de détresse psychologique est, chez les patientes jeunes comme chez les autres, maximal durant l'année qui suit le diagnostic, tout en étant plus important que celui des échantillons plus âgés à sévérité de la maladie égale [254].

Cela apparaît valable pour les deux manifestations majeures de cette détresse : la dépression et les troubles anxieux.

Dans une étude portant sur un échantillon de 948 femmes mastectomisées dont un tiers ont moins de 50 ans [253], le niveau de dépression a été étudié en fonction de différents facteurs dont l'âge et l'ancienneté de la maladie. Les facteurs de risque de dépression retrouvés étaient les suivants : l'âge (patiente jeune), les trois premiers mois après la chirurgie, le fait d'être divorcée ou veuve, le nombre d'enfants à charge, l'existence de nombreux effets secondaires du traitement, ou de mauvaises performances physiques.

Une autre étude a évalué le niveau de désespoir/sentiment d'abandon lors de la première récurrence chez 55 patientes. Là encore le plus jeune âge est, tout comme le passé dépressif et la douleur, corrélé avec cette dimension de désespoir [255].

Les symptômes d'anxiété les plus fréquemment retrouvés sont à type de pensées intrusives centrées sur la maladie, d'anxiété anticipatoire avec ou sans évitement et de préoccupations anxieuses au sujet d'une rechute éventuelle.

La prise en charge de ces troubles repose essentiellement sur une approche psychologique associant prise en charge des symptômes, prise en compte des difficultés sociales et soutien de l'entourage. Différentes méthodes sont proposées : thérapies individuelles, thérapies cognitivo-comportementales et techniques de relaxation.

Le recours à une prescription de psychotropes ne doit pas être systématique et ne doit en aucun cas primer sur l'incitation à la verbalisation émotionnelle, ou à la reconnaissance des difficultés psychosociales rencontrées par la patiente.

Par ailleurs, il est important d'intégrer cette prise en charge psychologique non seulement aux étapes de la maladie et de ses traitements, mais aussi à l'annonce d'une récurrence, à la reprise du travail ou au renoncement à la maternité le cas échéant.

XI. Prévention

1. Prévention primaire

La prévention est un ensemble de mesures qui ont pour but de diminuer l'apparition d'un cancer du sein chez des femmes qui n'ont jamais eu elle-même de cancer du sein, mais qui présentent un risque d'en développer un. L'objectif de la prévention est de réduire ce risque et de réduire la mortalité associée au cancer du sein.

Les facteurs de risque le plus souvent considérés sont : l'âge de la femme, l'âge de la ménarche, l'âge de la première grossesse, les antécédents familiaux de cancer du sein, la présence de mastopathies bénignes et les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2.

Des études ont évalué la prise du tamoxifène en prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque. L'étude NSABP P-1 regroupait plus de 13 000 femmes âgées d'au moins 35 ans et considérées comme démontrant un risque accru de développer un cancer du sein. Les femmes participant à cette étude recevaient soit le tamoxifène à une dose de 20 mg une fois par jour, soit un placebo. Au cours de l'étude qui dura 4 ans, les chercheurs ont constaté une diminution marquée de 49 % du risque relatif de développement d'un cancer du sein chez les femmes qui prenaient le tamoxifène par rapport au groupe placebo [258].

Un autre médicament a été évalué pour la prévention du cancer du sein chez les femmes à risque. Il s'agit du raloxifène (Evista®), médicament déjà utilisé pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. L'étude STAR P-2 a comparé la prise du raloxifène au tamoxifène. Les résultats démontrent que le raloxifène et le tamoxifène auraient des bénéfices similaires sur la réduction du cancer du sein. De plus, les deux médicaments étaient bien tolérés par les femmes de l'étude [259].

Cependant, la prise de ces médicaments n'est pas sans risque. Leur utilisation serait responsable d'effets secondaires tels un cancer de l'endomètre, des troubles thromboemboliques, des fractures et des cataractes. Il est donc important d'évaluer le rapport bénéfices/risques avant toute prescription.

Par ailleurs, la seule méthode non hormonale qui peut être proposée à une femme qui a un risque très élevé de faire un cancer du sein est la mastectomie prophylactique bilatérale qu'elle soit sous cutanée ou totale [260].

Les indications principales de ce genre de chirurgie sont :

- Les antécédents personnels de cancer du sein
- Le cancer du sein bilatéral chez un parent du premier degré
- Deux cancers du sein chez des parents du premier degré survenant avant la ménopause
- Le carcinome canalaire ou lobulaire in situ
- L'hyperplasie avec atypie ou sévère dysplasie

2. prévention secondaire : Dépistage

Le dépistage du cancer du sein est le sujet d'un débat vigoureux entre partisans et opposants.

Les principaux éléments de désaccords portent, d'une part, sur l'évaluation du bénéfice apporté par le dépistage mammographique (estimation de la réduction de mortalité par cancer du sein associée au dépistage), et, d'autre part, sur l'estimation du surdiagnostic (risque de détecter un cancer du sein qui ne serait jamais devenu symptomatique du vivant de la femme).

La synthèse des essais conduit à une estimation de la réduction du risque de décès par cancer du sein de 20 % dans la population invitée au dépistage et d'environ 30 % dans la population ayant effectivement participé au dépistage [256].

Comme il existe une relation directe entre le volume tumoral lors de la prise en charge initiale, le risque d'atteinte ganglionnaire et la survie, on comprend l'importance du diagnostic précoce autorisé par les mammographies de dépistage qui sont susceptibles de mettre en évidence des images anormales, alors qu'il n'existe aucune anomalie clinique lors de l'examen.

Pour la femme jeune, le dépistage mammographique systématique n'est préconisé que pour les femmes à très haut risque génétique notamment celles avec une histoire familiale du cancer du sein, et en raison de la courte phase infraclinique des carcinomes mammaires chez la

femme jeune comparativement aux femmes plus âgées, n'importe quel programme de dépistage mammographique doit être réalisé à des intervalles plus courts.

En France, le dépistage de masse organisé consiste en une invitation des femmes de 50 à 74 ans à faire une mammographie tous les deux ans. Il persiste par ailleurs un dépistage individuel (sans deuxième lecture, sans évaluation) débutant à 40 ans sans date butoir [257].

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

Ainsi, nous constatons que les femmes jeunes et notamment les moins de 40 ans ne bénéficient pas des programmes de dépistage. Pour cette tranche d'âge, l'autopalpation des seins après apprentissage guidé, reste également un moyen de dépistage (Figure 54).

Par ailleurs, tout nouveau cas de cancer du sein doit être discuté dans une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) où se trouvent réunis au minimum trois médecins de spécialités différentes notamment : chirurgien, radiothérapeute, oncologue médical, anatomo-pathologiste et radiologue.

Cette RCP permet de décider en commun la meilleure stratégie adaptée à chaque patiente. Elle est aujourd'hui considérée non seulement comme le lieu de la discussion diagnostique et thérapeutique mais aussi comme un vecteur d'échanges de grande valeur pédagogique entre les professionnels, permettant également d'effectuer une analyse du bénéfice risque et de la qualité de vie pour la patiente, dont elle sera informée lors de la remise de son programme personnalisé de soins.

