



ANNEE 2010

THESE N° 90

**PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE, THERAPEUTIQUE ET
EVOLUTIF DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME
JEUNE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2010

PAR

Mr. Badr ELMORABIT

Né le 02 Décembre 1982 à Marrakech

Médecin interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Femme jeune- Cancer du sein -Epidémiologie -diagnostic-traitement -pronostic.

JURY

Mr. H. ABBASSI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. TAHRI JOUTEI HASSANI

Professeur agrégé de Radiothérapie

Mr. A. SOUMMANI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. O. ESSADKI

Professeur de Radiologie

Mme. B. BELAABIDIA

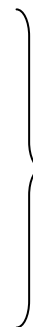
Professeur d'Anatomie - Pathologique

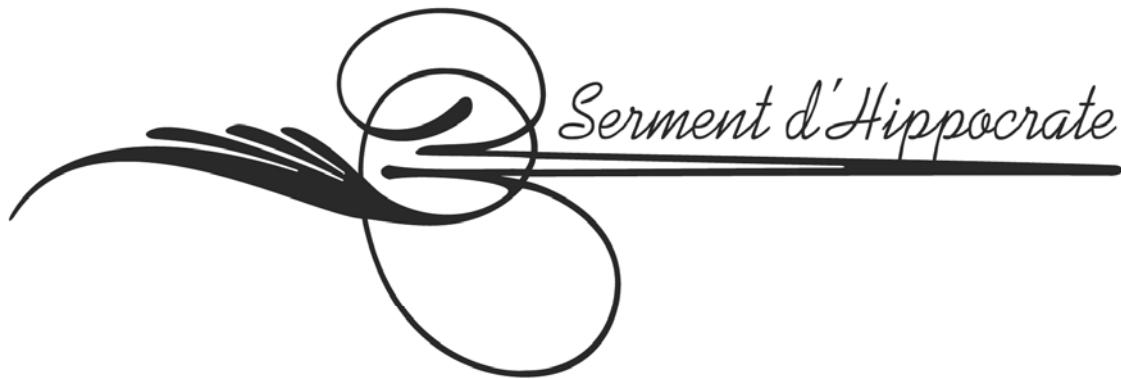
Mr. H. ASMOUKI

Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique

RAPPORTEUR

JUGES





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.

Déclaration Genève, 1948.



*LISTE
DES PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen

: Pr. Ahmed OUSEHAL

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique A
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
EL HASSANI	Selma	Rhumatologie

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
ESSADKI	Omar	Radiologie
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophthalmologie
OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A
TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH AMAL	Abderrahim Said	Gynécologie – Obstétrique B Dermatologie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
ASRI	Fatima	Psychiatrie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
BENELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
CHABAA	Laila	Biochimie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie- Réanimation
SAIDI	Ahdenasser Halim	Traumato - Orthopédie A
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie

YOUNOUS

Saïd

Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI

Imad

Traumatologie-orthopédie B

ABOU EL HASSAN

Taoufik

Anesthésie - réanimation

ABOUSSAIR

Nisrine

Génétique

ADERDOUR

Lahcen

Oto-Rhino-Laryngologie

ADMOU

Brahim

Immunologie

AGHOUTANE

El Mouhtadi

Chirurgie – pédiatrique

AIT BENKADDOUR

Yassir

Gynécologie – Obstétrique A

AIT ESSI

Fouad

Traumatologie-orthopédie B

ALAOUI

Mustapha

Chirurgie Vasculaire périphérique

AMINE

Mohamed

Epidémiologie - Clinique

AMRO

Lamyae

Pneumo - phtisiologie

ARSALANE

Lamia

Microbiologie- Virologie

ATMANE

El Mehdi

Radiologie

BAHA ALI

Tarik

Ophtalmologie

BASRAOUI

Dounia

Radiologie

BASSIR

Ahlam

Gynécologie – Obstétrique B

BENCHAMKHA

Yassine

Chirurgie réparatrice et plastique

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

BEN DRISS	Laila	Cardiologie
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURROUS	Mounir	Pédiatrie A
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHAIB	Ali	Cardiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
DRISSI	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

		faciale
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie - pathologique
HAJJI	Ibtissam	Ophthalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HERRAG	Mohammed	Pneumo-Phtisiologie
HERRAK	Laila	Pneumo-Phtisiologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICH	Mohamed Amine	Urologie
LAOUAD	Inas	Néphrologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MOUFID	Kamal	Urologie
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
QACIF	Hassan	Médecine Interne
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie -Mycologie



Je dédie ce modeste travail...

A mes très chers parents Zoubida Zaouak et Mohamed Elmorabit

A qui je dois tout, vous avez tout donné pour ma réussite, votre attention, votre affection et votre amour sans faille. C'est grâce à vous que j'ai pu poursuivre mes études sans difficultés.

Cependant aucune expression orale ou écrite ne saurait déterminer le niveau de reconnaissance pour la bonne éducation de votre part qui est le meilleur héritage à préparer pour sa descendance. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu le tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur et à moi la volonté de reconnaissance.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves. Veuillez trouver, chers parents dans ce travail le fruit de votre dévouement ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Je vous serai éternellement reconnaissant, je vous aime très très fort...

A mon très cher frère Rabii, et A ma chère Soeur Kaoutar

Vous avez Toujours été là pour moi, à partager les moments les plus difficiles, mais aussi les plus joyeux. Je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection, votre tendresse, votre compréhension et votre générosité avec tous mes vœux de bonheur, santé, succès et de réussite. Je prie Dieu le tout puissant pour nous garder, à jamais, unis en pleine amour, joie et prospérité. *J'espère que vous soyez aujourd'hui fiers de moi. Moi je suis très fière de vous.*

A ma grande mère Fatima Jourane

Tes prières et tes sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Que cette thèse, présente pour toi le respect que j'ai pour toi, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant te procurer santé, raison et prospérité.

A la mémoire de mes grands-parents : Mr Zaouak houssein, Mr Elmorabit lahcen , Mme Lamghari Rabia

Trouvez en ce travail l'expression de mon profond amour et mon grand respect.

Que vos âmes reposent en paix

A mes chères tantes maternelles Khadija et latifa Zaouak

Femmes exemplaires, courageuses, humbles, attentives. Les mots me manquent pour vous qualifier à hauteur de réalité. Merci pour tout ce que vous avez fait pour ma réussite, pour vos prières, vos encouragements et surtout votre amour.

A mon cher oncle maternel Dbab Mohamed et son épouse Saida Baali

Vous étiez toujours à nos côtés, Trouvez en ce travail l'expression de mon profond amour et mon grand respect.

A ma tante saida Elkhardali et mon oncle abdelali benbrik

Je vous souhaite le bonheur du monde que vous méritez.

A tous les membres de la grande famille Zaouak et Elmorabit

A mon cousin Younes Benbrik et mes chères cousines Lamia Dbab, Sara Dbab, Imane Benbrik, Snae Benbrik et Naima Elmorabit

Je vous dédie ce travail, avec toute mon affection.

En empruntant cette citation de Taher Ben Jelloun : « le temps est le meilleur bâtisseur de l'amitié. Il est aussi son témoin et sa conscience. Les chemins se séparent, puis se croisent », je pense à mes très chers amis : Mehdi Faik ouahab, Abdellatif Elharkani, Mohssine awyal, Younes bouziani, Abdassamad Lahouwawi, Rabii Elkoumayri, Rachid Elmchiouit, Houssam Erribahi, Med reda Ezahraoui, Youssef Elkholti, Jaafar Najib, Najib derham, Issam Elouakili, Faïçal benothmane, Nafil Hatim, faïçal jgaimi

A toutes mes très chères amies : Salma Janati, Houda Sadik, Imane Elmokhtari, Hanan Reda, Salma Janati, Nejma Ennaim, Sana Ennassri, Chahrazad El Alouani, Amal Elmahfoudi, Naoual Oulmouden, Asma Elfiradi,

A

A tous les inoubliables moments que nous avons passés ensemble

Avec toutes mes prières d'une longue vie pleine d'amour, de bonne santé et de réussite.

A mon Cher collègue et Ami Amine Benhmidoun

Je ne saurais te remercier pour ton soutien sans limites et ta présence permanente à mes côtés.

A mes enseignants de primaire, secondaire et de la faculté de médecine de Marrakech.

A tous les membres de l'association des médecins internes de Marrakech (AMIMA)

A tous les collègues de classe, d'amphithéâtre et de stage hospitalier.

Aux malades...

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer



REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse : Pr.H.Abbassi

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions *de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance

A notre maître et rapporteur de thèse : Pr. A Tahri Joutei Hassani

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et *votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines, je vous remercie pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux, de m'avoir guidé dans ce travail avec rigueur et bienveillance.*

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge Pr. O Essadki

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines.

Veillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse Pr.Soumani

Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury. Nous apprécions vos qualités professionnelles et humaines.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge Pr. B. Belaabidla

Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail. Soyez assuré de notre grand respect.

A notre maître et juge de thèse Pr .A. Asmouki

Autant qu'interne, J'ai appris beaucoup au cours de mon passage dans votre service. Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.

Je remercie également. . .

Dr M. KHOUCHANI, Dr A .ELOMRANI

Nous vous sommes reconnaissants de votre disponibilité et votre aide apportée tout au long de ce travail. Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

Tous les médecins du service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Toute l'équipe paramédicale du service d'oncologie du CHU Mohammed VI de M



ABBREVIATIONS

ACR	American college of Radiology
ADP	: adénopathies
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ATCD	: Antécédents
BRCA	: Breast cancer
CA 15-3	: Carbohydrate Antigen 15-3
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
Chir	: Chirurgie
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
COIR	: Centre d'oncologie Ibn Rochd
CTH	: Chimiothérapie
EIC	: Espace intercostal
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HES	: Hématéine éosine
INO	: Institut national d'oncologie
IK	Index de karnofsky
NCI	: National cancer insytute
PDV	: Perdu de vue
QIE	: Quadrant inféro-externe
QII	: Quadrant inféro-interne
QSE	: Quadrant supéro-externe
QSI	: Quadrant supéro-interne
RE	Récepteur à l'estrogène
RC	: Radiothérapie conformationnelle
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RH	: Récepteurs hormonaux
RL	: Récidive locale
RMI	: Reconstruction mammaire immédiate
RMS	: Reconstruction mammaire secondaire
RP	: Récepteur à la progestérone
RTH	: Radiothérapie
SBR	: Scarff Bloom Richardson
SG	Survie globale
SOR	: Standards options recommandations
SSR	: Survie sans récurrence
THS	: Traitement Hormonal substitutif
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
UICC	: Union Internationale Contre le Cancer



INTRODUCTION	1
RAPPELS	3
I-Rappel anatomique	4
II- Rappel anatomopathologique.....	8
III- Histoire naturelle du cancer du sein.....	12
MATERIEL ET METHODES	15
RESULTATS	18
I – caractéristiques épidémiologiques	19
1– Fréquence	19
2– Age	19
3– Antécédents gynécologiques	20
3-1 Statut hormonal.....	20
3-2 Ménarche :	20
3-3 la Parité.....	21
3-4 Prise de contraception orale.....	21
3-5 Age de la première grossesse :	21
3-6 L’allaitement :	22
3-7 Autres antécédents gynécologiques.....	23
4– Antécédents familiaux.....	23
II- Caractéristiques anatomo-cliniques :	24
1 –Délai de consultation :	24
2 –Circonstances de découverte :	24
3– Données de l’examen clinique.....	25
3-1 Localisation de la tumeur:.....	25
3-2 Signes inflammatoires.....	26
3-3 Taille de la tumeur	27
3-4 Fixité de la tumeur.....	28
3-5 Atteinte ganglionnaire.....	28
3-6 Examen général :	28
III- Examens paracliniques	29
1 – Mammographie.....	29
2 –Echographie mammaire.....	29
3 –Galactographie :	29
4– Cytologie :	30
5–Diagnostic positif.....	30
IV- Etude anatomopathologique.....	31

1- Type histologique.....	31
2- Grade histo-pronostique SBR.....	32
3- Récepteurs hormonaux.....	32
4- Etude de l'oncogène HER2/neu.....	32
V-Bilan d'extension et préthérapeutique	33
1-Bila d'extension.....	33
2-Bilan préthérapeutique.....	35
VI- classification TNM (UICC 2003).....	36
1- la tumeur T:.....	36
2- Adénopathies N :.....	36
3-Métastases :.....	37
4-Regroupement en stades :.....	38
VII- Traitement.....	39
1-Traitement locorégionale :.....	39
1-1 chirurgie :.....	39
1-2 Radiothérapie :	42
2-Traitement systémique :.....	44
2-1 Chimiothérapie :.....	44
2-2 Hormonothérapie :.....	46
2-3 thérapies ciblées.....	46
3-stratégie thérapeutique :.....	46
VIII- Surveillance :	47
1- But :.....	47
2- Moyens de surveillance.....	48
3- Rythme :.....	48
4- Résultats.....	49
4-1 Récidives locorégionales.....	49
4-2 métastases :.....	51
IX- Résultats thérapeutiques.....	52
1-Recul	52
2-Survie :.....	52
DISCUSSION :	54
I- Caractéristiques épidémiologiques :.....	55
1- Epidémiologie descriptive :.....	55
1-1 Situation mondiale :.....	55
1-2 Situation au Maghreb :.....	56
2- Epidémiologie analytique :	57
2-1 L'âge.....	57
2-2 ATCD familiaux de cancer du sein et terrain génétique.....	59
2-3 Facteurs hormonaux :	60

2-4 Facteurs histologiques :.....	63
2-5 Autres :.....	63
II-Diagnostic :	64
1-Etude Clinique :.....	64
1-1 Délai de diagnostic.....	64
1-2 Circonstances du diagnostic :.....	64
1-3 Examen clinique :.....	67
2- Explorations Paraclinique :.....	70
2-1 Examens radiologiques :.....	70
2-2 Prélèvements cyto-histologiques :.....	73
III-Etude anatomopathologique :.....	76
1-Type histologique :.....	76
2-Le Grade histo-pronostique SBR :.....	78
3-Récepteurs hormonaux :.....	80
4-L 'expression du gène HER2/neu (c-erb B2) :.....	81
IV. Bilan d'extension :.....	83
1-Examen clinique :.....	83
2-Imagerie	83
3-Marqueurs tumoraux :.....	84
V-Bilan pré thérapeutique.....	84
VI- La classification TNM :.....	85
VII- TRAITEMENT	86
1-But :.....	86
2-Les moyens thérapeutiques :.....	86
2-1 Traitement locorégional :.....	86
a-Chirurgie.....	86
b-Radiothérapie.....	92
2-2 Traitement systémique :.....	99
a-Chimiothérapie.....	99
b-Hormonothérapie.....	104
c-Thérapie Moléculaire ciblée.....	106
2-3 prises en charge psychologique :.....	108
3- Stratégie thérapeutique :.....	109
3-1 Tumeurs non infiltrantes.....	109
3-2 Tumeurs infiltrantes	110
VIII- Surveillance :.....	113
1-But.....	113
2-Modalités.....	114

3-Rythme.....	114
IX- RESULTATS THERAPEUTIQUES.....	115
1- Rechute.....	115
2- Survie.....	116
X- FACTEURS PRONOSTIQUES :.....	117
1-Facteurs épidémiologiques :.....	117
1-1 Age :.....	117
1-2 Taille tumorale :.....	117
1-3 signes inflammatoires :.....	117
2-facteurs histopathologiques :.....	118
2-1 Type histologique	118
2-2 Envahissement ganglionnaire :.....	118
2-3 Grade histo-pronostique (SBR) :.....	118
3-Facteurs pronostiques biologiques :.....	119
3-1 récepteurs hormonaux :.....	119
3-2 l'oncogène c-erbB-2 :.....	119
3-4 marqueurs de prolifération :.....	120
XI - Le dépistage :.....	121
XII- Perspectives :.....	122
1- Classification moléculaire :.....	123
2- Les classificateurs multigéniques:.....	123
3-Progrès de l'imagerie :.....	124
CONCLUSION.....	125
ANNEXES.....	128
RESUMES.....	142
BIBLIOGRAPHIE	146



INTRODUCTION

Le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme au monde. Au Maroc, son incidence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme.

Sa survenue représente un événement dramatique dans la vie d'une femme, il est encore mal ressenti et plus difficile à accepter lorsqu'il s'agit d'une femme jeune. Le diagnostic du cancer du sein est souvent fait tardivement chez la femme jeune en raison de sa ressemblance avec des affections bénignes très répandues à cet âge et il représente un problème particulier compte tenu des enjeux médicaux et affectifs majeurs que ce diagnostic engendre. Le pronostic a largement bénéficié des progrès diagnostiques et thérapeutiques, cependant depuis une dizaine d'années, plusieurs travaux ont soulevé le jeune âge comme facteur de mauvais pronostic.

Nous avons mené une étude rétrospective concernant 154 cas de cancers mammaires survenus chez des femmes âgées de 40 ans et moins, suivies au service d'oncologie-radiothérapie du CHU MOHAMMED VI de MARRAKECH sur une période de 5 ans, allant de janvier 2003 à décembre 2007.

L'objectif de ce travail est de déterminer, d'une part si ces femmes ont un profil particulier à l'apparition de cette tumeur, et d'autre part d'analyser l'influence de l'âge sur les différents facteurs cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein.



I. RAPPEL ANATOMIQUE :

1- DEFINITION :

Symbole de la féminité, le sein est une glande paire annexée à la paroi antérieure du thorax, elle se développe à la puberté puis elle subit une involution à la ménopause, ce tissu glandulaire existe aussi chez l'homme et chez l'enfant mais de façon réduite. On la décrit chez la femme en période d'activité génitale [1].

2- LIMITES :

Plan profond : formé par 3 muscles, le grand pectoral sur lequel glisse la glande mammaire, le petit pectoral et le sous clavier [1].

Plan superficiel : correspond au fascia superficialis, à la peau. Le fascia superficialis s'arrête avant la région mamelonnaire qui constitue la limite antérieure et superficielle avec l'aréole.

Limite supérieure : 2^{ème} ou 3^{ème} côte.

Limite inférieure : 6^{ème} ou 7^{ème} côte.

3- DESCRIPTION :

Forme générale variable, le plus souvent conique arrondie [1].

L'Aréole correspond au sommet de la glande mammaire, située au niveau du 4^{ème} espace intercostal (EIC) c'est région arrondie, pigmentée, se continuant avec la région cutanée sans limite nette.

Le Mamelon est la partie centrale et surélevée de l'aréole ou l'on trouve l'ouverture microscopique de 10 à 15 canaux galactophores qui assurent en cas d'allaitement l'évacuation de la sécrétion lactée.

La Glande de Morgani est une glande cutanée et sébacée qui s'hypertrophie à la grossesse et prend alors le nom de tubercule de Montgomery.

Le Sillon sous mammaire reste fixe.

4- MOYENS DE FIXATION :

- Supérieur : fascia superficialis et ligament suspenseur du sein qui correspond à des travées fibro-glandulaire.
- Inférieur : un épaissement plus nette des ces travées constituant le sillon sous mammaire [1].

5- CONSTITUTION : (figure : 1)

La glande mammaire présente 10 à 15 lobules chacun drainé par un canalicule qui présente une petite dilatation : sinus galactophore, avant de s'aboucher au mamelon. Ces canaux assurent la sécrétion lactée : canaux galactophores.

Le tissu glandulaire est cloisonné par des travées fibreuses provenant du fascia superficialis.

En dehors du tissu glandulaire, la glande mammaire est remplie de tissu graisseux.

Au niveau de l'aréole, il existe des fibres musculaires lisses constituant les muscles sphinctériens périaréolaires qui contrôlent la fonction excrétrice du sein au moment de la lactation [1].

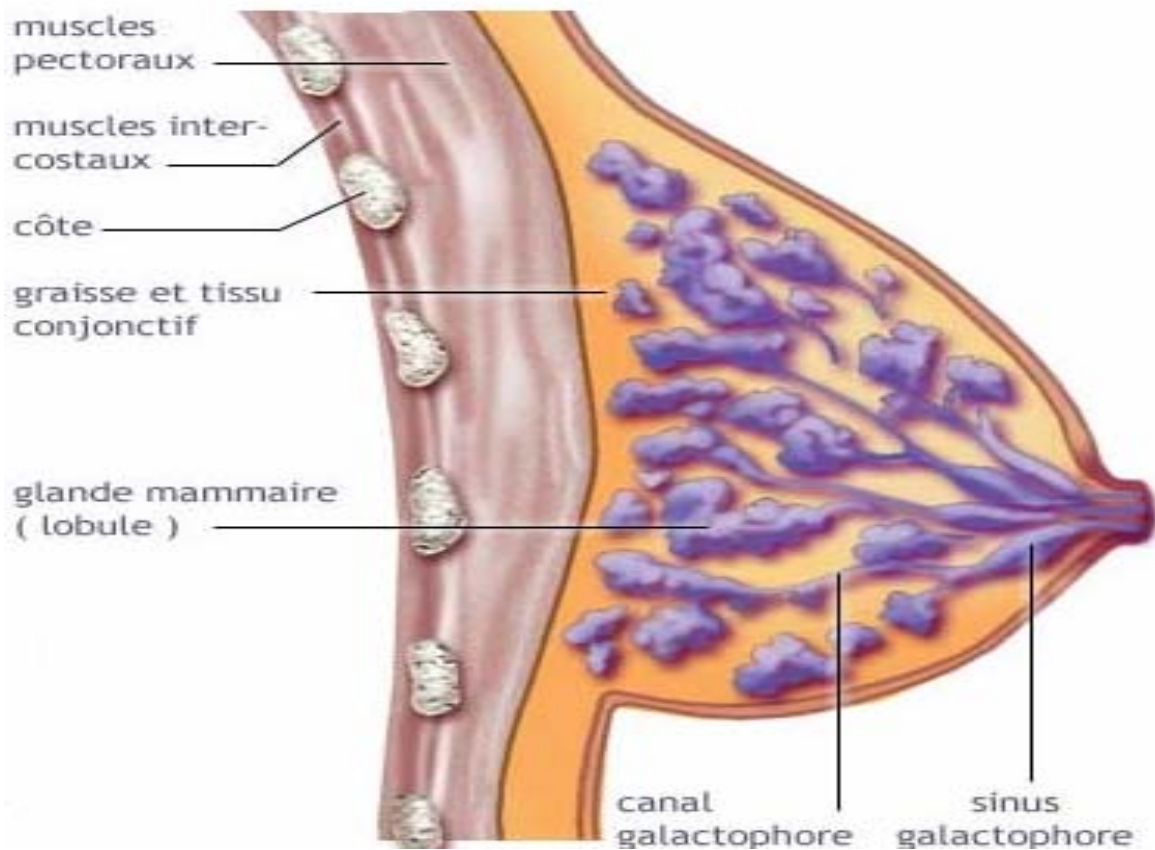


Figure 1 : coupe para sagittale schématique passant par le mamelon de la glande mammaire.

6- VASCULARISATION :

Le sein est Richement vascularisé [2] :

6-1 Artères :

- Branches supérieures venant de l'artère sub-clavière.
- Branche directe de l'artère axillaire.
- Rameaux latéraux de l'artère thoracique externe.
- Rameaux médiaux perforant les EIC de l'artère thoracique interne.

6-2 Veines :

Parallèles au système artériel, elles forment un cercle anastomotique pérिमamelonnaire et périaréolaire, et augmentent en nombre chez la femme enceinte et en période de lactation.

6-3 Systèmes lymphatiques :

Peut être subdivisé schématiquement en 3 groupes [2] :

- Groupe externe ou axillaire, le plus important, part du plexus lymphatique périaréolaire, il est formé de deux gros troncs qui se dirigent en dehors vers le bord inférieur du grand pectoral qu'ils contournent pour pénétrer dans le creux axillaire où ils viennent se terminer dans les ganglions mammaires externes.
- Groupe interne ou mammaire interne draine la partie interne de la glande et se jette dans les ganglions mammaires internes.
- Les collecteurs tributaires du groupe sus-claviculaire sont beaucoup plus rares.

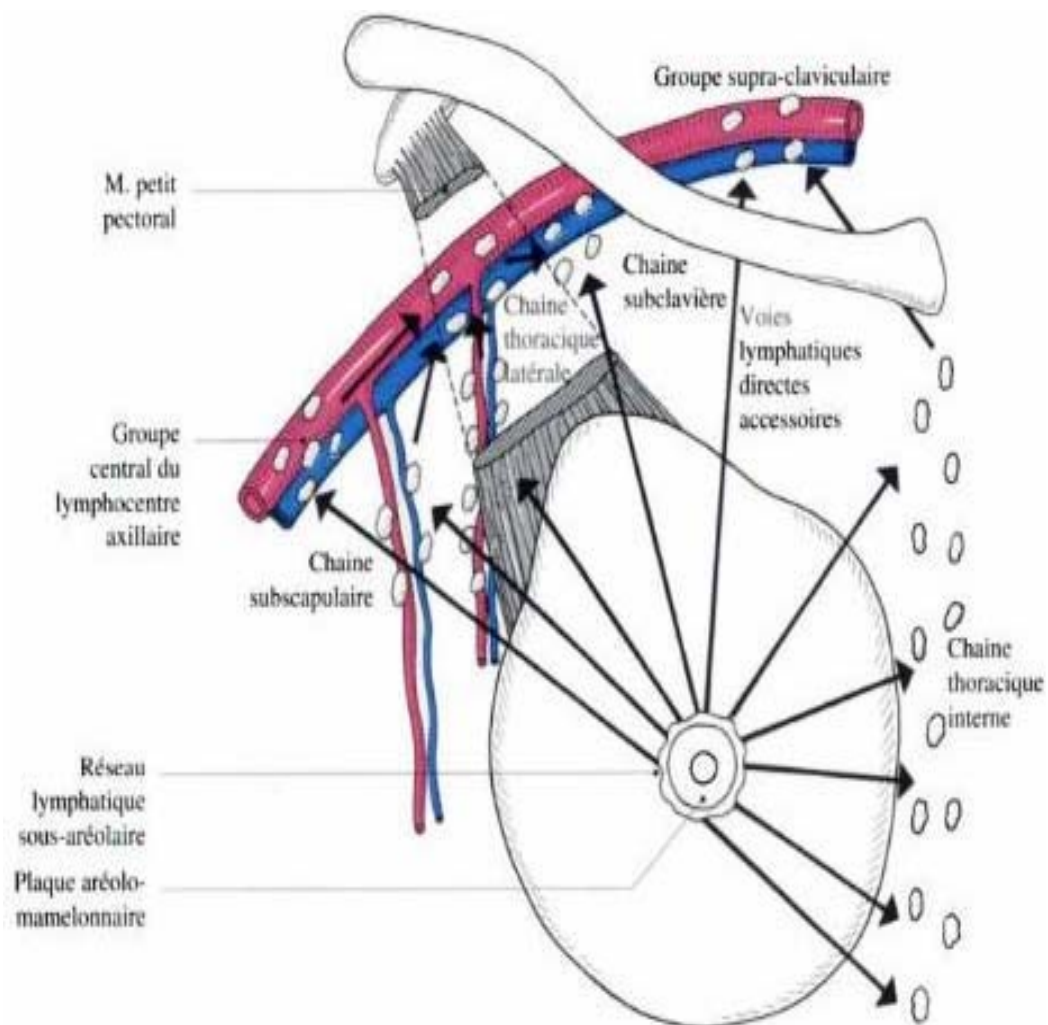


Figure 2 : Le drainage lymphatique du sein

7- INNERVATION :

Rameaux nerveux du plexus cervical superficiel de C2 à C4 [2].

Rameaux perforants des 2^{ème} au 6^{ème} nerfs intercostaux.

II. Rappel anatomopathologique :

1- Structure de la glande mammaire:

L'arbre galactophorique comporte 5 à 10 canaux principaux s'ouvrant par un orifice distinct au niveau du mamelon. Chacun de ces canaux se divise jusqu'à "l'unité terminale ductulobulaire" définie par Wellings(Figure 3). Les canaux et lobules sont tapissés d'une double couche cellulaire, l'une interne faite de cellules épithéliales cylindriques, l'autre externe faite de cellules myoépithéliales.

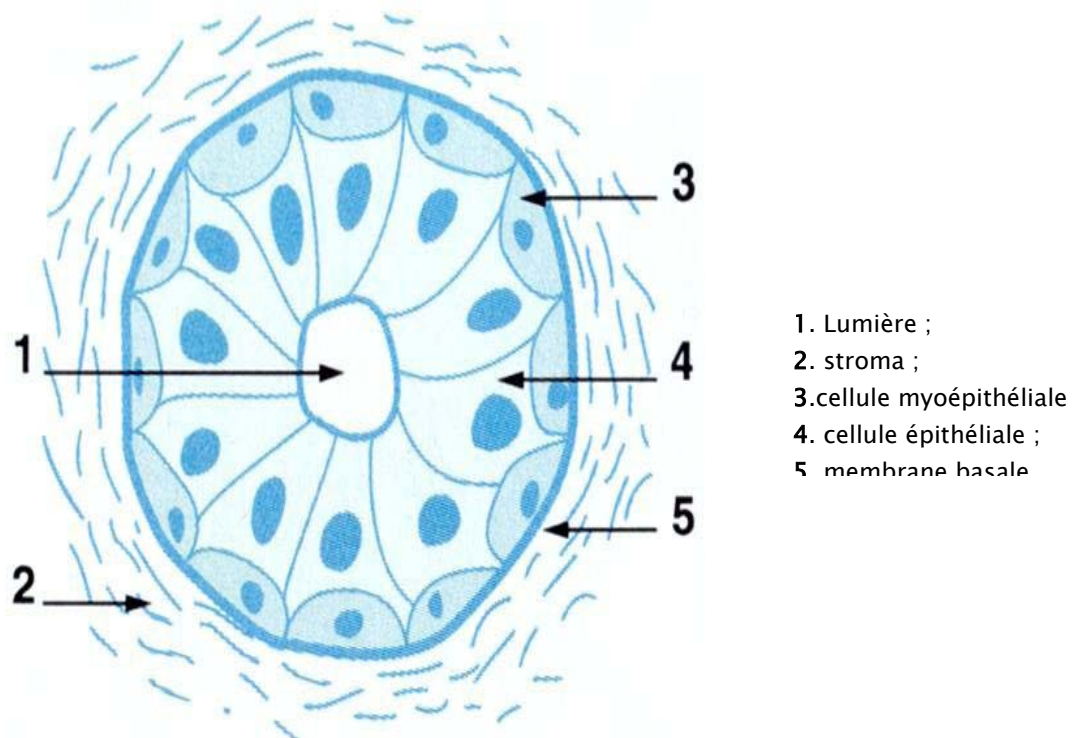


Figure 3 : Structure histologique d'un canal galactophorique

2- Classification du cancer du sein

Le premier rôle du pathologiste est d'assurer le diagnostic de certitude de la malignité, mais il doit encore évaluer la taille des lésions, préciser la topographie en particulier par rapport aux limites d'exérèse, et également fournir les éléments pronostiques histologiques et biologiques.

Le pathologiste a à sa disposition plusieurs types de prélèvement, Il peut s'agir d'une ponction cytologique, d'une microbiopsie, d'une macrobiopsie, d'un examen extemporané ou d'une pièce opératoire (tumorectomie, quadrectomie ou mastectomie) avec ou sans curage ganglionnaire.

2-1 Carcinomes :

Ils représentent 98 % des tumeurs malignes du sein [3]. Il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes.

On distingue :

a- Les carcinomes non infiltrants:

Il existe deux types [3] :

- **Le carcinome intracanaire ou canalaire in situ** : Il se définit comme un carcinome se développant dans le canal, n'infiltrant pas la membrane basale. Il représente environ 4 % des cancers. Il se caractérise par des microcalcifications mammographiques et sa multicentricité.
- **Le carcinome lobulaire in situ** : Il se définit comme un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires sans envahissement de la membrane basale. Il représente environ 2,5 % des cancers et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation.

b- Les carcinomes infiltrants :

- **Le carcinome canalaire infiltrant** : C'est la forme la plus fréquente : 70 % des cancers [3]. Il peut être bien différencié, moyennement différencié ou peu différencié.

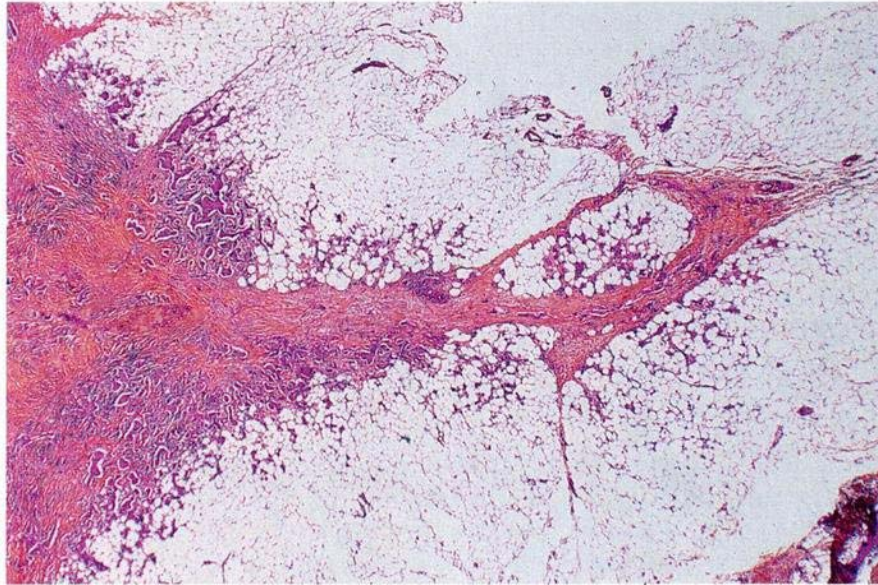


Figure 4 : Le carcinome canalaire infiltrant (prolongement spiculaire dans le tissu adipeux) (HES x 5)

- **Le carcinome lobulaire infiltrant** : Il représente 5 à 15 % des cancers[3]. Il se caractérise par sa tendance à la bilatéralité et à la multicentricité.

