

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 138

LA MALADIE DE PAGET DU SEIN
A PROPOS DE 19 CAS DE L'INO

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hanane HADDAOUI

Née le 08 Juin 1988 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Paget du sein – Eczéma du mamelon – Cancer sous-jacent –
Multifocalité – Imagerie par résonance magnétique.

JURY

Mr. F. TIJAMI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. H. HACHI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. T. KEBDANI

Professeur de Radiothérapie

Mme. B. EL KHANNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologie

Mme. R. LATIB

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ

رَحْمَةً وَعِلْمًا

سورة خافر

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed
Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. MANSOURI Aziz*
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid *
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie
 Urologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

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

Gastro-Entérologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJILIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUECHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURLARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*

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

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie



Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

ORL

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale



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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie



Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique



Mai 2012

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

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

Février 2013

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

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENTÉROLOGIE
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique

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

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



Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

DEDICACES



A ma très chère mère

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier.

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur
de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*

*Mon diplôme vous appartient. Que Dieu vous garde et vous accorde longue
vie afin que je puisse à mon tour vous combler.*



A mon très cher père

En témoignage de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de prières.

*Veillez trouver dans ce travail, le fruit de vos peines et vos efforts, ainsi
que le témoignage de mon grand amour.*

Puisse Allah vous garde et vous accorde une bonne santé.



A ma très chère sœur RAJAE et son futur mari

Tu es ma soeur, mon amie et ma confidente, tu as toujours su m'encourager.

Chère soeur, à toi tout mon amour.

*Je vous souhaite de tout mon cœur un grand bonheur dans votre vie
conjugale et une vie pleine de succès, que dieu vous protège et consolide les
liens sacrés qui vous unissent.*



A mon très cher frère AMINE

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour
l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi.*

Avec tout l'amour que je te porte, je te souhaite bonheur et succès.



A mes oncles, tantes, cousins (es)

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond
et mon affection la plus sincère.*

A toute ma famille

En témoignage de mes sentiments les plus sincères



A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*



REMERCIEMENTS



A Notre Maître Et Président De Thèse

Monsieur le professeur : TJIJAMI FOUAD.

Professeur de chirurgie générale

*L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre
thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
reconnaissance pour vos qualités humaines.*

Veuillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.



A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Monsieur le professeur : HAFID HACHI

Professeur de chirurgie générale

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette
thèse.*

*Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit
élaboré.*

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

*Veuillez accepter mes sincères remerciements de même
que le témoignage de mon profond respect.*



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur le professeur : KEBDANI TAYEB

Professeur de radiothérapie

Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger notre travail.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



A Notre Maître Et Juge De Thèse
Mme le professeur : EL KHANNOUSSI BASMA.
Professeur d'anatomie Pathologie.

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez
accepté de siéger dans notre jury.*

*Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous
témoigner respect et considération.*

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



A Notre Maître Et Juge De Thèse
Mme le professeur : LATIB RACHIDA.

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger le jury de notre thèse.

*Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence, votre
gentillesse et votre modestie.*

*Enfin qu'il nous soit permis d'exprimer globalement nos remerciements à
tous ceux et à toutes celles qui ont manifesté leur appui et ont facilité notre
travail.*

Merci



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
RAPPEL ANATOMIQUE	4
RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	19
1) EMBRYOHISTOGENESE	20
2) HISTOLOGIE DU MAMELON ET DE L'AREOLE	21
3) HISTOLOGIE DE LA GLANDE	23
PHYSIOPATHOGENIE DE LA MALADIE DE PAGET MAMMAIRE	26
1) LA THEORIE DE L'ENVAHISSEMENT EPIDERMIQUE	28
2) THEORIE DE L'EVOLUTION MALIGNE DES KERATINOCYTES ...	30
ANATOMOPATHOLOGIE.....	32
1) LA CELLULE DE PAGET	33
a) Des débuts difficiles.....	33
b) Les données de la microscopie optique	34
c) Les études histochimiques	35
d) Aspect en microscopie électronique	35
e) Les récepteurs hormonaux	36
2) IMMUNOHISTOCHIMIE.....	37
a) Les cytokératines	37
b) Les marqueurs glandulaires	39
c) L'HER2	40
3) ASSOCIATION PAGET ET CARCINOME SOUS-JACENT.....	45

MATERIEL ET METHODES	49
RESULTATS.....	63
A) EPIDEMIOLOGIE	64
1) La fréquence	64
2) Le sexe	64
3) L'âge de découverte	64
4) Antécédents gynéco-obstétricaux	65
4.1) Parité	65
4.2) Prise de pilule	65
5) Antécédents familiaux	65
B) DIAGNOSTIC	66
1) La clinique	66
2) Bilan paraclinique.....	69
C) TRAITEMENT.....	72
1) La chirurgie	72
2) La chimiothérapie	72
3) La radiothérapie	73
4) L'hormonothérapie	73
5) Thérapeutiques ciblées	73
6) Anatomie pathologique de la pièce opératoire	73
D) BILAN DE SURVEILLANCE	75
E) EVOLUTION DES PATIENTES TRAITEES	77

DISCUSSION	79
A - EPIDEMIOLOGIE	80
1- Incidence	80
2- Localisation	82
3- Âge	82
4- Sexe	84
5- Facteurs de risques.....	84
5.1) Facteurs endogènes	86
5.1.1) L'âge	86
5.1.2) Hérité et facteurs génétiques	87
5.1.3) Facteurs hormonaux	88
5.2) Facteurs exogènes	88
5.2.1) Grossesse	88
5.2.2) Contraceptifs oraux	89
5.2.3) Traitement hormonal substitutif de la ménopause	90
5.2.4) Obésité et régime alimentaire	90
5.2.5) Densité radiologique du sein	91
B) CLINIQUE.....	92
C) L'IMAGERIE	99
1) Mammographie.....	99
2) Echographie	102
4- IRM	103

5- Galactographie	107
D) DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE	108
F) TRAITEMENT	119
1) MOYENS ET LEURS BUTS	120
1.1) La chirurgie	120
1.1.1) Traitement mutilant	121
1.1.2) Traitement conservateur	123
1.1.3) Le curage axillaire classique.....	141
1.1.4) Le ganglion sentinelle axillaire (GS)	142
1.2) Le traitement médical adjuvant.....	145
1.2.1) La chimiothérapie adjuvante.....	145
1.2.2) La thérapeutique ciblée	150
1.2.3) L'hormonothérapie	151
1.3) LA RADIOTHERAPIE.....	153
G) EVOLUTION	158
H) PRONOSTIC	162
CONCLUSION	172
RESUME.....	177
BIBLIOGRAPHIE	181

INTRODUCTION



La maladie de Paget mammaire, décrite initialement par Sir James Paget en 1874, correspond à une affection cutanée maligne touchant le mamelon et l'aréole, qui est presque toujours associée à un carcinome mammaire sous-jacent (1).

Elle est suspectée cliniquement devant une lésion eczématiforme persistante de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), qui apparaît suintante, croûteuse ou érosive.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie qui retrouve une colonisation de l'épiderme du mamelon par des cellules de Paget, grandes cellules à cytoplasme clair et à nucléole hyper chromatique. Elle correspond à une forme rare de cancer, de localisation épidermique, représentant, selon les publications, de 0,5 à 5 % de tous les cancers du sein (2, 3).

L'histogénèse de la maladie de Paget reste discutée avec deux théories proposées. La première suggère une migration de cellules de Paget provenant d'un carcinome mammaire sous-jacent, en direction de l'épiderme mamelonnaire, via les galactophores, celle-ci repose sur l'association fréquente d'une maladie de Paget du mamelon avec un carcinome canalaire in situ (CCIS) ou avec un carcinome canalaire invasif (CCI) sous-jacent, situé sous la couche de cellules épidermiques, retrouvé dans 70 à 100 % des cas et siégeant à proximité ou à distance de la PAM.

L'association avec un carcinome lobulaire in situ (CLIS) ou invasif (CLI) est moins fréquente.

La seconde théorie évoque une transformation maligne des kératinocytes mamelonnaires, indépendante de toute pathologie mammaire sous-jacente (2, 4).

Le traitement de la maladie de Paget est encore controversé. La mastectomie a longtemps été considérée comme le traitement de référence, compte tenu de la multifocalité potentielle (5). Certaines équipes ont proposé d'opter pour un traitement chirurgical conservateur avec une résection de la PAM et du tissu glandulaire sous-jacent, associée à une radiothérapie mammaire.

Le pronostic de la maladie est lié à la présence d'une tumeur associée, à son caractère invasif ou non, et à l'existence de métastases ganglionnaires.

RAPPEL ANATOMIQUE (6)



Le sein est un organe complexe par la très grande variété d'aspects anatomiques qu'il peut revêtir, mais également par son organisation pluritissulaire.

Peu d'organes présentent une telle variabilité morphologique interindividuelle. Sa complexité provient également du fait qu'il associe tissu glandulaire, peau et une entité anatomique à part entière : la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM).

Il est impossible de définir un sein normal ou standard : il faut s'attacher à définir un sein harmonieux tant au niveau du volume que de la ptôse, tout en s'adaptant à la morphologie de la patiente.

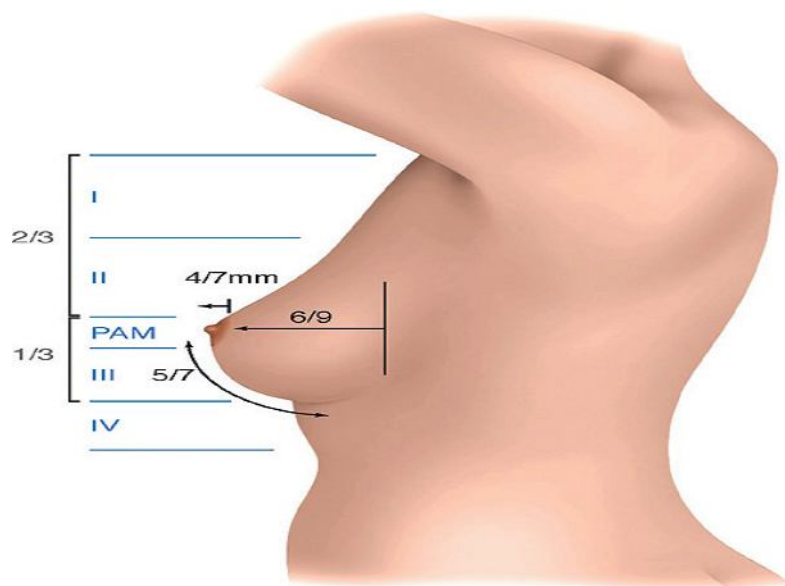


Figure 1 : Analyse morphométrique du sein de profil

Anatomie morphologique

Situé de part et d'autre du sternum, en avant du muscle pectoralis major, le sein se projette sur la face antérieure du thorax de la 3e à la 7e côte et du bord latéral du sternum à la projection verticale de la ligne axillaire antérieure. Il est limité par un sillon inframammaire et un sillon supramammaire, flou, mis en évidence par le refoulement du sein vers le haut (figure 1).

De profil, le sein décrit quatre segments en dehors de la PAM :

- segment I : de la clavicule au sillon sus-mammaire ;
- segment II : du sillon sus-mammaire à la PAM ;
- segment III : de la PAM au sillon sous-mammaire ;
- segment IV : segment thoracique sous-mammaire.

Les valeurs « standard » présentées sur les dessins doivent servir à fixer un ordre d'idées : ces mensurations sont bien sûr très variables selon les patientes.

Ces valeurs évoluent avec le temps et la ptôse du sein. La ptôse ne survient pas à la même vitesse et de la même façon chez toutes les patientes.

On peut classiquement différencier ptôse cutanée, où la distance clavicule-mamelon est augmentée tandis que la projection mammaire est stable, et ptôse glandulaire, où l'allongement du segment II s'accompagne d'une diminution de la projection mammaire (figure 2).

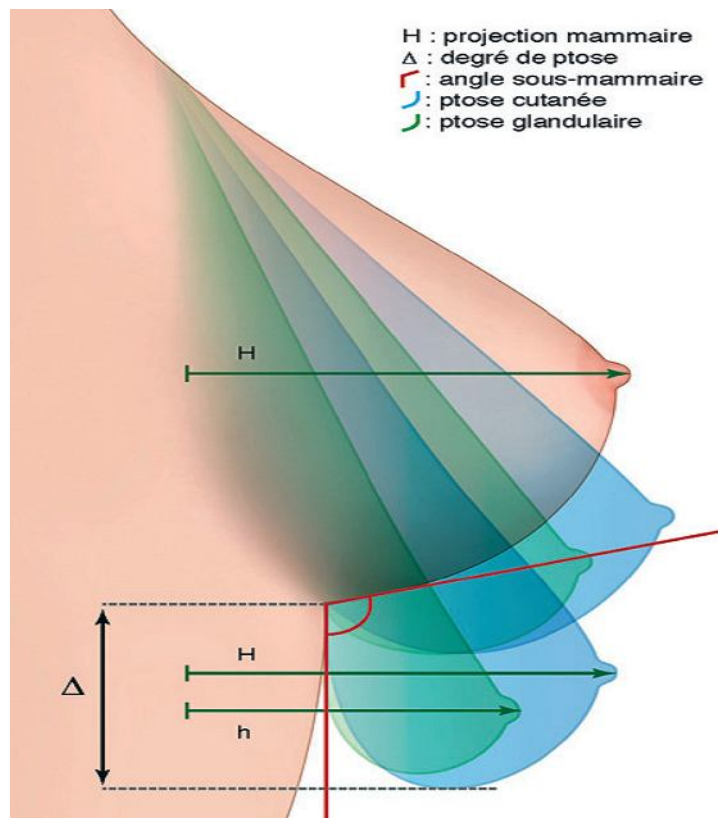


Figure 2 : Évolution morphologique du sein.

ANATOMIE DESCRIPTIVE

Glande mammaire

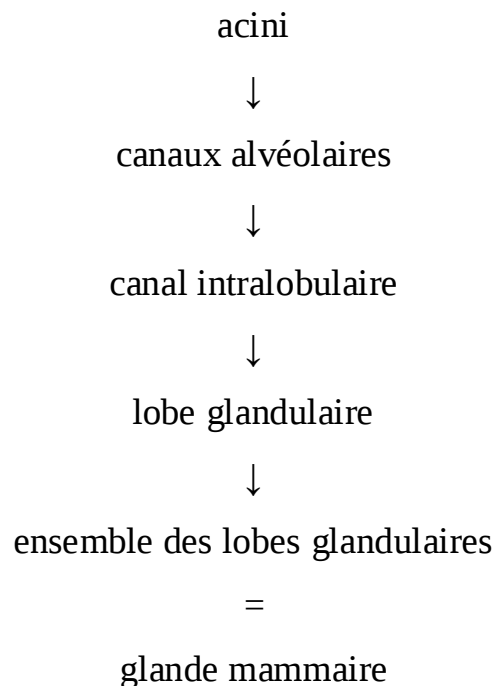
Pour le chirurgien, le terme de « glande mammaire » ne doit pas se rapporter uniquement au tissu glandulaire proprement dit, mais à toute la masse sous-cutanée constituant le sein, associant du tissu épithélial, conjonctif et adipeux.

Les acini sont groupés autour des canaux alvéolaires.

Tous les canaux alvéolaires se jettent dans un canal intralobulaire, lequel regroupe des lobules autour d'un canal galactophore et constitue le lobe glandulaire. Les galactophores convergent vers le mamelon.

Les lobes glandulaires sont séparés par des cloisons fibreuses.

La glande mammaire est composée de l'ensemble des lobes et elle fait corps avec la peau.



En avant de la glande, le tissu adipeux s'amincit vers le centre.

Au niveau de la PAM, la peau est en contact avec la glande elle-même.

Autour de la glande, une couche grasseuse est traversée par des tractus conjonctifs : les ligaments de Cooper, qui réunissent la face profonde du derme à la glande.

En arrière de la glande, le tissu adipeux est beaucoup plus mince, il sépare la glande du plan musculaire postérieur.

Peau mammaire

Trois zones concentriques caractérisent le revêtement cutané mammaire : le mamelon, l'aréole et la peau périphérique.

Plaque aréolomamelonnaire

-Mamelon

Il est tapissé à sa face profonde par le muscle mamillaire. Son diamètre est de 3 à 5 mm en moyenne et il regarde en avant, en dehors et légèrement en bas. De son sommet émergent les canaux galactophoriques. Sa position orthomorphique, au sommet du cône mammaire, est située à l'intersection d'une ligne horizontale passant à 2 cm au-dessous du milieu du bras et d'une ligne verticale passant à 2 cm en dedans du milieu de la clavicule.

Il a une forme variable, cylindrique ou conique. Sa hauteur est importante à prendre en compte dans les plasties mammaires, car elle a une incidence sur l'allaitement et l'érectibilité. Sa projection est en moyenne de 4 à 7 mm. Le mamelon peut être invaginé, cette déformation est due à la brièveté des cloisons fibreuses interlobaires et des canaux galactophores qui le parcourent.

-Aréole

Elle est recouverte d'une peau fine contenant des glandes sébacées au relief marqué : les tubercules de Morgagni. Elle est tapissée en profondeur par le muscle sous-aréolaire prolongeant en dehors le muscle mamillaire. La peau aréolaire est intimement unie à ce muscle, la contraction de ce dernier réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant.

Le muscle aréolaire est séparé de la glande par une couche de tissu adipeux qui est épaisse à la base du mamelon et plus fine à sa périphérie.

Lors de toute greffe de la PAM, tous ces éléments musculaires doivent faire partie du transplant. Son diamètre varie idéalement de 3,5 à 5 cm et sa couleur est variable suivant la couleur de la peau et l'âge.

L'aréole est intimement adhérente à la glande mammaire sans plan de clivage et sa forme relate son histoire gynécologique : élargie, déprimée, aplatie...

L'innervation de la PAM est très riche ; son derme contient des corpuscules de Meissner en grande abondance.

Zone cutanée périphérique

Elle est adhérente à la glande par les crêtes fibreuses antéropostérieures ou ligaments de Cooper, véritables fixations cutanéoglandulaires. La qualité de la peau et de la glande est à prendre en compte dans la stratégie chirurgicale : une peau fine et mobile se laissera facilement distendre tandis qu'une peau épaisse et résistante offrira une plus grande stabilité dans le temps de la forme du sein.

Le tissu celluloadipeux est organisé en logettes séparées entre elles en avant par les ligaments de Cooper, porte-vaisseaux peu extensibles. Ce tissu s'infiltré dans les espaces interlobaires et interlobulaires glandulaires. Il s'interpose en arrière entre la glande mammaire et le plan musculoaponévrotique.

Le sillon sous-mammaire, frontière entre le pôle inférieur du sein et le thorax, est le reflet cutané de la fusion des lames antérieure et postérieure du fascia superficialis. Sa forme et sa position sont le reflet de l'architecture et de la texture de la glande mammaire sus-jacente ; ces éléments doivent faire l'objet d'une attention particulière. En effet, la gestion chirurgicale d'un sillon court, rétracté, déformé, haut est difficile et expose à des interventions itératives. Il est à noter que la gestion de ces sillons difficiles se fait la plupart du temps par une action technique sur la glande.

Le chirurgien devra toujours limiter la séparation de la peau et de la glande et ne pas perdre de vue qu'il doit toujours y avoir une adéquation parfaite entre le contenu glandulaire et le contenant cutané afin de garantir le meilleur résultat cosmétique possible.

Moyens de fixité du sein

Il existe deux systèmes ligamentaires : un système superficiel constitué des ligaments compartimentaux du sein, et un système profond.

Le système ligamentaire superficiel, décrit par Cooper et Biesenberger, solidarise la peau du sein à la glande avec des travées perpendiculaires. Les deux auteurs évoquent aussi une composante profonde en continuité avec le système superficiel : les ligaments suspenseurs du sein.

Le ligament latéral et le ligament médial ont été décrits initialement par Wuringer ; ils permettent le maintien de la position de la PAM.

Le ligament suspenseur latéral, intimement lié à l'aponévrose clavi-pecto-axillaire, part du sommet du creux axillaire et rejoint la PAM. Il est responsable de la déviation latérale de la PAM dans le mouvement d'élévation du bras.

Le ligament suspenseur médial est relié au périchondre et au périoste du sommet du manubrium jusqu'au 4e espace intercostal pour rejoindre la PAM. Le septum horizontal, initialement décrit par Wuringer, est situé au niveau du 4e ou du 5e espace intercostal, il rejoint le ligament suspenseur médial et latéral en séparant pôles supérieur et inférieur du sein. Il est constitué de deux feuillets entre lesquels cheminent les perforantes vasculaires intercostales antérieures et latérales et les perforantes mammaires internes jusqu'à la PAM, ainsi que les nerfs sensitifs.

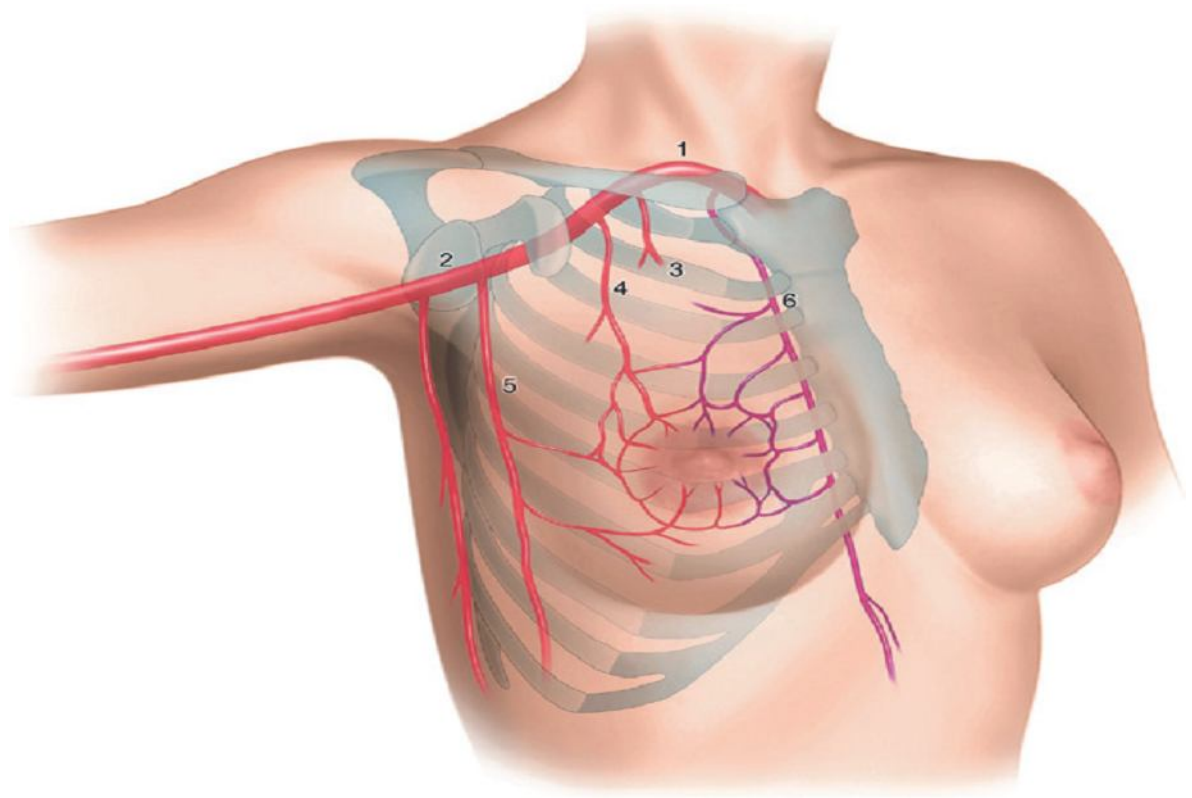


Figure 3 : Vascularisation du sein.

1 : Artère subclavière ; 2 : artère axillaire ; 3 : artère thoracique supérieure ; 4 : artère thoracoacromiale ; 5 : artère thoracique latérale ; 6 : artère thoracique interne.

La vascularisation artérielle est à la fois cutanée et glandulaire. Elle comprend donc :

- *un réseau cutané sous-dermique* qui est à l'origine d'une vascularisation très étendue de la peau et d'anastomoses entre les branches cutanées venues des artères thoracoacromiale, suprascapulaire et sous-scapulaire. Ce réseau émet des artères perforantes qui cheminent à la face profonde de la région mammaire, pénètrent dans les ligaments de Cooper pour se réunir avec les branches des artères pré glandulaires ;

- *un réseau pré glandulaire* provenant de deux sources principales :

- un pédicule supéroexterne constitué par l'artère externe principale correspondant à l'artère thoracique latérale. Sa profondeur est de 4 cm à son entrée dans la région pré glandulaire et de 1,5 cm lorsqu'elle atteint la région périaréolaire, puis s'anastomose avec les branches correspondantes de l'artère thoracique interne ;
- un pédicule interne constitué de branches de division de l'artère thoracique interne. Il perfore les 3e et 4e espaces intercostaux très en dedans, se dirige obliquement en dehors et en avant. Il chemine presque horizontalement en superficie, émettant des branches vers l'avant ; celles-ci s'anastomosent avec les branches correspondantes venues de l'artère principale externe en constituant un cercle périaréolaire ;

• *un réseau rétroglandulaire* : les artères postérieures, qui sont issues des 3e, 4e, 5e et 6e artères intercostales et abordent la face postérieure de la glande. La partie postérieure de la glande est vascularisée aux dépens du système antérieur par les artères glandulaires qui suivent les travées conjonctives interlobaires et périgalactophoriques ;

• *la vascularisation de la PAM* :

- plexus sous-dermique ;
- capillaires périgalactophoriques et rétromamelonnaires ;
- branches venues du cercle artériel qui entoure le mamelon.

Des artérioles récurrentes perforantes quittent ce cercle artériel par un trajet d'abord concave en arrière, puis en avant, gagnent les terminaisons des canaux galactophores et s'anastomosent finalement avec le plexus sous-dermique sous-aréolaire et avec les capillaires périgalactophoriques.

Dans le but de sauvegarder ces artères récurrentes glandulaires, il est nécessaire de conserver un mince moignon glandulaire en arrière de la PAM. L'apport vasculaire destiné à la PAM doit être dermoglandulaire et non pas purement dermique.

De même, lors des diminutions mammaires, il faut respecter le septum horizontal dans lequel cheminent les vaisseaux à destination de la PAM, et donc ne réséquer que le segment inférieur du sein (figure4)

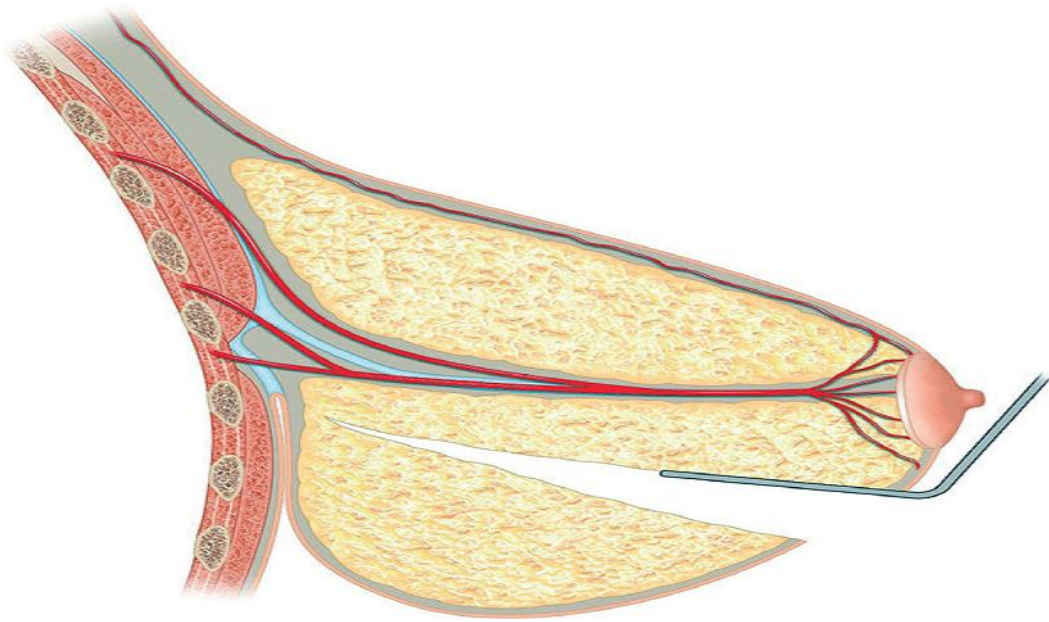


Figure 4 : Vascularisation de la plaque aréolo-mamelonnaire et septum horizontal.

Innervation (figure 5)

Trois groupes de nerfs convergent de façon radiaire vers la PAM :

- *un groupe antérieur* comprenant les rameaux cutanés antérieurs des 2e, 3e, 4e, 5e et 6e nerfs intercostaux. Ces rameaux cheminent en avant de la glande;
- *un groupe latéral* issu des 4e et 5e nerfs intercostaux. Ces nerfs se dirigent en arrière du fascia superficialis et perforent la glande après l'avoir abordée par sa face postérieure. Ils cheminent ensuite vers la PAM dans le septum horizontal du sein ;
- *un groupe supérieur* issu de rameaux descendants du plexus cervical superficiel.

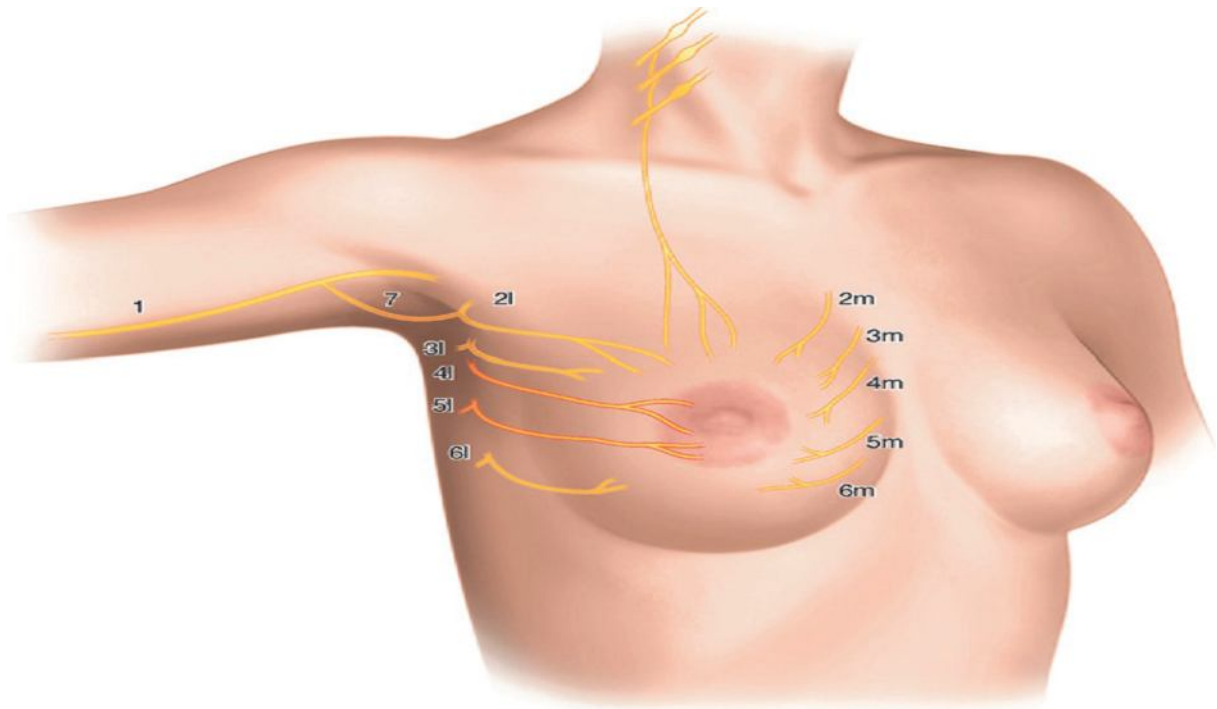


Figure 5 : Innervation du sein et de l'aréole (4e et 5e espace intercostal).

Drainage lymphatique (figure 6)

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

Il existe au sein trois réseaux lymphatiques :

- le réseau cutané superficiel, qui se draine vers les collecteurs axillaires;
- le réseau profond glandulaire, qui se draine vers les collecteurs rétromammaires ;
- le réseau sous-aréolaire, anastomose entre les deux réseaux précédents.

L'ensemble de ces réseaux se drainent principalement dans le lymphocentre axillaire, qui bénéficie de la classification en trois niveaux de Berg en pratique chirurgicale.

Les 2e et 3e niveaux de Berg constituent une voie de drainage accessoire pour le sein, mais principale pour le membre supérieur ; leur respect, s'il est possible, limite les risques de lymphoedème du membre supérieur.

La partie médiale de la glande mammaire se draine vers les lymphocentres parasternaux, le long des vaisseaux thoraciques internes.

Il existe enfin un drainage lymphatique postérieur dans les collecteurs rétromammaires.

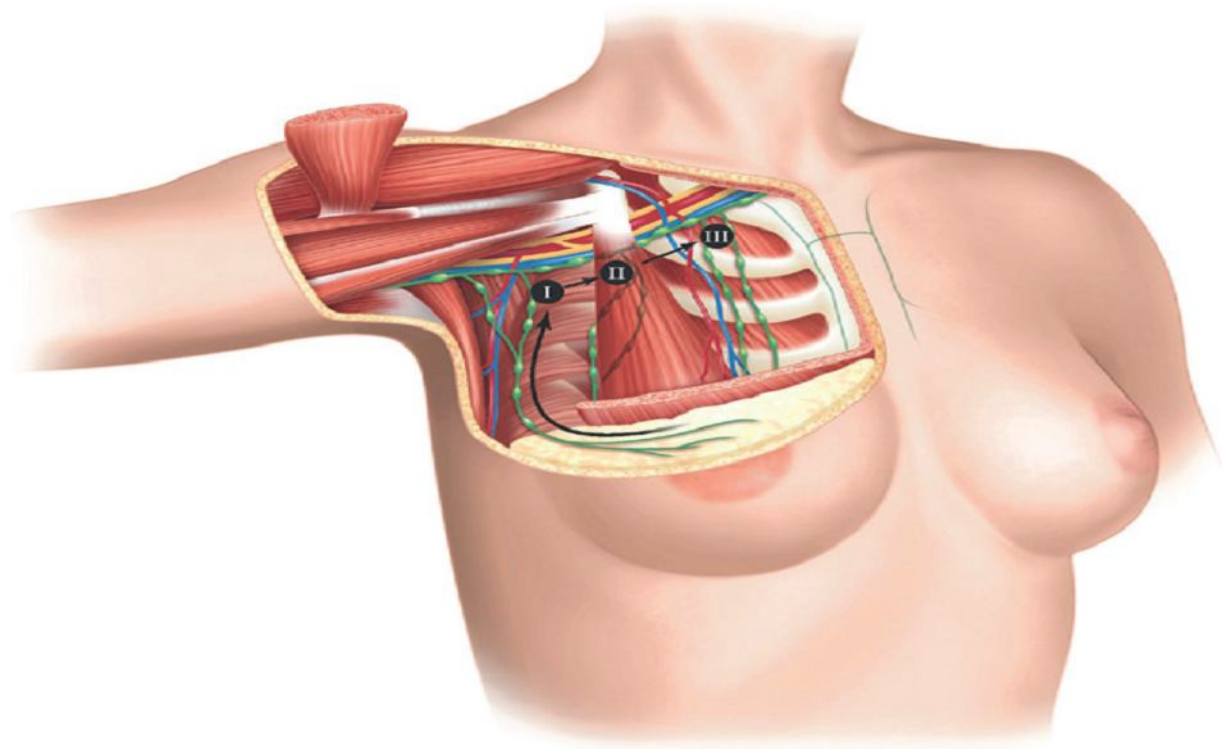


Figure 6 : Drainage lymphatique du sein : niveaux I, II, III de Berg.