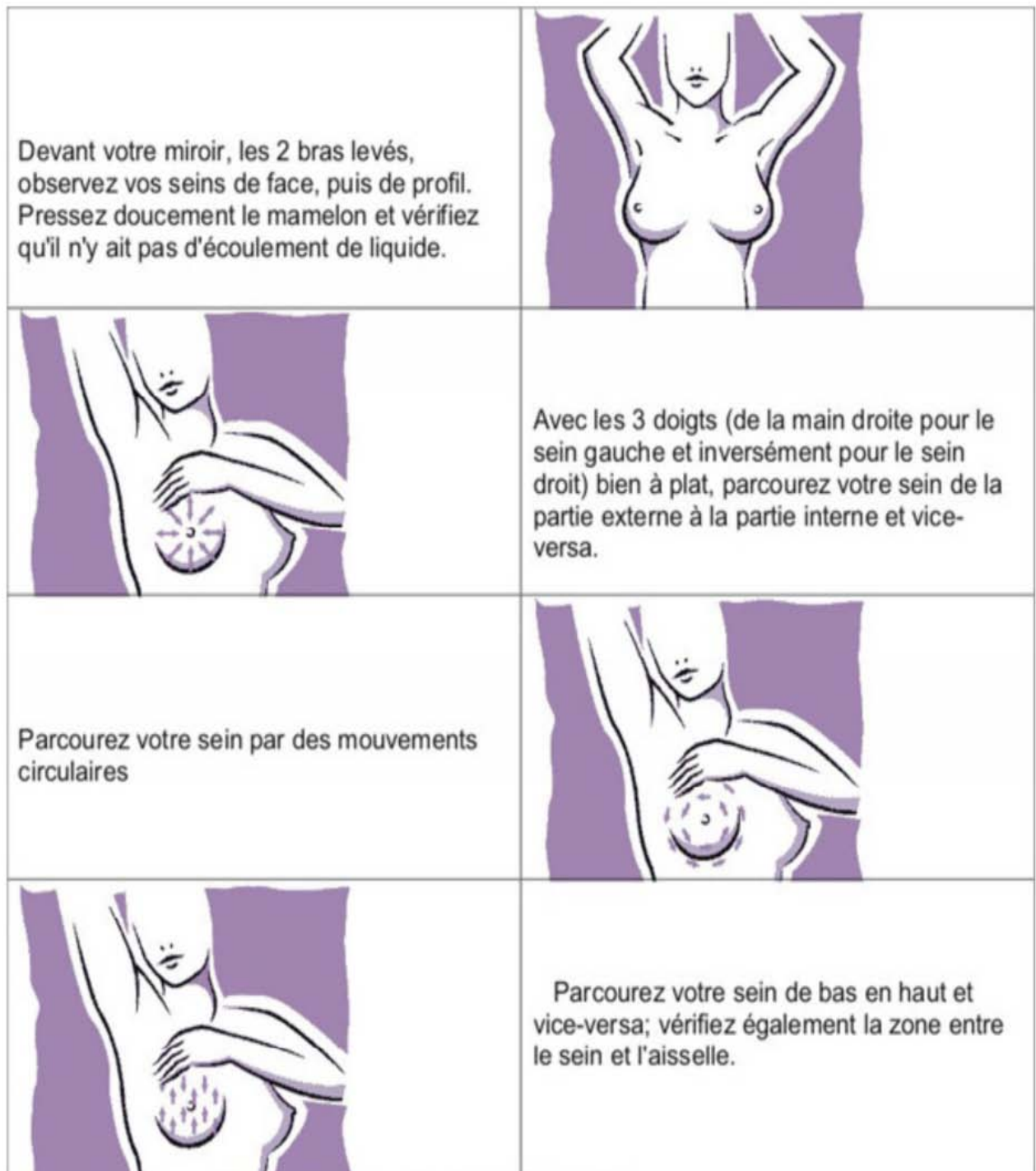


Figure 54 : Autopalpation du sein

XII. Arbres décisionnels et recommandations

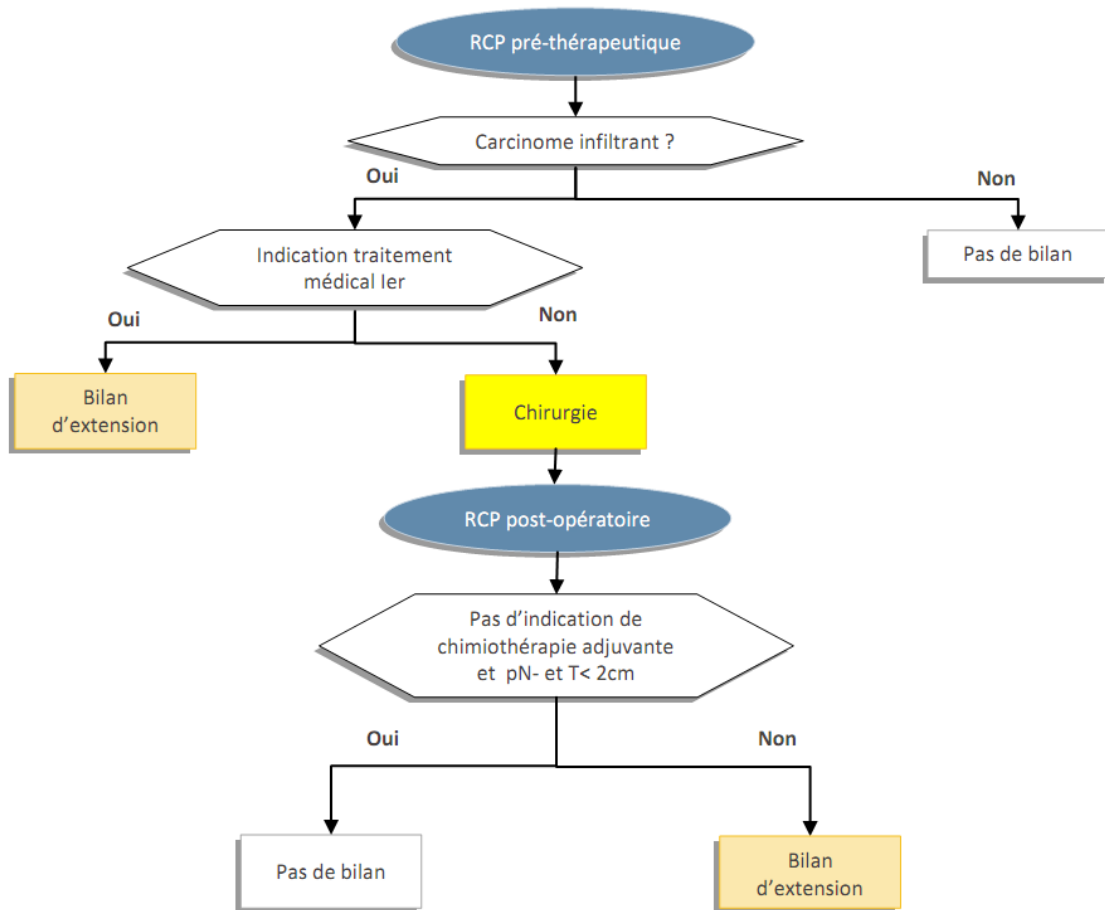


Figure 55 : Indications du bilan d'extension [261]

Carcinome canalaire in situ

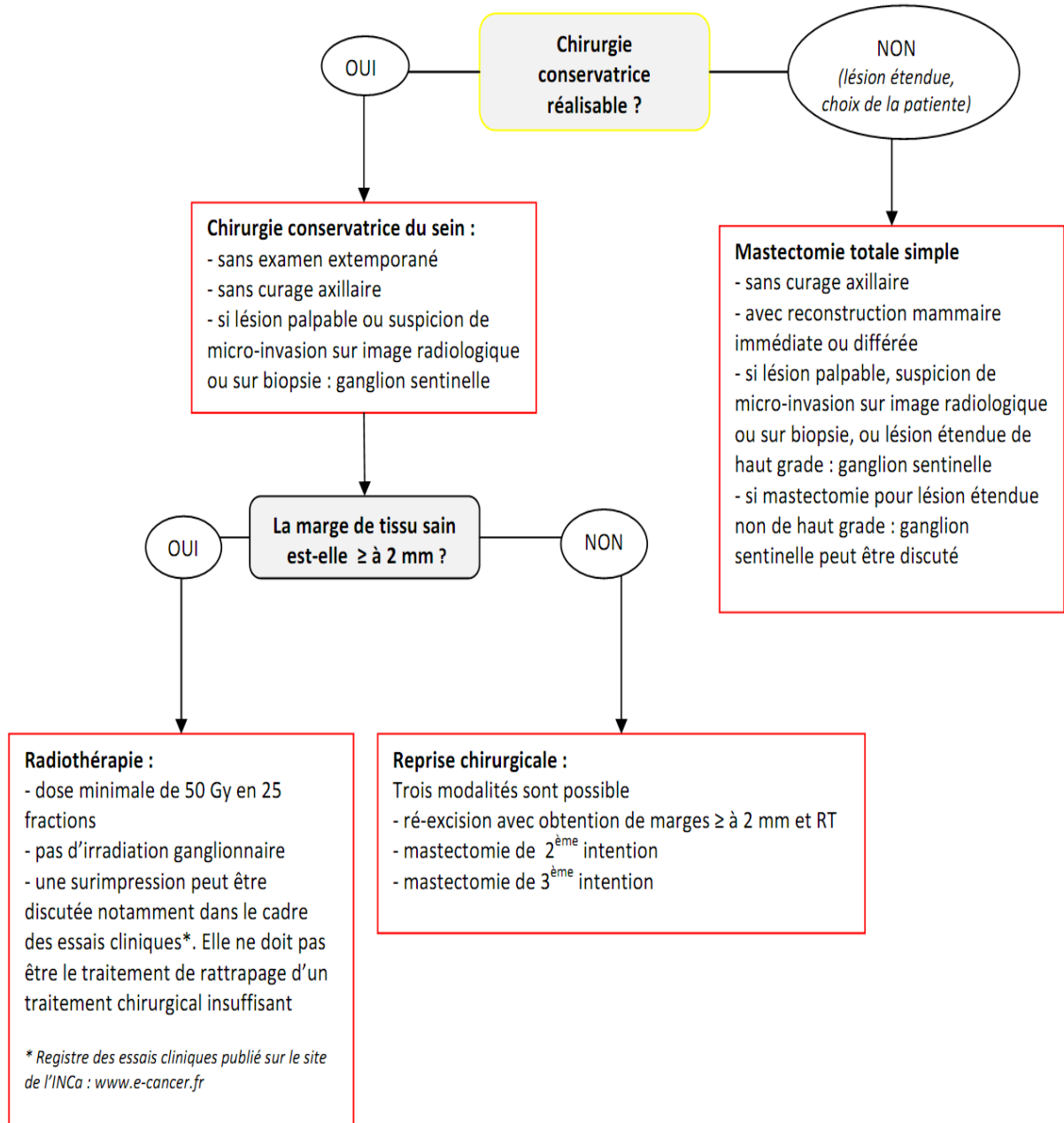


Figure 56 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge du carcinome canalaire in situ [262]

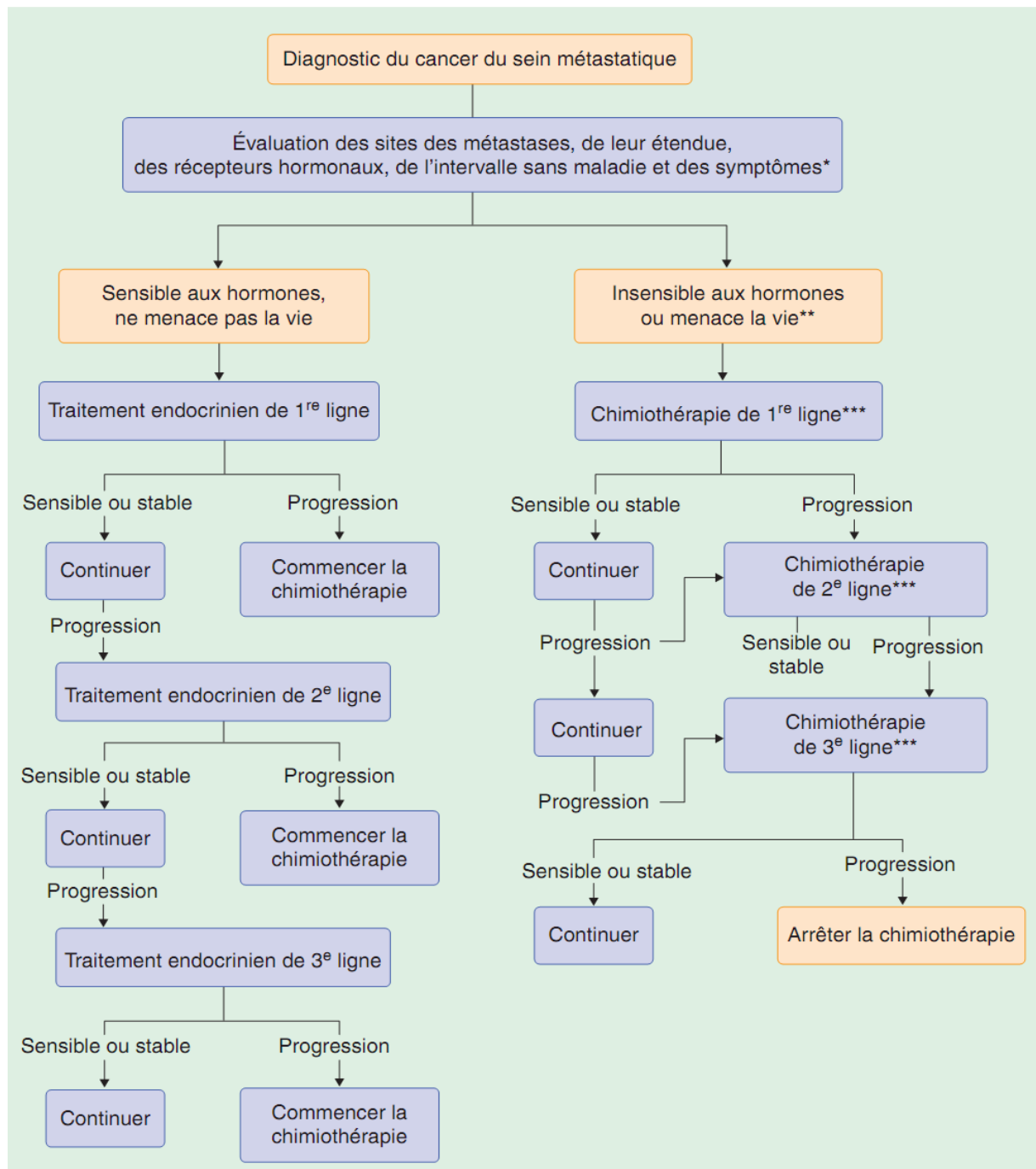


Figure 57 : Algorithme décisionnel pour le traitement systémique du cancer du sein métastatique :

*Envisager le recours à un biphosphonate en cas de métastase osseuse. **Envisager l'ajout d'une thérapie anti-HER2 si la tumeur surexprime HER2. ***Envisager des injections de bévacizumab [263]