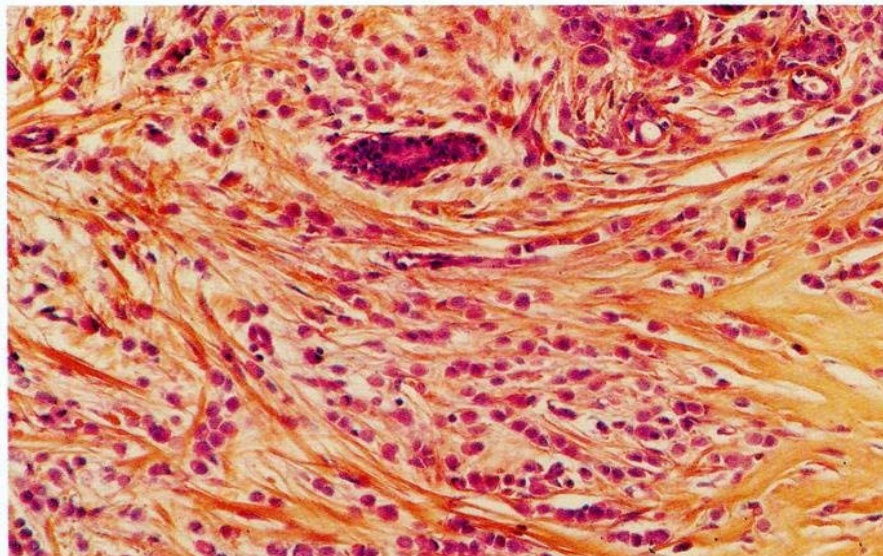


Figure 6: Le carcinome lobulaire infiltrant (HES X 64)

- **Le carcinome mucineux** : Il est rare. Cette tumeur est constituée de nappes de mucus ponctuées de petits îlots épithéliomateux[3].
- **Le carcinome médullaire** : Il est rare, bien limité, constitué de nappes de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant et lymphoïde [3].

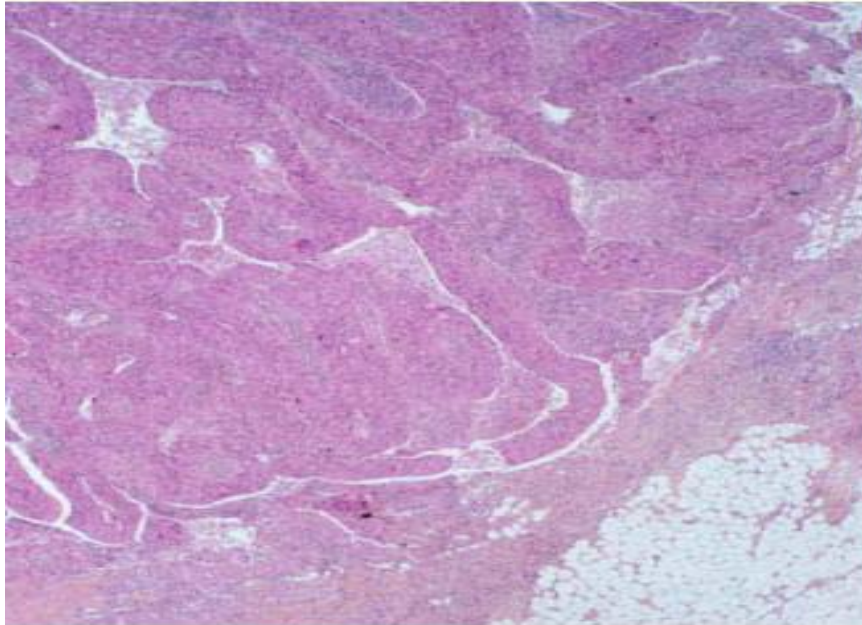


FIGURE 7 : Le carcinome médullaire (HES x 100)

- **Les autres formes de carcinomes** : (papillaire, tubuleux, adénoïde kystique, apocrineetc) sont plus rares.

2-2 Maladie de Paget :

Il s'agit de l'extension intra-épidermique mamelonnaire d'un adénocarcinome galactophorique sous-jacent invasif ou non[3].

2-3 Autres tumeurs malignes:

Les plus fréquentes sont :

a- Tumeur phyllode :

Son architecture est celle d'un fibroadénome dont le contingent conjonctif prolifère. On en distingue 3 catégories : bénigne, de malignité intermédiaire et maligne [3].

b- Sarcome :

Se développant à partir du tissu conjonctif. L'angiosarcome est le plus fréquent, il est de pronostic sombre [3].

c- Lymphome :

Il est rare. La biopsie avec une étude immuno-histochimique permet de faire le diagnostic précis du type de lymphome. Le bilan d'extension et les modalités thérapeutiques sont identiques aux autres lymphomes [3].

III. Histoire naturelle du cancer du sein :

1- Etapes initiales de la cancérogenèse :

Il est classique de distinguer dans la genèse d'un cancer le premier événement, l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de promotion et de progression et [4].

1-1 Initiation tumorale

Sous l'effet d'un facteur initiateur, il se produit la transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou la délétion d'un gène suppresseur de tumeur. La cause première du cancer du sein qui serait l'agent de l'initiation tumorale est toujours inconnue. Si la cancérogenèse animale n'est pas reproductible chez l'homme, les études épidémiologiques ont confirmé le rôle des agents physiques et les facteurs de prédisposition génétiques.

1-2 Promotion tumorale :

Cette phase correspond à la prolifération des cellules initiées formant un clone cellulaire [4]. Les recherches épidémiologiques et biologiques tentent d'identifier les facteurs qui activent les premières étapes du développement des cancers. L'étiologie du cancer du sein reste inconnue. Il n'y a pas un facteur cancérogène principal, mais la coopération de plusieurs cocarcinogènes. Plusieurs agents jouent un rôle promoteur dans la genèse des cancers du sein.

Ils agissent vraisemblablement en modifiant le terrain hormonal (état hormonal, contraception hormonale, Nutrition) et paraissent susceptibles d'avoir un effet non seulement sur la fréquence de ces cancers, mais aussi sur leur agressivité [4].

1-3 progression tumorale :

Le clone de cellules initiées acquiert, par des mutations génétiques successives, les caractères des cellules cancéreuses. La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux. Les agents de la promotion tumorale déterminent le rythme de la progression. Des périodes de latence, voire de dormance, sont possibles. On distingue ainsi deux voies de la cancérogenèse des cancers du sein une lente et l'autre rapide. La première dans laquelle les cellules acquièrent des altérations successives et passent d'une étape à l'autre et correspond au cancer hormonodépendant et bien différencié. La seconde voie, dite rapide, ne comporterait pas de précurseur et correspondrait au cancer invasif, moins souvent hormonodépendant et de pronostic péjoratif.

2- modalités d'extension :

Le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs. Au stade in situ véritable, le risque métastatique est absent. L'invasion du chorion rend possible la dissémination lymphatique et métastatique. Le cancer du sein est très lymphophile, les tumeurs siégeant dans les quadrants externes envahissent les ganglions axillaires et accessoirement la chaîne mammaire interne. Les tumeurs de siège central ou interne envahissent les ganglions de la chaîne mammaire interne, sus claviculaire et les ganglions axillaires. Le relais inférieur de la chaîne axillaire est le premier envahi, l'examen du seul étage inférieur de l'aisselle (1^{er} étage de Bergue) permet de prédire l'état des ganglions de l'étage moyen et supérieur d'où le développement de la technique du ganglion sentinelle [4].

Les cellules cancéreuses créent également une néo vascularisation et sécrètent les enzymes protéolytiques ou protéases qui dégradent le stroma et rendent possible l'agression de la paroi vasculaire ce qui est à l'origine de leur passage dans la circulation générale ,puis elles vont être arrêtées au niveau des principaux organes filtres de l'organisme (foie, poumon) ou elles vont se multiplier et donner des métastases [4].

L'ensemble des événements complexes qui se produisent dans la dissémination cancéreuse constitue la « cascade métastatique ». La traversée de la membrane basale est la preuve que les cellules tumorales ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'extension du cancer par opposition aux tumeurs bénignes. Les propriétés des cellules cancéreuses les apparentent aux cellules embryonnaires, en particulier la perte de la cohésion cellulaire, la capacité migratoire et une certaine totipotence. Au fil des divisions successives, de nouvelles mutations se produisent dans la population cellulaire tumorale. En général, les mutations génétiques augmentent à chaque réplication, aggravant la malignité tumorale. Il en résulte une plus ou moins grande hétérogénéité des populations cellulaires dans le cancer primitif et dans les métastases. Finalement, le clone cancéreux se caractérise par une instabilité génétique variable selon les malades et dans le temps [4].



*MATÉRIELS
&
MÉTODES*

I. Matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 5 ans allant du 1er janvier 2003 au 31 Décembre 2007 portant sur l'ensemble des femmes âgées de 40 ans et moins et suivies pour cancer du sein au service d'oncologie radiothérapie du CHU MOHAMED VI de Marrakech.

II. Méthode d'étude :

Tout d'abord, nous avons ressorti tous les dossiers des patientes traitées pour cancer du sein, par la suite nous avons sélectionné les dossiers des femmes âgées de 40 ans et moins qui étaient au nombre de 154 dossiers puis les différentes données épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutives des patientes ont été répertoriées dans des fiches d'exploitation détaillées et remplies soigneusement pour chaque patiente. Cette fiche a été établie pour toute patiente remplissant les conditions de l'étude (Annexe 1).

Ont été précisés les éléments suivants :

- Âge
 - ATCDs Personnels
 - Gynéco-obstétricaux
 - ATCD familiaux de néoplasie
 - Etude clinique
 - Délais de consultation
 - Circonstances de découverte
 - Examen clinique
 - Examens paraclinique
 - Etude Anatomopathologique
-

- Type histologique
- Le Grade SBR
- Les récepteurs hormonaux
- l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)
- taille tumorale histologique
- envahissement ganglionnaire
- embols vasculaires
- Bilan d'extension :
- Stade clinique:
- Traitement :
 - Chirurgie
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie
 - Hormonothérapie
 - thérapie ciblée
- Evolution :
 - Récidive locale
 - Métastases
- SURVIE :

Dans une seconde étape un dépouillement de l'ensemble des fiches a été effectué avec le recours au logiciel de bio-statistique SPSS dans sa version 11.5, permettant ainsi d'analyser ces données et d'en tirer les conclusions caractérisant le cancer mammaire chez cette population jeune.

Les tumeurs ont été classées selon la classification TNM de l'Union internationale de lutte contre le cancer (UICC) 2003.

Le taux de survie a été calculé selon la méthode de KAPLAN et MEIER.



RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

1- fréquence :

Durant la période concernée par notre étude, de janvier 2003 jusqu'à décembre 2007, le nombre de patientes traitées au service d'oncologie radiothérapie pour cancer du sein était de 762 patientes. Parmi ces malades, 154 étaient âgées de 40 ans et moins, soit une fréquence de 20,2%.

2- Age :

L'âge moyen était de 35,15 ans avec des extrêmes allant de 20 ans à 40 ans. La tranche d'âge 36-40 ans a été la plus touchée avec un taux de 60,4%.

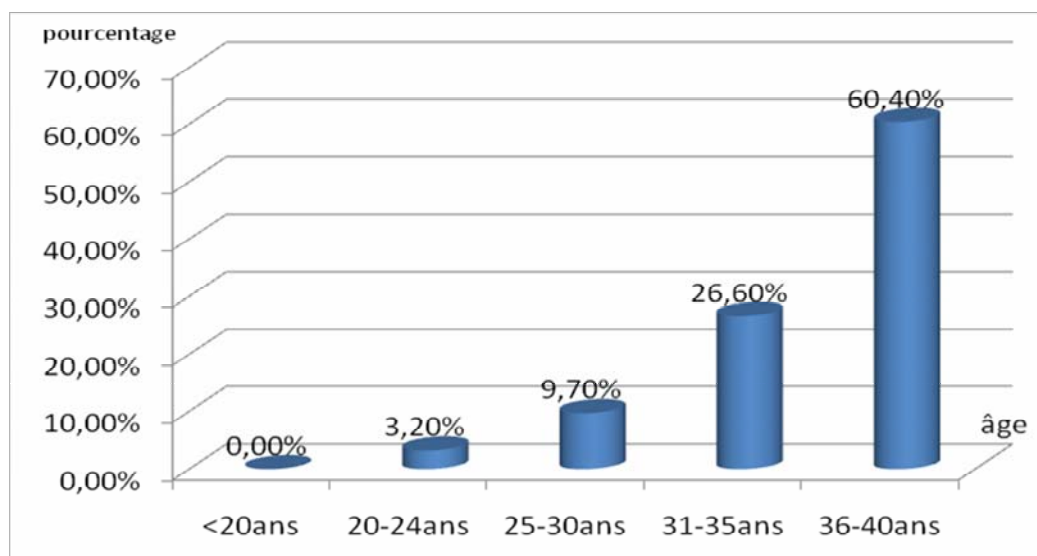


Figure 8: répartition en fonction de la tranche d'âge

Plus on avance dans l'âge, plus le nombre de cas augmente (Figure N°9).

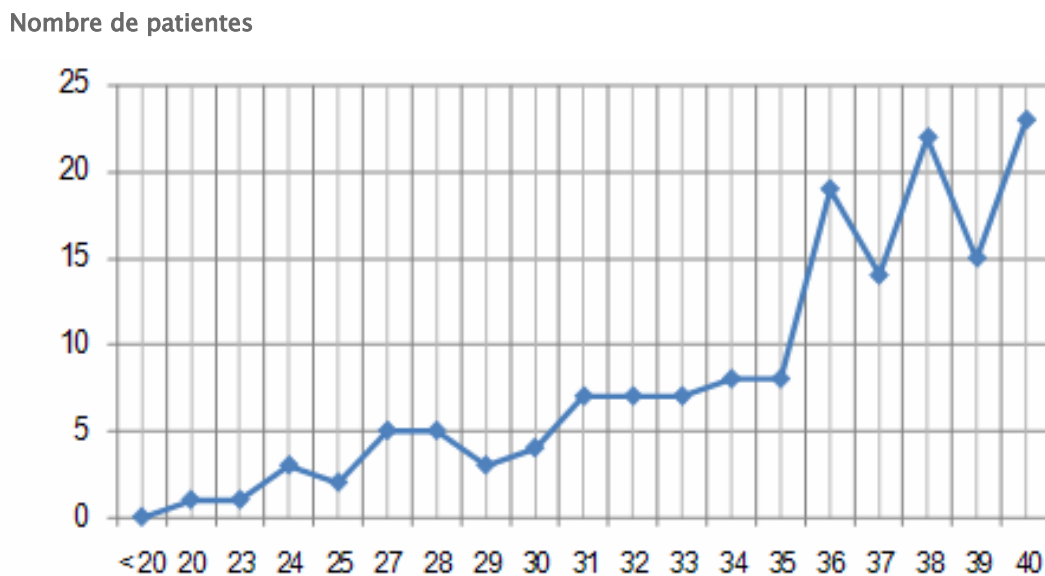


Figure 9 ; répartition en fonction de l'âge

3- Antécédents gynécologiques :

3-1 Statut hormonal :

Toutes les malades étaient en période d'activité génitale au moment du diagnostic.

3-2 Ménarche :

L'étude de la ménarche a montré que l'âge moyen de sa survenue était de 13,8 ans. Cinquante huit patientes ont eu une ménarche à un âge inférieur à 12 ans soit 37,7%, alors que 88 patientes ont eu une ménarche à un âge supérieur à 12 ans soit 57,1%, alors que chez 8 patientes l'âge de la ménarche n'a pu être précisé (5,2%).

Tableau I : Répartition en fonction de l'âge de la ménarche

Age de la ménarche	Nombre de patientes (154)	Pourcentage
< ou =12ans	58	37,7%
>12ans	88	57,1%
Non précisée	8	5,2%
Total	154	100%

3-3 la Parité :

55 patientes étaient des nullipares, alors que 99 patientes avaient eu au moins un enfant. Cinq patientes étaient de grandes multipares (tableau II).

Tableau II : Répartition des malades selon la parité

Parité	Effectif	Pourcentage
Nullipare	55	35,7%
Paucipare (1 à 2 enfants)	34	22,07%
Multipare (3 à 4 enfants)	60	38,9%
Grande multipare (> à 5 enfants)	5	3,24%
Total	154	100%

3-4 Prise de contraception orale :

La notion de prise de contraception orale a été mise en évidence chez 69 patientes, soit 44,8% de nos patientes. Le type de la contraception orale ainsi que la durée moyenne de prise n'ont pas pu être précisés.



Figure 10 : Répartition en fonction de la contraception orale

3-5 Age de la première grossesse :

Chez les patientes paucipares et multipares, l'âge moyen de la première grossesse était de 24 ans avec des extrêmes de 18 à 35 ans. La première grossesse était à un âge supérieur à 30 ans chez 22,2% (Figure N°11).

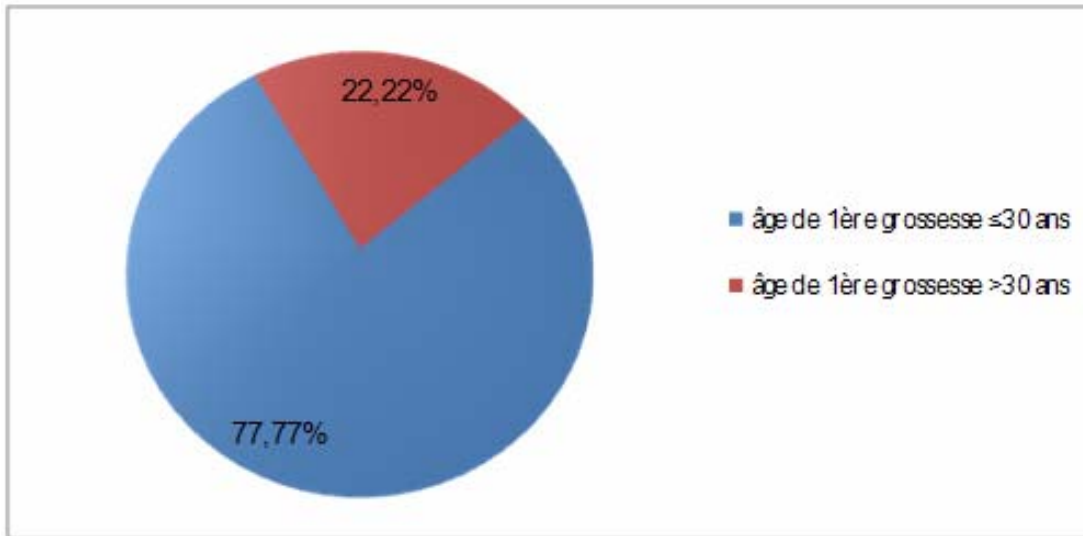


Figure 11: Répartition selon l'âge de la 1^{ère} grossesse.

3-6 L'allaitement :

Parmi les 99 malades paucipares et multipares, 84 patientes avaient allaité alors qu'uniquement 15 patientes n'avaient jamais allaité. La durée de lactation n'a pas pu être précisée (figure 12).

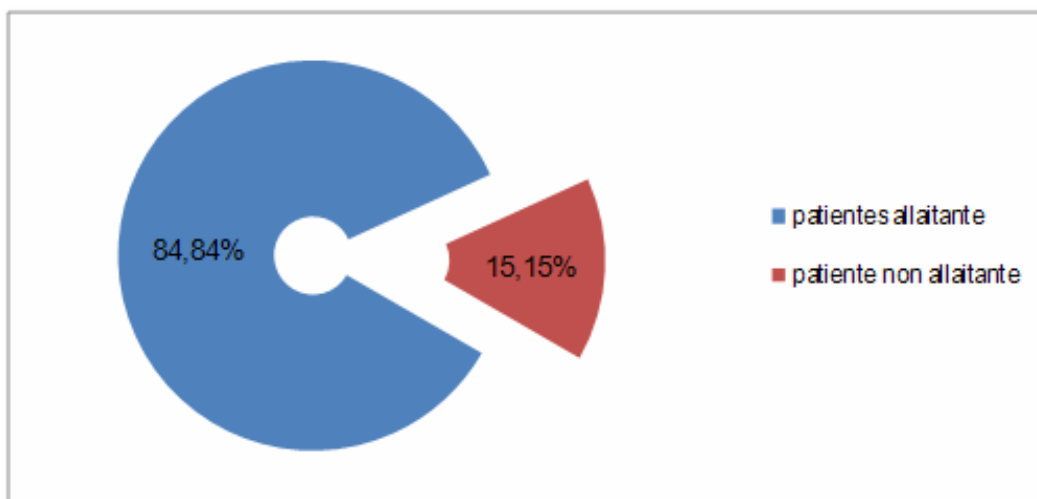


Figure 12 : Répartition en fonction de la notion de lactation.

3-7 Autres antécédents gynécologiques :

a- Antécédents de mastopathie :

Les antécédents personnels de mastopathie fibro-kystique proliférante ont été retrouvés chez 2 malades (1,2%).

b- Antécédents personnels de cancer gynécologique :

Une seule malade avait un antécédent personnel de cancer du col utérin.

4- Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux de cancer du sein ont été retrouvés dans 19 cas soit environ 12,3% .selon le degré de parenté on distingue :

- 10cas : 1^{er} degré (mère ou sœur)
- 8 cas : 2^{ème} degré
- 1 cas : 1^{er} et 2^{ème} degré

L'étude a fait ressortir trois cas d'ATCDs familiaux de cancer du col utérin, trois autres cas de cancer de l'endomètre et deux cas de cancer de l'ovaire (Tableau III).

Tableau III : Répartition en fonction des ATCDs familiaux de cancer gynécologique.

ATCD	Effectif	pourcentage
ATCD familial de cancer du sein	19	12,3%
ATCD familial de cancer du col utérin	3	1,94%
ATCD familial de cancer de l'endomètre	3	1,94%
ATCD familial de cancer de l'ovaire	2	1,29%

II. CARACTERISTIQUES ANATOMO-CLINIQUES :

1- Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers signes et le diagnostic a été précisé chez toutes les patientes. Le délai moyen a été de 8,86 mois avec des extrêmes de 15 jours à 48 mois. 81,8% des femmes ont consulté dans un délai >3 mois (Figure 13).

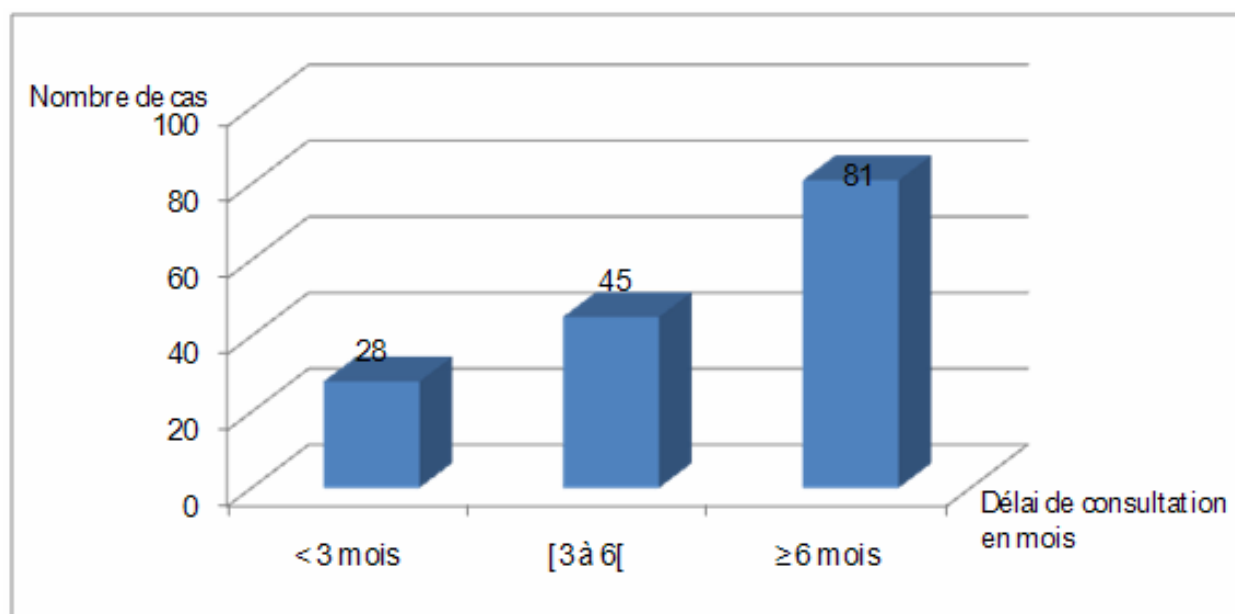


Figure 13 : Répartition selon le délai de consultation.

2- Circonstances de découverte :

2-1 Mode de découverte:

La découverte du cancer du sein est dans 96,8% des cas faite par la patiente elle-même, et dans 3,2% des cas (5 patientes) lors d'un examen médical. Aucun cas n'a été dépisté par mammographie (Figure N°14).

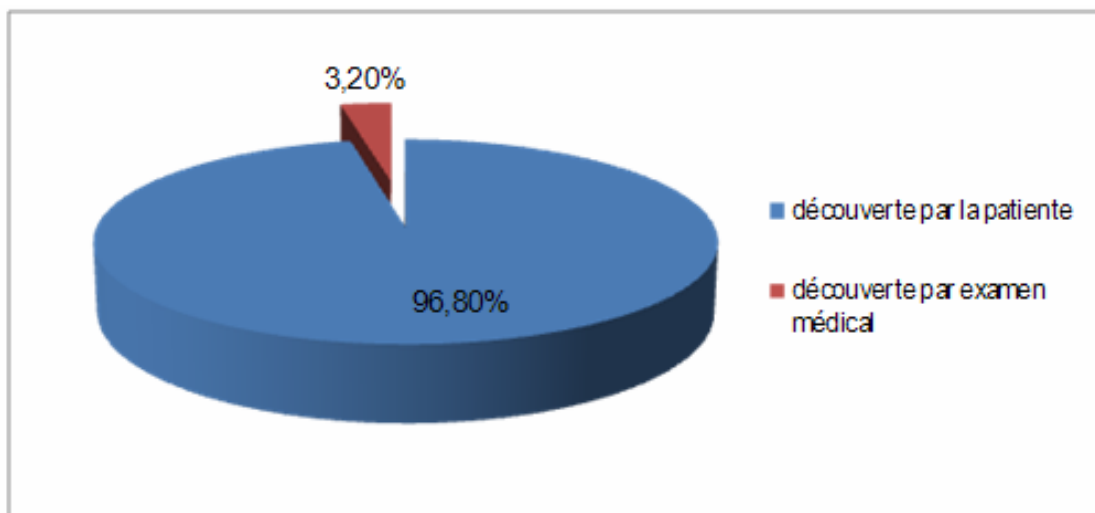


Figure 14: Répartition des cas en fonction du mode de découverte du cancer.

2-2 Signes révélateurs :

Le cancer du sein était révélé par des signes cliniques variés, résumés dans le tableau N° IV. Globalement, le nodule du sein était le signe révélateur le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 94,7% des cas. Aucun cas n'a été révélé par des métastases.

Tableau IV : Répartition en fonction des signes révélateurs

Signes révélateurs	Effectif	Pourcentage
Nodule	144	94,7%
Mastodynie	35	23%
Inflammation	24	15,8%
ADP axillaire	16	10,3%
Ecoulement mamelonnaire	7	4,6%
Ulcération cutanée	6	3,9%
Augmentation du volume du sein	4	2,6%

3- Données de l'examen clinique:

3-1 Localisation de la tumeur :

La localisation bilatérale du cancer du sein a été notée chez 5 patientes soit 3,2% des cas, alors qu'on ne retrouve pas de différence significative entre la localisation au niveau sein droit (48,7%) par rapport au sein gauche (48,1%).

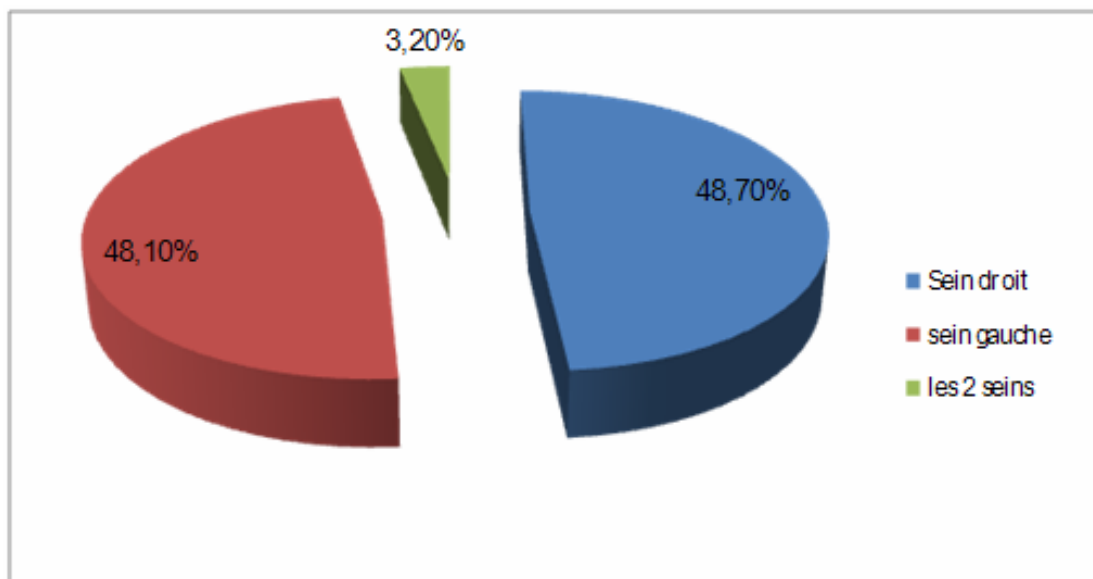


Figure 15 : Répartition en fonction de la localisation de la tumeur

Concernant le siège au niveau du sein, nous avons constaté que le quadrant supéro-externe était la localisation la plus fréquente du cancer du sein (42,8%).

Tableau V : Répartition en fonction du siège de la tumeur au niveau du sein.

Localisation de la tumeur	Effectif	Pourcentage
QSE	66	42,8%
QIE	18	11,6%
QSI	16	10,38%
QII	06	3,89%
QSE+QSI	14	9,09%
QIE+QII	07	4,5%
Tout le sein	07	4,5%
Rétro aréolaire	20	12,9%
Total	154	100%

3-2 Signes inflammatoires :

A l'examen clinique, 36 patientes présentaient cliniquement des signes inflammatoires soit 23,3 % des cas dont 8,4% en poussée évolutive (PEV) 3.

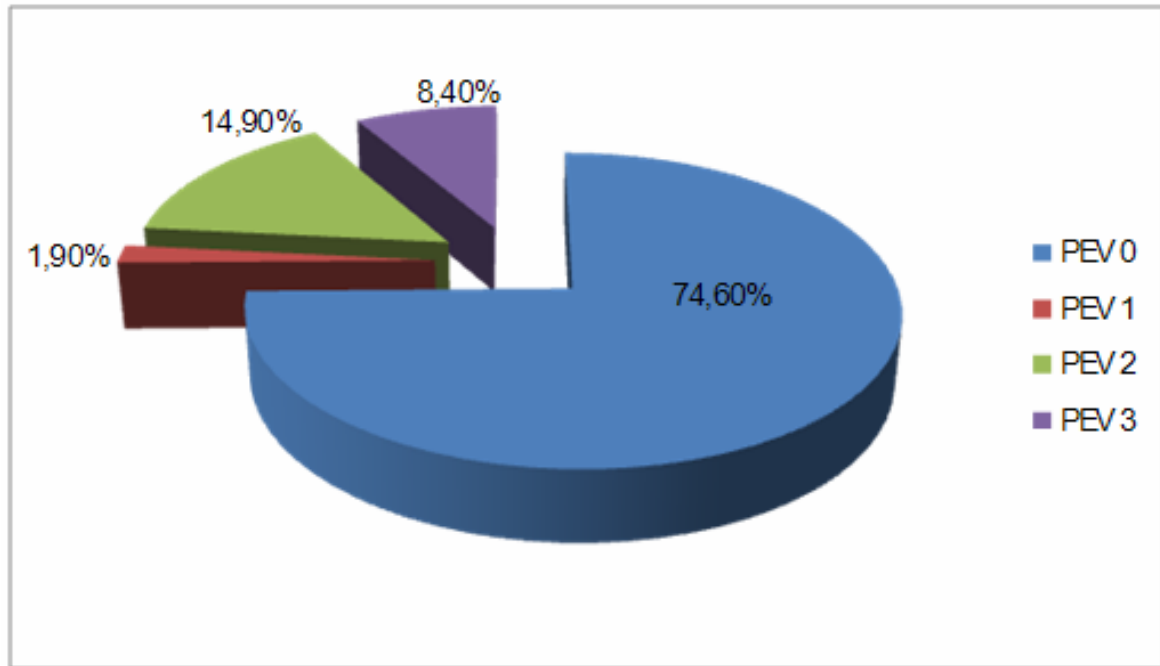


Figure 16 : Répartition en fonction de la classification PEV

3-3 Taille de la tumeur :

La taille clinique de la tumeur variait de 1 à 22 cm; avec une moyenne de 6,06 cm. Plus de 51,9% avaient des tumeurs supérieures à 5 cm (Figure N°12).

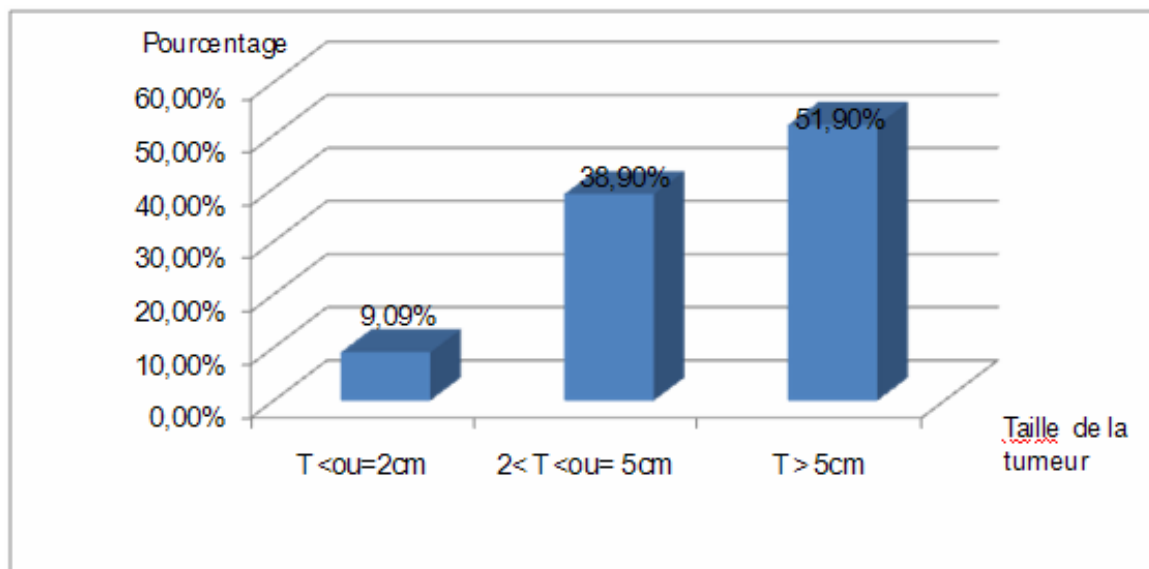


Figure 17 : Répartition en fonction de la taille de la tumeur.

