



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2011

THESE N°52

Aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et évolutifs des cancers du sein inflammatoires au CHU Mohammed VI de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.../.../2011

PAR

Mme. **Ibtissam KHATTOU**

Née le 24/09/1985 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Cancer du sein– Inflammatoire– Epidémiologie– Pronostic– Chimiothérapie

JURY

Mr. O. ESSADKI

Professeur de Radiologie

Mr. A. TAHRI

Professeur agrégé de Radiothérapie

Mme. B. BELAABIDIA

Professeur d'Anatomie–Pathologique

Mr. A. ABOULFALAH

Professeur agrégé de Gynécologie – Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر
نعمتك التي أنعمت عليّ
وعلى والدي وأن أعمل
صالحا ترضاه وأصلح لي في
ذريتي إني تبت إليك وإني
من المسلمين"



Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen

: Pr. Ahmed OUSEHAL

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
ESSADKI	Omar	Radiologie

FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
CHABAA	Laila	Biochimie
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique

EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie

ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie
ATMANE	El Mehdi	Radiologie
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELKHOUE	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne

BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUAT	Aicha	Pédiatrie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHAIB	Ali	Cardiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
DRISSI	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B

EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie - pathologique
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique B
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique A
HERRAG	Mohammed	Pneumo-Phtisiologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie

KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariam	Radiologie
QACIF	Hassan	Médecine Interne
QAMOISS	Youssef	Anesthésie - Réanimation
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie

SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie –Mycologie



DEDICATES



Je dédie cette thèse:



A mes très chers parents
A ma très chère mère AMINA MAGHRADA,

A celle qui m'a toujours soutenu et toujours cru en moi, même lors des moments difficiles. J'avoue vraiment que tu étais la lumière qui me guide ma route et qui m'emmène sur le chemin de la réussite.

A mon très cher père ABDELKHALEK KHATTAOU,

Je me rappelle de tous les moments où tu m'as poussé à travailler et à réussir.

J'ai vécu dans l'admiration de ta grande personnalité et de ta bonté. Tu es pour moi l'exemple de la réussite et du grand cœur.

J'espère que mon travail sera le témoignage de mon respect et mon amour le plus profond.

Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorder meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Mais aucune dédicace ne serait témoin de mon profond amour et immense gratitude, car je ne pourrais jamais oublier la tendresse et l'amour dévoué par lesquels vous m'aviez toujours entouré et les sacrifices que vous avez faits depuis mon enfance. Vous n'avez jamais épargné un effort pour m'aider et m'encourager. Veuillez trouver en ce travail la consolation, le témoin de patience et d'amour. Que Dieu vous garde et vous procure longue vie.

"ربي ارحمهما كما ربياني صغيرا"

A mon très cher mari BADR IDRISSE FAHMI,

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré. Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères. C'est grâce à ton aide et à ta patience que ce travail a pu voir le jour. Que dieu tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A mes très chères sœurs SARA et CHAYMA,

A mon très cher frère AMINE,

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que je vous porte. Vous
m'avez fourni la force de continuer jusqu'au bout.
La vie sans vous aurait été d'une mortelle tristesse.
Que Dieu vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.*

A tous ceux qui m'ont chers et que j'ai omis de citer.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse :
Pr. O. ESSADKI Professeur de Radiologie, CHU Med VI

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et rapporteur de thèse:
Pr. A. Tahri, chef de service d'Oncologie, CHU Med VI

Vous nous avez fait un grand honneur de nous avoir confié ce travail. Votre patience, compréhension, rigueur de travail sont pour nous un exemple à suivre. Nous vous conserverons toujours notre profonde reconnaissance en souvenir de votre modestie de savoir.

Veuillez accepter, Professeur, dans ce travail mes sincères remerciements et tous le respect que nous vous témoignons.

A notre maître et juge de thèse
Pr. B. BELAABIDIA, chef de service d'Anatomopathologie,
CHU Med VI

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession.

Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de mon grand respect et de ma profonde considération.

A notre maître et juge de thèse

*Pr. A. ABOULFALAH, chef de service de Gynécologie-
obstétrique A, CHU Med VI*

*Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail. C'est
pour nous un très grand honneur.*

*La bienvenue et la simplicité par laquelle vous nous avez accueilli nous
ont beaucoup ému.*

*Veuillez trouver ici l'expression de nos plus chaleureux remerciements et
de notre grande reconnaissance.*

*A Dr. A. EL OMRANI et Dr. M. KHOUCHANI, professeurs
assistants au service d'Oncologie, CHU Med VI*

*Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable
que vous nous avez prodigué.*

*Veuillez trouver ici l'expression de mon immense gratitude et ma
profonde estime.*

Aux résidents du service d'Oncologie, CHU Med VI

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'aide apportée tout au long de
ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus
distingués.*

A tout le personnel du service d'oncologie, CHU Med VI

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

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



ABBREVIATIONS



CIS : Cancer inflammatoire du sein

CNIS : Cancer non inflammatoire du sein

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

TNM : Tumor, Node, Metastasis

FSH : Follicle stimulating hormone

LH : Luteinising hormone

ADH : hormone antidiurétique

LHRH : luteinising hormone releasing hormone

RH : Récepteurs hormonaux

RE : Récepteur à l'oestrogène

RP : Récepteur à la progestérone

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HTIC : Hypertension intracrânienne

FISH : fluorescence in situ hybridisation

CISH : chromogenic in situ hybridisation

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

PEV : Poussée évolutive

IGR : Institut Gustave Roussy

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SBR : Scarff Bloom Richardson

CO : Contraception orale

THS : Traitement hormonal substitutif

QSE : Quadrant supéro-externe

QSI : Quadrant supéro-interne

QIE : Quadrant inféro-externe

QII : Quadrant inféro-interne

ACR : American college of Radiology

PET : Tomographie par émissions de positrons

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CCIS : Carcinome canalaire in situ
CCI : Carcinome canalaire infiltrant
CLI : Carcinome lobulaire infiltrant
WISP 3 : Wnt 1 inducible de signalisation des protéines voie 3
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor receptor
RR : Risque Relatif
Cpr : Rémission partielle
Ccr : Rémission complète
P : Progression
S :Stabilisation
SEER : Surveillance épidemiology and end results
RECIST : Reponse Evaluation Criteria In Solid Tumor
CTH : chimiothérapie
RT : Radiothérapie
H : Hormonothérapie
Sg : Chirurgie
NP : Non précisé
THS : Traitement Hormonal substitutif
NCCN : National Comprehensive Cancer Network



PLAN

INTRODUCTION.....	1
RAPPELS.....	4
I. Rappel anatomique.....	5
1. Anatomie descriptive.....	5
2. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique du sein.....	7
II. Physiologie de la glande mammaire.....	10
1. Mammogenèse et hormones.....	10
2. Lactogenèse.....	11
3. Galactopoïèse.....	12
III. Histologie de la glande mammaire.....	12
1. Histologie de la glande mammaire chez l'adulte.....	12
2. Anatomopathologie des cancers du sein.....	16
IV. Cancer inflammatoire du sein.....	21
1. Historique.....	21
2. Histologie.....	24
3. Profil biologique.....	25
4. Moyens thérapeutiques.....	25
4.1. Chimiothérapie.....	25
4.2. Chirurgie.....	27
4.3. Radiothérapie.....	27
4.4. Hormonothérapie.....	28
4.5. Thérapie ciblée.....	28
PATIENTS ET METHODE.....	30
I. Patients.....	31
II. Méthodes.....	31
1. Les critères d'inclusion.....	31
2. Les critères d'exclusion.....	32
3. Classification et grading.....	32
4. Méthode de recueil des données.....	32
5. Définition des variables analysées.....	32
6. Analyse des données.....	33
	34

RESULTATS	
I. Epidémiologie descriptive	35
1. La fréquence du cancer inflammatoire du sein	35
2. L'origine des patientes	35
3. L'âge	35
II. Epidémiologie analytique	36
1. Parité	36
2. Statut hormonal	36
3. Contraception orale	37
4. Age à la première grossesse	38
5. Allaitement	38
6. Antécédents	39
III. Aspect clinique	39
1. Circonstances de découverte	39
2. Données de l'examen clinique	41
IV– Données des examens paracliniques	44
1. La mammographie	44
2. L'échographie mammaire	45
V. Diagnostic positif	45
VI. Etude anatomopathologique	45
1. Type histologique	45
2. Grade histopronostique SBR	46
3. Récepteurs hormonaux	47
4. Etude de l'oncogène HER2/neu	48
VII– Bilan d'extension	48
1. Imagerie	48
2. Biologie : dosage du CA15-3	49
VIII– Traitement	49
1. Patientes non métastatiques	49
2. Patientes métastatiques	52
IX– L'évolution	52
DISCUSSION	54
I– Epidémiologie	55
1. Descriptive	55
2. Analytique	57

II– La clinique.....	62
1. Circonstances de découverte.....	62
2. L'examen clinique.....	64
III– Les examens paracliniques.....	68
1. Mammographie.....	68
2. Echographie mammaire.....	70
3. Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	71
4. Tomographie par émissions de positions (PET scanner).....	72
IV– Diagnostic positif.....	74
1. Cytoponction.....	74
2. Biopsies.....	74
V– Etude anatomopathologique.....	76
1. Type histologique.....	76
2. Etude du grade histopronostique SBR.....	78
3. Récepteurs hormonaux.....	79
4. Etude de l'oncogène HER2/neu.....	80
5. Antioncogène p53.....	81
6. RhoC GTPase, WISP3.....	82
7. Facteurs de l'angiogenèse.....	82
VI– Bilan d'extension.....	83
1. Locorégionale.....	84
2. A distance.....	84
VII– La classification TNM–UICC.....	86
VIII– Traitement.....	88
1. Moyens thérapeutiques.....	89
2. Stratégie thérapeutique.....	98
IX– Pronostic.....	101
CONCLUSION.....	102
ANNEXES.....	104

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE

Cancer inflammatoire du sein



INTRODUCTION



Le cancer du sein représente le premier cancer de la femme dans le monde, son incidence est en augmentation et reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme, malgré les progrès dans la prise en charge (dépistage, diagnostic, thérapeutique...).

Au Maroc le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique vu l'absence d'un programme de dépistage systématique et du diagnostic tardif.

Le cancer inflammatoire du sein (CIS) est une forme rare mais agressive, marquée par une évolution péjorative et rapide. Le diagnostic repose essentiellement sur la présentation clinique.

Le pronostic du CIS reste défavorable, du fait de la dissémination métastatique précoce et la fréquence des récidives locorégionales.

La première description faite par Lee et Tannenbaum en 1924 [1] a été reprise et mieux étudiée par Haagensen en 1971 sur 89 cas.

L'union internationale contre le cancer (UICC) [1] a défini le CIS comme suit:

« Induration diffuse de la peau du sein, d'aspect charnu, avec un bord érysipéloïde habituellement sans masse tumorale ». Cette entité rare correspond au stade T4d de la classification TNM [2].

Les critères diagnostiques minimaux du CIS selon la première conférence internationale sur le cancer du sein inflammatoire en 2008 à Houston [3] sont:

- Apparition rapide de l'érythème des seins, œdème et /ou peau d'orange avec ou sans masse palpable, avec ou sans adénopathie palpable, avec ou sans anomalie du mamelon.
- Durée de l'évolution inférieure ou égale à 6 mois
- Erythème occupant au moins le tiers de la glande mammaire
- Confirmation anatomopathologique du cancer invasif
- La présence d'embols lymphatiques dermiques superficiels. Elle est pathognomonique, mais n'est pas obligatoire pour le diagnostic.

Cancer inflammatoire du sein

Notre travail concerne une série de 55 patientes porteuses d'un cancer inflammatoire du sein colligées au service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech entre l'année 2003 et 2008. Il a pour but d'étudier les cancers du sein inflammatoires sur le plan épidémiologique, clinique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif.



REPPES



I. RAPPEL ANATOMIQUE

La glande mammaire est un organe paire destiné à sécréter un lait adapté à la nutrition du nouveau-né établissant des contacts intimes entre la mère et l'enfant. En dehors de cette fonction principale, le sein est un symbole important de féminité et constitue un organe sexuel secondaire dont le rôle érogène est dû à son innervation très riche.

Le sein subit plusieurs modifications morphologiques et fonctionnelles durant la croissance et au cours de la vie génitale. La connaissance de ces modifications est essentielle pour le clinicien.

1. Anatomie descriptive

1.1. Situation [4]

La glande mammaire se développe dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antérolatérale du thorax, dans le dédoublement du fascia superficialis en avant du muscle grand pectoral, entre le sternum et une ligne verticale tangente à la limite antéro-interne de l'aisselle latéralement. Dans le sens vertical, elle s'étend de la 3ème à la 6ème côte.

1.2. Configuration externe et interne

La glande mammaire a une morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale; mais généralement elle est hémisphérique ou conique (Figure 1).

Le sein est constitué :

- D'une enveloppe cutanée
- De la glande mammaire
- D'une enveloppe cellulo-adipeuse

a- Le revêtement cutané

La peau constitue la zone périphérique qui détermine la forme du sein, elle est lisse et glabre chez la femme et l'enfant, revêtue d'un système pileux chez l'homme.

Sa partie antérieure comporte un disque plan pigmenté de surface irrégulière par l'existence des tubercules de Morgagni et comporte également des glandes sudoripares, ainsi que des fibres musculaires lisses.

L'aréole constitue à sa partie centrale la base d'implantation du mamelon qui fait saillie au centre, de forme cylindrique de 10 à 12 mm de longueur et de 9 à 10 mm de largeur. Il est perforé à son extrémité par les terminaisons des canaux galactophores.

b-La glande mammaire

C'est une glande en grappe avec une base plane et une face antérieure convexe constituée de 10 à 20 lobes subdivisés eux mêmes en lobules et acini. Chaque lobe possède son canal galactophore dans lequel, se jettent les canaux secondaires des acini et des lobules. Les canaux galactophores se dirigent suivant un trajet sinueux vers la base du mamelon où ils présentent une dilatation appelée ampoule ou sinus lactifère. Ces lobes sont séparés par un stroma principal du tissu palléal.

c-L'enveloppe cellulo-adipeuse

Située en avant de la glande, elle forme une couche sous dermique dont l'épaisseur est variable. Elle est divisée en pelotons cellulo-graisseux remplissant les fosses adipeuses qui sont limitées par le prolongement de la capsule fibreuse du sommet jusqu'à la face profonde de la glande mammaire.