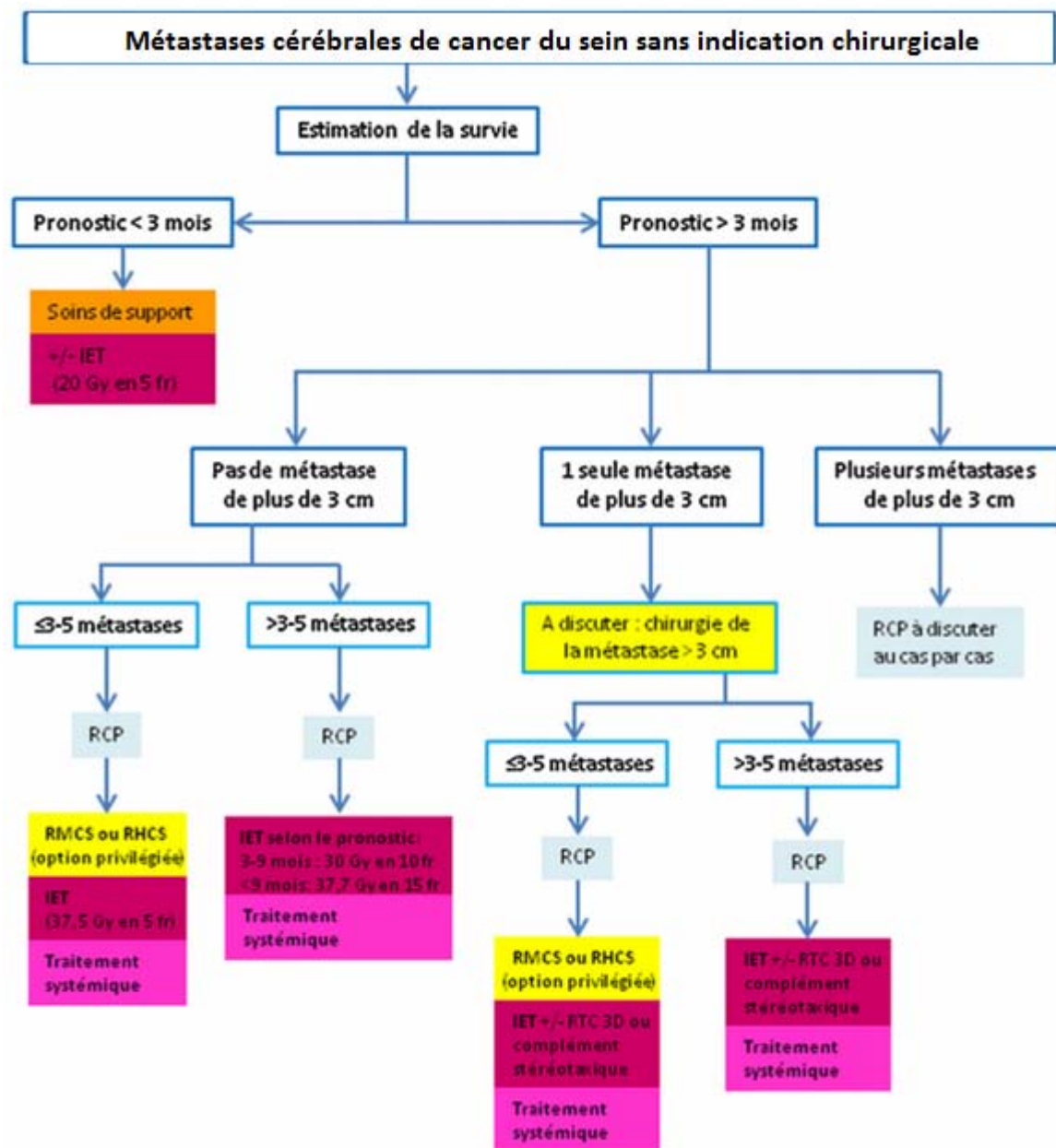


Figure 58 : Recommandations pour le traitement des métastases cérébrales de cancer du sein sans indication chirurgicale.

IET : Irradiation de l'encéphale en totalité ; **RCP** : réunion de concertation pluridisciplinaire ; **RMCS** : radiothérapie non-fractionnée en conditions stéréotaxiques ; **RHCS** : radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques ; **RTC3D** : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ; **fr** : fraction [264].

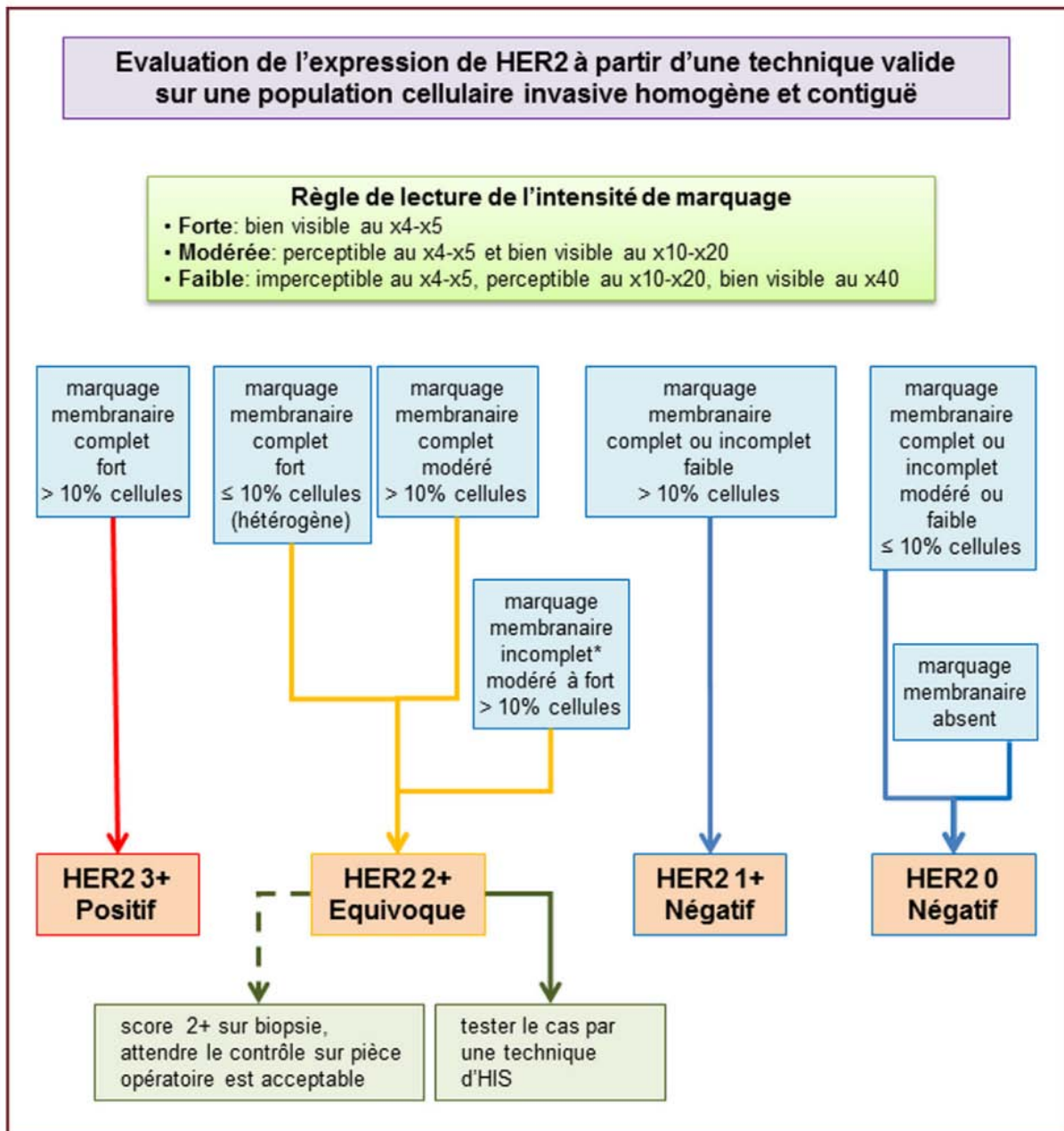


Figure 59 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par immunohistochimie. *

Les marquages incomplets pris en compte dans les scores 2+ sont de type basolatéral (architecture micropapillaire, marquage membranaire en U ou intéressant au moins 2 bords de la cellule) dès lors qu'ils sont visibles au $\times 4$ – $\times 5$ [265]

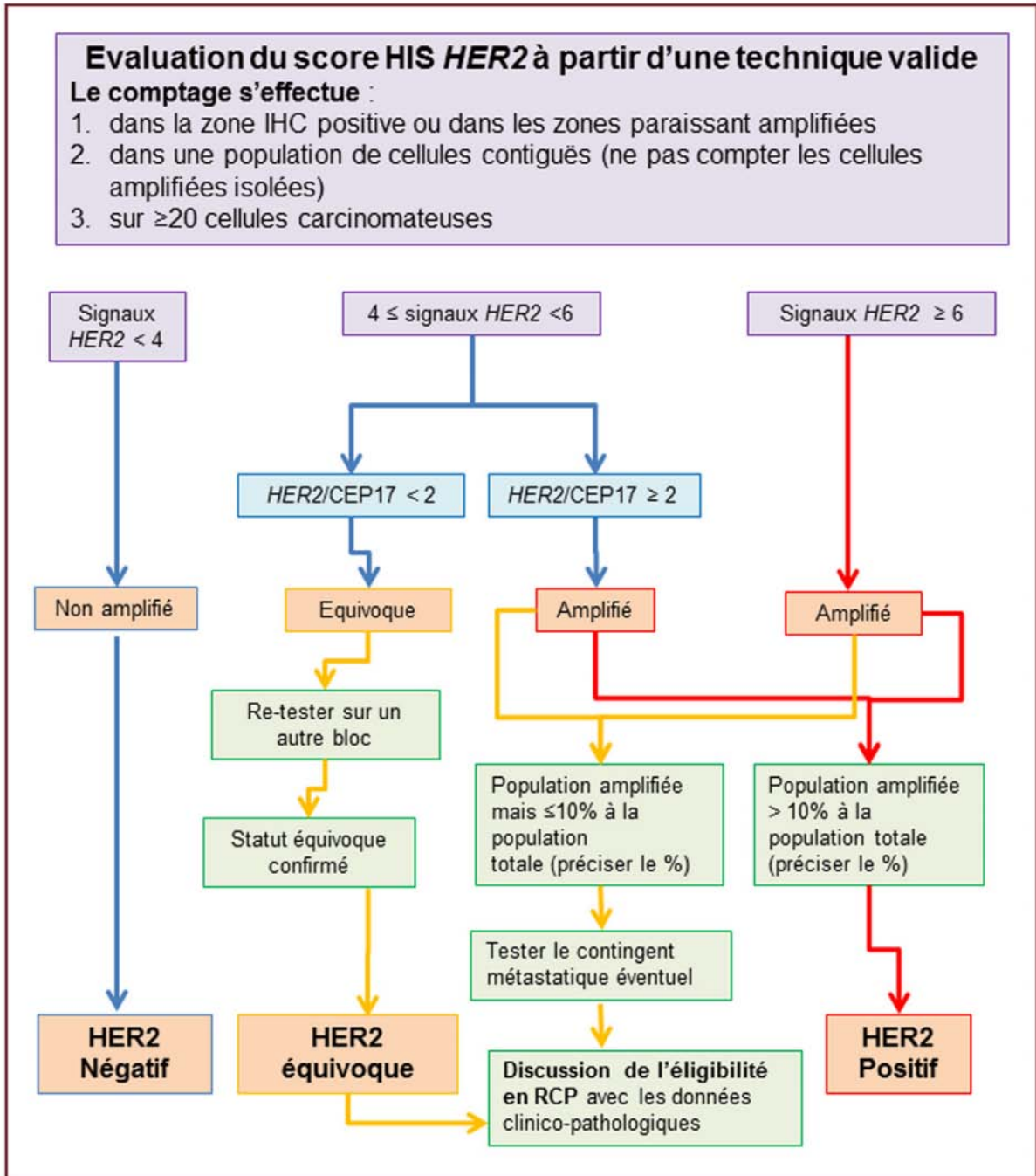


Figure 60 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut *HER2* par hybridation in situ.