RAPPEL HISTOLOGIQUE



1) EMBRYOHISTOGENESE (7)

Dès la 4e semaine de gestation, on constate l'apparition de deux épaissements ectoblastiques disposés de façon symétrique sur la paroi ventrale de l'embryon : les crêtes mammaires (figure 7).



Figure 7: Crêtes mammaires (« *milk lines* »).

Elles s'étendent de la région axillaire au pli inguinal. À partir de la 6e semaine, ces crêtes ont presque intégralement régressé après avoir donné de cinq à sept nodules épithéliaux : les bourgeons mammaires (voir figure 8).

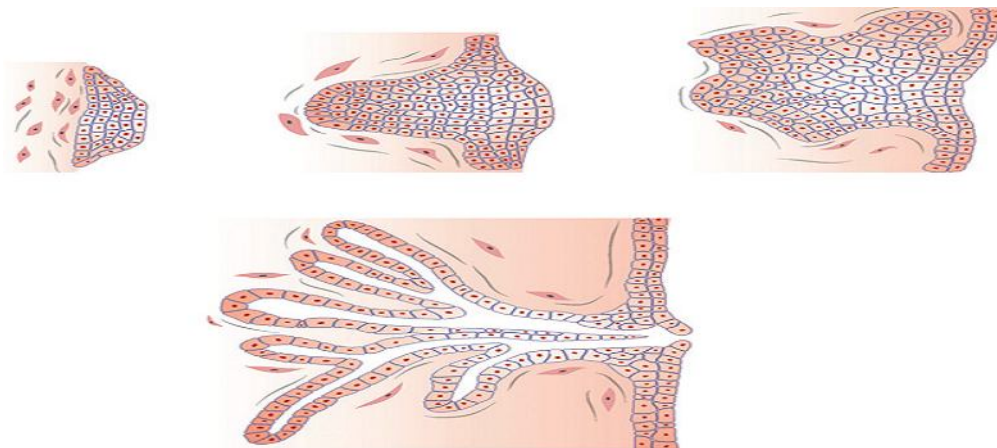


Figure 8 : Evolution du bourgeon mammaire chez l'embryon.

2) HISTOLOGIE DU MAMELON ET DE L'AREOLE

À distance de toute gestation ou lactation, le sein est dit au repos (figure 9) (7).

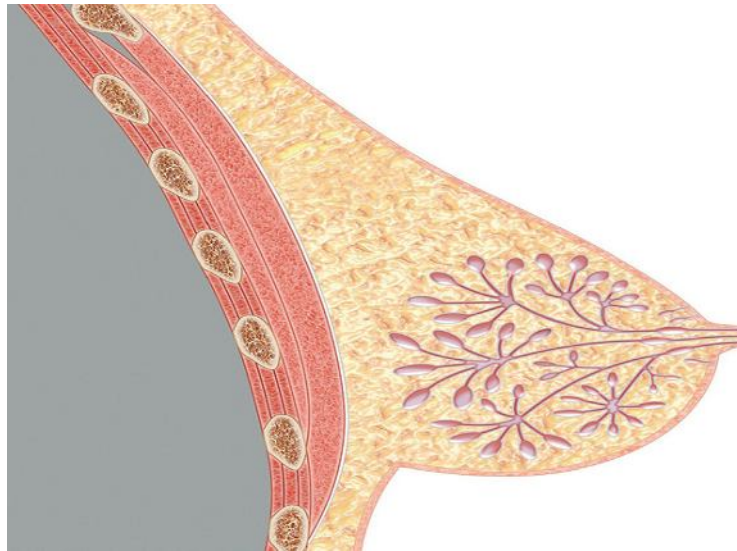


Figure 9: Sein en coupe transversale.

La zone aréolaire se présente sous forme de peau constituée d'une couche épithéliale superficielle : l'épiderme, et d'une couche de tissu conjonctif : le derme. Sous le derme se trouve l'hypoderme. L'épiderme est un épithélium multistratifié, pavimenteux, kératinisé et qui présente dans ses couches profondes des cellules riches en granulations pigmentaires ; le derme est un tissu conjonctif fibro-élastique et qui contient : des petits follicules pileux, des glandes et des fibres musculaires formant le muscle de l'aréole.

Il comprend alors un contingent de tissu conjonctif bien plus abondant que le tissu épithélial.

L'aréole qui entoure le mamelon (figure 10) est constituée d'un épiderme pigmenté (figure 11) hérissé par les tubercules de Morgagni. Ces tubercules contiennent en réalité des glandes sébacées particulières, dépourvues de follicule pileux, les glandes de Montgomery (7).

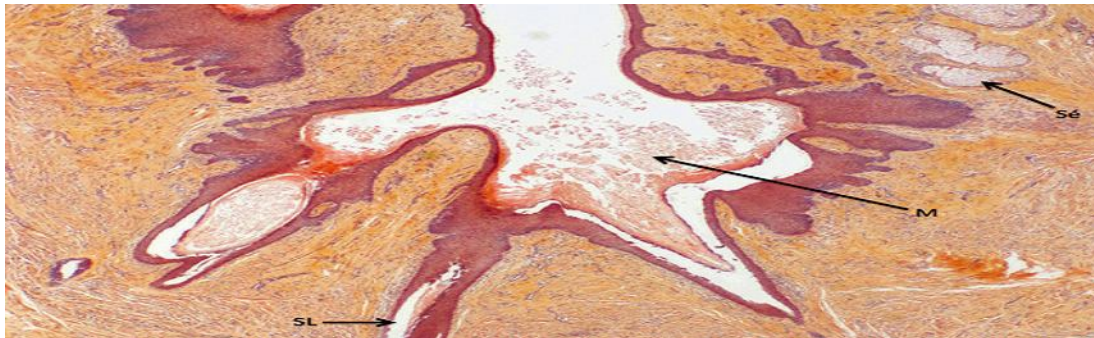


Figure 10: Mamelon invaginé : microscopie optique (MO) × 25 hémalun éosine (HE).

SL : sinus lactifère ; M : mamelon ; Sé : glandes sébacées.

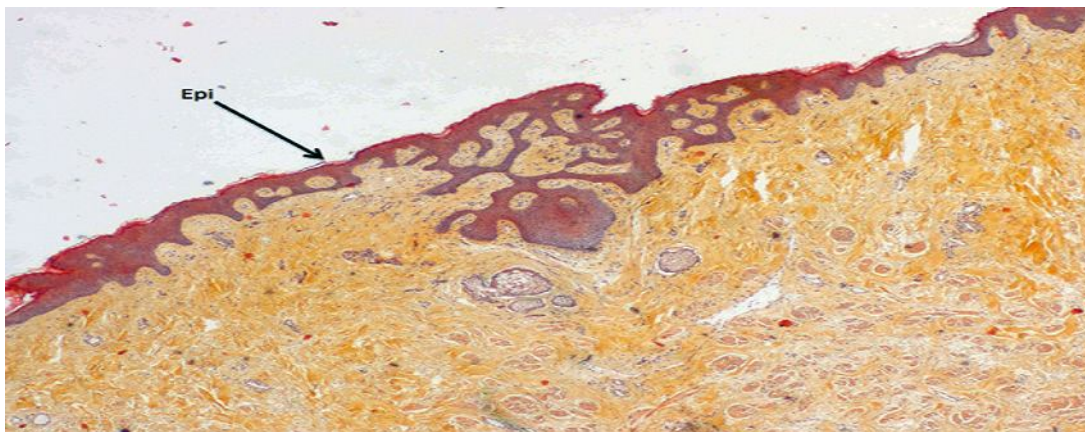


Figure 11: Sein coupe cutanée MO × 25 HE. Epi : épiderme.

La surface du mamelon, ainsi que les orifices des galactophores qui s'y abouchent comportent un revêtement épidermique. Les galactophores sont tapissées d'une double couche cellulaire, l'une interne faite de cellules épithéliales cylindriques, l'autre externe faite de cellules myoépithéliales(8).

3) HISTOLOGIE DE LA GLANDE

Le corps mammaire est composé de 10 à 20 unités glandulaires indépendantes aussi appelées lobes mammaires. Chaque lobe correspond à une glande tubuloacineuse composée, qui va s'aboucher à la surface par l'intermédiaire d'un canal galactophore. Il est à noter que les canaux galactophores présentent une petite dilatation, le sinus lactifère, juste avant de s'aboucher à la peau. Cette dilatation peut être le siège d'infections fréquentes sur sein gravidique, les galactophorites. Certains lobes se terminent même en cul-de-sac sans atteindre la surface.

L'ensemble de l'appareil glandulaire est enchâssé dans une architecture adipeuse partitionnée par des septums collagéniques. L'arborisation épithéliale des lobes comprend des divisions dichotomiques pouvant aller jusqu'au 30e ordre (figure 12).

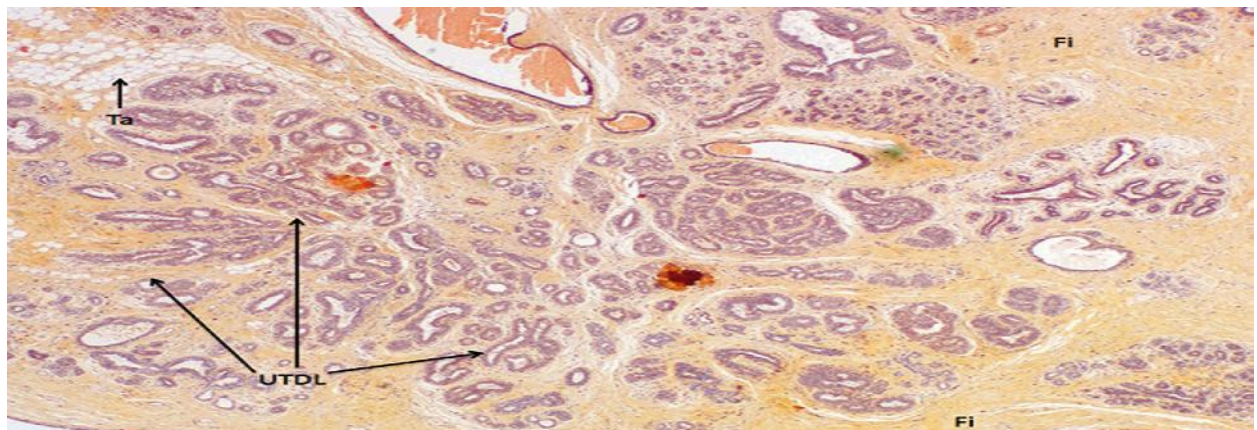


Figure 12 : Glande mammaire MO $\times$ 25 HE. Ta : tissu adipeux ; Fi : tissu fibreux ;
UTDL : unité terminale ductolobulaire.

En distalité des lobes se disposent des lobules constitués de multiples acini ou « bourgeons d'attente ». Ces bourgeons un peu particuliers sont tapissés d'un tissu conjonctif atypique, le tissu palléal.

Celui-ci autorisera la reprise de l'arborisation galactophorique lors de la gestation. Un épithélium cylindrique est présent au niveau des acini de grande taille (figure 13).

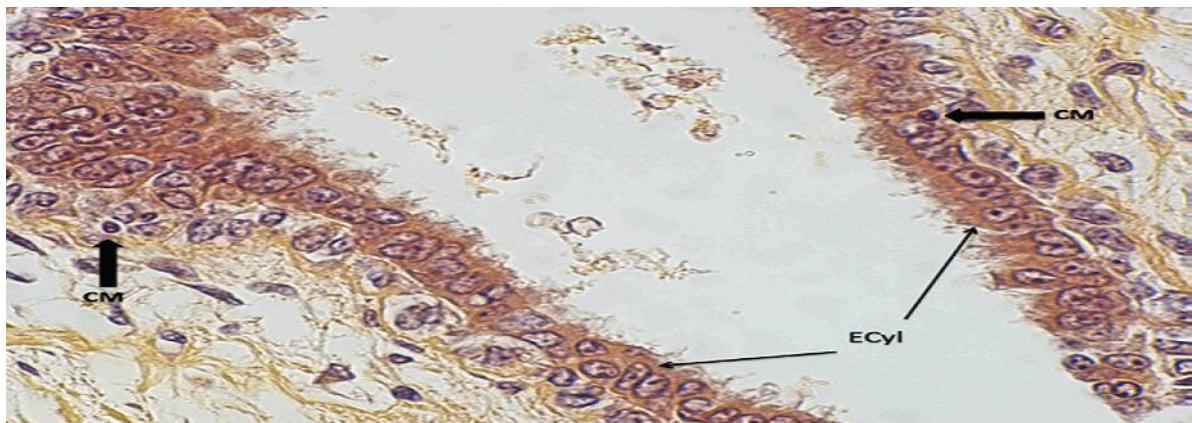
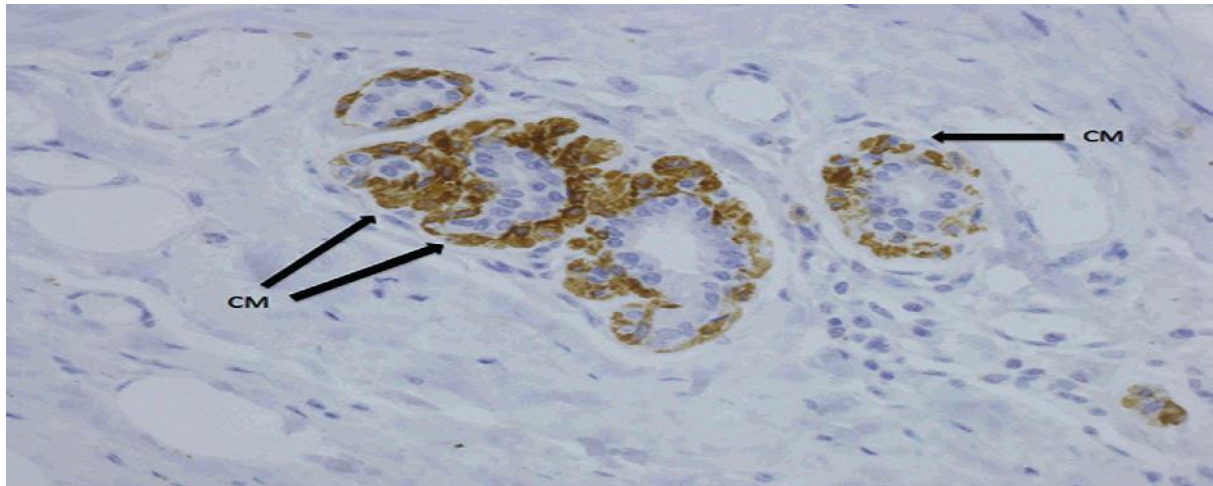


Figure 13: Coupe d'acinus MO $\times$ 400 HE. CM : cellules myoépithéliales ; ECyl : épithélium cylindrique.

Il devient cubique dans les acini plus étroits. De nombreuses cellules myoépithéliales se disposent en périphérie des acini (figure 14).



**Figure 14 : Cellules myoépithéliales avec marquage
en immunohistochimie CK17 MO × 200.**

CM : cellules myoépithéliales.

Le lobe associé au canal galactophore extralobulaire définit l'unité terminale ductolobulaire.

Parallèlement aux canaux galactophores en profondeur, et circulairement en superficie, se disposent des faisceaux de muscles lisses qui assureront l'érection du mamelon (7).

***PHYSIOPATHOGENIE
DE LA MALADIE
DE PAGET
MAMMAIRE***

A decorative flourish in a golden-brown color, featuring intricate scrollwork and leaf-like patterns, positioned at the bottom left of the title box.

L'origine des cellules de Paget reste aujourd'hui encore controversée puisque plusieurs théories s'opposent (9, 10).

L'association quasi-constante de la maladie de Paget mammaire à un cancer du sein sous-jacent a conduit à l'hypothèse d'une histogénèse des cellules de Paget étroitement liée à celle du néoplasme mammaire. Ainsi, différentes théories ont été proposées.

Deux principales hypothèses ont tenté d'expliquer sa nature et origine:

- La première théorie, la théorie épidermotropique, décrit que les cellules de Paget sont à l'origine des cellules du carcinome canalaire qui ont migré le long de la membrane basale sous-jacente vers l'épiderme du mamelon (11, 12).
- La deuxième théorie celle de la transformation maligne in situ ou de la dégénérescence de cellules préexistantes perçoit les cellules de Paget comme étant des kératinocytes malins qui apparaissent in situ et donc considère la maladie de Paget du sein comme un carcinome in-situ, indépendamment de tous carcinomes du sein sous-jacent (13, 14). Cette théorie présume que la maladie de Paget du sein est un processus indépendant qui affecte l'épiderme du mamelon de la même manière qu'il affecte le parenchyme mammaire sous-jacent.

1) LA THEORIE DE L'ENVAHISSEMENT EPIDERMIQUE

La théorie « épidermotropique » la plus ancienne, soutient que la maladie de Paget serait liée à la migration de cellules malignes le long des canaux galactophores. Ces cellules se détacheraient de la tumeur maligne profonde et longeraient les canaux galactophores jusqu'au mamelon.

Après avoir infiltré l'épiderme, elles se multiplieraient, en faveur de cette hypothèse, on a montré que la majorité des carcinomes mammaires associés à la maladie de Paget étaient situés à la partie la plus distale des canaux galactophores, donc à proximité du mamelon.

Une étude récente à apporter quelques indices qui permettraient d'expliquer la migration des cellules malignes du carcinome mammaire vers le mamelon (15). Cette étude a montré que les kératinocytes normaux produisent l'héreguline alpha qui est un facteur de mobilité pour les cellules exprimant les récepteurs HER/NEU, HER3 et /ou HER4. Or, les cellules de Paget expriment de manière importante ces récepteurs et peuvent donc fixer l'héreguline-alpha, qui induirait ainsi leur mobilité. En faveur de l'origine commune des cellules de Paget et des cellules du carcinome mammaire associé, dans une étude parue en 2001, des immunomarquages ont été réalisés à la fois sur des prélèvements de maladie de Paget et sur ceux des carcinomes mammaires sous-jacents chez 14 malades (16). Les taux d'expression des marqueurs biologiques étaient similaires pour les cellules de Paget et pour les cellules des cancers mammaires : 93% pour c-erb-2, 100% pour Cyclin D1, 86% pour ki67, 43 pour p53, seulement 28,6% pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Enfin une autre étude a montré que les gènes codant les mucines contenues dans les cellules de Paget sont exprimés avec le même phénotype dans les cellules de Paget, dans le carcinome

galactophorique sous-jacent et dans les cellules de Toker qui sont des cellules claires intra épidermique : les cellules de Paget seraient issues, soit de la glande mammaire, soit des cellules de Toker épidermiques (17).

La théorie épidermotropique est consolidée par la présence de carcinome intra canalaire sous-jacent ou un carcinome invasif dans la majorité des cas (5, 18).

Un argument de plus en faveur de cette théorie , basé sur des analyses autoradiographiques et des études immunohistochimiques a démontré que les cellules de Paget ont une réaction immunitaire similaire à celle des cellules du carcinome canalaire sous-jacent lors des tests par des antigènes membranaires d'origine mammaire tel que la cytokératine, la caséine, le ACE, HMFG 1 & 2, les lectines...(19-21).

La démonstration de la surexpression de la neu protéine au niveau des cellules de Paget a conduit à l'hypothèse de l'existence d'un facteur chimiotactique sécrété par les kératinocytes de l'épiderme qui attire les cellules de Paget pour s'infiltrer le long de l'épiderme.

La neu protéine est surexprimée dans environ 20% des carcinomes canalaire invasifs, 50% des carcinomes canalaire in situ et dans plus de 90% des cas de maladie de Paget (15, 22). La neu protéine a un effet stimulant la croissance mais surtout elle améliore la motilité des cellules tumorales par l'interaction des neu protéines membranaires exprimées et un facteur de motilité (présupposé sécréter par les kératinocytes de l'épiderme), résultant à un chimiotactisme et une invasion de l'épiderme par les cellules de Paget (15).

2) THEORIE DE L'EVOLUTION MALIGNE DES KERATINOCYTES

Cette seconde théorie suppose une transformation maligne de cellules situées dans l'épiderme mamelonnaire. La maladie de Paget se développerait, soit de manière isolée, soit concomitamment au carcinome intracanalair mammaire (23).

Cette dernière possibilité a été évoquée en raison de l'existence de nombreux carcinomes mammaires d'emblée multifocaux lors des mastectomies pour maladie de Paget.

Par ailleurs cette hypothèse expliquerait l'absence de contiguïté entre la tumeur mammaire et la maladie de Paget, ainsi que les rares cas de maladie de Paget mammaire sans carcinome associé.

La théorie de la transformation in situ est soutenue par des études histologiques portant sur des cas où il y'a absence d'un carcinome du sein sous-jacent (13). Ces études ont montré des lésions de Paget sans envahissement dermique ou quelconque connexion à un carcinome sous-jacent (24).

De plus amples arguments pour cette théorie, des études ultra structurales (microscope électronique) sont parvenues a montré des liaisons entre les kératinocytes et les cellules de Paget par le biais de microvillosités et de desmosomes. Constatation, qui contredit une nature migratoire des cellules de Paget et suggère une origine intra épidermique (13, 14, 25)

L'origine de la cellule de Paget a une implication considérable pour le traitement. Si la cellule de Paget est originaire de l'épithélium mamelonnaire, par transformation de novo, alors la mastectomie dans tous les cas de maladie de Paget du sein devient discutable, spécialement pour les patientes sans lésion palpable ou mammographique ; un simple traitement local (résection de la plaque aréolo-mamelonnaire ou irradiation) sans aucun traitement complémentaire pour le reste du parenchyme mammaire peut-être une thérapeutique alternative appropriée. D'autre part, la théorie épidermotropique nécessite un carcinome mammaire sous-jacent et donc chaque cas de maladie de Paget du sein est égale à un cancer du sein ce qui nécessite le traitement standard (18).

ANATOMOPATHOLOGIE



1) LA CELLULE DE PAGET

a) Des débuts difficiles

Leur première description morphologique date de 1881, réalisée par George Thin d'une maladie de Paget mammaire. Selon lui, certaines de leurs caractéristiques morphologiques étaient évocatrices d'un processus de dégénérescence et non d'un eczéma.

En 1889 Henry Radcliffe Crocker décrivait les cellules d'une localisation extramammaire. Ces cellules étaient semblables quelle que soit la topographie (14).

A cette époque, différentes écoles défendaient leurs premières théories physiopathologiques.

En 1893, D'ARCY POWER réalisait différents travaux aux termes desquels ces cellules semblaient être présentes au sein de tissus cancéreux ou du moins à proximité.

En 1896, au décours d'une ovariectomie effectuée dans le cadre d'un cancer du sein inopérable, George Thomas Beatson notait que la prolifération de ces cellules s'en trouvait stoppée. Et pourtant, la certitude d'une origine parasitaire des cellules de Paget demeurait tenace.

Ainsi en 1990, à l'occasion d'une revue de la littérature, Sailer critiquait les travaux effectués par Power, rapportant que des « parasites de Ruffer » avaient été mis en évidence et que ses conclusions manquaient d'arguments.

Selon Virchow, pour qui les travaux de recherche paraissaient également incomplets, si les arguments manquaient à l'appui d'une hypothèse cancéreuse,

il n'en restait pas moins que ceux en faveur d'une origine infectieuse étaient également insuffisants (26).

b) Les données de la microscopie optique

Les critères histologiques de diagnostic de la maladie de Paget reposent sur la prolifération intra épidermique de grandes cellules, essentiellement au sein du stratum basal et dans les couches profondes du stratum spinosum ; dans certains cas, elles migrent jusque dans le stratum corneum d'où un aspect d'ascension pagétoïde. Ces cellules sont isolées ou groupées en îlots.

Les cellules de Paget ont un diamètre de 10 à 20 µm, supérieur à celui des kératinocytes, avec un cytoplasme abondant ; ce dernier est clair, finement granuleux, parfois vacuolisé en coloration standard.

Leur noyau arrondi ou ovalaire est volumineux, avec un rapport nucléocytoplasmique de 1/2 ; il occupe une position central, ou est excentré par l'accumulation intra cytoplasmique de mucine, d'où un aspect en « bague à chaton ».

Le noyau est hyper chromatique et contient un ou plusieurs nucléoles ; parfois des images de mitoses sont observées.

Toutes les cellules n'ont pas systématiquement la même apparence. Certaines montrent des images de différenciation apocrine avec une décapitation apicale, une forme d'avantage cylindrique, la présence de particules intracytoplasmiques. (27, 28)

L'épiderme est le siège de lésions non spécifiques ; il peut être érodé ou à l'inverse hyperplasique avec un stratum cornéum ortho ou parakératosique, il peut également contenir des fentes acantholytiques (26, 28-31).

Il n'est pas rare d'observer une colonisation des gaines folliculaires ou des glandes sudorales, des canaux galactophoriques par les cellules de Paget.

Cependant, en l'absence d'invasion, les cellules Pagétiques restent séparées du derme par une couche de cellules basales (26, 28, 30). Dans le derme sous-jacent à l'envahissement épidermique, un infiltrat inflammatoire est présent et le plus souvent mixte, parfois avec une prédominance lymphohistiocytaire ou de polynucléaires (26). Il peut s'agir de polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles lorsque l'épiderme est le siège d'une érosion voire d'une nécrose.

En cas de franchissement de la membrane basale, les cellules se regroupent en amas, sans qu'il y ait forcément une ébauche de structure glandulaire (28).

c) Les études histochimiques

La présence de sialomucine, complexe composé de mucopolysaccharides acides et de protides, au sein du cytoplasme des cellules de Paget détermine la positivité de certaines réactions histochimiques comme l'acide périodique de Schiff (PAS), le bleu alcalin, le mucicarmin. Cette mucine est en faveur d'une différenciation apocrine des cellules ; néanmoins la positivité est variable selon la topographie considérée.

En effet, elle est de 100% dans le cas des cellules de la maladie de Paget extramammaire contre 50% en moyenne pour la localisation mammaire (26). De plus, le profil immunophénotypique des mucines intracytoplasmiques est différent selon la localisation considérée (17).

d) Aspect en microscopie électronique

Les cellules de Paget ont avec la membrane basale de simples rapports de contiguïté sans hémidesmosomes.

Des microvillosités ou des desmosomes de petite taille sont présents entre les cellules de Paget, mais l'intrication demeure faible d'où la possibilité de fentes intercellulaires.

Le cytoplasme est riche en organites, avec de volumineux appareils de Golgi, des granules de sécrétion et des mitochondries. La présence de ces vacuoles de sécrétion rapproche les cellules de Paget des cellules sécrétrices des glandes apocrines (30).

Ces aspects glandulaires sont bien développés dans les cellules de la maladie de Paget extramammaire, à tel point que le noyau est fréquemment refoulé en périphérie, tandis que dans la localisation mammaire, ceci est moins évident (26).

e) Les récepteurs hormonaux

Dans certains cas, les cellules de Paget expriment des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone, notamment au niveau mammaire et ceci quel que soit le sexe (26, 32).

En revanche, la recherche de récepteurs à ces hormones au sein des cellules d'une maladie de Paget extra mammaire est négative (33). L'hypothèse d'un comportement biologique différent des cellules de Paget dans la localisation extra mammaire est de ce fait mise en avant (34). La sécrétion des glandes apocrines étant sous contrôle hormonal, ces cellules apocrines expriment des récepteurs aux androgènes. Il est donc attendu d'en isoler également dans les cellules à différenciation apocrines. De tels récepteurs aux androgènes sont détectés dans environ 80% des cas de maladie de Paget et pourraient être impliqués dans l'extension de cette dermatose (35).

2) IMMUNOHISTOCHEMIE

En dermatopathologie, les techniques d'immunohistochimie consistent à inclure après incubation un anticorps polyclonal ou monoclonal au sein d'un fragment cutané, qui pourra ainsi révéler spécifiquement la présence de l'antigène contre lequel il est dirigé (36). Ce sont en fait les constituants tissulaires ou cellulaires qui sont identifiés grâce à leurs propriétés antigéniques.

Ces techniques peuvent ainsi permettre une orientation diagnostic histologique lorsque les cellules se ressemblent du point de vue morphologique. De plus, elles donnent des indications sur l'histogénèse de prolifération tumorale mal classée en mettant notamment en évidence des compatibilités immunohistochimiques entre certains types de tissus et de tumeurs.

A l'exception de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et de la thyroglobuline, aucun anticorps n'est spécifique d'une origine tissulaire précise, d'où l'intérêt d'employer un panel d'anticorps (37).

La différenciation glandulaire des cellules de Paget a pu être établie sur des critères microscopiques, biochimiques, ultrastructuraux et immunohistochimiques : expression des cytokératines de bas poids moléculaire 7, 8, 18, 19, de l'antigène membranaire épithélial, de l'antigène carcino-embryonnaire (26).

a) Les cytokératines

Il s'agit de constituants des filaments intermédiaires localisés exclusivement dans les cellules épithéliales. Chaque épithélium possède un profil particulier d'expression des cytokératines.

Vingt-six cytokératines épithéliales sont actuellement identifiées, une vingtaine peut classiquement être recherchée.

En cas de transformation maligne, l'expression et l'agencement des cytokératines demeurent inchangés, d'où leur intérêt notamment pour déterminer l'origine des cellules (37).

- **La cytokératine 7**

Elle apparaît tardivement dans la vie embryonnaire et semble être corrélée aux tissus ayant une différenciation glandulaire. Elle est aussi caractéristique des épithéliums simples notamment à disposition glandulaire. Bien que non spécifique, elle est considérée comme le marqueur de choix de la maladie de Paget (26, 38).

- **La cytokératine 8**

De survenue précoce dans la vie embryonnaire, sa distribution concerne aussi les épithéliums simples voir transitionnels et de nombreuses structures glandulaires (26, 36).

- **La cytokératine 17**

Cette cytokératine est largement présente au sein de l'épithélium fœtale, en revanche son taux va en décroissant au fil du temps ; elle peut être identifiée parfois dans l'épiderme mais surtout dans les épithéliums non kératinisants et en particulier l'ensemble du disque pileux (39). A cet endroit, elle prédomine dans les couches supra basales de l'épithélium infundibulaire, notamment lorsque la couche granuleuse est réduite (26, 40). Elle est également mise en évidence dans les kératinocytes des couches basales et parabasales, notamment ceux juxta des tumeurs comme les carcinomes spinocellulaires, ou dans les plaques de psoriasis.

- **La cytokératine 18**

Elle s'exprime dans les épithéliums simples et glandulaires tout comme la cytokératine 8 (36).

- **La cytokératine 19**

Il s'agit de la plus petite des cytokératines, sa distribution se réduit depuis la période fœtale et va concerner ensuite les cellules à renouvellement rapide, celle des épithéliums simples et glandulaires (41).

- **La cytokératine 20**

C'est une des dernières cytokératines identifiées, elle est exprimée par l'épithélium digestif et les cellules de Merckel (36, 37).

b) Les marqueurs glandulaires

- **L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)**

Il s'agit d'une glycoprotéine présente dans le cytoplasme des cellules sécrétrices eccrines et apocrines, elle a été mise en évidence dans les cellules de Paget en 1982 (42).

La surveillance de son taux sérique lors d'adénocarcinome digestif en fait un marqueur biologique ; il a également été constaté que sa concentration sérique pouvait s'accroître lorsque des métastases de maladie de Paget extramammaire existaient, avec comme hypothèse de base que les cellules métastatiques sécrèteraient de l'ACE (26).

- **L'antigène membranaire épithélial (EMA)**

L'EMA ou l'antigène membranaire épithélial est aussi une glycoprotéine, elle est distribuée dans les cellules des glandes eccrines, apocrines, sébacées.

Son marquage prédomine le long de la membrane cellulaire (26).

- **L'antigène spécifique de la prostate (PSA)**

Il s'agit d'une glycoprotéine de faible poids moléculaire, sécrétée principalement par le tissu prostatique, mais également par d'autres glandes comme les glandes salivaires.

Son taux sérique augmente en cas de maladies prostatiques notamment de néoplasmes ; bien que les cellules cancéreuses en produisent moins que les cellules normales, l'élévation de la concentration sérique s'explique par le nombre de cellules néoplasiques et le franchissement capsulaire (26).

L'emploi du marqueur prostatique ou PSA (Prostate Specific Antigen) se révèle positif dans quelque rare cas de maladie de Paget à localisation génitale chez des hommes.

Quand bien même un cancer de la prostate peut être diagnostiqué, la positivité de cet immunomarquage des cellules de Paget demeure inexpliquée (26, 43).

c) L'HER2

L'HER2 est une protéine. Le gène la codant est un proto-oncogène appelé HER2 /neu.

Ce gène a été identifié au niveau du chromosome 17q21. Le terme HER2/neu signifie Human Epidermal Growth Factor Receptor-2(récepteur pour les facteurs de croissance épidermaux humains) et il est spécifié neu en raison de la conséquence qu'amène sa mutation. De plus, le gène HER2 est homologue du gène NEU isolé à partir de cellules de neuroglioblastome induites chez le rat et de l'oncogène v-erb-B du virus de l'érythroblastose aviaire.

Elle appartient à la famille HER, qui code quatre récepteurs transmembranaires appelés HER1, HER2, HER3 et HER4. Toutes ces protéines sont une sous-famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques (ErbB), la protéine HER2 est une glycoprotéine membranaire constituée de 1255 acides aminés et pesant 185 kDa.

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. Cette amplification de la transcription est due à certaines mutations.

Une première mutation consiste en l'altération d'un acide aminé (valine remplacé par glutamine) dans la région transmembranaire du récepteur. Il est aussi possible d'observer dans les cas de mutations une délétion qui cause la perte du domaine extracellulaire d'interaction avec le ligand. Ces deux mutations ont toutes deux comme impact de causer une dimérisation même en absence de ligand et ainsi provoquer une activation constitutive de l'activité kinasique de l'oncoprotéine résultante. Ces changements de propriétés aboutissent à une surexpression de l'ARN messenger menant à une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule.

La surexpression de HER2 résultant de cette mutation s'accompagne alors d'une prolifération des cellules cancéreuse.

On dit qu'une cellule normale produit environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million. Ces tumeurs sont alors dites « HER2+ ».