3-4 Fixité de la tumeur:

La tumeur était mobile chez 94 patientes soit 61% des cas, fixe par rapport au plan superficiel chez 46 patientes (29,9% des cas), au plan profond chez 6 patientes (3,9% des cas), alors qu'elle était fixe aux 2 plans dans 5,2% des cas.

Tableau VI : Répartition en fonction de la fixation de la tumeur

	Effectif	Pourcentage
Tumeur mobile	94	61%
Tumeur fixe au plan superficiel	46	29,9%
Tumeur fixe au plan profond	6	3,9%
Tumeur fixe aux 2 plans	8	5,2%

3-5 Atteinte ganglionnaire :

La palpation des aires ganglionnaires a permis de retrouver des adénopathies chez 69 malades (44,8%). Ces adénopathies étaient axillaires dans 43,5%, sus claviculaires dans 1,3% et mobiles chez 56 malades soit (36,4%) et fixes chez 11 malades soit (7,1%).

3-6 Examen général :

L'index de Karnofsky (Annexe2) a été supérieur ou égal à 80 % chez 138 patientes (89,6%), 70% chez 10 patientes et 60% chez 6 patientes.

L'examen clinique n'a pas révélé de signes cliniques en faveur d'une atteinte secondaire.

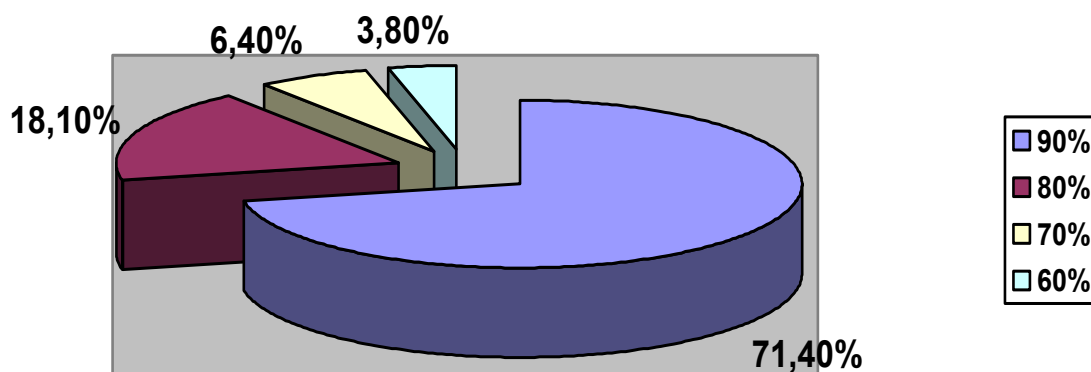


FIGURE 17: L'index de Karnofsky

III. EXAMENS PARACLINIQUES :

1- Mammographie :

La mammographie a pu être étudiée chez toutes nos patientes. 144 cas présentaient des signes évoquant la malignité soit 93,5 % des mammographies.

La Mammographie a montré :(tableau VII)

Tableau VII : Répartition des patientes selon l'aspect mammographique

Aspect mammographique	Effectif	Pourcentage
Opacité mal limitée	100	65,5%
Opacité bien limitée	23	14,9%
Microcalcifications	22	14,2%
Désorganisation architecturale	15	9,7%
Mammographie normale	10	6,4%

2- Echographie mammaire :

Le complément échographique a été précisé chez 30 patientes et a montré les anomalies suivantes (tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition des malades selon l'aspect échographique

Aspect échographique	Effectif	Pourcentage
Lésion hypoéchogène ou hétérogène à limite irrégulière	24	80%
Lésion hyperéchogène bien limitée	6	20%
Normal	0	0%
Total	30	100%

3- Galactographie :

Cet examen était effectué chez 2 de nos patientes à l'occasion d'un écoulement mamelonnaire et a montré dans les 2 cas un rétrécissement canaliculaire.

4- Cytologie :

A consisté à faire un examen cytologique du matériel de ponction d'un nodule palpable du sein, mais également des écoulements galactophoriques si présents.

Cette cytologie a été réalisée chez 11 patientes seulement soit 7,14% des cas. Elle a objectivé des cellules malignes ou suspectes de malignité chez 10 patientes et elle a été non concluante chez une patiente.

5- Diagnostic positif :

Le diagnostic positif est basé sur l'examen histologique d'une biopsie de la tumeur. Cette étude histologique a été réalisée chez toutes les patientes grâce à différents types de prélèvements :

5-1 Biopsie chirurgicale :

L'abord chirurgical a été réalisé chez 80 patientes soit 51,9% des cas.

5-2 Examen extemporané :

Chez 59 patientes, soit 38,31% des cas, la preuve histologique était portée en peropératoire par l'examen extemporané.

5-3 Microbiopsie :

La microbiopsie au TRU-CUT a été réalisée uniquement chez 13 patientes (8,44%).

5-4 Pyramidectomie :

La pyramidectomie a été réalisée chez 2 malades qui présentaient un écoulement mamelonnaire et chez qui on avait suspecté une tumeur papillomateuse.

Tableau IX : diagnostic positif.

Moyens	Nombre de cas	%
La biopsie chirurgicale	80	51,9%
Examen extemporané	59	38,3%
La micro biopsie	13	8,4%
Pyramidectomie	2	1,2%
Total	154	100

IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

1- Types histologiques :

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes, le CCI était de loin le plus fréquent avec un taux de 71,4% des cas puis le carcinome lobulaire infiltrant dans 16,8% des cas.

Les sarcomes sont répartis comme suit :

- 2cas de sarcomes phyllodes
- 1cas d'angiosarcome
- 1cas de carcino-sarcome

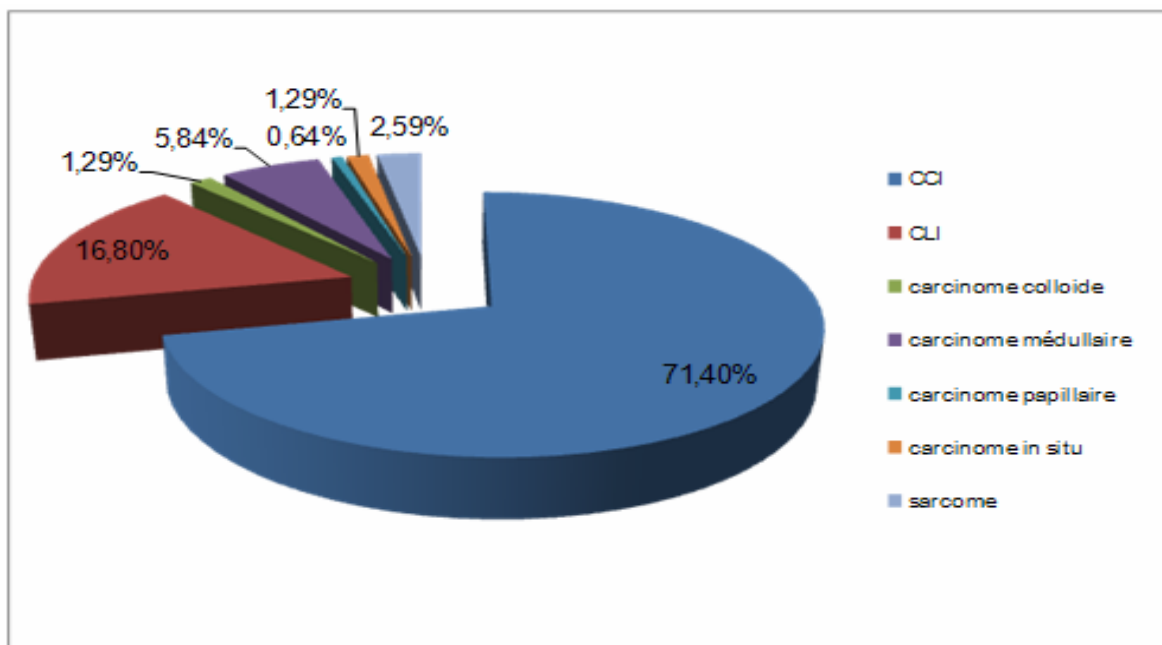


Figure 18 : Répartition selon le type histologique

2- Grade histo-pronostic SBR:

Le grade histopronostic de SCARFF et BLOOM RICHARDSON n'a été précisé que chez 135 de nos patientes. Les grades II et III ont représenté 97 % des cas. Aucune des patientes classées SBR II n'a bénéficié de la recherche du facteur de prolifération Ki67.

Tableau X : Répartition selon le SBR

Grade histo-pronostic	Effectif	Pourcentage
Grade I	4	2,9%
Grade II	77	57%
Grade III	54	40%
Total	135	100%

3- Récepteurs hormonaux:

Le dosage des récepteurs hormonaux a été effectué chez 111 patientes soit 72,07% des cas. Les récepteurs hormonaux (Estrogène, progestérone) étaient positifs chez 37 malades (33,3%), dissociés chez 17 patientes soit 15,03% des cas et négatifs chez 57 malades soit 51,4% des cas.

Tableau XI : Les récepteurs hormonaux

Récepteurs hormonaux	Effectif	Pourcentage
RH+ (RE+,RP+)	37	33,3%
RE+,RP-	4	3,6%
RE-,RP+	13	11,7%
RH-(RE-,RP-)	57	51,3%
Total	111	100%

4-Étude de l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2):

L'étude de l'oncogène HER2/neu a été effectuée seulement chez 11 patientes soit 7,1% des cas par technique d'immuno-histochimie et complétée éventuellement par technique d'immunofluorescence. Les patientes chez qui la recherche du récepteur Her2 par immuno-

histochimie était de ++ (2cas), ont bénéficié d'un 2ème examen par immunofluorescence qui a été négatif dans les 2 cas.

Au total, la surexpression du récepteur Her2 était présente chez 2 des 11 patientes explorées.

Tableau XII : L'étude de l'oncogène HER2/neu

Statut HER2	Effectif
Her2-	3 cas
Her2+	4 cas
Her2++ (négatif à la Fish)	2 cas
Her2+++	2 cas

V. BILAN D'EXTENSION ET PRETHERAPEUTIQUE :

1- Bilan d'extension :

1-1 Imagerie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension minimal fait d'une radiographie thoracique et d'une échographie hépatique.

a- Radiographie thoracique :

Réalisée systématiquement en préthérapeutique chez toutes les patientes, elle était normale chez 148 patientes, alors qu'elle a montré :

- 2 cas d'images en lâcher de ballon.
- 2 cas de lymphangite carcinomateuse
- 2 cas d'opacité bien limitée



Figure 19: Image en lâcher de ballon sur la radiographie thoracique

b- Echographie abdomino-pelvienne :

Réalisée chez toutes les malades ; elle a montré des nodules hypoéchogènes évocateurs de métastases hépatiques chez 12 malades.

c- Radiographies du squelette osseux :

Les Radiographies du squelette osseux (bassin, bras, Rachis lombaire) ont été réalisées chez 10 patientes (6,49% des cas) qui présentaient des douleurs osseuses localisées .Elles ont permis de détecter 3cas en faveur de localisations secondaires. (2 au niveau du rachis et une au niveau du bassin).

d- Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été réalisée chez 44 patientes (28,5% des cas), sa pratique est limitée par l'indisponibilité de cet examen à Marrakech. Elle s'est révélée normale chez 39 cas et elle a montré chez 5 patientes des foyers d'hyperfixation en faveur de localisations secondaires dont 3 avaient des anomalies radiologiques au radiographies standards.

e- autres :

e-1 La TDM thoracique :

Réalisée chez 4 patientes devant des images suspectes à la radiographie pulmonaire. Elle a confirmé la présence de métastases pulmonaires chez 3 patientes et a montré un aspect de dilatation des bronches chez une patiente.

e-2 La TDM abdominale :

Réalisée chez 10 patientes afin de mieux étudier le comportement vasculaire et avoir un examen de référence préthérapeutique de lésions hépatiques retrouvées à l'échographie abdominale. Elle a retrouvé des images en faveur de métastases chez ces 10 patientes.

1-2 Biologie: le dosage du carbohydrate antigen15-3 (CA15-3) :

Effectué chez 31 malades soit 20,12% des cas. Ce marqueur tumoral était élevé chez 5 malades dont 3 étaient métastatiques.

Tableau XIII: répartition des cas selon le dosage du CA15-3

Taux du CA15-3	Avec Métastase	Sans Métastase
Normal	5	21
Elevé	3	2
Total	8	23

2- Bilan préthérapeutique :

Cinquante deux patientes (33,7%) ont bénéficié d'une échocoeur, pour l'évaluation de leur fraction d'éjection (FE). avant de commencer la chimiothérapie à base d'anthracyclines.

Avant chaque cure de chimiothérapie, toutes les patientes ont bénéficié d'un examen clinique, et d'un bilan biologique fait d'un hémogramme, d'une fonction rénale et d'un bilan hépatique pour évaluer la toxicité de la chimiothérapie.

La mise en place d'une chambre implantable a été réalisée chez 45 patientes (29,2%) avant de commencer la chimiothérapie.

VI. classification TNM de l'union internationale contre le cancer (UICC 2003) :(Annexe 3)

Au terme de ce bilan clinique et paraclinique, toutes les patientes ont été classées selon la classification TNM de l'UICC 2003[5].

1- la tumeur T:

La majorité de nos patientes consultaient à un stade avancé de leur cancer. Plus de la moitié des tumeurs (60,3%) ont été classées T3 et T4 et seulement 6,4% avaient des tumeurs classés T1. La mastite inflammatoire a été notée dans 8,4% des cas.

Tableau XIV : Classification des tumeurs selon TNM 2003

T	Effectif	Pourcentage
Tis	2	1,29%
T1	10	6,4 %
T2	49	31,8%
T3	33	21,4%
T4a	3	1,9%
T4b	39	25,3%
T4c	5	3,2%
T4d	13	8,44%
Total	154	100%

2- Adénopathies N :

L'étude clinique de l'état ganglionnaire a mis en évidence une proportion élevée de patientes sans adénopathies palpables soit 55,2% des cas, alors que nous avons noté la présence d'adénopathies axillaires homolatérales mobiles(N1) chez 56 patientes soit 36,4% des cas et des adénopathies susclaviculaires (N3) chez 1,3%.

Tableau XV : Classification de l'atteinte ganglionnaire clinique selon TNM 2003.

N	Effectif	Pourcentage
N0	85	55,2%
N1	56	36,4%
N2	11	7,1%
N3	2	1,3%
Total	154	100%

3- Métastases :

Parmi les 154 malades, 19 cas présentaient des métastases au moment du diagnostic initial soit 12,3% des cas.

Tableau XVI : Répartition en fonction de l'existence de métastases.

M	Effectif	Pourcentage
M0	135	87,6%
M1	19	12,3%
Total	154	100%

La localisation hépatique prédominait dans 12 cas, suivie de la localisation pleuro-pulmonaire dans 6 cas puis la localisation osseuse dans 5 cas.

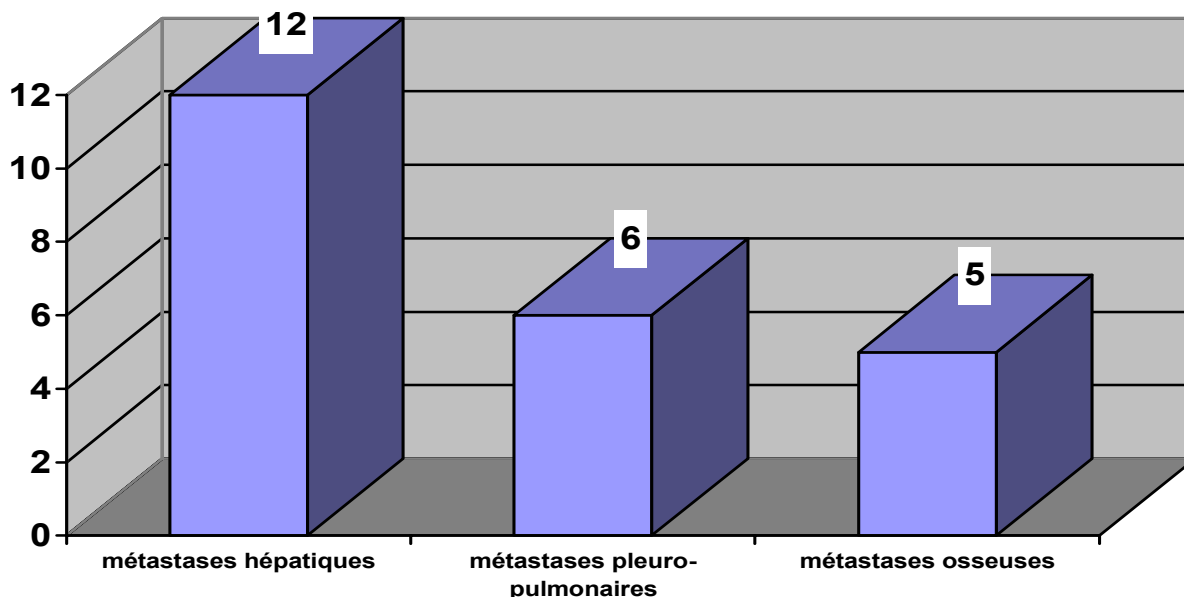


Figure 20 : Répartition en fonction de la localisation des métastases

Tableau XVII : Classification TNM

	N0	N1	N2	N3	TOTAL	M+
Tis	2	0	0	0	2	0
T1	8	2	0	0	10	0
T2	33	15	1	0	49	2
T3	20	13	0	0	33	2
T4 a	2	1	0	0	3	1
B	16	18	5	0	39	8
C	2	3	0	0	5	1
D	2	4	5	2	13	5
TOTAL	85	56	11	2	154	19

4- Regroupement en stades :

Dans notre série, seulement 6,4 % avaient des stades I, alors que 49,2% avaient des stades III et IV. Stade 0

Tableau XVIII : Répartition en stades

Stade	Effectif	Pourcentage
Carcinome in situ	2	1,2%
I	10	6,4%
IIA	2	1,2%
IIB	65	42,2%
IIIA	11	7,7%
IIIB	45	29,2%
IV	19	12,3%
Total	154	100%

Afin de mieux étudier les résultats thérapeutiques ultérieurs, les patientes ayant un carcinome infiltrant ont été réparties en trois groupes pronostiques :

- Groupe I : comprend les formes localisées : T1, T2, T3, N0, N1 sans signes inflammatoires, M0. Ce groupe contient 88 patientes soit 58,4 % des cas.

- Groupe II : comprend les formes localement avancées c'est-à-dire les tumeurs classées T4, N2, N3 ou avec signes inflammatoires, M0 .Ce groupe contient 45 patientes soit 29,2 % des cas.
- Groupe III : Comprend les formes métastatiques. Ce groupe est constitué de 19 patientes soit 12,3% des cas.

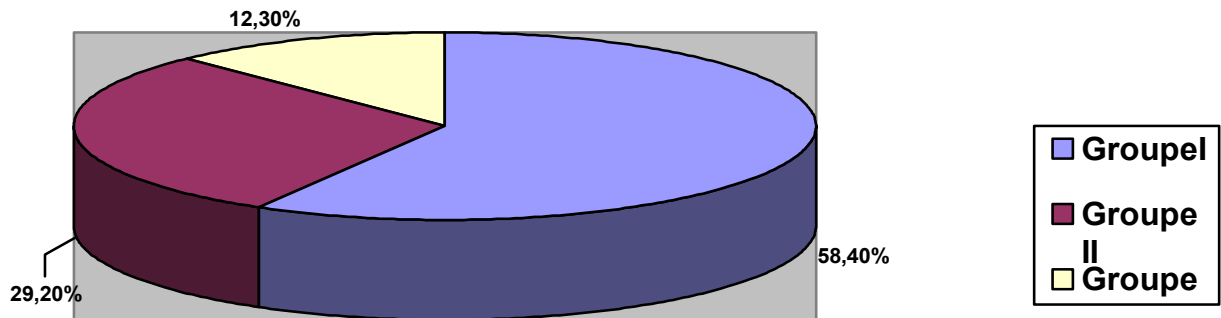


Figure 21: Répartition des patientes en groupes pronostiques

VII. Traitement :

Les moyens thérapeutiques ont fait appel à un traitement locorégional qui repose sur la chirurgie et/ou la radiothérapie et un traitement médical systémique basé sur la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et/ou la thérapie ciblée.

1- Traitement locorégional :

1-1 chirurgie :

Les patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical sont au nombre de 128 cas, alors que 10 cas étaient métastatiques et les 16 cas restants ont été perdus de vue avant de commencer leur traitement.

a- Type de chirurgie :

- La mastectomie radicale modifiée associée au curage ganglionnaire axillaire homolatéral (patey) est l'opération la plus fréquemment utilisée (réalisée chez 100 malades dont 18 après une chimiothérapie néoadjuvante) soit 64,9% des cas et aucune d'entre elles n'a bénéficié d'une reconstruction mammaire.
- La chirurgie conservatrice a été réalisée chez 22 patientes soit 14,2% des cas.
- La mastectomie de propreté, a été réalisée dans 6 cas (3,89%).

Tableau XIX: Répartition en fonction des modalités chirurgicales utilisées

Modalités chirurgicales	Nombre de cas (n=128cas)	Pourcentage
Patey	100	64,9%
chirurgie conservatrice	22	14,2%
Mastectomie de propreté	6	3,89 %
Total	128	83,1%

b- Analyse anatomopathologique de la pièce opératoire :

b-1 Types histologiques :

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes, le CCI était de loin le plus fréquent avec un taux de 71,4% des cas ,puis le carcinome lobulaire infiltrant dans 16,8% des cas.

Les sarcomes sont réparties comme suit :

- 2cas de sarcomes phyllodes
- 1 cas d'angiosarcome
- 1 cas de carcino-sarcome

b-2 Grade histo-pronostique SBR:

Le grade histopronostic de SCARFF et BLOOM RICHARDSON n'a été précisé que chez 135 de nos patientes. Les grades II et III ont représenté 97 % des cas. Aucune des patientes classées SBR II n'a bénéficié de la recherche du facteur de prolifération Ki67.

b-3 Taille tumorale histologique et multifocalité :

La taille tumorale histologique moyenne était de 4,9 cm (0,5 et 20 cm) et les lésions étaient unifocales dans 115 cas, soit 89,8% des cas, alors que les lésions étaient bi ou multifocales chez 13 patientes (8,4%).

b-4 Limites d'exérèses :

Les limites d'exérèses étaient saines chez toutes les patientes opérées. Elles étaient supérieures à 3mm chez 82,6% des cas.

b-5 Envahissement ganglionnaire histologique :

L'envahissement ganglionnaire a été analysé histologiquement dans 122 cas. Il était suffisant (≥ 10 ganglions) dans 96 cas soit 78,6%. Les patientes N+ représentaient 83 cas (soit 68 %) et les patientes N- ne représentaient que 31,9% (soit 39 cas).

Tableau XX : l'envahissement ganglionnaire histologique

Envahissement ganglionnaire	Nombre de cas (n=122cas)	Pourcentage
N+	83	68 %
N-	39	31,9 %
Total	122	100 %

Parmi les 83 cas N+, Le nombre de ganglions envahis était sup à 3 ganglions chez 46 patientes soit 55,4 % .Cet envahissement ganglionnaire a été associé à une rupture capsulaire dans 47% des cas.

Tableau XXI : Répartition en fonction du nombre de ganglions envahis

Nombre de ganglions envahis	Nombre de cas (83 cas)	Pourcentage
≤ 3 ganglions	37	44,5%
Entre 4 et 9 ganglions	23	22,8%
≥ 10 ganglions	23	22,8%
Total	83	100%

b-6 Embolies vasculaires :

La recherche d'embolies vasculaires intra et péri-tumorales, n'a été notée que dans 115 comptes rendus anatomopathologiques, dont 41 cas se sont avérés positifs (35,6%).

b-7 Composante intracanalalaire :

Parmi les 128 patientes qui ont été opérées, 41 soit 32% des cas, présentaient une composante intracanalalaire qui variait de 10 à 50 % du volume tumoral.

b-8 Récepteurs hormonaux:

Le dosage des récepteurs hormonaux a été effectué chez 111 patientes soit 72,07% des cas. Les récepteurs hormonaux (Estrogène, progestérone) étaient positifs chez 37 malades (33,3%), dissociés chez 17 patientes soit 15,03% des cas et négatifs chez 57 malades soit 51,4% des cas.

b-9 Etude de l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2):

L'étude de l'oncogène HER2/neu a été effectuée seulement chez 11 patientes soit 7,1% des cas par technique d'immuno-histochimie et complétée éventuellement par technique d'immunofluorescence. Les patientes chez qui la recherche du récepteur Her2 par immuno-histochimie était de ++ (2cas), ont bénéficié d'un 2ème examen par immunofluorescence qui a été négatif dans les 2 cas.

Au total, la surexpression du récepteur Her2 était présente chez 2 des 11 patientes explorées.

1-2 Radiothérapie :

a- Radiothérapie externe :

Parmi les 122 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie carcinologique, 98 ont bénéficié d'une radiothérapie postopératoire prophylactique, 5 patientes n'avaient pas d'indication à la radiothérapie, 6 décédées après chimiothérapie alors que 13 patientes ont été perdues de vue.

a-1 Source d'irradiation :

Cobalt 60 qui délivre des photons gamma (γ) de 1,25 MeV.

a-2 Volumes cibles :

Sont représentés par :

- Le sein
- La paroi thoracique
- Les 3 aires ganglionnaires suivantes :
 - L'aire axillaire
 - La chaîne mammaire interne (CMI)
 - Le creux sus-claviculaire

Tableau XXII : champs irradiés

Volumes irradiés	Nombre de cas (98cas)	Pourcentage
sein+CMI+axillo-susclav	9	5,84%
Sein+CMI+susclav	4	2,6%
Sein +sus clav	5	3,24%
Paroi+CMI+axillo-susclav.	28	18,1%
Paroi+ CMI+Sus-clav.	45	29,2%
Paroi+Sus-clav.	5	3,2%
Paroi seule	2	1,3%
Total	98	100%

a-3 Doses et fractionnement:

La Radiothérapie a été délivrée en adjuvant selon un schéma de 50Gray (Gy) en 25 séances sur la paroi ou le sein et de 46 Gy en 23 séances sur les aires ganglionnaires chez 45 patientes (45,9%). Un schéma hypofractionné de 36 Gy en 12 séances pour la paroi thoracique gauche a été utilisé chez 14 patientes (14,2%) et un autre schéma de 30 Gy en 6 séances pour la paroi thoracique droite a été utilisé chez 39 patientes (39,7%). Parmi les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur, 13 patientes ont eu un boost sur le lit tumoral de 10 à 16 Gy par radiothérapie externe.

La radiothérapie palliative sur les métastases osseuses rachidiennes a été délivrée chez 2 patientes à une dose de 30Gy en 10 séances.

b- La curiethérapie :

Le surdosage du lit tumoral après radiothérapie externe en cas de traitement conservateur a été réalisé par curiethérapie interstitielle chez 5 patientes.

2- Traitement systémique :

2-1 Chimiothérapie :

a. *Indications :*

119 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie, alors que 33 ont été perdues de vue avant de finir leur chimiothérapie et 2 avaient un carcinome in situ. La chimiothérapie adjuvante a comporté 6 cycles espacés de 3 semaines, elle a été indiquée chez 85 patientes.

La chimiothérapie néoadjuvante est débutée avant la chirurgie et a comporté 3 à 6 cycles, elle a été indiquée chez 18 malades.

La chimiothérapie palliative a été réalisée chez 16 patientes qui étaient métastatiques.

Tableau XXIII: Répartition en fonction des indications de chimiothérapie.

	Nombre de cas (n=119)	Pourcentage
Chimiothérapie néoadjuvante.	18	15,1%
Chimiothérapie adjuvante.	85	71,4%
Chimiothérapie palliative.	16	13,4%
Total	119	100%

b- Protocoles :

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été utilisés chez nos patientes à base d'anthracyclines et ou de taxanes.

Tableau XXIV : Protocoles de chimiothérapie utilisés

Protocoles	Doses	Nombre de cas(119)
FAC60	5-fluorouracil 600 mg/m ² . j1 Doxorubicine 60 mg/m ² . j1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² .	40
AC60	Doxorubicine 60 mg/m ² . j1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² . j1	38
FEC100	Cyclophosphamide 600mg/m ² . j1 Epirubicine 100mg/m ² . j1 5-fluorouracil 500 mg/m ² . j1	29
CMF	Cyclophosphamide 600 mg/m ² . j1 Methotrexate 40 mg/m ² . j1 5-fluorouracil 600 mg/m ² . j1	6
TAC	Doxorubicine 60 mg/m ² . j1 Docétaxel 75 mg/m ² . j1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² . j1	4
TEC	Epirubicine 100mg/m ² . j1 Docétaxel 75 mg/m ² . j1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² . j1	2

c- Nombre de cures :

Tableau XXV : répartition selon le nombre de cures

	Nombre de cures	Effectif
Chimiothérapie Néoadjuvante	2	1 cas
	3	3 cas
	4	8 cas
	5	4 cas
	6	2 cas
Chimiothérapie Adjuvante	6	85 cas
Chimiothérapie palliative	6	3 cas
	9	11 cas
	15	2 cas

2-2 Hormonothérapie :

L'hormonothérapie a été indiquée chez 53 malades ayant des récepteurs hormonaux positifs (34,4% des cas). Il s'agissait d'une hormonothérapie compétitive par les anti-œstrogènes seuls type tamoxifène (Nolvadex) à une dose de 20 mg /j sur une durée de 5ans, chez 43 cas (27,9%) et une hormonothérapie séquentielle (tamoxifène pendant 2 ans puis antiaromatases pendant 3ans) chez 6 malades qui se sont ménopausées (3,9%) et une hormonothérapie suppressive par castration radicale associée à un antioestrogène dans 4 cas soit 2,5% des cas .

Tableau XXVI: Modalités d'hormonothérapie utilisées dans notre série

Modalités d'hormonothérapie	Nombre de cas (n=53)	Pourcentage
Tamoxifène seule	43 cas	27,9%
Tamoxifène pdt 2ans puis Antiaromatase	6 cas	3,9%
Tamoxifène+castration	4 cas	2,5%

2-3 Thérapie ciblée :Trastuzumab

Aucune de nos 2 malades qui avaient une surexpression du récepteur HER 2 n'a pu bénéficier du trastuzumab faute de moyens.

3- stratégie thérapeutique :

Le traitement des patientes a été instauré différemment selon plusieurs paramètres cliniques et histologiques.

- _ Les 2 patientes ayant un carcinome in situ, ont bénéficié d'une chirurgie exclusive (traitement radical).

- groupe I ou formes localisées (88 cas) :

10 patientes ont été perdues de vue après chirurgie et avant de terminer leur traitement. 76 patientes de ce groupe ont bénéficié d'une chirurgie première avec un traitement adjuvant à type de chimiothérapie + /- radiothérapie + /- hormonothérapie, alors que 2 malades ont bénéficié d'abord d'une chimiothérapie néoadjuvante dans le but d'instaurer un traitement conservateur, suivie d'une chirurgie puis d'une Radiothérapie.

Tableau XXVII : Les schémas thérapeutiques des patientes ayant une forme localisée

Schémas thérapeutiques	Effectif (N=78)	Pourcentage
Chimiothérapie Néoadjuvante +Chirurgie+ RTH	2	2,5%
Chirurgie+ CTH	5	6,4%
Chirurgie +CTH +RTH	37	47,4%
Chirurgie +CTH+RTH+Hormonothérapie	34	43,5%
Total	78	100%

3-1 Groupe II ou formes localement avancées (45cas) :

Une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie + chimiothérapie adjuvante puis d'une radiothérapie prophylactique a été adoptée chez 18 patientes de ce groupe. 20 patientes ont été perdues de vue avant de terminer leur chimiothérapie néoadjuvante, alors que chez 7 patientes, une sous estimation du stade a conduit à une chirurgie première suivie d'un traitement adjuvant (CTH+RTH +/- Hormonothérapie).

3-2 Groupe III ou formes métastatiques (19 cas) :

Une chimiothérapie palliative a été adoptée chez 16 malades, dont 6 ont bénéficié d'une mastectomie de propreté et 3 patientes ont été perdues de vue.

VIII. SURVEILLANCE :

1- But :

1-1 Au cours du traitement :

Rechercher les complications et évaluer l'efficacité thérapeutique.

1-2 Après le traitement :

Rechercher les récives et les métastases

2- Moyens de surveillance :

2-1 Au cours du traitement :

Au cours de la chimiothérapie: Examen clinique général (tolérance de la chimiothérapie, signes de toxicité) et biologie (NFS; urée; créatinine).

Au cours de la radiothérapie: Examen clinique hebdomadaire.

2-2 Après la fin du traitement:

a- Une Surveillance locale :

- Examen clinique de la paroi (après mastectomie) ou sein traité (après traitement conservateur), du sein controlatéral et des aires ganglionnaires homo et controlatéraux.
- Mammographie des 2 seins (si conservation du sein traité) ou du sein controlatéral en cas de mastectomie.

b- Une Surveillance générale :

Elle comportait :

- . Un examen clinique général
- . une Radiographie de thorax.
- . une Echographie hépatique.
- . une Scintigraphie osseuse et dosage du CA15-3.

3- Rythme :

La surveillance était hebdomadaire chez les patientes sous chimiothérapie ou radiothérapie.

Après la fin du traitement, une surveillance était assurée chez nos patientes tous les 3 à 4 mois au cours des 2 premières années puis tous les 6 mois les 3 ans suivantes puis une fois par an après à vie.

4- Résultats :

Chez 68 patientes, on n'a pas noté de récurrences locales ou de métastases après un délai moyen de 39,6 mois de la fin du traitement, soit 66% des femmes ayant une maladie contrôlée en fin de traitement (103 patientes), alors que :

- 20 malades (19,4%) ont présenté une extension métastatique.
- 4 malades (3,8%) ont présenté une récurrence locale.
- 11 malades (10,6%) ont présenté une récurrence locorégionale et des métastases à distance.