Le raisonnement se tient en premier lieu sur le nombre de copies du gène *HER2*. L'évaluation du ratio *HER2/CEP17* est utilisée pour la décision en cas de nombre de copies de *HER2* entre 4 et 6. La population amplifiée doit être faite de cellules contiguës, représentant plus de 10 % du volume tumoral [265].

CONCLUSION

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

*C*e travail sur le cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans nous a permis de distinguer ses différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et pronostiques.

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

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

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

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

*M*algré tout, l'annonce du diagnostic de cancer du sein à une femme jeune demeure un traumatisme violent difficile à surmonter, d'où l'intérêt d'un accompagnement psychologique et de campagnes de sensibilisation à ce fléau parmi cette tranche d'âge, afin d'aider ces patientes jeunes à rester encore «jeunes» dans leur esprit et leur corps et ne pas s'abattre sous le poids de la maladie.



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

« Cancer du sein chez la femme jeune inférieure à 40 ans »

I. Numéro de dossier :

II. Identité :

- Nom et Prénom :
- Age :
- Etat civil : Célibataire Mariée Divorcée
- Profession : Avec Sans
- Niveau socio-économique : Haut Moyen Bas
- Téléphone :

III. Antécédents :

III.1. Personnels

III.1.1. Gynéco-obstétricaux :

- Ménarche : ≤ 12 ans > 12 ans
- Statut hormonal : Activité génitale Péri-ménopause Ménopause
- Contraception : Non Oui – Type :
– Durée :
- Age de la 1^{ère} grossesse :
- Gestité :
- Parité :

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

- Allaitement : Non Oui – Durée :
 Mastopathie fibrokystique Fibrome
- Pathologie associée :
 Cancer de l’ovaire Autre

III.1.2. Médico-chirurgicaux :

- HTA : Oui Non
- Diabète : Oui Non
- IMC :
- Cancer : Non Oui – Type :
- Irradiation médiastinale : Non Oui
- Chirurgie Non Oui – Type :
- Habitudes toxiques Tabac Alcool Autre

III.2. Familiaux

	Non	Oui	
		Parenté 1 ^{er} degré	Parenté 2 ^{ème} degré
▪ Mastopathie bénigne :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Cancer du sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Cancer de l’ovaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV. Données cliniques

IV.1. Délai de consultation :

IV.2. Date de diagnostic :

IV.3. Circonstances de découverte :

➤ Anomalie clinique :	<input type="checkbox"/> Autopalpation Nodule	<input type="checkbox"/> Mastodynie	<input type="checkbox"/> Modification cutanée
	<input type="checkbox"/> Inflammation	<input type="checkbox"/> Ecoulement	<input type="checkbox"/> ADP axillaire
	<input type="checkbox"/> Signes cliniques de Métastase	<input type="checkbox"/> Ex. systématique	<input type="checkbox"/> Autres

➤ Anomalie paraclinique :	<input type="checkbox"/> Mammographie	<input type="checkbox"/> Echographie	<input type="checkbox"/> IRM
---------------------------	---------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------

IV.4. Examen clinique :

IV.4.1. Examen des seins

➤ Inspection :	<input type="checkbox"/> Voussure	<input type="checkbox"/> Rougeur	<input type="checkbox"/> Ulcération
	<input type="checkbox"/> Rétraction cutanée	<input type="checkbox"/> Rétraction mamelonnaire	<input type="checkbox"/> Autres

➤ Palpation :	<input type="checkbox"/> Nodule	- Nombre :	- Siège :	- Taille
		- Consistance :	- Sensibilité	- Fixité :
	<input type="checkbox"/> Ecoulement mamelonnaire	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	- Type :

➤ Poussée évolutive pour sein inflammatoire : PEV0 PEV1 PEV2 PEV3

➤ Sein controlatéral : Normal Anormal

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

IV.4.2. Examen des aires gg :

	Nombre	Taille	Mobilité
<input type="checkbox"/> ADP Axillaire			
<input type="checkbox"/> ADP sus-claviculaire			
<input type="checkbox"/> ADP cervicale			

IV.4.3. Le reste de l'examen :

Normal Anormal - type :

V. Données paracliniques

V.1. Radiologiques :

V.1 .1 Mammographie :

➤ Description	<input type="checkbox"/> Normale	<input type="checkbox"/> opacité stellaire	<input type="checkbox"/> opacité bien limitée
	<input type="checkbox"/> micro calcifications	<input type="checkbox"/> désorganisation architecturale	<input type="checkbox"/> Autres

➤ Classification ACR	<input type="checkbox"/> ACR 0	<input type="checkbox"/> ACR 1	<input type="checkbox"/> ACR 2
	<input type="checkbox"/> ACR 3	<input type="checkbox"/> ACR 4	<input type="checkbox"/> ACR 5

V.1 .2 Echographie mammaire :

Normale Anormale -Description :

V.1 .3 IRM :

Normale Anormale -Description :

V.1 .4 Autres :

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

V .2 Cytologiques :

V .2 .1 Cytoponction du nodule :

Non Oui positive négative

V .2 .2 Cytologie du liquide d'écoulement :

Non Oui positive négative

V .3 Histologiques:

V .3.1 Biopsie:

➤ Type : Microbiopsie Macrobiopsie Biopsie chirurgicale Extemporaneé

➤ Résultat :

VI. Bilan d'extension

VI.1 Rx thorax:

Non Oui -Résultat :

VI.2 TDM thoracique :

Non Oui -Résultat :

VI.3 Echographie abdominale:

Non Oui -Résultat :

VI.4 TDM abdominopelviene:

VI.5 Scintigraphie osseuse:

Non Oui -Résultat :

VI.6 TDM cérébrale :

Non Oui -Résultat :

VI.7 Echo-cœur :

Non Oui -Résultat :

VI.8 CA 15-3 :

Non Oui -Résultat :

VI. 9 Autres :

VII. Classification cTNM :

➤ cTNM :

➤ Stade :

VIII. Classification moléculaire :

Luminal A Luminal B HER2 enrichi Basal

IX. Traitement chirurgical :

➤ Date :

➤ But : Curatif Prophylactique

➤ Chirurgie mammaire :

Abstention Tt radical Tt conservateur Remodelage

➤ Chirurgie axillaire :

Aucune Curage Gg sentinelle

- Récepteurs hormonaux :
- R.E : % + -
- R.P : % + -

- + -Score :
➤ HER 2 :
-Technique : IHC Fish Cish
➤ Ki 67 :
➤ Autre :

XI. Classification pTNM :

- pTNM :
➤ Stade :

XII. Chimiothérapie :

- Date de début :
➤ Délai après chirurgie :
➤ Indication :

Néo-adjuvante Adjuvante Palliative

- Protocole+ nombre de cycles :
➤ Tolérance : Bonne Moyenne Mauvaise
➤ Toxicité :

Hématologique Digestive Cutanéomuqueuse

Cardiaque Neurologique autre

- Si chimiothérapie néo-adjuvante :
• Réponse clinique :
• Réponse histologique :

- Grade de Chevallier :

XIII. Radiothérapie :

- Indication : Curative Palliative
- Délai après chirurgie :
- Volumes cibles :
- Dose :
- Fractionnement :
- Etalement :
- Boost sur le lit tumoral : Non Oui – Dose :
- Complications : Radiodermite Autre

XIV. Hormonothérapie :

- Indication : Curative Palliative
- Type : Anti-aromatases anti-oestrogènes Analogues RH-LH
- Durée :

XV. Thérapie ciblée :

- Oui Non
- Trastuzumab :
- Indication : Curative Palliative
- Date de début :
- Durée :
- Nombre de cures :
- Association à la radiothérapie : Oui Non

XVI. Evolution

➤ Rechute :

Oui

Non

➤ Si oui :

• Date :

• Délai :

• Locorégional

Non Oui -Type :

• Métastatique :

Non Oui -Type :

• PEC :

Chirurgie -Type :

Chimiothérapie - 1^{ère} ligne :

- 2^{ème} ligne :

➤ Suivi :

- 3^{ème} ligne :

• Date des dernières nouvelles :

Radiothérapie

Autres

• Délai depuis le Dc :

Non Oui -Date :

• Décès :

Annexe 2 : Classification TNM du cancer du sein, 7^{ème} édition 2010, et stades UICC

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

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur = 2 cm dans sa plus grande dimension

- T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ 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

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

- 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

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

• N0(i-) : absence d'invasion ganglionnaire régionale histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

• N0(i+) : absence d'invasion ganglionnaire régionale histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires = 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

• N0(mol-) : absence d'invasion ganglionnaire régionale histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)

• N0(mol+) : absence d'invasion ganglionnaire régionale 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'invasion 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'invasion 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

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

- 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

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

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

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

Annexe 3 : Classification de Chevallier

- **Grade 1** : absence de toute cellule tumorale histologiquement + absence de métastase axillaire.
- **Grade 2** : présence de carcinome in situ dans le sein, sans cellule tumorale invasive + absence de métastase axillaire.
- **Grade 3** : présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales comme de la sclérose et de la fibrose.
- **Grade 4** : peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur.

Annexe 4 : Classification PEV

PEV 0 : Pas de doublement du volume tumoral pendant six mois.

PEV 1 : Doublement du volume tumoral en moins de six mois.

PEV 2 : Inflammation d'au moins un tiers du sein.

PEV 3 : Inflammation diffuse à l'ensemble de la glande réalisant l'aspect de «mastite carcinomateuse».

Annexe 5 : classification BI–RADS de l’ACR des anomalies mammographiques

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C’est une classification « d’attente », qui s’utilise en situation de dépistage ou dans l’attente d’un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d’imagerie soit complété et qu’ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2: Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire:

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste).
- Ganglion intramammaire.
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie.
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux).
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture.
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.).
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi–lunaires, sédimentées, rhomboédriques.
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome.
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie.
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales.
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
- Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume.
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique.
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.

Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans

- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers.
- Opacité spiculée à centre dense.

Annexe 6 : 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 didradenoma
-

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

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

Annexe 7 : Grading histopronostique de SBR

(modifié par Elston et Ellis)

1. Différenciation tubulo-glandulaire :	
proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie	
apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses	
(à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9



RESUMES

RESUME

Le cancer du sein chez la femme jeune est en constante augmentation. L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. A travers une étude rétrospective étalée sur 5 ans allant du 1^{er} Janvier 2008 au 31 Décembre 2012 et déroulée au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech, nous avons recensé 272 cas de cancer du sein chez des patientes âgées de 40 ans et moins. La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans était de 24,42%. L'âge moyen était de 35,6 ans. La pauciparité et nulliparité étaient prédominantes (60,6%). 8% avaient un antécédent familial de cancer du sein. L'autopalpation d'un nodule était prédominante (93%). Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes (45%), suivies des tumeurs T4 (29%). 17% étaient métastatiques d'emblée avec prédominance des localisations hépatiques (37,6%). Il s'agissait d'un carcinome infiltrant de type non spécifique dans 82,3% des cas, avec prédominance des grades SBR II et III (96%). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 68% des cas et l'HER2 surexprimé dans 29%. 218 patientes ont bénéficié de chirurgie, radicale chez 68% et conservatrice chez 21%. 149 ont eu une irradiation locorégionale. 71% ont reçu une chimiothérapie adjuvante avec prédominance du protocole FAC60 (35%). L'hormonothérapie a été prescrite chez 78% des cas ayant des récepteurs hormonaux positifs et le trastuzumab chez 73,8% des cas surexprimant l'HER2. Après un suivi moyen de 8,1 mois, 41,4% ont présenté des rechutes. La survie globale à 3 ans était de 70% et la survie sans rechutes de 62%. Notre série rejoint les données de la littérature plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes.