Au plan cellulaire, ce dérèglement de HER2 induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Cet état de surexpression d'HER2 est de mauvais pronostic pour la patiente.

Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. Le cancer HER2+ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein (44).

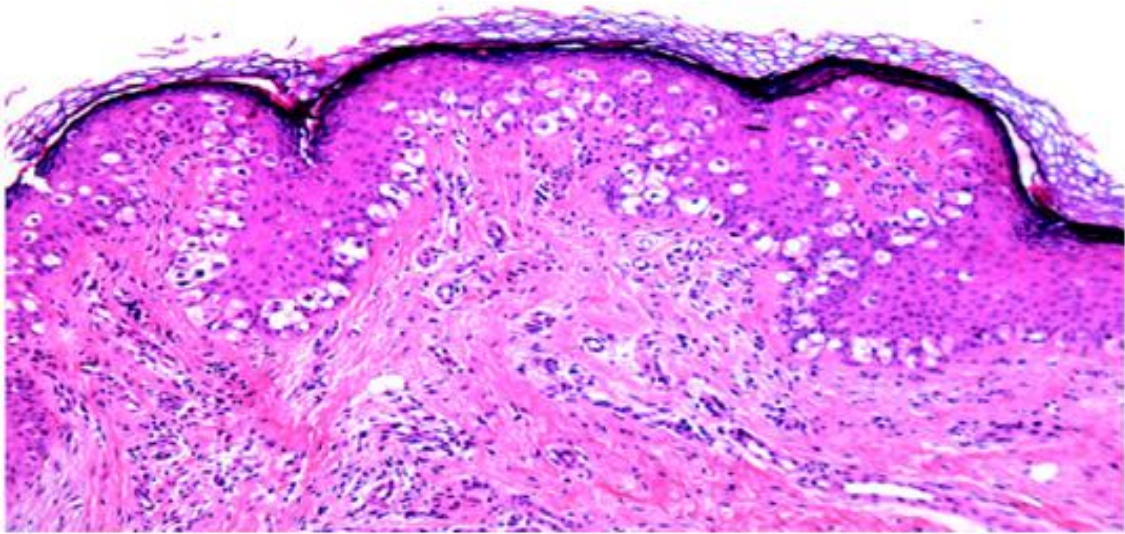


Figure 15: Aspect histologique de la maladie de Paget

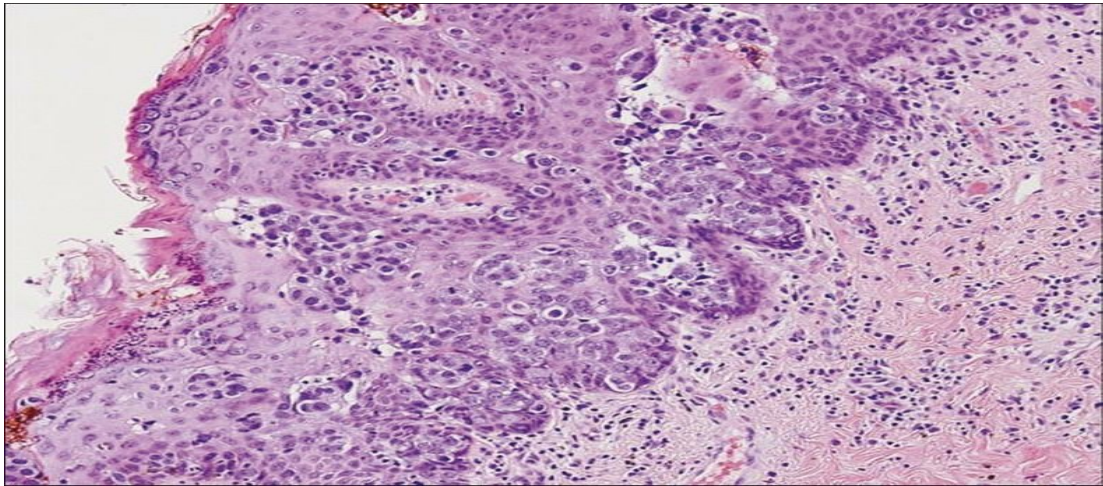


Figure 16: Maladie de Paget du mamelon. Nids et groupes de cellules malignes de Paget impliquant principalement les couches inférieures de l'épiderme. L'épiderme peut être érodé et hyperplasique

(H et E, × 40)

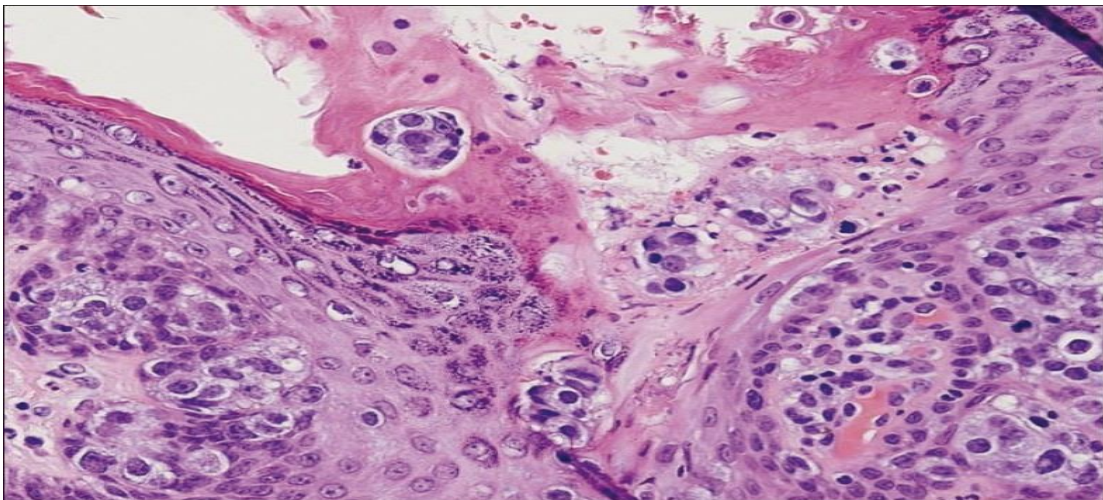


Figure 17 : Maladie de Paget du mamelon avec ulcération superficielle. Les cellules tumorales ont un cytoplasme pâle abondant, pléomorphe et des noyaux hyperchromatiques avec nucléoles. Figures de mitose sont vus (H et E, x 100)

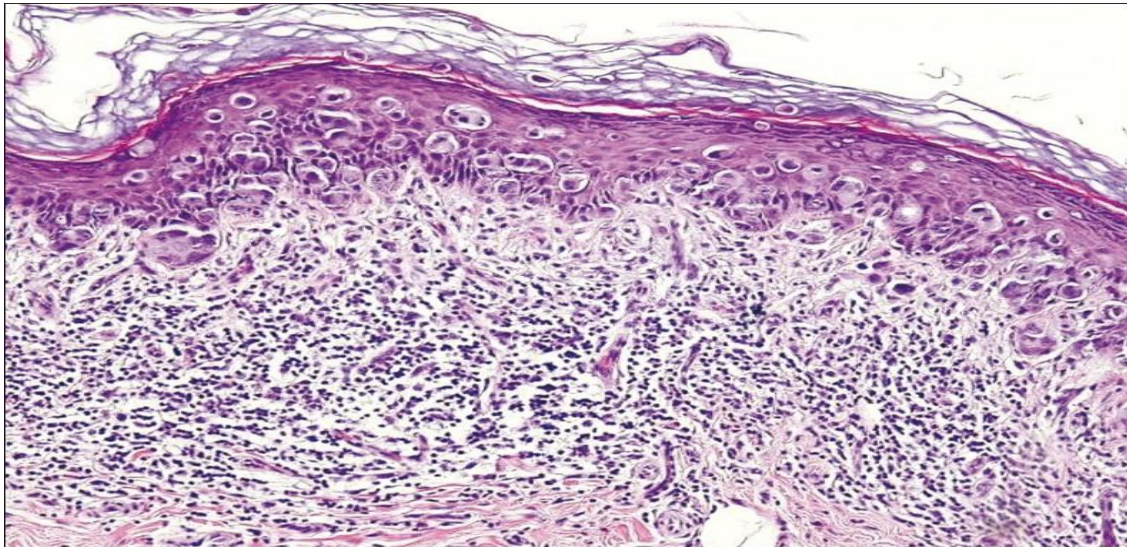


Figure 18 : Cellules de carcinome formant une bande en profondeur de l'épiderme et sont dispersés individuellement tout au long de l'épithélium. L'agencement lacunaire des cellules du carcinome est souvent observé dans la maladie de Paget. Un vaste infiltrat lymphocytaire avec une participation largement concentrée dans l'épiderme en profondeur (H et E, $\times 40$).

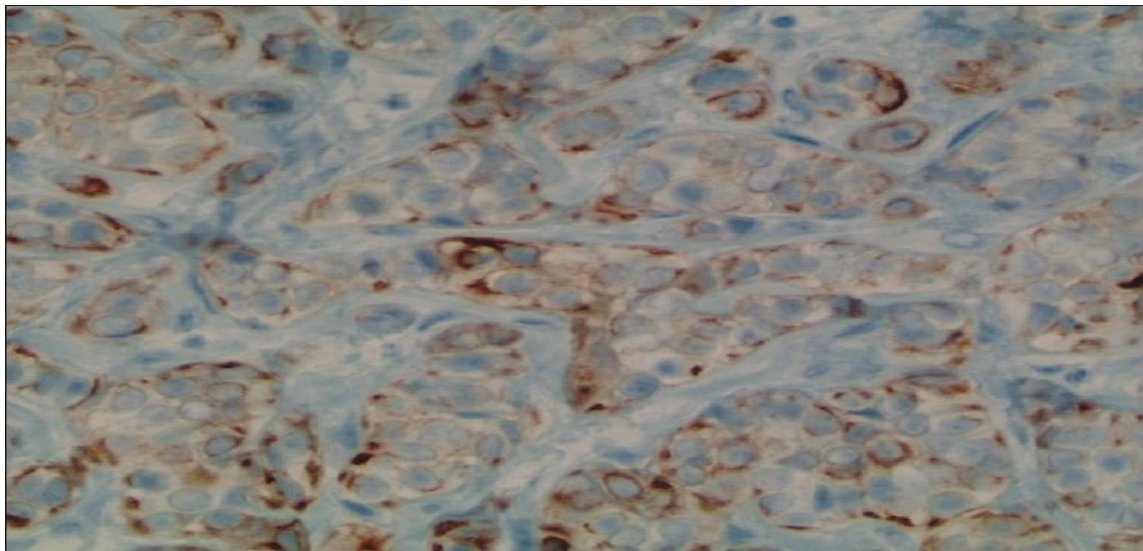


Figure 19 : Les cellules de Paget sont mises en évidence par une coloration immunologique pour (CK7, $\times 200$)

3) ASSOCIATION PAGET ET CARCINOME SOUS-JACENT

Bien que Velpeau ait décrit pour la première fois la lésion eczématiforme de la maladie de Paget en 1856, il a fallu attendre jusqu'à 1874 pour que la relation entre ces changements du mamelon et la malignité intra mammaire soit reconnue par Sir James Paget.

La MPM s'associe, dans la majorité des cas, à une néoplasie sous-jacente exclusivement d'origine mammaire, avec des types histologiques variables (tableau 2 et 3).

Plus rarement la MPM est isolée, évoluant pour son propre compte, sans cancer associé.

Quand il y'a une maladie de Paget du mamelon avec masse palpable, celle-ci est presque toujours associée à un carcinome sous-jacent (45). Cette association peut être présente dans n'importe quel quadrant du sein et l'association de la maladie de Paget du mamelon à un carcinome multifocal ou multicentrique a été rapporté dans 32-41%(45).

Les patients souffrant d'une maladie de Paget du mamelon sans association à une masse du sein ont généralement une tumeur située à la périphérie dans près de 30% des cas, ce qui pourrait passer inaperçu si une large excision ne comprenait que la plaque aréolo-mamelonnaire (45).

Une revue de 15 études a permis de recenser 975 cas avec maladie de Paget et a démontré que dans 47% des cas, une masse était palpable. Dans cette revue, chez les patientes avec masse palpée, 93 % des patientes avaient un cancer infiltrant alors que le carcinome in situ était retrouvé chez 65 % des patientes

sans masse palpée. Seulement 1 % des patientes présentaient une atteinte au mamelon sans atteinte intra-mammaire (46).

Au Roswell Park Cancer Institute (RPCI), 80 patients atteints de la maladie de Paget ont été traités sur une période de 33 ans ; un cancer a été identifié chez 93% de ces patients (75% invasive, 25% CCIS) (47).

Tableau 1: Fréquence des cancers du sein in situ et invasif associés à la MPM

MPM	Associée à un cancer Invasif	Associée à un cancer in situ	Absence de cancer
Caliskan, 2008 (48)	60%	34%	6%
Chen, 2006 (49)	50,4%	36,3%	13,3%
Kothari, 2002 (50)	57,2%	41,4%	1,4%
Morrogh, 2007a (51)	20,5%	73,5%	6%
Siponen, 2010 (52)	53,5%	43,1%	3,4%

a : MPM sans masse palpable

Tableau 2 : Fréquence des différents types histologiques des cancers du sein associés à la maladie de Paget (48).

Type histologique	Fréquence
Maladie de Paget sans cancer associé	6%
Maladie de Paget avec cancer in situ	34%
- Comedocarcinome	7,9%
- Micropapillaire	1,8%
- Cribriforme	6,1%
- Apocrine	1,8%
- Autres	5,3 %
Maladie de Paget avec cancer invasif	60%
- Canalaire	56,1%
- Lobulaire	0,9 %
- Mucineux	0,9 %
- Paget invasive	1,8%

- **MPM et cancer du sein in situ**

Ils surviennent majoritairement chez des femmes âgées (généralement de plus de 65 ans) (48) et se situent habituellement dans le quadrant mammaire central (52). Leur diagnostic est principalement radiologique. En effet très peu s'associe à une masse palpable (51).

- **MPM et cancer du sein invasif**

La MPM associée à un cancer invasif semble atteindre des femmes plus jeunes, généralement entre 35 et 49 ans (48).

De pronostic péjoratif, ils sont volontiers traités par un geste radical du fait de leur multicentricité et/ou de leur localisation en périphérie de la glande mammaire (34).

- **MPM isolée**

Minoritaires, elles représentent 1,4 à 13,3% des MPM (49),(50),(5).

MATERIEL ET METHODES



Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 5 ans, allant de 2008 à 2012, à l'institut nationale d'oncologie de rabat, portant sur 19 cas de maladie de Paget du sein.

METHODES DE TRAVAIL :

Les dossiers de nos malades ont été répertoriés et étudiés ainsi que les feuilles de températures journalières et les comptes rendus opératoires.

Pour chaque patiente, nous avons relevé les paramètres suivants :

- le contexte d'apparition (âge, parité, statut hormonal, ATCD)
- les caractéristiques cliniques et para cliniques
- l'étude anatomopathologique
- la prise en charge thérapeutique
- l'évolution clinique

REPERTOIRES DES CAS :

Les tableaux (1-2-3)

Tableau (1) : caractéristiques cliniques des patientes

Cas	IDENTITE	AGE	PARITE	STATUT HORMONAL	ATCD PERSONNEL ET FAMILIAL	DELAI DE CS	CLINIQUE
1	N.J. F 11.4444.58	58 ans	4 enfants	Ménopausée	Méd : HTA ss TRT	4mois	EM sanglant+ nodule du sein D RM
2	S.S. F 11.4390.32	33ans	G0P0	Ménopausée	RAS	1an	lésion cutanée péri aréolaire avec peau d'orange + nodule
3	R.F. F11.1657.40	40 ans	G0P0	Ménarche à 14 ans Réglée	RAS	10 mois	nodule du sein G du QSE
4	Z.L. F 11.1197.55	55 ans	4 enfants	Ménopausée	Méd : gastrite sous IPP et protecteur gastrique	5mois	nodule de 1,5 cm du QII du sein D
5	E.M. F 11.658.65	65ans	7enfants	Ménopausée	Sœur suivie pour cancer du sein	5mois	nodule du QIE du sein G avec signe inflammatoire

Tableau (2) : Diagnostic, bilan d'extension et traitement

Cas	MAMMOGRAPHIE ECHOGRAPHIE GALACTOGRAPHIE	BIOPSIE	RX PULMONAIRE ECHO ABD CA15-3 SCINTIGRAPHIE	CMT néoadjuvante	CHIRURGIE
1	Galactographie droite : canaux galactophoriques dilatés, 3 lacunes compatibles avec des papillomes intra galactophorique. Echographie : nodule calcifié Echo/mammo: éctasie galactophorique avec papillome intragalactophorique. Nodule comportant des calcifications, compatible avec un fibroadénome.	processus carcinomateux invasif CIC: (-), EV : (-)	RAS Scintigraphie osseuse : normale	–	Mastectomie droite + curage axillaire
2	Echo/mammo : Sein D : BIRADS IV Sein G : BIRADS II	CCI grade II CCI(-) EV (-)	RAS Scintigraphie osseuse : normale	+	Mastectomie droite + curage axillaire
3	Echo/mammo : Dystrophie micronodulaire bilatérale avec lésion de la JQS G.	Cyto ponction : tumeur fibro- épithéliale bénigne Biopsie: CCI grade II	RAS	–	Mastectomie gauche+ curage axillaire
4	Echo/mammo : Masse tumorale maligne BIRADS 5.	CCI grade I, CIC(+) EV(-)	RAS Scintigraphie osseuse : normale	–	Mastectomie droite+ curage axillaire
5	Echo/mammo : Nodules suspects	CCI RE : 70%, RP 30%	RAS Scintigraphie osseuse : normale	+	Mastectomie gauche+ curage axillaire

Tableau (3) : ana-path définitive, traitement adjuvant et évolution

Cas	Complication de la chirurgie	ANAPATH (pièce opératoire)	CMT Hormonothérapie Thérapie ciblée	RTH	EVOLUTION	RECU
1	Bonne cicatrisation	CCI grade III, CIC(+), EV(-) Mamelon siège d'un CIS avec maladie de Paget, limite inf focalement atteinte dans sa CIC. CA : 02N+/30N, RH(-), HER2(-)	3 FEC+3Docétaxel	+	Pas de métastase Pas de récurrence	37 mois
2	Bonne cicatrisation	CCI grade II post CMT, CIC(+), EV(-), mamelon tumoral avec maladie de Paget marges(-) CA : 10N+/23N RH(+) / Hercept score 2(+)	Tamoxifène	+	Pas de métastase Pas de récurrence	37 mois
3	Bonne cicatrisation	CCI grade II CIC (+), EV (+) Mamelon infiltré avec maladie de Paget Marges (-) CA : 1N+/14N RH(+) : RE 90% , RP10% HER2+++ score 3+	3FEC100+3 Docétaxel Tamoxifène Herceptine	+	Pas de métastase Pas de récurrence	34 mois
4	Bonne cicatrisation	CCI de grade III CCI(+), EV(-), mamelon tumoral avec maladie de Paget marges(-) CA : 1N(+)/15N RH+ : RE 30% RP-, HER 2+++ Herceptest positif (score 3+)	3 FEC 100+3 docétaxel tamoxifène Herceptine	+	Pas de métastase Pas de récurrence	30 mois
5	Bonne cicatrisation	CCI grade II post CMT CIC(+), EV(-) Marges(-) Mamelon infiltré avec maladie de Paget CA: 4N+/13, RH (+), RO: 70% RP:30%, HER- herceptest négatif (score1+).	tamoxifène	+	Pas de métastase Pas de récurrence	32 mois

Tableau (1) : caractéristiques cliniques des patientes

6	A.Y. F 12.934.47	46 ans	4 enfants	C.O entrecoupée de grossesses	Méd : rhinite allergique	7 mois	lésion de la PAM
7	B.T. F 11.743.39	39 ans	G0P0	Ménarche:12ans Toujours réglée Prise de C.O	RAS	4 mois	nodule du sein D sur les 2 QS Rétraction mamelonnaire
8	E.F. F 08.4177.50	50 ans	6 enfants G8P6	Ménarche: 12ans Ménopausée Prise de C.O	RAS	2mois	nodule sein G entre les 2 QS ADP axillaire palpable
9	E.M. F 08 2878 42	42 ans	3 enfants	Normo réglée	RAS	5 mois	Rétraction mamelonnaire sein G, induration et lésions inflammatoire Membre sup G oedématié
10	E.A. F 08 1076 42	42ans	7enfants	Encore réglée Prise de C.O	RAS	4 mois	nodule sein D + Rétraction mamelonnaire ADP axillaire D fixe.

Tableau (2) : Diagnostic, bilan d'extension et traitement

6	Echo/ mammo: Lésion suspecte de malignité du QSE du sein D avec foyers de microcalcification.	Biopsie exérèse d'un nodule du QSE du sein D : CCI grade II, CIC(+), 2 limites latérales tumorales.	RAS	—	Extemporane puis Mastectomie droite + curage axillaire
7	Echo/ mammo : Présence de 2 lésions tumorales D ACR6	Cytoponction : cellules malignes carcinomateuse Biopsie sein D: CCI de grade I CIC(+).	RAS	+	Mastectomie droite + curage axillaire
8	Echo/mammo: lésion tumoral bifocale SI ACR 5	Biopsie du sein: CCI grade II avec CIC(+), EV(-).	RAS Scintigraphie osseuse: normale	—	Mastectomie gauche+ curage axillaire
9	Echo/mammo: Opacité RM à contours spiculé avec rétraction du mamelon et épaissement cutané	Biopsie du sein G: CCI de grade II SBR	RAS Scintigraphie osseuse: normale	+	Mastectomie gauche+ curage axillaire
10	Echo/mammo: gros nodule tumoral entre les 2 QS ADP axillaires bilatérales.	Biopsie exérèse d'une tumeur du sein D : ADKc peu différencié canalaire infiltrant grade III	RAS Scintigraphie osseuse: normale	+	Mastectomie droite+ curage axillaire

Tableau (3) : ana-path définitive, traitement adjuvant et évolution

6	Bonne cicatrisation	CCI grade II, CIC(+) Maladie de Paget du mamelon Marges(-), CIC(+), CA : 21N-/21N RE+ RE20% , RP 0% Hercept test + (score 3+) HER2+	FEC 100+3 docétaxel Herceptine	+	nodule sous axillaire D Echo : ADP kystisée nécrosée	34 mois
7	Lymphocèle	CCI grade III CIC(+), EV (-) Mamelon tumoral avec maladie de Paget Marges(-) CA : 10N+/19N RH+ RE100%, RP 100% Hercept test négatif score 0	tamoxifène	+	Pas de métastase Pas de récurrence	33 mois
8	Surinfection de la cicatrice	CCI grade I, CIC(+) EV(+), RH(+), maladie de Paget du mamelon, Limites saines Curage : 4N+/23N RH(+)RE(+) :90%RP(+) 100%	3AC 60- 3 taxotère tamoxifène	+	Pas de métastase Pas de récurrence	63 mois
9	Bonne cicatrisation	CCI grade II, CIC(+) Mamelon siège de maladie de Paget. Limites saines CA : 11N(+)/12N avec EC et EV, HER2 : score 0, RH(-)	Docétaxel	+	Métastase osseuse	6 mois
10	Bonne cicatrisation	CCI grade II CIC(+) Mamelon envahit avec maladie de Paget Limites saines CA: 13N+/16N avec EC et infiltration de la graisse RH+, Hercept test négatif (score 0)	3 taxotère- AC60 tamoxifène	+	Métastase osseuse et pulmonaire	44 mois

Tableau (1) : caractéristiques cliniques des patientes

11	R.F. F 12 1668 50	50ans	3 enfants	Ménopausée	RAS	2mois	nodule du sein G du QSI
12	A.M. F 12 492 46	47ans	5 enfants	Normo-réglée	RAS	3 mois	nodule du sein D QSE
13	M.F. F 10 3035 46	46ans	G0P0	Ménarche: 12 ans Ménopausée	Tabagisme passif Familiaux : Mère décédée par cancer de l'endomètre	3mois	nodule du sein D RM avec ombilication du mamelon
14	A.A. F 10 3588 48	48ans	10 enfants G13P10	Tjrs réglée	RAS	6 mois	lésion eczématiforme du mamelon G avec EM et induration
15	B.H. F 10 409 49	49 ans	G0P0	Ménopausée	Malade souffrant d'un retard mental	Négligé depuis plus d'un an	Nodule sein G avec rétraction du mamelon

Tableau (2) : Diagnostic, bilan d'extension et traitement

11	Echo/ mammo : Multiples lésions du QSI BIRADS 5 avec ganglions intra mammaire et hypertrophie du stroma.	Biopsie du sein: CCI de grade II composante canalaire in situ de type comédocarcinome.	RAS Scintigraphie osseuse: Normal	—	Mastectomi e gauche+ curage axillaire
12	Echo /mammo : BIRADS II sein G BIRADS VI sein D	CCI grade II	RAS Scintigraphie osseuse: normale	—	Mastectomi e droite+ curage axillaire
13	Echo-mammo : 2 nodules BIRADS V	Cytoponction sein dt : Cellules malignes témoignant d'un ADKc d'origine canalaire. Biopsie: CCI de grade II CIC(-) , EV(-).	RAS	—	Mastectomi e droite+ curage axillaire
14	Echo /mammo : Foyer de microcalcification, nodule de 12mm, ACR 5	Cytologie: non concluante Prélèvement du mamelon: CCI de grade II avec maladie de Paget, CIC(-), EV(-) Biopsie au trucut: CCI avec CIC(+) EV(+)	RAS Scintigraphie osseuse: normale	—	Mastectomi e gauche+ curage axillaire
15	Echo /mammo : Processus tumoral, ADP homolatéral suspecte, ACR 5	Biopsie au trucut CCI de grade II, CIC(-), EV(-)	RAS Scintigraphie osseuse: normale	—	Mastectomi e gauche+ curage axillaire

Tableau (3) : ana-path définitive, traitement adjuvant et évolution

11	Bonne cicatrisation	CCI de grade II CIC(+), EV(-) Mamelon siège d'un foyer CIS avec maladie de Paget CA : 37N-/37N RH+ RP0% RE 40%, HER amplifiée Herceptest de score 2+	3FEC- 3 Docétaxel Herceptine	+	Pas de métastase Pas de récurrence	20 mois
12	Bonne cicatrisation	CCI grade II, CIC(+), EV(-) Marges (-) Mamelon infiltré avec maladie de Paget CA : 04N+/12N	3FEC100+3 Docétaxel Herceptine	+	Pas de métastase Pas de récurrence	22 mois
13	Bonne cicatrisation	CCI grade II, CIC(-) EV(-) Mamelon infiltré avec Paget CA : 11N+/22N avec EC RH(+), RE100% RP100% hercept négatif (score1+)	3AC60 -3Docétaxel Tamoxifène	+	Pas de métastase Pas de récurrence	16 mois
14	Lâchage des sutures Cicatrice infectée	CCI grade II CIC(+) EV(-) Mamelon infiltré avec maladie de Paget Marges (-) CA : 2N+/25N RH- , hercept test (+)score 3+	3AC60+3Docétaxel Herceptine	+	Pas de métastase Pas de récurrence	44 mois
15	Bonne cicatrisation	CCI de grade III CIC(-), EV (-) Mamelon tumoral avec maladie Paget Marges (-) CA : 17N-/17N RH (+): RE+ (70%) RP(-), HER2- Hercept négatif (score1+)	3AC60+3Docétaxel	+	Métastase cérébrale	52 mois

Tableau (1) : caractéristiques cliniques des patientes

16	B.M. F 10 476 55	56 ans	G0P0	Ménopausée	Méd : Asthme	3mois	Rougeur du mamelon du sein D ulcération de la PAM
17	L.A. F 10 1142 52	52 ans	G0P0	Mariée Ménarche à 16ans Tjrs réglée	stérilité Hypertendu, Diabétique sous ADO	2mois	Nodule QSE sein G ADP axillaire homolatérale
18	M.M. F 08 3833 48	47 ans	4 enfants	Ménopausée	Mastectomie pour cancer chez la sœur	5 mois	nodule du sein G mastite ADP axillaire G
19	H.R. F 09 2060 50	51 ans	G11P7	Mariée Ménarche 16ans Tjrs réglée	Ménopausée	6 mois	Masse D Ombilication mamelonnaire. ADP axillaire D.

Tableau (2) : Diagnostic, bilan d'extension et traitement

16	Echo /mammo: BIRADS IV	Prélèvement mamelon: Aspect cytologique compatible avec une maladie de Paget du sein.	RAS	–	Exérèse de la PAM puis mastectomie droite +curage axillaire
17	Echo : masse hypoéchogène irrégulière microcalcification Mammo : Surcroît d'opacité asymétrique G, rétraction mamelon, microcalcifications	Biopsie : CCI, SBR II, EV+	RAS	+	Mastectomie droite + curage axillaire
18	Mammo : microcalcifications du QSI. EC+ densification de la GSC Echo : infiltration œdémateuse syndrome de masse.	Biopsie mammaire G : CCI SBR III RH+ RE100% RP100% HER2+++	RAS Scintigraphie osseuse : normale	+	Mastectomie gauche+ curage axillaire
19	Echo : lésion tumorale hautement suspecte de la jonction des QE et à cheval sur le QIE.	Biopsie du sein au trucut : CCI de grade II	RAS Scintigraphie osseuse : normale	+	Mastectomie droite + curage axillaire

Tableau (3) : ana-path définitive, traitement adjuvant et évolution

16	Bonne cicatrisation	<u>résultats anapath de pamectomie :</u> CCI grade I CIC(+) Maladie de Paget du mamelon avec infiltration du plan RM <u>Patey droit :</u> CCI grade I, CIC(+), EV-, Marges (-) CA : 18N-/18N RH(-), HER(-)	6 AC60_3 docétaxel	+	Pas de métastase Pas de récidence	48 mois
17	Bonne cicatrisation	CCI grade II CIC(+), EV(-) Mamelon infiltré avec maladie de Paget, limites saines CA : 7N+/15N RH+ : RE 60% , RP 0% HER 2 neu(-) score 1	Docétaxel XELODA Tamoxifène	+	Nodules de perméation étendus à l'abdomen et sein D	21 mois adressée à aoujda
18	Bonne cicatrisation	CCI grade II CIC(+), EV(+) Mamelon infiltré avec maladie de Paget Marges (-) CA : 4N+/11N	FEC100_ Docétaxel Herceptine	+	Métastase cérébral. Récidive pariétale au niveau dos + thorax+ cou+ sein D.	40 mois
19	Bonne cicatrisation	CCI grade III EV(+) maladie de Paget. limites saines. CA : 15+ /21N avec EC et EV. Présence d'une adénose sclérosante. HER2 :score0 RH+ RE100% RP80%	AC60_4 taxotère	+	Localisation secondaire pulmonaire et hépatique	11 mois

RAS : rien à signaler

+ : fait

- : non fait

RESULTATS



A) EPIDEMIOLOGIE

1) La fréquence :

De janvier 2008 à janvier 2012, 19 cas de maladie de Paget ont été colligés au service de chirurgie de l'institut national d'oncologie de Rabat.

2) Le sexe :

Sur les 19 observations tous les cas étaient de sexe féminin, aucun cas de sexe masculin n'a été retrouvé.

3) L'âge de découverte :

L'âge de nos patientes varie de 33 à 65 ans avec une moyenne de 48 ans. Par ailleurs nous trouvons deux pics de fréquence parmi les tranches d'âge de 40 à 49 et 50 à 59 avec un pic plus élevé pour la tranche d'âge 40-49 ans.

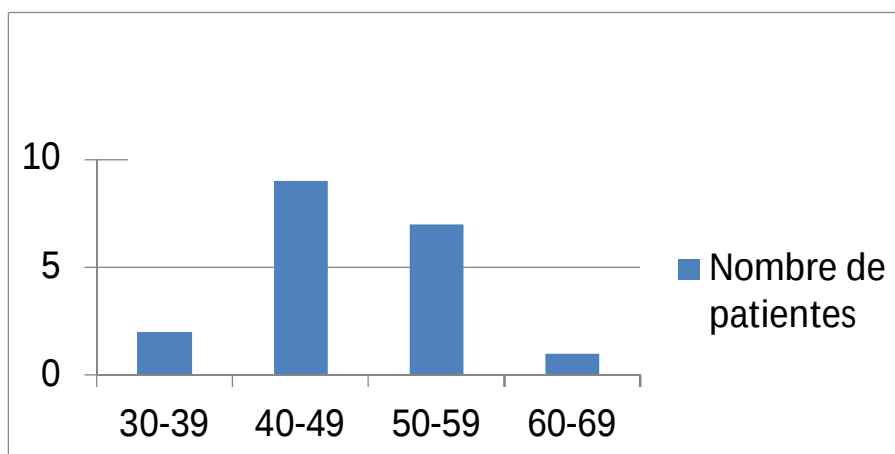


Figure 20 : Répartition des patientes selon l'âge

4) Antécédents gynéco-obstétricaux :

4.1) Parité :

- La parité moyenne des patientes était de 3 enfants avec des extrêmes allant de 3 à 10 enfants.
- 12 femmes au total sont multipares, dont 7 d'entre elles sont ménopausées.
- 07 femmes dans notre série sont nullipares, dont 4 ménopausées.
- 1 patiente avec ATCD de stérilité (Patiente 17).
- 11 patientes étaient ménopausées, à partir de l'âge de 33 ans à 55 ans.

4.2) Prise de pilule :

- 4 patientes étaient sous contraception orale.

5) Antécédents familiaux :

- 2 patientes ont une sœur suivie pour cancer du sein.
- Une patiente a une mère décédée par cancer de l'endomètre.

B) DIAGNOSTIC

1) La clinique :

a) Délai entre le premier symptôme et le diagnostic :

Les délais entre la date d'apparition présumée du premier symptôme et le diagnostic s'échelonnent de 2 mois à un an soit une moyenne de 5 mois.

b) Signes cliniques :

α -Circonstances de découverte :

Les premiers symptômes notés par nos malades ont été par ordre de fréquence décroissant :

- Un nodule : 15 cas (79%) et dont la taille était variable.
- Signes inflammatoires : 4 cas (21%).
- Une rétraction mamelonnaire : 2 cas (10%).
- Un écoulement mamelonnaire : 2 cas (10%).
- Induration 2 cas (10%).
- Lymphœdème 1 cas (5%).

Le nodule était le motif de consultation prédominant avec un pourcentage de 79%.

β - examen physique :

A permis de relever les différentes lésions du mamelon et la masse palpable sous-jacente.

- **Lésion du mamelon:**

- Lésion eczématiforme : 7 cas
- Rétraction mamelonnaire : 4 cas
- Ecoulement mamelonnaire : 2 cas
- Ombilication : 2 cas

La lésion mamelonnaire, toujours unilatérale dans notre série, présente chez 13 de nos patientes (68.42%), prédominait au sein droit (8 patientes).

Chez 5 patientes, les lésions mammelonnaires ont intéressé le sein gauche.

6 patientes ne présentaient pas de lésion mamelonnaire.