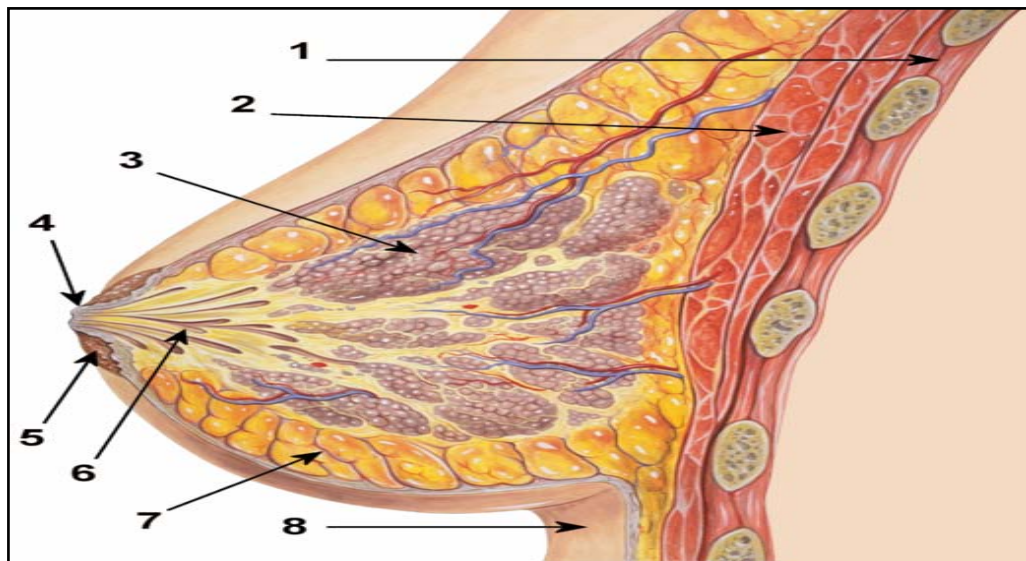


Figure 1 : coupe para sagittale schématique passant par le mamelon de la glande mammaire.

1. cage thoracique / 2. Muscles pectoraux / 3. Lobules / 4. Mamelon / 5. Aréole /
6. Canaux galactophores / 7. Tissu adipeux / 8. Peau

2. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique du sein [5]

2.1. Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle du sein est très riche. Elle provient de 3 pédicules réalisant un réseau anastomotique complexe (Figure 2) :

- Artère axillaire
- Artère thoraco-acromiale
- Artère thoracique externe
- Artère thoracique supérieure
- Branches intercostales constituées par des perforantes qui prennent naissance de l'artère mammaire interne
- Artère thoracique interne est une branche de l'artère sous-clavière

La partie interne est vascularisée par les branches de l'artère thoracique interne. La vascularisation des quadrants externes et inférieurs provient des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique supérieure.

2.2. Vascularisation veineuse

- Réseau veineux superficiel: visible pendant la grossesse, formant le cercle veineux de Haller.
- Réseau veineux profond: Il suit le trajet des artères homonymes et il se draine vers la veine mammaire externe en dehors, la veine mammaire interne en dedans, et les veines intercostales (Figure 2).

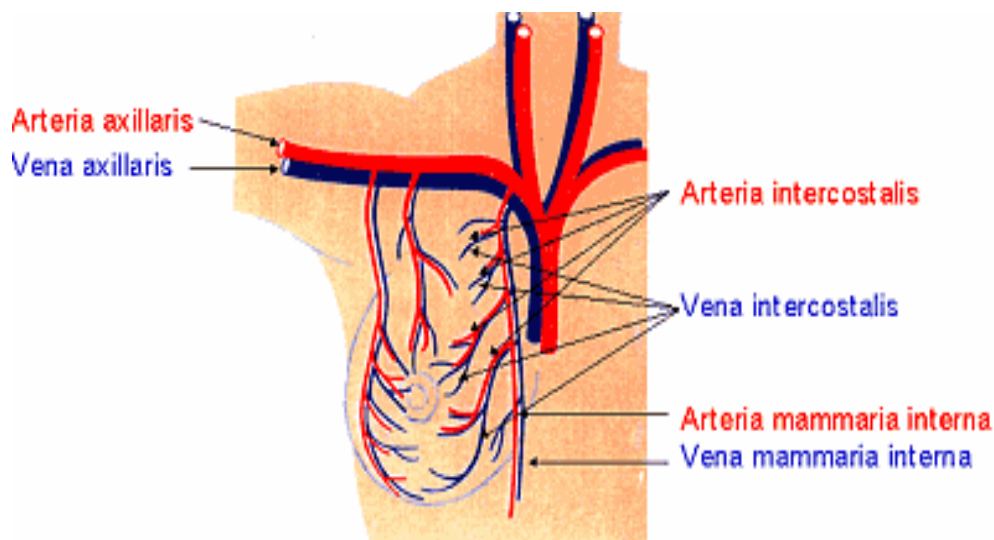


Figure 2 : Schéma de la vascularisation du sein

2.3. Drainage lymphatique

La circulation lymphatique de la glande mammaire est très bien développée. Le drainage lymphatique du sein peut être schématisé en 3 groupes (Figure 3) :

- Groupe externe ou axillaire, le plus important drainant la région centrale et les quadrants externes, siège électif du ganglion sentinelle «1er relai ganglionnaire ».

Cancer inflammatoire du sein

- Groupe interne où se draine la partie interne de la glande et se jette dans la chaîne mammaire interne.
- Les collecteurs tributaires du groupe sus-claviculaire.

En plus de ces 3 groupes, il existe un réseau superficiel intradermique dont l'envahissement par les cellules cancéreuses définit le cancer du sein inflammatoire.

La connaissance de la vascularisation lymphatique et l'étude de son envahissement sont essentielles pour la stadification de la maladie, l'attitude thérapeutique et le pronostic.

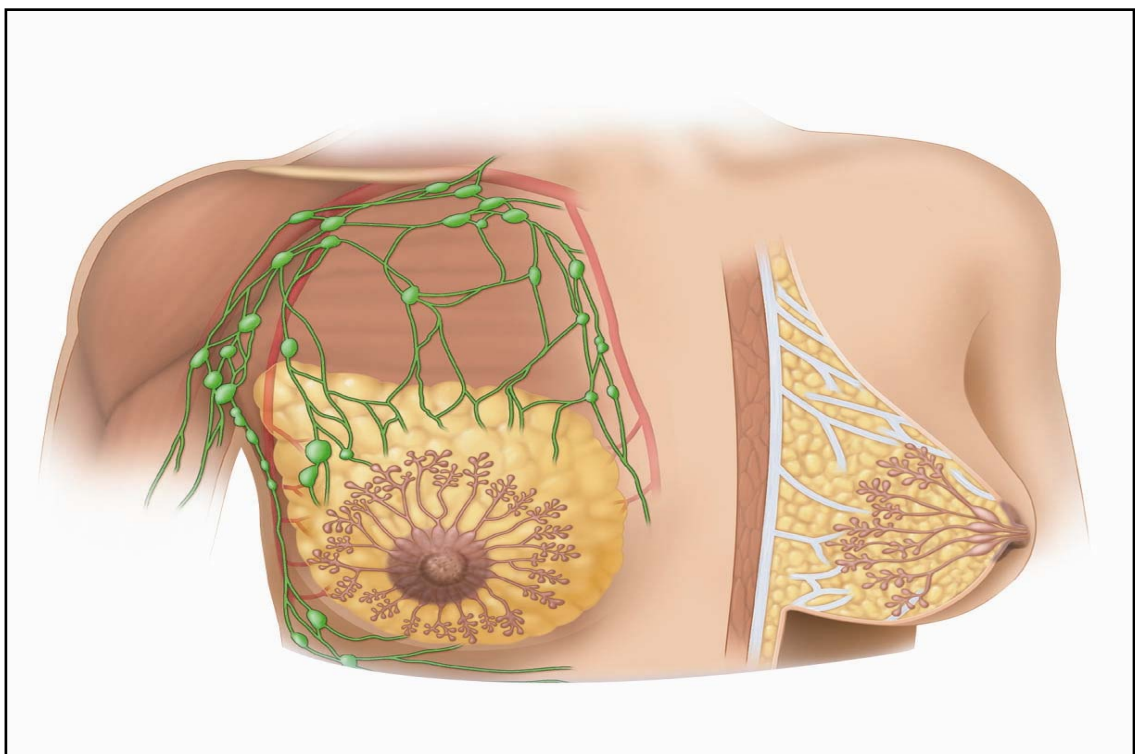


Figure 3: Schéma du drainage lymphatique du sein.

2.4. Innervation

L'innervation de la glande mammaire est assurée par le plexus cervical, le plexus brachial et des rameaux intercostaux. Par ailleurs l'innervation végétative est issue du tronc sympathique.

II. PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE [6]

La configuration et la composition de la glande mammaire sont étroitement liées pour assurer les différentes fonctions.

1. Mammogenèse et hormones

Le développement du sein ou mammogenèse est dû à la stimulation des hormones ovariennes et des hormones hypophysaires témoignant d'un bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

1.1. Hormones ovariennes

La croissance mammaire est régulée par la sécrétion des hormones ovariennes:

- Les oestrogènes qui sont en général responsables de la croissance des canaux galactophores
- La progestérone qui est nécessaire à la croissance alvéolaire.

1.2. Hormones de l'hypophyse antérieure

La fonction hormonale des ovaires est régulée par l'antéhypophyse qui Secrète:

- La FSH (Follicle stimulating hormone) qui provoque le développement des follicules et la sécrétion d'oestrogène (folliculine). En outre elle développe et maintient les caractères sexuels secondaires.
- La LH (Luteinising hormone) qui provoque l'ovulation avec formation de corps jaune et sécrétion de progestérone.

Par ailleurs l'antéhypophyse fonctionne elle aussi sous le contrôle de la sécrétion pulsatile de LH-RH par l'hypothalamus (Figure 4).

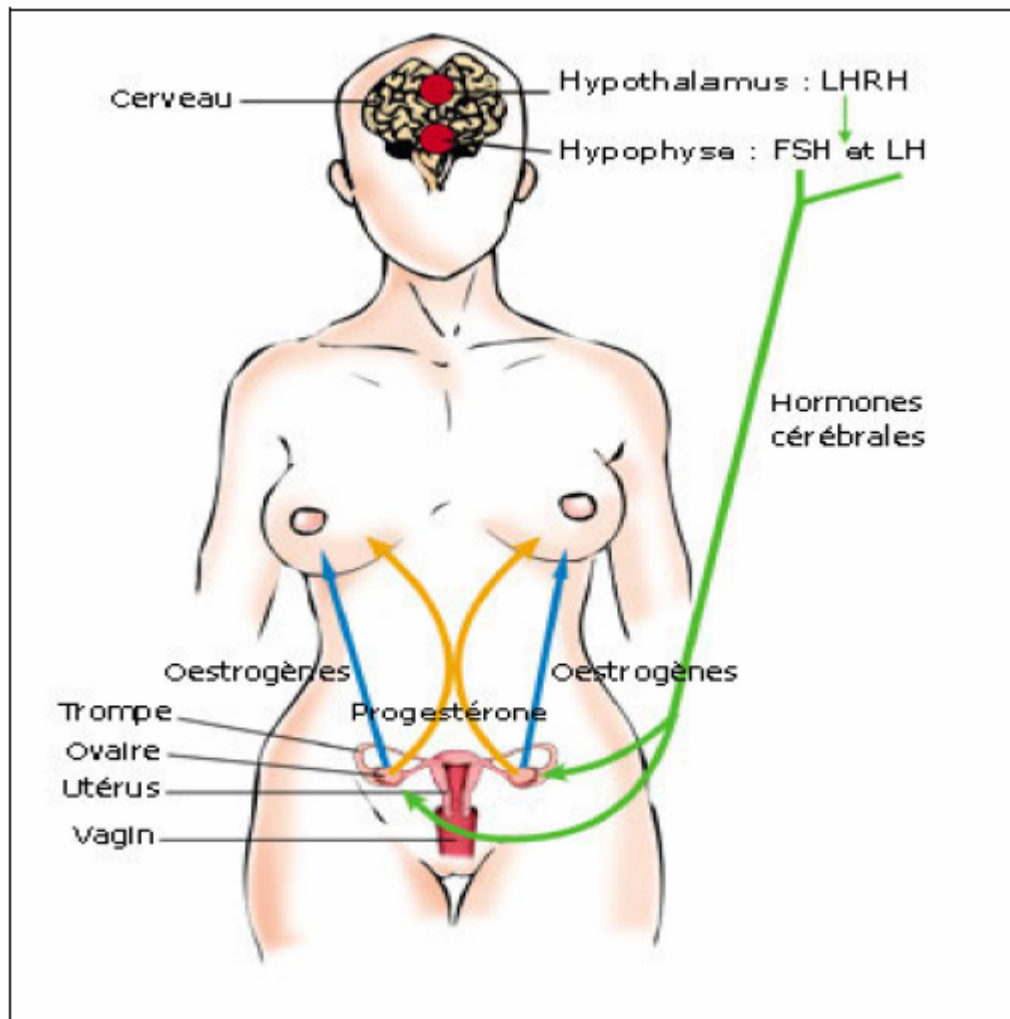


Figure 4 : Schéma de la physiologie hormonale du sein

2. Lactogenèse

La lactogenèse ou déclenchement de la sécrétion lactée est due à un complexe d'hormones pituitaires lactogènes parmi lesquelles la prolactine semble être le facteur le plus important. Après l'accouchement, les effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine disparaîtraient, ce qui déclencherait la sécrétion lactée. Ceci expliquerait probablement l'absence de lactation durant la grossesse.

3. Galactopoïèse

La galactopoïèse est l'ensemble des mécanismes glandulaires, nerveux et hormonaux nécessaires pour la production du lait. Au départ, la stimulation mécanique par la succion induit un message nerveux que le cerveau envoie vers l'hypophyse qui sécrète la prolactine qui agit sur les acini des glandes mammaires ; le lait est sécrété c'est la galactogénèse.