ABSTRACT

Breast cancer in young woman is increasing. The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic characteristics of breast cancer in young woman under 40 years. Through a retrospective study spread over 5 years from 1 January 2008 to 31 December 2012 and held at the Radiation Oncology Service of the University Hospital Mohammed VI Marrakech, we identified 272 cases of breast cancer in patients aged 40 years and under. The frequency of breast cancer in young women under 40 years was 24.42%. The average age was 35.6 years. The pauciparity and nulliparity were predominant (60.6%). 8 % had a family history of breast cancer. The self-examination of a nodule was predominant (93%). Tumors classified T2 were the most frequent (45%), followed by T4 tumors (29%). 17% were metastatic immediately with predominant hepatic localizations (37.6%). It was Invasive carcinoma of no special type in 82.3% of cases, with predominance of SBR grades II and III (96%). Hormone receptors were positive in 68% of cases and HER2 overexpressed in 29 % of cases. 218 patients underwent surgery, which was radical in 68% and conservative in 21%. 149 had a locoregional irradiation. 71% received adjuvant chemotherapy with predominance of FAC60 protocol (35%). Hormonotherapy was prescribed in 78% of cases with positive hormone receptors and trastuzumab in 73.8 % of patients overexpressing HER2. After a median follow-up of 8.1 months, 41.4% had relapses. Overall survival at 3 years was 70% and the relapse free survival was 62%. Our study joins the data in the literature advocating more advanced forms and worse prognosis of breast cancer in young patients.

ملخص

يعرف سرطان الثدي لدى المرأة الشابة ارتفاعا مستمرا. الهدف من هذا العمل تحليل الخصائص الوبائية والسريرية والعلاجية و المنذرة لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة تحت 40 عاما. تم هذا من خلال دراسة استرجاعية ممتدة على مدى 5 سنوات اعتبارا من 1 يناير 2008 إلى 31 دجنبر 2012 بمصلحة الأنكولوجيا والعلاج بالأشعة بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش حيث قمنا بإحصاء 272 حالة إصابة بسرطان الثدي لدى المريضات اللاتي تقل أعمارهن عن 40 سنة. بلغ تردد سرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت 40 سنة 24,42% و متوسط العمر 35,6 عاما. كما بلغت نسبة النساء ذوات طفلين او اقل او بدون اطفال 60,6% مع تسجيل تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي لدى 8% منهن. هذا و قد كان الفحص الذاتي للعقيدة سائدا بنسبة 93% و كانت الأورام المصنفة T2 الأكثر شيوعا (45%) تليها الأورام المصنفة T4 (29%). بلغت نسبة النقيلات الفورية 17% مع غالبية المواقع الكبدية (37,6%). كانت هناك هيمنة للسرطان المتغلغل من نوع غير محدد بنسبة 82,3% و كذلك هيمنة للدرجات II و III من سلم SBR بنسبة 96%. كانت مستقبلات الهرمون إيجابية لدى 68% من الحالات بينما بلغت نسبة 2HER الإيجابية 29%. هذا و قد خضعت 218 مريضة لعملية جراحية منها 68% استئصالية و 21% محافظة. تلقت بعدها 149 حالة علاجا إشعاعيا بينما استفادت 71% من العلاج الكيماوي المساعد مع غلبة بروتوكول FAC 60 (35%). تم وصف العلاج الهرموني لنسبة 78% من الحالات ذات مستقبلات الهرمون إيجابية وكذا الترازتوزوماب لنسبة 73% من الحالات ذات 2HER إيجابية. بعد متوسط متابعة قدرها 8,1 شهرا، بلغت نسبة الانتكاسات 41,4% وبلغ معدل البقاء على قيد الحياة بعد 3 سنوات 70% و معدل البقاء دون انتكاسات 62%. هكذا تنضم سلسلتنا للمعطيات العلمية التي ترجح الأشكال الأكثر تطورا مع تكهن سيء لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al.**
Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 International Agency for Research on Cancer; 2013
<http://globocan.iarc.fr>
2. **Registre des cancers de la région du grand Casablanca**
Années 2005–2006–2007, Édition 2012
3. **Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N.**
Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008.
Ecancermedicalscience 2013 ; 7:338
4. **Molinié F, Daubisse–Marliac L, Delafosse P, Tretarre B.**
Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune
32es Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010
5. **Anders C. K, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A.**
Breast Cancer Before Age 40 Years.
Seminars in Oncology 2009 ;36 :237–249
6. **Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom–Mattson J.**
Breast cancer in very young women
European Journal of Surgical Oncology 2011 ; 37:1030–1037
7. **Villarreal–Garza C, Aguila C, Magallanes–Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al.**
Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden.
Oncologist 2013 ; 18:1298–306
8. **Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW, et al**
Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women
World J Clin Oncol 2014 ; 5:1097–1106
9. **Thangjam S, Laishram RS, Debnath K.**
Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective.
South Asian Journal of Cancer 2014 ; 3:97–100

10. Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N.

Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective à propos de 124 cas

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:356-360

11. Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A.

Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas

La Lettre du Sénologue n° 52 – avril-mai-juin 2011

12. Boufettal H, Noun M, Samouh N.

Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc

Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14:698-703

13. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL.

Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins

Cancer/Radiothérapie 2003 ; 7:153-159

14. Filleron T, Maid FD, Kramar A, Spielmann M, Levy C, Fumoleau P, et al.

Prognostic factors of young women (≤ 35 years) with node positive breast cancer: possible influence on post-therapeutic follow-up

Bull Cancer 2013 ; 100:22-29

15. Hussein A. Assi, Katia E. Khoury, Haifa Dbouk, Lana E. Khalil, Tarek H. Mouhieddine, Nagi S. El Saghir

Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women

J Thorac Dis 2013 ; 5:2-8

16. Canello G, Maisonneuve P, Mazza M, Montagna E, Rotmensz N, Viale G.

Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: How much is "very young"?

The Breast 2013 ; 22:1046-1051

17. Livi L, Meattini I, Saieva C, Borghesi S, Scotti V, Petrucci A et al.

The impact of young age on breast cancer outcome

Eur J Surg Oncol 2010 ; 36:639-45

- 18. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-goubet R, Gagneur O, et al.**
Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ?
Gynécol Obstét Fertil 2011 ; 39:486-490
- 19. Oger A-S, Boukerrou M, Cutuli B, Campion L, Rousseau E, Bussièrès E, et al.**
Le cancer du sein chez l'homme : approche épidémiologique, diagnostique, et thérapeutique
: étude multicentrique rétrospective à propos de 95 cas
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2015 ; 43:290-296
- 20. El Mhabrech H, Neji H, Stita W, Mallat N, Aissa A, Chabchoub I, et al.**
Le cancer du sein chez l'homme : similaire ou différent à celui de la femme
Feuillets de radiologie 2014 ; 54:229-232
- 21. Charlot M, Béatrix O, Château F, Dubuisson J, Golfier F, Valette P-J, et al.**
Pathologie du sein chez l'homme
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2013 ; 94:26-36
- 22. 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
- 23. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-goubet R, Gagneur O, et al.**
Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ?
Gynécol Obstét Fertil 2011 ; 39:486-490
- 24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**
Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including
118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies
Lancet Oncol 2012 ; 13:1141-51
- 25. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kva"le 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

26. Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S.

Risk factors for breast cancer: a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi prefecture, Japan

Breast Can restreat 1997 ; 44:225-33

27. 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 50302 women with breast and 96973 women without the disease

LANCET 2002 ; 360:187-95

28. Yang L, Jacobsen KH.

A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer

J Womens Health (Larchmt) 2008 ; 17:1635-45

29. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al.

Oral contraceptives and the risk of breast cancer

N Engl J Med 2002 ; 346:2025-32

30. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al.

Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women

Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2010 ; 19:2496-2502

31. Grabrick DM, Hartman LC, CERHA W JR.

Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer

JAMA 2000 ; 92:328-332

32. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O.

Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy

Obstet Gynecol 2009 ; 113:65-73

33. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.

Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks?

J Clin Oncol 2009 ; 27:5138-43

34. Horwitz KB, Sartorius CA.

Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: a hypothesis

J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93:3295-8

35. Louise M. Stewart, B.Sc, C. D'Arcy J. Holman, M.P.H, Ph.D, Roger Hart, et al.

In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern?

Fertility and Sterility 2012 ; 98:334-340

36. Espié M., De Roquancourt A, Tournant B, Perret F.

Mastopathies bénignes et risque de cancer du sein

JTA 2002

37. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plumer WD JR, Simpson JF.

Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *LANCET* 2003 ; 361:125-9

38. Bricou A, Delpech Y, Barranger E.

Hyperplasies atypiques du sein

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2009 ; 37:814-819

39. Lavoué V, Bertel C, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F, et al.

Hyperplasie épithéliale atypique du sein : bilan des connaissances et pratique clinique

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010 ; 39:11-24

40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease

LANCET 2001 ; 358:1389-99

41. Leblond D, Brédart A, Dolbeault S, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Sultan S.

Adéquation de la perception du risque de prédisposition génétique BRCA1/2 chez des femmes atteintes de cancer du sein (cas index) et facteurs associés

Bull Cancer 2012 ; 99:673-84

42. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris A.

Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes
Cancer Treatment Reviews 2015 ; 41:1-8

43. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL 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 ; 72:1117-30

44. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al.

Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire
Bull Cancer 2004 ; 91:219-37

45. Telle-Lamberton M.

Données épidémiologiques sur le cancer du sein radio-induit
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2008 ; 56:235-243

46. Demoor-Goldschmidt C, Supiot, Mahe BF.

Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille prépubère comme organe à risque
Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:140-151

47. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B.

Overweight, Obesity, Diabetes, and Risk of Breast Cancer: Interlocking Pieces of the Puzzle
The Oncologist 2011 ; 16:726 -729

48. Eichholzer M, Schmid SM, Bovey F.

Impact of overweight and obesity on postmenopausal breastcancer : Analysis of 20-year data from Switzerland
Arch Gynecol Obstet 2012 ; 285:797-803

49. Delort L, Bougaret L, Billard H, Mojallal A, Damour O, Vasson M-P, et al.

Interaction entre cellules mammaires et adipocytaires en situation d'obésité : implication dans le cancer du sein
Nutrition Clinique et Métabolisme 2014 ; 28:154

50. Maître C.

Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein
Annales d'Endocrinologie 2013 ; 74:148-153

51. Romieu I, Touillaud M, Ferrari P, Bignon Y-J, Antoun S, Berthouze-Aranda S, et al.

Activité physique et survie après cancer
Bull Cancer 2012 ; 99:979-94

52. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH.