La lésion eczématiforme du mamelon a motivé la consultation chez 5 patientes parmi 7, chez 2 patientes la lésion eczématiforme du mamelon est découverte à l'examen clinique.

La rétraction du mamelon a été retrouvée 4 fois, dans un cas comme signe d'appel motivant la consultation et trois fois découverte à l'examen.

Un écoulement mamelonnaire est retrouvé deux fois comme signe d'appel, dans un cas il s'agit d'un écoulement sanglant associé à un nodule du sein droit, dans un autre cas associé à une lésion eczématiforme du mamelon droit.

Une ombilication du mamelon retrouvée chez 2 patientes à l'examen clinique, associée à une masse palpable.

- **La masse palpable:**

- Sur nos 19 cas, 16 nodules sont retrouvés soit (84% des cas).
- 15 fois c'est lors d'une autopalpation que la masse fût découverte.

- Dans le cas restant, c'est une découverte d'examen.

- Dans 6 cas (31%), la masse est en apparence isolée, dans les autres cas (69%) elle est associée soit à un eczéma soit à une rétraction ou un écoulement du mamelon.

- **Ganglion axillaire :**

Sur nos 19 patientes, les adénopathies axillaires palpables ont été retrouvées chez 8 patientes soit 42%.

- **Sein inflammatoire:**

Présent chez 8 patientes.

Tableau (3): Récapitulation des différents signes cliniques retrouvés dans notre série.

SIGNES CLINIQUES	POURCENTAGES
Masse palpable	84%.
Lésion eczématiforme	37%
Rétraction mamelonnaire	21%
Ecoulement mamelonnaire	10%
Ombilication	10%
Lymphœdème	5%

Selon la classification de Freund (53) et Maïer (54) spécifique à la maladie de Paget du sein, nos patientes sont réparties en 3 groupes.

GROUPE I : lésion mamelonnaire en apparence isolée, représente 3 cas soit 16%.

GROUPE II : lésion mamelonnaire associé à une masse palpable, représente 10 cas soit 53%.

GROUPE III : Masse isolé, représente 6 cas soit 31%.

2) Bilan paraclinique:

a) Mammographie :

La mammographie faite pour toutes les patientes a relevé :

- Masse : 58% des cas.
- Anomalie de la PAM : 26% des cas.
- Des microcalcifications, isolées : 16%, avec masse : 37% des cas.
- Hyperdensité localisée : 10% des cas.
- Distorsion architecturale : 5% des cas.

b) Echographie :

Dans notre étude l'échographie a permis de mettre en évidence des masses hypoéchogènes ou hétérogènes, de contour irrégulier, effiloché, des formations micronodulaires, des microcalcifications, un épaissement cutané, des ganglions intramammaires, et des adénopathies axillaires.

D'après les résultats du couple mammographie/ échographie, nous avons séparé nos patientes en 5 groupes selon la classification BIRADS de l'ACR :

Groupes	BIRADS	Patientes
1	II	1
2	III	3
3	IV	2, 6, 16, 18
4	V	4, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 19
5	VI	7, 12

c) Galactographie :

Réalisée dans 1 cas a montré des canaux galactophoriques dilatés, d'un aspect moniliforme avec présence au voisinage du mamelon de trois lacunes compatibles avec des papillomes intra galactophoriques.

d) Les examens cytologiques :

Un examen cytologique par ponction à l'aiguille fine a été pratiqué 4 fois, pour 2 patientes il était non significatif et pour les 2 autres, il a montré des cellules malignes carcinomateuses.

Un Prélèvement du mamelon (produit de grattage) pratiqué 1 fois a objectivé un aspect cytologique compatible avec une maladie de Paget du sein.

e) Les examens anatomo-pathologiques

L'examen anatomo-pathologique regroupe un certain nombre d'avantage :

- La mise en évidence des cellules de Paget superficielles par la biopsie,
- L'identification du cancer sous-jacent,

- Et la définition du pronostic de la maladie.

Dans notre étude la biopsie a été réalisée pour toutes nos patientes, 16 fois au trucut et 3 fois comme biopsie exérèse ;

La maladie de Paget a été retrouvée seulement 2 fois. (Patiente 14, 16).

- biopsie au trucut « prélèvement au niveau du mamelon » (patiente 14).
- biopsie exérèse « sur pièce de pamectomie » (patiente 16).

Le type histologique retrouvé est un CCI pour toutes nos patientes (100%),

De grade I : 2 fois. (10,52%).

De grade II : 12 fois. (63,15).

De grade III : 2 fois. (10,52).

3) Bilan d'extension

A comporté en plus de l'examen clinique

Radiographie pulmonaire : réalisée chez toutes les patientes de notre série dans le cadre du bilan d'extension et le bilan préopératoire. La radiographie était normale chez toutes nos patientes.

Echographie abdominale : réalisée chez toutes nos patientes, était normal chez 16 de nos patientes, chez les autres, elle a montré :

- Patiente 4 : échographie abdominal normal en dehors d'une hernie sus ombilical.
- Patiente 7 : échographie abdominal normal en dehors d'une stéatose hépatique avec un utérus augmenté de taille siège de deux myomes interstitiels.

- Patiente 15 : échographie abdominal normale en dehors d'une lésion anéchogène kystique imposant une caractérisation par un angioscanner hépatique qui a objectivé de multiples kystes biliaires.

Scintigraphie osseuse : réalisé chez 14 de nos patientes, était sans particularité.

C) TRAITEMENT

1) La chirurgie :

Le traitement chirurgical se résume en une mastectomie type Patey pour toutes nos patientes.

2) La chimiothérapie :

Toutes les patientes ont reçu des séances de chimiothérapie,

8 patientes ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante,

La chimiothérapie adjuvante type FEC 100 + Docétaxel a été administré chez 7 patientes, pour une moyenne de 6 cures pour chaque patiente,

La chimiothérapie adjuvante type AC60+ Docétaxel a été associée dans 7 cas,

Docétaxel seul a été administré 1 fois (Patiente 9),

Une chimiothérapie palliative type Docétaxel-xeloda a été administrée chez la patiente 17.

3) La radiothérapie :

Le traitement a associé aussi une radiothérapie complémentaire pour toutes les patientes, 42 GY étalée en 15 séances en moyenne.

4) L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie a été instaurée 11 fois de type Tamoxifène.

5) Thérapeutiques ciblées :

7 patientes ont bénéficié d'une thérapeutique ciblée à savoir l'herceptine (Trastuzumab).

6) Anatomie pathologique de la pièce opératoire :

- Etude la pièce opératoire :

Toutes nos pièces opératoires ont été adressées au laboratoire d'anatomie-pathologique, dans leur totalité puis découpées en coupes sérieées.

Dans tous les cas, la maladie de Paget était associée à un carcinome invasif (100%).

Le mamelon, siège d'un foyer carcinome in situ est retrouvé chez 2 patientes associé à un CCI (patientes 1,11).

Le type histologique retrouvé dans notre série est le carcinome canalaire infiltrant dans les 19 cas (100%).

De grade I : 2 fois

De grade II : 12 fois

De grade III : 5 fois

Le carcinome canalaire infiltrant était associé à une composante intracanaulaire chez 16 patientes (84,21%).

L'envahissement ganglionnaire:

79% des patientes avaient des ganglions envahis.

14 cas sur 16 de maladie de Paget avec masse palpable présentaient un envahissement ganglionnaire. Sur les 3 autres cas sans masse palpable, 1 seule présentait un envahissement ganglionnaire.

Sur les 364 ganglions étudiés, 99 ont été envahis soit 27%.

Le nombre de ganglions envahis par malade varie selon que la maladie de Paget est associée ou non à une masse palpable, il a été dans notre série de 32% en cas de masse palpable contre 3% pour la maladie de Paget sans masse palpable.

Les embolies vasculaires :

Les embolies vasculaires péri-tumoraux étaient présents dans 31,57% des cas.

L'association avec une composante intra-canaulaire :

La composante in situ était associée à la tumeur chez 16 patientes (84,21 % des cas) ; Elle était prédominante 3 fois (15,78%) pour les patientes « 1-14-16 » et minime 13 fois (68,42%) ;

Le type cribriforme est retrouvé 13 fois (68,42%), et comédo 6 fois (31,57%).

Profils d'expression des récepteurs hormonaux et de l'Her2:

Les RE étaient positifs chez 73% des patientes.

Les RP étaient positifs chez 57% des patientes.

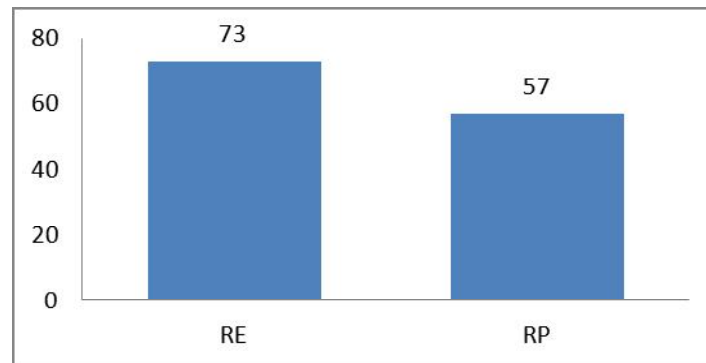


Figure 21: comparaison entre le taux d'expression des récepteurs ostrogéniques et des récepteurs progestatifs chez les patientes RH+

En ce qui concerne l'Her2, il est positif dans 26,31% des cas.

D) BILAN DE SURVEILLANCE:

- **Patiente 9 :**

Scintigraphie osseuse : localisation secondaire : hyperfixation latéralisé à droite du manubrium sternal, hyperfixation marqué de l'articulation sacro iliaque ; Hyperfixation diffuse des branche ilio et ischio pubienne droite.

- **Patiente 10 :**

TDM abdomino-pelvienne/bassin : métastases osseuses diffuses prédominante au niveau de l'hémi bassin droit et du fémur droit.

IRM faite parle d'une 2^{ème} localisation.

TDM thoracique : condensation parenchymateuse nodulaire au niveau de la grande scissure.

TDM pleuro- pulmonaire : multiples localisations secondaire : rachis dorsal rachis lombaire et quasi-totalité de l'os iliaque droit et une partie de l'os iliaque gauche.

- **Patiente 15 :**

La patiente a présenté en post opératoire une ADP axillaire controlatéral de 1 cm mobile dont la biopsie parle d'une adénite réactionnelle avec absence de lésion spécifique ou tumorale dans la limite du fragment communiqué.

Patiente a présenté des trouble de conscience brutale, **TDM cérébral** a été faite qui était en faveur d'un processus tumoral pariétal bien limité 25X27X24 évoquant soit une tumeur gliale soit une localisation secondaire.

- **Patiente 18 :**

TDM cérébral : présence de localisations secondaires occipitale et temporal gauche étendues au corps calleux.

- **Patiente 19 :**

Echographie abdominal : a montré 2 nodules hépatique ;

TDM Thoraco- abdominal a été demandé par la suite qui était en faveur de lésions secondaires pulmonaire et hépatique du segment 5, ganglions rétro pancréatiques gauches.

E) EVOLUTION DES PATIENTES TRAITEES

Dans l'ensemble on a noté,

- 11 cas de survie sans récurrence avec des reculs de 20mois,22mois ,30mois, 32mois , 33mois, 34mois, 34mois,37mois, 44mois, 48mois, 63 mois, pour une moyenne de 36 mois,
- 2 cas ont été perdus de vue avec des reculs de 16 et 21 mois,
- Un cas de récurrence à distance avec apparition de nodules de perméations étendus à l'abdomen et au sein droit, Patiente mise sous Capécitabine monothérapie (XELODA), apparition d'un ganglion sus claviculaire (10mm) N0 ailleurs, décision de CMT palliative type Docétaxel monothérapie, la patiente a rapporté une amélioration clinique avec diminution de la taille de l'ADP sus claviculaire.

Pour le suivi, elle a été transférée à Oujda pour des raisons sociales,

- Et 5 cas de décès en rapport avec le cancer par l'apparition de métastases avec des reculs de 6 mois, 11 mois, 40 mois, 44mois et 52 mois.

Si on compare les 3 groupes de patients à savoir ;

Groupe I : lésion du mamelon isolée, représenté par 3 cas, on note 3 cas de survie sans récurrence avec un recul moyen de 38 mois. Aucune rechute n'a été constatée pour ces patientes.

Groupe II : lésion du mamelon associée à une masse palpable, représente 10 cas, on note 4 cas de survie sans récurrence avec un recul moyen de 34 mois, 5 cas de décès et une patiente perdue de vue après un recul de 16 mois.

Groupe III : masse isolée sans lésion mamelonnaire, représente 6 cas, on note 4 cas de survie sans récurrence avec un recul moyen de 37 mois, un cas de récurrence à distance transféré à Oujda, et un cas perdu de vue.

Ainsi, nous constatons que les résultats sont meilleurs dans le premier groupe par rapport aux deux autres groupes où il y a masse palpable sous-jacente.

Nous rappelons qu'il s'agit dans tous les cas d'un carcinome canalaire infiltrant et on constate que tous les cas de décès et de récurrence avaient un envahissement ganglionnaire excepté une patiente (patiente 15).

Les quatre patientes qui n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire, mise à part la patiente 15, ont bien évolué avec un recul de 22 mois, de 20 mois et de 4 ans.

DISCUSSION



Cette étude rétrospective de 19 cas de la maladie de Paget du sein, colligée dans le service de chirurgie à l'INO de Rabat, d'une période allant de janvier 2008 à janvier 2012, va nous permettre de mettre en exergue le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et pronostique.

A - EPIDEMIOLOGIE :

1-Incidence :

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé dans le monde avec 1 151 298 nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués et 410 712 décès en 2002. La prévalence est de plus de 4,4 millions de femmes. Les taux les plus élevés sont observés dans les pays industrialisés (Amérique du Nord, Australie, Europe de l'Ouest) et sont cinq fois plus élevés que dans les pays en voie de développement (Asie, Afrique). C'est le cancer le plus fréquent dans les pays développés, mais les taux augmentent dans les pays à faible incidence et notamment ceux adoptant un mode de vie « occidental ».

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 49 814. Le cancer du sein est au deuxième rang de l'ensemble des cancers derrière le cancer de la prostate et au premier rang des cancers féminins.

Le nombre de cas de cancer du sein a augmenté de façon majeure entre 1980 et 2005 passant de 21 211 cas à 49 814 cas soit un taux annuel moyen de + 2,42 % (55).

Malgré cette fréquence élevée, la maladie de Paget mammaire reste une affection rare puisque son incidence est rapportée de 0,5 à 5,0% de tous les cancers du sein de différentes populations(3, 18, 48-50, 56, 57).

L'incidence de la maladie de Paget du sein tend à décroître depuis plusieurs années, passant de 1,31 en 1988 à 0,64 pour 100 000 femmes par an en 2002. Quant à l'incidence de la MPM isolée, elle reste stable depuis 1988 (49). L'incidence globale de la MPM est donc à la baisse alors qu'inversement, l'incidence du cancer du sein augmente, particulièrement pour les carcinomes in situ (58).

Au Maroc, de janvier 1987 à juin 1996, 30 observations de la maladie de Paget du sein ont été recensées au centre d'oncologie Ibn-Rochd de Casablanca. Il s'agit d'une forme peu fréquente du cancer du sein (1.4 % du recrutement) (59).

Tableau 4 : Incidence de la maladie de Paget par rapport aux cancers du sein en général.

ETUDES	NOMBRE DE CAS	INCIDENCE
MAIER (6)	140	1.5%
KISTER (7)	159	2.5%
KAY (4)	30	4.3%
NANCE (5)	31	1.3%
RISSANEN (10)	26	0.5%
ASHIKARI (2)	214	3.2%
Notre étude	19	0,4%

Les résultats de notre série rejoignent ceux de la littérature puisque sur l'ensemble des 4822 cancers du sein opérés en cinq ans (2008-2012), nous avons relevé 19 cas (0,4%) de maladie de Paget du sein.

2- Localisation :

La maladie de Paget est en règle unilatérale bien que des cas de maladie de Paget mammaire bilatérale aient été publiés. Quelques cas ont été décrits sur des glandes mammaires ectopiques ou sur des mamelons surnuméraires (60).

Dans notre série, la maladie de Paget du sein était unilatérale chez toutes les patientes.

3- Âge:

La maladie de Paget mammaire survient le plus souvent chez la femme lors de la cinquième ou sixième décennie, dans deux tiers des cas après la ménopause, rarement avant la quatrième décennie.

L'Âge moyen de découverte de la maladie varie de 53 à 59 ans (soit 10 ans de plus que l'âge moyen des cancers du sein), avec des extrêmes de 24 à 84 ans.

Tableau 5: Age des patientes selon les études.

ETUDE	NOMBRE DE CAS	AGE MOYEN	ECARTS
Paone (5)	58	55.3	24-84
Maier (54)	137	58.5	-
Kister (61)	159	54	26-81
Bulens (62)	21	66.70	45-78
Ashikari (18)	214	54	28-82
Ascensao (63)	109	57.8	31-82
Nance (8)	53	-	30-81
Campana (64)	58	58	40-90
Rissanen (65)	26	53	30-75
Notre étude	19	48	33-65

L'Age moyen de nos patientes est de 48 ans, avec deux pics de fréquence parmi les tranches d'âge de 40 à 49 et 50 à 59 avec une légère préférence pour la tranche d'âge 40-49 ans.

L'âge moyen de nos patientes est légèrement en dessous des anciens rapports.

4- Sexe:

Cette affection touche avant tout la femme dans plus de 95% des cas (66), l'homme est rarement affecté (67), néanmoins quelques cas sont rapportés dans la littérature (Tableau 6).

Tableau 6 : Fréquence selon le sexe de la maladie de Paget

Auteurs	Nb total de cas de cancer du sein	Nb de cas de Paget chez la femme	Nb de cas de Paget chez l'homme
Maïer(54)	9000	137	3
Ashikari(18)	6688	213	1
Haagensen(61)	6360	158	1
Notre étude	4822	19	0

Dans notre série, tous les cas étaient de sexe féminin, aucun cas de maladie de Paget du sein chez l'homme n'a été retrouvé.

5- Facteurs de risques

Shan Zheng et al (57), dans une étude nationale multicentrique rétrospective allant de 1999 à 2008, ont comparé l'âge, le statut menstruel, le niveau d'éducation, la parité, l'allaitement maternel, l'âge de la ménopause, l'antécédent de cancer du sein dans la famille et l'indice de masse corporelle entre la maladie de Paget du sein et les autres cancers du sein;

Tableau 7: Comparaison de la démographie et des facteurs de risque entre la maladie de Paget mammaire et d'autres cancers du sein

Démographie ou Facteurs de risque	Maladie de Paget mammaire (n=68)	Autres cancers du sein (n=3840)	valeurs
Démographie			
Age (Moyenne ± écart-type, n)	48.1±10.9, 68	48.7±10.4, 3840	0.66
Ménopause, n (%)			
Pré-ménopause	43 (63.2)	2426 (63.2)	0.99
Post-ménopause	25 (36.8)	1414 (36.8)	
Total	68	3840	
Niveau d'éducation, n (%)			
L'école primaire ou inférieure	11 (16.2)	606 (15.8)	0.66
Collège ou Lycée	6 (8.8)	414 (10.8)	
Enseignement supérieur	11 (16.2)	373 (9.7)	
Inconnu	20(29.4)	1892(49.3)	
Total	68	3840	
Facteurs de risques			
Parité, n (%)			
≤1	30 (44.1)	1792 (46.7)	0.22
* 2	22 (32.3)	1125 (29.3)	
* 3	7 (10.3)	426 (11.1)	
≥4	8 (11.8)	247 (6.4)	
Inconnu	1 (1.5)	250 (6.5)	
Total	68	3840	
L'allaitement maternel, n (%)			0.08
oui	33 (48.5)	2259 (58.8)	
non	7 (10.3)	231 (6.0)	
Inconnu	28 (41.2)	1350 (35.2)	
Total	68	3840	
Age à la ménopause (Moyenne ± écart-type, n)	50.5±3.1, 25	49.1±4.0, 1414	0.08
ATCD de cancer du sein dans la famille, n (%)			
+	3 (9.4)	131 (3.4)	0.51
-	64 (91.1)	3640 (94.8)	
Inconnu	1 (1.5)	69 (1.8)	
Total	68	3840	
IMC ± SD, n (kg/m ²)	22.9±3.6, 59	23.3±3.2, 3055	0.25

La démographie et l'exposition aux facteurs de risque étaient similaires dans les deux groupes ($P > 0,05$) (57).

Ce qui nous amène à conclure que la maladie de Paget a les mêmes facteurs de risque que le cancer du sein en général.

Le cancer du sein, y compris la maladie de Paget, peuvent être considérés comme une maladie plurifactorielle dont le développement est complexe, lié à des interactions entre de multiples facteurs environnementaux et génétiques. L'étiologie du cancer n'est que partiellement connue avec un rôle clé des facteurs hormonaux impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes sexuelles.

5.1) Facteurs endogènes :

Tout d'abord, cette maladie peut être considérée comme étant spécifiquement féminine. Dans 99 % des cas, ce cancer se développe chez la femme. Les autres facteurs sont l'âge, les facteurs génétiques et les facteurs hormonaux (55).

5.1.1) L'âge :

L'âge est un facteur de risque commun à tous les cancers.

Le cancer du sein est plus fréquent chez les personnes âgées. Le risque de développer cette pathologie augmente rapidement avec l'âge. Ainsi l'incidence du cancer du sein pour les femmes en Europe et en Amérique du Nord est d'environ 2,7% à 55 ans, 5% à 65ans et de 7,7 à 75 ans(68).

L'âge moyen de présentation de la maladie de Paget est de 49 ans lorsqu'il existe une masse palpable et de 58 ans lorsqu'aucune masse n'est palpée (46).

Dans notre série, l'âge moyen de présentation de la maladie de Paget avec masse palpable est de 51 ans et de 50 ans en l'absence de masse palpable.

C'est données rejoignent celles de la littérature en ce qui concerne le risque d'apparition du cancer du sein à un âge avancé notamment au-delà de la cinquième décennie.

5.1.2) Hérité et facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques sont responsables de 5 à 10% des cancers du sein. Il s'agit en fait de la transmission héréditaire d'une anomalie génétique impliquée dans les processus de cancérisation, comme par exemple une forme altérée de gènes tels que BRCA1 et BRCA2.

Les femmes qui héritent d'anomalies sur le gène BRCA1 présentent un risque extrêmement élevé de développer un cancer du sein ainsi qu'un cancer de l'ovaire (69).

Par contre une anomalie sur le gène BRCA2 s'associe uniquement à une augmentation du risque de cancer du sein. Il semble que ces gènes codent pour les protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. Un tel risque concerne les femmes ayant un parent proche (mère, sœur, fille) atteint d'une de ces anomalies (70).

Dans notre série, 2 patientes ont une sœur suivie pour cancer du sein et la mère d'une patiente est décédée par cancer de l'endomètre, pour les autres patientes aucun cas de cancer familial n'a été retrouvé.

5.1.3) Facteurs hormonaux :

Les hormones endogènes sont très impliquées dans le développement de la glande mammaire et, de ce fait, jouent un rôle important en tant que facteurs de risque du cancer du sein.

Plusieurs études montrent qu'il existe une relation entre les hormones et le risque de développer un cancer du sein chez la femme ménopausée.

Ces études indiquent que les femmes qui possèdent un taux sanguin très élevé en œstradiol, ont deux fois plus de risque de développer un cancer du sein par rapport aux femmes qui présentent une faible concentration en cette hormone (68).

Parmi d'autres exemples de facteurs hormonaux, on peut citer l'apparition précoce des règles, ainsi qu'une ménopause tardive (71).

La maladie de Paget du sein est plus fréquente chez les femmes ménopausées âgées de 50-60 ans (3, 72-74).

Dans notre étude, nous retrouvons 58% des patientes ménopausées, se situant dans une tranche d'âge allant de 33 ans à 55 ans pour une moyenne d'âge de 44 ans, contre 37% non ménopausées, ces données rejoignent celles de la littérature , mais l'âge moyen de la ménopause de nos patientes reste inférieure(75).

5.2) Facteurs exogènes :

5.2.1) Grossesse :

Le risque de développer un cancer du sein est accru chez les femmes nullipares et les femmes ayant eu une grossesse tardive. Par ailleurs, il apparaît

qu'une première grossesse, menée à terme à un âge précoce, est un élément protecteur. Cette première grossesse permet une maturation complète de la glande mammaire qui bénéficie alors de l'influence protectrice de la progestérone, prévenant ainsi une possible initiation tumorale. Un nombre important de grossesse réduirait également le risque (71).

Dans notre étude, La parité moyenne des patientes était de 3 enfants avec des extrêmes allant de 3 à 10 enfants, 63% des femmes étaient multipares et 37% nullipares.

Ces résultats semblent être discordants avec les données de la littérature, mais la taille de la série et le biais de recrutement peuvent expliquer ces discordances.

5.2.2) Contraceptifs oraux :

Le sur-risque de cancer du sein lié aux contraceptifs oestroprogestatifs oraux est démontré mais très faible (risque relatif de l'ordre de 1,2 en particulier pour les utilisations avant l'âge de 20 ans).

Il existe seulement pendant la période d'utilisation et diminue progressivement au cours des dix années qui suivent l'arrêt. Il n'y a pas d'augmentation du risque en fonction de la durée.

Les cancers du sein diagnostiqués chez des femmes sous pilule sont de stade plus précoce en relation possible avec un meilleur dépistage clinique.

Bien que classée comme facteur carcinogène par le CIRC (centre international de recherche sur le cancer), l'utilisation de la pilule n'a pas été remise en cause en raison de l'impact modeste sur le cancer du sein (1 % des

cas) et une balance bénéfice–risque favorable, la pilule réduisant de moitié le risque de cancer de l’ovaire.

Dans notre série, 4 patientes étaient sous contraception orale avec des extrêmes allant de 1mois à 29 ans. Là encore la taille de notre série ne nous permet pas d’établir des conclusions définitives.

5.2.3) *Traitement hormonal substitutif de la ménopause :*

L’évaluation de l’effet des traitements hormonaux substitutifs (TSH) sur le risque de cancer du sein est maintenant plus informative et montre que l’augmentation du risque de cancer du sein est confirmé mais modeste.

La méta-analyse d’Oxford de 1997 rapporte une majoration du risque modéré de 15 à

25 % liée à la durée d’utilisation de plus de 5 ans (risque relatif = 1,35). Le risque est plus élevé uniquement pendant la période d’utilisation et les cinq années suivant l’arrêt du traitement, ce qui correspond à l’effet promoteur et non initiateur des hormones.

Le risque semble variable selon le type de traitement : les œstrogènes seuls ayant des risques relatifs plus faibles (de l’ordre de 1,3) que les combinaisons œstrogènes et progestérone (de l’ordre de 2) (55).

5.2.4) *Obésité et régime alimentaire :*

L’obésité n’entraîne pas un risque accru de cancer du sein chez les femmes jeunes. En revanche, après la ménopause ce risque est multiplié par deux chez les femmes obèses.

L'effet de l'obésité chez la femme ménopausée est lié au maintien d'une surproduction d'œstrone et d'œstradiol au niveau du tissu adipeux par aromatisation des androgènes d'origine surrénalienne. Après la ménopause, il s'agit de la principale source d'œstrogènes circulants et le taux d'œstrogènes sériques est lié au risque de cancer du sein.

Un régime alimentaire riche en graisses augmenterait le risque de cancer du sein. Cette hypothèse est basée sur l'incidence faible du cancer du sein au Japon et dans les pays sous-développés dont les populations consomment moins de graisses. En effet, les graisses favoriseraient le développement d'une flore bactérienne colique capable de transformer ces corps gras en agents cancérogènes potentiels(71).

L'alcool, les rayonnements ionisants à dose importante, ainsi qu'un déficit en vitamines A et E pourraient jouer aussi un rôle dans la survenue du cancer du sein (71).

5.2.5) Densité radiologique du sein :

Le sein est considéré comme dense si plus de 25 % du sein est radiologiquement dense, clair dans le cas contraire. La relation entre densité radiologique du sein et risque de cancer est établie (en particulier pour les densités fortes concernant plus de 75 % du sein) mais la relation causale reste controversée. En effet, la densité mammaire peut masquer un cancer au début qui va apparaître plus tardivement et augmenter l'incidence du cancer du sein par comparaison avec des femmes ayant des seins « clairs ». Il semble cependant exister un effet propre de la densité mammaire qui serait génétiquement déterminée (55).

Ainsi les conseils de prévention doivent être prodigués en sachant que même en l'absence de facteurs de risque, l'éventualité du développement d'un cancer du sein existe en particulier pour les femmes ménopausées, ce qui contribue à la justification du dépistage par mammographie pour toutes les femmes sans tenir compte des facteurs de risque (55).

B) CLINIQUE

La maladie de Paget du sein se présente le plus souvent comme un changement notable du mamelon et de l'aréole du sein atteint. Les modifications de surface progressent lentement, produisant une apparence eczématoïde affectant le mamelon et l'aréole. Une résolution temporaire des changements eczématoïdes avec ou sans application de corticostéroïdes topiques est possible et cela peut provoquer des retards diagnostiques. Il faut noter que la maladie de Paget du sein peut être asymptomatique et insoupçonnée cliniquement et peut être signalée comme une constatation histologique par le pathologiste sur une pièce de mastectomie. Environ 50% des patientes présentent également une masse palpable associée au sein (74).



Figure 22 : Maladie de Paget mammaire; aspect clinique



Figure 23 : Maladie de Paget mammaire étendue.



Figure 24 : Maladie de Paget du mamelon. a: stade initial ; b: stade intermédiaire ; c: stade tardif.

Dans notre série, toutes nos patientes présentaient un point d'appel et avaient orienté leur consultation vers ce problème mammaire. Le signe le plus communément rapporté est la masse palpable dans 79% des cas, suivi des modifications cutanées mamelonnaires dans 21% des cas.

Le tableau ci-dessous montre la fréquence des différents motifs de consultation selon les auteurs.

Tableau 8: Fréquence des différents motifs de consultation

Auteur	Nombre de cas	Lésions cutanées (en %)	Masse (en%)	Asymptomatique (en%)
Freund (53)	29	65,5	34,5	0
Maïer (54)	136	66	34	0
Satiani(76)	23	69	22	9
Kothari(50)	70	56	33	11
Meibodi(73)	29	69	31	0
Notre étude	19	21	79	0

La lésion cutanée motive le plus souvent la consultation dans 56 à 69% des cas, alors que la masse ne représente que 22 à 34% des motifs de consultation.

Dans notre série, c'est la masse palpable qui était le motif de consultation le plus fréquent (79%), chiffre qui semble augmenté par rapport à la littérature.

Cela peut être le résultat du retard de présentation des patientes qui ont négligé les changements du mamelon.

La répartition des symptômes cutanés est variable selon les séries (Tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des différents symptômes cutanés selon les études en pourcentage.

	NANCE (8)	MAIER (54)	PAONE (5)	ASCENSAO (63)	CAMPANA (64)	NOTRE SERIE
Aspect eczématiforme	70.9* (25.8)**	-	34	25.70	49	36
Ulcération	6.4 (12.9)	-		36	29.4	15.7
Ecoulement mamelonnaire	29 (12.9)	-	26	-	21.5	10.5
Prurit ou brûlures	25.8 (12.9)	24	14	-	-	-
Invagination	-	13.8	6	1.9	-	-

*symptôme initiaux

**symptôme secondaire

L'aspect eczématiforme et l'ulcération constituent les lésions cutanées les plus fréquentes.

Selon les données de l'examen clinique, trois modèles différents peuvent être vus, à savoir (74):

- 1- changements de l'aréole et du mamelon seulement.
- 2- changements du complexe aréolo-mamelonnaire associés à une tumeur palpable sous-jacente du sein.
- 3- une tumeur du sein uniquement.

Dans notre étude nous avons séparé nos patientes en trois groupes aussi :

GROUPE1 : lésion mamelonnaire en apparence isolée, représente 3 cas soit 16%.

GROUPE 2 : lésion mamelonnaire associé à une masse palpable, représente 10 cas soit 53%.

GROUPE 3 : Masse isolée, représente 6 cas soit 31%.

En somme, 84% de nos patientes avaient une masse palpable sous-jacente contre 50% des cas selon les données de la littérature (8, 18, 19, 54, 63, 74, 77).

La maladie de Paget a donc cette chance par rapport aux autres cancers du sein d'être ni silencieuse (prurit, douleur) ni invisible (érosion, eczéma, écoulement), il existe donc des signes d'appel qui devraient amener la patiente à consulter précocement.

Délai entre le premier symptôme et le diagnostic :

Malgré les signes d'appels précoces et alarmants, le diagnostic de la maladie de Paget est souvent tardif, le délai moyen au diagnostic est variable. Selon les études, il varie entre 6 et 15 mois avec des écarts de 1 semaine à 12 ans (78) (Tableau 10).

Dans notre série, le délai moyen de consultation est de 5 mois.

Tableau 10 : Délai entre le premier symptôme et le diagnostic.

Auteurs	Délais moyen de diagnostic (en mois)	Ecart de délais
Satiani(76)	8,2	2 semaines à 4ans
Freund(53)	10,5	1 semaine à 42 mois
Campana(64)	-	3 semaines à 48 mois
Maïer(54)	13,8	-
Ashikari(18)	-	6 semaines à 15 mois
A.Lepennec(2)	6	-
G.Mouln(79)	15	1 mois à 4 ans
Paone(5)	10,4	1mois à 5 ans
Dixon(80)	6	1mois à 12 ans
Notre étude	5	2 mois à un an

Ce retard est dû essentiellement à la négligence de la lésion par la patiente et parfois au retard diagnostique du médecin (53, 54).

- **Le retard à la consultation** : Maïer (54) estime que dans 68% des cas, les lésions survenant au niveau du mamelon, n'attirent pas l'attention des malades puisque celles-ci imitent un simple eczéma de la peau.

- **L'erreur diagnostique** : Selon Haagensen(61), ce retard est dû à l'erreur diagnostique. Parmi 159 cas de maladie de Paget de Haagensen, dans 65 cas le diagnostic n'est pas évoqué à la première consultation soit 42% d'erreur diagnostique au lieu de 18,8% pour les autres types de cancers du sein.

L'absence de lésion sous-jacente clinique et radiologique est un élément faussement rassurant pour le médecin.

Dans la plupart des cas les malades ont été mis sous plusieurs traitements en particulier les dermocorticoïdes et c'est devant l'échec de ces thérapeutiques que le diagnostic de la maladie a été évoqué.

Freund(53), sur ses 29 cas de maladie de Paget, signale que les 10 malades dont le diagnostic n'a pas été évoqué dès la première consultation ont reçu des traitements à base d'antibiotiques, pommades et irradiations sur une période de 6 mois à 6 ans avant que le diagnostic ne soit évoqué, soit une moyenne de 2 ans.

Chez les 19 autres malades, le diagnostic fut posé dès la première consultation, néanmoins après 4 à 8 semaines d'évolution, soit une moyenne de 2 semaines.