Le délai moyen de rechute a été de 16,6 mois

4-1 Récurrences locorégionales :

Les récurrences locorégionales (RLR) sous forme de masse mammaire (traitement conservateur), de nodules de perméation, d'ulcération ou bien d'ADP régionale ont été observées chez 15 malades (14,5% des cas). Ce taux a été calculé par rapport au nombre de patientes ayant une maladie contrôlée (en rémission complète en fin de traitement), soit 103 patientes.

La survenue de ces récurrences locorégionales a été notée dans un délai moyen de 13,2 mois avec des extrêmes de 3 à 31 mois.

a- Les RLR en fonction du stade évolutif :

La survenue de récurrences locorégionales n'était pas plus fréquente en cas de formes localement avancées (11,5%) qu'en cas de formes localisées (15,5%). Ceci est expliqué par un taux de pertes de vues beaucoup plus important dans les formes localement avancées.

Tableau XXVIII : Les RLR selon le stade évolutif

Groupe	Effectif	Pourcentage
Groupe I	12 /77	15,5 %
Groupe II	3 /26	11,5 %

b- Les RLR en fonction du SBR :

Le taux de récurrences locorégionales étant plus élevé pour les grades histopronostiques II et III (15,5%) par rapport aux grades I (0 %).

Tableau XXIX: Les RLR selon le SBR

Grade	Effectif	Pourcentage
SBR I	0 / 4	0 %
SBR II+ III	15 / 99	15,5%

c- Les RLR en fonction des signes inflammatoires :

La différence de taux de survenue de récurrences locorégionales entre les 2 groupes avec et sans signes inflammatoires n'était pas significative. Ceci est dû à un taux de perte de vue beaucoup plus important dans les formes inflammatoires.

Tableau XXX : Les RLR selon la présence des signes inflammatoires

Signes inflammatoires	Effectif	Pourcentage
Absents	13 / 89	14,6%
Présents	2 / 14	14,2%

d- Les RLR en fonction du type de chirurgie :

La survenue de RLR était plus fréquente chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice.

Tableaux XXXI: les RLR selon le type de chirurgie.

Type de chirurgie	Effectif	Pourcentage
Radical	11 / 84	13%
Conservatrice	4 / 19	21%

e- Les RLR en fonction de la tranche d'âge :

Le taux de RLR est plus important dans la tranche d'âge (25-30 ans), et ce risque diminue avec l'âge.

Tableaux XXXII : Les RLR selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
25-30 ans	4 / 16	25%
31-35 ans	5/26	19,2%
36-40 ans	6/59	10,1%

4-2 Métastases :

Dans notre série nous avons noté au cours de la surveillance 31 cas de métastases soit 30% des cas (par rapport aux patientes qui ont eu une maladie contrôlée en fin de traitement) apparues dans un délai moyen de 18,2 mois avec des extrêmes de 4 à 65 mois.

a- L'évolution métastatique en fonction de l'âge :

La survenue de métastases était plus fréquente chez les patientes les plus jeunes (25-30ans) et ce risque diminue avec l'âge.

Tableaux XXXIII : L'évolution métastatique selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
25-30 ans	8/16	50%
31-35 ans	8/26	30,7%
36-40 ans	15/59	25,4%

b- L'évolution métastatique en fonction du stade évolutif :

Les formes localement avancées avaient un taux de rechute métastatique de (52,6%) qui est beaucoup plus élevé que celui des formes localisées.

Tableaux XXXIV: L'évolution métastatique selon le stade évolutif

Groupe	Effectif	Pourcentage
Groupe I	21 / 84	25%
Groupe II	10/19	52,6%

c- L'évolution métastatique en fonction du SBR :

Les grades III de SRB étaient plus fréquemment associés à une rechute métastatique que les grades I ou II.

Tableau XXXV : l'évolution métastatique selon le grade SBR

Grade	Effectif	Pourcentage
SBR I + II	18/59	30,5%
SBR III	11/32	34,3%

d- L'évolution métastatique en fonction des signes inflammatoires :

La survenue de métastases était plus fréquente dans les formes inflammatoires.

Tableau XXXVI : L'évolution métastatique selon les signes inflammatoires

Signes inflammatoires	Effectif	Pourcentage
Absents	27/92	29,3%
Présents	4/11	36,3%

e- L'évolution métastatique en fonction du type de chirurgie :

L'évolution métastatique était plus fréquemment observée après un traitement radical

Tableau XXXVII : L'évolution métastatique selon le type de chirurgie

Type de chirurgie	Effectif	Pourcentage
Radical	26/84	30,9%
Conservatrice	5/19	26,3%

IX. RESULTATS THERAPEUTIQUES :

1- Recul :

Dans notre série le recul a été précisé chez 118 patientes, il a été compris entre 4mois et 90 mois (4mois et 7ans) avec une moyenne de 39,5 mois.

2- SURVIE :

Nous avons calculé la survie selon la méthode de KAPLAN et MEIER.

La survie globale à 3 ans était de 66,1% alors que la survie sans rechute était de 57,6%.

Le tableau suivant montre l'effectif des patientes décédées, perdues de vues et celles encore suivies en fonction du stade clinique.

L'exploitation des informations relatives au suivi des patientes a fait sortir que :

- c- 45 patientes sont décédées (29,2%).
- d- 36 patientes sont perdues de vue (23,3%).
- e- 73 patientes sont encore suivies (43,7%).

Tableau XXXVIII : Répartition selon le stade clinique initial et l'évolution de survie

	Effectif global	Effectif des patientes décédées	Effectif des patientes perdues de vues	Effectif des patientes encore suivies
carcinome in situ	2	0	0	2
Groupe I	88	19	13	56
Groupe II	45	12	20	13
Groupe III	19	14	3	2
Total	154	45	36	73



DISCUSSION

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

Le cancer du sein, en particulier chez la femme jeune pose de véritables problèmes diagnostiques et thérapeutiques. L'élaboration d'un programme rationnel de lutte contre ce cancer passe par la bonne connaissance de son épidémiologie.

1- Epidémiologie descriptive :

1-1 Situation mondiale :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme partout dans le monde, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), c'est le 2ème cancer le plus fréquent après celui du poumon pour les deux sexes réunis. C'est la première cause de mortalité par cancer chez la femme entre 40 et 59 ans [6].

Chaque année plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans le monde. Mais son incidence (nombre de nouveaux cas par 100 000 habitants et par an) reste variable selon les pays. Les régions à haut risque sont celles d'Amérique du nord (78/100000 femmes) et d'Europe occidentale alors que celles d'Asie et d'extrême orient présentent des taux faibles (22/100000 femmes au Japon) [7].

Chez la femme jeune, la fréquence du cancer du sein varie selon les auteurs et selon la limite d'âge choisie, elle est en générale entre 2 et 24 % [8]. Elle est de 7,3% selon BONNIER [9], de 10,5% selon MATHE [10] alors que BODY estime cette fréquence entre 5 et 10% [11], et d'après Doreen cette fréquence est de 9,6% [14]. Winchester rapporte la fréquence de 7,5% [13], alors que cette fréquence est peu importante pour ANA CRISTINA [15] et JMORS [16], ne représentant que moins de 1% de la population globale du cancer du sein.

Tableau XXXIX: Fréquence des cancers du sein chez la femme jeune dans les séries Mondiales

Auteurs	Limite d'âge	Années	Fréquence
MATHE [10]	<35 ans	1990	10,5%
BODY [11]	<35 ans	1994	5-10%
Winchester [13]	< 40 ans	1996	7,5%
BONNIER [9]	<35 ans	1996	7,3%
JMOR [16]	< 35 ans	2002	2%
DOREEN [14]	<40 ans	2004	9,6%
ANA CRISTINA [15]	< 35 ans	2005	2%
BATORI [12]	<40 ans	2006	6,5%

1-2 Situation au Maghreb :

En Tunisie, le cancer du sein représente la première localisation maligne chez la femme. Son incidence a été évaluée par les 3 registres Tunisiens du cancer à environ 17/100 000 femmes/an [17]. La fréquence du cancer du sein chez les femmes de < 35 ans en Tunisie est estimée à 8,5% [18].

En Algérie le cancer du sein occupe le premier rang parmi les cancers féminins avec une incidence standard estimée à 26/100000 femmes /an. L'incidence augmente régulièrement avec une ascension de la courbe vers l'âge de 35 ans. A noter que plus de 50% des cas surviennent avant 50 ans [19].

Pour ce qui est du Maroc, le cancer du sein a une incidence relativement proche de celle des autres pays du Maghreb et estimée à 27,69 cas /100 000 femmes/an en l'an 2000 [20]. En l'absence d'un registre de cancer national, l'estimation d'une incidence paraît difficile à faire. Les données statistiques disponibles se basent sur les données des registres hospitaliers, essentiellement celles de l'Institut National d'Oncologie de Rabat (INO) et du registre du grand casablanca. La fréquence chez les femmes jeunes (<35 ans) dans le registre de l'INO a été estimée à 13,1% alors qu'elle a été évaluée à 3,6% dans une étude réalisée au service de chirurgie du même institut [21] et 10,2% dans une étude réalisée à la maternité Lalla Meriem à Casablanca [22].

Dans notre série la fréquence chez les femmes de 40 ans et moins est de 20,2%, alors qu'elle est de 10% pour les femmes de moins de 35 ans rejoignant les résultats de la série tunisienne (8,5%) [20], celle de l'INO (13,1%) et de Casablanca (10,2%) mais ne concorde pas avec les données des séries occidentales où la fréquence chez la femme jeune est moins importante [13, 15,16], cette fréquence plus élevée chez nos patientes jeunes a été rapportée par d'autres séries marocaines et maghrébines [18, 23,24]. Ceci peut être expliqué par la jeunesse de notre population maghrébine.

Tableau XL : Fréquence du cancer du sein de la femme jeune dans les séries Maghrébines

Auteurs	Limite d'âge	Années	Fréquence
HAMMOUDA [19] Alger	< 50 ans	2001	50%
MAALEJ [18] Tunisie	≤35 ans	1999	8,5%
AKALAY [20] INO	≤35 ans	2002	13,1%
ER-RAHHALY [21] Rabat	≤ 35 ans	2008	3,6%
BENJADI [22] Casablanca	≤35 ans	2008	10,2%
Notre série	<ou = 40 ans <ou = 35 ans	2009	20,2% 10%

2- Epidémiologie analytique :

2-1 L'âge :

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence monotone augmentant de 30 à 70 ans, et une cassure aux alentours de 45-50 ans après laquelle la croissance est moins forte. Le risque de survenue est donc d'autant plus important que l'on est âgée [6]. Cette même courbe d'incidence a été décrite par les statistiques du Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) du National Cancer Institute (NCI) américain et qui montrent que l'augmentation de la fréquence du cancer du sein avec l'âge est progressive et presque linéaire [6] (figure 22).

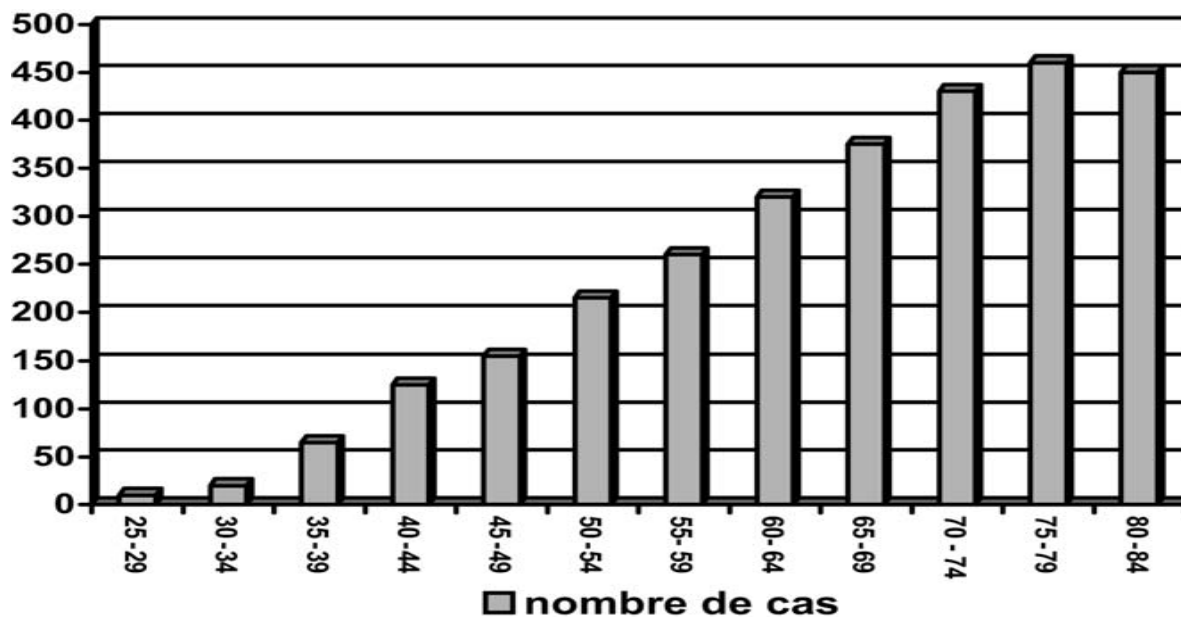


Figure 22 : Incidence du cancer du sein par âge pour 100000 femme./années
(Données SEER 1998 du NCI)

L'étude de l'épidémiologie du cancer du sein chez la femme jeune est d'abord confrontée à un problème de définition, car cette dernière n'est pas univoque. La notion de femme jeune diffère d'un auteur à un autre. Pour certains, l'âge jeune est au dessous ou égale à 40 ans [12,13,14,], pour d'autres, la femme jeune est celle dont l'âge est inférieur ou égal à 35 ans [10,11,13,19,21]. Dans notre série, elles ont été considérées comme jeunes, les femmes dont l'âge ne dépasse pas 40 ans au moment du diagnostic.

Chez la femme jeune le cancer du sein survient le plus fréquemment après l'âge de 30 ans et très exceptionnellement avant l'âge de 20 ans. L'âge moyen retrouvé dans la littérature est de 31 à 32 ans si limite d'âge choisie est de 35 ans, avec moins de 20 à 30% des cas avant 30ans[26]. alors que cet âge moyen est entre 34 et 35 ans si limite d'âge choisie est de 40 ans[12,13]. L'âge le plus bas rapporté dans la littérature est de 14 ans [26].

Dans notre série, la tranche d'âge 36-40ans est la plus touchée soit 60,4% des cas, alors que la moyenne d'âge est de 35,1%, ce qui rejoint les données de la littérature.

2-2 Antécédents familiaux de cancer du sein et terrain génétique:

Les antécédents familiaux de cancer mammaire sont diversement appréciés dans les séries de femmes jeunes atteintes de cancer du sein : 8,5 % pour Escoute et al[28], dans une série de 140 femmes de moins de 35 ans, 13 % pour Kothari et al[29], qui n'ont pas retrouvé de différence entre les groupes d'âge de moins de 25 ans et de 25 à 35 ans et 11% pour Walker et al [30] dans le groupe de moins de 35 ans, contre 18 % pour le groupe de 35 à 44 ans . Chan et al[26], en revanche, ont retrouvé un taux de 29 % quand l'âge était inférieur à 35 ans , ce qui rejoint les résultats de la série tunisienne de Khanfir et al[32] qui ont trouvé un taux de 23,5% dans le groupe de femmes âgées de 35 ans et moins, contre 18,5% pour le groupe de 36 à 50 ans . Cette fréquence élevée d'antécédents familiaux de cancer du sein est liée parfois à un risque accru d'une mutation génétique.

Tableau XLI : Comparaison des taux de cas familiaux entre les études

Etude	Taux de cas familiaux
Escoute[28],	8,5%
Kothari[29]	13%
Walker[30]	11%
ER-RAHHALY[21]	10,4%
Bakkali[31]	20%
Chan[26]	29%
Khanfir[32]	23,5%
Notre série	12,3%

Chez les femmes jeunes, d'un point de vue épidémiologique, la question d'une prédisposition génétique se pose avec d'autant plus d'acuité.

Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 ont plus particulièrement été étudiées chez les femmes jeunes. Dans une première série de 80 femmes atteintes de cancer du sein avant 35 ans, des mutations germinales de BRCA1 ont été identifiées après séquençage chez six patientes, dont au moins deux n'avaient pas d'antécédent familial de cancer du sein [33]. Ces données ont été confirmées dans une série de 69 patientes atteintes avant 40 ans, dont 12 portaient une mutation germinale de BRCA1, sans antécédent familial systématique [34]. BRCA2 semble moins

souvent impliqué chez les femmes jeunes, même si l'existence d'une mutation germinale augmente significativement le risque de cancer du sein.

Les femmes jeunes atteintes de cancer du sein sont donc souvent des membres fondateurs, en étant les premières de la famille à porter une mutation germinale d'un gène de prédisposition, en particulier BRCA1.

Dans notre série, les patientes ayant une histoire familiale de cancer du sein représentent 12,3% ce qui rejoint les résultats de la majorité des séries des femmes jeunes notamment celle du service de chirurgie carcinologique de l'institut national d'oncologie (INO) [21].

Tableau XLII : Indications d'une consultation oncogénétique [35]

<p>3 cas de cancer du sein et / ou de l'ovaire chez des apparentés au 1er ou au 2ème degré dans la même branche parentale.</p> <p>-2 cas de cancer du sein chez des apparentés au 1er degré et avec au moins l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• Cancer de survenue précoce <40 ans.• Cancer bilatéral.• Cancer multifocal.• Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez la même patiente. <p>-2 membres de la famille atteints d'un cancer du sein <50 ans.</p> <p>-cancer du sein < 35 ans sans histoire familiale.</p> <ul style="list-style-type: none">- cancer du sein chez un homme (penser à une mutation BRCA2).
--

2-3 Facteurs hormonaux :

a- Ménarche :

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque. Plus les règles sont survenues tôt plus le risque est augmenté [6]. Il semble que les premières années d'installation de la vie reproductive soient importantes dans la genèse du cancer du sein. KVAL [6] en Suède a noté une augmentation du risque de 4% par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles. BRINTON [36] retrouve une diminution du risque de 23% lorsqu'il compare les femmes qui ont été réglées après 15 ans à celles qui l'ont été avant 12 ans. Cet

effet est noté par la majorité des auteurs à tout âge, aussi bien pour les cancers survenant avant qu'après la ménopause.

Des facteurs hormonaux dont l'âge de la ménarche, ont été étudiés spécifiquement dans le cas de femmes jeunes, ainsi des premières règles précoces, induisent un sur risque de cancer mammaire chez des femmes de moins de 40 ans [37]. La série de BAKKALI [31] intéressant 30 patientes de 30 ans, a montré que toutes ces femmes avaient une ménarche avant l'âge de 15 ans avec un âge moyen des premières règles de 12 ans.

Dans notre série, l'âge moyen de survenue de la ménarche était de 13,8 ans. 37,7% de nos patientes ont eu une ménarche à un âge inférieur ou égal à 12 ans.

b- Parité :

Le nombre d'enfants, ce d'autant que la patiente les a eu jeune, semble avoir un rôle protecteur. Rosery-Bixby [6] rapporte à partir de la 1^{ère} grossesse une diminution du risque de cancer du sein de 9% pour chaque grossesse supplémentaire. Ce rôle protecteur d'un nombre élevé de grossesses n'apparaît que pour les cancers survenant après la ménopause [6]. Les résultats de notre étude ne mettent pas en évidence de rôle protecteur lié au nombre de grossesses menées à terme, puisque 35,7% de nos patientes seulement sont des nullipares, ceci est concordant avec les résultats de certaines études et reste contradictoire avec d'autres.

Le tableau XXXXIII expose une comparaison entre nos résultats et ceux de certaines études s'intéressant aux femmes jeunes.

Tableau XLIII : Comparaison des taux de nullipares entre les séries du cancer du sein chez la femme jeune.

Séries	Taux de nullipares
Bakkali[31]	26,7%
Khanfir[32]	22%
Tryggvadottir[38]	13%
Er-rahaly[21]	51%
Notre série	35,7%

L'association grossesse et cancer du sein n'est pas rare, en moyenne 3 % des cancers du sein surviennent pendant la grossesse ou dans l'année qui suit [39]. C'est un cancer de diagnostic difficile, souvent posé avec retard et reconnu à un stade avancé. Le grade histologique est fréquemment élevé et les récepteurs hormonaux sont négatifs dans 70% des cas. Le taux de survie à 5 ans varie de 10 à 40 %. Le pronostic est d'autant plus défavorable qu'il s'agit de cancer avec métastase ganglionnaire et de femmes jeunes. Il dépend également de l'âge de la grossesse et semble plus mauvais quand la tumeur est découverte au 3ème trimestre [40].

c- Allaitement :

L'allaitement lié au nombre de mois et non au nombre d'enfants allaités a été souvent présenté comme facteur protecteur. Ceci ne semble cependant pas démontré de façon absolue et notable, en dehors peut être d'une durée d'allaitement de plus de 2 ans [6]. Toutes les publications ne concordent pas; et de nombreuses publications ne retrouvent pas de protection liée à l'allaitement ni à sa durée [6], alors que d'autres ne retrouvent un effet protecteur significatif que pour le sous groupe de jeunes femmes [38]. Dans notre étude le taux de patientes allaitantes était de 54,5%. La durée d'allaitement n'a pas pu être précisée dans notre série.

d- Contraception orale :

Le risque de cancer du sein lié à la prise de contraceptifs oraux n'a pas été prouvé par de nombreuses études effectuées à ce sujet.

Un doute subsiste pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein qui ont utilisé des contraceptifs oraux fortement dosés en œstrogène, ou celles qui ont débuté la prise de la contraception orale avant l'âge de 20 ans, pendant une durée d'au moins de 5 ans. Chez ce groupe de femmes, le risque de développer un cancer du sein serait augmenté [41,42].

Pour d'autres auteurs [44,45], l'utilisation de la pilule n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein, de plus le risque n'augmente pas en cas d'antécédent

familial du cancer du sein, ni avec le début précoce, ni avec la durée d'utilisation, ni avec la quantité d'œstrogène contenue dans la pilule.

Chez la femme jeune, BRINTON [43] a trouvé que le risque du cancer du sein avec la contraception orale paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme plus âgée où aucune élévation du risque n'a été retrouvée.

Concernant notre série, la prise de contraception orale a été notée chez 44,8% des patientes. L'âge de la première utilisation, le type de contraception orale ainsi que sa durée, n'ont pas pu être précisés dans notre étude.

2-4 Facteurs histologiques :

Il existe des états pathologiques mammaires qui s'accompagnent d'un risque élevé de cancer du sein. Leur diagnostic est porté le plus souvent à l'occasion d'une biopsie pour une anomalie mammographique, parfois après un prélèvement glandulaire (par exemple en cas de chirurgie esthétique). Contrairement à d'autres organes comme le côlon ou le col utérin, même s'il existe un continuum pathologique entre certains états et un cancer constitué, l'évolution vers la malignité n'est pas inéluctable. Ainsi il n'existe pas de lésions précancéreuses définies pour la pathologie mammaire mais plutôt une mastopathie à risque [31]. C'est une mastopathie proliférante, surtout si elle s'accompagne d'atypies cellulaires, qui constituent la situation la plus à risque (RR=3).

Deux de nos patientes seulement avaient la notion de mastopathie proliférante dans les ATCD, mais on note dans notre étude 17 autres cas avec mastopathie proliférante sur pièce opératoire, relevant le nombre de cas à 19 cas soit 12,3%.

2-5 Autres :

La quantité de consommation de graisse n'est pas aussi clairement démontrée comme facteur de risque [46]. Par contre la consommation d'alcool constitue un risque certain [46,47], alors que le tabagisme reste un sujet de controverse. Pour JOHNSON [48], il double à peu près le

risque de cancer du sein, contrairement, d'autres rapportent un effet protecteur du tabac contre le carcinome mammaire [46,47].

Les antécédents d'irradiation thoracique (ex : en cas de maladie de Hodgkin) surtout à un âge jeune accroissent considérablement le risque de cancer du sein [46].

II. DIAGNOSTIC :

1- Etude Clinique :

1-1 délai de diagnostic :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la première consultation peut être plus ou moins long et diffère selon les cas. En général, dans les pays en voie de développement, les formes localement avancées, inflammatoires et les seins négligés occupent la première place mais pour les patientes jeunes, le retard diagnostique a été rapporté aussi par beaucoup d'auteurs occidentaux [49]. Ceci est dû à la non sensibilisation de ces patientes à cette maladie mais également à la ressemblance de cette dernière avec des affections bénignes très répandues à cet âge [49].

Quant à nos patientes, elles ont consulté dans un délai moyen de 8,86 mois, avec 18,8 % des cas uniquement ayant consulté avant 3 mois.

1-2 circonstances du diagnostic :

a- Motif de consultation :

Les symptômes amenant une patiente à consulter sont variables. Il peut s'agir d'une douleur, d'une tumeur, d'une modification de la peau ou des contours du sein, d'un écoulement mamelonnaire, d'une anomalie du mamelon ou de l'aréole, d'une adénopathie axillaire isolée, d'un gros bras, d'un hématome ou d'une ecchymose spontanée.

Pour BACKHOUSE [50] concernant sa série de femmes jeunes de moins de 35 ans, la découverte d'un nodule du sein représente 100% des cas, le nodule n'a été associé à d'autres

signes (mastodynie ou modification cutanée) que dans 3,7%, alors que pour ER-RAHHALY [21] le nodule du sein était présent comme signe révélateur dans 70% des cas.

Concernant notre série et conformément aux données de la littérature, le nodule du sein était le signe clinique révélateur dans 94,7 % des cas mais associé à d'autres signes cliniques dans environ 24% des cas (inflammation, mastodynie, écoulement mamelonnaire) ce qui signe que la majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : Difficultés économiques, manque d'information, médecine traditionnelle, problèmes psychologiques (peur de traitements mutilants et de l'annonce d'une mauvaise nouvelle, timidité...).



Figure 22: Cancer inflammatoire du sein gauche
www.chups.jussieu.fr



Figure 23: Maladie de Paget avec écoulement mamelonnaire.
www.chups.jussieu.fr

b- Mode de découverte :

Le cancer mammaire est diagnostiqué le plus souvent suite à la découverte par la patiente elle-même d'un nodule du sein, cette circonstance représente 90% des cas selon BAKKALI [31], elle est aussi de 87% des cas chez la femme jeune comparée à 55% seulement chez la femme âgée selon GAJDOS [51].

Cette réalité est bien illustrée dans notre série puisque la découverte par examen médical est faite uniquement dans 3,2% des cas et dans aucun cas par mammographie de dépistage, alors que dans 97% des cas, c'est la femme qui découvre sa tumeur par autopalpation.

1-3 Examen clinique :

L'examen clinique apporte des éléments importants pour apprécier le pronostic (taille tumorale, vitesse de croissance, atteinte cutanée ou ganglionnaire) et permet d'orienter la stratégie diagnostique et thérapeutique.

a- Localisation de la tumeur :

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1 -2% des cas). Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein [52].

Dans notre série, le siège était dans la majorité du temps unilatéral sans une prédominance significative d'un côté par rapport à l'autre. Cependant, tous les quadrants étaient intéressés avec effectivement une prédominance au niveau du siège supéro-externe dont le taux était de 42,8%. L'examen clinique chez la femme jeune est difficile selon LANNIN [53], qui a constaté que ces femmes jeunes avaient des tumeurs impalpables même si elles étaient de grande taille. Cela suggère que la densité mammaire chez la femme jeune soit responsable de ces résultats et par conséquent du retard diagnostique.

b-La taille :

Elle est évaluée, la patiente étant en décubitus dorsal, bras homolatéral relevé. Elle est mesurée à l'aide d'un double décimètre ou d'un pied à coulisse et permet de recueillir la taille de la tumeur et d'avoir le premier élément de la classification dans le système TNM. Cette taille est particulièrement difficile à établir dans les tumeurs rétro aréolaires ou dans les tumeurs accompagnées d'œdème [54].

La mesure de la taille tumorale aussi bien clinique qu'histologique constitue un important élément pronostic nécessaire à la prise en charge thérapeutique.

Selon KHANFIR [32], les critères cliniques ne représentent aucune particularité chez la femme jeune dans sa série. Ces constatations sont concordantes avec celles de plusieurs autres séries, sauf pour la taille tumorale étant observée dans plusieurs d'entre elles une fréquence plus élevée des tumeurs volumineuses [31, 26, 55,56] ce qui rejoint les données de notre étude : dans plus de la moitié des cas, la taille tumorale dépasse les 5 cm.

c -signes inflammatoires :

L'érythème cutané, l'œdème cutané ou la peau d'orange, l'augmentation de la chaleur locale, la douleur et la rougeur avec dilatation des trajets veineux superficiels, Ce sont les signes cliniques caractérisant le cancer du sein inflammatoire. Ils peuvent apparaître d'emblée ou survenir sur une tumeur négligée.

Il convient de signaler la notion de PEV « poussée évolutive » qui a été proposée initialement par l'Institut Gustave Roussy. Cette notion n'est pas reconnue par les auteurs anglo-saxons et n'est pas intégrée dans la classification TNM. Elle permet de différencier les tumeurs rapidement évolutives d'une inflammation localisée ou diffuse, toutes classées T4 dans la classification TNM.

Classification PEV :

La PEV est basée sur l'augmentation de la taille de la tumeur et sur la présence ou non de signes inflammatoires.

- PEV1 : correspond aux formes ayant doublé de volume dans les 6 mois précédents la consultation, sans manifestations inflammatoires.
- PEV2 : concerne les formes avec manifestations inflammatoires (œdème et/ou érythème) en regard de la tumeur.
- PEV3 : correspond aux formes avec manifestations inflammatoires diffuses à tout le sein.
- PEV0 : représente toutes les autres formes.

Pour certains auteurs, les formes inflammatoires sont prédominantes chez la femme jeune, c'est le cas par exemple de BERRADA [57] qui rapporte une fréquence de 39% chez la femme jeune versus 21% chez la femme âgée. Pour d'autres [58,59], l'âge de survenue du cancer inflammatoire ne diffère pas du cancer commun du sein, et notent un pic de fréquence autour de 50 ans.

Tableau XLIV : Les formes inflammatoires

Auteurs	Age	Formes inflammatoires
YANCIK [60]	≤ 35 ans	0,8%
	>35 ans	0,4%
GUENNOUN [61]	≤40 ans	21,8%
	>40 ans	10,8%
BERRADA [57]	≤ 35 ans	39%
	>35 ans	21%
ER-RAHHALY(INO) [21]	≤35 ans	21,8%
Notre série	≤ 40 ans	8,4%

b- Les modifications du mamelon et de l'aréole :

Doivent être recherchées, par comparaison avec le côté opposé ; un œdème aréolaire, une déformation ou une rétraction mamelonnaire, une fixation du mamelon à la tumeur sous-jacente, soit une lésion eczématiforme prurigineuse rouge suintante avec érosion du mamelon traduisant la maladie de Paget et nécessitant une biopsie pour le diagnostic.

2- Explorations paraclinique :

2-1 Examens radiologiques :

a- Mammographie :

Les incidences fondamentales étant l'oblique axillaire et l'incidence de face (dite aussi Crânio-caudale), complétées par les profils en cas de tumeur. Des clichés complémentaires peuvent être effectués (localisés, tangentielles, agrandissement direct).

On pourra ainsi mettre en évidence des opacités stellaires et spiculés, représentation mammographique la plus fréquente et la plus suspecte, des microcalcifications dont on s'attachera à décrire le nombre, la forme et le caractère polymorphe, des asymétries de densité et des désorganisations architecturales, des anomalies de téguments. La mammographie est également utile au bilan d'extension locorégional en recherchant des signes de multifocalité et /ou de bilatéralité.

Pour améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen, la terminologie des comptes rendus a été standardisée et des critères de malignité ont été définis par un groupe international d'experts (BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM de L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY) ACR (l'annexe N°4.). En fonction de ces critères, les lésions sont classées selon leur degré de suspicion. La stratégie thérapeutique en découle.

La mammographie est généralement moins sensible pour les femmes jeunes. Ce fait a été déjà signalé par plusieurs auteurs et est en rapport avec une densité mammaire plus importante responsable du taux élevé de faux négatifs. En comparant deux groupes de femmes âgées de moins et de plus 40 ans, FOXCROFT et al [62] ont conclu que la mammographie était moins sensible, moins spécifique et peu fiable pour le diagnostic des tumeurs multifocales dans le groupe des femmes jeunes. Mais, malgré ce défaut de la mammographie ; il a mentionné que dans environ 10 % des cas avec échographie normale, la mammographie montrait une anomalie et elle représente le seul examen satisfaisant pour visualiser les petits foyers de

microcalcifications. Cet intérêt de la mammographie a été également signalé par OLIVETTI [64], notamment en présence d'une histoire familiale de carcinome mammaire.

Dans notre série le taux des faux négatifs des mammographies était d'environ 6,6% contre 13,5% pour KHANFIR [32] et 19,4% pour ER-RAHALY [21].

b- L'échographie mammaire :

Tout le monde attribue à l'échographie mammaire un rôle fondamental dans la différenciation des masses solides ou liquides et un rôle d'appoint très utile dans le diagnostic des tumeurs, en particulier dans les seins denses ou quand une localisation est difficilement accessible à l'examen mammographique. L'échographie est particulièrement indiquée chez la femme jeune et sa sensibilité chez ces femmes est supérieure à celle de la mammographie [64]. L'utilisation de l'échographie à haute résolution comme complément à la mammographie est d'un apport précieux. Grâce à elle seule, on peut découvrir un nombre significatif de tumeurs infracliniques [63].

c- Imagerie par résonance magnétique(IRM):

C'est la technique la plus sensible en imagerie mammaire, notamment dans le bilan d'extension des cancers du sein localement avancés et dans le bilan d'une suspicion de récurrence après tumorectomie. Sa sensibilité dans la détection d'un cancer infiltrant est élevée alors que sa spécificité varie de 50% environ pour les microcalcifications isolées et autour de 85% pour les nodules solides. Elle a vu ses indications dernièrement s'étendre en pathologie mammaire et elle a été recommandée par certains auteurs comme examen diagnostique pré-chirurgical chez les patientes destinées à subir une chirurgie conservatrice du sein [64]. En raison de sa faible spécificité, l'IRM n'est pas recommandée pour le dépistage du cancer du sein ni pour caractériser une lésion détectée par l'imagerie standard (mammographie, échographie). Elle pourrait cependant être indiquée pour la surveillance systématique des seins denses des femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein, en association avec la mammographie et l'échographie mammaire.