D'autres hormones interviennent pour finaliser la galactopoïèse et assurer l'excrétion du lait à travers les galactophores, l'ADH (Hormone antidiurétique) empêche les fuites d'eau et l'ocytocine responsable de la contraction des fibres musculaires entourant les canaux galactophores.

III. HISTOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE [7]

Le sein est une volumineuse glande tubulo-alvéolaire exocrine, formée par des tissus qui se développent dans l'hypoderme et qui sont principalement:

- Le tissu glandulaire
- Le tissu adipeux
- Le tissu conjonctif

1. Histologie de la glande mammaire chez l'adulte

1.1. Histologie topographique

- Les glandes mammaires : ce sont des glandes en grappes composées, tubulo-acineuses, chacune d'elles comprend un canal collecteur commun qui se ramifie en canaux excréteurs de calibre décroissant dont les plus petits pédiculisent un groupe de segments sécréteurs tubulaires ramifiés et courts. Chaque glande est constituée de plusieurs structures sphéroïdaux et ovoïdes en lobules. Chaque lobule est lié à plusieurs acini (unité fondamentale) par des canaux intralobulaires qui débouchent

dans un canal sus lobulaire puis inter lobulaire, ensuite collecteur et enfin dans le canal galactophore (Figure 5).

- Le tissu de soutien : c'est un tissu conjonctif parsemé de nombreux lobules.
- Le tissu adipeux où se loge le tissu glandulaire. Nous distinguons:
 - Le tissu inter lobulaire situé entre les lobules où cheminent le système canalaire et vasculaire et filets nerveux.
 - Le tissu intra lobulaire qui loge les acini et les canaux intra lobulaires.

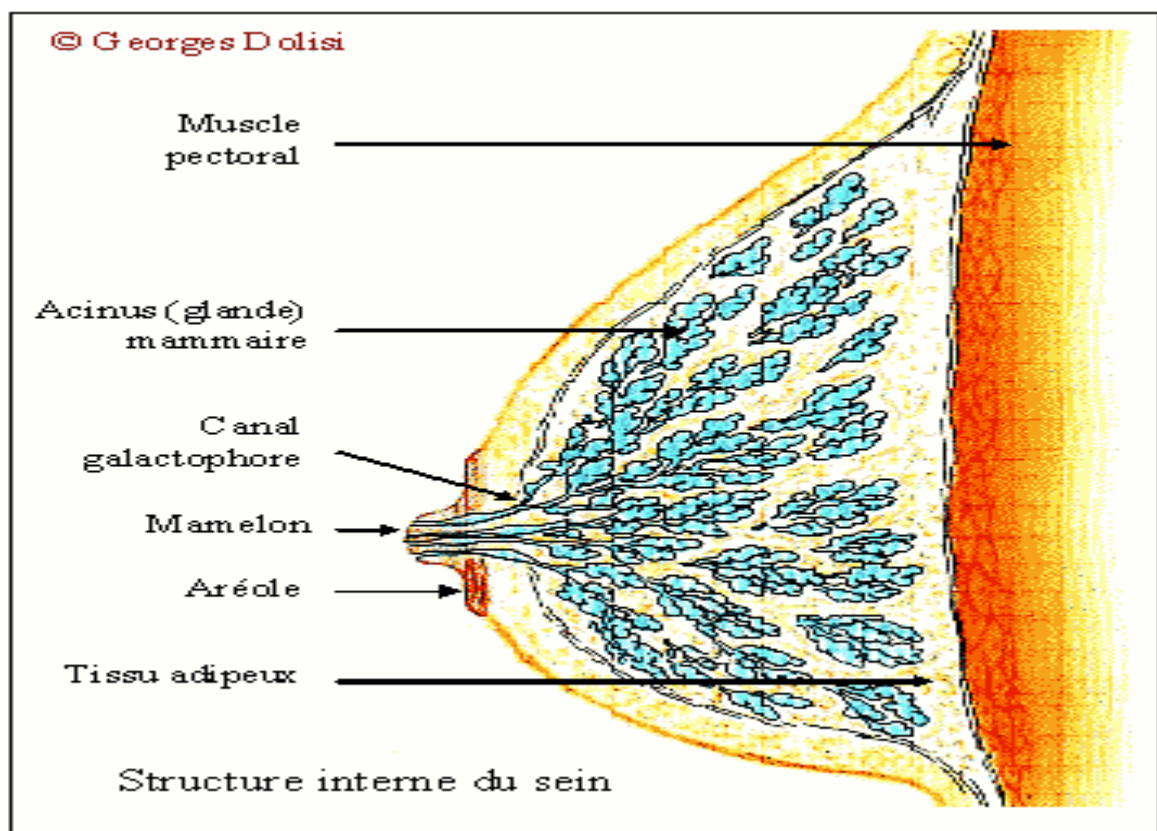


Figure 5: Schéma de la structure de la glande mammaire.

1.2. Variations histologiques durant la croissance [8,9]

a- Embyogénèse

La glande mammaire est d'origine ectodermique. Son ébauche apparaît au cours de la 4ème semaine de la vie intra utérine sous forme d'un épaississement linéaire de l'ectoderme; c'est la crête mammaire.

Entre la 5ème et la 10ème semaine, la partie caudale de la crête disparaît et la partie crâniale se réduit à un amas épithélial épaissi; c'est le bourgeon mammaire primaire. La croissance rapide de celui-ci le transforme en plusieurs formes ; au début la forme d'un disque, puis d'un globe et enfin d'un cône. Dès lors le mamelon et l'aréole sont ébauchés.

A partir de la 13ème semaine, la face profonde du bourgeon mammaire bourgeonne vers le parenchyme sous jacent dans lequel, elle envoie des cordons cellulaires pleins ; ce sont les ébauches des canaux galactophores principaux.

Au cours de la 15ème semaine apparaît la différenciation de la structure lobulaire à partir des canaux galactophores qui se creusent d'une lumière et acquièrent leur double assise cellulaire : Les cellules cylindriques de revêtement et les cellules myoépithéliales. Ces canaux galactophores débouchent vers le mamelon.

Ainsi, le fœtus à terme possède une glande mammaire histologiquement complète et physiologiquement fonctionnelle.

b- Période infantile

On assiste à un allongement des canaux galactophores et même à une ramification en conduits interlobulaires puis sus lobulaires.

c- Période pubertaire

On a un accroissement du stroma conjonctif avec multiplication des canaux excréteurs et des acini. Cela aboutit à une augmentation du volume de la glande mammaire.

1.3. Variations histologiques durant l'activité génitale

a- Au cours du cycle menstruel

*Au cours de la phase oestroprogestative on a :

- ✓ Une prolifération des acini,
- ✓ Une ébauche de sécrétion dans certains territoires glandulaires,
- ✓ Une infiltration oedémateuse, lymphocytaire et monocytaire du tissu conjonctif.

Le tout aboutit cliniquement à une hypertrophie douloureuse des seins. C'est la mastodynie du syndrome prémenstruel.

*Après les règles, les acini et l'infiltration oedémateuse régressent.

b- Au cours de la gestation

Pendant les 5 premiers mois, la glande se congestionne, le lit capillaire augmente, les veines se dilatent, les lymphatiques s'hypertrophient, il existe une prolifération des canaux et des acini.

Les derniers mois sont marqués par une accumulation de graisse et de granulations basophiles au niveau du pôle apical des cellules acineuses. C'est la phase colostrogène.

c- La période post natale

Les acini sont le siège d'une sécrétion colostrogène qui atteint son maximum vers le 8ème jour après la naissance. Les seins sont tuméfiés et laissent sourdre le colostrum.

d- Durant l'allaitement

A cette période :

- Le tissu interstitiel disparaît
- Les cellules acineuses en sécrétant le lait passent par 3 stades :
 - Stade de sécrétion avec des cellules hautes contenant des granulations graisseuses.

- Stade d'excrétion : Les cellules sont décapitées, leur pôle apical tombe dans la lumière de l'acinus.
- Stade de repos où les cellules deviennent cubiques.

Lors du sevrage, il y a une régression des acini et reconstitution du tissu fibroadipeux.

e- Durant la ménopause

Les acini disparaissent progressivement, les lobules se réduisent et le sein devient une masse fibreuse parsemée de quelques arborisations réduites de canaux excréteurs.

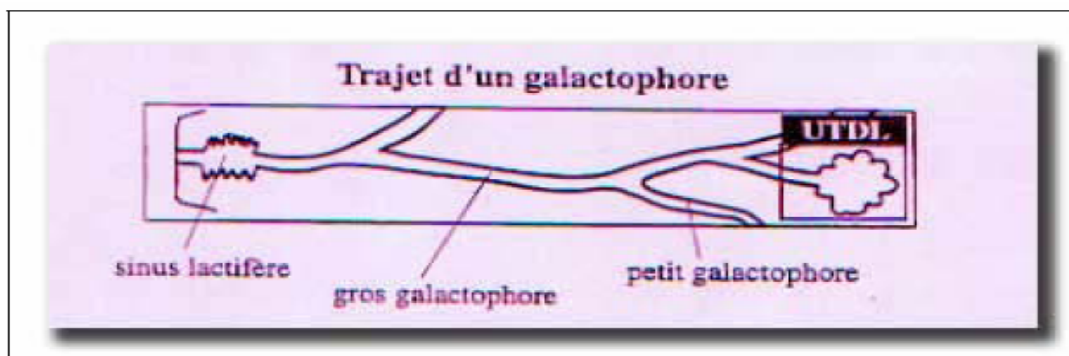


Figure 6 : Structure schématique d'un canal galactophore.

2. Anatomopathologie des cancers du sein [7]

Le cancer du sein est une prolifération tumorale maligne qui dépend des différentes structures de la glande mammaire. Ainsi nous distinguons les tumeurs épithéliales ou carcinomes et les tumeurs du tissu conjonctif ou mésenchymateuses.

2.1. Les carcinomes

a- Les carcinomes non infiltrants

a-1 Carcinomes intra canaux

Il se développe à partir du système galactophorique. Sur le plan morphologique les canaux sont dilatés et comblés par des cellules épithéliales avec des atypies cytonucléaires sans

effraction de la membrane basale. Il représente environ 4 % des cancers et il se caractérise par sa multifocalité et sa bilatéralité d'où l'intérêt d'explorer le sein controlatéral.

a-2 Carcinome intra lobulaire

Il se développe dans la partie terminale des canaux galactophores au niveau des lobules sans effraction de la membrane basale. Il représente environ 2.5 % des cancers et se caractérise par sa tendance à la bilatéralisation, et par sa multifocalité et dans 30% des cas la lésion évolue vers un carcinome infiltrant d'où l'intérêt d'une mastectomie prophylactique.

a-3 Maladie de Paget du mamelon

Cliniquement elle se présente comme étant un eczéma du mamelon.

Cet eczéma correspond histologiquement à des éléments carcinomateux intra canaux isolés ou en amas migrés dans l'épaisseur de l'épiderme mamelonnaire à partir d'un carcinome sous jacent.

b- Les carcinomes infiltrants

b-1 Carcinome canalaire infiltrant

C'est le type histologique le plus fréquent, il représente plus de 75% des cancers du sein. Les cellules tumorales se disposent en travées cellulaires ou en cellules isolées. Les anomalies nucléaires et les mitoses sont variables et elles peuvent être associées à une composante intra canalaire dont il faut préciser le pourcentage et le grade (Figure7).

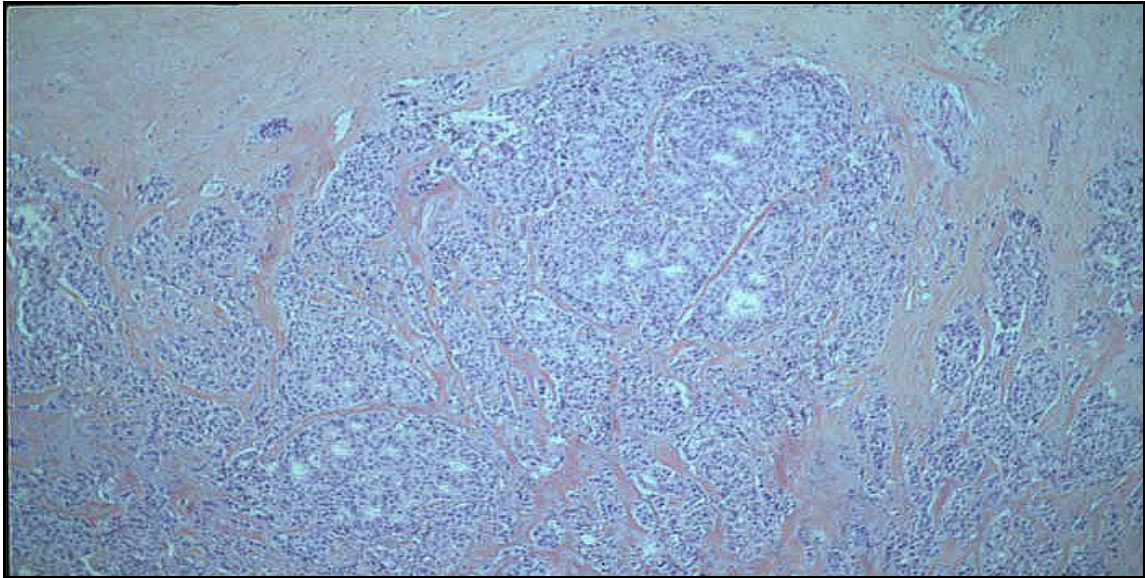


Figure 7 : Aspect morphologique du carcinome canalaire infiltrant (HES x100)

b-2 Carcinome lobulaire infiltrant

Il représente 10% des cancers du sein et son incidence est en augmentation. Il prend une disposition nettement lobulaire et multicentrique. Le stroma intra lobulaire est infiltré de petites cellules épithéliales anaplasiques, isolées ou disposées à la file en fines travées (Figure8). Il se caractérise par sa bilatéralité et sa multifocalité.