- **Conséquence du diagnostic tardif** : Paradoxalement le retard d'institution du traitement n'a pas d'effet grave sur la survie à 5 ans. Malgré les signes d'appel précoces le diagnostic est souvent tardif et le pronostic final de la maladie n'est pas aggravé par ce retard quand la tumeur sous-jacente est absente (81).

Pour Maïer (54) la seule explication valable serait une prédisposition biologique de l'activité tumorale, ce qui donnerait 2 types de tumeurs, l'une à activité lente et l'autre à activité rapide.

C) L'IMAGERIE :

Le diagnostic de la maladie de Paget du sein est essentiellement clinique et confirmé par l'histologie, l'imagerie est indiquée à la recherche d'un cancer du sein sous-jacent.

Les résultats radiologiques devront être interprétés avec prudence, l'absence d'anomalie n'éliminant pas toujours un cancer sous-jacent (48).

Un examen minutieux de l'ensemble du sein et de celui controlatéral est recommandé, les cancers mammaires associés à la MPM étant volontiers multifocaux et/ou multicentriques (77),(82).

On fera appel, à certains examens complémentaires notamment la mammographie, l'échographie, la galactographie utilisée en cas d'écoulement du mamelon et L'IRM mammaire, examen non systématique, très performant, utile dans certaines situations, en cours d'acquisition à l'INO.

1) Mammographie:

La sensibilité de la mammographie varie selon la présence ou non d'une masse à l'examen clinique. Atteignant un taux de 97% en cas d'anomalies à la palpation, elle chute à 50% lorsque l'examen clinique est normal (83) et semble plus sensible pour les cancers invasifs

(5% de faux négatifs) que pour les cancers in situ (68% de faux négatifs) (56).

Examen simple, accessible et peu coûteux, elle permet d'objectiver diverses anomalies, dont les principales sont (84):

- Des microcalcifications, évocatrices de Paget lorsqu'elles sont localisées en intra ou basi-mamelonnaire, punctiformes ou linéaires à disposition canalaire, voire groupées en foyers ou en plages,
- Une masse,
- Un épaissement cutané pérिमamelonnaire,
- Des macrocalcifications,
- Une asymétrie focale de densité.

Les caractéristiques mammographiques de diverses études par rapport à la présente étude sont résumées dans le (tableau 11) ci-dessous.

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques mammographiques de la maladie de Paget rapportées dans diverses études.

caractéristiques mammographique	Kothari (50)	Sawyer (85)	Ikeda (83)	Ceccherini (86)	Notre série
Microcalcifications	44%			48%	
Isolées		29%	26%		16%
avec masse		29%	19%		37%
Masse	19%	12%	21%	-	58 %
Distorsion architecturale	-	-	2%	-	5%
Autre					
Calcifications	19%	-	-	-	5%
Hyperdensité localisée	20%	-	-	-	10%
Anomalie de la PAM	19%	-	9%	13%	26%
Anomalies des tissus mous	-	-	-	7%	-
Mammographie normale	22%	29%	31%	44%	5%

La mammographie permet d'évaluer le sein controlatéral, d'apprécier le caractère multifocal ou multicentrique de la maladie (77),(51),(82) et sert d'examen de référence en cas de traitement conservateur (77),(82).

En raison d'un taux élevé de faux négatifs, il est parfois nécessaire de compléter le bilan radiologique par d'autres examens, particulièrement chez les femmes jeunes ayant une densité mammaire élevée.

2) Echographie :

L'échographie, examen simple et accessible, peut être réalisée en complément d'une mammographie normale ou anormale.

En effet des anomalies non visualisées par la mammographie sont parfois objectivées par l'échographie (77),(87).

En cas de mammographie anormale, l'échographie trouve également sa place en révélant des anomalies complémentaires (74).

Dans notre étude l'échographie a permis de mettre en évidence des masses hypoéchogènes ou hétérogènes, de contour irrégulier, effiloché, des formations micronodulaires, des microcalcifications, un épaissement cutané, des ganglions intramammaires, et des adénopathies axillaires.

D'après les données du couple mammographie/ échographie, on a pu séparer nos patientes en 5 groupes selon la classification Birads de l'ACR :

Groupes	Birads	Pourcentage
1	II	5%
2	III	5%
3	IV	21%
4	V	58%
5	VI	10%

L'incidence de la multifocalité des cancers sous-jacent associée à la maladie de Paget du mamelon est de 20 à 41% (84).

Dans une étude concernant 70 patientes, tous les cancers associés à une maladie de Paget du mamelon avec une masse palpable étaient multifocaux, et 30% étaient multicentriques ; parmi les 10 patientes qui n'avaient pas de masse palpable et présentaient une mammographie normale, 40% avaient un carcinome multifocale ou multicentrique, invasif ou non invasif (84).

Dans notre étude, la multifocalité est de 21% rejoignant les données de la littérature ci-dessus.

Le couple mammographie/échographie n'est pas infallible avec 13% de faux négatifs (74) et il est parfois nécessaire de recourir à l'IRM mammaire surtout si on opte pour une chirurgie conservatrice.

4-IRM :

Son indication doit être discutée lorsque le couple mammographie/échographie est normal, à la recherche d'un cancer occulte (51), (88-90). En effet elle dispose d'une bonne sensibilité pour la détection des carcinomes in situ, mal visualisés par les autres examens d'imagerie (91, 92).

Une IRM peut être proposée, en complément d'une mammographie pathologique, pour préciser le caractère multifocal ou multicentrique de la maladie (93, 94) et pour apprécier l'extension tumorale (56). Elle permet de distinguer les tumeurs limitées au tissu rétro-aréolaire de celles envahissant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (95-97).

Si l'IRM est plus sensible que la mammographie en terme de détection et d'évaluation de l'extension locale, le problème des faux négatifs, concernant

aussi bien des CCIS de bas grade que de haut grade, et de surestimation de l'extension lésionnelle de l'ordre de 50 % en cas de CCIS pur et de 30 % en cas de lésions mixtes invasives et in situ, rendent son indication difficile à envisager de manière systématique. L'indication de l'IRM qui paraît justifiée est celle de la découverte histologique d'un CCIS de haut grade non calcifié lors de prélèvements percutanés.

Une étude prospective multicentrique, ayant analysé plus de 400 patientes avec un cancer du sein (mammographie et IRM), s'est intéressée aux lésions suspectes détectées à plus de 2 cm de la lésion index (98). Cette distance de 2 cm a été retenue du fait qu'elle se situe habituellement au-delà de la marge d'exérèse chirurgicale du cancer diagnostiqué. Chez 24 % des patientes, ce type de lésions additionnelles a été détecté par l'IRM seule, et s'est avéré malin pour 10 % des patientes avec un cancer index mesurant 24 mm (taille médiane). Ces lésions malignes étaient invasives dans 78 %, de haut grade dans 84 %, et 50 % mesuraient plus de 10 mm.

En prenant l'hypothèse que la radiothérapie adjuvante serait capable d'éradiquer des foyers infiltrants résiduels de 10 mm au maximum, ces auteurs concluaient que l'ajout de l'IRM permettrait de diminuer le nombre de reprises chirurgicales et le taux de récurrence locale de 5 % (98).

Du fait de la présentation radiologique (sein dense, distorsion architecturale ou asymétrie de densité), l'évaluation de la taille tumorale peut être difficile en imagerie standard ou source de résultats discordants entre l'examen clinique et l'imagerie, ou entre la mammographie et l'échographie. Dans les cas où ces difficultés peuvent remettre en question une chirurgie conservatrice ou faire appel à des techniques d'oncoplastie, l'IRM sera utile pour apprécier au mieux

la taille lésionnelle (Figure 25). De même, la suspicion clinique ou radiologique d'une atteinte profonde, soit des muscles pectoraux, soit de la paroi thoracique peut être confirmée de manière fiable par l'IRM en montrant une prise de contraste intramusculaire anormale (99).

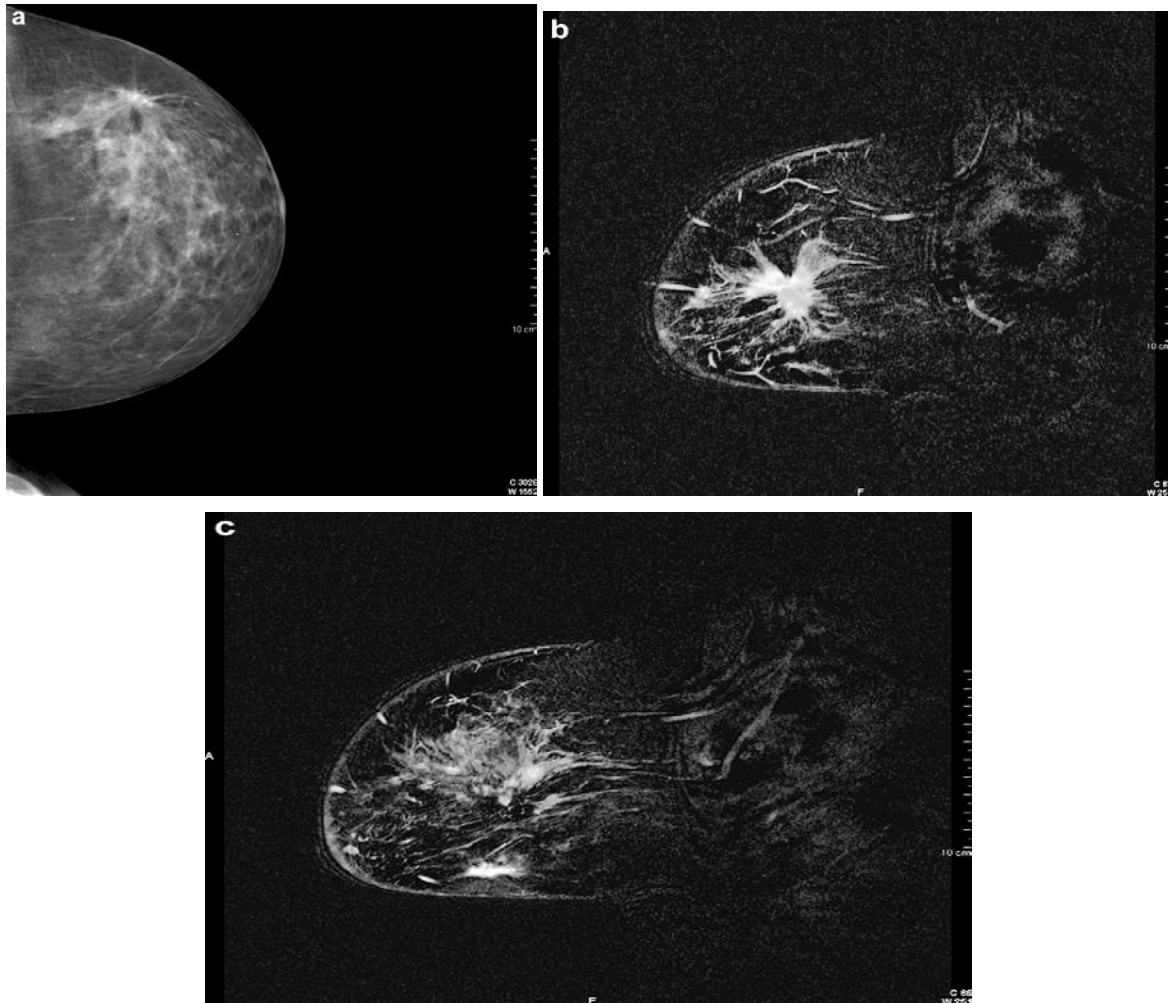


Figure 25. Bilan IRM devant une suspicion de multifocalité. a. Mammographie (face, sein droit) : distorsion architecturale siégeant dans les quadrants externes avec des spicules très étendus avec asymétrie focale de densité postérieure. b et c. IRM (série dynamique, plan sagittal, quatre minutes après injection de produit de contraste) : lésion correspondant à l'anomalie mammographique. c. L'IRM détecte des nodules satellites mais également une prise de contraste de contour irrégulier dans les quadrants inférieurs (suspicion de multicentricité). d. Échographie ciblée : masse ACR5. Biopsie : cancer canalaire infiltrant grade I.

La détection par l'échographie seule de lésions additionnelles suspectes à type de distorsion architecturale ou d'atténuation focale isolée, pose le problème pratique de leur ciblage lors de la réalisation de prélèvements percutanés.

L'IRM est alors utile pour confirmer leur caractère suspect et la nécessité d'en effectuer un repérage préopératoire. Dans les cas où le traitement local ne peut être complet, tel qu'une contre-indication ou l'absence d'une radiothérapie complète du sein, l'IRM s'impose dans l'exploration des seins denses afin de confirmer l'unicité du cancer avant d'envisager un traitement conservateur.

De même, lorsqu'un traitement néo adjuvant est indiqué; l'IRM est utile pour préciser l'extension locale avant la mise en route du traitement et est la technique d'imagerie qui évalue le mieux la taille du résidu tumoral avant chirurgie (100-102).

Un autre intérêt de l'IRM réside dans la détection d'un cancer controlatéral, occulte en imagerie standard, survenant chez 4 et 6 % des patientes. Les valeurs prédictives positives rapportées de ces prises de contraste controlatérales varient entre 20 et 50 % (98) (Figure 26).

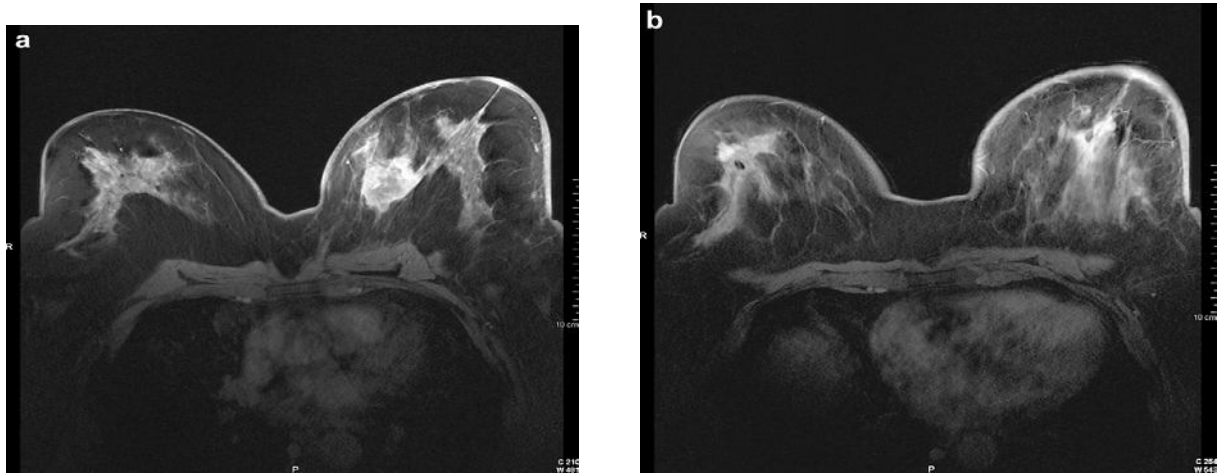


Figure 26. Bilan IRM avant chimiothérapie néoadjuvante (cancer canalaire infiltrant grade III du sein gauche). a. IRM (série dynamique, plan axial, trois minutes après injection de produit de contraste) : masse des quadrants internes du sein gauche typiquement maligne. b. Sein droit : rehaussement précoce hétérogène, de contour irrégulier (quadrants externes, tiers moyen du sein). L'échographie ciblée retrouve un nodule hypoéchogène de contour irrégulier de 8 mm. Cytologie : adénocarcinome.

5- Galactographie :

La galactographie est un examen radiologique complémentaire du sein qui permet de visualiser les canaux galactophores. Il se pratique en injectant un produit de contraste iodé hydrosoluble dans un canal galactophore, puis en réalisant des clichés lors d'une mammographie.

Il est indiqué en cas d'écoulement du sein hors allaitement, en général unipore (écoulement provenant d'un seul pore), constitué de sérome (écoulement séreux) ou d'un mélange de sérome et de sang (écoulement séro-sanglant).

Cet examen va permettre de mettre en évidence une anomalie à l'intérieur des canaux notamment des images lacunaires, des végétations papillaires intracanales multiples pathologiques (tumeur bénigne, papillome).

Dans notre série la galactographie a été réalisée une seule fois, chez une patiente qui présentait un écoulement mamelonnaire sanglant, cette dernière a montré des canaux galactophoriques dilatés d'aspect moniliforme avec présence au voisinage du mamelon de trois lacunes compatibles avec des papillomes intra galactophoriques.

L'examen a été complété par une échographie qui a retrouvé un nodule calcifié et un nodule hypoéchogène à grand axe perpendiculaire à la peau à contours lobulés.

D) DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE:

Le diagnostic de la maladie de Paget du sein est anatomopathologique, établi sur biopsies cutanées ou sur pièce de mastectomie, grâce à l'histologie standard et à l'immunohistochimie.

Le diagnostic de la maladie de Paget du sein est confirmé par la présence de cellules de Paget (une cellule large, pâle avec beaucoup de mucopolysaccharides et un gros noyau rond) dans l'épiderme du mamelon.

Ce diagnostic est rendu après analyse d'un prélèvement adéquat contenant de l'épiderme et au moins un canal lactifère obtenu soit par une « punch » biopsie, une biopsie élargie du mamelon ou une exérèse du mamelon. La biopsie épidermique superficielle peut à l'occasion manquer le diagnostic (46).

- Cytoponction :

Cet examen n'a de valeur que s'il est positif (ramène des cellules tumorales), il confirme le caractère solide de la tumeur associée.

Dans notre étude, un examen cytologique par ponction à l'aiguille fine a été pratiqué 4 fois, chez 2 patientes il a montré des cellules malignes carcinomateuses.

- L'examen cytologique du produit de raclage de la lésion :

Cette méthode a été proposée pour obtenir un résultat rapide avec une technique très peu invasive. Elle consiste à racler la lésion avec une spatule en bois et à effectuer une coloration au Giemsa : la présence de grandes cellules avec un rapport nucléocytoplasmique élevé et des vacuoles intra cytoplasmiques permet le diagnostic de maladie de Paget. Cependant, même avec l'aide de l'immunohistochimie, il y a des faux positifs et des faux négatifs et la biopsie reste nécessaire (46).

Dans notre étude, un prélèvement du mamelon (produit de grattage) pratiqué 1 fois a montré un aspect cytologique compatible avec une maladie de Paget du sein.

- La biopsie :

C'est sur la biopsie que repose le diagnostic du cancer sous-jacent car elle permet une étude histologique :

Techniques :

- Biopsie à l'aiguille tranchante (Trucut),
- Biopsie tournante (Punch Biopsie), réalisée avec un punch de 2 à 8 mm de diamètre enfoncé verticalement avec un mouvement de rotation, une carotte récupérée à la pince est sectionnée à la base au bistouri, le point de biopsie est comprimé de façon manuelle avec mise en place d'un stéri-strip pour rapprocher les berges et un pansement imperméable à garder deux

jours(103), ces types de biopsies permettent une étude histologique d'une carotte de tissu tumoral, mais n'ont de valeur que si elles sont positives,

- Biopsie exérèse, avec étude histologique extemporanée éventuelle.

Dans notre étude la biopsie a été réalisée chez toutes nos patientes, 16 fois au trucut et 3 cas de biopsie exérèse, la maladie de Paget a été retrouvée que chez 2 patientes :

- biopsie au trucut (prélèvement au niveau du mamelon) (patiente 14).
- biopsie exérèse (sur pièce de pamectomie) (patiente 16).

Le type histologique retrouvé est un CCI pour toutes les patientes.

- L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire :

A permis de poser le diagnostic de maladie de Paget dans 100% des cas, dans notre série, nous avons trouvé dans tous les cas de maladie de Paget avec ou sans masse un carcinome invasif, avec un envahissement ganglionnaire axillaire dans 87% des cas avec masse palpable et de 33% sans masse palpable.

Le type histologique retrouvé dans notre série est le carcinome canalaire infiltrant dans 19 cas,

De grade I : 2 fois

De grade II : 12 fois

De grade III : 5 fois

Qui était associé à une composante intracanaulaire dans 16 cas (84,21%).

Notre série rejoint la série de 50 cas de Paone (5) avec un carcinome mammaire retrouvé dans 100% des cas, 99 % sur une série de 96 cas pour

Ashikari (18), 96,5 % sur une série de 31 cas pour Campana (64), 96 % sur une série de 47 cas pour Dixon (80).

Conformément aux données de la littérature, le taux de carcinome sous-jacent associé à la maladie de Paget du sein dans notre série était similaire à celui des autres études (82-100%) (18, 50, 104, 105).

La maladie de Paget du mamelon est isolée dans 1,4 à 13,3 % des cas et associée à un cancer de la glande mammaire dans 82 à 100 % des cas; dans 13,3 à 52 % des cas, il s'agit d'un carcinome in situ et dans 30 à 60 % des cas d'un carcinome invasif, qui est dans la très grande majorité des cas, d'origine canalaire (84). (Tableau 2).

Le cancer invasif associé à la maladie de Paget est plus communément œstrogène et progestérone négatif, avec un grade pathologique élevé (48).

Dans notre série, le taux d'expression des récepteurs hormonaux était élevé, 73% pour les récepteurs oestrogéniques et 57% pour les récepteurs progestatifs.

26% de nos patientes avaient un carcinome canalaire infiltrant de grade III.

Une positivité élevée pour c-erbB-2 dans la maladie de Paget du sein avec des carcinomes invasif sous-jacent et non invasive a été démontré dans plusieurs études.

La surexpression HER2 dans les carcinomes du sein est connue pour être associée à un potentiel d'atteinte agressive et de mauvais pronostic.

Dans nos constatations seulement 26,31% avaient l'oncoprotéine HER2 surexprimée ; alors que dans la série de Mujgan Caliskan 71 des 81 patientes (88%) avaient une surexpression de c-erbB-2 oncoprotéine(48).

Dans notre étude, il y avait un envahissement ganglionnaire axillaire de 32% en présence d'une masse. Ceci est légèrement inférieur aux résultats d'autres séries qui ont fait état d'un envahissement ganglionnaire dans 50-60% des cas.

En l'absence d'une masse le taux d'envahissement ganglionnaire est de 3% qui est compris dans la fourchette de 0-8% publiée dans les mêmes études (50).

E) PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Le diagnostic différentiel comprend des lésions telles que l'adénomatose érosive du mamelon, l'eczéma, un envahissement aréolo-mamelonnaire d'un carcinome ou d'un sarcome du tissu glandulaire, une ectasie galactophotique dont l'écoulement chronique peut entraîner une modification eczématoïde au niveau du mamelon et dont le diagnostic est radiologique car ses anomalies sont facilement reconnaissables en mammographie et en échographie. Certaines tumeurs malignes tel l'épithélioma basocellulaire, le mélanome, la maladie de Bowen, et bénigne tels la tumeur syringomateuse, le lymphocytome cutané bénin et le léiomyome solitaire du mamelon qui sont beaucoup plus rares.

Adénome érosif du mamelon (AEM):

Cette tumeur bénigne, développée aux dépens des canaux galactophores du mamelon, aussi appelée papillomatose floride des canaux mamelonnaires, adénomatose papillaire superficielle ou papillomatose ductale sous-aréolaire, est le principal diagnostic différentiel de la maladie de Paget. Elle représente 15 % des tumeurs du mamelon et survient chez la femme (97 % des cas) avant l'âge de la ménopause (extrêmes rapportés de 9 à 87 ans). L'affection a aussi été décrite chez l'enfant et chez l'homme.

Elle se manifeste par une tuméfaction unilatérale du mamelon qui est épaissi et induré, une ulcération bien limitée, un suintement voire un écoulement sanglant (60 %) avec parfois un nodule palpable sous le mamelon (Figure 27).

L'évolution se fait sur des mois, voire des années, parfois émaillée de complications infectieuses locorégionales. On retrouve sur les prélèvements une prolifération bénigne mixte adénomateuse et papillaire dans un sinus lactifère du mamelon. Elle comporte une double assise cellulaire faite d'une couche interne de cellules épithéliales bordant la lumière et d'une couche externe de cellules myoépithéliales périphériques.

La membrane basale est bien individualisée. En immuno-histochimie, l'anticorps anti-actine montre un marquage constant des cellules myoépithéliales en périphérie des structures canalaire permettant de faire le diagnostic différentiel avec un carcinome galactophorique bien différencié dont le marquage par l'anti-actine est négatif. La plupart du temps, l'adénome érosif du mamelon n'a pas de traduction mammographique et échographique compte tenu de sa petite taille, mais il peut être visible sous forme d'une petite masse tissulaire ovale contiguë au mamelon.

L'AEM relève d'un traitement conservateur avec exérèse complète de la lésion par chirurgie classique ou micrographique, voire cryothérapie au spray. Le pronostic est excellent mais des récurrences sont possibles en cas d'exérèse incomplète. Le risque de carcinome mammaire ne semble pas être augmenté. L'allaitement est ensuite déconseillé en raison du risque d'engorgement.(84)

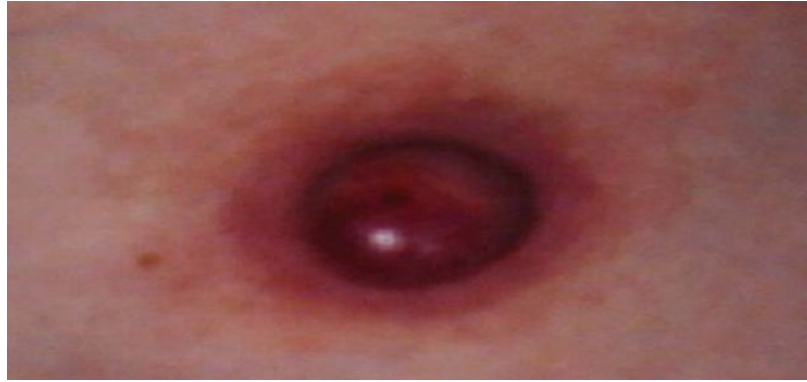


Figure 27: Adénome érosif du mamelon diagnostiqué par biopsie punch.

Eczéma du mamelon

L'eczéma de la région aréolo-mamelonnaire est surtout lié à l'atopie. L'atteinte est généralement bilatérale, très prurigineuse, sans déformation du mamelon. Les lésions sont mal limitées avec des contours émiétés, sans croûte et sans véritable ulcération, d'évolution relativement rapide contrairement à la maladie de Paget (Figure 28). L'évolution se fait par poussées entrecoupées de rémissions. Parfois, les lésions sont chroniques et lichénifiées. D'autres localisations sont associées, notamment dans les plis. Aucun bilan sénologique n'est nécessaire une fois le diagnostic d'eczéma posé, mais devant une atteinte unilatérale et chronique, une maladie de Paget doit impérativement être éliminée par une biopsie. Le traitement repose sur la corticothérapie locale intermittente, qui doit rapidement faire régresser les symptômes (84).



Figure 28 : Eczéma de la plaque aréolo-mamelonnaire.

Extension cutanée d'un adénocarcinome mammaire

Environ 8 % des cancers du sein se développent dans la région centrale du sein.

Cliniquement, le stade d'ulcération est toujours précédé par une rétraction et/ou une fixité mamelonnaire contrairement à la maladie de Paget qui n'en entraîne pas (Figure 29).

L'extension cutanée témoigne d'un stade avancé de la tumeur mammaire (84).

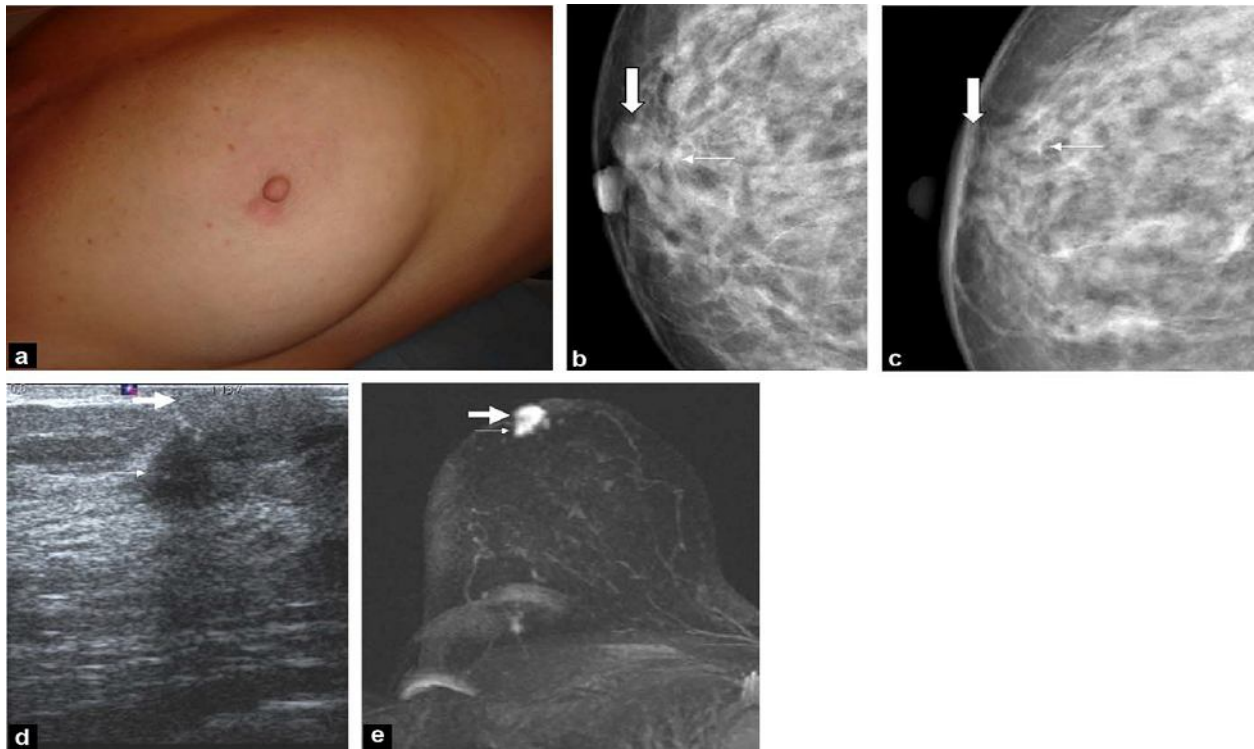


Figure 29: Modification récente de l'aréole chez une patiente de 58 ans. En mammographie, échographie et IRM, on visualise une masse aréolaire superficielle régulière correspondant à la masse en relief et une masse stellaire sous-jacente expliquant la rétraction aréolaire.

Ectasie galactophorique

Elle se traduit par un écoulement mamelonnaire lactescent ou sanglant unilatéral, accompagné d'une tuméfaction douloureuse sous-aréolaire.

En mammographie, on peut visualiser une ou plusieurs masses oblongues en cordon rétro-aréolaires (Figure 30).

Les ectasies sont bien reconnues en échographie et en IRM sous forme d'images tubulées à contenu liquidien plus ou moins épais et avec parfois une prise de contraste des parois.

La biopsie montre une dilatation des canaux galactophores dont la lumière est remplie d'une substance amorphe (84).

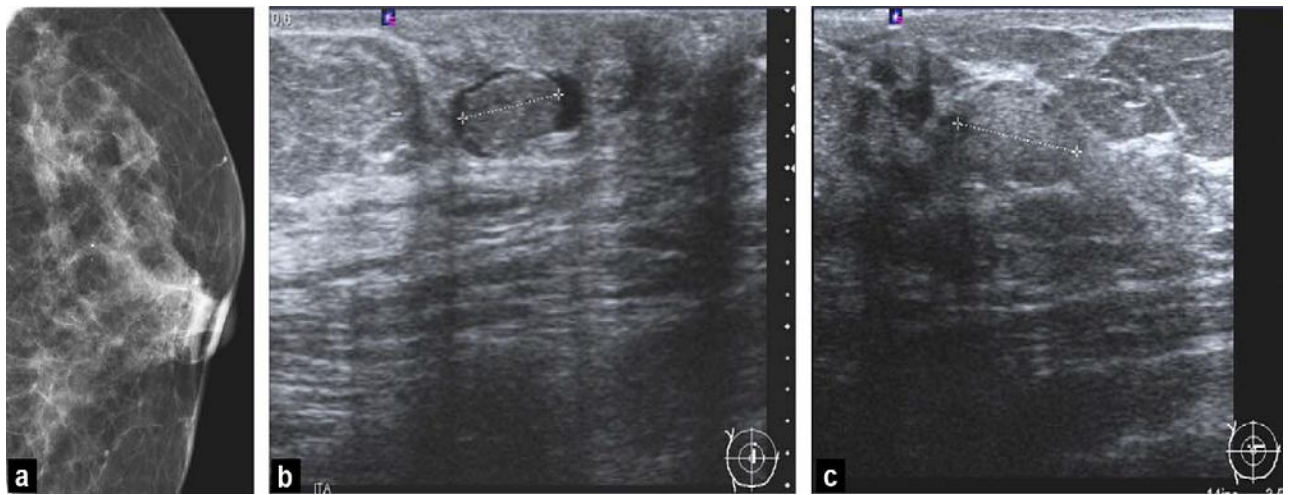


Figure 30: Ectasies galactophoriques : formations tubulées pseudo-nodulaires rétro-mamelonnaires avec matériel échogène endocanalair. a : mammographie incidence profil (zoom) ; b : échographie mode B ; c : échographie mode B.

Autres diagnostics différentiels plus rares

Affections tumorales malignes :

L'épithélioma basocellulaire est extrêmement rare dans cette localisation. La nette prédominance masculine serait liée à une plus grande exposition solaire de la poitrine que chez la femme. L'aspect est celui d'une plaque indurée, érythémateuse ou nacrée, croûteuse, bien limitée dans la forme pagétoïde, entourée d'une bordure papuleuse perlée, ou bien d'une ulcération croûteuse ou encore d'une tumeur bourgeonnante et saignotante du mamelon. Le traitement consiste en une excision chirurgicale simple avec une marge de 3 à 5mm. La plupart des cas de mélanome ont été décrits chez l'homme. Il toucherait plus

volontiers l'aréole que le mamelon. Le diagnostic est avant tout clinique : il s'agit de la modification d'un nævus connu de longue date en général.

La suspicion de mélanome du mamelon doit faire réaliser une biopsie exérèse chirurgicale et non pas un grattage ou une biopsie « punch », qui sont contre-indiqués dans cette indication (84).

La maladie de Bowen est aussi nommée « **dyskératose lenticulaire en disque** ».

Il s'agit d'un carcinome in situ à cellules squameuses, rarement retrouvé au niveau du complexe aréolo-mamelonnaire, qui ne peut être différencié cliniquement d'une maladie de Paget, nécessitant un diagnostic histologique par biopsie (106). Cliniquement, il s'agit d'une plaque persistante, progressive, plate, rouge, squameuse ou croûteuse. Les lésions peuvent se produire sur toute la surface de la peau ou sur les muqueuses. Cette pathologie est le plus fréquemment provoquée par les éléments arsenicaux trivalents utilisés dans l'agriculture.