En cancérologie ses indications en routine sont [65,66]:

- Le diagnostic différentiel entre fibrose et récurrence dans un sein traité.
- Le bilan d'extension local du cancer et la recherche des localisations multiples.
- L'étude des anomalies cliniques latentes en mammographie et en échographie.
- La recherche d'un cancer mammaire latent en cas de métastase ganglionnaire axillaire révélatrice.
- L'appréciation de la réponse tumorale sous chimiothérapie première des grosses tumeurs.
- Le bilan d'extension et la surveillance des cancers sur prothèse, quand celle-ci est conservée

Dans notre série l'IRM n'a été réalisée chez aucune de nos patientes.

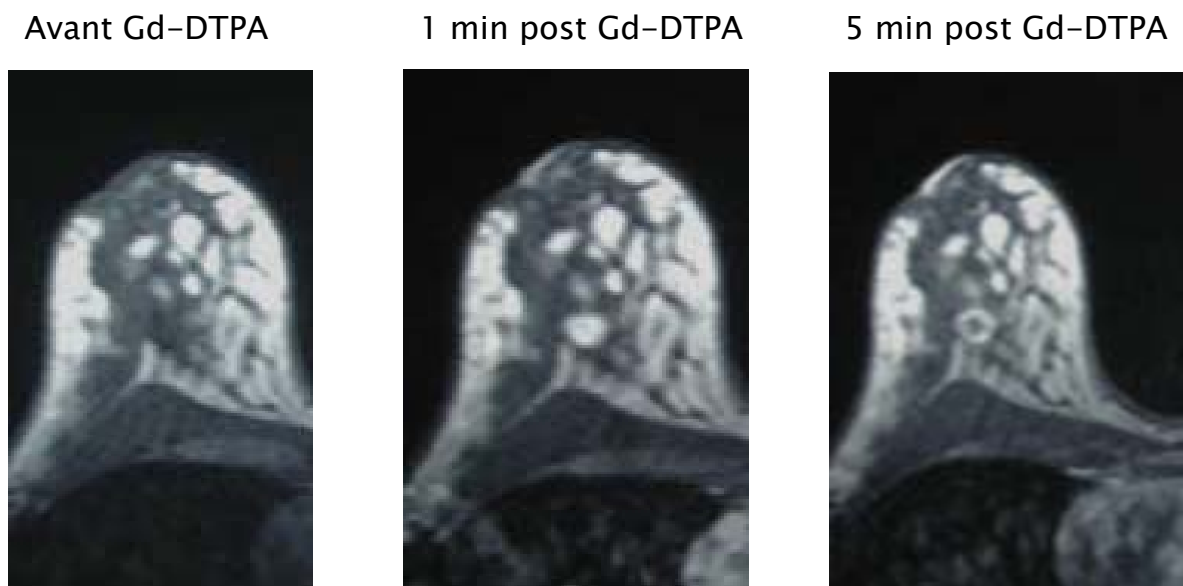


Figure 24: Prise de contraste rapide et importante d'une lésion tumorale maligne sur un examen D'IRM mammaire.

d- La galactographie :

C'est l'étude de l'arbre galactophorique après l'opacification du canal galactophore par un produit iodé. Elle est indiquée devant tout écoulement uni-orificiel spontané ou provoqué à la recherche d'un refoulement, d'une lacune irrégulière ou d'une amputation d'un galactophore pouvant révéler un cancer. L'intérêt essentiel de la galactographie est le repérage préchirurgical

du secteur drainé par le galactophore. Seule l'histologie détermine la nature bénigne ou maligne de la lésion [67].

2-2 Prélèvements cyto-histologiques :

a- Cytoponction :

La cytologie mammaire fait partie intégrante du bilan sénologique avec l'examen clinique et la mammographie dans le cadre du triplet diagnostique. Elle a pour atout son caractère faiblement invasif, sa rapidité de réponse, son faible coût, sa grande spécificité vis-à-vis du diagnostic de malignité. Sa spécificité est supérieure à 95% et sa valeur prédictive positive de cancer est de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10% de faux négatifs). Ses limites résident dans une sensibilité diversement évaluée selon les études (allant de 66 à 100%), en rapport avec son caractère fortement opérateur et lecteur dépendant. Elle est limitée aussi par son incapacité à distinguer les lésions infiltrantes de celles in situ et de sa non faisabilité en cas de lésion infraclinique [69,70].

b- biopsies :

b-1 Micro et Macrobiopsie :

Le diagnostic histologique va nécessiter la réalisation d'un prélèvement de tissu. Il est effectué soit à l'aide d'une aiguille spéciale type TRU-CUT, parfois couplée avec un pistolet à biopsie, ou par forage (drill biopsie); ou à l'aide d'une aiguille de plus gros calibre grâce à un système d'aspiration par le vide (Mammotome), le tout sous anesthésie locale avec prémédication.

Ce type de prélèvement permet de faire le diagnostic histologique. Il aurait plusieurs avantages plusieurs avantages : il permet une meilleure planification du traitement (curage axillaire programmé); et dispense d'un examen extemporané [70].

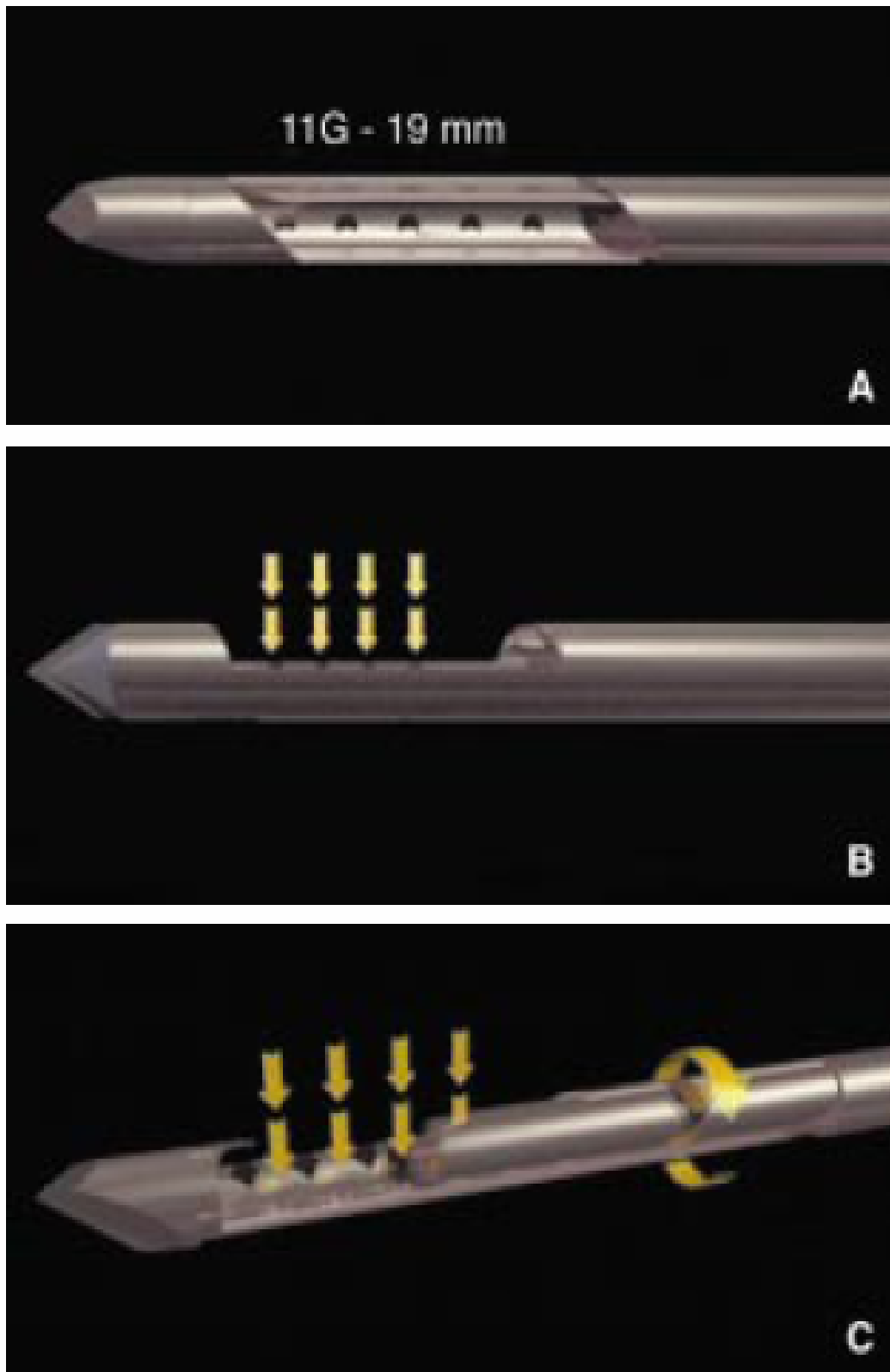


Figure 25 : aiguille de mammotome (macrobiopsie assistée par le vide)

b-2 La biopsie chirurgicale:

C'est un prélèvement chirurgical, en ambulatoire et sous anesthésie, parfois guidé par un repérage préopératoire effectué par le radiologue; soit en marquant la lésion à la peau, soit le plus souvent en introduisant au contact de la lésion un repère métallique fin « harpon » que le chirurgien suivra jusqu'à arriver au niveau de la lésion à biopsier.

Malgré le développement des techniques de microprélèvements mammaires, la biopsie chirurgicale reste la technique la plus répondue dans notre contexte comme en témoignent les résultats de notre étude : 51,9% de biopsies chirurgicales versus 8,4% de biopsies au TRU-CUT. Ceci est le résultat d'une insuffisance des conditions matérielles et techniques dans nos structures de soin mais aussi de la non représentativité parfois de ces microprélèvements qui imposent parfois de recourir à une biopsie chirurgicale.

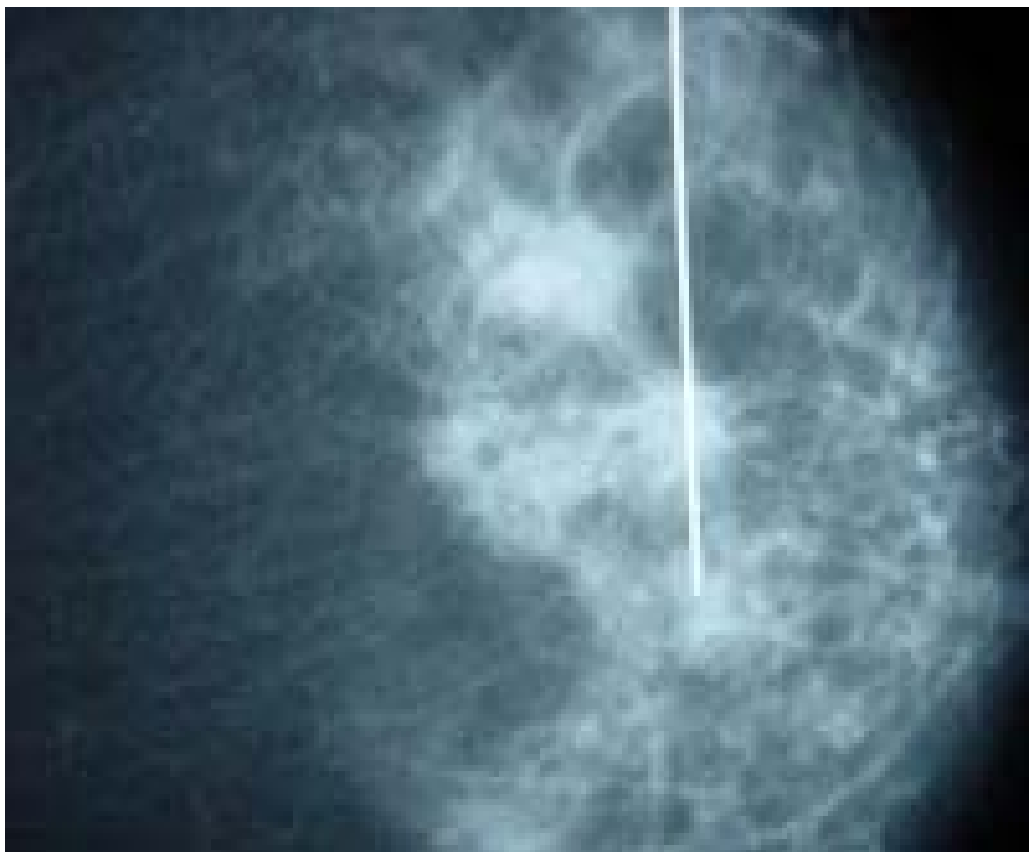


Figure 26 : Image radiographique de contrôle de pose d'un « harpon » sur un sein en vue d'une biopsie

c- L'examen extemporané:

La biopsie chirurgicale diagnostique avec examen extemporané : elle regroupe d'une part, un examen macroscopique de la pièce opératoire et d'autre part, un examen histologique rapide d'une coupe tissulaire congelée. Le prélèvement chirurgical est effectué au bloc opératoire sous anesthésie.

L'examen extemporané est indiqué pour avoir une preuve histologique de malignité et l'acte opératoire dépendra de son résultat. Parfois la fiabilité du résultat histologique final peut être compromise par la perte ou l'altération du matériel tissulaire dû à la congélation, d'où l'intérêt de compléter par un examen histologique après conditionnement de la pièce mammaire.

III. Etude anatomopathologique :

1- Type histologique :

La classification des cancers du sein est basée sur l'étude du type histologique de ces cancers. Selon la nouvelle classification de l'OMS de 2002-2003 qui tient compte des données morphologiques et immunohistochimiques, on définit 21 entités de carcinomes infiltrants [3].

**Tableau XLV: Classification histologique de l'OMS 2002-2003
des tumeurs mammaires malignes [3]**

Tumeurs épithéliales non infiltrantes.	Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)
Tumeurs épithéliales Infiltrantes	Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome mucineux (colloïde) Carcinome médullaire Carcinome tubuleux Carcinome papillaire Carcinome apocrine Carcinome cribriforme Carcinome métaplasique Carcinome adénoïde kystique Carcinome sécrétant juvénile Carcinome endocrine Carcinome à cellules riches en lipides Carcinome à cellules acineuses Carcinome à cellules claires (riches en glycogène) Carcinome oncocytaire Carcinome inflammatoire Maladie de paget du mamelon Autres (carcinome sébacé, micropapillaire...)
Les tumeurs conjonctives	Sarcomes mésoenchymateux (fibrosarcome, angiosarcome...) Sarcome phyllode (tumeur conjonctivo-épithéliale)
Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)	
Les métastases mammaires	

La répartition des types histologiques chez la femme jeune ne diffère pas de celle observée chez la femme âgée. Néanmoins, la plus part des auteurs s'accordent sur la prédominance des carcinomes invasifs chez la femme jeune. La forme intra-canalaire exclusive est rare chez elle, 3% dans la série de ROSEN et al [71], Pour des patientes de moins de 35 ans versus 8 % chez des femmes plus âgées.

Seulement 1,2% des cas de cancers du sein diagnostiqués dans notre série étaient des carcinomes in situ.

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien pour les femmes jeunes que celles plus âgées avec une fréquence marquée d'une composante intracanaire diffuse associée chez les femmes jeunes [56]. JMOR [16] estime la fréquence du CCI chez la femme jeune à 94%, PAILLOCHER [72] à 92,3% et MULTARAK [73] à 82,7%. Par contre, CHAN [26] montre dans une étude multicentrique que les femmes jeunes de 35 ans et moins présentent un taux significativement plus élevé de carcinome médullaire (8%) et de carcinome lobulaire (7,5%) comparé respectivement avec 4,9% et 4,4% retrouvés chez les femmes âgées .

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était nettement prédominant (71,4%) avec un taux remarquablement élevé de carcinome lobulaire infiltrant (16,8%) et un taux de 5,8% de carcinome médullaire rejoignant ainsi les résultats de la série de CHAN [26].

2- Le Grade histo-pronostique SBR :

Ce grade prend en compte la formation de structures tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses. Le score déterminé par ces facteurs détermine les grades I, II et III d'agressivité croissante. Il est actuellement recommandé d'utiliser le grade proposé par Elston et Ellis en 2001, système SBR modifié, de valeur pronostique équivalente, et de reproductibilité supérieure. Ce grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants, sauf aux carcinomes médullaires. Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement corrélés au grade, quel que soit le système de grading utilisé, ainsi le grade III est de mauvais pronostic par rapport au grade I et II.

Le grade SBR est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie; les tumeurs grade III répondent mieux que celles classées grade I ou II [74].

Tableau XLVI: Grading SBR (Scarff–Bloom–Richardson) modifié par Elston et Ellis [75]

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
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400)	
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

Chez la femme jeune, Il est noté dans la plupart des séries une plus grande fréquence des formes indifférenciées de haut grade (SBR II et III) [29,56]. Colleoni et al [76] ont constaté chez des femmes de moins 35 ans, 61,9 % de cancers de grade III contre 37,4% chez des femmes plus âgées et BERTHEAU et al [77] ont retrouvé un grade III dans 60% des cas, Cette prédominance de haut grade a été également rapportée par d'autres auteurs [16,57,72,78], pour FOO CS [78] le grade III représente 51,5 % des cas chez la femme jeune, comparé avec seulement 38,1% chez la femme âgée.

Dans notre série, les grades II et III étaient les plus prédominants (respectivement 57% et 40%), alors que le SBR I, ne représentait que 3%.

Tableau XLVII : les grades histo-pronostiques de SBR selon l'âge

	Age	SBR I	SBR II	SBR III
JMOR S [16]	≤ 35 ans	-	-	73 %
FOO CS [78]	≤ 40 ans			51,5%
	>40 ans	-	-	38,1%
BERTHEAU [77]	< 40 ans	-	-	60%
COLLEONI [76]	< 35 ans			61,9%
	≥ 35 ans	-	-	37,4%
GUILLET [89]	≤ 40 ans			40%
	>40 ans	-	-	17%
Notre série	≤ 40 ans	3%	57%	40%

3- Récepteurs hormonaux :

La première étude de valeur pronostique des récepteurs d'oestrogènes est celle publiée par Knight en 1977 indiquant une fréquence de récurrences nettement plus importante pour les patientes Récepteurs hormonaux (RH) négatifs que pour les malades RH positifs. Donc le dosage des récepteurs hormonaux permet de distinguer les tumeurs de bon pronostic avec des RH positifs de celles de mauvais pronostic RH négatifs. Les récepteurs hormonaux sont, par ailleurs, des témoins de l'hormonosensibilité de la tumeur mammaire et de ses métastases.

Le taux élevé des récepteurs hormonaux négatifs semble caractériser le cancer du sein chez la femme jeune. Ainsi GAJDOS [80] rapporte une fréquence de 52% des récepteurs à l'oestrogène négatifs chez la femme jeune comparés à 31% chez la femme âgée. De même pour HAAS [81], le taux de récepteurs à la progestérone négatifs chez la femme jeune est de 44% versus 33% chez la femme plus âgée. COLLEONI [76] a également constaté chez des femmes de moins de 35 ans, 38,8 % des tumeurs étaient récepteurs oestrogéniques négatifs et 49,1 % avec récepteurs progestéroniques négatifs contre respectivement 21,6 et 35,3 % chez l'autre tranche

d'âge. Par contre KHANFIR [32] ne retrouve aucune différence du statut des récepteurs hormonaux entre les patientes dans les deux tranches d'âges étudiées (< 35 ans et ≥ 35 ans).

Dans notre série, le dosage des récepteurs hormonaux a été réalisé chez 111 patientes, parmi lesquelles 54 patientes avaient des récepteurs hormonaux positifs soit (48,6%), alors que 51,3% avaient des récepteurs négatifs.

Tableau XLVIII : La négativité des récepteurs hormonaux en fonction de l'âge

	Age	RECEPTEURS HORMONAUX Négatifs
GAJDOS [80]	≤35 ans	52%
	>35 ans	31%
HAAS [81]	≤40 ans	44%
	>40 ans	33%
COLLEONI [76].	< 35 ans	38,8%
	≥ 35 ans	21,6%
PAILLOCHER [72]	≤ 25 ans	38%
KHANFIR [32]	≤ 35 ans	36%
Notre série	≤ 40 ans	51,3%

4- L 'expression du gène HER2/neu (c-erb B2):

Le récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains-2 (HER2) (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) est une protéine. Le gène la codant est un proto-oncogène appelé HER2/neu .cette protéine appartient à la famille HER impliquée dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule. Elle est à l'origine de la prolifération cellulaire. Des chercheurs ont pu remarquer dans certains cas de cancer du sein que le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% des patientes.

Depuis quelques années, il est possible de détecter l'état de surexpression ou d'amplification de HER-2 en laboratoire par plusieurs méthodes. L'immunohistochimie (IHC) consiste à colorer la protéine surexprimée à la surface des cellules afin d'étudier le niveau

d'expression du récepteur HER2. Cette méthode conserve une information morphologique toutefois, elle est subjective et manque de standardisation. La seconde est une méthode d'hybridation in situ par fluorescence (FISH) ou par sonde chromogène (CISH) qui détecte une amplification génétique. Cette méthode est plus reproductible, en revanche elle présente une complexité technique et peu d'information morphologique.

La connaissance du statut HER2 est indispensable pour la sélection des malades en vue d'un traitement ciblé et l'amplification et la surexpression de HER2/neu serait un facteur de mauvais pronostic [82].

L'étude de l'HER a été réalisée chez 11 patientes de notre série, car cet examen n'était pas pratiqué en routine entre 2003 et 2007. Actuellement la recherche de l'HER2 est systématique dans tous les cas de cancer du sein. Deux patientes seulement avaient une surexpression de cet oncogène.

Tableaux XLIX : Recommandations pour la détermination du statut C-erb-B2 [82]

Score I	Marquage (Immunohistochimie)	Interprétation	Indication thérapeutique
0	Absence de marquage ou marquage membranaire <10%	Négatif	Pas de traitement
1+	Marquage membranaire faible et partiel de plus de 10% des cellules	Négatif	Pas de traitement
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de plus de 10% des cellules	cas douteux	En fonction du statut du gène Her2 déterminé par FISH
3+	Marquage membranaire fort et complet de plus de 10% des cellules	Positif	Traitement

IV. BILAN D'EXTENSION :

1- Examen clinique :

L'examen clinique est capital pour l'évaluation de l'extension locorégionale et générale.

L'examen locorégional recherchera :

- Une fixation de la tumeur au plan profond (pectoral) par la manœuvre de TILLAUX
- Une fixation au plan superficiel (cutané)
- Une lésion du sein controlatéral.
- Des ADPs axillaires et leurs caractères.
- La présence des signes inflammatoires.

2- imagerie

L'objectif de ce bilan est la recherche de métastases susceptibles de modifier l'attitude thérapeutique. La plupart des recommandations proposent actuellement un bilan d'extension comportant une écho-mammographie, une radiographie thoracique, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse (pour les tumeurs de plus de 3 cm ou avec un N+)[83].

- Les métastases hépatiques sont diagnostiquées par l'échographie, la scanographie et les prélèvements guidés intervenant lors de la découverte de lésion isolée en raison des faux positifs nombreux de l'échographie [83].
 - Les métastases pleuro-pulmonaires sont diagnostiquées par la radiographie du thorax. La tomodensitométrie thoracique est plus sensible pour les lésions de petite taille [83].
 - Les métastases osseuses sont détectées par la scintigraphie osseuse qui est la méthode d'imagerie la plus sensible complétée éventuellement par des radiographies standards. L'IRM et la biopsie osseuse n'interviennent qu'en deuxième intention, la première pour préciser l'extension d'une lésion osseuse et ses complications éventuelles (compression médullaire), la seconde pour le diagnostic d'une lésion isolée [83].
-

Dans notre série, le bilan d'extension systématique était fait surtout de mammographie bilatérale, radiographie thoracique et une échographie hépatique. Malgré la grande fréquence des métastases osseuses en cas de cancer du sein, la scintigraphie osseuse ne constituait pas un examen de routine car elle n'a été demandée que chez 28,5% des cas. Cela pourrait être dû à la non disponibilité de cet examen à Marrakech et le bas de niveaux socio-économique de nos patientes.

3- Marqueurs tumoraux :

Sur le plan biologique, il est préférable de doser le marqueur tumoral CA 15-3 qui peut renseigner sur la présence d'éventuelles métastases infracliniques. Il permet aussi de suivre l'évolution du cancer du sein lorsqu'il est élevé initialement et effectué de façon répétée. Sa spécificité est de 91,2 % pour une sensibilité de 21,7 % seulement.

Le dosage du CA15-3 n'a été fait que chez 31 cas parmi nos malades, avec un taux de négativité de 83,8 %. Le faible taux de réalisation de ce dosage chez nos malades s'expliquerait encore une fois par le manque de moyens.

V- BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

Les protocoles de chimiothérapie sont réalisés en milieu hospitalier. Ils nécessitent la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique: un bilan biologique qui est fait d'un hémogramme, d'une fonction rénale et d'un bilan hépatique, en plus d'une appréciation de l'état général et nutritionnel. Ceci est nécessaire compte tenu des différentes toxicités pouvant résulter des chimiothérapies.

La pose d'un cathéter central (voie veineuse centrale) est effectuée au bloc opératoire avant tout traitement par chimiothérapie et permet l'injection de la chimiothérapie par voie veineuse de façon plus confortable pour le patient, car elle reste en place durant toute la durée de la chimiothérapie.

L'évaluation de la fonction cardiaque par une échocoeur est également nécessaire avant de démarrer une chimiothérapie à base des anthracyclines .

VI. La classification TNM :

La classification TNM de l'UICC a pour but de classer chaque cas, lors du diagnostic initial selon une terminologie simple, reproductible par les cliniciens, et permettant de mieux comparer les résultats des différentes équipes. Cette classification clinique peut être complétée et précisée par des critères provenant de la pièce opératoire. Il s'agit de la classification pTNM.

Selon cette classification TNM, on a comparé les résultats de notre étude aux résultats d'autres études s'intéressant aux femmes jeunes. Cette comparaison est représentée dans le tableau suivant.

Tableau L : Comparaison entre les résultats des études selon la classification TNM.

Classification TNM		Notre étude	INO[21]	Tunisie [32]	Algérie[53]
Taille tumorale	Tx	-----	-----	29%	10%
	T0	1,29%	-----	1,3%	2%
	Stades localisés T1-T2	39,6%	46,8%	34,7%	51%
	Stades avancés T3-T4	59,5%	53,1%	30,3%	37%
Adénopathies cliniques		44,8%	63,3%	48,5%	30%
Métastases		12,3%	9,3%	7%	0%

Chez la femme jeune, les cancers du sein se présentent généralement à un stade avancé d'où leur mauvais pronostic dans cette tranche d'âge [13].

VII- Traitement :

1- But du traitement :

Le but du traitement du cancer du sein est d'obtenir :

- Un contrôle locorégional pour éviter les récives au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
- Un contrôle de la maladie générale pour éviter les rechutes métastatiques.
- meilleurs résultats fonctionnels et esthétiques.
- Moins d'effets secondaires des traitements proposés pour permettre une meilleure qualité de vie.

2- Les moyens thérapeutiques :

2-1 Traitement locorégional :

a- Chirurgie :

a-1 Chirurgie conservatrice :

Le traitement conservateur, consiste à emporter la tumeur en totalité avec des berges macroscopiquement saines. Il est appelé selon les auteurs et l'importance des berges: tumorectomie, tumorectomie élargie, quadrantectomie ou mastectomie partielle. Grâce à la radiothérapie locorégionale qui réduit le risque de récive, le traitement conservateur est devenu le traitement de référence du cancer du sein précoce. Ce traitement conservateur, justifié sur le plan carcinologique, doit répondre à un impératif esthétique. Il se doit de préserver ou restaurer la morphologie du sein [84] et permettre aussi un contrôle local satisfaisant.

Les indications des traitements chirurgicaux chez la femme jeune ne diffèrent pas de celles chez la femme plus âgée, Le traitement conservateur est réservé pour les tumeurs infiltrantes de moins de 3 cm de diamètre avec un rapport volume de la tumeur/volume du sein permettant une exérèse suffisante et un résultat esthétique satisfaisant, sans signes évolutifs,

situées à distance du mamelon et de l'aréole, pour lesquelles l'exérèse passe en zone saine et qui s'accompagnent pas de composante in situ importante [11,85,86].

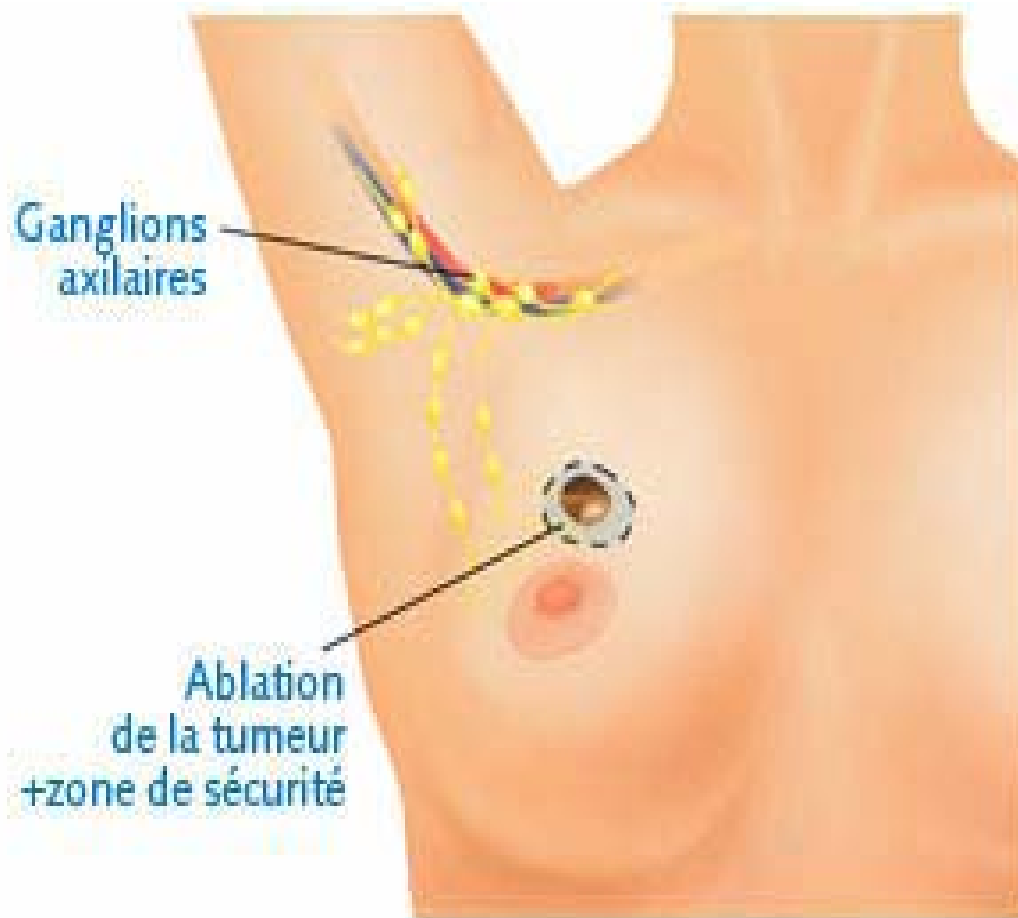


Figure 27 : Illustration d'une tumorectomie.
www.zoomcancer.com.

a-2 chirurgie radicale :

Classiquement nommée mastectomie radicale modifiée ou « Intervention de Patey », elle correspond en fait à la description de Madden, avec la conservation des muscles pectoraux. Elle représente la méthode chirurgicale la plus couramment utilisée et comporte l'ablation de la totalité de la glande, y compris, l'étui cutané et la plaque aréolomamelonnaire avec un curage ganglionnaire [87]. L'intervention de HALSTEDT qui y associe une exérèse des pectoraux n'est plus utilisée.

La mastectomie est encore plus difficile à faire accepter par les jeunes patientes du fait d'un préjudice esthétique plus prononcé à cet âge. Elle est pratiquée chaque fois que le traitement conservateur est contre indiqué en raison d'une taille tumorale importante, d'une multifocalité ou en cas de récurrence après traitement conservateur [89].

Dans notre série le traitement chirurgical radical type « Patey » a été réalisé chez 64,2 % des cas, reflétant la taille tumorale importante chez nos patientes au moment du diagnostic.

a-3 le curage ganglionnaire :

➤ Evidement axillaire :

La connaissance du statut histologique axillaire est d'intérêt pronostique primordial et il permet de mieux orienter l'indication non seulement des traitements adjuvants systémiques , mais aussi de l'irradiation sus claviculaire et de la chaîne mammaire interne. Le curage ganglionnaire axillaire est systématiquement associé à l'exérèse de la tumeur mammaire pour tous les carcinomes infiltrants opérables [88] .il doit comporter l'ablation du tissu cellulograsseux axillaire et comporter au moins 10 ganglions, ce qui correspond à la dissection des deux premiers niveaux de Berg [87]. Si un curage comporte moins de 5 ganglions, une reprise du curage est indiquée [90].

De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que l'envahissement ganglionnaire est plus fréquemment observé chez la femme jeune ,selon GAJDOS [38] ,37% des femmes jeunes (≤ 40ans) présentent un envahissement ganglionnaire versus 25% chez les patientes âgées ,il a trouvé que le pourcentage de cet envahissement augmente parallèlement avec le jeune âge et aussi le volume tumoral.

CHAN [26], KROMAN [91], BERTHEAU [77] et ESCOUTE [28] confirment tous que les femmes jeunes ont un risque plus élevé d'avoir des métastases ganglionnaires. Paradoxalement. COLLEONI [76], de même que KHOTARI [29] ont trouvé que la fréquence de l'envahissement ganglionnaire était similaire dans les deux groupes (30%).

Dans notre série, plus de la moitié des malades dont la tumeur était opérable avaient un envahissement ganglionnaire axillaire (68,5%).

Tableau LI : Taux d'envahissement ganglionnaire histologique selon l'âge

Auteurs	Age	Envahissement ganglionnaire histologique
BONNIER[9]	≤ 35 ans	52,4 %
GUILLETT[79]	≤ 40 ans	19%(> 4N+)
	>40 ans	27% (>4 N+)
BERTHEAU[77]	< 40 ans	65%
CHAN [26]	≤ 35 ans	51 %
KROMAN[91]	< 35 ans	51%
	≥35 ans	46%
JMOR [16]	<35 ans	49%
COLLEONI[76]	<35 ans	30%
	≥ 35 ans	30%
Notre série	≤ 40 ans	68,5%

Le curage ganglionnaire complet est malheureusement associé à des effets secondaires non négligeables comme le lymphoedème , l'insensibilisation partielle du bras et une rédeur de l'épaule[92]. Pour pallier à ce problème, une nouvelle technique chirurgicale est apparue, c'est la technique du ganglion sentinelle.