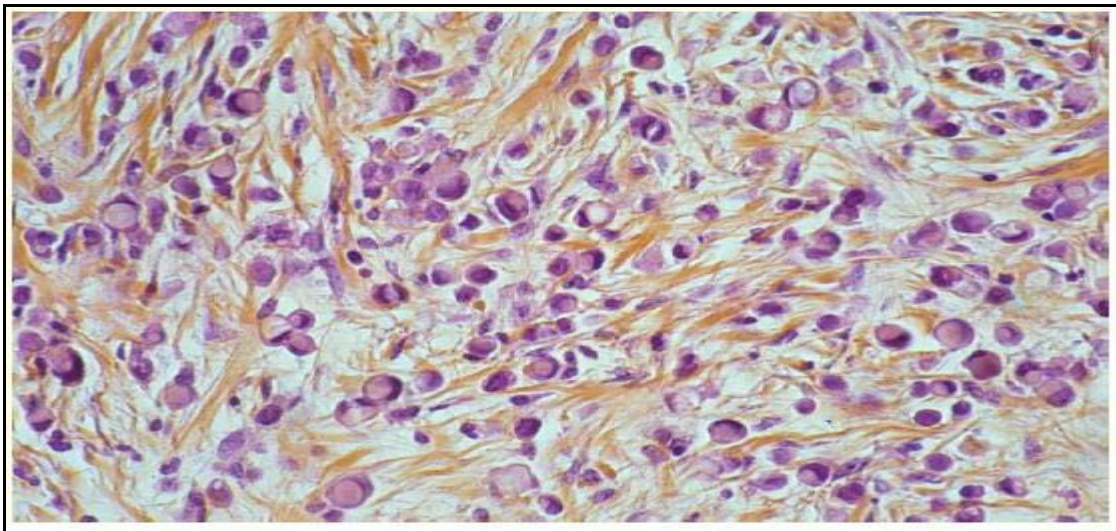


Figure 8: Aspect morphologique du carcinome lobulaire infiltrant (HES X 400)

b-3 Carcinome médullaire

C'est une entité anatomopathologique rare, il représente 5% des cancers du sein. Il se distingue des autres carcinomes par l'absence de structure glandulaire et par un stroma très riche en cellules lymphoïdes (Figure 9).

Nous distinguons le carcinome médullaire typique généralement de bon pronostic et le carcinome médullaire atypique dont le pronostic rejoint celui du carcinome canalaire infiltrant.

Sur le plan macroscopique il prend le profil morphologique d'une tumeur bénigne qui peut se confondre avec un adénofibrome.

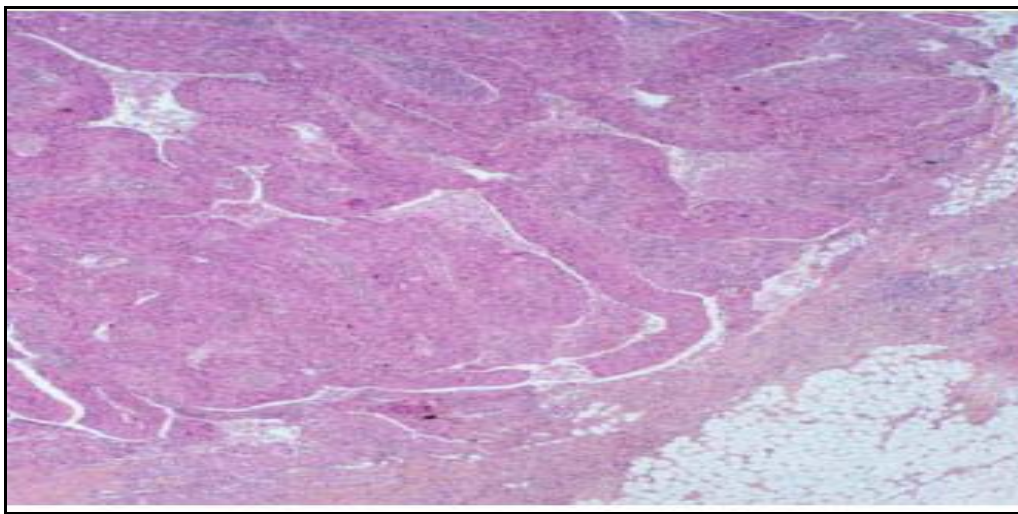


Figure 9 : Aspect morphologique du carcinome médullaire (HES x 100)

b-4 Carcinome mucineux

Il est rare, il représente 2% des cancers du sein. Il est constitué de cellules claires disposées en amas ou en cordon, baignant dans un abondant mucus. Il est de bon pronostic mais il pose un problème de diagnostic différentiel entre un primitif mammaire et les métastases d'autres localisations.

b-5 Carcinome papillaire

Souvent rétromamelonnaire, révélé souvent par des galactorragies et pose un problème de diagnostic différentiel avec l'adénome papillaire.

b-6 Carcinome à cellules fusiformes

C'est le carcinome pseudo sarcomateux dans lequel les cellules tumorales s'entassent les unes contre les autres ou s'isolent dans un tissu conjonctif abondant, à la façon d'un sarcome à cellules fusiformes.

b-7 Sarcome à stroma métaplasique

Il correspond à un carcinome canalaire infiltrant ou peu différencié dont le stroma présente des remaniements métaplasiques de nature chondroïde et ostéoïde.

c- Les autres types histologiques

c-1 Les sarcomes du sein

Les tumeurs du tissu conjonctif de la glande mammaire ou les sarcomes du sein sont rares (1%). Nous distinguons :

✓ Les sarcomes phyllodes:

Ils se présentent sous forme d'un nodule de grande taille avec des remaniements hémorragiques et kystiques. L'extension ganglionnaire est exceptionnelle mais la récurrence est présente dans 20 à 30%.

✓ Le sarcome pilaire :

Ce sarcome aussi appelé sarcome du stroma péri canalaire, il présente fréquemment des aspects particuliers, en raison d'une différenciation chondroïde ou osseuse, certaines formes rappellent l'aspect des tumeurs mixtes salivaires ; d'où le terme d'épithéliosarcome.

✓ Le lymphangiosarcome:

Il se développe 5 à 20 ans après une mastectomie sur un terrain de lymphoedème et il réalise un syndrome de Stewart et Treve.

✓ Autres sarcomes :

Le fibrosarcome, le liposarcome et l'hémangiosarcome.

c-2 Les lymphomes

Les lymphomes mammaires malins sont très rares. Ils représentent 0.12% à 0.53% de tous les cancers mammaires. Ils se caractérisent par leur bilatéralité et leur discordance radio-clinique.

IV. CANCER INFLAMMATOIRE DU SEIN

1. Historique

Le cancer inflammatoire du sein a été décrit la première fois au XIXème siècle.

_1814: SIR CHARLES BELL décrit cette forme de cancer « quand la peau en regard de la tumeur prend une coloration violacée avec douleurs lancinantes, il s'agit d'un mode de début péjoratif. Toute intervention chirurgicale non seulement ne traite pas l'affection mais ne peut qu'accélérer l'évolution » [10,11,12].

_1869: KLOTZ insiste sur le caractère inflammatoire de la maladie et utilise le terme de « mastite carcinomateuse gravidique et lactante ». [10,12].

_1875: VOLKMAN décrit un tableau similaire et apporte la notion de lien de ce cancer avec un statut hormonal particulier, ainsi que son évolution fulminante [10,13]. La maladie de VOLKMAN correspond à la forme bilatérale.

-1889: BRYANT décrit pour la première fois le trépied clinique caractéristique : érythème, œdème et « rides cutanées » ; il avance l'hypothèse d'un blocage des lymphatiques par les cellules cancéreuses et confirme la gravité de l'acte chirurgical. [10,12].

_1909-1916 : LEITCH et LEARMONTH insistent sur le caractère fulminant de l'évolution en employant le terme « carcinome mammaire aigu » et soutiennent l'hypothèse de BRYANT [10,12].

_ **1911**: SCHAUMAN publie la première série sous le terme de « carcinoma mastitoïdes » et rapporte l'association à la lactation et aux grossesses tardives [10,12].

_ En **1924** LEE et TANNEMBAUN décrivent le « cancer inflammatoire » sur une étude de 28 cas par : des signes inflammatoires associés à un processus néoplasique sous-jacent. [10,12,14,15,16].

_ TYLOR et MELTER en **1938** (à propos de 38 cas) et DONELLY en **1948** (à propos de 5 cas) distinguent deux formes cliniques de cancer du sein inflammatoire:

- « primaire » : quand les signes inflammatoires apparaissent simultanément avec le cancer sur un sein antérieurement normal.
- « secondaire » : les signes inflammatoires se développent sur une lésion préexistante au niveau du sein controlatéral et sur la paroi thoracique après mastectomie [10,14,16,17]. Ils considèrent l'envahissement des lymphatiques du derme comme preuve histologique du diagnostic.

_ En **1948** : MEYER décrit des lésions diffuses avec un adénocarcinome de haut grade, il confirme l'envahissement des lymphatiques dermiques par des cellules cancéreuses et occasionnellement des vaisseaux sanguins mais ne retrouve pas de relation avec la grossesse ou la lactation [10].

_ **1956–1971**: HAAGENSEN propose les critères cliniques indispensables au diagnostic :

- Erythème de la peau supérieur au 1/3 de la surface du sein.
- Augmentation de la chaleur locale.
- Augmentation du volume du sein avec induration localisée ou diffuse.
- Œdème de peau.

_ **1970** : P.DENOIX [18] reprend la notion de poussée évolutive (PEV) déjà soulignée par R. HUGUENIN (1946), et il a défini 3 groupes en se basant sur l'étendue des signes inflammatoires et la durée d'évolution:

- PEV 1 : tumeur ayant doublé de volume en moins de 6 mois sans signe inflammatoire.
- PEV 2 : cas de sévérité moyenne correspondant aux formes subaigues pseudo-inflammatoires où seulement une partie du sein est atteinte. Cependant l'œdème dépasse les limites de la tumeur, les adénopathies envahies peuvent être reliées à la tumeur par un cordon de lymphangite.
- PEV 3 : cas très sévère correspondant aux classiques formes aiguës. Le sein est inflammatoire dans sa totalité. Il est rouge, brûlant avec œdème dermique, sous-dermique et « peau d'orange ». Une ou plusieurs adénopathies envahies sont presque toujours présentes mais noyées dans l'œdème.

_1974: SALTZSTEIN décrit le cancer inflammatoire occulte à partir de 4 observations caractérisées par l'absence de signe inflammatoire, l'évolution rapide rappelant celle du cancer inflammatoire et la présence d'embolies néoplasiques dans les vaisseaux lymphatiques du derme. Le terme de « cancer inflammatoire » ne doit plus être utilisé. Une biopsie cutanée doit être systématique et la présence de tumeur dans les lymphatiques du derme est une contre indication absolue à la mastectomie radicale qu'il y ait ou pas signes cliniques d'inflammation [10,12,13].

_1978: L'institut Gustave-Roussy (IGR) adopte et simplifie la classification PEV :

- PEV 1 : doublement du volume tumoral en moins de six mois.
- PEV 2 : Signes inflammatoires localisés à une partie du sein (œdème cutané péritumoral, érythème, augmentation de la chaleur locale).
- PEV 3 : généralisation des signes à l'ensemble du sein.

Cette classification a été proposée en raison de l'insuffisance de la classification TNM lorsqu'elle est appliquée au cancer du sein inflammatoire. En effet, la classification T4 regroupe à la fois des tumeurs d'évolution rapide et des tumeurs avec extension locale cutanée (nodules de perméation, ulcération) ou pariétale qui correspondent au contraire, souvent à des tumeurs d'évolution locale lentement progressive [11].

_1981 :L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le cancer inflammatoire comme une entité clinique sans forme histologique particulière ; deux formes :

- la mastite carcinomateuse (PEV 3 de l'IGR) correspond au sein pris en masse
- Les cancers avec signes inflammatoires localisés en regard de la tumeur (PEV 2 de l'IGR).

Sont exclus de cette définition les cancers ayant un temps d'évolution rapide sans signes inflammatoires cliniques ou radiologiques (PEV 1 de l'IGR) et les lésions ulcérées [19]. La notion de poussée évolutive introduite par l'IGR n'est en effet pas admise par tous et notamment les auteurs anglo-saxons [19].

2. Histologie

Le cancer inflammatoire du sein (CIS) n'est pas un type histologique spécifique mais une entité anatomo-clinique, évolutive et très agressive, qui peut intéresser les différents types histologiques avec une fréquence variable.

Les signes inflammatoires observés chez les patientes ayant un CIS ont été décrits la première fois par Bryant [20] qui les a attachés à une invasion dermique par les cellules cancéreuses obstruant les vaisseaux lymphatiques. La présence des cellules cancéreuses au niveau des vaisseaux lymphatiques réalise une lymphangite définissant le carcinome du sein inflammatoire.

L'étude de la densité en micro vaisseaux et de la prolifération endothéliale est en faveur d'une angiogenèse tumorale très abondante et anarchique. Ceci peut expliquer le potentiel métastatique de ce cancer et l'utilisation des anti angiogéniques en recherche clinique dans le CIS.

3. Profil biologique

Sur le plan biologique, le CIS est caractérisé par un taux élevé de la phase S du cycle cellulaire et d'aneuploïdie, les récepteurs hormonaux généralement négatifs et la surexpression du récepteur humain du facteur de croissance épidermique 2 (HER2).

L'étude génomique a pu identifier quelques gènes qui expliquent l'agressivité et le profil évolutif de cette entité du cancer du sein :

- Une augmentation du facteur nucléaire Kappa qui est responsable de l'invasion cellulaire, la migration cellulaire et le développement de métastases.
- Une surexpression de RhoC GTPase qui est un membre de la famille Ras de la guanosine-5'-triphosphate (Protéines GTP) et qui joue un rôle capital dans la motilité, l'invasion et l'angiogenèse.
- La perte de l'expression de WISP3 qui est un gène suppresseur de tumeur qui code pour insulin-like growth factor binding protein-related protein (IGFBP-rP9) et qui régule la croissance et l'invasion cellulaire.
- Une augmentation de p 53 qui est aussi un gène suppresseur de tumeur.

4. MOYENS THÉRAPEUTIQUES DU CANCER INFLAMMATOIRE DU SEIN [12,13,14,15]

La prise en charge du CIS est multimodale et multidisciplinaire incluant la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

4.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments cytotoxiques.