An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis
J Cancer Surviv 2010 ; 4:87-100

53. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle E, Heath CW JR et al.

Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease
Br J Can 2002 ; 87:1234-45

54. Attignon E, Rouach H, Blanc E.

Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool
Cahiers de nutrition et de diététique 2015 ; 50:84-93

55. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB.

Cigarette Smoking and the Incidence of Breast Cancer
Arch Intern Med 2011 ; 171:125-133

56. Johnson KC, Hu J, Mao Y.

Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada
Can Caus Control 2000 ; 11:211-21

57. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA et al.

Premenopausal fat intake and risk of breast cancer
J Natl Can Inst 2003 ; 95:1079-85

58. Bastide N, Gabet A, Kangas S, Revois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C.

Étude de l'association entre la capacité antioxydante totale de l'alimentation et le risque de cancer du sein chez les femmes de la cohorte E3N
Cahiers de Nutrition et de Diététique 2013 ; 48:75

- 59. Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, Potter JD, Robertson CA, Taplin SH.**
Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer
JAMA 2004 ; 291:827- 35
- 60. Stoll F, Akladios C-Y, Mathelin C.**
Vitamine D et cancer du sein : y a-t-il un lien ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:242-250
- 61. Cadeau C, Fagherazzi G, Mesrine S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C.**
Prise récente de complément en vitamine D et risque de cancer du sein après la ménopause dans la cohorte française E3N
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2014 ; 62:171-212
- 62. Firmin N, Lamy PJ, Romieu G, Jacot W.**
Vitamine D et cancer du sein : physiopathologie, implications biologiques et cliniques
Bull Cancer 2014 ; 101:266-82
- 63. Espie M, Cottu P-H.**
Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions
Pathologie Biologie 2003 ; 51:391-392
- 64. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, et al.**
Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging
The American Journal of Surgery 2009 ; 198:538-543
- 65. Faidah B, Chianakwalam C, Stevenson V.**
Laterality of Breast Cancer – is it true ?
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2011 ; 37:987
- 66. Matro JM, Li T, Cristofanilli M, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, et al.**
Inflammatory Breast Cancer Management in the National Comprehensive Cancer Network: The Disease, Recurrence Pattern, and Outcome
Clinical Breast Cancer 2015 ; 15:1-7
- 67. Natori A, Hayashi N, Soejima K, Gautam A, Takahashi O, Cristofanilli M, et al.**
A Comparison of Epidemiology, Biology, and Prognosis of Inflammatory Breast Cancer in Japanese and US Populations
Clinical Breast Cancer 2013 ; 13:460-464

68. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH.

Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the national cancer institute

J Natl Cancer Inst 2005 ; 97:966-75

69. D.J.P. van Uden, H.W.M. van Laarhoven, A.H. Westenberg, J.H.W. de Wilt, C.F.J.M. Blanken-Peeters.

Inflammatory breast cancer: An overview

Critical Reviews in Oncology/Hematology 2015 ; 93:116-126

70. Smith RA.

The evolving role of MRI in the detection and evaluation of breast cancer

N Engl J Med 2007 ; 356:1362-4

71. Biglia N, Bounous V.E, Martincich L, Panuccio E, Liberale V, Ottino L, et al.

Role of MRI (magnetic resonance imaging) versus conventional imaging for breast cancer presurgical staging in young women or with dense breast

Eur J Surg Oncol 2011 ; 37:199-204

72. 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

73. Balleyguier C, Thomassin-Naggara I.

BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés

Imagerie de la Femme 2015 ; 25:1-7

74. Chopier J, Jalaguier-Coudray A, Thomassin-Naggara I.

Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques

Feuillets de Radiologie 2014 ; 54:211-228

75. 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

76. Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD.

Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts

American Journal of Obstetrics and Gynecology, January 2015 ; 212:9-17

- 77. 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
- 78. 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
- 79. Pilewskie M, Morrow M.**
Applications for Breast Magnetic Resonance Imaging
Surgical Oncology Clinics of North America 2014 ; 23:431-449
- 80. Schwartz T, Cyr A, Margenthaler J.**
Screening breast magnetic resonance imaging in women with atypia or lobular carcinoma in situ
Journal of Surgical Research 2015 ; 193:519-522
- 81. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM.**
MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy : influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging
AJR Am J Roentgenol 2000 ; 175:1577-84
- 82. Sung JS, Dershaw D.**
Breast Magnetic Resonance Imaging for Screening High-Risk Women
Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 2013 ; 21:509-517
- 83. Mann RM, Bult P, Van Laarhoven HWM, Span PN, Schlooz M, Veltman J, et al.**
Breast cancer size estimation with MRI in BRCA mutation carriers and other high risk patients
European Journal of Radiology, September 2013 ; 82:1416-1422
- 84. Zippel D, Tsehmaister-Abitbol V, Rundstein A, Shalmon A, Zbar A, Nardini G, et al.**
Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of residual breast tissue following mastectomy and reconstruction with silicone implants
Clinical Imaging 2015 ; 39:408-411
- 85. Hamisa M, Dabess N, Yosef R, Zakeria F, Hammed Q.**
Role of breast ultrasound, mammography, magnetic resonance imaging and diffusion weighted imaging in predicting pathologic response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy
The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2015 ; 46:245-257

- 86. Williams M, Eatrises J, Jongphil K, Harpreet T, Esposito N, Szabunio M, et al.**
Comparison of breast magnetic resonance imaging clinical tumor size with pathologic tumor size in patients status post-neoadjuvant chemotherapy
The American Journal of Surgery 2013 ; 206:567-573
- 87. Mercier J, Kwiatkowski F, Abrial C, Boussion V, Dieu-de Fraissinette V, Marraoui W, et al.**
Place de la tomosynthèse dans le bilan d'extension locorégional d'une néoplasie mammaire chez 75 patientes
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2015 ; 96:60-68
- 88. Colombié M, Goulon D, Kraeber-Bodéré F, Rousseau C.**
Place de la tomographie d'émission de positons (TEP) pour l'évaluation thérapeutique et le suivi du cancer du sein
Médecine Nucléaire 2014 ; 38:293-298
- 89. Coudert B, Pierga J-Y, Mouret-Reynier M-A, Kerrou K, Ferrero J-M, Petit T, et al.**
Use of [(18)F]-FDG-PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG-PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial
Lancet Oncol 2014 ; 15:1493-502
- 90. 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
- 91. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW.**
Screening for breast cancer
JAMA 2005 ; 293:1245-56
- 92. Mnif H, Ellouze S, Charfi S, Hakim L, Kosentini M, Khabir A, et al.**
La cytologie d'un écoulement mamelonnaire : aide précieuse au diagnostic des pathologies mammaires organiques
Annales de Pathologie 2011 ; 31:155
- 93. Tardivon A, Elkhoury C, Meunier M, Thibault F.**
Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire
Encycl Méd Chir, Radiol 2004 ; 1:50-67

94. Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R.

Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS

Imagerie de la Femme 2014 ; 24:1-13

95. Jalaguier-Coudray A, Villard-Mahjoub R, Chopier J, Tardivon A, Thomassin-Naggara I.

Cancer du sein : interventionnel diagnostique et thérapeutique

Imagerie de la Femme 2014 ; 24:20-30

96. Croce S, Bretz-Grenier MF, Mathelin C.

Les principales lésions épithéliales mammaires bénignes et à risque :Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Gynécol Obstét Fertil 2008 ; 36:788-799.

97. Michy T, Le Bouëdec G, Mishellany F, Penault-Llorca, Dauplat J.

Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein ?

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34:115-119

98. WHO Pathology and genetics.

Tumors of the breast and femal genital organs 2012

99. Foxcroft LM, Evans LB, Porter AJ.

The diagnosis of breast cancer in women younger than 40

Breast 2004 ; 13:297-306

100. Yeon Hee Park, Su Jin Lee, Hyun Ae Jung, Sung Min Kim, Moon Jin Kim, Won Ho Kil, et al.

Prevalence and clinical outcomes of young breast cancer (YBC) patients according to intrinsic breast cancer subtypes: Single institutional experience in Korea.

The Breast 2015 ; 24:213-217

101. Alieldin NH, Abo-Elazm OM, Bilal D, Eid Salem S, Gouda E, Elmongy M, et al.

Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis?

Journal of the Egyptian National Cancer Institute 2014 ; 26:23-30

102. Livi L, Meattini I, Saieva C, Borghesi S, Scotti V, Petrucci A, et al.

The impact of young age on breast cancer outcome

European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2010 ; 36:639-645

103. Dubsy PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al.

Young Age as an Independent Adverse Prognostic Factor in Premenopausal Patients with Breast Cancer

Clinical Breast Cancer 2002 ; 3:65-72

- 104. Maggard MA, O'connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY.**
Do young breast cancer patients have worst outcomes
J Surg Res 2003 ; 113:109-13
- 105. Mvere MZ, James JJ, Cornford EJ, Tennant SL, Evans AJ, Ellis IO, et al.**
Frequency and Patterns of Metastatic Disease in Locally Advanced Inflammatory and Non-inflammatory Breast Cancer
Clinical Oncology 2011 ; 23:608-612
- 106. Provencher L, Diorio C, Hogue JC, Doyle C, Jacob S.**
Does breast cancer tumor size really matter that much?
The Breast, October 2012 ; 21:682-685
- 107. Mousseau M, Garnier C.**
Cancer du sein : épidémiologie, bilan extension, modalités thérapeutiques
Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique 2002 ; 26:7-21
- 108. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clarkmet AL.**
Prognostic factors in breast cancer
Arch Pathol Lab Med 2000 ; 124:966-978
- 109. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarell E.**
Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity
The Breast 2003 ; 12:247-250
- 110. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino AP, et al.**
Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001
European Journal of Cancer 2005 ; 41:1446-1452
- 111. 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
- 112. Botteri E, Bagnardi V, Goldhirsch A, Viale G, Rotmensz N.**
Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer: Does It Depend on Age?
Clinical Breast Cancer 2010 ; 10:318-321
- 113. Tranbaloc P, Rouesse J.**
Facteurs pronostiques classiques dans le cancer du sein.
Cancer du sein controverses et convergences : 21èmes journées nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire Paris 1999 ; 361-7

- 114. Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al.**
Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire
Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14:136-146
- 115. Morabito A, Magnani E, Gion M, Sarmiento R, Capaccetti B, Longo R, et al.**
Prognostic and Predictive Indicators in Operable Breast Cancer
Clinical Breast Cancer 2003 ; 3:381-390
- 116. Desiris K, Dragoumis D, Assimaki A, Tsiftoglou A, Lukes ST.**
Very Young Women (<35 Years) with Primary Breast Cancer. Single Institution Retrospective Analysis
Eur J Cancer 2012 ; 48-55
- 117. Kothari AS, Fentiman IS.**
Breast cancer in young women
Int J Clin Pract 2002 ; 56:184-7
- 118. Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS.**
Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ?
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 2005 ; 20:92-95
- 119. Matsuo K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Tsuda H.**
Histological grade, p 53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma
Breast Can 2002 ; 9:127-33
- 120. Tallet A.**
Métastases cérébrales de cancer du sein
Cancer/Radiothérapie 2013 ; 17:708-714
- 121. Moureau-Zabotto L, Bouchet C, Cesari D, Uzan S, Lefranc JP, Antoine M, et al.**
L'évaluation conjointe du contenu en ADN et de la fraction de cellules en phase S est un paramètre pronostique indépendant dans les cancers du sein de stades I et II
Cancer/Radiothérapie 2005 ; 9:575-586
- 122. Selz J, Stevens D, Jouanneau L, Labib A, Le Scodan R.**
Valeur pronostique des sous-types moléculaires et du Ki67 pour les cancers du sein indemnes d'envahissement ganglionnaire après mastectomie : expérience de l'institut Curie-hôpital René-Huguenin et revue de la littérature
Cancer/Radiothérapie 2014 ; 18:35-46