➤ Prélèvement du ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle (GS) dans les cancers du sein a été décrite initialement en 1993 par Krag et Weaver. Elle constitue une alternative au curage axillaire standard dans le but de réduire sa morbidité. Cette technique consiste à injecter un traceur lymphophile (isotope et/ou colorant) au contact de la tumeur (on s'accorde à recommander la mise en oeuvre d'une technique combinée, isotopique et colorimétrique). La diffusion du traceur dans les lymphatiques du sein permet l'identification du ganglion dit « sentinelle » qui est le premier ganglion drainant la tumeur mammaire et donc le premier potentiellement métastatique. S'il est négatif on ne pratique pas de curage alors que l'envahissement ganglionnaire, fait poser l'indication d'un curage ganglionnaire complémentaire.

Cette technique est proposée, après information éclairée de la patiente, en cas de cancer infiltrant unifocal histologiquement prouvé, sans embols néoplasiques, sans adénopathie axillaire palpable : T0 et T1 N0. elle reste contre indiquée en cas d'antécédents de chirurgie de réduction mammaire ; antécédents de chirurgie axillaire ou en cas de traitement pré-opératoire du cancer (chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie) [93].

Le risque de faux-négatifs constitue le principal obstacle à la diffusion de cette technique. Les études multicentriques trouvent toutes un taux de faux-négatifs proche de 10 % [93].

Cette technique n'a été utilisée chez aucune de nos patientes.

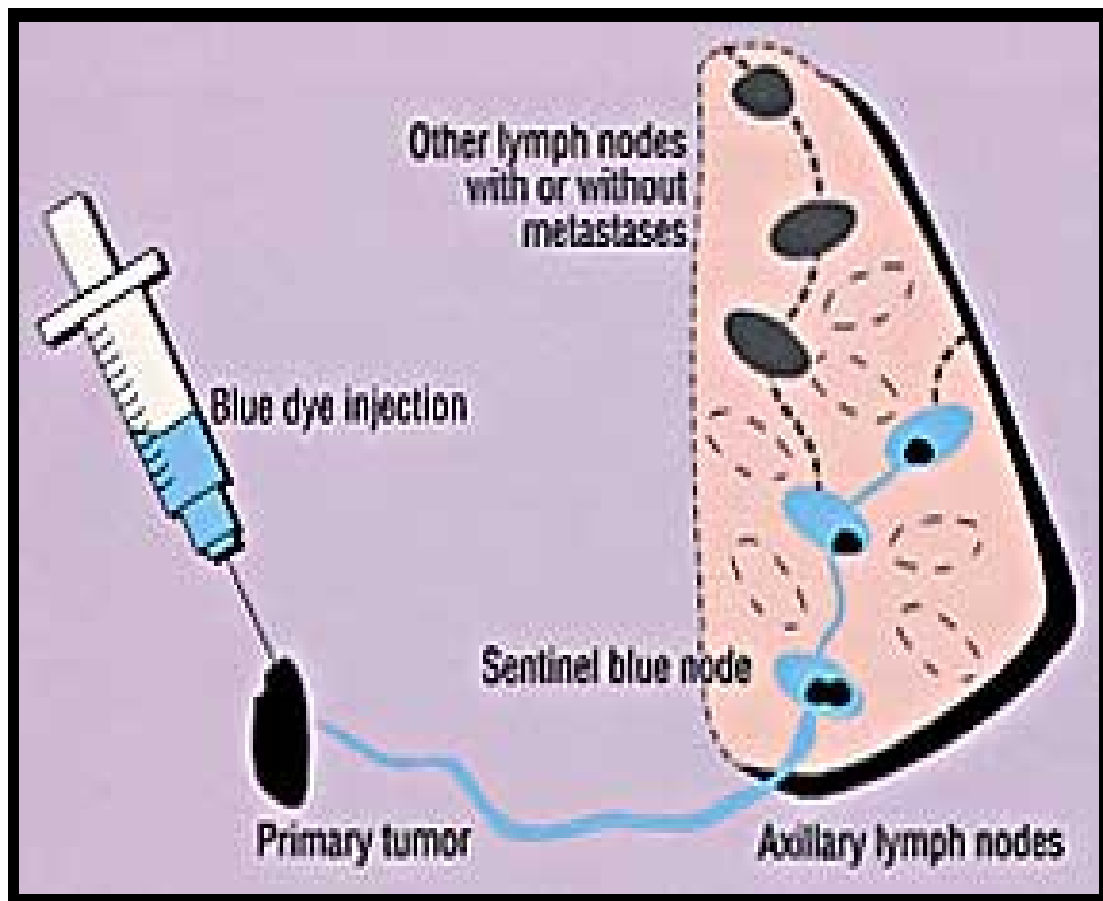


Figure 28 : Principe de la technique du ganglion sentinelle.

a-4 Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire :

La chirurgie plastique réparatrice fait partie intégrante du traitement du cancer du sein car les séquelles esthétiques sont devenues une préoccupation du thérapeute.

Dans le cadre du traitement conservateur, la chirurgie plastique apparaît bien codifiée pour traiter les séquelles laissées par la tumorectomie et la radiothérapie. Ces techniques autorisent aussi de réaliser de très larges exérèses glandulaires. Ceci a permis d'étendre les indications du traitement conservateur du sein aux tumeurs rétroaréolaires et à certaines tumeurs supérieures à 3 cm, sans compromettre le résultat esthétique et surtout sans augmenter le taux de récurrence locale [94,95].

Quant aux amputations du sein, il est à présent licite de proposer une reconstruction mammaire. Ceci ne modifie pas la surveillance carcinologique de la patiente, ne favorise pas le risque de récurrences locales ou métastatiques et permet aux femmes mammectomisées de retrouver leur intégrité corporelle et de diminuer l'impact psychologique d'une telle mutilation, d'autant plus qu'il s'agit d'une femme jeune.

Il existe à ce jour **6 techniques** opératoires validées de reconstruction du sein:

- prothèse mammaire seule d'emblée
- prothèse mammaire après expansion cutanée
- lambeau de muscle grand dorsal avec prothèse
- lambeau de muscle grand dorsal sans prothèse dit "autologue"
- lambeau de muscle grand droit de l'abdomen (TRAM)
- lambeau cutanéograissex de l'abdomen microanastomosé (DIEP).

La reconstruction du sein peut être réalisée selon au mieux 6 à 12 mois après la fin des traitements complémentaires (radio ou chimiothérapie). On parle alors de reconstruction mammaire secondaire (RMS). La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est réalisée en même temps que la mammectomie pour une femme qui ne devrait pas subir de radiothérapie postopératoire [96].

a-5 Complications :

- **Peropératoires :**
 - Blessure veineuse gênante surtout au niveau de la veine axillaire.
 - Blessure nerveuse : nerf grand dentelé, du grand dorsal.
- **Postopératoires immédiates :**
 - Lymphorrhée : elle est habituelle, et ne constitue une complication que quand elle se prolonge. Aucune mesure préventive n'est certaine. Elle peut imposer des ponctions après ablation des drains.
 - Infections pariétales ou de lymphorrhée.
 - Douleur, parfois sous-tendue par des angoisses liées au diagnostic et aux traitements futurs éventuels.
- **Postopératoires tardives :**

Se sont les complications les plus gênantes :

- Lymphoedème : que l'on cherche à prévenir par des conseils d'utilisation du membre supérieur, et à traiter rapidement dès qu'il survient. Les techniques modernes, plus conservatrices, tendent à en diminuer la fréquence (10%). Il est plus fréquent en cas d'association radio-chirurgicale sur le creux axillaire.
- Lymphangite déclenchée par une blessure du membre supérieur, elle doit être traitée sans retard.
- Raideur de l'épaule à éviter grâce à une bonne kinésithérapie.

b- Radiothérapie :

La radiothérapie a les mêmes indications et les mêmes bénéfices chez les femmes jeunes que celles plus âgées. L'impact de l'irradiation locorégionale a été aussi bien démontré en termes de taux de contrôle local (diminution du risque de rechute de 70 %) qu'en termes de taux de survie globale, avec un bénéfice d'environ 10 % à dix ans [97,98]. Dans sa pratique, il n'existe également pas de particularités concernant l'âge des patientes. Il a été également rapporté une toxicité aiguë à la radiothérapie moins importante que chez la femme âgée.

b-1 radiothérapie externe :

La radiothérapie externe a connu un essor considérable grâce aux progrès technologiques et informatiques permettant un ciblage plus précis des volumes cibles et une épargne des organes de voisinage. Ces techniques non encore réalisées en routine chez toutes les patientes, pourraient être d'un apport considérable pour réduire le risque de séquelles à long terme du traitement radiothérapeutique conventionnel des cancers du sein [99]. Les indications de la radiothérapie sont définies selon qu'il y a eu un traitement chirurgical conservateur ou non [100].



Figure 29 : schéma illustrant la radiothérapie externe du sein par accélérateur



Figure 30 : malade en position de traitement sur plan incliné

➤ Après chirurgie conservatrice :

Une dose de 50 Gy en 25 fractions doit être délivrée à l'ensemble de la glande mammaire. (2 Gy par séance, 5 séances par semaine) Par photons de 4 à 6 MV ou cobalt puis d'un complément dans le lit tumoral : 10 à 16 Gy équivalent par photons ou électrons. Ce Boost a montré son intérêt quelque soit l'âge [101].

➤ Après mastectomie :

Elle délivre une dose de 45 à 50 Gy sur la paroi thoracique. 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine avec des Photons de 4 à 6 MV ou cobalt ou électrons.

L'Irradiation de la paroi thoracique est indiquée s'il existe au moins un des facteurs de risque suivants :

- $T \geq 5$ cm quelque soit le quadrant,
 - SBR III.
 - Embols vasculaires ou lymphatiques péri-tumoraux «étendues ».
 - Infiltration du pectoral, du mamelon, de la peau.
 - Âge < 35 ans.
- Sur les aires ganglionnaires :
- **Chaîne mammaire interne (CMI) :**
 - 46 Gray
 - 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
 - Mixage systématique photons (4 à 6 MV ou cobalt) et électrons.

L'irradiation de la chaîne mammaire interne est indiquée en cas d'envahissement des ganglions axillaires et pour les tumeurs centrales et internes.

- **Irradiation sus-claviculaire :**
 - 46 Gray
 - 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
 - photons de 4 à 6 MeV ou cobalt.
 - Champ plus ou moins large selon qu'on inclut ou pas le 3ème étage de Berg.
 - Irradiation systématique en cas d'envahissement axillaire.
 - **Irradiation axillaire :**
 - 46 Gy
 - 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
 - Photons basse énergie sur champ sus-claviculaire élargi
 - Indications rares à discuter en RCP en cas d'absence de curage, de curage insuffisant ou d'envahissement massif de l'aisselle.
-

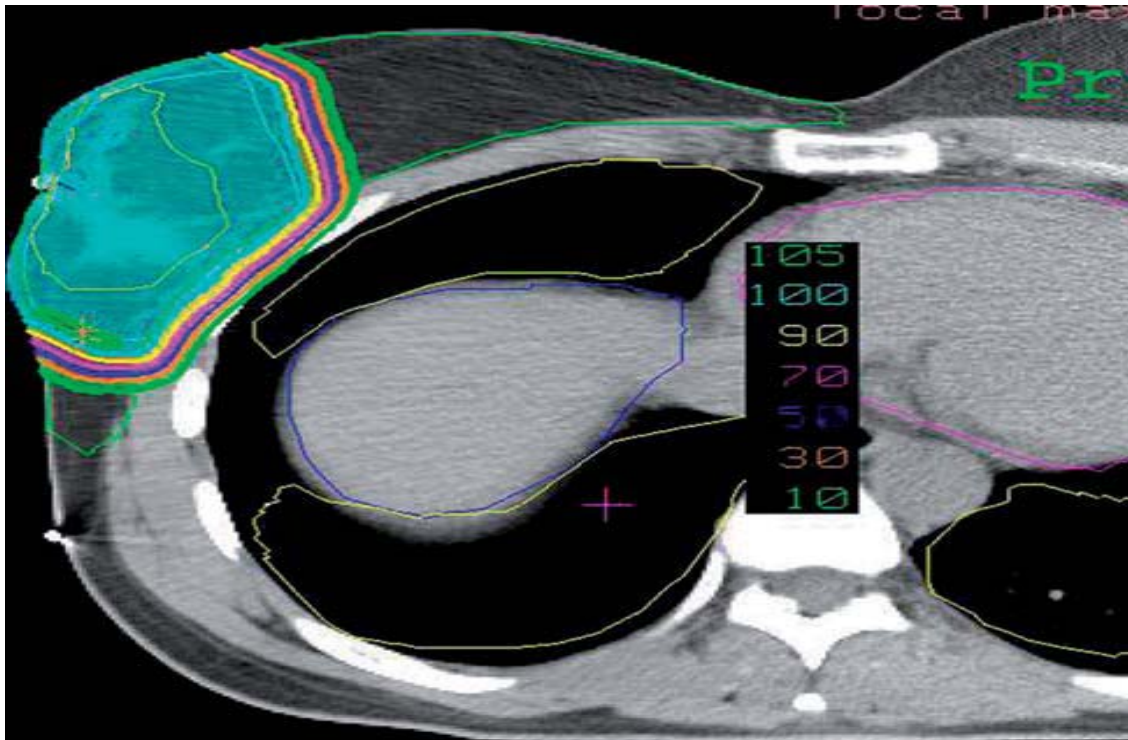


Figure 31 : Isodoses obtenues par radiothérapie conformationnelle 3 D focalisée.

Photo : A. Taghian.

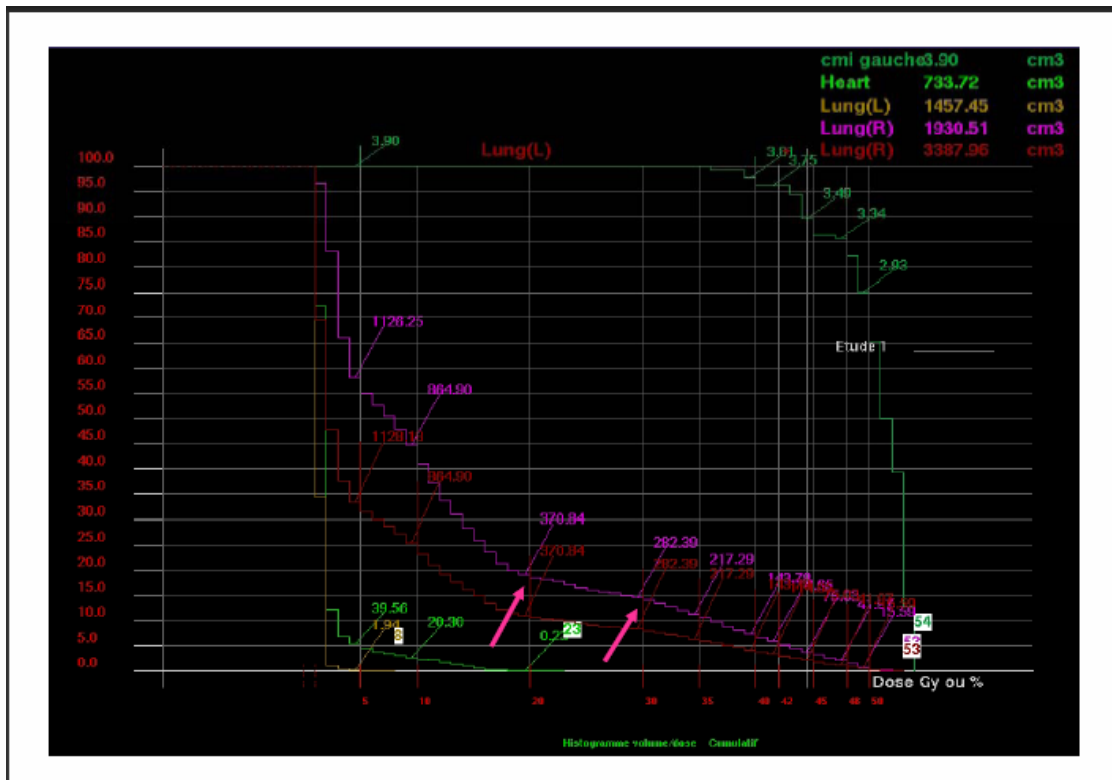


Figure 32 : Histogramme dose/volume

En situation métastatique, la radiothérapie externe peut être utilisée à titre palliatif dans le traitement des métastases en particulier osseuses et cérébrales.

Pour la castration radique : des doses faibles de l'ordre de 12 à 15 Gy en 3 à 4 séances sur les ovaires sont suffisantes [100].

b-2 curiethérapie :

Certaines équipes utilisent la curiethérapie pour le surdosage du lit tumoral. C'est une curiethérapie interstitielle qui constitue une alternative au Boost par radiothérapie externe et peut se faire selon deux modalités : bas débit de dose ou haut débit de dose. Elle consiste à implanter, sous anesthésie générale, des fils d'iridium dans le lit tumoral. L'implantation peut se faire en per-opératoire ou après l'irradiation du sein. L'agressivité de cette technique est le principal facteur limitant: anesthésie générale, implantation traumatisante des sources. La tolérance dépend aussi de la dose, du volume et de la technique d'implantation [100].

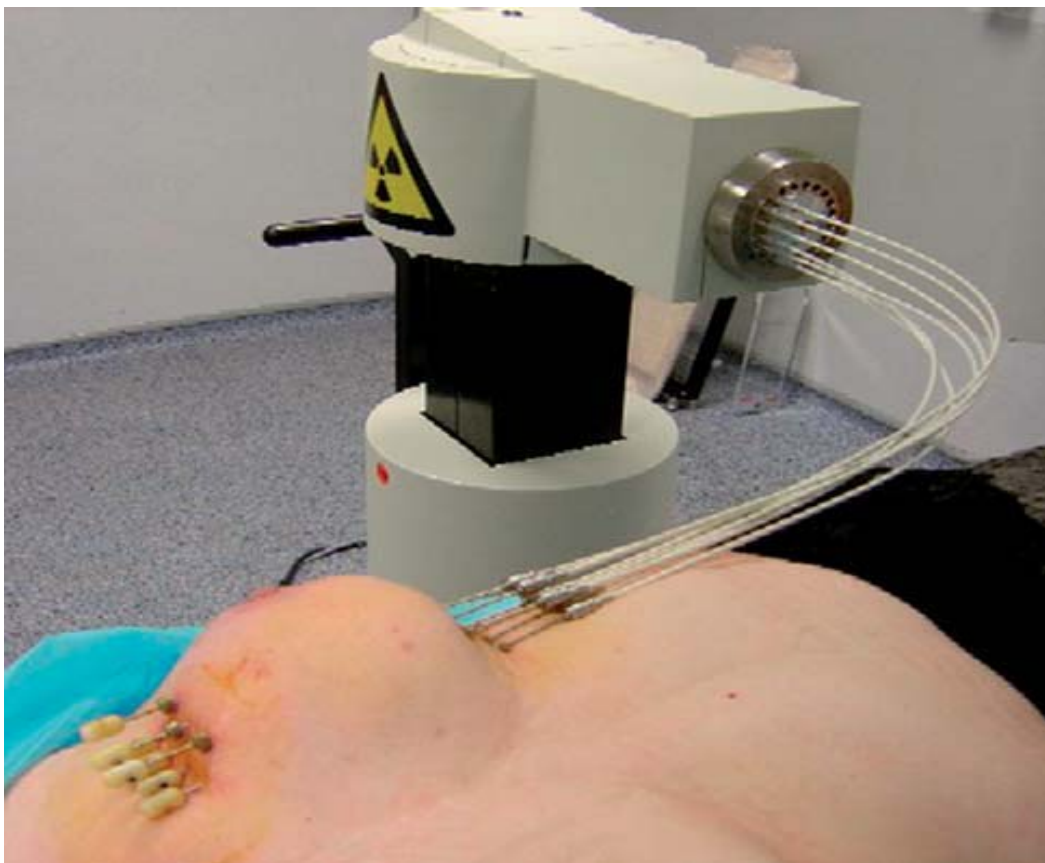


Figure 33 : Irradiation partielle du sein par curiethérapie interstitielle

Bull Cancer vol. 94, n° 4, avril 2007

Dans notre série, 98 patientes (63,6% des cas), ont bénéficié d'une radiothérapie externe dont 32,6% selon le schéma classique (50 Gy en 25 fractions) alors que 67,4% ont bénéficié d'une radiothérapie hypo-fractionnée (15 séances, 12 séances et 6 séances).

Le surdosage sur le lit tumoral en cas de traitement conservateur a été réalisé par curiethérapie chez 5 patientes.

b-3 Complications :

Les complications proprement dites de l'irradiation mammaire sont exceptionnelles avec le fractionnement classique utilisé, qui ne dépasse pas 2 Gy par séance, 5 séances par semaines.

Parmi les complications constatées nous citons :

- Radiodermites :

On distingue les radiodermites et les radiomucites aiguës et les radiodermites chroniques. Les radiodermites aiguës correspondent à des lésions précoces pendant ou après (quelques jours ou quelques semaines) une irradiation, elles sont classées en 4 grades :

- * Grade 0

Pas de modification cutanée

- * Grade 1

Erythème folliculaire ou modéré, dépilation, desquamation sèche ou diminution de la sudation.

- * Grade 2

Erythème brillant, rouge vif, ou desquamation suintante non confluyente au niveau des plis cutanés ou des sillons, ou œdème modéré

- * Grade 3

Desquamation suintante (ailleurs qu'au niveau des plis cutanés), ou œdème prenant le godet, ou saignement induit par petit traumatisme ou abrasion

- * Grade 4

Ulcération, hémorragie, nécrose

Les grades 3 et 4 sont exceptionnels et l'interruption du traitement est impérative pour accélérer leur cicatrisation [100].

- La périarthrite de l'épaule :

Exceptionnelle si elle cache l'articulation scapulo-humérale [100].

- La fibrose cutanée :

Accumulation anormale de matrice extracellulaire en territoire irradié elle est Rare et liée principalement aux surdosages et aux recoupes de champs [100].

- Les télangiectasies :

Sont la conséquence d'un surdosage au niveau de l'épiderme et du derme, le terrain peut également favoriser leur survenue (fragilité capillaire, formation de néovaisseaux) [100].

- Plexite radique :

Affection caractérisée par une inflammation aspécifique des nerfs du plexus brachial, elle est extrêmement rare, il faut pour cela ne pas dépasser 50 Gy dans le creux sus-claviculaire avec un étalement classique [100].

2-2 Traitement systémique :

a- chimiothérapie :

Le cancer du sein fut très vite reconnu comme une des localisations néoplasiques sensibles aux produits cytotoxiques. D'abord utilisée dans les formes localement avancées et métastatiques, la chimiothérapie a vu par la suite ses indications s'élargir au traitement adjuvant et néoadjuvant en améliorant le pronostic dans ces indications.

a-1 Buts :

Parmi les buts de la chimiothérapie on note :

- Améliorer la survie en agissant sur la maladie micrométastatique.
 - Réduire la masse tumorale pour permettre un traitement conservateur.
 - Réduire la masse tumorale et l'inflammation pour permettre une chirurgie carcinologique.
-

- Améliorer la qualité de vie dans les cas métastatiques, en contrôlant les symptômes gênants.

Les produits les plus fréquemment utilisés sont les anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine), le cyclophosphamide, le 5 fluoro-uracile et, plus récemment, la vinorelbine, la Gemcitabine et les Taxanes. L'adjonction de taxanes améliore les résultats et les schémas recommandés comportent 6 à 8 cycles de chimiothérapie avec anthracyclines et taxanes, en séquentiel ou en concomitant [102].

Tableau LII : Principaux antimétabolites utilisés dans le traitement du cancer du sein. [103]

Famille	Groupe	Agents
Alkylants		Cyclophosphamide
Anti-métabolites		5-fluoro-uracile Méthotrexate Gemcitabine
Anthracyclines		Doxorubicine Epirubicine
Poisons de fuseau.	Vinca alcaloïdes Taxanes	Vinorelbine Docetaxel Paclitaxel

a-2 indications

La chimiothérapie est indiquée si le risque de rechute à 10 ans est supérieur ou égal à 10%. Les Facteurs pronostiques décisionnels sont les suivants [102] :

- nombre de ganglions axillaires envahis
 - grade histologique (grade 3)
 - taille tumorale (>2 cm)
 - statut des récepteurs hormonaux
 - âge de la patiente (< 35 ans)
 - embolies vasculaires
 - sur-expression des récepteurs Her 2
-

La chimiothérapie adjuvante a un bénéfice certain chez les femmes non ménopausées, quel que soit le statut ganglionnaire (diminution du risque de décès). KROMAN et al [91], ont trouvé une augmentation significative du risque de décès par cancer chez des femmes de moins de 35 ans atteintes de cancer de pronostic favorable qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante. Dans l'étude du MD Anderson Cancer Center, les femmes de moins de 30 ans, atteintes d'un cancer du sein de forme précoce (pronostic favorable), et qui n'ont pas eu de chimiothérapie adjuvante, avaient un taux de survie sans récurrence nettement inférieur [104]. D'après le consensus de Saint-Gallen, en raison de l'âge seul, les cancers qui surviennent chez les femmes jeunes sont classés dans un groupe de haut risque et nécessitent un traitement adjuvant par chimiothérapie [105].

a-3 protocoles thérapeutiques :

➤ Situation adjuvante et néoadjuvante :

L'usage d'une anthracycline dans la chimiothérapie est la règle sauf contre-indication cardiaque. Actuellement, l'usage des Taxanes est recommandé pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire, mais leur bénéfice est probablement moindre face à une tumeur surexprimant fortement les récepteurs hormonaux. L'utilisation du schéma séquentiel d'association (Taxane et anthracycline) est privilégiée sur le schéma concomitant (protocole TAC) en raison de la toxicité de ce dernier [102, 103,106].

Tableaux LIII : Protocoles de chimiothérapie en adjuvant [102]

N-	Un schéma base d'anthracycline : 6 FEC 100 ou 4 AC 60 Option : Traitement avec taxane après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP) [123]
N+ RH+	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL [124] - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL 175 - 6 TAC (GCSF en prophylaxie) - 6 FEC 100
N+ RH-	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL 175 - 6 TAC (GCSF en prophylaxie)
Patiente N+ ou N- Surexprimant Her 2	-3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL et HERCEPTIN _R

➤ Chimiothérapie de la maladie métastatique :

Elle fait appel à plusieurs protocoles différents dont le choix repose sur: les antécédents éventuels de chimiothérapie, les éventuelles contre-indications liées à l'âge et au terrain, les sites métastatiques concernés et l'évolutivité de la maladie. Les polychimiothérapies sont surtout utilisées pour les premières lignes thérapeutiques, les monothérapies chez les patientes ayant un antécédent thérapeutique lourd.

Les protocoles les plus utilisés sont : l'association FAC (5 fluorouracile, Adriamycine et cyclophosphamide), l'association FEC (5FU, Epirubicine, Cyclophosphamide), l'association CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5 FU), adriamycine/Docetaxel ,Capécitabine/Docetaxel ou Vinorelbine /capécitabine [103].

Dans notre série, la chimiothérapie a été :

- Néoadjuvante chez 18 malades.
- Adjuvante chez 85 patientes.
- palliative chez 16 patientes.

a-4 Complications de la chimiothérapie :

➤ **Toxicité immédiate :**

- Myélotoxicité :

Destruction des cellules souches hématopoïétiques à l'origine d'une aplasie médullaire, C'est une toxicité précoce (nadir 8e - 12e jour) et toujours réversible en 3 semaines (mais le risque augmente avec le nombre de cures).

- Troubles cutanés :

- alopecie : quasi obligatoire avec les protocoles adjuvants du cancer du sein (le casque réfrigérant peut freiner la chute) quasiment toujours réversible, peu d'alopecie persistante à distance.

- peau et phanère :

- sécheresse cutanée

- photosensibilisation du 5 FU

- syndrome mains-pieds et toxicité unguéale des taxanes

- atteinte des muqueuses :

- * mucite digestive, génitale, ORL, respiratoire (taxotère) réversible.

- Troubles digestifs :

- nausées, vomissements (pendant la chimiothérapie, toujours réversibles)

- troubles du transit : diarrhée par toxicité directe ou par mucite digestive, réversible

- perturbations du bilan hépato-cellulaire

➤ **Toxicité tardive :**

- La toxicité cardiaque des anthracyclines :

Elle est connue depuis le début de leur utilisation avec un risque d'insuffisance cardiaque, lié à leurs dose cumulative .ce risque augmente avec l'association à l' herceptin à la radiothérapie mammaire interne ou aux anti aromatasés , Cependant, le risque de complications reste faible comparé au bénéfice apporté par le traitement [103].

- Toxicité gynécologique : aménorrhée +/-réversible :

Elle est en Fonction de l'âge au moment de la chimiothérapie et Peut précipiter la ménopause avec ses conséquences éventuelles comme elle Peut persister plusieurs mois après la fin de la chimiothérapie mais pas toujours [103]:

- possibilité d'ovulations et nécessité de prévenir les patientes (moyens contraceptifs)
- Possibilité de grossesse à distance d'une chimiothérapie chez les femmes jeunes

- L'induction de myélodysplasie ou de leucémie aigue :

Certains auteurs suggèrent que ce risque est augmenté par l'utilisation d'alkylants (1,3 à 3 fois). Le rôle de l'irradiation a également été évoqué dans l'augmentation du risque de leucémie chimio-induite [103].

b- Hormonothérapie :

Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormonodépendante .

b-1 Buts :

Les objectifs sont aux nombres de trois [107] :

- Agir sur la maladie micrométastatique pour améliorer la survie sans métastase et la survie globale.
- Améliorer le contrôle locorégionale en facilitant la réalisation de la chirurgie et/ou de la radiothérapie.
- Prévention d'un cancer de novo sur le sein controlatéral.

b-2 Moyens :

L'hormonothérapie peut être suppressive par chirurgie ou radiothérapie, comme elle peut être additive utilisant des médicaments à action hormonale.

- hormonothérapie suppressive :

Elle supprime de l'organisme les hormones qui peuvent faciliter la croissance tumorale, c'est-à-dire les oestrogènes par castration chirurgicale ou par irradiation

ovarienne ou par antagonistes LH–RH. Ces derniers offrent la possibilité d'une meilleure approche psychologique grâce au caractère réversible à l'arrêt du traitement.

➤ Hormonothérapie additive :

Elle repose surtout sur les anti-oestrogènes (Tamoxifène) qui agissent par compétition en s'opposant à la fixation des estrogènes naturels sur leurs récepteurs, c'est donc un agent agoniste–antagoniste du récepteur aux estrogènes et possède de ce fait une part d'effet estrogénique, clomifène–like avec hyperoestrogénie induite, entraînant de multiples effets secondaires endométriaux et ovariens [108]. Les antiaromatases, inhibent la conversion périphérique des androgènes en estrogènes qui constitue la plus importante source de production des estrogènes chez la femme après la ménopause[108]. Ils appartiennent à deux grandes classes :

- les inhibiteurs stéroïdiens, entraînent une inhibition irréversible (inhibiteurs suicides). Une molécule est disponible, l'exemestane.
- les inhibiteurs non stéroïdiens, entraînent une inhibition réversible. Les molécules disponibles sont le létrozole et l'anastrozole.

b-3 Modalités :

L'hormonothérapie adjuvante n'est indiquée qu'en cas de récepteurs hormonaux positifs (RH+ : pour récepteurs d'estrogènes, RE+ et/ou récepteurs à la Progestérone, RP+). L'intérêt d'une hormonothérapie adjuvante lorsque la tumeur est hormonosensible a été démontré chez la femme jeune par Aebi et al [109]. Suite aux essais regroupés dans la méta-analyse d'Oxford [110] plusieurs groupes ont recommandé l'usage d'un anti-aromatase au cours du traitement des femmes ménopausées, et le tamoxifène comme un traitement standard chez les patientes en activité génitale, alors que l'association d'une castration au tamoxifène reste encore une question débattue. Pour certains, elle n'apporte rien par rapport à la chimiothérapie seule ; et pour d'autres, une chimiothérapie associée à une hormonothérapie par castration et tamoxifène est probablement la meilleure séquence thérapeutique [111].

Dans notre série 53 malades soit 34,4% ont bénéficié d'une hormonothérapie adjuvante dont la majorité par tamoxifène seule pendant 5 ans, alors que la castration par radiothérapie en association avec le tamoxifène n'a été réalisée que chez 4 patientes et aucune malade n'a bénéficié d'une castration médicale par les agonistes de LH-RH.

b-4 Complications :

Les deux types d'hormonothérapie (anti-estrogène et antiaromatases) peuvent induire des signes tels que les bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, prise de quelques kilos, anomalies des cycles [103].

- Effets secondaires liés au tamoxifène :
 - risque thrombo-embolique
 - risque d'hyperplasie voire de cancer de l'endomètre
 - troubles ophtalmologiques rares (surdosage)
 - alopecie minime possible
 - pas de majoration de la décalcification osseuse

- Effets secondaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase :
 - déprivation oestrogénique renforcée
 - arthralgies
 - Risque de déminéralisation osseuse et ostéoporose
 - Troubles digestifs rares à type de nausées ou maux de ventre

c- Thérapies moléculaires ciblées :

c-1 TRASTUZUMAB :

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal murin humanisé, il s'agit du premier traitement anti-cancéreux visant une altération génétique spécifique et la destruction des seules cellules malignes. Cette anomalie dite « HER2 positive » est observée chez 15 à 30 % des femmes souffrant d'un cancer du sein [112].

Une évaluation cardiaque préalable à la mise en route du traitement est nécessaire avec une surveillance per-thérapeutique tous les 3 mois vue la toxicité cardiaque du trastuzumab [113].

- Le trastuzumab (Herceptine[®]) est administré :
 - En situation adjuvante : son efficacité chez les patientes atteintes de cancer surexprimant Her-2 a été démontrée avec des résultats hautement significatifs en faveur du bras trastuzumab, quel que soit l'âge [112]. Il est prescrit de façon hebdomadaire pendant un an, après la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie et peut être administré de façon concomitante à l'hormonothérapie [113].
 - En situation métastatique : Le trastuzumab peut être prescrit en monothérapie, chez les patientes déjà pré-traitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie qui doivent inclure au moins une anthracycline et une taxane comme il peut être prescrit en association avec une chimiothérapie ou hormonothérapie. L'association du trastuzumab aux anthracyclines est interdite vu sa toxicité cardiaque. Les essais de phase II et III avec des taux de réponse >50% ont associé trastuzumab au Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbine, Capécitabine, gemcitabine [113].