On distingue deux types de chimiothérapie :

- ✓ La chimiothérapie préopératoire ou néo adjuvante: La chimiothérapie est le traitement de première intention dans le CIS, son but est de :
 - Traiter précocement la maladie micrométastatique.
 - Diminuer les signes inflammatoires et rendre la tumeur opérable.
 - Améliorer la résécabilité et surtout la qualité de l'acte chirurgical.
 - Améliorer la survie globale.
- ✓ Chimiothérapie post-opératoire ou adjuvante : Son rôle est controversé dans le CIS, son indication est en fonction de la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante. Son but est de stériliser la maladie micrométastatique résiduelle et améliorer la survie globale.

Le principe de la chimiothérapie est basé sur l'utilisation de plusieurs médicaments cytotoxiques pour augmenter l'efficacité et diminuer la toxicité. Actuellement il n'y a pas de protocole standard dans le CIS. D'où l'utilisation des mêmes associations que pour le cancer localement avancé. Nous distinguons :

- Un schéma conventionnel qui associe 2 à 3 médicaments qui sont administrés tous les 21 jours pendant 4 à 6 cycles et qui peut être à base :

- D'anthracyclines :

AC 60 (adriamycine, cyclophosphamide)

FAC 60 (5 fluorouracile, adriamycine, cyclophosphamide)

FEC 100 (5 fluorouracile , épirubicine, cyclophosphamide)

- De taxanes :

TC (Docetaxel, cyclophosphamide)

- Association des deux :

AT (Adriamycine, Docetaxel)

TAC (Docetaxel, Adriamycine, cyclophosphamide)

- Un schéma séquentiel qui associe 3 à 4 cures à base d'anthracycline puis 3 à 4 cures à base de taxanes. C'est le schéma le plus efficace avec un meilleur taux de réponse objective clinique et surtout histologique avec amélioration de la survie globale.

4.2 Chirurgie

La chirurgie de référence dans le traitement de CIS est la mastectomie avec curage axillaire (Patey) après une bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Le but de cette chirurgie est d'améliorer le contrôle local et de diminuer le risque de récurrence locorégionale et surtout d'étudier les facteurs histopronostiques en étudiant la pièce opératoire après chimiothérapie néoadjuvante :

- Réponse à la chimiothérapie.
- Envahissement ganglionnaire.
- Limites d'exérèse.
- Grade.
- Autres facteurs (HER, RH...).

Ces facteurs histopronostiques sont difficilement évaluables après une réponse complète histologique d'où l'intérêt de conserver des tissus néoplasiques suffisants avant la chimiothérapie néoadjuvante.

4.3 Radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional du cancer du sein utilisant des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

Dans le CIS le but de la radiothérapie utilisée après le Patey est d'augmenter le contrôle locorégional après la chirurgie (radiothérapie prophylactique). En cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie, la radiothérapie exclusive souvent associée à une chimiothérapie sensibilisatrice est utilisée pour maintenir un contrôle local.

Les volumes cibles de la radiothérapie sont la paroi thoracique, le sein et les aires ganglionnaires de drainage (axillaire, sus-claviculaire, chaîne mammaire interne)

Dans la maladie métastatique évolutive la radiothérapie est utilisée à visée antalgique, pour consolidation en cas de fracture osseuse, décompressive (compression médullaire)...

Les appareils utilisés sont :

Cobalt (photons gamma de 1,25 MeV).

Accélérateur linéaire (photons x de 4 à 6 MeV ou des électrons).

La dose est de :

45 à 50 grays si radiothérapie postopératoire.

50 à 66 grays en exclusif si sein en place.

En palliatif on utilise une radiothérapie hypo fractionnée ou en flash ; 30 grays en 10 séances, ou 16 grays en 4 séances ou 8 grays en une séance.

4.4 Hormonothérapie

Elle s'adresse aux cancers exprimant les récepteurs hormonaux (E/P). Cette hormonothérapie est différente selon l'activité génitale de la patiente :

Pour les patientes en activité génitale : Tamoxifène ± castration (analogue LHRH, Radique, chirurgicale)

Pour les patientes ménopausées : Anti-aromatase ou tamoxifène.

4.5 Thérapie ciblée

Le récepteur Erb B2 du facteur de croissance épidermique est un proto-oncogène qui est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein.

La découverte d'un anti corps monoclonal trastuzumab ou HERCEPTINE* dirigé contre ce récepteur a bouleversé la stratégie thérapeutique et les voies de recherche dans le cancer du sein, et depuis plusieurs molécules sont à notre disposition :

– Le trastuzumab (HERCEPTINE*) est un anticorps monoclonal Humanisé (IgG1) qui cible les cellules cancéreuses exprimant à leur surface la protéine HER2, prescrit en situation

adjuvante et métastatique si HER2+++ en immuno-histochimie (IHC) ou ++ en IHC avec amplification à l'étude génomique (FISH, CISH).

- Le lapatinib (TYVERB*) est un inhibiteur de tyrosine kinase anti HER2 et HER1, il est indiqué chez les patientes HER2 positif après échec du trastuzumab.
- Le bevacizumab (AVASTIN*) est un anticorps monoclonal circulant (IgG2) qui cible le VEGF (Vascular endothelial growth factor), se lie au VEGF et empêche la liaison à son récepteur. Il est indiqué en première ligne métastatique, en cas de tumeur HER2- ou évolutivité sous trastuzumab.

Toutes ces molécules sont utilisées actuellement dans la maladie cancéreuse métastatique.

Le trastuzumab est utilisé en adjuvant dans le CIS, des essais cliniques sont en cours pour valider son utilisation en néoadjuvant.



PATIENTS & METHODES



I. PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 55 patientes ayant un cancer inflammatoire du sein pris en charge au service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech durant une période de 6 ans allant du 1er Janvier 2003 au 31 Décembre 2008.

II. METHODES

Le travail réalisé a concerné les malades porteuses d'un cancer inflammatoire du sein suivies au service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

1. Les critères d'inclusion

- Toutes les patientes ayant un CIS durant la période de l'étude qui répondent aux critères cliniques de HAAGENSEN qui sont adoptés par la plupart des auteurs à savoir :
 - L'hypertrophie mammaire
 - L'érythème cutané
 - L'aspect en peau d'orange
 - L'augmentation de la chaleur locale
- Confirmation histologique du cancer.
- Tumeurs classées T4d.
- Patientes de sexe féminin sans préjuger de leur âge.
- La définition anatomopathologique du CIS n'était pas obligatoire.

2. Les critères d'exclusion

- Les malades atteintes de CIS dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable.
- Les malades sans preuve histologique.
- Le sexe masculin.

3. Classification et grading

- Les tumeurs ont été classées au stade T4d selon la classification de l'OMS (2002-2003).
- Le grade histopronostique utilisé est celui de de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) modifié.
- La réponse à la chimiothérapie a été évaluée par les critères de l'OMS.

4. Méthode de recueil des données

Les patientes ont été recensées à partir des données des registres de consultation et d'hospitalisation du service d'oncologie.

Le recueil des données a été fait à partir :

- Des dossiers d'hospitalisation
- Des comptes rendu d'anatomopathologie
- Des fiches de protocoles thérapeutiques et de suivi

5. Définition des variables analysées

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe1) qui renseigne sur :

- * Données epidemio-cliniques : L'âge, le sexe ; les ATCD personnels et familiaux ; les données cliniques.

- * Diagnostic positif : Les données anatomopathologiques.
- * Bilan d'extension et classification : Les examens paracliniques.
- * Stratégie thérapeutique.
- * aspect évolutif et pronostic.

6. Analyse des données

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 10.



RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

1. La fréquence du CIS

Durant la période de notre étude (Janvier 2003 à Décembre 2008), 833 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et pris en charge, 55 cas ont été des cancers inflammatoires, soit un pourcentage de 6.60%.

2. L'origine des patientes

L'origine urbaine a été la plus représentée avec 74.54% des cas.

3. L'âge

La moyenne d'âge de nos malades a été de 48 ans avec des extrêmes allant de 27 à 64 ans.

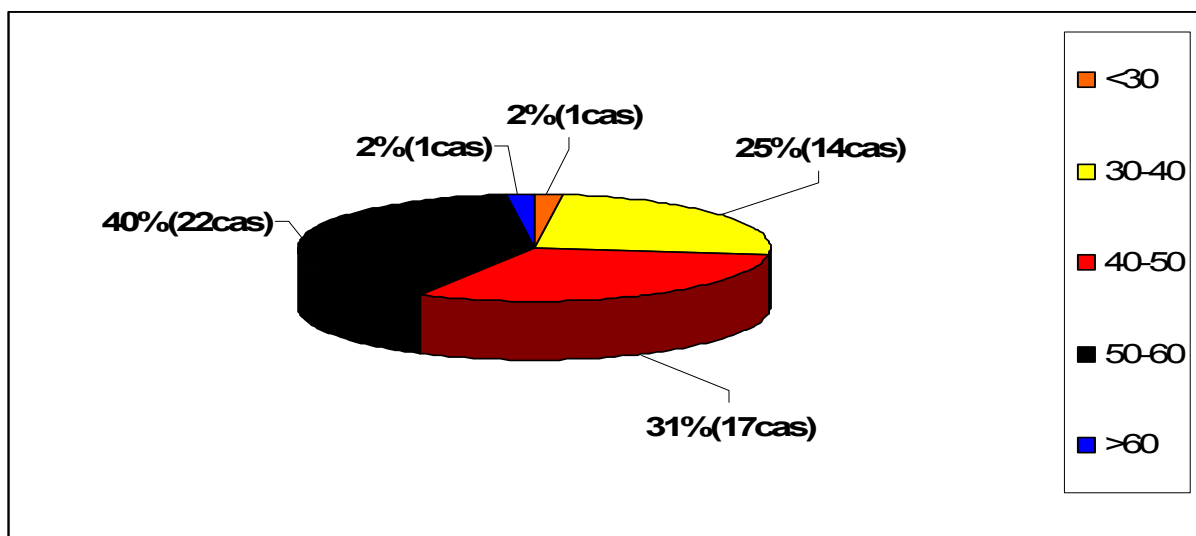


Figure 10: Répartition des cas en fonction de l'âge

40% des cas avaient un âge entre 50–60 ans. Les patientes dont l'âge est inférieur à 40 ans ont représenté 27.26%.

II. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

1. Parité

Dans notre série, 38 patientes soit 69.09% ont été des multipares (≥ 3). Les nullipares ont représenté 12.72%.

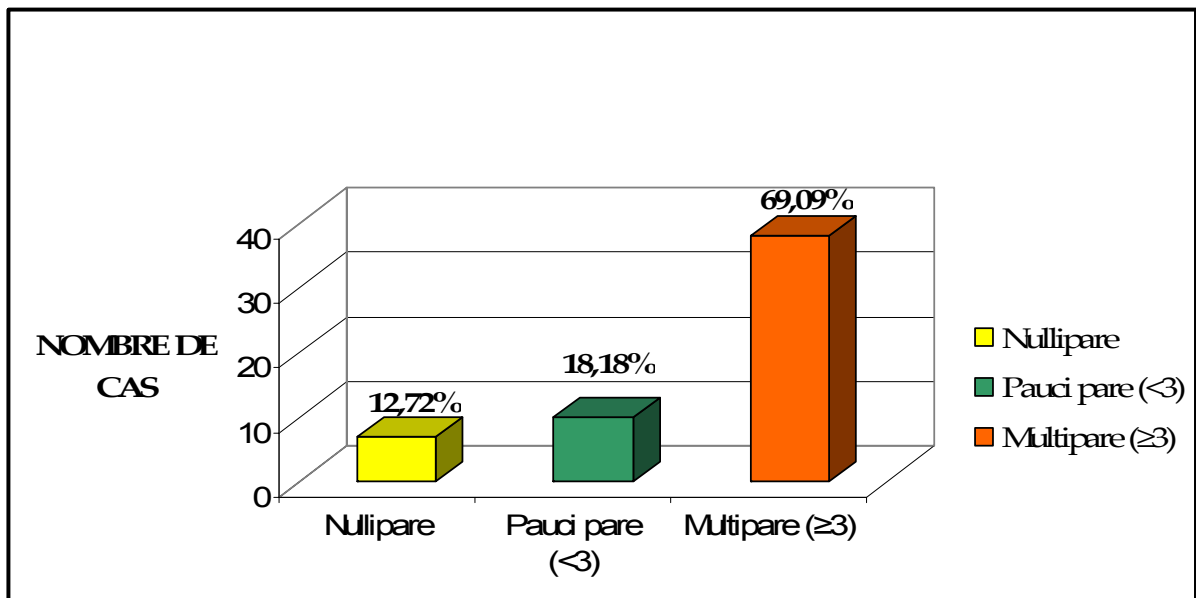


Figure 11: Répartition des cas selon la parité

2. Statut hormonal

2.1. L'âge de la ménarche

L'âge de la ménarche de nos patientes a été dans 56.36% au delà de 12 ans. 32.72% des patientes ont eu une ménarche précoce à moins de 12 ans.

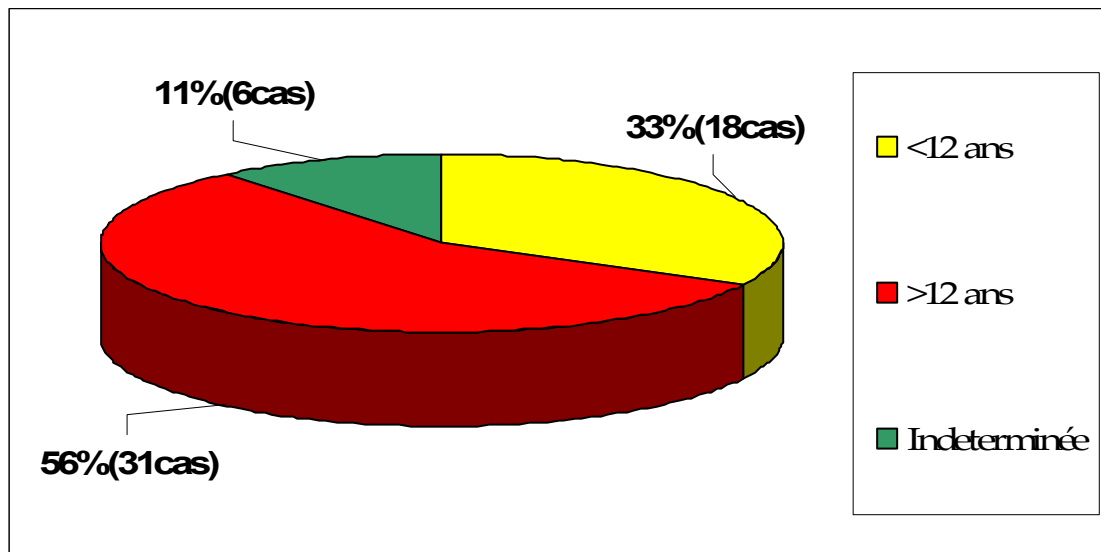


Figure 12: Répartition des cas en fonction de l'âge de la ménarche

2.2. L'âge de la ménopause

Les patientes ménopausées ont représenté 49.09% des cas (27 patientes). L'âge de survenue de la ménopause a été compris entre 42 ans et 59 ans, avec une moyenne d'âge de 49 ans. 10 patientes ont eu une ménopause tardive au delà de 50 ans soit 37.03% des patientes ménopausées.

Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 50.9% des cas (28 patientes).

3. Contraception orale (CO)

58.18% de nos patientes ont été sous contraception orale (32 cas), le type de la contraception et la durée n'ont pas été précisés; tandis que 41.81% n'ont jamais pris de contraceptifs oraux (23 cas).

4. Age à la première grossesse

Dans 56% des cas, l'âge à la première grossesse était inférieur à 30 ans.

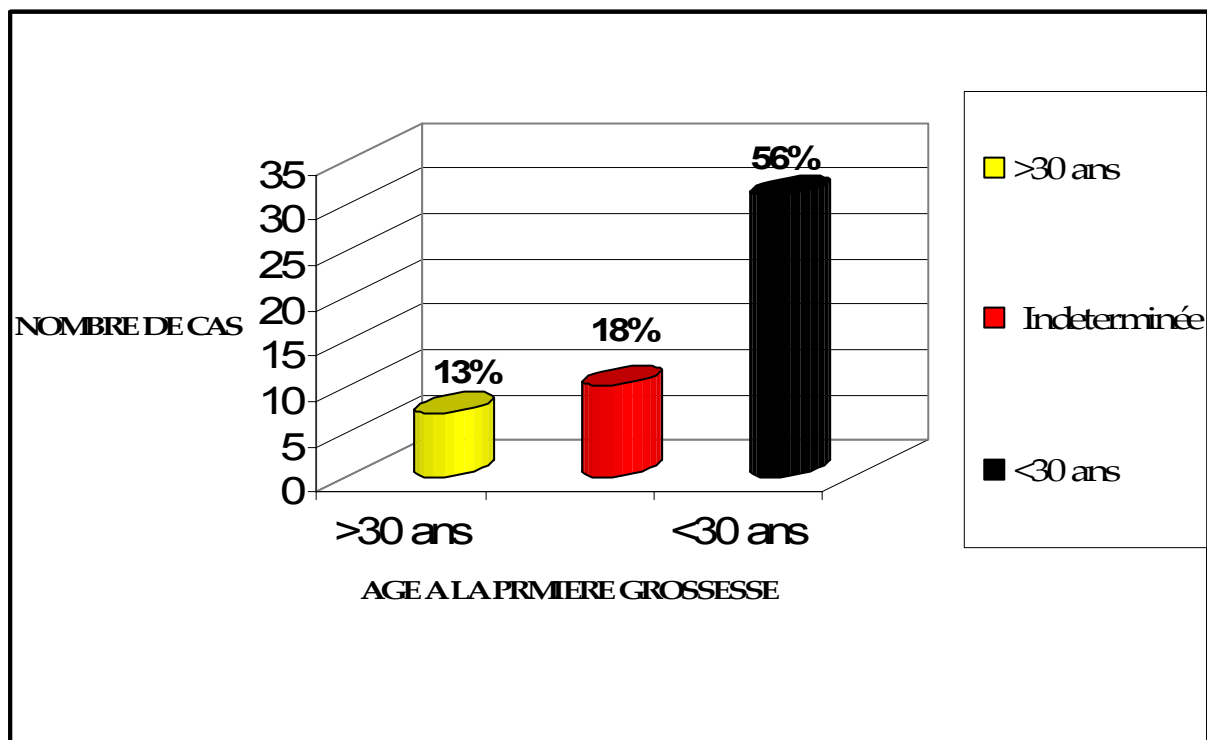


Figure 13: Répartition des cas en fonction de l'age à la première grossesse

5. Allaitement

44 patientes (80%) allaitaient au sein (la bilatéralité et la durée n'ont pas été précisées) et 11 patientes n'ont jamais allaité.

6. Antécédents

6.1. Les antécédents personnels

Les antécédents personnels de ces patientes se répartissent comme suit :

- Deux patientes ont eu un antécédent de cancer du col soit 3.6% ; une patiente a été suivie pour une maladie fibrokystique du sein, soit 1.8% des cas.
- Un cas d'irradiation thoracique par radioscopie dans le cadre du bilan diagnostique et de suivi d'une tuberculose pulmonaire.
- Aucun cas d'antécédent de cancer du sein ni de l'ovaire ni de l'endomètre n'a été rapporté.

6.2. Les antécédents familiaux

- Un seul cas de cancer du sein a été rapporté chez un parent de 2ème degré, soit 1.81%.
- Aucun cas familial de cancer de l'ovaire ni du colon n'a été rapporté dans notre série.

III. ASPECT CLINIQUE

1. Circonstances de découverte

1.1. Motif de consultation

Dans 45.45% des cas, les patientes ont consulté pour des signes inflammatoires au niveau du sein, alors que 40% ont consulté suite à l'autopalpation d'un nodule du sein et 8 cas pour mastodynie.

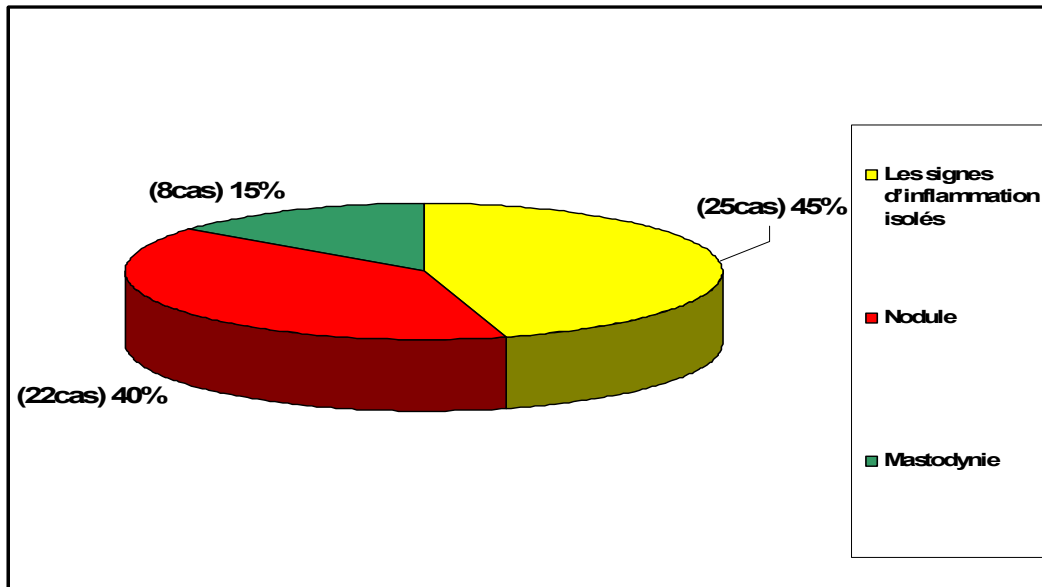


Figure 14: Répartition des cas selon le motif de consultation

1.2. Délai de consultation

C'est le temps écoulé entre le premier signe de la maladie et la date de la première consultation.

Dans notre étude il a été en moyenne de 15 mois avec des extrêmes de 45 jours à 36 mois. 11 patientes ont eu un délai de consultation inférieur ou égal à 6 mois, soit 20% des cas et 42 patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 6 mois, soit 76.36%.

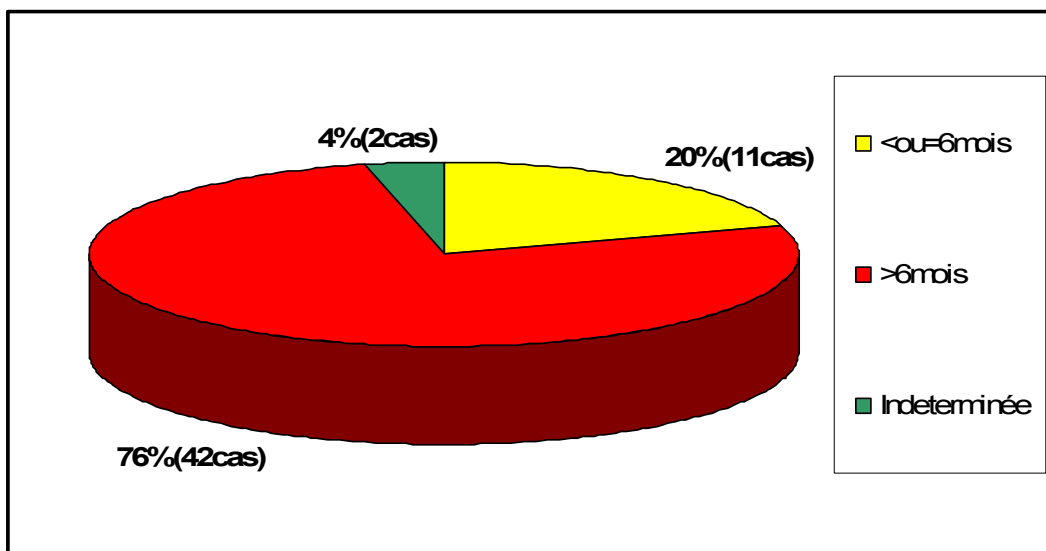


Figure 15: Répartition des cas selon le délai de consultation

2. Données de l'examen clinique

2.1. Signes physiques

54.54% des cas ont présenté un nodule palpable à l'examen clinique.

Tableau I : Répartition des cas selon les signes physiques.

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage
Signes inflammatoires (Chaleur, rougeur, augmentation de volume de sein)	55	100%
Nodule	30	54.54%
Aspect en peau d'orange	21	38.18%
Ulcération	10	18.18%

72.72% des patientes sont classées PEV3, alors que 27.27% des patientes sont classées PEV2.

Tableau II: Répartition des cas selon le stade PEV.

PEV	Nombre de cas	Pourcentage
PEV1	0	0%
PEV2	15	27,27%
PEV3	40	72,72%
Total	55	100%

2.2. Siège du nodule

Nous avons noté une prédominance de l'atteinte du sein gauche et du quadrant supéro-externe qui ont représenté respectivement 52.72% et 20% des cas

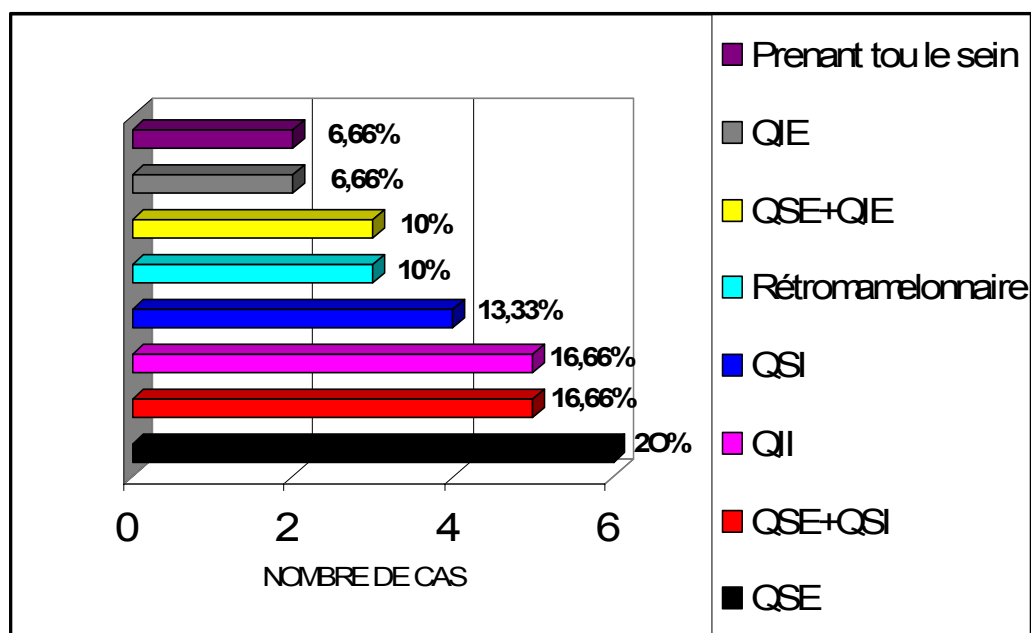


Figure 16: Répartition des cas selon le siège du nodule

2.3. Taille du nodule

La taille retenue est le plus grand diamètre du nodule à l'examen clinique initial.

La taille moyenne a été de 8cm, avec des extrêmes allant de 3 à 15cm.

38.18 % des cas avaient un nodule de plus de 5cm de diamètre.

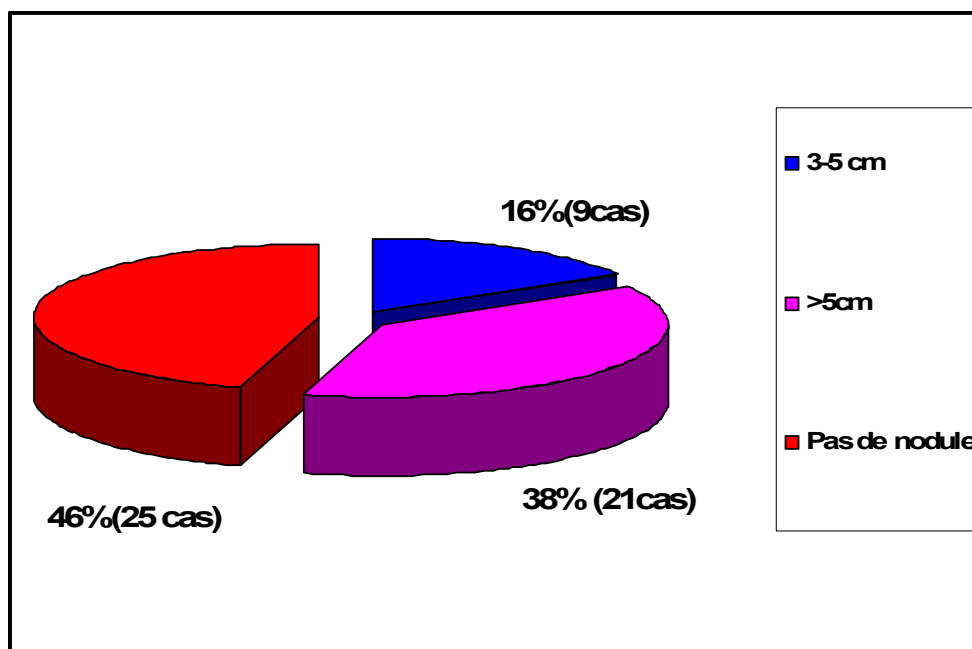


Figure 17: Répartition des cas selon la taille du nodule

2.4. Mobilité de la tumeur

La majorité des tumeurs palpables ont été fixées, soit 89.99% des cas.