La maladie de Bowen et les mélanomes posent parfois des problèmes de diagnostic différentiel histologique avec la maladie de Paget, nécessitant le recours aux immunomarquages (84).

Le carcinome spinocellulaire est extrêmement rare dans la localisation aréolo-mamelonnaire et le **léiomyosarcome** est exceptionnel (84).

Affections tumorales bénignes

La tumeur syringomateuse du mamelon est extrêmement rare. Elle est considérée comme bénigne, mais a un comportement local infiltrant. Elle se traduit par un nodule ou une ulcération ou encore une rétraction du mamelon,

unilatérale, associée à un écoulement mamelonnaire. Une excision chirurgicale large est nécessaire pour éviter les récurrences (84).

L'atteinte aréolaire serait la localisation la plus fréquente, chez l'adulte, du **lymphocytome cutané bénin** de la borréliose de Lyme.

Il s'agit d'un nodule unique érythémateux ou violine de l'aréole ou du mamelon, ferme et sensible, bien limité, survenant au site d'une morsure de tique. Il est rarement précédé ou accompagné d'un erythema chronicum migrans. L'évolution se fait vers la disparition spontanée en plusieurs mois (84).

Le léiomyome solitaire du mamelon est une tumeur très rare développée aux dépens des muscles lisses de l'aréole et du mamelon, qui se présente comme un nodule douloureux du mamelon avec un revêtement cutané normal. Le traitement est chirurgical et peut être suivi d'une récurrence locale (84).

F) TRAITEMENT :

Il n'y a pas de cancer humain dont l'expression clinique soit aussi variable et l'évolution aussi imprévisible que celles des cancers du sein. Pourtant, en pratique, il est indiqué pour chaque malade d'identifier les paramètres prédictifs d'évolution et d'adapter la thérapeutique à la gravité de la maladie.

L'étude de l'histoire naturelle des cancers a pour objectif de reconstituer les facteurs qui président à sa naissance et les différentes étapes de son évolution. L'événement le plus important est la survenue des métastases qui signent la dissémination à distance et compromettent gravement le pronostic vital.

Les cancers du sein naissent bien avant leur émergence clinique et leur diagnostic. Dans cette vie cachée du cancer ou phase préclinique, les cellules cancéreuses acquièrent la plus grande partie des propriétés qui influencent

l'évolution ultérieure et l'avenir des malades, celui-ci apparaissant à première vue comme prédestiné.

Le cancer est une maladie de la cellule. Il touche le matériel génétique du noyau et induit des troubles de la division et de la différenciation terminale des cellules.

Les progrès de la biologie moléculaire ont mis en lumière un certain nombre de gènes impliqués dans le processus cancéreux. Dans les tumeurs du côlon et de la vessie, les étapes conduisant des lésions prénéoplasiques au cancer invasif ont été individualisées et un schéma moléculaire de la cancérogenèse en plusieurs étapes a été établi. Ce n'est pas le cas du cancer du sein pour lequel les corrélations entre les précurseurs histologiques et les modifications du génotype sont en cours de description (107).

1) MOYENS ET LEURS BUTS :

1.1) La chirurgie :

Le traitement de la maladie de Paget du sein repose essentiellement sur la chirurgie.

La mastectomie a longtemps été le traitement de référence, puisque cette lésion est généralement associée à un cancer sous-jacent, la mastectomie offre un très bon contrôle local(108).

Par ailleurs, Les conceptions du traitement chirurgical du cancer du sein ont beaucoup évolué en cours des dix dernières années. La tendance actuelle va vers la pratique d'interventions moins élargies et plus conservatrices.

Le traitement conservateur est devenu largement acceptée pour le cancer invasif du sein et il a également été utilisé avec succès pour le CCIS, il est considérée comme sélectif chez les patients atteints de la maladie de Paget du sein(47).

1.1.1) *Traitement mutilant :*

Jusqu'à ces dix dernières années, le traitement de la maladie de Paget a presque toujours été une chirurgie radicale comportant au minimum une mastectomie (mastectomie de type Halsted puis Patey ou mastectomie simple(50).

-Mastectomie simple

C'est l'ablation totale de la glande mammaire. Elle peut être indiquée lorsqu'il n'y a pas de risque d'envahissement ganglionnaire.

-Mastectomie radicale

L'opération de Halsted est actuellement abandonnée.

L'intervention la plus utilisée est la mastectomie radicale modifiée type PATEY.

Elle comprend outre la mastectomie, le curage axillaire qui doit comporter au moins dix ganglions (81).

Dans la maladie de Paget avec masse, qui associe dans 90 à 100% des cas un cancer invasif, le traitement rejoint celui du cancer invasif du sein en général.

Actuellement, la discussion porte essentiellement sur le traitement de la maladie de Paget sans masse palpable.

Kothari et ses collègues dans leur étude rétrospective d'une série de 70 femmes diagnostiquées pour maladie de Paget du sein ont constaté que près de 60% des patientes avaient un carcinome invasif sous-jacent. Toutes les patientes dans cette étude ont subi une mastectomie totale. Les résultats de l'analyse pathologique ont par la suite été corrélés avec la présentation originale des patientes et le diagnostic porté par l'imagerie afin de déterminer si une guérison pouvait être atteinte avec une opération moins invasive (50).

Ils ont rapporté que plus du tiers des patientes dans leur groupe d'étude présentaient une masse palpable; Parmi elles 41% avaient une atteinte multifocale et 30% multicentrique. Parmi les patientes restantes sans masse palpable, plus de 60% avaient une atteinte multifocale/multicentrique.

Dans l'ensemble, plus de 60% des patientes avaient une participation ganglionnaire axillaire (50).

Les auteurs ont conclu que 75% des patientes visées par l'enquête auraient été insuffisamment traitées si elles avaient subi une chirurgie mammaire conservatrice qui consiste en une large excision locale de la plaque aréolo mamelonnaire, et une excision du tissu sous-jacent uniquement (109).

Dans notre série, toutes les patientes ont subi une mastectomie avec curage axillaire (Patey).



Figure 31 : Mastectomie et curage axillaire en monobloc

1.1.2) Traitement conservateur :

a) Définition et rappels sur les tumeurs centrales :

Le traitement de la maladie de Paget par la mastectomie a été récemment modifié en faveur des techniques du traitement conservateur(50).

Dans le cas de la maladie de Paget, il s'agit de l'ablation du mamelon et de la zone rétro aréolaire avec exérèse large de la tumeur associée à un curage ganglionnaire.

Les tumeurs centrales se définissent comme des tumeurs rétro aréolaires inférieures à 3 cm, siégeant à moins de 2 cm de l'aréole. Pour cette localisation, la mastectomie est longtemps restée le traitement de référence à cause du risque

de multicentricité et des résultats esthétiques aléatoires des tumorectomies. En effet, l'envahissement fréquent de l'aréole, lieu de convergence des canaux galactophores, nécessite son exérèse de manière systématique avec la glande rétro aréolaire et ce jusqu'au plan musculaire créant une perte de substance et une déformation secondaire(110).

Le traitement conservateur a sa place pour les patientes sélectionnées avec maladie de Paget du sein, en particulier les patientes sans masse associée et avec la maladie limitée au complexe aréolo mamelonnaire ou pour les patientes âgées, impropres à la chirurgie et ceux qui refusent la mastectomie (77).

Si le traitement conservateur est adopté, la patiente doit être suivie avec soin par mammographie régulière (24). La mastectomie devrait être réservée pour les rares occasions en cas de rechute (77).

b) Intérêt de l'IRM dans le traitement conservateur :

L'IRM démontre une bonne corrélation avec le volume tumoral et une meilleure sensibilité que l'imagerie conventionnelle dans la détection préopératoire de foyers additionnels de cancer du sein, en permettant une optimisation de la technique chirurgicale (traitement conservateur/mastectomie). Cependant cette technique présente près de 6 % de faux positifs dans la littérature, dont il faut attendre la confirmation histologique des foyers additionnels suspects avant de changer la décision thérapeutique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a démontré une spécificité de 60 à 85 % dans la détection des carcinomes toutes histologies confondues.

Pour la détection d'une maladie multifocale, l'IRM a montré, suivant les auteurs, une sensibilité de 96 % pour les CLI, 95 % pour les CCI et 89 % pour les CCIS, ou une sensibilité globale de 81 %.

Quelques études ont évalué l'intérêt de l'IRM chez les patientes atteintes de maladie de Paget avec des résultats intéressants. Le Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale indique qu'en cas de « suspicion de maladie de Paget du mamelon », l'IRM « peut être utile pour préciser la stratégie chirurgicale si on discute la possibilité de faire un traitement conservateur » (97).

Dominici et al. Ont étudié rétrospectivement 51 patients atteints de la maladie de Paget, sur une période de 12 ans. Tous les patients ont été évalués à l'aide d'imagerie. L'IRM a trouvé des anomalies radiologiques chez 78% des patients, contre 47% retrouvés à la mammographie. 23% des patients avaient une masse palpable avec cancer invasif confirmé, tous ces patients ont subi une mastectomie totale. 37% ont eu une chirurgie conservatrice du sein avec tumorectomie centrale et radiothérapie adjuvante par la suite.

Au cours d'une période de 29 mois de suivi, seulement une patiente du groupe ayant reçu un traitement conservateur et une patiente après mastectomie, ont eu des métastases à distance sans récurrence locale. Le groupe a conclu que la thérapie conservatrice du sein est efficace chez les patients ayant une atteinte limitée prouvées par imagerie (111).

c) Techniques chirurgicales :

La Thérapie mammaire conservatrice est maintenant considérée comme sélective chez les patients atteints de maladie de Paget du sein. Les Techniques rapportées pour la gestion conservatrice de la maladie de Paget varient largement. Il s'agit notamment d'une excision du mamelon seul (partielle ou complète), segmentectomie centrale seul, résections en plus de l'irradiation, et irradiation sans résection (77).

Une chirurgie conservatrice du sein ne peut se concevoir que si le résultat est esthétiquement très valable. L'avènement de la chirurgie oncoplastique a permis de réaliser des pamectomies avec un résultat esthétique très satisfaisant et une technique reproductible.

Les techniques classiques donnent des cicatrices horizontales (avec un aplatissement de la zone centrale) ou des cicatrices arrondies comme dans le round block avec une meilleure projection centrale, ce qui explique de meilleurs résultats esthétiques. La reconstruction de la PAM peut se faire secondairement ou plus rarement immédiatement (technique Delay) (112).

Plusieurs techniques de chirurgie plastique mammaire permettent le comblement du défaut central par un remodelage glandulaire peropératoire et l'obtention d'un aspect esthétique du sein opéré satisfaisant avec une reconstruction ultérieure de l'aréole(110).

Trois techniques sont employées, notamment :

- L'exérèse en ellipse avec fermeture après remodelage glandulaire (Figures 31 et 32);

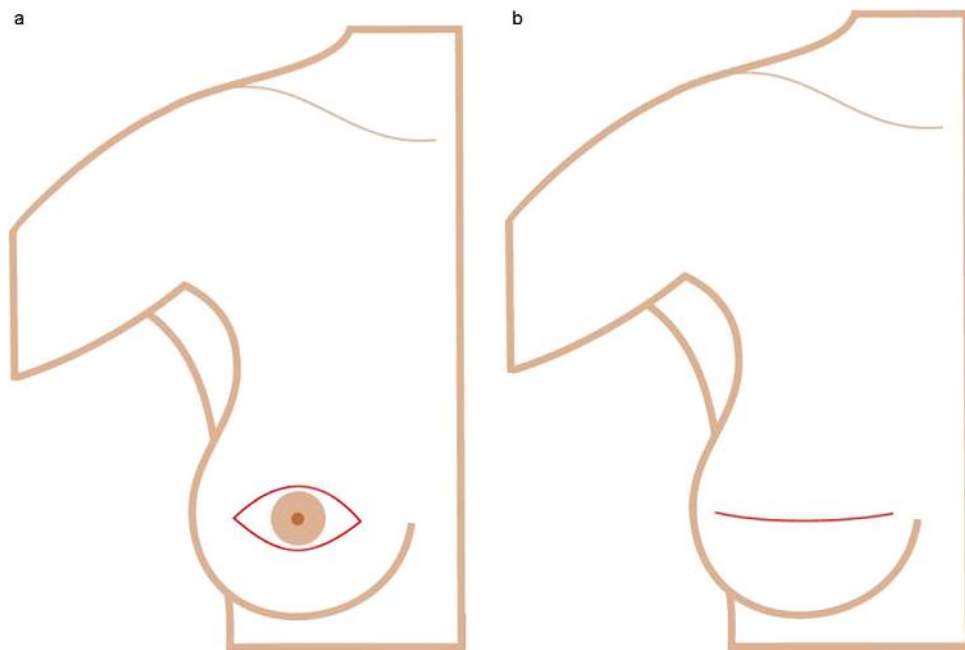


Figure 32 : Tumorectomie centrale : exérèse en ellipse avec fermeture après remodelage glandulaire (a, b).

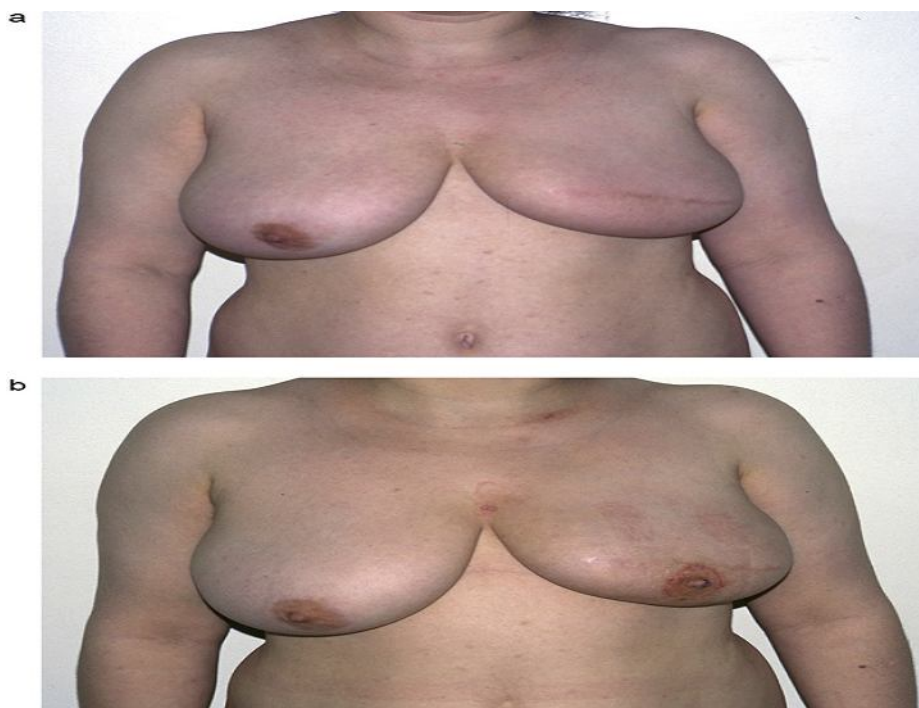


Figure 33 : Tumorectomie centrale : exérèse en ellipse (a, b).

- La fermeture de la perte de substance cutanée centrale par la technique de round-block (Figures 33 et 34) ;

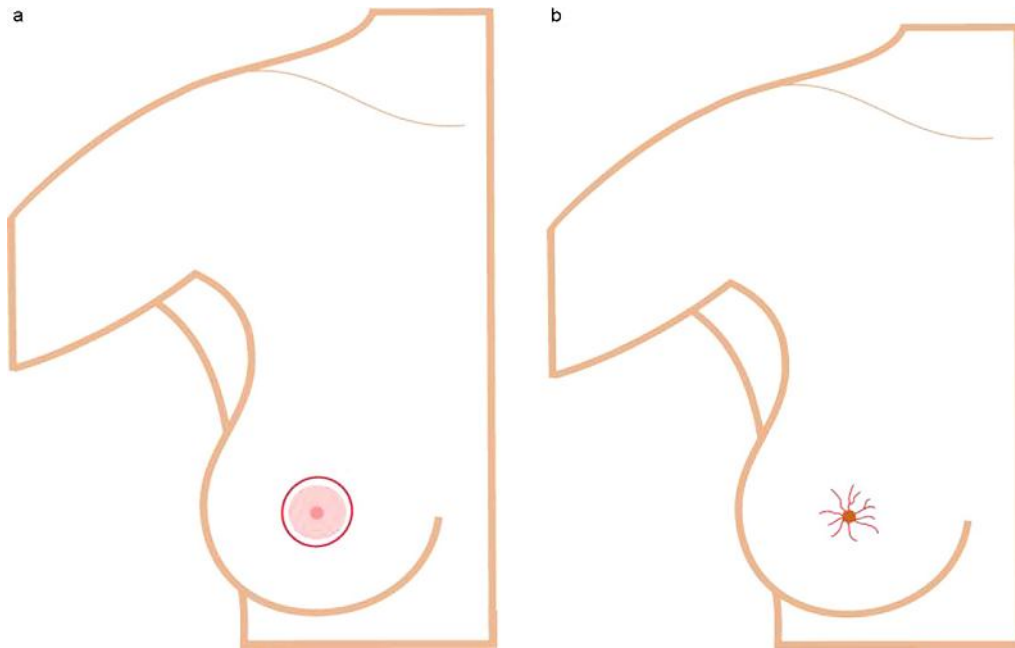


Figure 34 : Tumorectomie centrale : fermeture de la perte de substance cutanée par technique de round-block (a, b).



Figure 35 : Tumorectomie centrale : fermeture cutanée de la perte de substance par technique de round-block. Résultat après radiothérapie (a, b).

- La plastie mammaire de remodelage (figures 35 et 36) ;

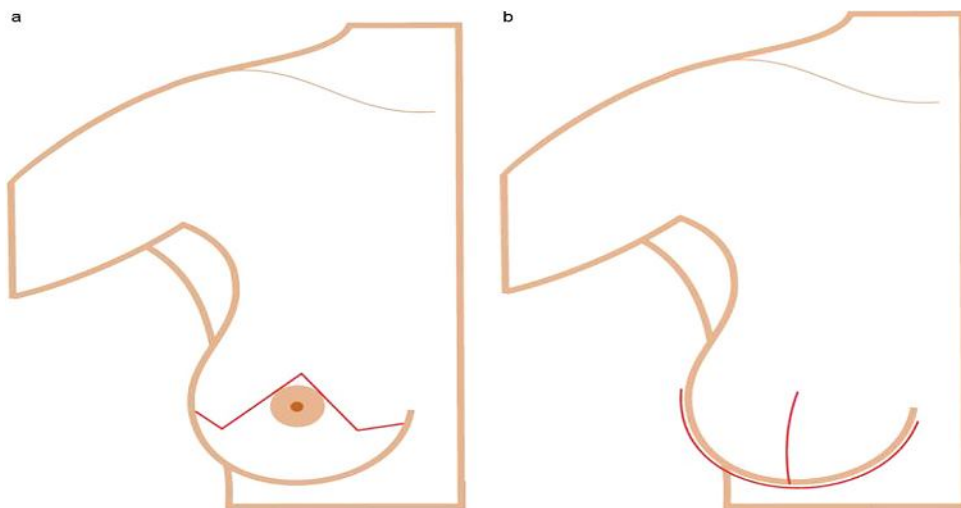


Figure 36 : Tumorectomie centrale du sein gauche avec plastie mammaire de remodelage (a, b).



**Figure 37 : Tumorectomie centrale du sein gauche :
plastie mammaire de remodelage (a, b).**



**Figure 38 : Résultat final de reconstruction mammaire immédiate avec lambeau
myocutané du grand dorsal pédiculisé avec conservation de l'étude cutané**

L'asymétrie mammaire peut être corrigée par une plastie de symétrisation controlatérale, proposée, soit dans le même temps (comme dans les plasties mammaires), soit après la fin de la radiothérapie. Cette symétrisation est nécessaire dans plus de 50 % des cas.

La reconstruction de l'aréole et du mamelon est facilement réalisable suivant les procédés classiques : greffe lambeau ou tatouage(110).

Plusieurs études rétrospectives montrent que le traitement conservateur n'expose pas à plus de récurrence locale que dans les autres localisations et les techniques dérivées de la chirurgie plastique ont permis d'obtenir des résultats esthétiques aussi satisfaisants que dans les autres quadrants. La conservation du sein dans les tumeurs centromammaires est donc tout à fait envisageable (110).

Ainsi, la localisation rétro-aréolaire ne justifie pas à elle seule une mastectomie. Le traitement conservateur peut être proposé de la même façon que pour une autre localisation. Les mêmes règles s'y appliquent.

En outre, la notion de marges suffisantes conduit à proposer généralement une pamectomie pour les lésions situées réellement en arrière de la PAM. Les séquelles esthétiques doivent être expliquées à la patiente, ainsi que les moyens techniques disponibles pour les limiter(108).

La pamectomie est retenue par tous les auteurs dans les cas de modifications cliniques de la PAM, compte tenu de la fréquence du taux d'envahissement histologique de la PAM (100 % dans la série de Banerjee *et al.* (113)).

Un traitement conservateur, associant pamectomie et radiothérapie, a été proposé par certaines équipes. Dans la série de Dalberg (2008), la survie globale ou sans récurrence n'était pas liée au type de traitement conservateur ou non (114).

L'étude de l'EORTC publiée par Bijkers en 2001 regroupe 61 cas de Paget avec lésions *in situ* traités de façon conservatrice : marges saines et radiothérapie. Avec un recul de 6,4 ans, 4 patientes ont présenté une récurrence locale (7 %) (115).

Chen *et al.* ont publié les résultats de traitement de 1 738 patientes présentant un Paget dont les données ont été issues de 9 registres du SEER (Surveillance, Epidemiologie, and End results), l'évolution des traitements conservateurs et radicaux (mastectomie) est la même (49).

Marshall *et al.* ont publié une série de 38 cas traités de façon conservatrice avec un contrôle local de 91 % à 5 ans, 83 % à 10 ans et 76 % à 15 ans (116). Ces résultats sont comparables à ceux des traitements conservateurs pour les autres formes de cancers du sein. Ces cas sont sélectionnés, et ne comprennent en général ni masse palpable, ni lésion iconographique à distance.

Évidemment, la sous-estimation avec les techniques iconographiques conventionnelles a pu expliquer certaines lésions « oubliées », source de récurrences locales.

Actuellement, l'IRM semble utile pour sélectionner les patientes pour un traitement conservateur. L'analyse de la PAM semble difficile (97) mais cela influe peu sur le traitement puisque la pamectomie est systématique. L'IRM améliore significativement l'analyse clinico-mammographique dans la recherche d'une lésion mammaire associée (95).

Les tentatives d'une excision seule du mamelon, ont donné des résultats variables. Dans une petite série l'une des cinq patientes traitées par exérèse complète ou partielle du complexe aréolo mamelonnaire en l'absence d'une masse palpable ou de toute suspicion mammographique trouvait une récurrence locale à 12 mois.

Cette patiente (initialement traitée par excision partielle du complexe aréolo mamelonnaire) récidivait au niveau de la peau résiduelle de l'aréole et une réexcision a été effectuée ; toutes les patientes demeuraient indemnes de la maladie pour une moyenne de 50 mois de suivi (30-69 mois) (5, 77).

Une étude prospective de 61 patientes atteintes de la maladie de Paget sans carcinome invasif sous-jacent s'est intéressait à la récurrence locale après un traitement mammaire conservateur et radiothérapie. Le CCIS était le diagnostic histologique chez 93%, tandis que les patientes avaient la maladie de Paget au niveau du mamelon seulement. Toutes ont été traitées avec une excision de la plaque aréolo mamelonnaire et du tissu mammaire sous-jacent, suivie de l'irradiation de tout le sein.

À la fin de l'étude, avec un suivi médian de 75 mois, seulement 7% des patientes avaient une récurrence locale, dont 75% étaient des cancers invasifs. Cette étude souligne en outre la faisabilité de la chirurgie conservatrice du sein pour la maladie de Paget (109).

Dalberg et ses collègues ont réalisé une étude rétrospective cohorte sur une population de plus de 200 femmes présentant une maladie de Paget mammaire, sur une période de 25 ans. 20% des patientes ont été traitées par chirurgie locale, tandis que le reste a subi une mastectomie totale. En moyenne, les sujets ont été suivis pendant 10 ans. L'analyse univariée a montré que le type de chirurgie

effectué n'avait aucune influence sur le cancer du sein ou la survie sans maladie de Paget. Les deux seuls facteurs de risque importants de récurrence ou de décès ont été le cancer sous-jacent invasif et la présence d'une masse palpable à la présentation. Les auteurs ont conclu que chez les patientes soigneusement sélectionnées souffrant de maladie de Paget, la chirurgie conservatrice du sein peut avoir des résultats similaires à la mastectomie totale (109).

Malgré ces résultats encourageants, l'expérience avec le traitement conservateur de la maladie de Paget du sein reste limitée.

Comme le CCIS représente le cancer sous-jacent prédominant des patients atteints de la maladie de Paget sans masse palpable, il est compréhensible que le taux de contrôle local et la survie sans métastases à distance, pour une gestion prudente de la maladie, soient parallèles aux résultats obtenus pour les CCIS.

Plusieurs études de suivi à long terme dans la littérature sur l'histoire naturelle des CCIS traités par excision seule ont documenté le risque de carcinome invasif subséquent à être aussi élevé que 30-50% au cours des 10 années. En outre, la multicentricité se présente dans environ un tiers des patientes atteintes de CCIS (77). Pour ces raisons, en optant pour l'une des modalités les moins radicales, les éléments suivants doivent être gardés à l'esprit:

- Le CCIS ou cancer canalaire infiltrant du sein est présent chez presque toutes les patientes atteintes de la maladie de Paget du sein sans masse palpable ;
- Les changements in situ associés à la maladie de Paget du sein sont souvent diffus, multicentriques ou étendus qui, chez de nombreuses

patientes, ne sont pas apparentes à l'examen clinique et à la mammographie;

- La biopsie peut identifier le carcinome sous-jacent, non l'atteinte multifocale;
- Dans une petite proportion de patientes, mais significatif, la maladie de Paget du sein sans masse palpable peut produire des métastases de ganglions lymphatiques axillaires. Dans ces cas, les métastases proviennent de zones de micro invasion qui restent souvent inaperçue;
- Dans un pourcentage relativement élevé de patientes, le cancer sous-jacent peut ne pas être situé directement sous le complexe aréolo-mamelonnaire, mais à un site distant sans connexion anatomique apparente;
- Un étalement de la tumeur est possible à partir d'un système canalaire à un autre à travers le derme.

d) Indication et contre-indication du traitement conservateur :

Des auteurs, chirurgiens et radiothérapeutes, ont défini les limites du traitement conservateur (117).

Contre-indications absolues:

- Bifocalité ou multifocalité tumorale en dehors des cas de tumeurs situées dans le même quadrant et distantes de moins de 3 cm l'une de l'autre (bifocaux de proximité) ;
- microcalcifications diffuses à localisations multiples (plusieurs quadrants).

Contre-indications relatives:

- Cancer familial avec mutation génétique ;
- rapport taille de la tumeur/taille sein élevé ;
- taille du sein importante et irradiation difficile (ce problème est contourné lorsqu'une technique de plastie mammaire est réalisée par diminution du volume glandulaire)
- Tumeur en Pev ou T4 ;
- Croissance rapide de la tumeur ;
- Maladie de système (antécédents d'irradiation thérapeutique de la région du sein tumoral : irradiation pour un Hodgkin par exemple) ;
- Choix de la patiente.

Indication :

La vocation du traitement conservateur est de réduire l'impact psychologique d'une mastectomie sur la patiente, en réalisant un traitement carcinologique ; ainsi un traitement conservateur peut être accepté, associant chirurgie et radiothérapie pour des lésions in situ pouvant mesurer 20 à 25 mm, situées au centre d'une excrèse large de la plaque aréolo-mamelonnaire et du tissu sous-jacent avec des limites d'excrèse totalement saine, valable selon les auteurs (2,5 à 10mm) (65).

RECONSTRUCTION MAMMAIRE:

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

Presque toutes les femmes peuvent bénéficier d'une reconstruction mammaire sans limite d'âge, de traitement initial ou de nombre d'années écoulées après l'ablation du sein. En cas de radiothérapie sur la paroi, un délai d'environ un an est recommandé avant de réaliser la reconstruction (reconstruction mammaire différée). En l'absence de radiothérapie, la reconstruction est possible dans le même temps opératoire que l'ablation du sein (reconstruction mammaire immédiate)(118).

Il y a deux grands procédés chirurgicaux dans la reconstruction : celles qui utilisent une prothèse mammaire et celles qui utilisent les propres tissus de la patiente (reconstructions autologues).

Le choix dépend de la quantité et de la qualité des tissus locaux, du désir de restaurer la meilleure symétrie mammaire possible, des antécédents de radiothérapie, et des contraintes engendrées par le site de prélèvement. Le chirurgien et la patiente discuteront du meilleur choix possible en fonction de ces critères(118).

On peut proposer, si le revêtement cutané et sous-cutané est d'une bonne topicité et si l'innervation du muscle pectoral est intacte, la mise en place d'une prothèse inorganique type silicone, cette éventualité est rare en cas de reconstruction immédiate car la majorité des patientes nécessitent une radiothérapie qui est délétère pour la prothèse. Cette dernière peut être mise en place secondairement après la fin du traitement associée le plus souvent à un lambeau myo-cutané.

Si la peau en regard de la zone de mastectomie est tendue, il est préférable d'utiliser une prothèse expansive (type lambeau du grand dorsal). Un remodelage du sein controlatéral est nécessaire en vue d'une meilleure symétrie(119).

La reconstruction du mamelon et de l'aréole est faite dans un deuxième temps par tatouage ou par greffe cutanée d'un tissu ayant la même pigmentation, le plus souvent à partir de l'aréole controlatérale.



Figure 39 : Patiente de 64 ans. Reconstruction mammaire différée par lambeau de grand dorsal autologue et lambeau d'avancement abdominal. Résultat a un an. a: vue de face préopératoire; b: vue de trois quarts préopératoire; c: vue de face a un an postopératoire; d: vue de trois quarts a un an postopératoires; e: vue dorsale préopératoire; f: vue dorsale postopératoires.

1.1.3) Le curage axillaire classique

Le curage axillaire fonctionnel est une intervention chirurgicale qui consiste à prélever les ganglions de la chaîne ganglionnaire axillaire situés au niveau des 1er et 2e étages de Berg, c'est à dire en dessous du muscle petit pectoral, en respectant le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal avec le pédicule vasculaire qui l'accompagne, et si possible les 1er et 2e nerfs perforants intercostaux.

En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaires externes peuvent également être disséquées et respectées (120). Le curage se termine par la recherche de ganglions suspects résiduels, en particulier au niveau du 3e étage de Berg et de la loge interpectorale de Rotter.

Au cours du curage, tous les ganglions sont enlevés. Si les deux premiers étages sont manifestement envahis, il convient d'enlever les ganglions du 3e étage de Berg.

Le nombre optimal de ganglions à retirer reste controversé. Plus le nombre est élevé et plus la morbidité et notamment le risque de lymphocèle augmente. Au-delà de 10 ganglions, les ganglions supplémentaires apportent peu d'informations (121).

Pour Kuehn et al, le nombre de 10 ganglions à prélever est un compromis entre le risque de morbidité et la qualité d'information de la stadification (122).

Le drainage aspiratif, quasi systématique, sera extériorisé par le bas de l'aisselle.

Le curage axillaire réalisé pour toutes nos patientes a relevé 27% de ganglions envahit dans l'ensemble.

1.1.4) *Le ganglion sentinelle axillaire (GS)*

La recherche du ganglion sentinelle a été développée pour éviter un curage inutile sur le plan thérapeutique à des patientes ne présentant aucun envahissement axillaire, tout en ne méconnaissant pas leur statut ganglionnaire.

D'un point de vue physiologique, les ganglions sentinelles sont les ganglions drainant directement la tumeur, ils sont donc susceptibles d'être atteints les premiers par une diffusion métastatique.

Le concept est basé sur l'hypothèse d'un GS informatif du statut des autres ganglions de l'aisselle : si le GS est indemne alors les ganglions non-sentinelles, situés en aval, le sont aussi.

La mise en évidence du GS fait appel à l'injection péri tumorale ou périaréolaire d'un produit lymphotrope, colorant (bleu patenté®) et/ou radiocolloïde marqué au technétium 99 métastable, qui va migrer des lymphatiques du sein vers le GS. Trois méthodes de détection sont donc disponibles : colorimétrique, isotopique ou combinée.

Par définition, les ganglions sont sentinelles s'ils sont bleus et/ou radio détectés. La méthode colorimétrique doit être évitée en cas de terrain allergique.

Les recommandations françaises - Recommandations pour la pratique clinique (RPC) de Saint Paul de Vence 2005 précisent les indications et les conditions de réalisation de la procédure sentinelle : elle est réalisée chez des patientes informées et consentantes, présentant un carcinome infiltrant unifocal de moins de 2cm, sans envahissement ganglionnaire axillaire clinique, sans traitement néoadjuvant et n'ayant eu aucune chirurgie préalable au niveau du sein. Le nombre optimal de ganglions prélevés est compris entre 2 et 4.

Un curage axillaire complémentaire devra être réalisé en cas d'échec de détection du GS et de la mise en évidence du caractère métastatique de celui-ci, il devra être discuté en cas de taille histologique supérieure à 20mm et de découverte d'une tumeur multifocale sur la pièce opératoire (123).

La taille tumorale > 2cm, la prescription d'un traitement néoadjuvant ou l'existence d'un sein cicatriciel ne contre indiquent pas formellement la procédure sentinelle cependant, elles augmentent le risque d'échec, de faux négatif ou de positivité du GS.

La place de l'examen extemporané des ganglions sentinelles reste controversée. Au Centre Alexis Vautrin, l'analyse extemporanée des ganglions sentinelles n'a pas été retenue en pratique standard : sa sensibilité est faible, l'examen dépend de la taille des métastases et il est de réalisation difficile pour les petits ganglions.

De plus, il existe un risque d'altération du matériel tissulaire préalablement à l'analyse définitive. Par ailleurs, la technique est coûteuse et chronophage. Il existe également un risque de faux négatifs entre deux niveaux de coupes.

En pratique, l'analyse extemporanée est généralement pratiquée pour les ganglions indurés ou suspect en per-opératoire (124). La technique par RT-PCR, OSNA (One-step Nucleic Acid Amplification), qui se met actuellement en place permettra de résoudre ce problème (124), (125).

Christine Laronga et al. ont comparé les résultats de patientes ayant subi une biopsie du ganglion sentinelle (BGS) par rapport à ceux qui n'ont pas eu de (BGS) pour le traitement de la maladie de Paget. Cinquante-quatre patientes atteintes de la maladie de Paget ont été identifiées et réparties en deux cohortes (18 sans BGS et 36 avec BGS).(126)

Le tableau 12 résume les résultats retrouvés :

Tableau 12 : Comparaisons des patientes ayant une biopsie du ganglion sentinelle(BGS) par rapport à celles qui n'ont pas de (BGS) pour le traitement de la maladie de Paget.