Deux de nos patientes seulement avaient une surexpression de l'HER2 confirmée, mais aucune d'elles n'a été traitée par le trastuzumab, par manque de moyens.

c-2 BEVACIZUMAB :

Le bévacizumab (Avastin[®]) est la molécule destinée à inhiber l'angiogénèse la plus largement étudiée et utilisée chez l'Homme. C'est un anticorps monoclonal qui consiste en 93 % de composant humain et 7 % de composant murin, il est le premier anti-angiogénique à prouver son efficacité dans le cancer du sein et il est bien toléré et peut être prescrit seul ou en

association avec la chimiothérapie et peut représenter une alternative chez les patientes qui ne peuvent bénéficier de l'herceptine (HER2 négatif) [114]. Il est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne, chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique quelque soit l'âge avec un HER2 négatif, en association au paclitaxel ou au docétaxel [114].

*c-3 LAPATINIB : Tykerb**

Le lapatinib est une molécule de synthèse, active par voie orale, qui inhibe les tyrosines kinases impliquées dans les voies de signalisation de HER2 et du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR = epidermal growth factor receptor). Une étude de base de phase III a démontré que Lapatinib en association avec la Capécitabine a presque doublé le délai avant la progression (8,4 mois vs 4,4 mois avec la capécitabine seule) chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 positif dont la maladie avait évolué malgré un traitement préalable comprenant l'anthracycline, un taxane et le trastuzumab. Les effets indésirables les plus fréquents pendant le traitement par Lapatinib et la capécitabine étaient la diarrhée, le syndrome main-pied, la nausée, l'éruption cutanée, les vomissements et la fatigue [115].

2-3 Prise en charge psychologique :

Les réactions psychologiques des femmes traitées pour un cancer du sein sont très diverses et le plus souvent de type réactionnel. L'angoisse et la dépression sont les deux éléments majeurs. L'adaptation psychologique à la maladie et aux traitements dépend de la personnalité de la patiente, de ses ressources psychologiques, de son soutien familial et social, du soutien apporté par l'équipe médicale et le médecin référent et enfin du stade de la maladie. Les réactions psychologiques à l'annonce du diagnostic et/ou du plan de traitement sont sous-tendues par une anxiété constante. On peut observer des réactions diverses telles que la passivité complète, la contestation, le déni, une crise d'angoisse généralisée, la négation de l'efficacité du traitement.

La prise en charge psychologique de la patiente et éventuellement de sa famille doit faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Il est au moins nécessaire que les praticiens et les soignants soient formés aux techniques d'entretien chez les patientes en situation difficile et

acceptent de dialoguer. Il est souvent utile de répéter les consultations initialement car les informations ne peuvent être assimilées que progressivement.

3- Stratégie thérapeutique :

Aucune étude ne s'est penchée de manière spécifique sur les indications de traitement systémique des femmes jeunes. L'attitude actuelle n'est donc pas spécifique et repose sur les conférences de consensus européennes ou nord-américaines [116]. Plusieurs questions restent non résolues [49].

3-1 Tumeurs non infiltrantes :

a- Carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Il correspond à une prolifération carcinomateuse se développant dans la lumière de l'arbre galactophorique de plus de 2 mm et sans micro invasion. La mastectomie a longtemps été le traitement de référence car permet un taux de guérison jusqu'à 100%. Actuellement, la mastectomie reste recommandée si [116] :

- La taille du CCIS ne permet pas une exérèse carcinologique satisfaisante en fonction du volume du sein.
- S'il existe plusieurs zones de CCIS dans un même sein (multicentrique).
- Si contre indication à la radiothérapie.
- Si la mastectomie est préférée par la patiente.

Si mastectomie, Toujours informer la patiente de la possibilité d'une reconstruction mammaire. Actuellement, le traitement conservateur paraît une alternative au traitement radical si :

- Choix de la patiente
 - Et exérèse estimée complète
 - Et possibilité d'y associer une radiothérapie
-

Si les critères de conservation sont tous présents l'attitude standard est de faire une radiothérapie adjuvante limitée au sein avec un complément sur le lit tumoral. Le curage peut sembler comme un sur-traitement, vu la rareté de l'envahissement ganglionnaire, qui est de l'ordre de 2% à 3%. La technique du ganglion sentinelle reste une Option [116] si :

- Mastectomie
- tumeur est > 3 cm + mauvais pronostic (haut grade avec nécrose)

b- Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Actuellement, la découverte d'un CLIS fait proposer une surveillance, en informant la patiente des risques, ainsi que l'existence d'une chimioprévention à base de tamoxifène possible avec ses incertitudes et ses risques propres. Une mastectomie bilatérale associée à une reconstruction immédiate, peut être proposée aux patientes anxieuses ou ne supportant plus le poids d'une surveillance, ou encore ayant des ATCD familiaux chargés. Dans ce dernier cas, l'aide d'un conseil génétique apparaît indispensable avant la prise de décision.

La radiothérapie postopératoire n'a aucune indication dans le cadre du CLIS même après traitement conservateur [116].

3-2 Tumeurs infiltrantes :

a- Traitement des carcinomes infiltrants T1 ,T2 , T3,N0 ,N1 ,M0:

Il s'agit des carcinomes infiltrants quel que soit le type histologique, sans envahissement peau/paroi ou inflammation. Deux questions qui se posent avant toute prise en charge :

- Doit-on commencer par une Chirurgie 1^{ère} ou non ?

Critères contre-indiquant une prise en charge chirurgicale 1^{ère} sont :

– Risque métastatique important : il faut faire un bilan d'extension et présenter le dossier à la réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP) avant prise en charge

- Chirurgie conservatrice initiale ou non ?
 - Les Critères de conservation sont :
 - choix de la patiente
 - bon résultat esthétique attendu : rapport taille tumorale / volume sein (taille tumorale compatible, en général ≤ 30 mm.)
 - forme unicentrique
 - absence de contre-indication à une radiothérapie

a-1. 1ère situation : conservation possible, pas de risque métastatique évident :

Le traitement standard est la tumorectomie avec curage axillaire. La radiothérapie complémentaire est alors toujours nécessaire. Celle-ci est effectuée après la fin d'une chimiothérapie adjuvante (6 cures) lorsque celle-ci est indiquée. Si les récepteurs hormonaux sont positifs, l'hormonothérapie peut être débutée, soit en même temps que la radiothérapie (risque de fibrose accru), soit après la fin de la radiothérapie.

a-2. 2ème situation : risque métastatique important :

Nécessité d'un bilan d'extension complet, ensuite trois options se discutent en RCP :

- Traitements systémiques néo-adjuvants
- Chirurgie première
- chimiothérapie palliative

a-3. 3ème situation: la conservation mammaire paraît impossible (rapport taille tumorale/volume sein).

Il existe deux options :

- Evaluation de l'extension à distance : si pas de maladie métastatique, mastectomie radicale.
 - Pour les tumeurs non pluri focales, chimiothérapie première avec évaluation clinique à chaque cure pour permettre la conservation du sein, puis :
 - Chimiothérapie et radiothérapie selon les facteurs pronostiques.
 - Herceptine® si HER2 amplifié ou surexprimé
-

- Hormonothérapie adjuvante pendant 5 ans si récepteurs positifs : Tamoxifène comme chef de file chez la femme jeune non ménopausée [117].

a-4 Indications des traitements systémiques adjuvants :

Définies par le consensus de saint Gallen 2005 [118], qui répartit les femmes atteintes de cancer du sein en trois groupes, ces trois groupes pronostiques sont résumés dans le tableau suivant :

- groupe de bas risque
- groupe de risque intermédiaire
- groupe de haut risque

Tableau LIV : Répartitions en groupes pronostiques selon saint Gallen 2005[118].

Bas risque	pN- ,en plus des facteurs suivants : pT ≤2 cm et Grade 1 et Composante intra canalaire non extensive et RE+ et/ou RP+ et HER2- et Age ≥ 35 years
Risque intermédiaire	pN- et ≥ 1 des facteurs suivants : pT >2 cm ou Grade 2-3 ou Composante intra canalaire extensive ou RE- et RP- ou HER2+ ou Age < 35 years pN+ (1-3 N+) et RE+ et/ou RP+ et HER2-
Haut risque	pN+ (1-3 N+) et RE- et RP- ou HER2+ pN+ (≥ 4 N+)

- groupe de bas risque : hormonothérapie si RH+
- groupe de risque intermédiaire et de haut risque : Chimio +/- hormono selon

b- Traitement des carcinomes infiltrants T4, N2, N3, M0 :

Le diagnostic étant affirmé par une microbiopsie diagnostique et une biopsie cutanée et le bilan d'extension étant complet, le traitement débute par une chimiothérapie (3 à 4 cures). En cas de bonne réponse après chimiothérapie, il est alors envisagé une mastectomie totale suivie d'une radiothérapie complémentaire. Une hormonothérapie est entreprise si les récepteurs hormonaux sont positifs avec le trastuzumab si HER2 positif [117].

c- Tumeur métastatique :

Le traitement du cancer du sein métastatique est palliatif. La base du traitement repose sur la chimiothérapie, la thérapie ciblée et l'hormonothérapie. L'hormonothérapie est indiquée en première ligne en cas de tumeurs hormonosensibles (RH+), alors que la chimiothérapie est indiquée en cas des tumeurs non hormonosensibles (RH-) ou en cas d'urgence thérapeutique (cinétique rapide, insuffisance respiratoire métastatique, ou envahissement hépatique majeur). La radiothérapie trouve tout son intérêt dans les métastases osseuses et cérébrales [116].

VIII. Surveillance :

1- But :

Après la fin du traitement, la surveillance régulière paraît indispensable et permet de détecter précocement les récurrences et d'améliorer le pronostic [119]. D'autres pensent qu'une surveillance intensive est souvent source d'anxiété chez les malades et ne permet pas toujours de détecter plus précocement les récurrences [120].

2- Modalités :

1-1 Surveillance locorégionale :

La surveillance locorégionale après traitement d'un cancer du sein repose sur le couple examen clinique-mammographie. L'examen clinique s'applique à la paroi thoracique après mastectomie ou au sein traité après traitement conservateur, au sein controlatéral et aux aires ganglionnaires axillaire et sus claviculaire. La surveillance radiologique se base essentiellement sur le couple mammographie-échographie.

En cas de suspicion de récurrence locale clinique et/ou radiologique, L'IRM peut trouver son intérêt. C'est un examen déterminant dans la surveillance des seins traités.

1-2 Surveillance générale:

Toute surveillance doit rechercher d'éventuels symptômes de métastases avec un examen clinique complet de la patiente ce qui va orienter la demande des examens radiologiques. Plus de 50% des métastases sont découvertes par l'anamnèse et l'examen clinique [120].

Quant aux marqueurs tumoraux, ils orientent vers des métastases infra cliniques, mais leur impact sur la survie n'est pas clairement démontré.

Les examens à réaliser en première intention sont en cas de symptômes :

- Osseux : une scintigraphie osseuse
- Pulmonaires : une radiographie pulmonaire
- Hépatiques : une échographie hépatique
- Neurologique : un scanner cérébral

3- Rythme :

Le rythme de la surveillance se fait selon le schéma suivant :

- La réalisation d'un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis chaque 6 mois pendant 3 ans puis annuellement à vie [120].

- La pratique de l'auto-examen, ce qui impose une éducation préalable de la patiente, en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose.
- La réalisation de la 1^{ère} mammographie 6 mois après la fin du traitement, elle est ensuite répétée tous les ans, elle doit concerner aussi le sein controlatéral vu la fréquence des cancers controlatéraux chez la femme jeune [121].

IX- RESULTATS THERAPEUTIQUES :

1- Rechute :

Dans plusieurs études, un taux de récurrence locale supérieur a été observé chez la femme jeune après traitement conservateur [49, 51,122 ,123] il varie entre 8 et 31 % avant 45 ans [124]. Les premiers rapports de l'institut Curie et les mises à jour l'ont aussi démontré chez des femmes de moins de 35 ans, environ 30% contre 3 % chez des femmes plus âgées [125]. De même pour KURTZ et al[123], le risque de rechute locale chez la femme jeune semblait le fait, selon l'analyse multifactorielle, des caractéristiques particulières de la tumeur : proportion plus élevée de carcinome intracanalair, plus haut grade et plus grande fréquence de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 .

Il a été annoncé au congrès de l'American Society of Clinical Oncology de 2005 que même si la jeunesse était associée à un risque plus grand de récurrence locale après traitement conservateur, cela ne doit pas conduire à exclure ce type de chirurgie dans cette population puisque aucune étude n'a montré un impact négatif sur la survie [126].

Il a été rapporté également une fréquence élevée des rechutes controlatérales chez la femme jeune ,ainsi pour BAKKALI [31] , le risque d'un second cancer du sein controlatéral est d'autant plus élevé que la femme est jeune, VERHOOGETAL [128], a trouvé que la prédiction du cancer du sein controlatéral est de 40% chez la femme de moins de 35 ans contre 12% chez les femmes plus âgées.

Dans notre série le taux de rechutes était estimé à 33,8% avec un délai moyen de 16,6 mois.

2- Survie :

Le taux de survie des patientes jeunes dans la littérature est généralement plus bas que les femmes plus âgées. Le taux de survie à 5 ans est selon les données de la « National Cancer Data Base nord-américaine » de 70 % chez des femmes de moins de 35 ans et de 80 % entre 35 et 50 ans [13]. Xiong et al[127] ont observé que pour un même cancer stade II ou III, il y avait une différence significative du taux de survie à 5 ans entre les femmes de moins de 30 ans (51 %) et celles de plus de 30 ans (72 %) , ce qui rejoint les résultats de YALDIRIM [117] et de AEBI [109]. L'influence de ce facteur est toutefois mal définie et il est difficile de distinguer l'effet de l'âge de celui du rôle du statut ménopausique et d'autres caractéristiques de la tumeur. Plusieurs autres séries n'ont pas trouvé de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence entre les femmes jeunes âgées de moins de 30 ou 40 ans par rapport aux femmes plus âgées aussi bien en analyse uni factorielle que multifactorielle [16,27,32]. Toutefois, et d'après les consensus de SAINT-GALLEN [118], un âge inférieur à 35 ans suffit à lui seul de classer les tumeurs dans un groupe de haut risque de récurrence.

La survie globale à 3 ans dans notre série été de 66,1%.

Tableau XXXXII: Survie globale en fonction de l'âge

	Age	Survie à 5 ans
AEBI [109]	< 35 ans	49 %
	>35 ans	62%
YILDIMIR [117]	≤ 35 ans	65 %
CHAN [26]	≤ 35 ans	67%
WINCHESTER [13]	≤ 35 ans	70%
	>35 ans	80%
XIONG [127]	< 30 ans	51%
	≥ 30 ans	72%
KHANFIR [32]	≤ 35 ans	54%
	36 ans - 50 ans	61,5%
R ER-RAHHALY [21]	≤ 35 ans	46,6%
Notre série	≤ 40 ans	66,1% à 3 ans

X. Facteurs pronostiques :

1- Facteurs épidémiologiques :

1-1 Age :

Le pronostic chez les patientes jeunes, semble être moins favorable que celui des patientes plus âgées [16, 72,109] et cette constatation a été utilisée par plusieurs auteurs comme facteur pronostique. Selon plusieurs autres auteurs, l'âge inférieur à 35 ans est un facteur pronostique péjoratif indépendant [55]. L'influence de ce facteur est toutefois mal définie et il est difficile de distinguer l'effet de l'âge de celui du rôle du statut ménopausique et d'autres caractéristiques de la tumeur. Le jeune âge est corrélé à une prolifération tumorale plus rapide, un haut grade histologique, un envahissement ganglionnaire et des embolies vasculaires plus fréquentes, et des récepteurs œstrogéniques volontiers négatifs [55]. Selon DUBSKY, dans une étude rétrospective sur 885 femmes pré ménopausées, l'âge inférieur à 35 ans représentait un facteur pronostic indépendant et constituait le 2^{ème} facteur en termes d'importance pour les récurrences (RR=2,5) et la survie globale (RR=2,2) [129].

1-2 Taille tumorale :

Facteur important corrélé à l'envahissement ganglionnaire, cependant Carter [130] a montré qu'à statut ganglionnaire identique, un pronostic défavorable est associé à une augmentation de la taille des tumeurs.

1-3 signes inflammatoires :

Le sein inflammatoire est une entité anatomo-clinique et très probablement biologique particulière, il représente un facteur de mauvais pronostic et l'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés a une signification péjorative très marquée.

Dans notre étude le taux de récurrences locorégionales et de rechute métastatique étaient plus importants chez les femmes les plus jeunes et dans les formes localement avancées et inflammatoires.

2- Facteurs histopathologiques :

2-1 Type histologique :

Le consensus du College of the American Pathologists [131] retient, comme types histologiques de bon pronostic par rapport au carcinome canalaire infiltrant :

- les carcinomes lobulaires infiltrants purs, de bas grade nucléaire, et avec une densité cellulaire faible (4 % des cancers) ;
- les carcinomes mucineux pur ;
- le carcinome médullaire typique.

En général, le type histologique n'est pas un critère utilisé en pratique.

2-2 Envahissement ganglionnaire :

Ce facteur est considéré comme le plus important et de nombreuses études multivariées l'ont confirmé. Depuis Fisher [132], plusieurs auteurs classent les patientes en trois groupes, en fonction du nombre de ganglions envahis (zéro, un à trois, quatre et plus). D'un point de vue pratique, il est actuellement proposé un traitement médical adjuvant à toutes les patientes qui ont un envahissement ganglionnaire, quel qu'en soit le nombre [132].

Chez les femmes jeunes atteintes de cancer respectant les ganglions axillaires, La grande majorité des auteurs ont rapporté un taux de survie significativement plus bas par rapport aux femmes plus âgées. Cette différence s'effaçait en cas d'envahissement ganglionnaire et cela quel que soit le nombre de ganglions envahis [27,118], ce qui impliquait la puissance du facteur « N+ ».

2-3 Grade histo-pronostique (SBR) :

C'est un facteur de pronostic indépendant de la taille et du statut ganglionnaire. De plus, une tumeur de grade 3 rechute plus rapidement qu'une tumeur de grade 2. C'est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie ; les tumeurs grade 3 répondent mieux que celles classées grade 1 ou 2 [132].

Dans notre étude le grade SBR III était associé plus fréquemment à la rechute métastatique.

3- Facteurs pronostiques biologiques :

L'identification et l'analyse des facteurs pronostiques biologiques chez la femme jeune permettent de prédire l'évolution de la maladie, d'identifier les patientes chez lesquelles les tumeurs vont exprimer un profil agressif, et par conséquent, d'adopter la stratégie thérapeutique la plus convenable.

3-1 récepteurs hormonaux :

La valeur des récepteurs hormonaux pour prédire l'hormonosensibilité des tumeurs ne fait plus aucun doute actuellement. La survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur. Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des oestrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants. Selon le consensus de SAINT-GALLEN [105], l'absence de récepteurs hormonaux (RH-) constitue à elle seule une indication à la chimiothérapie adjuvante. Les récepteurs hormonaux chez la femme jeune sont volontiers négatifs réduisant ainsi l'arsenal thérapeutique dans cette tranche d'âge et aggravant en même temps le pronostic [132].

3-2 l'oncogène c-erbB-2 :

Connu également sous le nom (Her2-neu), Ce gène porté par le chromosome 17, code pour un récepteur transmembranaire partageant une forte homologie de séquence avec le récepteur pour l'épidermal growth factor (EGF) . Son niveau d'expression est très bas dans la majorité des carcinomes mammaires et dans la glande mammaire normale. Ce gène était amplifié dans 15 à 30 % des carcinomes mammaires, ce qui a comme conséquence la

surexpression de la protéine. La détermination du statut d'erbB-2 dans les carcinomes mammaires aurait comme intérêt [133] :

- valeur pronostique péjorative ;
- valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie et/ou à l'hormonothérapie.
- valeur prédictive de la réponse au trastuzumab ou (herceptine) qui peut être proposée

en première ligne métastatique ou en adjuvant en association avec une chimiothérapie, dès lors qu'elle ne comporte pas d'anthracyclines. AGRUP [107] confirme que la surexpression de C-erbB 2 représente un facteur pronostique important chez la femme jeune, il a trouvé cette surexpression chez 27 % des femmes âgées de moins de 36 ans avec une survie significativement plus faible.

3-4 marqueurs de prolifération :

À côté de l'activité mitotique qui doit impérativement être évaluée pour établir le grade SBR, des marqueurs de prolifération peuvent être utilisés, tels que l'expression de Ki67 ou la détermination du pourcentage de cellules en phase S (synthétisant l'acide désoxyribonucléique [ADN]) par cytométrie en flux.

a- Ki67 :

C'est une protéine exprimée dans le noyau des cellules lorsqu'elles sont dans le cycle cellulaire. Elle marque les cellules engagées dans le cycle cellulaire et il a été montré que l'expression de Ki67 dans les carcinomes mammaires est associée à un mauvais pronostic, mais les seuils de positivité varient dans la littérature de 1 à 20 %. Ce marqueur commence à gagner de l'importance dans les SBR II [132].

b- Cytométrie en flux :

C'est une technique qui quantifie le pourcentage de cellules dans les différentes phases de division cellulaire, ainsi une fraction élevée de cellules en phase S permet d'individualiser une population à haut risque de récurrences, aussi un contenu cellulaire anormale (aneuploïdie) est

prédicteur de mauvais pronostic. Il semble que l'aneuploïdie et les cellules en phase S sont plus fréquemment observées chez les femmes jeunes [132].

c- La protéine P53 :

C'est un produit d'anti-oncogène localisé sur le chromosome 17q13, gène suppresseur de tumeur. Des mutations de ce gène ont été identifiées dans environ un tiers des carcinomes mammaires. La recherche des mutations de p53 pourrait représenter un marqueur pronostique intéressant pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire, et permettrait d'identifier un sous-groupe de patientes répondant mieux à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus sur l'utilité des recherches de mutations de p53 pour la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein [132].

d- Le MMP 2 :

Est une protéine produite par les cellules stromales et fixée aux cellules cancéreuses, dont l'expression serait prédictive de rechute chez les patientes jeunes avec atteinte ganglionnaire histologique [134].

e- Autres éléments pronostiques :

Divers gènes dont l'expression dans les cancers du sein serait associée à un bon (bcl-2, p21) ou à un mauvais pronostic (cathepsine D, epidermal growth factor receptor [EGFR] et transforming growth factor- α [TGF- α]). Ces facteurs ne sont pas assez étudiés pour démontrer leur valeur pronostique [132].

XI. Le dépistage :

Le dépistage du cancer du sein consiste à le détecter au stade infraclinique afin d'en améliorer le pronostic. Ce dépistage organisé consiste à proposer à une population de femmes, une mammographie de dépistage.

Deux essais randomisés historiques, le Health Insurance Plan of Greatest New York (HIP) et les essais suédois d'Ostergötland et de Kopparberg (SNBH), ont montré une réduction relative

de la mortalité par cancer du sein de 23 % et 31 % chez les femmes de 40 à 69 ans à qui le dépistage a été proposé par rapport à la population contrôle. Cette réduction ne l'est que chez les femmes de 50 ans et plus à l'entrée dans l'essai ; aucun bénéfice significatif n'a pu être mis en évidence chez les femmes de 40 à 49 ans. Des études plus récentes notamment Une étude portant sur sept régions suédoises fait état d'une réduction de mortalité de 44 % chez les femmes de 40 à 49 ans dépistées [136]. Les statistiques américaines récentes vont dans le même sens [137]. L'efficacité du Dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein chez les femmes de 50 ans et plus est donc démontrée de façon formelle. Pour les femmes de 40-49 ans il n'y a pas de consensus, et ce sujet alimente depuis des années des polémiques dans la littérature [137].

Pour la femme jeune de moins de 40 ans, le dépistage mammographique systématique n'est préconisé que pour les femmes à très haut risque génétique notamment celles avec une histoire familiale de cancer du sein [133]. En raison de la courte phase infra clinique des carcinomes mammaires chez la femme jeune comparativement avec les femmes plus âgées, n'importe quel programme de dépistage mammographique doit être réalisé à des intervalles très courts [134]. Un rapport d'expert a recommandé de réaliser un examen clinique tous les 4 à 6 mois et une mammographie annuelle dès l'âge de 30 ans (voir 25 ans), généralement couplée à une échographie [135]. Certains préconisent de compléter le bilan annuel par une imagerie de résonance magnétique, mais le bénéfice de la surveillance par IRM n'est pas démontré.

XII. Perspectives :

La prise en charge actuelle des cancers du sein opérables est fondée sur des paramètres pronostiques et prédictifs établis, puissants comme le stade TNM, les récepteurs hormonaux et récemment la surexpression de l'HER2. L'évolution récente vers une désescalade thérapeutique a conduit à essayer de proposer aux patientes un traitement « à la carte » basé sur la biologie des tumeurs et non pas sur leur présentation clinique.

1- Classification moléculaire :

De nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs se sont récemment dégagés de la littérature, issus pour certains des études moléculaires à haut débit et semblent prometteurs dans les compléments d'information qu'ils peuvent potentiellement apporter dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein [138]. La classification moléculaire qui en découle a permis l'émergence de nombreux tests diagnostiques utilisant des approches technologiques et cliniques très différentes qui devraient permettre de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie personnalisée. Ainsi Dans un futur proche, les décisions thérapeutiques seront prises avec l'aide des profils moléculaires tumoraux.

Sorlie et al [139] ont classé les tumeurs mammaires en cinq groupes :

- Les tumeurs lumorales A et B : expriment les récepteurs aux oestrogènes, du GATA3 et distinguées par la prolifération faible pour les A et élevée pour les B et l'expression du récepteur alpha prédominante pour le A
- Les tumeurs dites « normal like » expriment les constituants habituels de la glande mammaire.
- Les tumeurs HER2 : qui surexpriment ce récepteur et qui peuvent également exprimer des oestrogènes et de la progestérone.
- Les tumeurs de phénotype basal : n'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni le HER2 présentent un profil d'expression protéique le plus détaillé dans la littérature.

Les deux dernières catégories présentant un pronostic plus sombre que les autres catégories

2- Les classificateurs multigéniques:

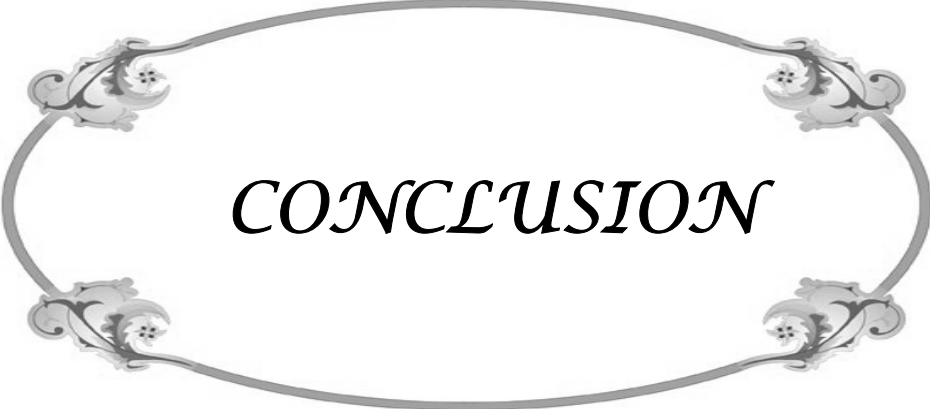
L'étude des altérations génomiques des cellules tumorales a mis en évidence leur relation avec le pronostic et l'efficacité des traitements [138]. Dans cette optique, plusieurs tests génétiques ont été développés dont le plus utilisé est l'Oncotype DXTM (Genomics Health Inc.,

Redwood city, États-Unis) qui est une signature initialement pronostique développée par le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) et dédiée aux tumeurs RE+ sans envahissement ganglionnaire. Elle est basée sur l'étude par PCR (polymérase chaîne réaction) de l'expression de 21 gènes pour prédire le risque de rechute locale ainsi que la réponse à la chimiothérapie. De nombreux tests sont en voie de développement et la publication d'articles utilisant des signatures génomiques se multiplie.

3- Progrès de l'imagerie :

Outre les progrès liés à l'imagerie numérique, l'avenir est la tomographie à émission de positons (TEP ou PET-scan). Cette technique d'imagerie nucléaire qui fait appel à un dérivé de glucose marqué et permet d'obtenir des informations sur le fonctionnement des tissus ou de l'organe exploré. On peut ainsi visualiser des foyers de cellules consommant trop de glucose, comme les cellules cancéreuses du fait de leur importante activité et de leur rapide multiplication.

Par ce procédé, on détermine donc avec précision les zones atteintes en cas de cancer déjà diagnostiqué, mais également pour évaluer l'efficacité du traitement. En sénologie, son apport paraît prometteur pour le bilan d'extension des tumeurs invasives et en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique [140].



CONCLUSION

Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme aussi bien dans le monde qu'au Maroc. Il reste une maladie grave qui est en augmentation régulière. Cette étude sur le cancer du sein de la femme jeune nous a permis de distinguer ses différentes particularités épidémiologiques, diagnostiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives.

Au terme de notre étude nous pouvons conclure les points suivants :

- Le cancer du sein chez la femme jeune occupe une proportion assez importante par rapport au cancer du sein en général (20,2%).
- L'ATCD familial de cancer du sein était retrouvé chez 12,3 % de nos patientes renseignant ainsi sur la probable prédisposition génétique chez les patientes jeunes et qui est diversement appréciée dans la littérature.
- La découverte par examen médical reste une éventualité très rare (3,2%).
- La taille tumorale était importante (taille moyenne de 6 cm).
- Le taux des tumeurs diagnostiquées à un stade tardif reste trop élevé (T3 et T4: 59,5%).
- Le grade histopronostic élevé était prédominant (SBR II et III : 97%), les récepteurs hormonaux étaient absents chez plus de 50% des malades et l'envahissement ganglionnaire histologique été majoritaire (68,5%).
- Le traitement chirurgical radical type PATEY prédomine avec 64,2%.
- Le taux de rechute local ou à distance était élevé et estimé à 34 % avec un risque de récurrence locale plus important en cas de traitement conservateur
- La survie globale à 3 ans était estimée 66,1%.

Ainsi le jeune âge est souvent associé à des paramètres anatomo-cliniques et évolutifs de mauvais pronostic, au point que plusieurs auteurs considèrent l'âge à lui seul comme facteur pronostique indépendant.

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

L'amélioration du pronostic de cette maladie chez la femme jeune ne peut être obtenue que par la possibilité de faire le diagnostic au stade le plus précoce et ceci implique la réalisation d'un dépistage bien ciblé pour cette tranche d'âge, dans l'attente de nouvelles découvertes dans le domaine de dépistage génétique de cette maladie.





ANNEXES

Annexe 1 :

Fiche d'exploitation.

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du Cancer du sein chez la femme jeune

- Âge :

ATCD Personnels :

Gynéco-obstétricaux :

- Ménarche :..... > 12 ans < 12 ans
- Ménopause : oui non
- Parité : nullipart paucipart multipart
- Age 1^{ère} grossesse :... > 30 ans < 30 ans
- Contraception orale : oui non
- Allaitement au sein : oui non
- ATCD de cancer gynécologique : oui non
-

Si oui type : sein ovaire col uterin

- Maladie hyperplasie atypique du sein : oui non
- Irradiation thoracique oui non

- ATCD familiaux :

- Cancer sein ⇒ 1^{er} degré
- 2^{ème} degré

Profil épidémiologique-clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

- Cancer ⇨ Ovaire
- ⇨ Endomètre
- ⇨ Colon

Autres :

CLINIQUE :

*** circonstances de découverte :**

mode de découverte :

Autopalpation examen médical -dépistage à la mammographie

signes révélateurs :

-nodule : oui non

-mastodynie : oui non

-écoulement mamelonnaire : oui non

-inflammation : oui non

-ADP : oui non

***Délais de consultation :**

*** examen clinique :**

Siège : sein droit gauche Les 2

QSE QSI QIE mastectomie spontanée

QII rétromamelonnaire 2 quadrants 4 quadrants

Taille tumeur :

Mobilité :

Mobile fixe pl profond fixe pl superficiel fixe aux 2plans

Profil épidémiologique-clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

Signes inflammatoires : pev0 pev1 pev2 pev3

Aires ggs : ADP : oui non

Si oui mobile fixé

* examens paraclinique :

Mammographie :

Opacité stellaire microcalcifications
Opacité+ucalcifications opacité bien limitée
Désorganisation architecturale Mammographie normale non faite

Echographie mammaire :

non faite nodule hypoéchogène
N hyper échogène normale

ETUDE ANAPATH :

Examen : biopsie (extemporannée) cytoponction microbiopsie

1. Type histologique :

➤ C In situ CCI CLI

➤ Autres : Médullaire Mucineux

Carcinome tubulaire autres

3. SBR : I II III

4. RH: fait non fait

RE: - +

RP: - +

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

5. HER2 : OUI NON

SI OUI IHC FISH
Positive négative

BILAN D'EXTENSION

RX thoracique : OUI NON

Echo abdominale et pelvienne: OUI NON

Scintigraphie osseuse: OUI NON

CA 15_3 : OUI NON

Métastase : OUI NON

STADE clinique:

T : T1 T2 T3 T4a T4b T4c Tis

N : N0 N1 N2 N3

M : M+ M0

Si M+ : siège : hépatique osseuses cérébrale ggs

Cutanées multiples

Traitement :

TTT à visée : curative palliative

1. Chirurgie : OUI NON

Type : Radicale Conservatrice

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

Etude anapath :

- taille de la tumeur :
- Limites d'exérèse : saines tumorales

- si saines <3mm >3mm

- Curage ggs : suffisant insuffisant
- N+/ N :
- rupture capsulaire : oui non
- composante intracannalaire oui non

2. Chimiothérapie : OUI NON

Type : néo adjuvante adjuvante palliative

Protocole : CMF FEC FAC AC60 TAXANES

Nbre de cure :

3. Radiothérapie OUI NON

Volumes cibles : sein paroi
CMI sus clav axillo -susclav

➤ Complément : non sur la paroi axillaire

➤ Métastases : oui non

Délai entre radiothérapie et chimiothérapie :

Dose :

Fractionnement :

Étalement :

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

4. Hormonothérapie OUI NON

Type : nolvadex antiaromatases castration nolvadex +anti aromatases

5. thérapie ciblée : oui non

Type : herseptine avastin

Durée :.....

EVOLUTION :

Rémission complète : OUI NON

Rechute : OUI NON

Récidive locale : OUI NON

délais :.....