- 123. Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, et al.**
Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups
Clinical Breast Cancer 2014 ; 14:323-329
- 124. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P.**
Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systemic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients
Breast 2008 ; 17:323-34
- 125. Vasseur F, Baranzelli MC, Fournier C, Bonneterre J.**
Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein
Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:16-19
- 126. Malkin D.**
Li-Fraumeni Syndrome
Encyclopedia of Cancer 2002 ; 2:21-29
- 127. Kalfon B, Fineberg S, Gu Y, Anand K, Dalal A, Jones J, et al.**
Microvessel Density and p53 Overexpression in Young Women with Breast Cancer: A Case-Control Study
Clinical Breast Cancer 2001 ; 2:67-72
- 128. Linlin Tang, Xiuzhen Han.**
The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis
Biomedicine & Pharmacotherapy 2013 ; 67:179-182
- 129. Turpin A, Mailliez A, Vennin P, Bonneterre 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
- 130. Brennan M, 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
- 131. Institut National du cancer**
Cancer du sein infiltrant non métastatique : questions d'actualité
rapport intégral 2012

132. Riedinger JM.

Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ?
Médecine Nucléaire 2010 ; 34:44-51

133. 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

134. 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 USA Sci 2003 ; 100:8418-23

135. Frédérique Penault-Llorca, Marie-Hélène Dauplat.

Les signatures moléculaires des cancers du sein : le point de vue du pathologiste
Revue Francophone des Laboratoires 2011 ; 43-47

136. Boisserie-Lacroix M, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Lippa N, Hurtevent-Labrot G.

Le cancer du sein triple-négatif. Le triple-négatif est fréquent chez les patientes mutées : comment ne pas le rater ? Comment le caractériser ? De manière plus générale, l'imagerie peut-elle orienter vers le diagnostic histologique ?
Imagerie de la Femme 2014 ; 24:105-112

137. Chukwuemeka U. Ihemelandu, LaSalle D. Leffall.

Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American Women: AgeSpecific Prevalence and Survival
Journal of Surgical Research 2007 ; 143:109-118

138. Kruijf EM, Bastiaannet E, Rubertá F, Craen AJM, Kuppen PJK, Smit V, et al.

Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients
Molecular Oncology 2014 ; 8:1014-1025

139. Montella M, Crispo A, Grimaldi M, Botti G, Di Bonito M, Arpino G, et al.

Difference of clinical features and molecular subtypes between under-forty and post-menopausal breast cancer patients in southern Italy
The Breast 2014 ; 23:9-10

140. Fondrinier E, Remoue P, Vannier C, Paillocher N.

Oncoplastie et chirurgie conservatrice des cancers du sein (en dehors des lambeaux musculocutanés)

Gynécol 2008 ; 871-A-27

141. Quentin B, Tunon-de-Lara C, Debled M, Hurtevent G, Bussieres JE.

Cancers du sein localement avancés : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2015 ; 44:483-484

142. 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

143. Van der Sangen MJC, Poortmans PMP, Scheepers SWM, Lemaire BMD, Van Berlo CLH, Tjan-Heijnen VCG, et al.

Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer

European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2013 ; 39:892-898

144. Vila J, Gandini S, Gentilini O.

Overall survival according to type of surgery in young (40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy

The Breast 2015 ; 24:175-181

145. Halsted WS.

The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast.

Ann Surg 1907 ; 66:1-19

146. Patey DH, Dyson WH.

The prognosis of carcinoma of the breast in relation of the type of operation performed

Br J Cancer 1948 ; 2:7-13

147. Féron JG, Leduey A, Mallon P, Couturaud B, Fourchette V, Guillot E, et al.

Mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire et cancer du sein. Mise au point

Annales de chirurgie plastique esthétique 2014 ; 59:333-343

- 148. 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
- 149. Anees B. Chagpar.**
Prophylactic Bilateral Mastectomy and Contralateral Prophylactic Mastectomy
Surgical Oncology Clinics of North America 2014 ; 23:423-430
- 150. Ouldamer L, Trefoux-Bourdet A, Lebris, G. Body A.**
La mastectomie prophylactique controlatérale : sur quels arguments ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:419-420
- 151. Edoardo B, Vincenzo B, Goldhirsch A, Giusepp V, Rotmensz N.**
Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer: Does It Depend on Age?
Clin Breast Cancer 2010 ; 42:318-321
- 152. Houvenaeghel G.**
Impact des techniques chirurgicales sur le contrôle loco-régional et la survie.
Cancer du sein. Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009 p. 239-62
- 153. Barranger E, Classe JM, Clough KB, Giard S, Houvenaeghel G, Nos C.**
Veille bibliographique et recommandation : Chirurgie du sein et axillaire
Oncologie 2011 ; 13:727-54
- 154. Lyman GH, Temin S, Edge SB.**
Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice
J Clin Oncol 2014 ; 32:1365-83
- 155. Gillard C, Franken P, Darcourt J, Barranger E.**
Intérêt du repérage peropératoire 3D des ganglions sentinelles dans le cancer du sein
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2015 ; 43:172-175
- 156. Samorani D, Fogacci T, Panzini I, Frisoni G, Accardi FG, Ricci M, et al.**
The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2015 ; 41:64-70

- 157. Barranger E, Delmas M, Ihrat T, Flipo B, Darcourt J.**
Technique d'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par traceur magnétique
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2014 ; 42:490-493
- 158. Classe JM, Sentilhes J, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejodea 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
- 159. El-Nemr M, Rimareix F, Karsenti G, Acevedo-Henao CM, El Hussein G, Marsiglia H, et al.**
Reconstruction mammaire et irradiation adjuvante des cancers du sein
Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:302-308
- 160. Daisuke Ota, Atsushi Fukuuchi, Yoshiko Iwahira, Takao Kato, Masashi Takeuchi, Joji Okamoto, et al.**
Clinical Outcome of Reconstruction With Tissue Expanders for Patients With Breast Cancer & mastectomy
Clinical Breast Cancer 2014 ; 14:339-345
- 161. Lamp S, Lester JL.**
Reconstruction of the Breast Following Mastectomy
Seminars in Oncology Nursing 2015 ; 31:134-145
- 162. Abahssain H, Lalya I, Tazi MA, Mrabet FZ, Ismaili N, Mrabti H et al.**
La place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans
Cancer Radiother 2010 ; 14:621
- 163. Early Breast Cancer Trialist Collaborative group (EBCTCG).**
Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials
Lancet 2005 ; 366:2087-106
- 164. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J.**
Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies
J Clin Oncol 2006 ; 24:2268-75

- 165. Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Seldmayer F, Feyer P, Harms W, et al.**
DEGRO Practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics and treatment of locally advanced disease
Strahlenther Onkol 2008 ; 184:347-53
- 166. Auberdiaac P, Chargari C, Cartier L, Zioueche A, Mélis A, de Laroche G, et al.**
Radiothérapie du creux axillaire dans les cancers du sein : état des lieux
Bull Cancer 2012 ; 99 : 471-7
- 167. Auberdiaac P, Cartier L, Chargari C, Zioueche A, Mélis A, Laroche G, et al.**
Radiothérapie des aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaire dans les cancers du sein: état des lieux
Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:237-242
- 168. Auberdiaac P, Cartier L, Chargari C, Zioueche A, Mélis A, Laroche G, et al.**
Radiothérapie de la chaîne mammaire interne dans les cancers du sein état des lieux
Cancer/Radiothérapie 2011 ; 15:148-153
- 169. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al.**
Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial
J Clin Oncol 2007 ; 25:3259-3265
- 170. Besnard S, Cutuli B, Fourquet A, Giard S, Hennequin C, Leblanc-Onfroy M, et al.**
Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises
Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:503-513
- 171. The START Trialist Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, BarrettLee PJ, Bliss JM.**
The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.
Lancet Oncol 2008 ; 9:331-42
- 172. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, Mackenzie R, Parpia S.**
Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer
N Engl J Med 2010 ; 362:513-20

173. **Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al.**
Fractionation for Whole Breast Irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline
*International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2011 ; 81:59-68
174. **Wang EH, Mougalian S, Soulos PR, Rutter CE, Evans SB, Haffty BG, et al.**
Adoption of Hypofractionated Whole-Breast Irradiation for Early-Stage Breast Cancer: A National Cancer Data Base Analysis
*International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2014 ; 90:993-1000
175. **Chand-Fouché ME, Hannoun-Lévi JM.**
État de l'art et perspectives de l'irradiation partielle et accélérée du sein en 2014
Cancer/Radiothérapie, 2014 ; 18:693-700
176. **Bourgier C, Lemanski C, Fenoglietto P, Riou O, Dubois JB, Azria D.**
Radiothérapie partielle du sein
Bulletin du Cancer 2014 ; 101:52-55
177. **Chand ME, Rivera S, Hennequin C, Hannoun-Lévi JM, Quero L.**
Curiethérapie du cancer du sein
Cancer/Radiothérapie 2013 ; 17:125-129
178. **Quéro L, Taright N, Guillerm S, Michaud S, Selz J, Ménard J, et al.**
Boost par curiethérapie ambulatoire de haut débit de dose dans le traitement conservateur du cancer du sein : résultats à 10 ans chez 621 patientes
Cancer/Radiothérapie 2014 ; 18:583
179. **Senkus-Konefka E, Jassem J.**
Complications of Breast-cancer Radiotherapy
Clinical Oncology 2006 ; 18:229-235
180. **Tanz R, Magne N, Annede P, Mery B, Jacob J, Bauduceau O, et al.**
Vers une approche intégrée des toxicités cardiovasculaires liées au traitement du cancer du sein
Bull Cancer 2014 ; 101:730-40

- 181. Kirova Y, Vilcoq J.R., Asselain B, Sastre–Garau X, Campana F, Dendale R et al.**
Sarcomes radio–induits après cancer du sein : expérience de l’institut Curie et revue de la littérature
Can Radiother 2006 ; 10: 83–90
- 182. Diéras V, Laurence V, Pierga JY.**
Chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein.
La Lettre du Cancérologue – N° 5 Septembre/Octobre 2002
- 183. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al.**
Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B–18 and B–27
J Clin Oncol. 2008 ; 26:778–85
- 184. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al.**
Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group
J Clin Oncol. 2005 ; 23:2676–85
- 185. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B.**
Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine–year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B–18
J Natl Cancer Inst Monogr 2001 ; 30:96–102
- 186. Dave RV, Millican–Slater R, Dodwell D, Perren T, Horgan K, Sharma N.**
Neo–adjuvant chemotherapy in breast cancer; predictors of pathological complete response
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2015 ; 41:41
- 187. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M.**
Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study
BMJ 2000 ; 320:474–8
- 188. Gunter von Minckwitz, Sibylle Loibl.**
Evolution of adjuvant chemotherapy for breast cancer
The Lancet 2015 ; 385:1812–1814

189. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK.
Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer.
Cochrane Database Syst Rev. 2007 ; (4):CD004421.
190. Nan Shao, Shenming Wang, Chen Yao, Xiangdong Xu, Yunjian Zhang, Yuanyuan Zhang, et al.
Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials
The Breast, 2012 ; 21:389-393
191. Zelek L, Cottu P.
Chimiothérapie et traitements ciblés des cancers du sein métastatiques : mise au point sur les avancées récentes
La Lettre du Sénologue · n°56 – avril-mai-juin 2012
192. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al.
Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials
J Clin Oncol 2011 ; 29:2144-2149
193. Desiris K, Dragoumis D, Assimaki A, Tsiftoglou A, Lukes ST.
Very Young Women (<35 Years) with Primary Breast Cancer. Single Institution Retrospective Analysis (2005-2009)
Eur J Cancer 2012; 48:55
194. Roche N.
Follow-up after treatment for breast cancer in young women.
Breast 2006; 15 :71-5
195. Fenichel P, Chevalier N.
Existe-t-il des médicaments fertiloprotecteurs en cas de chimiothérapie chez la femme ?
Gynecologie Obstetrique & Fertilité 2011 ; 39:63-66
196. Jeyakumar A, Dipenta J, Snow S, Rayson D, Thompson K, Theriault K, et al.
Routine Cardiac Evaluation in Patients With Early-Stage Breast Cancer Before Adjuvant Chemotherapy
Clin Breast Cancer 2012 ; 12:4-9

- 197. Sikora MJ, Jankowitz R C, Dabbs DJ, Esterreich O.**
Invasive lobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrine
Steroids 2013 ; 78:568-75
- 198. Christinat A, Di Lascio S, Pagani O.**
Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long?
J Thorac Dis 2013 ; 5:36-46
- 199. Comtet M.**
Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ?
Bull Cancer 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.01.008>
- 200. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kauffman M, Regan M, et al.**
Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in
premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a metaanalysis of
individual patient data from randomized adjuvant trials
Lancet 2007 ; 369:1711-23
- 201. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, et al.**
Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant
tamoxifen : Patient-level meta-analysis of randomised trials
Lancet 2011 ; 378:771-84
- 202. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al.**
Longterm effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years
after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial
Lancet 2013 ; 381:805-16
- 203. Recommandations pour la pratique clinique.**
SAINT PAUL DE VENCE 2007
Oncol 2007 ; 9:593-643
- 204. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N.**
Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer
Breast 2009 ; 18:122-30

205. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A.

Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up

Lancet Oncol 2011 ; 12:1101-8

206. Cuzick J, Sestak I, Baum M.

Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 10-year analysis of the ATAC trial.

Lancet Oncol 2010 ; 11:1135-41

207. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE.

Disease-related outcomes with long-term follow-up : An updated analysis of the intergroup exemestane study

J Clin Oncol 2012 ; 30:709-17

208. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE.

Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover.

J Clin Oncol 2012;30:718-21.

209. Mauriac L, Pippen JE, Quaresma Albano J, Gertler SZ, Osborne CK.

Fulvestrant (Faslodex™) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials

European Journal of Cancer 2003 ; 39:1228-1233

210. Chia S, Gradishar W, Mauriac L.

Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer: Results From EFECT

J Clin Oncol 2008 ; 26:1664-1670

211. Hanahan D, Weinberg RA.

Hallmarks of cancer: the next generation

Cell 2011 ; 144:646-74

212. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al.

Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen
Clin Cancer Res 2007 ; 13:228-33

213. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al.

Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort
Lancet 2010 ; 375:377-84

214. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al.

Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study
J Clin Oncol 2010 ; 28:2024-31

215. Gianni L, Eiermann W, Semiglavoz V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al.

Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer.
ACO Annual Meeting; 2013.

216. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J.

Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials
PLoSOne 2011 ; 6:e21030

217. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al.

6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial
Lancet Oncol 2013 ; 14:741-8

218. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al.

2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial
Lancet 2013 ; 382:1021-8

- 219. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al.**
Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2
N Engl J Med 2001 ; 344:783-92
- 220. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al.**
Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group
J Clin Oncol 2005 ; 23:4265-74
- 221. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al.**
Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study
J Clin Oncol 2009;27(33):5529-37
- 222. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al.**
Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial
Lancet Oncol 2012 ; 13:135-44
- 223. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer Jr CE, Azar CA, Atkins JN, et al.**
Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial
Lancet Oncol 2013 ; 14:1183-92
- 224. Martine J. Piccart-Gebhart, Andrew Peter Holmes, Jose Baselga, Evandro De Azambuja, Amylou C. Dueck, Giuseppe Viale, et al.**
First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC)
Journal of Clinical Oncology, 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts
- 225. Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, Huntsmann D, Manikhas A, Di Leo A, et al.**
Open-label phase III randomised controlled trial comparing taxane based chemotherapy with lapatinib or trastuzumab as first line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer interim analysis
ASCO Annual Meeting 2012

226. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al.
Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer
J Clin Oncol 2010 ; 28:1124-30
227. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al.
Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial
Lancet Oncol 2012 ; 13:25-32
228. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al.
Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study
Lancet Oncol 2013 ; 14:461-71
229. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al.
Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer
N Engl J Med 2012 ; 367:1783-91
230. Gerber B, Loibl S, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, et al.
Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44)
Ann Oncol 2013 ; 24:2978-84
231. Forero-Torres A, Rugo HS, Vaklavas C, Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al.
TBCRC002: a phase II randomized, open label trial of preoperative letrozole versus letrozole in combination with bevacizumab in post menopausal women with newly diagnosed stage II/III breast cancer
ASCO Annual Meeting 2013
232. Slamon D, Swain S, Buyse M, Martin M, Geyer C, Im YH, et al.
BETH: a randomized phase III study evaluating adjuvant bevacizumab added to trastuzumab/chemotherapy for treatment of HER2+ early breast cancer
San Antonio Annual Meeting; 2013
233. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al.
Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial
Lancet Oncol 2013 ; 14:933-42

- 234. Lang I, Inbar MJ, Kahan Z, Greil R, Beslija S, Stemmer SM, et al.**
Safety results from a phase III study (TURANDOT trial by CECOG) of first-line bevacizumab in combination with capecitabine or paclitaxel for HER-2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer
Eur J Cancer 2012 ; 48:3140-9
- 235. Rodgers M, Soares M, Epstein D, Yang H, Fox D, Eastwood A.**
Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer
Health Technol Assess 2011 ; 15:1-12
- 236. Miles D, Zielinski C, Martin M, Vrdoljak E, Robert N.**
Combining capecitabine and bevacizumab in metastatic breast cancer: a comprehensive review
Eur J Cancer 2012 ; 48:482-91
- 237. Brufsky A, Valero V, Tiangco B, Dakhil S, Brize A, Rugo HS, et al.**
Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial
Breast Cancer Res Treat 2012 ; 133:1067-75
- 238. 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
- 239. 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 ; 30:1484-91
- 240. Huober J, Fasching PA, Hanusch C, Rezai M, Eidtmann H, Kittel K, et al.**
Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and everolimus in breast cancer patients with non-responsive tumours to epirubicin/cyclophosphamide (EC) - bevacizumab - results of the randomised GeparQuinto study (GBG 44)
Eur J Cancer 2013 ; 49:2284-93

241. **Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al.**
Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer
J Clin Oncol 2009 ; 27:2630-7
242. **Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al.**
Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study
J Clin Oncol 2012 ; 30:2718-24
243. **Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris 3rd. HA, Baselga J, Gnant M, et al.**
Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer : BOLERO-2 final progression-free survival analysis
Adv Ther 2013 ; 30:870-84
244. **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
245. **David V. Schapira, MB, ChB, FRCPC; Nicole Urban, ScD**
A Minimalist Policy for Breast Cancer Surveillance
JAMA. 1991 ; 265:380-382
246. **Michael D. Wertheimer.**
Against Minimalism in Breast Cancer Follow-up
JAMA. 1991 ; 265:396-397
247. **Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, et al.**
Follow-up strategies for women treated for early breast cancer
Cochrane Database Syst Rev. 2005 ; 25:CD001768
248. **Haggi M, Sagiv I, Katz D, Freund H, Peretz T, Allweis T.**
Association between patient age, volume of breast tissue excised, and local recurrence
J Surg res 2013 ; 181:187-192

249. James L. Khatcheressian, Patricia Hurley, Elissa Bantug, Laura J. Esserman, Eva Grunfeld, Francine Halberg, et al
Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical
Oncology Clinical Practice Guideline Update
Journal of Clinical Oncology, 2013 ; 3:961-965
250. Burstein Harold J.
Late effects of adjuvant systemic therapies in women diagnosed with breast cancer at a
young age
The Breast 2009 ; 18:135-136
251. Tuma RS.
Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting
J Natl Cancer Inst 2005 ; 97:870-1
252. De La Rochefordière 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
253. Bloom JR, Kessler L.
Risk and timing of counseling and support interventions for younger women with breast
cancer
J Natl Cancer Inst Monogr. 1994 ; 16:199-206
254. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE.
Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment
J Clin Oncol. 2003 ; 21:4184-93
255. Okano Y, Okamura H, Watanabe T, Narabayashi M, Katsumata N, Ando M, et al.
Mental adjustment to first recurrence and correlated factors in patients with breast cancer
Breast Cancer Res Treat. 2001 ; 67:255-62
256. Hill C.
Dépistage du cancer du sein
Presse Med. 2014 ; 43:501-509

- 257. Houdebine S, Doutriaux I, Geffroy D, Labbe C, Nenciu D, Meingan P, Ricaud M.**
Dépistage du cancer du sein
Médecine Nucléaire 2014 ; 38:283-292
- 258. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al.**
Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel
Project P-1 Study
J Natl Cancer Inst 1998 ; 90:1371-88
- 259. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al.**
Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and
other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial
JAMA 2006 ; 295:2727-41
- 260. Namer M.**
La prévention des cancers du sein
Imagerie de la Femme 2012 ; 22:18-29
- 261. Référentiel de Sénologie Oncomip (2012)**
- 262. Référentiel régional cancer du sein rohlim**
Réseau d'Oncologie-Hématologie du Limousin (2012)
- 263. Davidson N.**
Cancer du sein et maladies mammaires bénignes
Goldman's Cecil Medicine Cancérologie 2013 ; 23:259-272
- 264. Le Rhun E, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Taillibert S, et al.**
Recommandations de l'Anocéf pour la prise en charge des métastases cérébrales
Cancer/Radiothérapie 2015 ; 19:66-71
- 265. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al**
Mise à jour 2014 des recommandations du GEPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans
les cancers du sein en France
Annales de pathologie 2014 ; 34:352-365

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلا وسعي في استنقاذها من الهلاك و المرض و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، و أستر عورتهم، و أكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأدلا رعائتي الطبية للقريب و البعيد،
للصالح والطالح، و الصديق و العدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر و التقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي و علانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله و المؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



سرطان الثدي عند المرأة الشابة ذات السن أقل من 40 سنة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2015

من طرف

السيدة **سلوى بلحفيان**

المزداة في 03 ماي 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي - امرأة شابة - الأعراض السريرية - العلاج - العوامل المنذرة

اللجنة

الرئيسة

س. الطالب

السيدة

أستاذة في جراحة التجميل و التقويم

المشرفة

م. خوشاني

السيدة

أستاذة مبرزة في العلاج الإشعاعي

أ. بصير

السيدة

أستاذة مبرزة في طب أمراض النساء والتوليد

الحكام

ي. أيت بنقدور

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض النساء والتوليد