Sans (BGS), n (%)	Avec (BGS), n (%)	P valeur	Total
Pathologie	18	36	54
maladie de Paget seule	8 (44)	10 (28)	24 18 (33)
maladie de Paget + CCIS	6 (33)	16 (44)	56 22 (41)
maladie de Paget + cancer invasif	4 (22)	10 (28)	24 18 (13)
type de chirurgie=mastectomie	7/16 (44)	21/36 (58)	38 28/52 (54)
Grade I / II curage axillaire	9/18 (50)	6/36 (17)	11 15/54 (28)
Ganglion sentinelle	1/9 (11)	4/36 (11)	1.00 5/45 (11)
Survie globale à 5 ans	100%	88%	97*
Survie sans récurrence à 5 ans	76%	84%	88*

***Sur la base de log-rank test comparant la survie entière ou les courbes de survie sans maladie. BGS : biopsie du ganglion sentinelle.**

Les auteurs ont conclu que la maladie de Paget devrait être traitée pareillement à d'autres "cancer du sein." La biopsie du ganglion sentinelle doit être effectuée pour évaluer l'aisselle lorsque la maladie invasive est identifiée ou une mastectomie est prévue. Jusqu'à ce que plus de données s'accumulent,

l'utilisation de biopsie du ganglion sentinelle dans la maladie de Paget seule ou avec un CCIS devrait être très sélective (126).

Il ne semble pas nécessaire de réaliser un ganglion sentinelle chez les patients présentant une tumeur centrale sans invasion, en particulier si l'IRM est normale sur le reste du sein (127).

1.2) Le traitement médical adjuvant

Le traitement médical adjuvant comporte trois modalités possibles : la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux et l'hormonothérapie.

La prescription d'un traitement médical adjuvant dépend actuellement de la surexpression ou non de HER2 et de la présence des récepteurs hormonaux. Il doit être discuté en fonction des bénéfices et des risques.

L'enjeu des traitements adjuvants est double: il s'agit à la fois d'éradiquer la maladie locorégionale par la radiothérapie et la chirurgie afin de prévenir la récurrence locale, mais aussi et surtout d'éradiquer la maladie systémique et d'empêcher la rechute métastatique dont décèdent les patientes. La maladie micrométastatique apparaît très tôt dans l'histoire naturelle de la tumeur, comme le prouvent les techniques récentes de détection de cellules tumorales circulantes (128).

1.2.1) La chimiothérapie adjuvante

L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est l'éradication de la maladie micro métastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale (128).

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapies à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechute. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil (CMF). La réduction du risque de rechute et de décès était respectivement de 24% ($\pm 3\%$) et 14% ($\pm 4\%$).

Les années 1980 ont été marquées par l'apparition des anthracyclines, évaluées dans divers essais prospectifs randomisés.

Les différents régimes à base d'anthracycline-5-fluorouracil, doxorubicin et cyclophosphamide (FAC); 5-fluorouracil, epirubicin, et cyclophosphamide (FEC); doxorubicin et cyclophosphamide (AC) ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2% ($p < 0,00001$) et de décès de 16% ($p < 0,00001$) par rapport au CMF.

Le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a comparé, dans deux essais (NSABP B-15 et NSABP B-23), le CMF et les régimes de chimiothérapie à base d'anthracycline: ces essais ont montré que quatre cycles d'AC étaient équivalents à six cycles de CMF en termes de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG). D'autres essais randomisés et une méta-analyse ont démontré que six cycles d'un régime de chimiothérapie à base d'anthracycline étaient supérieurs à six cycles de CMF. La durée optimale du traitement a été évaluée dans un essai français qui a montré que six cycles de FEC étaient supérieurs à trois cycles de FEC (128).

Sur la base de ces données, dans les années 1990, un consensus a émergé sur le traitement optimal avec six cycles de chimiothérapie à base d'anthracycline pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire.

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes. Il existe deux générations d'essais thérapeutiques à base de taxanes. Les premiers ont comparé une combinaison anthracycline--taxane (concomitante ou séquentielle) au standard à base d'anthracycline, les seconds ont posé la question de la meilleure molécule et du meilleur schéma d'administration.

Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses. L'analyse de 15 500 patients par Bria et al. a montré que l'ajout des taxanes dans le schéma de chimiothérapie adjuvante permettait une augmentation significative de la survie sans récurrence (SSR) dans la population globale (risque relatif [RR] = **0,86**; $p < 0,00001$) et dans la population avec envahissement ganglionnaire ($RR = 0,84$; $p < 0,0001$), ainsi qu'une augmentation de la survie globale (SG) dans les deux groupes ($RR = 0,87$; $p < 0,0001$ et $RR = \mathbf{0,84}$; $p < 0,0001$ respectivement. Dans le sous-groupe des patientes N+, le gain absolu en SSR et en SG était respectivement de 4,3 et 2,8%, avec un schéma séquentiel ou concomitant.

La méta-analyse rapportée par De Laurentis et al. a inclus 13 études et plus de 22 903 patientes. Le risque relatif de SSR et de SG était respectivement de 0,83 ($p < 0,00001$) et 0,85 ($p < 0,0001$) en faveur des bras avec taxanes. La réduction du risque n'était pas influencée ni par le type de taxane, le statut hormonal, l'envahissement ganglionnaire ou le statut ménopausique de la

patiente. Selon cette analyse, l'ajout de taxanes induit un bénéfice absolu en SSR et SG de 5 et 3%, soit un bénéfice du même ordre que l'ajout des anthracyclines. L'utilisation des taxanes est désormais un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante (128).

Les régimes de chimiothérapies peuvent varier selon les habitudes locales. La tendance est l'utilisation d'un protocole séquentiel avec une combinaison à base d'anthracycline suivie d'un taxane. Certains utilisent un schéma concomitant de type taxotere, adriamycine, cyclophosphamide (TAC). A la suite du protocole PACS 01, le plus souvent en France, les patientes reçoivent trois cycles du protocole FEC100, puis trois cycles de taxotere. Aux Etats-Unis, c'est plutôt l'usage du taxol qui est retenu sous sa forme hebdomadaire (129). La durée optimale de la chimiothérapie adjuvante peut être sujette à débat: le plus souvent, six cycles sont utilisés mais, à la suite de travaux portant sur la chimiothérapie néoadjuvante, certains totalisent huit cycles (128).

La chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante ou préopératoire consiste à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur. Elle représente la prise en charge de référence des cancers du sein inflammatoire ou localement avancé pour lesquelles le traitement locorégional exclusif est insuffisant.

La chimiothérapie néoadjuvante permet aussi le contrôle de la maladie micro métastatique de façon très précoce. Certains travaux ont montré que l'acte chirurgical permettait la libération de puissants facteurs proangiogéniques augmentant ainsi le potentiel métastatique de la maladie. L'administration d'une chimiothérapie avant toute chirurgie permettrait donc de

contrôler précocement la maladie micro métastatique et d'augmenter la survie des patientes. Cependant, les essais qui ont comparé une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante n'ont pas montré d'impact sur la survie globale (128).

Enfin, l'administration de la chimiothérapie en néoadjuvant permet de juger rapidement de la chimiosensibilité de la tumeur.

La chimiothérapie néoadjuvante permet d'augmenter le taux de conservation mammaire par rapport à la chimiothérapie adjuvante, mais le bénéfice en termes de SSR ou SG n'est pas démontré. Ses indications doivent donc être restreintes aux patientes ayant une tumeur non opérables d'emblée, l'attitude classique pour les autres patientes reste la séquence chirurgie-chimiothérapie adjuvante.

Comme en adjuvant, il s'agit d'une chimiothérapie à base d'anthracycline, et différentes études de phase II et III ont évalué l'ajout des taxanes dans ce contexte. Les données de ces études montrent que l'ajout d'un taxane à un régime à base d'anthracyclines augmente significativement le taux de réponse complète histologique et le down staging ganglionnaire.

L'augmentation du taux de réponse pourrait se traduire par un bénéfice en SSR (survie sans récidence) et SG (survie globale). Le nombre de cycle optimal et la stratégie optimale (séquentielle ou concomitante) reste encore à déterminer (128).

Dans notre étude, toutes les patientes ont reçu des séances de chimiothérapie,

8 chimiothérapies néo adjuvante ont été administrées à nos patientes.

La chimiothérapie adjuvante type FEC 100 + Docétaxel a été administré chez 7 patientes, pour une moyenne de 6 cures pour chaque patiente.

La chimiothérapie adjuvante type AC60+ docétaxel a été associée dans 7 cas.

1.2.2) La thérapeutique ciblée :

Le TRASTUZUMAB ou HERCEPTIN® est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2. La recherche de la surexpression d'HER2 par la tumeur est systématiquement pratiquée sur l'examen anatomopathologique dès le diagnostic (biopsie préopératoire) et seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ et FISH ou CISH/SISH+ sont éligibles pour le traitement par thérapie ciblée anti-HER2.

Il n'y a pas d'indication à un traitement par TRASTUZUMAB sans chimiothérapie associée.

La durée du traitement est de 52 semaines au total, à raison d'une perfusion toutes les 3 semaines.

Le TRASTUZUMAB adjuvant diminue le risque de rechute dans une proportion de 40 à 58%, et le risque de décès de 30 à 59% à 2 ou 4 ans de recul selon les essais (130-134).

Il améliore également le devenir des cancers du sein HER2+ en situation métastatique et en néoadjuvant.

Ce traitement cardio-toxique nécessite le contrôle de la fonction ventriculaire gauche tous les trois mois pendant le traitement, surveillance qui doit se poursuivre pendant 4 ans (135). Pour cette même raison, l'association

avec une anthracycline ne peut être que séquentielle. L'hérceptine a été instauré 7 fois dans notre étude.

1.2.3) L'hormonothérapie :

Une hormonothérapie est indiquée dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles (123). Une tumeur est considérée comme hormonosensible (RH+) lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les oestrogènes (RE+) et/ou pour la progestérone (RP+). Environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles.

1.2.3.1) Le TAMOXIFÈNE

L'hormonothérapie adjuvante de référence a longtemps été le TAMOXIFÈNE (TAM) aussi bien chez la femme non ménopausée que chez la femme ménopausée. Le TAM est un anti estrogène prescrit à la dose de 20mg/j. L'efficacité de cette molécule est étudiée régulièrement depuis 20 ans par les méta-analyses d'Oxford portant sur plusieurs dizaines de milliers de patientes (136). Le TAM permet une diminution du risque annuel de rechute de 41%, une diminution du risque annuel de décès de 34% observée encore 15 ans après le diagnostic, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Le TAM en adjuvant permet également une diminution de 39% du risque de cancer contralatéral.

Le risque de cancer de l'endomètre et le risque thrombo-embolique ont été les principaux effets secondaires observés. Il est protecteur vis-à-vis de l'ostéoporose.

Récemment, le TAM a été mis au second plan chez les patientes ménopausées par l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase.

L'hormonothérapie (Tamoxifène) a été instaurée 11 fois dans notre étude.

1.2.3.2) Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est l'enzyme responsable de la conversion des précurseurs stéroïdiens sexuels en œstrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) inhibent puissamment la conversion des précurseurs surrénaliens en œstrogènes au niveau des tissus périphériques. Les molécules commercialisées sont les suivantes :

O ANASTROZOLE (ANA) 1mg/J

O LETROZOLE (LET) 2,5mg/j

O EXEMESTANE (EXE) 25mg/j

L'ensemble des études publiées à ce jour (137-143) montre que les IA sont supérieurs au TAM en terme de survie sans récurrence et de survie sans métastase chez les patientes ménopausées, qu'ils soient prescrits d'emblée ou après 5 ans de TAM. Les arthralgies et l'ostéoporose ont été les principaux effets secondaires observés (144).

Le traitement adjuvant associe souvent chimiothérapie, hormonothérapie et radiothérapie.

Pour optimiser ces traitements, le délai d'introduction de ces différentes modalités thérapeutiques après la chirurgie et leur séquence ont fait l'objet de plusieurs études rétrospectives et prospectives (145).

Il paraît raisonnable d'organiser le traitement adjuvant de manière séquentielle avec successivement la chimiothérapie, puis l'irradiation, et enfin l'hormonothérapie si elle est indiquée (145).

1.3) LA RADIOTHERAPIE

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des cancers du sein, quel que soit le stade d'évolution de la tumeur et quel que soit le protocole thérapeutique, car elle limite le risque de récurrence locale et réduit la mortalité à long terme (146).

Quelle que soit l'indication de la radiothérapie, la technique d'irradiation est la même, seuls varient les volumes cible traités ainsi que les doses délivrées(147).

•Volumes cible et organes critiques :

La glande mammaire in toto représente le volume cible principal après chirurgie conservatrice. Il inclut également la peau et l'aponévrose du muscle grand pectoral.

Le lit tumoral constitue, dans certaines indications, un deuxième volume cible mammaire. Il reçoit alors un complément d'irradiation ou « boost ». Il englobe la cavité de tumorectomie avec une marge de sécurité d'au moins 2cm. Son repérage est facilité par la mise en place de clips non résorbables au cours du geste chirurgical, clips dont le positionnement devra être précisé dans le compte rendu opératoire.

La paroi thoracique, incluant la peau, les muscles pectoraux et surtout la cicatrice, constitue le volume cible mammaire après mastectomie totale.

Les aires axillaires, sus claviculaires et mammaires internes représentent les volumes cibles ganglionnaires.

Les principaux organes critiques sont les poumons, le larynx et le cœur en particulier pour les localisations gauches.

•*Technique d'irradiation et dosimétrie*

La technique la plus utilisée est une irradiation en décubitus dorsal, bras en abduction à 90°.

La patiente est allongée sur un plan incliné permettant l'horizontalité du thorax. La position est maintenue par un appui-bras.

Le choix des volumes cible dépend :

- Du type de chirurgie (radicale ou conservatrice)
- De la localisation de la tumeur (quadrant mammaire)
- Des données anatomopathologiques (taille, grade SBR, emboles, marges d'exérèse)
- De l'envahissement ganglionnaire
- De l'âge de la patiente.

La dose totale délivrée est de 45 à 50 Gy dans tous les volumes cibles, en fractionnement et étalement classique de 5 séances de 2 Gy par semaine. Dans le volume du « boost », la dose supplémentaire délivrée est de 10 à 16 Gy quand la glande mammaire a reçu 50 Gy.

Les analyses rétrospectives du risque de récurrence locale en fonction du délai post-chirurgie sont contradictoires. Une majorité d'auteurs s'accordent à penser qu'elle doit intervenir dès que possible, dans un délai de 4 à 8 semaines, après la

chirurgie ou dans un schéma séquentiel après une éventuelle chimiothérapie adjuvante (145, 147, 148).

La Radiothérapie complémentaire a été réalisée pour toutes les patientes de notre série, 42GY en 15 séances en moyenne.

•Radiothérapie avec ou sans chirurgie :

Bijker et al. ont publié une série d'études impliquant 61 patientes de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC), étude non randomisée examinant le résultat du traitement conservateur du sein au moyen de conisation et de radiothérapie chez des patientes souffrant de maladie de Paget du sein. Un total de 97% des patientes n'avait pas de masse palpable associée et, à l'examen histologique, 93% des patientes avaient un CCIS.

Après un suivi médian de 6,4 ans, quatre des 61 patientes ont développé une récurrence du sein traité (une patiente avec CCIS et trois patientes avec atteinte invasive). Une patiente avec une récurrence locale invasive est décédée d'un cancer du sein diffus.

Le taux de récurrence locale dans les 5 ans était de 5,2%. Les auteurs ont conclu que la thérapie mammaire conservatrice suivie d'une radiothérapie de l'ensemble du sein est une alternative possible pour les patients souffrant de maladie de Paget du sein et une extension limitée du CCIS sous-jacent (45).

Marshall et al. ont rapporté un excellent taux de contrôle local (10 et 15 ans), sans maladie et une survie globale après chirurgie conservatrice et radiothérapie. Un total de 94% des patientes ont subi une excision complète ou partielle du complexe aréolo-mamelonnaire et toutes les patientes ont reçu une

radiothérapie de tout le sein. Les auteurs ont appuyé la recommandation de l'excision locale et l'irradiation définitive du sein comme une alternative à la mastectomie dans le traitement des patients souffrant de maladie de Paget du sein se présentant sans masse palpable ou densité mammographique (45).

L'utilisation de la radiothérapie seule pour la maladie de Paget a été rapportée en nombre limité et avec des résultats variables. Les connaissances actuelles suggèrent que l'irradiation du tissu mammaire à une dose (curatif) radical peut être efficace contre le CCIS. Cela donne un appui à la vision qui sélectionne les patients atteints de la maladie de Paget du sein pouvant alors être traités par la radiothérapie comme une alternative à la chirurgie radicale, patients souffrant de maladie de Paget confinée au mamelon, sans tumeur du sein détectable clinique ou radiologique. Cependant, des études de grandes séries de patients seront nécessaires pour confirmer ces résultats. Il existe plusieurs arguments pour traiter la maladie de Paget du mamelon par la radiothérapie ; Tout d'abord, le volume de la tumeur à traiter est petit et des doses élevées de rayonnement (60-65 Gy) peuvent être administrées sans gravement endommager les tissus normaux environnants. La probabilité de contrôle local est élevée. Le fait que presque toujours un CCIS est présent n'est pas une contre-indication formelle à la radiothérapie car il est démontré que le rayonnement peut éradiquer un CCIS.

Deuxièmement, les récurrences locales peuvent être détectées à un stade précoce par l'examen clinique et la mammographie, La chirurgie peut alors être effectuée sans compromettre le pronostic du patient. En troisième lieu, la radiothérapie a l'avantage psychologique important de la conservation du sein (77).

Stockdale et al. (149) ont examiné 28 patientes atteintes de la maladie de Paget du sein traitées avec radiothérapie radicale. Des 19 patientes, sans masse palpables et mammographie normale, 16 sont restées sans maladie après 5 ans.

Cependant, la rechute s'est produite pour trois (16 %) et nécessitait un traitement par mastectomie.

Toutes les sept patientes qui avaient une masse associée à la maladie de Paget du sein récidivaient après radiothérapie et quatre sont décédées d'un cancer métastatique.

Bullens et al . ont rapporté une série de 13 patientes traitées de façon conservatrice par radiothérapie (62). La maladie a été limitée au mamelon sans preuve de tumeur sous-jacente. La totalité du sein a reçu 30 à 65 Gy, avec un boost sur le lit tumoral pour une dose totale de 60-70 Gy. Après un suivi médian de 52 mois, il n'y avait pas d'échecs locaux ou distants.

Bien que les résultats de chirurgie conservatrice du sein en utilisant la radiothérapie seule ne puissent être vraiment comparés à ceux obtenus en utilisant une mastectomie en l'absence d'essais randomisés, ces analyses rétrospectives suggèrent que la radiothérapie a un rôle dans le traitement conservateur du sein de patients sélectionnés souffrant de la maladie de Paget du sein. Cependant, l'irradiation du sein fait généralement partie d'un traitement combiné, et est utilisée suite à une résection chirurgicale (77).

G) EVOLUTION

La récurrence locale constitue un échec du traitement et impose une nouvelle chirurgie avec souvent une mastectomie. Ce risque de récurrence locale persiste tout au long de la vie de la patiente. Plusieurs études rétrospectives ont montré qu'à cinq ans, le taux de contrôle local est de 90-95 % (quelles que soient les modalités employées) (150), à dix ans, il se situe entre 80 et 94 %.

Les récurrences précoces, diagnostiquées moins de cinq ans après la tumorectomie, sont plus souvent situées dans la zone initiale et seraient donc plus volontiers des résurgences de la tumeur primitive (151).

Après récurrence locale, la survie à cinq ans varie de 70 à 80 % selon les séries. Les récurrences précoces, dans les deux ou trois ans suivant la tumorectomie, apparaissent de moins bons pronostics que les récurrences tardives.

Des facteurs pronostiques de récurrences locales ont été répertoriés :

- L'Age jeune : plus la patiente est jeune, plus le risque de récurrence locale apparaît élevé (152),(153) ;
- La taille tumorale (151), (154) ;
- Le statut ganglionnaire : n'influence pas le contrôle local (24, 152, 155), sauf pour la survenue des récurrences précoces ;
- Des marges faibles de résection ;
- Une composante intracanalairre extensive : (quand plus de 25 % de la tumeur apparaît sous forme intracanalairre ou quand des foyers de carcinomes in situ s'entendent en dehors du foyer tumoral invasif) est régulièrement liée à la récurrence locale (152, 156, 157)

- La multifocalité : (présence autour du foyer principal d'autres foyers invasifs) a été incriminée comme facteur de rechute locale (157);
- La multicentricité (présence dans le même sein de plusieurs lésions) ;
- Le grade histologique (158);
- La présence d'embolies vasculaires ou endolymphatiques (152).

Après radiothérapie, les récurrences locales apparaissent plus tardivement (environ cinq à dix ans) avec une tendance plus tardive à la généralisation. La survenue d'une récidive locale apparaît comme un facteur prédisposant à la survenue de métastases (avec une qualité de survie moindre même si le taux de survie n'est pas différent) (159), (160).

La récidive locale est traitée par une mastectomie, avec, si possible, une reconstruction mammaire le plus souvent par lambeau sur ces terrains irradiés.

Plusieurs études (Tableau 13) ont démontré que les traitements conservateurs (suivis de radiothérapie) ont un taux de survie globale identique aux mastectomies pour les tumeurs de moins de 5 cm (84,6 % à cinq ans pour les mastectomies et 82,3 % pour les traitements conservateurs dans les CCI stades I et II, à dix ans la survie globale s'échelonne suivant les études entre 62 et 93,3 % (161),(162).

Tableau 13: Résultats carcinologiques des traitements conservateurs.

Résultats à dix ans.

Auteurs	Stade tumoral	Survie globale (en %)	Survie sans métastase (en %)	Survie sans récidive (en %)
Veronesi	I	79%		94,3%
Fisher	I et II	62%	50%	90%
Jacobson	I et II	77%	72%	82%
Van Dongen	I et II	65,2%		80,3%
Liljegren	I	77,5%		91,5%
Gage	I et II		58%	86,7%
Santiago	I et II	79%	66%	86%
Shimaushi	0, I et II	93 ,3%	77,5%	91,5%

La conférence de consensus de 1991 a conclu que le traitement conservateur était préférable à la mastectomie chez des patientes soigneusement sélectionnées.

Kristina Dalberg et al. ont réalisé une étude rétrospective basée sur 223 femmes ayant une maladie de Paget du mamelon diagnostiquées entre 1976 et 2001 dans 13 hôpitaux suédois (162). Le diagnostic d'un cancer du sein sous-jacent a été établi chez 79% des femmes avant la chirurgie.

Une cône excision du complexe aréolo-mammelonnaire a été réalisée pour 43 femmes et 169 femmes ont eu une mastectomie. Onze femmes âgées n'ont pas été opérées. Cent dix-sept femmes ont eu un Paget non invasive dont 40 avaient un CCIS. Un cancer invasif a été observé chez 68 femmes. Dans 38 cas,

le rapport histopathologique n'a pas précisé si la tumeur était invasive ou non. Trente-trois femmes sont mortes de cancer du sein. Chez les femmes opérées, la survie au cancer du sein corrigée et la survie sans maladie à 10 ans était de 87% et 82%, respectivement. La survie à 10 ans au cancer du sein corrigé pour les patientes non opérée (n = 11) était de 34%.

A 10 ans, le taux cumulé de récurrence locale était de 9%, 8 % chez les femmes subissant une mastectomie et 16 % chez celles traitées par chirurgie conservatrice du sein. En analyse univariée du type de chirurgie, la cône excision ou la mastectomie, n'ont eu aucune incidence statistiquement significative sur la survie au cancer du sein corrigé ou la survie sans récurrence. Les facteurs de risque de décès par cancer du sein et de récurrence étaient les métastases ganglionnaires, un cancer invasif sous-jacent par rapport à un carcinome in situ et une tumeur palpable du sein.

La principale conclusion de cette étude est que la chirurgie mammaire conservatrice semble être une alternative sûre à la mastectomie étant donné que les décisions thérapeutiques sont faites sur la base du cancer du sein sous-jacent (162).

Le taux de récurrence locale élevé après chirurgie mammaire conservatrice rapporté par Polgar et Dixon, 33% après 6 ans et 40% après 56 mois respectivement (163)-(80) a été observé après chirurgie seule, aucune radiothérapie n'a été délivrée.

Dans la plus grande série jusqu'à présent traités par chirurgie mammaire conservatrice et radiothérapie, Bijker et al. (115) ont rapporté un taux de récurrence locale de 7% après 6,4 années. Il s'agissait cependant exclusivement de maladie de Paget sans cancer invasif sous-jacent, mais avec ou sans CCIS. Il

existe deux autres études se rapportant à la maladie de Paget sans cancer sous-jacent dans le parenchyme du sein.

Les femmes ont été traitées par radiothérapie seule, ou de plus opérée par chirurgie mammaire conservatrice(116), (164). Les deux études ont montré des taux de récidives locales faibles.

Dans notre série ou, il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant dans tous les cas, traité par mastectomie avec curage, l'évolution était favorable pour 11 patientes avec un recul moyen de 36 mois, on a noté un cas de récidive (patiente 17) et 5 cas de métastases à distances (hépatique, osseuse, pulmonaire, cérébral).

H) PRONOSTIC:

La majorité des patientes ont un cancer sous-jacent et leur pronostic dépend essentiellement de la présence ou l'absence d'une composante invasive. L'âge précoce, le diamètre de la tumeur supérieur à 2 cm et l'envahissement ganglionnaire sont quasiment toujours associés à un pronostic défavorable (48).

A la lumière de cette étude nous avons essayé de dégager quelques facteurs pronostic :

1) L'âge :

L'âge des patientes apparaît jouer un rôle déterminant dans un sens opposé à celui du cancer du sein(52). Les patientes les plus jeunes porteuses d'une maladie de Paget paraissent avoir le pronostic le plus défavorable.

Dans notre série, on a constaté que la plus grande fréquence de survenue se faisait à la quatrième décade. On ne note pas de différence pronostic selon l'âge de survenue.

2) Délai :

L'effet délétère du délai sur la survie reste controversé. Cependant, il est évident qu'avec une surveillance clinique renforcée en matière de cancer mammaire, et une information des patients de la gravité des lésions, un plus grand pourcentage de lésions de Paget seraient détectés à un stade précoce de carcinome in situ qui est de meilleur pronostic.

3) Présence d'une masse palpable :

Le pronostic des patientes atteintes de la maladie de Paget sans masse palpable est beaucoup mieux par rapport à celui de celles avec masse associée [survies: 42-100% (moyenne 85%) vs 0-43% (moyenne 32%) à 5 ans et de 75-90% (moyenne 80%) vs 0,56% (moyenne 31%) à 10 ans, respectivement] (10 , 12, 23, 67). Ces taux de survie suggèrent que les patientes traitées de manière adéquate qui sont indemnes de la maladie à 5 ans sont susceptibles de le rester pour les 5 prochaines années et probablement indéfiniment.

La plupart des études récentes ont montré de meilleurs taux de survie (90-100% vs 20-60% à 5 ans et 85-100% vs 9-60% à 10 ans, respectivement) (19), (5), (165). Ces résultats peuvent être expliqués par le fait qu'une lésion sans masse palpable reflète généralement un processus non-invasif, alors qu'une masse palpable est souvent associée à un carcinome invasif.

Le taux de survie, selon qu'il existe ou non une masse palpable, a été étudié par Osher (21).

Nous rapportons, ci-dessous, le tableau récapitulatif de cette revue de la littérature (Tableau 14).

TABLEAU 14: Survie à 5 et 10 ans dans la maladie de Paget selon qu'il existe ou pas une masse palpable. (48).

	Nbr cas	Taux de survie (%)					
		Pas de masse palpable		Avec masse palpable		Nombre de cas	
		5ans	10 ans	5ans	10 ans	5ans	10 ans
COLCOCK &al, (1954)	23	100		0			
HELMAN&al, (1956)	27	75		10			
CULBERSON&al,(1956)	25	80		37			
MC GREGOR&al, (1959)	21	100		50			
SOLHEIM (1960)	71	65	55	20	0		40
RISSANEN&al, (1969)	26	83	75	0	0	47	43
MAIER&al, (1969)	137	70		37		52	
KISTER &al, (1970)	133		50-83		0-79		58
NANCE&al, (1970)	31	94		40			
ASHIKARY&al, (1970)	209	92	87	43	38		60
FREUD &al, (1977)	29	94	91	40	33	74	69
PAONE&al, (1981)	50	100	100	49	33		58
ASCENCAO&al, (1985)	109	78		46		68	

Dans notre série, nous avons séparé nos patientes en 3 groupes :

Groupe I : lésion du mamelon isolée, représente 3 cas, on a noté 3 cas de survie sans récurrence avec un recul moyen de 38 mois.

Groupe II : lésion du mamelon associée à une masse palpable, représente 10 cas, on a noté 4 cas de survie sans récurrence avec un recul moyen de 34 mois, 5 cas de décès et une patiente perdue de vue après un recul de 16 mois.

Groupe III : masse isolée sans lésion mamelonnaire, représente 6 cas, on a noté 4 cas de survie sans récurrence avec un recul moyen de 37 mois, un cas de récurrence à distance transféré à Oujda, et un cas perdu de vue.

Nous constatons que les résultats de notre série sont meilleurs dans le premier groupe par rapport aux deux autres groupes où il y a une masse palpable sous-jacente. Nous rappelons qu'il s'agit dans tous les cas d'un carcinome canalaire infiltrant. Nos résultats rejoignent donc ceux de la littérature.

4) Pronostic selon les résultats histologiques

Le pronostic de la maladie de Paget est déterminé par le cancer associé et dépend surtout de son caractère invasif ou non. Il est généralement plus agressif que celui qui n'y est pas associé : il est plus souvent de haut grade histologique, négatif aux récepteurs à estrogène et progestérone, et exprime plus souvent C-erb B2 en comparaison avec les cancers non associés à une maladie de Paget (84).

Une étude a montré que la survie à dix ans des patientes ayant un cancer invasif associé à une maladie de Paget était de 49 %, contre 64 % pour celles ayant un cancer invasif sans maladie de Paget associée (47).

Cette constatation suggère que la maladie de Paget, en elle-même, est un indicateur de faible taux de survie.

La plus importante série concernant 1704 patientes ayant une maladie de Paget (49) avait des taux de survie à 15 ans en cas de cancer invasif associé de 61 %, de cancer in situ associé de 94 % et de maladie de Paget du mamelon isolée de 88 %.

- Lorsqu'il existe une masse tumorale palpable, celle-ci correspond à un carcinome infiltrant dans 94 à 100% des cas (tableau 15).

- En l'absence de masse palpable, l'histologie ne retrouve un carcinome infiltrant que dans 9 à 37% des cas ; un carcinome in situ dans 58 à 86% des cas et l'absence totale de carcinome dans 0 et 5% des cas (tableau 15).

Tableau 15: Résultats histologique après mastectomie dans le sein sous-jacent dans la maladie de Paget avec et sans masse palpable.

	TUMEUR +			TUMEUR -			
	N*.	C.I.C. **	C.I. ***	N*.	C.I.C. **	C.I. ***	Pas de C.
ASHIKARY(18)							
CHAUDARY(19)	113	7 (6%)	106(94%)	96	63 (66%)	33 (34%)	0
DIXON (80)	11	0	11 (100%)	23	14 (58%)	9 (37%)	0
				48	39 (81%)	7 (15%)	2 (4%)
NANCE (8)	32	2 (6%)	30 (94%)	21	18 (86%)	2 (9%)	1 (5%)
Notre étude	16	13 (81%)	16 (100%)	3	3 (100%)	3 (100%)	

*N. : Nombre **C.I.C. : Carcinome Intra-canalair ***C.I. : Carcinome Infiltrant

La répartition histologique, selon la classification de HULTBIORN et TORNBERG modifiée par KOUCHOUKOS, a été rapportée par ASCENSAO et RIDENHOUR dans deux séries comportant respectivement, 109 et 20 maladies de Paget. Le tableau suivant expose ces résultats :

TABLEAU 16: Répartition du carcinome sous-jacent selon son type histologique (classification de Hultborn et Tornberg modifiée par Kouchoukos d'après Ascensao et Ridenhour (63); (166).

	ASCENSAO (63)	RIDENHOUR (166)
Type I : C.I.C.*, comédocarcinome sans invasion stromale, carcinome papillaire	40,96%	40%
Type II : C.I.* bien différencié, médullaire, colloïde, carcinome papillaire invasif ou lobulaire infiltrant	10,85%	0%
Type III : carcinome infiltrant ou C.I.C.* avec invasion stromale	48,19%	55%
Type III : carcinome très indifférencié ou C.I.* avec embols vasculaire	0%	5%

*CIC : Carcinome Intra-canalair ; C.I : Carcinome Infiltrant.

Nous constatons l'association préférentielle du type I et II avec la maladie de Paget.

Le type histologique a une incidence sur l'aspect mammographique et sur la thérapeutique (radiosensibilité).

Le tableau suivant rapporte le taux de survie en fonction des résultats histologiques.

TABLEAU 17: Taux de survie selon le type histologique.

	Nb in situ/invasif	Cancer in situ		Cancer invasif				Total des cas	
				N-	N+	N-	N+		
		5ans	10 ans	5 ans		10 ans		5 ans	10 ans
ASHIKARY et col, (18))	70/139		100						60
PAONE et col, (5)	19/31		100	60	22	43,5	9,9		58
ASCENSAO et col, (63)	45/64	91		40				68	
CHAUDARY et col, (19)	14/20	85*		80*				83*	

*survie à 4 ans.

Bien que les études soient peu nombreuses, ces données confirment l'influence péjorative de l'aspect invasif du carcinome sous-jacent sur le pronostic de la maladie et ce d'autant plus qu'il existe un envahissement ganglionnaire.

Dans notre série, tous les cas de maladie de Paget avec ou sans masse palpable étaient associés à un carcinome infiltrant, de grade II dans la majorité des cas. Toutefois, les résultats étaient meilleurs dans les formes sans masse palpable.

5) L'envahissement ganglionnaire :

L'incidence de l'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires pour la maladie de Paget du sein avec masse palpable est de 60% (intervalle, 50-65%). Cette incidence varie de 0% à 15% chez les patients atteints de la maladie de Paget du sein sans masse palpable(77). Pour Kister et Maier (167);(54) le taux de survie, selon qu'il existe ou non une masse sous-jacente, n'est pas différent lorsque les ganglions ne sont pas envahis. Kister (61) conclut donc que la survie à 10 ans est surtout influencée par la présence ou l'absence de métastases ganglionnaires.

Tableau 18: Envahissement ganglionnaire axillaire dans la maladie de Paget avec et sans masse palpable.