Siège : GONGLIONNAIRE pariétale

TTT de la RL :

Chimiothérapie : oui non

Chirurgie : oui non

Hormonothérapie : oui non

Thérapie ciblée : oui non

Métastases : OUI NON

Délais :.....

TTT des métastases : chimio : oui non

Radiothérapie : oui non

Hormonothérapie : oui non

Thérapie ciblée : oui non

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

Si rechute survie après traitement de rattrapage :.....

Dernière consultation :

Rémission complète

Rémission partielle :

Progression

Décès : oui

non

SURVIE :.....

ANNEXE 2 :

INDEX DE KARNOFSKY

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10 0	Mourant ; mort imminente Décédé

Annexe 3

Classification TNM du cancer du sein.2003 [5]

T (Tumeur primitive)

Tx Détermination de la tumeur primitive impossible.

T0 Pas de signe de tumeur primitive.

Tis Carcinome in situ :

Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ.

Tis (LCIS) : Carcinome lobulaire in situ.

Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.

Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

T1 Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension.

T1mic : Microinvasion ? 0,1 cm dans sa plus grande dimension.

Note : La Microinvasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de microinvasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.

T1a : 0,1 cm < T < 0,5 cm dans sa plus grande dimension.

T1b : 0,5 cm < T < 1 cm dans sa plus grande dimension.

T1c : 1 cm < T < 2 cm dans sa plus grande dimension.

T2 Tumeur 2 cm < T < 5 cm dans sa plus grande dimension.

T3 Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

T4 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b).

T4a : extension à la paroi thoracique.

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

T4b : oedème (y compris la peau d'orange), ou ulcération du sein, ou nodules de perméation cutanée limités au même sein.

T4c : à la fois 4a et 4b.

T4d : carcinome inflammatoire.

Profil épidémiologique-clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

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

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

N (Adénopathies régionales)

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 homo latéraux mobiles.
N2	Ganglions axillaires homo latéraux 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 homo latéraux fixés. N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques.
N3	Ganglions sous claviculaires homo latéraux ou mammaires internes avec la présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes). N3a : ganglions sous claviculaires et axillaires. N3b : ganglions mammaires internes avec ganglions axillaires. N3c : ganglions sus claviculaires.

pN : Adénopathies régionales (étude anatomopathologique)

pN0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées.
pN0 (i-)	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude négative en immunohistochimie.
pN0 (i+)	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude positive en immunohistochimie,

Profil épidémiologique-clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

	envahissement < 0.2mm.
pN0 (mol-)	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire négative (RT-PCR).
pN0 (mol+)	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire positive (RT-PCR).
pN1mi	Micro métastases (entre 0.2 et 2 mm).
pN1	Métastases ganglionnaires axillaires dans un à trois ganglions et/ou mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
pN1a	Métastases dans un à trois ganglions axillaires.
pN1b	Métastases ganglionnaires mammaires interne microscopiques repérées par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectées cliniquement.
pN1c	Métastases ganglionnaires axillaires dans un à trois ganglions et métastase mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
pN2	Métastases ganglionnaires axillaires dans quatre à neuf ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires.
pN2a	Métastases ganglionnaires axillaires dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm).
pN2b	Métastases ganglionnaires mammaires internes cliniques en l'absence d'envahissement axillaire.
pN3	Métastases ganglionnaires axillaires touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous claviculaire, ou envahissement mammaire interne et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de micro métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle (pas d'envahissement clinique mammaire interne) ou ganglion supra claviculaire envahie.
pN3a	Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement < 2mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous claviculaire.
pN3b	Métastase ganglionnaires mammaires internes cliniquement visible avec envahissement au moins d'un ganglion axillaire, ou au moins dans trois ganglions axillaires avec envahissement micro métastatique mammaire interne repéré par la

Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune

	technique du ganglion sentinelle mais non apparent cliniquement.
pN3c	Métastases ganglionnaires sus claviculaires homo latérales.
M (Métastases à distance)	
MX	Détermination impossible de l'extension métastatique.
M0	Absence de métastases à distance.
M1	Présence de métastases à distance.

Groupement par stades :

Stade I : T1 N0 M0

Stade II :

IIA : T1 N1 M0.

IIB : T2 N0 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0.

Stade III :

IIIA : T3 N1 M0, T1-3 N2 M0.

IIIB T4 N0-3 M0, T1-4 N3 M0.

Stade IV : M1

ANNEXE 4

Classification BI-RADS de l'American College of Radiology adaptée par l'Anaes

ACR	Conclusion	Description
0	image en attente de bilan complémentaire	-----
1	Mammographie normale.	Rien à signaler
2	Anomalies certainement bénignes.	<ul style="list-style-type: none"> • Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste). • Opacités ovales à centre clair (ganglion intra-mammaire). • Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie. • Images de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome) • Cicatrices connues • Macrocalcifications isolées (adénofibrome, kyste, cystostéatonecrose, ectasie canalaire sécrétante). • Microcalcifications de type 1 de Le Gal (arrondies à centre clair ou en tea cup). • Calcifications vasculaires.
3	Anomalies probablement bénignes : contrôle à court terme suggéré.	<ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications de type 2 d'après Le Gal (arrondies homogènes), en foyers uniques ou multiples ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard. • Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques, non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie ou pour lesquelles l'échographie n'est pas réalisée. • Asymétrie de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.
4	Anomalie suspecte, probablement maligne : biopsie à envisager.	<ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications de type 3 d'après Le Gal (pulvérulente, à la limite de la visibilité), groupées en amas, ou de type 4 (granuleuses, polymorphes) peu nombreuses. • Opacités non liquidiennes rondes ou ovales à contour microlobulé ou masqué. • Distorsion architecturale. • Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.
5	Aspect certainement malin.	<ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal (vermiculaires) ou de type 4 nombreuses et groupées. • Amas de Microcalcifications de topographie galactophoriques. • Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité. • Opacités mal circonscrites à contours flous et irréguliers. • Opacités spiculées à centre dense.



RESUMES

RESUME

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Il reste peu fréquent chez la femme jeune. Le but de ce travail est de préciser les différents aspects épidémiologiques, thérapeutiques et évolutifs du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans au service d'oncologie radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Cette étude rétrospective porte sur 154 patientes jeunes âgées de 40 ans et moins, traitées pour cancer du sein entre janvier 2003 et décembre 2007. L'âge moyen était de 35,1 ans. Dix-neuf patientes (12,3%) avaient un antécédent familial de cancer du sein et 96,8% des cas avaient comme signe révélateur, un nodule palpable d'une taille moyenne de 6 cm. Les cancers étaient classés T1 dans 7,8% des cas, T2 dans 31,8%, T3 dans 20,7% et T4 dans 39,7% des cas. Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant dans 71,1% des cas et les grades II et III d'SBR étaient prédominants (97%). L'atteinte ganglionnaire histologique a été observée chez 83 malades (68,5%) et la tumeur n'exprimait pas les récepteurs hormonaux dans plus de 50% des cas. La recherche de l'HER2 n'a été effectuée que chez seulement 11 patientes dont deux avaient une surexpression de ce récepteur. Les cancers non métastatiques opérables (58,4%) ont été traités par chirurgie (conservatrice ou radicale) suivie éventuellement d'une chimiothérapie adjuvante, radiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée alors que les formes localement évoluées (29,2%) ou métastatiques au moment du diagnostic (12,3%) ont bénéficié d'une chimiothérapie première. Sur une période de suivi post-thérapeutique médiane de 39,6 mois, 34% des 103 femmes ayant une maladie contrôlée ont présenté une rechute dans un délai moyen de 16,6 mois. La survie globale à 3 ans était de 66,1%. Avec un taux de rechute élevé, le pronostic du cancer du sein chez les femmes jeunes de notre région est défavorable, rejoignant ainsi les données de la littérature.

SUMMARY

The breast cancer is the first cancer of the woman in the world. it remains infrequent at the young woman . The objective of this study is to identify the epidemiological , clinicopathological and evolutionary features of breast cancer in young women at the oncology department of Mohammed VI University Hospital in Marrakech. This retrospective study involved 154 young patients of 40 years old and less suffering from breast cancer, treated between January 2003 and December 2007. The mean age was of 35.1 years and 19 patients (12,3%) had familial history of breast cancer .Palpable tumor was found in 96,8% of cases with a clinical average size of 6 cm. Cancers were classified 7,8% of patient presented with T1, 31,8% presented with T2 ,20,77% presented with T3 and 39,7% with T4. We found an invasive ductal carcinoma in 71,1% of cases , 97% were SBR grade II and III. The study of the operative specimen showed a axillary node invasion in 83 women (68,5%) and Hormone receptors were absent in 50% .the HER2 exploration was made only at 11 patients among whom two had a surexpression of this receptor. Non-metastatic and operable patients (58,4%) were treated with surgery (conservative or radical) followed by an adjuvant treatment (chemotherapy, radiotherapy, hormonotherapy) indicated according to the prognostic factors. Locally advanced(29,2%) or metastatic tumors (12,3%) were treated with first chemotherapy. The hormonotherapy by tamoxifene was indicated at 53 patients associated in a castration by radiotherapy to four of them. the average length of the follow-up period was 39,6 months .We noticed that 34 % of 103 women having a controlled disease at the end of treatment presented a relapse for an average time of 16,6 months. The global survival rate at 3 years was 66,1%. With a high rate of relapse in our series, Prognosis appears unfavourable among young women with breast cancer. Our results are consistent with those of the majority of published reports.

.

ملخص

154									
2003			40						
		(%12,3)		35,1					2007
T2 ,	%70,1	T1 :		6cm					
%71,1				T4	%39,7	%20,7	T3,%31,8		
83				(SBRII,III=97%)					
HER2		%50							(%68,5)
(%58,4)						11			
						()		
	53			(%12,3)					(29,2%)
39,6			4						
						103	%34		
				%66,1	3		16,6		



BIBLIOGRAPHIE

1. **GARBAY JR.**
Anatomie du sein et de la région axillaire.
In : Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice.
Paris : McGraw-Hill, 1991 : 6-24
 2. **KAMINA.P**
Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ; Maloine ; 1984 ; 513p.
 3. **FATTANEH.A, TAVASSOLI.P.D**
Pathology and Genetics of tumours the breast. World Health Organisation
Classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2003: p10-112
 4. **MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M.**
Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie
(Saint-Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003)
Springer Verlag - ISBN 2003 : 2-287-00664-8
 5. **CSEMI.G, KULKA.J**
New TNM Classification of breast tumors.
Orv Hetil, 2003; 144 (32): 1563-8
 6. **ESPIE. M, TOURNANT. B, CUVIER. C, COTTU. PH.**
Epidémiologie des lésions malignes du sein.
Encycl Med chir, Gynécologie; 840-A-15, 2001, 10 p.
 7. **SERADOUR B, ANCELLE-PARK R.M.**
Dépistage organisé des Cancers du Sein : peut-on comparer les résultats du
programme français aux résultats internationaux.
J. Radiol., 2006, 87: 1009-14
 8. **Grenlee. R, Murray .T, Bolden .S, Wingo P.**
Cancer statistics, 2000. CA
Cancer J Clin 2000;50:7-33
 9. **BONNIER P, ROMAIN, CHARPINC, LEJEUNEC**
Le jeune âge est-il facteur pronostique des cancers du sein ?
JOBGYN 1995,3 (6) :412-420.
 10. **MATHE M, CUILLEREJ.C, NOMBALLIAS F.**
Traitement conservateur du cancer du sein.
Sem Hôp Paris 1990, 66(15) :781-787
-

11. Body G.

Le cancer du sein de la femme jeune .A-t- il des particularités sur les plans diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques ?

GynécolObstét 1994,89(11) :570-572.

12. BATORI M

Breast cancer in younger women: case report and a review.

Eur .Rev Med pharma col Sci 2006 Mar-Apr ; 10(2) 5-12.

13. WINCHESTER DP, OSTEEEN RT, MENCK HR.

The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age.

Cancer 1996;78:1838-43.

14. DOREEN.M. AGNESE, F. YUSUF, J.L.WILSON, C.L. SHAPIRO, A. LEHMAN.

Trends in breast cancer presentation and care according to age in a single institution,

Am J Surg 188(2004), 437-439.

15. ANA CRISTINA

Cancer du sein, chez la femme de 35 ans et moins.

Thèse de médecine .Paris 7 .2005 .n°121.

16. JMORS S.

Breast, cancer in women aged 35 and under: prognosis survival.

JR .Coll Surg .Edinb 2002 Dec ;47 (6)

17. S. BEN AHMED, S. ALOULOU, M. BIBI, A. LANDOLSI, M. NOUIRA, L. BEN FATMA, L. KALLEL, O. GHARBI, S. KORBI, H. KHAIRI, C. KRAIEM.

Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes.

Santé publique 2002; 14 (3), pp: 231-241.

18. MAALEJ M, FRIKHA H, BEN SALEM S, DAOUD J, BOUAOUINA N, BEN ABDALLAH M, et al.

Le cancer du sein en Tunisie : étude clinique et épidémiologique.

Bull Cancer 1999;86:302-6.

19. D. HAMMOUDA, A. BOUHADEF, N. AIT-HAMADOUCHE.

Le cancer du sein à Alger : profil épidémiologique et facteurs de risque.

Données du registre des tumeurs d'Alger 1993-2001.

20. **CHAOUI.A**
Evolution épidémiologique des cancers génitaux de la femme au Maroc (1980–2005).
XXIV ème congrès médical national. Novembre 2005 : p107–114
 21. **ER-RAHHALY.R**
Cancer du sein chez la femme jeune moins de 35 ans, à propos de 96 cas.
Thèse de médecine : Rabat N°63/2008
 22. **BENJEDDI. Y :**
CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE (1999–2005)
Thèse de médecine Casablanca N°137 2006.
 23. **ID AHMED.I**
cancer du sein : expérience au service de gynécologie obstétrique «a» (a propos de 162 cas)
thèse de médecine MARRAKECH n°52/2007
 24. **MESMOUDI.S**
Aspect épidémiologiques et anatomo-cliniques du cancer du sein au CHU Med VI
Thèse de médecine MARRAKECH N° 86 /2008
 25. **BENJEDDI.Y :**
CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE (1999–2005)
Thèse de médecine Casablanca N°137 2006.
 26. **CHAN A, PINTILIE M, VALLIS K, GIROURD C, GOSS P.**
Breast cancer in women ≤ 35 years: review of 1002 cases from a single institution.
Ann Oncol 2000;11:1255–62
 27. **HOST H, LUND E.**
Age as a prognostic factor in breast cancer.
Cancer 1986;57:2217–21.
 28. **ESCOUTE M, AIMARD L, FELIX-FAURE C, EISINGER F, SERIN D.**
Cancer du sein chez la femme de moins de 36 ans.
Pathologie du sein de la femme jeune, XVIe Journées nationales de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire.
Dijon. 1994. p. 91–113
-

29. **KOTHARI AS, BEECHEY-NEWMAN N, D'ARRIGO C, HANBY AM, RYDER K, HAMED H, ET AL.**
Breast carcinoma in women age 25 years or less.
Cancer 2002;94:606-14.
 30. **WALKER RA, LEES E, WEBB MB, DEARING SJ.**
Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different.
Br J Cancer 1996;74: 1796-800.
 31. **BAKKALI H ,MARCHAL C, LESUR-SCHWANDER A ,VERHAEGHE JL ,**
le cancer du sein chez la femme de 30ans et moins.
Cancer/Radiothérapie 2003 ; 7 :153-9
 32. **A. KHANFIR, M. FRIKHAA, F. KALLELA ET AL,**
Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien.
Cancer/Radiothérapie 10 (2006) 565-571.
 33. **LANGSTON AA, MALONE KE, THOMPSON JD.**
BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med 1996;334:137-42.*
 34. **FITZGERALD MG, MACDONALD DJ, KRAINER M.**
Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer.
Engl J Med 1996;334:143-9.
 35. **T. CONROY.**
Cancer du sein invasif.
Question ECN n° 159 -Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, p 27
 36. **A.BRINTON, C SCHAIRER, ROBERT N. HOOVER AND JOSEPH F. FRAUMENI**
Menstrual Factors and Risk of Breast Cancer.
Cancer investigation 1988, Vol. 6, No. 3, Pages 245-254.
 37. **Axelrod et al, FACS, Julia Smith.**
Breast Cancer in Young Women.
J Am Coll Surg. 2008 ; 206 : 1193-203.
-

38. **TRYGGVADOTTIR L, TULINIUS H, EYFJORD JE, SIGURVINSSON T.**
Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study.
Am J Epidemiol 2001;154:37-42.
 39. **GIACALONE PL, BONNIER P, LAFFARGUE F, DILHUYDY JM, PIANA L.**
Cancer du sein pendant la grossesse: étude multicentrique à propos de 178 cas.
Pathologie du sein de la femme jeune, XVIe Journées nationales de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire. *Dijon. 1994. p. 275-92*
 40. **CLARK RM, CHUAT T.**
Breast cancer and pregnancy.
Clin Oncol 1989; 1: 11-8.
 41. **BEME D.**
Cancer du sein du sein :la pilule innocentée
JAMA2000 ; 284 :1791-1798
 42. **GRABRICK DM, HARTMAN LC, CERHAW JR.**
Risk of cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer
JAMA 2000 .92 : 328-332
 43. **BRINTON LA, DALING JR, LIFF JM, SCHOENBERG JB, MALONE KE, STANFORD JL, ET AL.**
Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women.
J Natl Cancer Inst 1995;87:827-35.
 44. **DAVIDSON ME? HELZLSONER KJ.**
Good news about oral contraceptives
N Engl J Med 2002; 346:2078-2079.
 45. **MARCHBANKS PA**
Oral contraceptives and the risque of breast cancer.
N Eng J Med 2002 ; 346,26 :2025-2032.
 46. **DICATO. M**
Facteurs de risque non génétiques dans le cancer du sein
Le sein 2003 ; 13,2 :68-69
-

47. **HAMAJIMA N, HICROSE K, TAJIMA K.**
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 with disease.
Br J Cancer 2002 ; 87 :1195–1196.
 48. **JOHNSON K.C**
Risk factors for breast cancer: smoking may be important.
BMJ 2001, (322) :365
 49. **M .ESPIE, P.H.COTTU**
cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions.
Pathologie Biologie 51 (2003) 391–392
 50. **BACKHOUSE CM, LLOYD–DAVIES ER, SHOUSHA S, BURN JI.**
Carcinoma of the breast in women aged 35 or less.
Br J Surg. 1987 Jul;74(7):591–3.
 51. **GAJDOS, TARTTER PI, BLEIWEISS IJ, BODIAN C, BROWER ST .**
Stage 0 to stage III breast cancer in young women.
J Am Coll Surg 2000,190 (5) :523–529.
 52. **CABBAROT. E.**
Histoire naturelle des cancers du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865–A –10, 2000.
 53. **LANNIN, HARRIS RP, SWANSON FH, EDWARDS ET AL**
Difficulties in diagnosis of carcinoma of the breast in patients less than fifty years of age.
 54. **ROSEN PP, LESSER ML, KINNE DW, BEATTIE EJ.**
Breast carcinoma in women 35 years or younger.
Ann Surg 1984;2:191–9.
 55. **MAGGARD MA, O’CONNELL JB, LANE KE, LIU JH, ETZIONI DA, KO CY.**
Do young breast cancer patients have worse outcomes?
J Surg Res 2003; 113:109–13.
 56. **SIDONI A, CAVALIERE A, BELLEZZA G, SCHEIBEL M, BUCCIARELLI E. BREAST**
Cancer in young women, clinico pathological features and biological specificity.
Breast 2003;12:247–50.
-

57. **R .BERRADA,A .CHAHTANE,A. CHAOUI AND AL**
Le cancer du sein est -il plus grave chez la femme jeune ?
Maghreb Médical-N°314_Mai 1997
58. **ROMESTAIN P, GERERD JP, CARRIE C, MATHE M .**
Cancers inflammatoires.
Rev Prat(Paris) 1990,40(10) :909-913
59. **ROUESSE J.B,**
Le cancer du sein inflammatoire.
Path Biol1994, 42(1) :9
60. **YANCIK R, PHD, REIS L G ET AL**
Breast cancer in aging women
Cancer 1989,63 :976-981
61. **GUENNOUN N.**
Le cancer du sein chez la femme jeune : s'agit -il d'une maladie différente ?
Thèse de médecine, Casablanca, 1996,88
62. **FOXCROFT LM, EVANS LB, PORTER AJ.**
The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.
Breast 2004;13:297-306
63. **BUCHBERGER W, NIEHOFF A, OBRIST P ET AL**
Clinically and mammographically occult breast lesion: detection and classification with high -resolution sonography.
Semin Ultrasound CT MR 2000 21 (4) :325-336
64. **CONRAD C, CORFITSEN MT,GYLDHOLM N ,**
Pre-opérative MR-mammography in breast cancer patients.
Eur J Surg Oncol 1999,25(2)142-145
65. **TRISTANT. H, LEVY. L, CHICHE. J. F et BOKOBSA. J.**
Imagerie non interventionnelle du cancer du sein: critères de malignité.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 865-D-10, 2002, 16p.
66. **A. TARDIVON, M. MEUNIER, F. THIBAUT, C. ELKHOURY.**
IRM du sein : Indications et résultats.
Imagerie de la femme; 2003, 13 (2).
-

67. **LEVY. L, MECHELIN. J, TEMAN. J, MARTIN. B, DANA. A et MEYER. D.**
Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique).
Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie ; 34-800-A-10, 2001, 20p.
68. **VIELH.P**
Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p543-545
69. **CLOUGH.K.B**
Diagnostic des tumeurs du sein : cytoponction ou microbiopsie ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p539
70. **GUERIN. N, TREILLEUX. I.**
Microbiopsies mammaires: techniques, indications, limites.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-50, 1999, 8p.
71. **ROSEN PP, LESSER ML, KINNE DW, BEATTIE EJ.**
Breast carcinoma in women 35 years or younger.
Ann Surg 1984;2:191-9.
72. **PAILLOCHER NICOLAS, ABADIE LACOURTOISE SOPHIE AND AL**
Cancer du sein infiltrant chez les femmes de moins de 25 ans
La presse médicale .2006, Vol .35, N°11, pp 1618-1924
73. **MUTTARAK, POJCHAMARNWIPUTH S .CHAIWUN B.**
Breast cancer in women under 40 years: preoperative detection by mammography.
74. **TREILLEUX.I, BREMOND.A**
Pronostic des cancers du sein.
Encyclopédie Médico Chirurgicale (Elsevier, Paris), Gynécologie, 865-F-20, 2002 : p7
75. **VINCENT-SALOMON.A ET AL**
Histological grading and prognosis in breast cancer.
Histopathology, 2003; 42 :337-47.
-

76. COLLEONI M, ROTMENZ N, ROBERTSON C, ORLANDO L, VIALE G, RENNE G, ET AL.
Very young women (< 35 years) with operable breast
Cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 2002; 13:273-9.
77. BERTHEAU P, STEINBERG SM, COWAN K, MERINO MJ.
Breast cancer in young women: clinicopathologic correlation.
Semin Diagn Pathol 1999;16:248-56.
78. FOO CS ,SU D ,CHONG CK,CHNG HC, TAY KH, LOX SC
Breast cancer in young asian women: study on survival.
3 : ANZ J Surg .2005 Jul ; 75 (7) 566-72
79. GUILLETT D, KENNEDY C, CARMAL T H ,
Breast cancer in young women.
Aust NZJ Surg 1997,67 (11) :761 -764.
80. GAJDOS C, TARTIER , BLEIWEISS IJ
Lymphatique invasion ,tumor size ,and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancer .
Ann surg 1999 ,230(5) :692-696.
81. HAAS J.A , SCHULTZ D.J , PETERSON ME,SOLIN J
An analyse of age and family history on outcome after breast conservation treatment :the university of pennsylvania experience
Cancer J Sci Am 1998,4(5) :308-315.
82. PENAULT .F, CAYRE. A
Actualité des tests HER2 dans le cancer du sein
Bulletin du cancer ,vol 91-211-5 ,Numéro spécial, décembre 2004.
83. BALU-MAESTRO.C, CHAPPELLIER.C, DAR COURT.J, ETTORE.F, RAOUST.I
Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein.
Journal de radiologie (Paris) vol186 (11) 2005 : p1649-1657
84. J. SAGLIER.
Le cancer du sein non métastatique.
Journal de chirurgie; 2005, 142 (6), pp : 355-366.
-

85. **BOBIN J.Y ,ROMESTAING P .**
Traitement locorégional du cancer du sein :chirurgie et radiothérapie .
Rev Prat 1998,48 :53-59
86. **MARCOLLET. A, DORIDOT. V, NOS. C.**
Nouvelles approches du traitement conservateur du cancer du sein.
La Revue du Praticien; 2004, 54 (8), 7 pages, pp : 847-853
87. **MIGNOTE. H et BREMOND. A.**
Cancers du sein opérables: notions générales sur les techniques chirurgicales.
Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 871-A-20, 1998, 4p.
88. **BARTH A, CRAIG PH, SILVERSTEIN MJ.**
Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinomas.
Cancer 1997 ; 79 : 1918-1922
89. **COULOMBE G., TYLDESLEY S., SPEERS C., PALTIEL C., AQUINO-PARSONS C.,
BERNSTEIN V. ET AL.**
Is Mastectomy Superior to Breast-Conserving Treatment for Young Women?
Intern J Radiation Oncol Biol Physics, 2007;67 (5):1282-90.
90. **LEJEUNE V, KHADEL P , VOLUME J.L.**
Indications du curage axillaire dans les cancers du sein.
Gynécol obstét biol Reprod 1998 ; 27,1 :14-20 .
91. **KROMAN N, JENSEN M, WOHLFAHRT J, MOURIDSEN HT et al**
Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer :population based study
BMJ 2000 ,320 :474-479.
92. **NOS C, FRENEAUX, LOUIS -SYLVESTRA C**
Ganglion sentinelle et cancer du sein.
Press Méd 2001 ; 30 :1394-1398.
93. **M BENAMOR, C NOS , P FRENEAUX , CLOUGH**
Technique du ganglion sentinelle dans les cancers du sein,
encyclopédie médicochirurgicale 865-f-10(2004).
-

94. **I. COTHIER SAVEY, F. RIMAREIX, C. BELICHARD.**
Principes généraux de la chirurgie oncoplastique et de la reconstruction mammaire immédiate et différée.
Encycl. Med. Chir (Edition Elsevier Paris) Techniques chirurgicales-Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Gynécologie; 871-A-25, 2002, 14p.
95. **GARUSI C, PETIT JY, RIETJENS M, LANFREY E.**
La place de la chirurgie plastique dans le traitement conservateur du cancer du sein.
Ann Chir Plast Esthét 1997 ; 42 : 168-176.
96. **P. ANANIAN, C. PROTIERE, A. TALLET, S. ARNAUD, C. JULIAN-REYNIER ET G. HOUENAEGHEL.**
Reconstructions mammaires après mastectomie pour cancer du sein: que retenir?
Annales de chirurgie; 2004, 129, issue4, pp : 192-202.
97. **CUTULLI B.**
Cancer du sein : intérêt de l'irradiation locorégionale postopératoire après mastectomie.
Presse Med 2000;29:439-46.
98. **PROWELL TM, DAVIDSON NE.**
What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist 2004;9:507-17.*
99. **Y. BELKACÉMI, D. AZRIA**
Innovations en radiothérapie adjuvante du cancer du sein
Bull Cancer 2007 ; 94 (4) : 389-97.
100. **S. HELFRE, C. GINESTET et C. CARRIE.**
Techniques d'irradiation du cancer du sein et de ses métastases.
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris); 871-A-30, 1996, 5p.
101. **MANSOURI H. ; HASSOUNI K. ; GAYE M. ; BENJAAFAR N. ; GUEDDARI Bk.**
place de la radiothérapie post-opératoire dans le cancer du sein .
Espérance médicale 2001,8(72) :265-267.
-

102. ROCHE H, FUMOLEAU P, SPIELMANN M ET AL.

Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.
J Clin Oncol 2006 ; 24:5664-71.

103. ROCHE.H

Traitements médicaux du cancer du sein.
La revue du praticien (Paris).54 (2004) : 855-864

104. XIONG Q, VALERO V, KAU V, KAU SW, TAYLOR S, SMITH TL, ET AL.

Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis.
The MD Anderson cancer center experience. Cancer 2001; 92:2523-38.

105. GOLDHIRSCH A, GLICK JH, GELBER RD, COATES AS, THURLIMANN B, SENN HJ, et al.

Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005.
Ann Oncol 2005;16:1569-83.

106. JONES SE, SAVIN MA, HOLMES FA, ET AL.

Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) has a superior disease-free survival compared to standard AC (doxorubicin / cyclophosphamide) in 1016 women with early stage breast cancer.
San Antonio Breast Cancer Symposium 2005; abs 40

107. AGRUP, STAL O, OLSEN K, WINGREN S.

C-erb-2 Overexpression and survival in early onset breast cancer.
Breast cancer Res Treat 2000,63(1) :23-29

108. T. DELOZIER.

L'hormonothérapie du cancer du sein : la fin du tamoxifène ?
Bulletin de Cancer; 2005, 92 (2), pp: 142-50.

109. AEBI S, GELBER S, CASTIGLIONE-GERTSCH M, GELBER RD, COLLINS J, THÜRLIMANN B, ET AL.

Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355:1869-74.

110. EARLY BREAST CANCER TRIALIST COLLABORATIVE GROUP.

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival an overview of the randomized trials.

Lancet. 2005; 356:1687-1717.

111. PROWELL TM, DAVIDSON NE.

What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist 2004; 9:507-17.*

112. TUMA RS.

Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting. *J Natl Cancer Inst 2005;97:870-1.*

113. M. NAMER, J. GLIGOROV, E. LUPORSI, D. SERIR.

Cancers du sein: Recommandations pour la pratique clinique de saint- Paul -de - Vence.

Oncologie; 2005, 7, pp : 345-352.

114. P. ESCURE, J.F. MORERE

Les anti-angiogéniques dans le traitement du cancer du sein

Réalités en Gynécologie-Obstétrique · N° 131 · Juin 2008

115. CHARLES E. GEYER, M.D., JOHN FORSTER, M.SC., DEBORAH LINDQUIST, M.D., STEPHEN CHAN, M.D., C. GILLES ROMIEU, and al

Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer

N Eng journal of Medecine Volume 355:2733-2743 December 28, 2006 Number 26

116. AUMONT .M, BINELLI .C, BOURGEOIS .H, BRIAND .E, ET AL

Référentiel Régional Gynécologie – Réseau Onco Pays de la Loire, 2008.

<http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/pro/medias/seinref2008.pdf>

117. YILDIRIM E, DALGIC T, BERBEROGLU U

Pronostic significance of young age in breast cancer.

J Surg oncol ,74 (4) :267-27 2000

118. GOLDHIRSCH A, GLICK JH, GELBER RD, COATES AS, THURLIMANN B, SENN HJ, et al.

Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005.

Ann Oncol 2005;16:1569-83.

119. SASCO AJ

Actualités dans le dépistage des cancers : dépistage du cancer du sein.
Bull cancer 2000,87 (3) :239-234.

120. VAITTIN.P, HEMMINKI.K

Risk factors and age -incidence Relationship for contralatéral breast cancer.
Int J Cancer 2000,88 (6) :998-1002

121. DONTRIAUX-DUMOULIN.

Imagerie du sein traité.
Imagerie de la femme; 2005, 15 (1-2), pp : 93-103.

122. MATTHEWS RH, MC NEESE MD, MONTAGUE ED, OSWALD MJ.

Prognostic complications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:659-63.

123. KURTZ JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al.

Local recurrence after breast conserving-surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis.
Cancer 1989;63:1912-7.

124. JOBSEN JJ, VAN DER PALEN J, MEERWALDT JH.

The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy.
Eur J Cancer 2001;37:1820-7.

125. FOURQUET A, CAMPANA F, ZAFRANI B, MOSSERI V, VIELH P, DURAND JC, et al.

Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:719-2.

126. GELMAN K, PARTRIDGE AH, MANOW M.

Breast cancer in young women.
ASCO 2005 congress. Educational book pp. 61-7.

127. XIONG Q, VALERO V, KAU V, KAU SW, TAYLOR S, SMITH TL, ET AL.

Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis.
The MD Anderson cancer center experience. Cancer 2001; 92:2523-38.

- 128. Verhoog, C.T. Brekelmans, C. Seynaeve, H. Meijers-Heijboer and J.G. Klijn,**
Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer.
Br J Cancer, 2000 ; 83 : 384-6.
- 129. Dubsky, M.F. Gnant, S. Taucher.**
Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer.
Clin Breast Cancer, 2002; 3 : 65-72.
- 130. Carter CL, Allen C, Henson DE.**
Relation of tumor size, Lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer 1989 ; 63 : 181-187.*
- 131. FITZGIBBONS PL, PAGE DL, WEAVER D, THOR AD, ALLRED DC, CLARKGMET AL.**
Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med 2000 ; 124 : 966-978*
- 132. I TREILLEUX, A BREMOND**
Pronostic des cancers du sein
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 865-F-20 2002
- 133. OZER E, SIS B, OZEN E, SAKIZLI, CANDA T, SARIOGLU S**
BRCA1, C-erbB-2, and H-ras gene expressions in young women with breast cancer .An immunohistochemical study.
Appl Immunohistochem Molecul Morphol 2008 ,8(1) :12-18
- 134. TALVENSAARI-MATTILA, PAAKKO et al**
MMP-2 positivity and age less than 40 years increases the risk for recurrence in premenopausal patients with node-positive breast carcinoma.
Breast cancer Res Treat 1999 ,58 (3) :287-293
- 135. F. EISINGER,**
Le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque familial.
Bull Cancer; 2005, 92 (10), pp: 874-84.
-

136. DUFFY SW, TABAR L, CHEN HH, HOMQVIST M, YEN MF, ABDSALAH S, ET AL.

The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties.

Cancer 2002;95: 458-69.

137. H. TRISTANT

Le dépistage du cancer du sein est efficace et utile dès l'âge de 40 ans

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 32 (2004) 659-663

138. MOÏSE N, MICHEL H, DANIEL .S , M .SPIELMANN , J. GLIGOROV

Cancer du sein, Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie (Saint-Paul-de-Vence, ence, 18-20 janvier 2007)

139. SOELIE T, PEROU CM et al

Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.

Proc natl Acad Scien USA 98 :10869-74 (2001)

140. Carine Méchélan Corone

TEP au FDG et cancer du sein

Imagerie de la Femme

Volume 17, Issue 2, June 2007, Pages 103-112