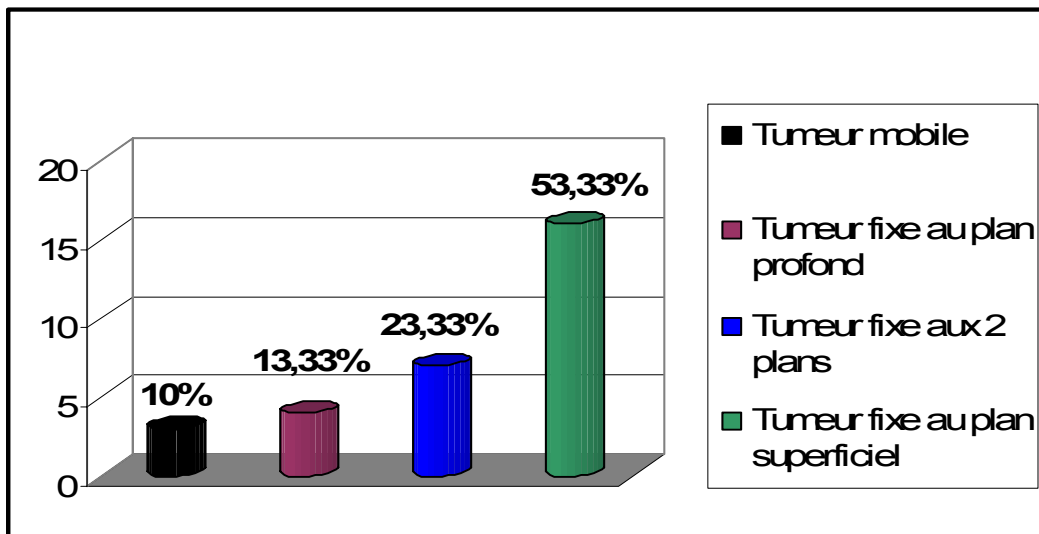


Figure 18: Répartition des cas selon la mobilité de la tumeur à l'examen clinique

2.5. Examen des aires ganglionnaires

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires a objectivé des ganglions axillaires homolatéraux mobiles dans 30,90% des cas et fixés dans 41,81% des cas.

4 patientes ont présenté des adénopathies sus-claviculaires.

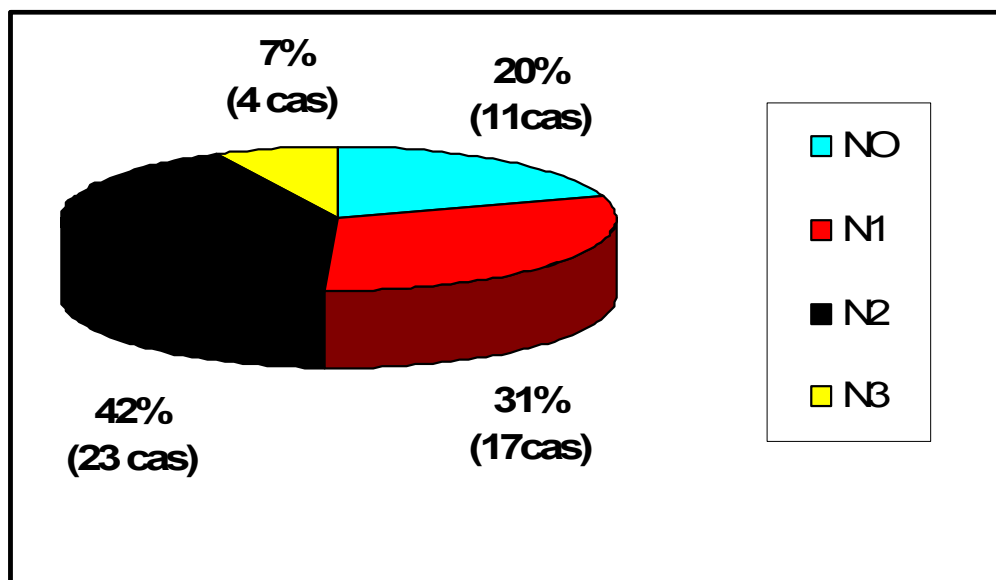


Figure 19 : La répartition de l'atteinte ganglionnaire selon le stade N de la classification TNM (2002-2003)

IV. DONNEES DES EXAMENS PARACLINIQUES

1. La mammographie

La mammographie a été réalisée chez 50 patientes soit 90.90%, 5 patientes n'ont pas bénéficié de mammographie du côté atteint vu l'état local.

Une opacité stellaire a été retrouvée chez 15 patientes soit 27.27% de l'ensemble des malades, un épaissement cutané chez 10 patientes soit 18.18% et une hyperdensité diffuse chez 6 patientes soit 10.90% des cas.

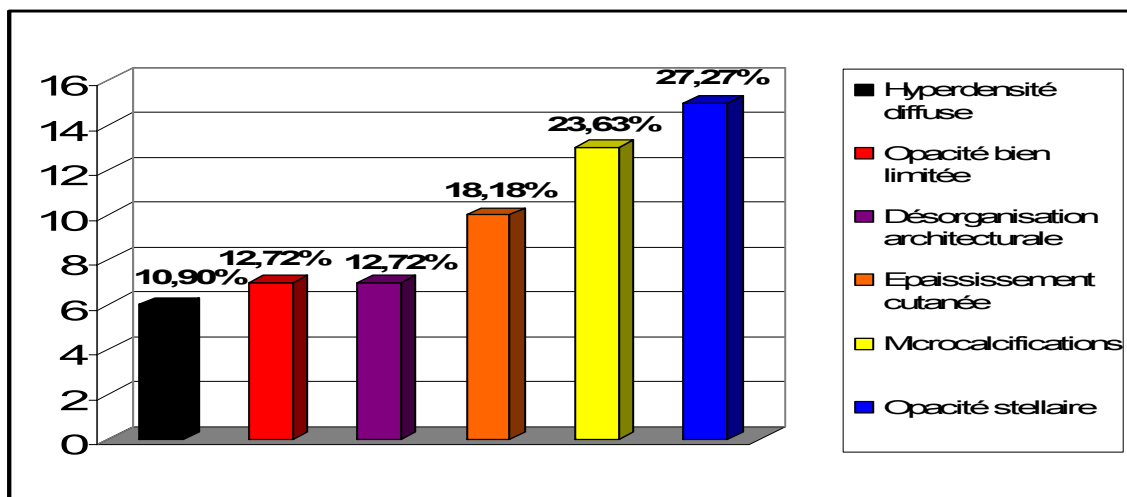


Figure 20: Répartition des cas selon les résultats de la mammographie

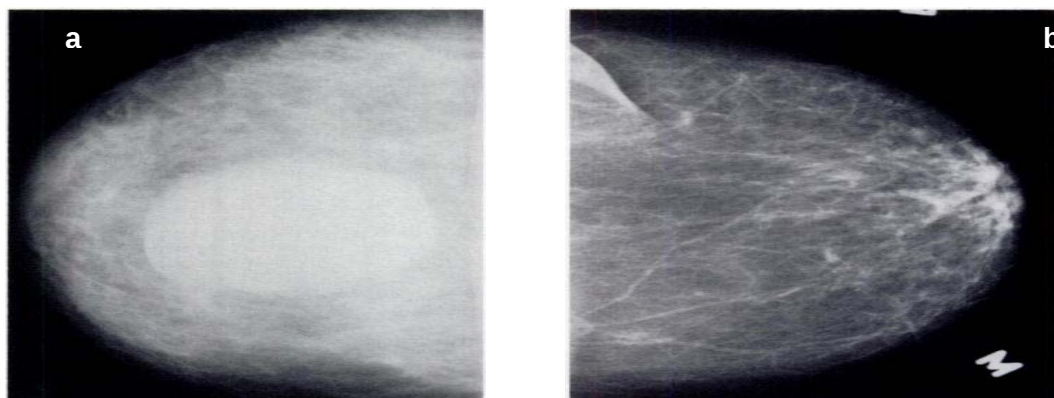


Figure 21 : Mammographie d'une femme âgée de 57 ans avec un cancer inflammatoire cliniquement évident du sein gauche. (a) Opacité diffuse du sein gauche avec épaissement cutané et une opacité centrale bien limitée suggérant la présence d'une masse tumorale centrale. (b) Sein droit normal.

2. L'échographie mammaire

Le complément échographique a été réalisé chez toutes nos patientes et a confirmé les données de la mammographie.

V. DIAGNOSTIC POSITIF

La cytoponction tumorale, réalisée chez 2 patientes soit 3.63%, était négative.

Le diagnostic positif a été fait sur :

- Des biopsies au trucut dans 25 cas soit 45.45%.
- Des biopsies cutanées dans 23 cas soit 41.81%.
- Des biopsies chirurgicales chez 7 patientes, soit 12.72% des cas.

Tableau III: Diagnostic positif

Moyens	Nombre de cas	Pourcentage
La microbiopsie	25	45.45%
La biopsie cutanée	23	41.81%
La biopsie chirurgicale	7	12.72%
Total	55	100%

VI. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. Type histologique

L'étude histologique a montré une prédominance du carcinome canalaire infiltrant retrouvé dans 83.63% des cas (46 patientes).

Le carcinome lobulaire infiltrant a représenté 11%(6 cas), et le carcinome médullaire 5% (3 cas).

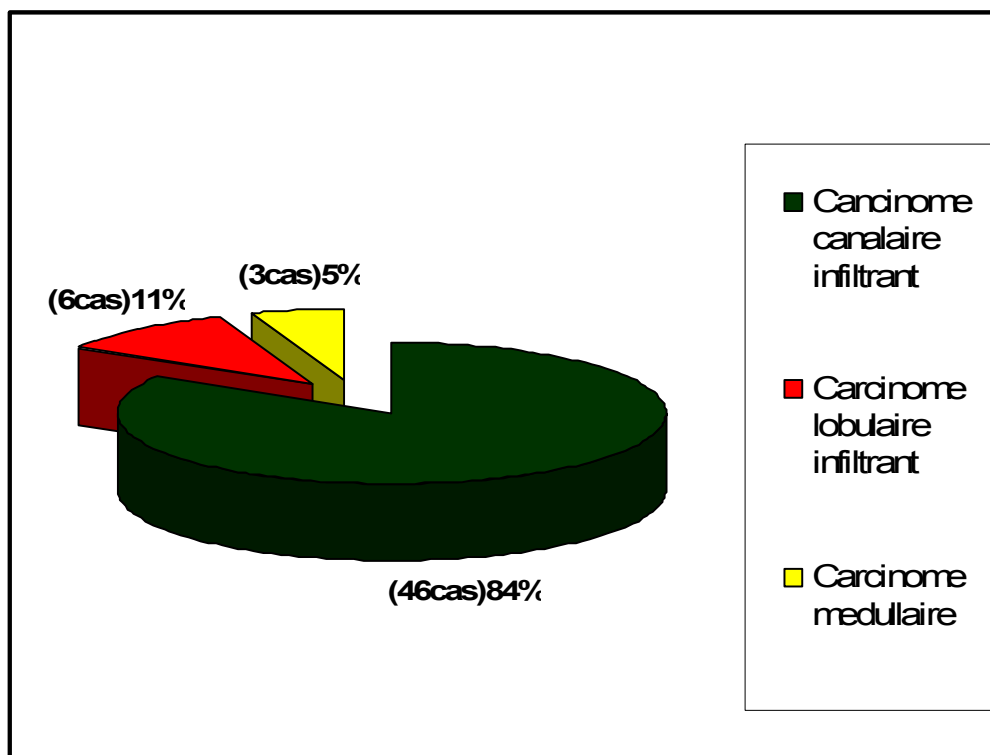


Figure 22: Répartition des cas selon le type histologique

2. Grade histopronostique SBR

L'étude anatomopathologique a rapporté le grade histopronostique (SBR) chez 52 patientes soit 94.54% (carcinome canalaire et lobulaire), les grades II et III ont représenté respectivement 48.07% et 51.92%.

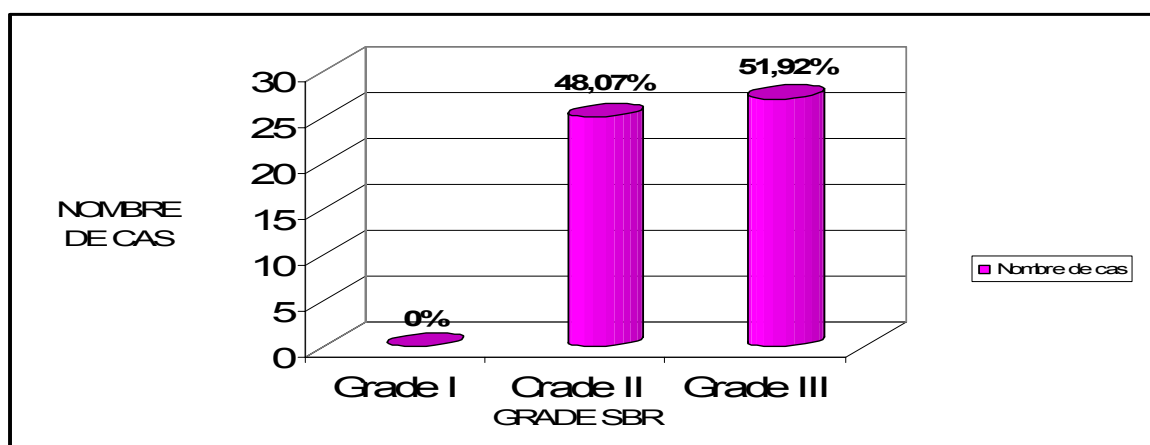


Figure 23: Répartition des cas selon le grade SBR

3. Récepteurs hormonaux (RH)

L'étude des RH a été demandée chez toutes les patientes, mais elle n'a été effectuée que chez 50 patientes par faute de moyens. Dans 58.18% des cas les RH étaient négatifs.