	Tumeur -			Tumeur +		
	Nb	N+	%	Nb	N+	%
MC GREGOR et col. (166)	5	0	0	5	0	0
KAY	5	0	0	16	11	68
RIDENHOUR et col. (166)	8	0	0	12	8	66
NANCE et col. (8)	16	0	0	18	9	50
ASCENSAO (63)	79	18	23	30	22	73
PAONE (5)	19	0	0	31	19	61
HAAGENSEN(21)	68	4	6	35	15	43
CHAUDARY (166)	24	4	17	11	5	45
AKTAN	10	0	0	9	2	22

Dans notre série le taux d'envahissement ganglionnaire était de 87% dans les formes avec masse palpable contre 33% dans les formes sans masse palpable.

Tous les cas de décès et de récurrence avaient un envahissement ganglionnaire excepté une patiente (patiente 15).

Les quatre patientes qui n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire, mise à part la patiente 15, ont bien évolué avec un recul de 22 mois, 20 mois et de 4 ans.

6) Le type de traitement

Dans la maladie de Paget sans masse palpable, la mastectomie radicale modifiée dans les cas précoces, semble donner une survie à 5 ans dans 100% des cas (21).

Actuellement la conisation associée à la radiothérapie externe semble être une alternative plus attirante que la mastectomie.

Les auteurs Wagner, Gajdos, Simmons, dans leurs études rétrospectives n'avaient trouvé aucune différence en terme de survie en comparant la mastectomie au traitement conservateur pour des cas sélectionnés, ne comprenant en général ni masse palpable, ni lésion iconographique à distance(108).

CONCLUSION



C'est en 1874 que Sir James Paget décrit une dermatose du sein. Selon lui, il s'agissait d'une dermatose provoquée par les tissus sous-jacents lorsque ces derniers étaient le siège d'une transformation maligne. Depuis cette maladie porte son nom.

La pathogenèse de cette atteinte néoplasique est encore discutée.

La théorie épidermotropique propose que la néoplasie soit issue de canaux mammaires centraux et s'étend secondairement via les sinus lactifères vers l'épiderme du mamelon.

Cette théorie est supportée par la majorité des cas puisqu'une atteinte intramammaire contiguë est souvent retrouvée.

La théorie de la transformation intra-épidermique propose plutôt que les cellules de Paget sont des cellules épidermiques localisées à la jonction de l'épiderme et des sinus lactifères et qu'elles se transforment en carcinome *in situ*.

Cette théorie expliquerait les très rares cas où le cancer intra mammaire n'est pas en continuité avec l'atteinte néoplasique du mamelon.

La maladie de Paget reste un néoplasie mammaire rare : (0,5 à 5% de l'ensemble des cancers du sein).

La maladie de Paget est caractérisée par des symptômes prolongés et un polymorphisme clinique. Habituellement, les patients peuvent être séparés en trois groupes :

Ceux qui présentent des lésions mamelonnaires sans masse palpable, ceux qui ont une masse palpable sous-jacente associée et enfin ceux qui ont uniquement une masse palpable sans lésion mamelonnaire.

L'atteinte pagétique est généralement unilatérale, mais quelques rares cas bilatéraux ont été décrits.

L'examen anatomopathologique est le seul qui peut confirmer le diagnostic dans les trois cas en éliminant les autres pathologies qui risquent d'erroné le diagnostic et en mettant en évidence les cellules de Paget caractéristique (une cellule large, pâle avec beaucoup de mucopolysaccharides et un gros noyau rond) au niveau de l'épiderme mamelonnaire. L'histologie permet en plus de détecter un ou plusieurs foyers carcinomateux dans le reste de la glande mammaire sous-jacente et d'évaluer le degré d'envahissement aussi bien sur les coupes étagées de la pièce de mastectomie que sur les éléments du curage ganglionnaire.

À l'investigation radiologique, la mammographie dont la sensibilité n'est pas optimale peut être décevante et sous-estimer la maladie ; des études récentes ont souligné le rôle important de l'IRM qui est la technique la plus sensible pour la détection d'un cancer du sein et ce, quel que soit la densité mammaire, néanmoins elle génère un taux non négligeable de faux positifs, de faux négatifs et un problème de surestimation de l'extension lésionnelle ; l'évaluation des ganglions axillaires sera aussi nécessaire, soit par dissection axillaire, soit par la technique de recherche du ganglion sentinelle. Une investigation radiologique complète inclut donc, en plus, une évaluation échographique des aires ganglionnaires.

Le carcinome sous-jacent dont les caractères cliniques et histologiques déterminent le pronostic, doit être systématiquement recherché.

La mastectomie radicale modifiée type Patey est le traitement de choix pour les patients ayant une masse associée et/ou en cas d'envahissement ganglionnaire et la radiothérapie complémentaire est vivement conseillée.

La chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et/ou l'immunothérapie sont indiqués pour limiter l'extension systémique de la maladie. Quant à la chirurgie conservatrice, elle ne devrait être considérée comme thérapie définitive qu'en l'absence de preuves cliniques, radiologiques et histologique de carcinome invasif sous-jacent.

Néanmoins, certains auteurs préconisent une mastectomie totale chez ces patients vus le caractère multicentrique du carcinome in situ. D'autres auteurs préconisent une radiothérapie seule chez ces mêmes patients. Cependant, l'attitude conservatrice la plus raisonnable semble être l'association de la conisation à la radiothérapie externe.

Le pronostic de la maladie de Paget rejoint celui du cancer invasif ou in situ sous-jacent.

Trois règles sur lesquelles la plupart des auteurs semblent être en accord :

- 1) Aucune excoriation ou lésion eczématoïde du mamelon ne doit être traitée au-delà de deux semaines sans biopsie. Toute lésion unilatérale ne réagissant pas aux traitements locaux doit être considérée comme maladie de Paget jusqu'à preuve du contraire.
- 2) La maladie de Paget associée à une masse palpable veut dire habituellement cancer invasif. La biopsie de la masse et la mastectomie radicale type Patey sont appropriées.

- 3) Si aucune tumeur n'a pu être décelée au niveau du sein atteint et si l'érosion mamelonnaire est limitée à l'aréole, un traitement conservateur ou une mastectomie simple associée ou non à une radiothérapie externe complémentaire pourraient être considérées comme traitement définitif, particulièrement chez les patientes qu'on peut surveiller de près.

Quelques éléments semblent aggraver le pronostic, il s'agit du retard de traitement par rapport à l'apparition initiale des symptômes, de la présence d'une masse palpable et de l'envahissement ganglionnaire.

RESUME



RESUME

Titre: La maladie de Paget du sein. À propos de 19 cas de l'INO.

Auteur: Haddaoui Hanane

Mots clés: Paget du sein – Eczéma du mamelon – Cancer sous-jacent – Multifocalité– Imagerie par résonance magnétique.

L'objectif du travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, les difficultés diagnostiques ainsi que les modalités thérapeutiques et le pronostic de la maladie de Paget du sein.

Dix-neuf cas de maladie de Paget du sein à l'institut national d'oncologie de Rabat (2008-2012) ont été pris en charge.

La maladie de Paget mammaire reste une néoplasie rare, soit 0,4% des cancers du sein opérés. L'âge moyen de nos patientes est de 48 ans. La masse palpable était le motif de consultation le plus fréquent. La biopsie n'a évoqué le diagnostic de maladie de Paget que chez 2 patientes et a confirmé l'existence d'un carcinome canalaire infiltrant dans tous cas.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mastectomie avec curage axillaire.

L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a révélé le diagnostic de maladie de Paget associée à un carcinome canalaire infiltrant chez toutes les patientes.

L'âge moyen des patientes de 48 ans est légèrement en dessous des données de la littérature. La masse palpable était le signe d'appel le plus fréquemment retrouvé (79%): suivi des modifications cutanées mamelonnaire (41%). Conformément aux données de la littérature, le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique retrouvé chez toutes les patientes.

La mastectomie radicale modifiée type Patey associée au traitement adjuvant: constitue la thérapeutique de référence.

Actuellement, et à l'instar des données de la littérature, le traitement conservateur trouve sa place chez des patientes sélectionnées. L'imagerie par résonance magnétique a un apport considérable dans la mesure où elle élimine la multifocalité.

Le pronostic de la maladie dépend essentiellement de la présence d'une masse palpable, de son type histologique et de l'envahissement ganglionnaire.

ABSTRACT

Title: Paget's disease of the breast. About 19 cases of the INO.

Author: Haddaoui Hanane

Keywords: Paget breast– Eczema of the nipple –Underlying cancer – multifocality – Magnetic resonance imaging.

The objective of the study is to determine the epidemiological characteristics, diagnostic difficulties and therapeutic modalities and prognosis of Paget's disease of the breast.

Nineteen cases of Paget's disease of the breast at the National Institute of Oncology Rabat (2008-2012) were supported.

Mammary Paget's disease remains a rare malignancy, representing 0.4% of breast cancer surgery. The average age of our patients was 48 years. The palpable mass was the most common reason for consultation. Biopsy has mentioned the diagnosis of Paget's disease in 2 patients and confirmed the existence of an infiltrating ductal carcinoma in all cases.

All patients underwent a mastectomy with axillary dissection.

Histological analysis of the surgical specimen revealed the diagnosis of Paget's disease associated with an invasive ductal carcinoma in all patients.

The average patient age of 48 years is slightly below the literature data. The palpable mass was the call sign most frequently found (79%): figure seems a little increased compared to the literature, followed by nipple skin changes (41%). According to the data of literature, infiltrating ductal carcinoma histological type is found in all patients.

The modified radical mastectomy type Patey associated standard adjuvant therapy: chemotherapy (100%) and / or targeted therapy (37%) and / or hormone therapy (58%) and / or radiotherapy (100%) is the therapeutic reference.

Currently, and like data from the literature, conservative treatment finds its place in selected patients. The magnetic resonance imaging has a significant contribution to the extent that it eliminates multifocality.

The prognosis depends mainly on the presence of a palpable mass, its histological type and lymph node involvement.

المخلص

العنوان: داء باجيط للثدي. بصدد 19 حالة مرضية بالمعهد الوطني لعلم الأورام

من طرف: حنان حداوي

الكلمات الأساسية: باجيط للثدي - إكزيما الحلمة - ورم ضمني - عدة فاشيات - التصوير بالرنين المغناطيسي.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص الوبائية ، صعوبات التشخيص في العيادة و طرق و محددات تشخيص داء باجيط للثدي.

المرضى و الأساليب : تم تحليل تسعة عشر حالة مرض باجيط للثدي بالمعهد الوطني لعلم الأورام بالرباط (2008-2012).

يبقى مرض باجيط الحلمة من الأورام النادرة، حيث يمثل 0.4 % من مجموع سرطان الثدي. لا يتجاوز متوسط عمر المرضى 48 سنة. و تمثل الكتلة الملموسة سبب الاستشارة الطبية الأكثر شيوعا. مكنت خزعة التحليل المخبري من تشخيص مرض باجيط في حالتين فقط ، وأكدت وجود السرطان القنوي المتسلل في جميع الحالات.

جميع المرضى خضعوا لاستئصال الثدي مع التشریح . وكشفت نتائج التحليل النسيجي للعينة الجراحية مرض باجيط المرتبط بسرطان الأفتنية المتسلل في جميع الحالات.

متوسط عمر المرضى (48 عاما) هو أقل نسبيا من البيانات العلمية. مثلت الكتلة الملموسة إشارة الانذار في معظم الأحيان (79 %) : الرقم يبدو مرتفعا قليلا بالمقارنة مع الأدب ، تليها التغيرات الجلدية للحلمة (41%). وفقا لبيانات الأدب، نوع النسيج هو السرطان القنوي المتسلل عند جميع المرضى..

يعد استئصال الثدي الجذري (تقنية باتي) المتنوع بالعلاج الكيميائي(100%) و / أو العلاج المناعي(37%) و / أو العلاج الهرموني(58%) و / أو العلاج الإشعاعي(100%) ، المرجع العلاجي الأساسي.

حاليا، ومثل بيانات الأدب، يجد العلاج المحافظ مكانه عند المرضى المختارين. و لدى التصوير بالرنين المغناطيسي مساهمة كبيرة لدرجة أنه يلغي تعدد الفاشيات.

يعتمد تكهن المرض أساسا على وجود كتلة ملموسة، على نوع النسيج و على انتهاك العقدة الليمفاوية. ، باختلاف مع الأدب.

BIBLIOGRAPHIE



- [1] Marquart -elbaz C CB. maladie de paget. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). 2003;98-645-A-10:6.
- [2] Le Pennec A, Lacroix J, Fournier LS, Schmutz GR, Boute V, Crouet H, et al. [Is mammography useful in Paget's disease of the breast?]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2000;29(7):655-61.
- [3] Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. Annals of surgical oncology. 2005;12(5):391-7.
- [4] Opric D, Granic M, Mujkanovic N, Opric S, Malis M. [Breast Paget disease: morphologic substrate and Paget cells characteristics]. Medicinski arhiv. 2006;60(3):171-4.
- [5] Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. Cancer. 1981;48(3):825-9.
- [6] Eburdery H, El Maghrabi H, André A. Chapitre 2 - Anatomie du sein. In: Chavoin J-P, editor. Chirurgie Plastique et Reconstructive du Sein. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 9-14.
- [7] Chaput B, Courtade-Saïdi M. Chapitre 1 - Embryologie et histologie mammaire. In: Chavoin J-P, editor. Chirurgie Plastique et Reconstructive du Sein. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 3-8.
- [8] Nance FC, DeLoach DH, Welsh RA, Becker WF. Paget's disease of the breast. Annals of surgery. 1970;171(6):864-74.

- [9] Ellis PE, Fong LF, Rolfe KJ, Crow JC, Reid WM, Davidson T, et al. The role of p53 and Ki67 in Paget's disease of the vulva and the breast. *Gynecologic oncology*. 2002;86(2):150-6.
- [10] Mai KT. Morphological evidence for field effect as a mechanism for tumour spread in mammary Paget's disease. *Histopathology*. 1999;35(6):567-76.
- [11] Muir R. The pathogenesis of paget's disease of the nipple and associated lesions. *British Journal of Surgery*. 1935;22(88):728-37.
- [12] Muir R. Further observations on Paget's disease of the nipple. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 1939;49(2):299-312.
- [13] Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR, Concannon S. Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. *Cancer*. 1984;54(3):545-51.
- [14] Sagebiel RW. Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast. *The American journal of pathology*. 1969;57(1):49-64.
- [15] Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(8):622-8.

- [16] Fu W, Loboeki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *Journal of surgical oncology*. 2001;77(3):171-8.
- [17] Kuan SF, Montag AG, Hart J, Krausz T, Recant W. Differential expression of mucin genes in mammary and extramammary Paget's disease. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(12):1469-77.
- [18] Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA. Paget's disease of the breast. *Cancer*. 1970;26(3):680-5.
- [19] Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast cancer research and treatment*. 1986;8(2):139-46.
- [20] Cohen C, Guarner J, DeRose PB. Mammary Paget's disease and associated carcinoma. An immunohistochemical study. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1993;117(3):291-4.
- [21] Osther PJ, Balslev E, Blichert-Toft M. Paget's disease of the nipple. A continuing enigma. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1990;156(5):343-52.
- [22] De Potter CR. The neu-oncogene: more than a prognostic indicator? *Human pathology*. 1994;25(12):1264-8.

- [23] Dupre A, Bonafe JL, Vancina S, Janeau D, Pieraggi MT. [Mammary Paget's disease: an ultrastructural study (author's transl)]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 1980;107(5):367-74.
- [24] Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, With the Assistance of Carol Redmond S, Vellios F, Sommers SC, et al. The pathology of invasive breast cancer A Syllabus Derived from Findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer*. 1975;36(1):1-85.
- [25] Jahn H, Osther PJ, Nielsen EH, Rasmussen G, Andersen J. An electron microscopic study of clinical Paget's disease of the nipple. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 1995;103(9):628-34.
- [26] Faivre M. Etude immuno-histochimique comparative de la maladie de Paget mammaire et de la maladie de Paget extra-mammaire: Thèse faculté de médecine de strasbourg; 2003.
- [27] Champion RH BJ, Burns DA, et al. *Textbook of Dermatology*. 6 ed. Boston: Blackwell scientific publication; 1998.
- [28] Jones RE, Jr., Austin C, Ackerman AB. Extramammary Paget's disease. A critical reexamination. *The American Journal of dermatopathology*. 1979;1(2):101-32.
- [29] F Cordoliani MR. Dermatoses de l'aréole et du mamelon. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)*. 2001;98-871-A-10:6.

- [30] Kanitakis J. [Extra-mammary Paget's disease]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 1985;112(1):75-87.
- [31] Molinie V, Paniel BJ, Lessana-Leibowitch M, Moyal-Barracco M, Pelisse M, Escande JP. [Paget disease of the vulva. 36 cases]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 1993;120(8):522-7.
- [32] Lancer HA, Moschella SL. Paget's disease of the male breast. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982;7(3):393-6.
- [33] Imakado S, Satomi H, Ishii Y, Aiyoshi Y, Otsuka F. Lack of progesterone receptor expression in extramammary Paget's disease. *Acta dermato-venereologica*. 1999;79(5):399.
- [34] Imakado S, Satomi H, Otsuka F. Immunohistochemical detection of erbB-4 expression in extramammary Paget's disease. *Acta dermato-venereologica*. 1999;79(2):172.
- [35] Fujimoto A, Takata M, Hatta N, Takehara K. Expression of structurally unaltered androgen receptor in extramammary Paget's disease. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2000;80(9):1465-71.
- [36] B Cribier GE. *hietologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires*. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)*. 1999;12-220-A-10:15.

- [37] Fernandez C, Liprandi A, Bouvier-Labit C, Figarella-Branger D. [Value of cytokeratin 7 and 20 for the diagnosis of cerebral metastases of adenocarcinoma: study of 78 cases]. *Annales de pathologie*. 2001;21(2):129-35.
- [38] Lundquist K, Kohler S, Rouse RV. Intraepidermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget cells but is also seen in Toker cells and Merkel cells. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(2):212-9.
- [39] Kurzen H, Esposito L, Langbein L, Hartschuh W. Cytokeratins as markers of follicular differentiation: an immunohistochemical study of trichoblastoma and basal cell carcinoma. *The American Journal of dermatopathology*. 2001;23(6):501-9.
- [40] Kurokawa I, Nishijima S, Suzuki K, Kusumoto K, Sensaki H, Shikata N, et al. Cytokeratin expression in pilonidal sinus. *The British journal of dermatology*. 2002;146(3):409-13.
- [41] Michel M, Torok N, Godbout MJ, Lussier M, Gaudreau P, Royal A, et al. Keratin 19 as a biochemical marker of skin stem cells in vivo and in vitro: keratin 19 expressing cells are differentially localized in function of anatomic sites, and their number varies with donor age and culture stage. *Journal of cell science*. 1996;109 (Pt 5):1017-28.
- [42] Nadji M, Morales AR, Girtanner RE, Ziegels-Weissman J, Penneys NS. Paget's disease of the skin. A unifying concept of histogenesis. *Cancer*. 1982;50(10):2203-6.

- [43] Allan SJ, McLaren K, Aldridge RD. Paget's disease of the scrotum: a case exhibiting positive prostate-specific antigen staining and associated prostatic adenocarcinoma. *The British journal of dermatology*. 1998;138(4):689-91.
- [44] Mathelin C, Koehl C, Rio MC. [Circulating proteinic biomarkers and breast cancer]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2006;34(7-8):638-46.
- [45] Seetharam S, Fentiman IS. Paget's disease of the nipple. *Women's health (London, England)*. 2009;5(4):397-402.
- [46] Lalonde L, David J, Trop I. La maladie de Paget du sein. *Imagerie de la Femme*. 2006;16(1):40-5.
- [47] Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE, 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;187(2):171-7.
- [48] Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2008;112(3):513-21.
- [49] Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer*. 2006;107(7):1448-58.

- [50] Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer*. 2002;95(1):1-7.
- [51] Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS, 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(2):316-21.
- [52] Siponen E, Hukkinen K, Heikkila P, Joensuu H, Leidenius M. Surgical treatment in Paget's disease of the breast. *American journal of surgery*. 2010;200(2):241-6.
- [53] Freund H, Maydovnik M, Laufer N, Durst AL. Paget's disease of the breast. *Journal of surgical oncology*. 1977;9(1):93-8.
- [54] Maier WP, Rosemond GP, Harasym EL, Jr., al-Saleem TI, Tassoni EM, Schor SS. Paget's disease in the female breast. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1969;128(6):1253-63.
- [55] Lasset C, Bonadona V. Chapitre 2 - Épidémiologie du cancer du sein. In: Mignotte H, editor. *Maladies du sein (2e édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2011. p. 21-8.
- [56] Zakaria S, Pantvaiddya G, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast cancer research and treatment*. 2007;102(2):137-42.

- [57] Zheng S, Song QK, Zhao L, Huang R, Sun L, Li J, et al. Characteristics of mammary Paget's disease in China: a national-wide multicenter retrospective study during 1999-2008. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012;13(5):1887-93.
- [58] DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(6):409-18.
- [59] N Bouras Hj, N tawfiq, S sahraoui, A acharki, R samlali, A benider, A kahlain. Maladie de Paget du sein. A propos de 30 cas. *Centre d'oncologie Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc*.
- [60] Sahoo S, Green I, Rosen PP. Bilateral paget disease of the nipple associated with lobular carcinoma in situ. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126(1):90-2.
- [61] Haagensen CD, Kister SJ. Paget's disease of the breast. *American journal of surgery*. 1970;119(5):606-9.
- [62] Bulens P, Vanuytsel L, Rijnders A, van der Schueren E. Breast conserving treatment of Paget's disease. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1990;17(4):305-9.
- [63] Ascenso AC, Marques MS, Capita-Mor M. Paget's disease of the nipple. Clinical and pathological review of 109 female patients. *Dermatologica*. 1985;170(4):170-9.

- [64] Campana F, Vielh P, Fourquet A, Schlienger P, Jullien D, Durand JC, et al. [Paget's disease of the nipple without any associated mammary tumor clinically or radiologically detectable. Apropos of 51 cases treated at the Curie Institute]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 1987;16(8):1069-73.
- [65] Rissanen PM, Holsti P. Paget's disease of the breast: the influence of the presence or absence of an underlying palpable tumor on the prognosis and on the choice of treatment. *Oncology*. 1969;23(3):209-16.
- [66] GENEVIEVE. L. La maladie de Paget du mamelon. Thèse de médecine Toulouse, 1980 N°161. 1980.
- [67] PUJOL H. RABISHONG. LAMARQUE J.L. RM. Certificat universitaire des maladies du sein 1989.
- [68] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology*. 2001;2(3):133-40.
- [69] den Tonkelaar I. Gynaecology and breast cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2000;92(2):179-81.
- [70] Chodosh LA, D'Cruz CM, Gardner HP, Ha SI, Marquis ST, Rajan JV, et al. Mammary gland development, reproductive history, and breast cancer risk. *Cancer research*. 1999;59(7 Suppl):1765-71s; discussion 71s-72s.

- [71] Gourinel C. B, J., Coulon J.P., Lagarde, A., Comby,F., Bernard, M., Dossier. Le cancer du sein, Actualités pharmaceutiques. 1996;347:37-47.
- [72] Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(6):1850-5.
- [73] Meibodi NT, Ghoyunlu VM, Javidi Z, Nahidi Y. Clinicopathologic evaluation of mammary Paget's disease. *Indian journal of dermatology*. 2008;53(1):21-3.
- [74] Gunhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *European journal of radiology*. 2006;60(2):256-63.
- [75] Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast cancer research and treatment*. 2013;141(1):1-12.
- [76] Satiani B, Powell RW, Mathews WH. Paget disease of the male breast. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1977;112(5):587-92.
- [77] Sakorafas GH, Blanchard DK, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast: a clinical perspective. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2001;386(6):444-50.

- [78] Lev-Schelouch D, Sperber F, Gat A, Klausner J, Gutman M. [Paget's disease of the breast]. Harefuah. 2003;142(6):433-7, 85.
- [79] MOULN.G. Adénomatose érosive du mamelon. A propos de 10 cas avec étude immunohistochimique. 1990;Ann. Dermato. Vénérol, 1990, 117:537-45.
- [80] Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. The British journal of surgery. 1991;78(6):722-3.
- [81] Contesso G RJ. le cancer du sein. Herman E, editor.
- [82] Burke ET, Braeuning MP, McLelland R, Pisano ED, Cooper LL. Paget disease of the breast: a pictorial essay. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 1998;18(6):1459-64.
- [83] Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. Radiology. 1993;189(1):89-94.
- [84] Geffroy D, Doutriaux-Dumoulins I, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Houdebine S, Sagan C, et al. [Paget's disease of the nipple and differential diagnosis]. Journal de radiologie. 2011;92(10):889-98.
- [85] Sawyer RH, Asbury DL. Mammographic appearances in Paget's disease of the breast. Clinical radiology. 1994;49(3):185-8.

- [86] Ceccherini AF, Evans AJ, Pinder SE, Wilson AR, Ellis IO, Yeoman LJ. Is ipsilateral mammography worthwhile in Paget's disease of the breast? *Clinical radiology*. 1996;51(1):35-8.
- [87] Yang WT, King W, Metreweli C. Clinically and mammographically occult invasive ductal carcinoma diagnosed by ultrasound: the focally dilated duct. *Australasian radiology*. 1997;41(1):73-5.
- [88] Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007;370(9586):485-92.
- [89] Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;356(13):1295-303.
- [90] Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*. 2006;238(1):42-53.
- [91] Amano G, Yajima M, Moroboshi Y, Kuriya Y, Ohuchi N. MRI accurately depicts underlying DCIS in a patient with Paget's disease of the breast without palpable mass and mammography findings. *Japanese journal of clinical oncology*. 2005;35(3):149-53.
- [92] Capobianco G, Spaliviero B, Dessole S, Cherchi PL, Marras V, Ambrosini G, et al. Paget's disease of the nipple diagnosed by MRI. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2006;274(5):316-8.

- [93] Bagley FH. The role of magnetic resonance imaging mammography in the surgical management of the index breast cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;139(4):380-3; discussion 3.
- [94] Echevarria JJ, Lopez-Ruiz JA, Martin D, Imaz I, Martin M. Usefulness of MRI in detecting occult breast cancer associated with Paget's disease of the nipple-areolar complex. *The British journal of radiology*. 2004;77(924):1036-9.
- [95] Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Investigative radiology*. 2005;40(6):363-7.
- [96] Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, Schneidau A. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple. *Clinical radiology*. 1997;52(11):854-61.
- [97] Haddad N, Ollivier L, Tardivon A, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S. [Usefulness of magnetic resonance imaging in Paget disease of the breast]. *Journal de radiologie*. 2007;88(4):579-84.
- [98] Tardivon A, Athanasiou A, Ollivier L, Neuenschwander S. [Indications of MRI in the initial local staging of early-stage breast cancer]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2007;35(5):457-63.
- [99] Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, Kim SJ, Tan LK, Liberman L, et al. Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience. *Radiology*. 2000;214(1):67-72.

- [100] Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast cancer research and treatment*. 2002;72(2):145-52.
- [101] Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;179(5):1193-9.
- [102] Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR American journal of roentgenology*. 2003;181(5):1275-82.
- [103] E.bouic-Pagès.H.Perrochia IM, P.Taourel. Prélèvement pércutané: indications et techniques. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle*. 2012.
- [104] Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *American journal of clinical oncology*. 2001;24(4):397-400.
- [105] Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Annals of surgical oncology*. 1997;4(4):287-92.
- [106] Brookes PT, Jhawar S, Hinton CP, Murdoch S, Usman T. Bowen's disease of the nipple-a new method of treatment. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2005;14(1):65-7.

- [107] Cabarrot E. Histoire naturelle des cancers du sein. 2000.
- [108] E.Fondrinier CC-V. Extrait des mise à jour en Gynécologie médicale. 2009.
- [109] Trebska-McGowan K, Terracina KP, Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease. Gland surgery. 2013;2(3).
- [110] Cothier-Savey I, Rimareix F. [Principles of oncoplastic surgery in breast surgery]. Annales de chirurgie plastique et esthetique. 2008;53(2):102-11.
- [111] Dominici LS, Lester S, Liao GS, Guo L, Specht M, Smith BL, et al. Current surgical approach to Paget's disease. American journal of surgery. 2012;204(1):18-22.
- [112] Faure C, Escalon J, Bremond A, Mignotte H, Perol D, Delay E. [Oncoplastic technics with nipple-areolar complex resection for the treatment of central breast cancers]. Annales de chirurgie plastique et esthetique. 2008;53(2):112-23.
- [113] Banerjee A, Gupta S, Bhattacharya N. Preservation of nipple-areola complex in breast cancer--a clinicopathological assessment. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2008;61(10):1195-8.
- [114] Dalberg K, Hellborg H, Warnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. Breast cancer research and treatment. 2008;111(2):313-9.

- [115] Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer*. 2001;91(3):472-7.
- [116] Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer*. 2003;97(9):2142-9.
- [117] Staub G, Fitoussi A, Falcou MC, Salmon RJ. [Breast cancer surgery: use of mammaplasty. Results. Series of 298 cases]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*. 2008;53(2):124-34.
- [118] C. HO COQUE ED. Reconstruction mammaire après mastectomie. 2012.
- [119] J.M. B. Maladie de Paget du mamelon sans tumeur mammaire associée place de la radiothérapie à propos de 7 cas traités à l'institut Curie entre 1960 et 1991. Thèse faculté de Médecine de CRETEIL 1992;N° 107.
- [120] Garnier JM, Hamy A, Classe JM, Laborde O, Sagot P, Lopes P, et al. [A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 1993;22(3):237-42.
- [121] Raabe NK, Kaaresen R, Fossaa SD. Hospital-related differences in breast cancer management. Analysis of an unselected population-based series of 1353 radically operated patients. *Breast cancer research and treatment*. 1997;43(3):225-35.

- [122] Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast cancer research and treatment*. 2000;64(3):275-86.
- [123] Namer M GJ, Luporsi E, Al. Cancer du sein: recommandations pour la pratique clinique, *ONCOLOGIE*. 2005:342-79.
- [124] M P. Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein: expérience du centre Alexis Vautrin, Thèse de Doctorat en médecine, Faculté de Médecine Nancy. 2006.
- [125] Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(8):2879-84.
- [126] Laronga C, Hasson D, Hoover S, Cox J, Cantor A, Cox C, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *American journal of surgery*. 2006;192(4):481-3.
- [127] vercambre-darras S bM, Daussey D, Mortier L. Maladie de Paget. *encycl Med Chir - Dermatologie*. 2012;7(2):10.
- [128] Frenel JS, Campone M. [Chemotherapy for early breast cancer: practices in 2010]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2010;39(8 Suppl):F79-84.

- [129] Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. The New England journal of medicine. 2008;358(16):1663-71.
- [130] JOENSUU H, BONO P., KATAJA V. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without Trastuzumab, as adjuvant treatment of breast cancer: Final result of the FinHer Trial, J Clin Oncol. 2009;27:5685-92.
- [131] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(16):1659-72.
- [132] Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(16):1673-84.
- [133] SLAMON D EW, . ROBERT N,. phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by Docetaxel(AC-T) with Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Docetaxel and trastuzumab(AC-TH)with Docetaxel, carboplatin and trastuzumab(TCH) in HER2 neu-positive early breast cancer patients. 2009;abstr 62.

- [134] Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9555):29-36.
- [135] Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *British journal of cancer*. 2009;100(5):684-92.
- [136] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
- [137] Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17 Suppl 7:vii10-4.
- [138] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1081-92.

- [139] Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(17):1262-71.
- [140] Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
- [141] Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366(9484):455-62.
- [142] Monnier A. The evolving role of letrozole in the adjuvant setting: first results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2006;15 Suppl 1:S21-9.
- [143] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(26):2747-57.

- [144] Bergerat JP. [Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of early breast cancer. Is there still a place for tamoxifen?]. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2007;36(2 Pt 2):333-40.
- [145] BRETTE JP. MC, GAIRAD B., BELLOCQ JP,. Cancer du sein. 2007.
- [146] Fourquet A, Kirova Y, Bollet MA, Tournat H, Dendale R, Campana F. [Meta-analyses of the effects of radiotherapy in breast cancer: the ultimate evidence?]. Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique. 2008;12(6-7):554-8.
- [147] AL MJJe. Techniques d'irradiation des cancers: La radiothérapie conformationnelle, Paris. 2005.
- [148] Punglia RS, Saito AM, Neville BA, Earle CC, Weeks JC. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. BMJ (Clinical research ed). 2010;340:c845.
- [149] Stockdale AD, Brierley JD, White WF, Folkes A, Rostom AY. Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative. Lancet. 1989;2(8664):664-6.
- [150] Cothier-Savey I, Otmezguine Y, Calitchi E, Sabourin JC, Le Bourgeois JP, Baruch J. [Value of reduction mammoplasty in the conservative treatment of breast neoplasms. Apropos of 70 cases]. Annales de chirurgie plastique et esthetique. 1996;41(4):346-53.

- [151] Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1991;21(2):269-77.
- [152] VILCOCQ JRCE, . FOURQUET A. Cancer du sein: traitement conservateur, facteurs de récidives locales XV journées nationales de la SFSPMA. 1993:362-71.
- [153] Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. World journal of surgery. 1994;18(1):63-9.
- [154] Pierquin B, Huart J, Raynal M, Otmezguine Y, Calitchi E, Mazon JJ, et al. Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1991;20(1):16-23.
- [155] Kurtz JM. Factors influencing the risk of local recurrence in the breast. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 1992;28(2-3):660-6.
- [156] Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. British journal of cancer. 1990;61(6):873-6.

- [157] Paterson DA, Anderson TJ, Jack WJ, Kerr GR, Rodger A, Chetty U. Pathological features predictive of local recurrence after management by conservation of invasive breast cancer: importance of non-invasive carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1992;25(3):176-80.
- [158] Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1985;11(1):137-45.
- [159] Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;43(1):25-38.
- [160] Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(1):19-27.
- [161] Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1995;332(14):907-11.

- [162] van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(14):1143-50.
- [163] Polgar C, Orosz Z, Kovacs T, Fodor J. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer*. 2002;94(6):1904-5.
- [164] Fourquet A, Campana F, Vielh P, Schlienger P, Jullien D, Vilcoq JR. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1987;13(10):1463-5.
- [165] EUSEBIO RB DP. Paget's disease of the nipple-areola complexe: a plea for conservatism. 1992.
- [166] AMOS-DJORO J. Maladie de Paget du sein. Etude rétrospective à partir d'une série de 18 cas.: faculté de médecine de Tours; 1994.
- [167] Kister SJ, Haagensen CD. Paget's disease of the breast. *American journal of surgery*. 1970;119(5):606-9.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

داء باجيط للثدي
بصدد 19 حالة بالمعهد الوطني للأنكولوجيا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : حنان حداوي

المزودة في 08 يونيو 1988 بالقيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: باجيط للثدي - إكزيما الحلمة - ورم ضمني - عدة فاشيات -
التصوير بالرنين المغناطيسي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: فؤاد تيجامي
أستاذ في الجراحة العامة
السيد: حفيظ حشي
أستاذ في الجراحة العامة
السيد: الطيب كبداني
أستاذ في العلاج بالأشعة
السيدة: بسمة الخنوسي
أستاذة في التشريح الدقيق
السيدة: رشيدة لطيب
أستاذة في طب الأشعة