Les résultats ont été comme suit :

Tableau IV : Répartition des cas selon l'expression des récepteurs hormonaux

Récepteurs hormonaux	Nombre de cas	Pourcentage
Positif	18	32.72%
Négatif	32	58.18%
Non fait	5	9.09%
Total	55	100%

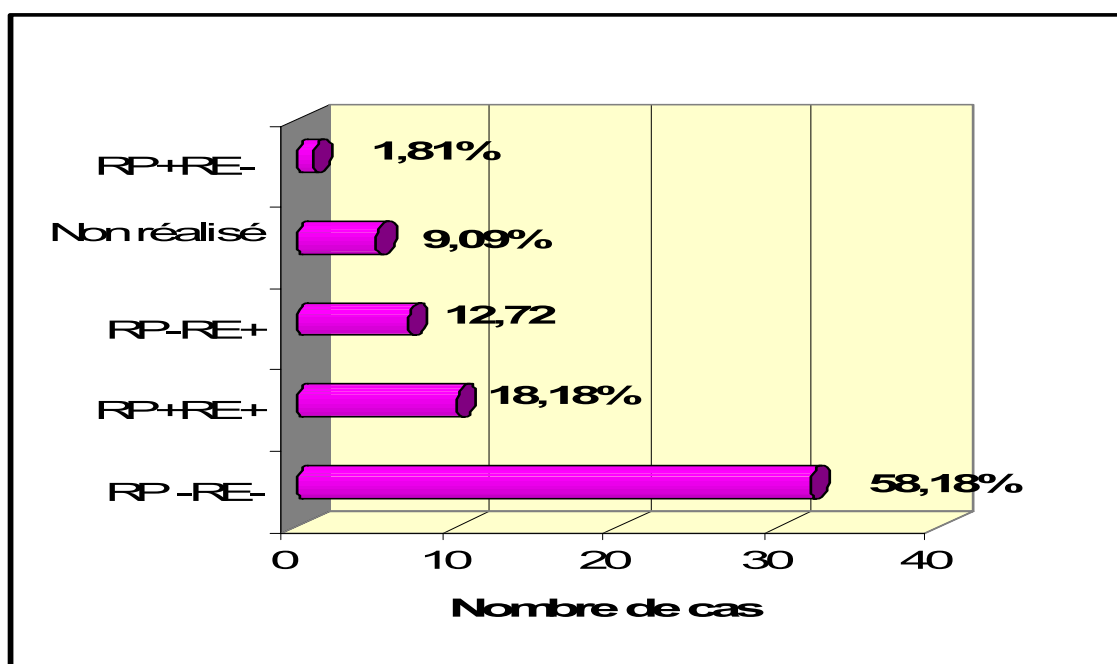


Figure 24: Répartition de cas selon l'expression des récepteurs hormonaux

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

L'étude de l'oncogène HER2/neu a été effectuée seulement chez 15 patientes, soit 27.27% des cas. Parmi les patientes chez lesquelles l'étude de l'Her2/neu a été réalisée, le pourcentage de positivité a été de 53.33% (8patientes).

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

Etude de l'oncogène HER2/neu	Nombre de cas	Pourcentage
Négatif	7	12.72%
Positif	8	14.54%
Non fait	40	72.72%
Total	55	100%

VII. BILAN D'EXTENSION

1. Imagerie

Le couple radiographie thoracique/échographie abdominopelvienne a été réalisé chez toutes nos patientes, alors que la scintigraphie osseuse n' a été faite que chez 11 patientes (20%), et la TDM cérébrale a été demandée devant un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) chez 5cas (9.09%).

Le bilan d'extension avait révélé 22 cas de métastases synchrones, soit 40% des cas. La fréquence et la répartition des localisations métastatiques sont comme indiquées dans la figure suivante:

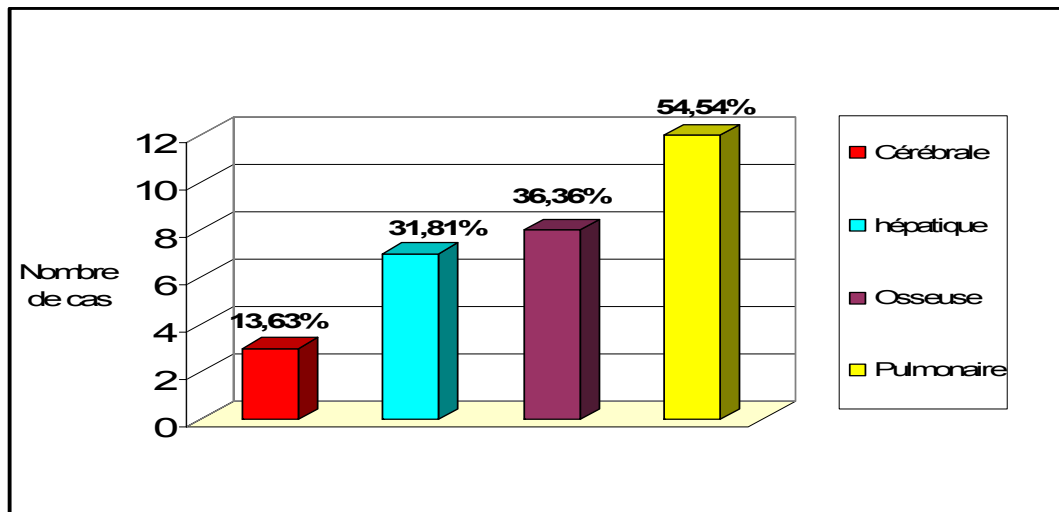


Figure 25: Répartition de cas selon le siège des métastases

2. Biologie: le dosage du carbohydre antigene15-3 (CA15-3)

Le dosage du marqueur CA15-3 n'a été réalisé que chez 9 patientes, soit 16.36% des cas.

Il était élevé chez 3 patientes (1/3) et normal chez 6 patientes (2/3).

VIII. TRAITEMENT

1. Patientes non métastatiques

1.1. La chimiothérapie néo adjuvante

a- Protocole

31 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante soit 56.36%, dont 92.32% ont eu un protocole conventionnel à base d'anthracycline.

Aucune patiente n'a eu un schéma séquentiel.

Tableau VI: Répartition des cas selon les protocoles utilisés en chimiothérapie néoadjuvante

Le protocole utilisé	Nombre de cas	Pourcentage
Protocoles à base d'anthracyclines (AC60, FAC60, FEC100)	28	90.32%
Protocoles à base de taxanes : TC(docetaxel+cyclophosphamide).	3	9.67%

b- Nombre de cures

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

c- Réponse clinique

Toutes les patientes ont bénéficié d'un examen clinique avant chaque cure de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse clinique (l'aspect de la peau, la taille et la fixité de la tumeur et les adénopathies) et la toxicité de la chimiothérapie.

Tableau VII: Evaluation clinique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

L'évaluation clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Rémission partielle (Cpr)	13	41.93%
Rémission complète (Ccr)	9	29.03%
Progression (P)	4	12.90%
Stabilisation (S)	3	9.67%
Perdue de vue	2	6.45%
Total	31	100%

1.2. La chirurgie

25 patientes parmi les 31 patientes ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante, dont 3 après chimiothérapie 2^{ème} ligne, ont bénéficié d'une mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire selon le procédé de Patey.

Alors que deux patientes ont été opérées sans chimiothérapie néoadjuvante.

- Etude de la pièce opératoire :

L'analyse de la pièce opératoire a permis de dégager les points suivants:

- La taille tumorale moyenne a été de 3cm avec des extrêmes de 1,5 à 6cm.
- 5 patientes ont présenté une rémission complète histologique
- Le nombre moyen de ganglions prélevés a été de 11, avec des extrêmes allant de 1 à 16.
- Un envahissement ganglionnaire dans 15 cas soit 55.55% des cas.
- Le ratio des ganglions envahis par rapport aux ganglions prélevés a été de 0.42.
- Les limites d'exérèse étaient saines :
 - limites > 3mm: 22 soit 81.48%
 - limites < 3mm: 5 soit 18.51%

1.3. Les traitements adjuvants

a- Chimiothérapie

Les 27 patientes opérées ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été décidées en fonction de la réponse tumorale, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes.

b- Radiothérapie

Les 27 patientes opérées ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante à la dose de 45 à 50 gray sur l'ensemble des volumes (paroi, les aires ganglionnaires sus claviculaire et de la chaîne mammaire interne +/- axillaire homolatéral). Boost sur la paroi a été réalisé si marges économiques < 3mm.

c- Hormonothérapie

Les 18 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, soit 32.72% des patientes, ont été mises sous hormonothérapie. Les patientes en activité génitale ont été mises

sous antioestrogènes type tamoxifène et les patientes ménopausées sous anti-aromatases ou tamoxifène seul (selon le niveau socio-économique des patientes).

d- Thérapie ciblée

L'étude de l'oncogène HER2 a été positive chez 8 patientes mais le Trastuzumab n'a été administré que chez 2 patientes par faute de moyens.

2. Patientes métastatiques

La chimiothérapie palliative a été indiquée chez les 22 cas métastatiques mais 17 seulement en ont bénéficié, les 5 cas restants ont été perdus de vue.

Les protocoles utilisés chez toutes nos patientes ont été à base d'anthracyclines, ils ont été répartis comme suit :

- AC 60 chez 7 cas, soit 41,17% de l'ensemble des malades ayant bénéficiées de chimiothérapie palliative.
- FAC60 chez 5 cas, soit 29,41%
- FEC100 chez 5 cas, soit 29,41%.
- Le nombre de lignes de chimiothérapie a été compris entre 1 et 3.

IX. L'EVOLUTION

Les 55 patientes ont été suivies avec un recul moyen de 3 ans.

- 9 patientes sont en rémission clinique complète (16.36%)
- 5 patientes ont eu une progression loco-régionale (9.09%) (3 sous hormonothérapie palliative et 2 sous traitement symptomatique)
- 8 patientes ont eu une évolution métastatique (14.54%)
- 2 patientes ont eu une bilatéralisation (3.63%)
- 16 patientes ont été perdues de vues (29.09%)

- 15 patientes sont décédées (27.27%)

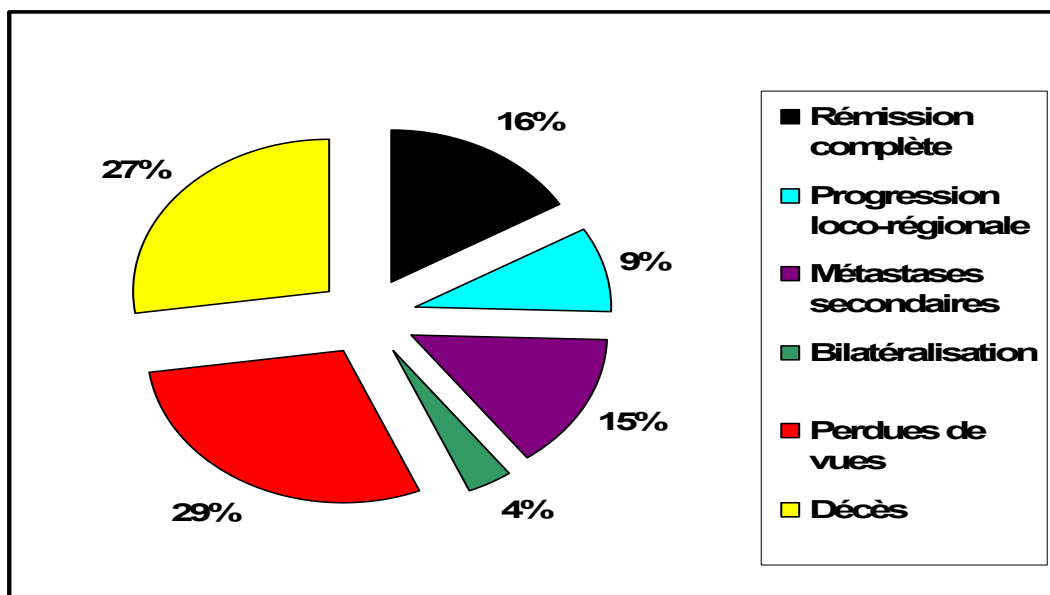


Figure 26: Répartition des cas selon l'évolution



DISCUSSION



Le CIS est une entité particulière caractérisée par son épidémiologie, ses critères diagnostiques, son caractère évolutif et surtout son pronostic.

C'est une maladie rare mais très agressive, marquée par une évolution rapide, un potentiel métastatique élevé et un pronostic sombre.

I. EPIDEMIOLOGIE

1. Descriptive

1.1 Place du CIS par rapport aux autres types de cancer du sein

La fréquence du CIS dans notre série est de 6.60%, ce qui est supérieur aux résultats de RIAHI au centre d'Oncologie Ibn Rochd (COIR) de Casablanca [21], dont la fréquence est de 2.5% et comparable avec celle observée dans d'autre pays du MAGHREB notamment, la Tunisie où la fréquence est de 6.2% [22] et légèrement supérieure aux Etats-Unis dont la fréquence varie de 1 à 5% [23].

L'étude faite par OUBAHA au service d'anatomopathologie au CHU Mohammed VI de Marrakech [24] a trouvé que la fréquence du CIS est de 6.17% ce qui est concordant avec notre étude.

Tableau VIII: La fréquence du CIS en fonction des données de la littérature

Auteurs	Années	Nombre de cas	Pourcentage
ANDERSON [25]	1992-1999	174	1.3%
PANADE [26]	1980-2000	484	1.5%
TAOUIL [27]	1980-1996	111	24%
RIahi [21]	2000-2006	89	2.5%
OUBAHA [24]	2000-2008	69	6.17%
Notre série	2003-2008	55	6.60%

1.2 Age

Le cancer du sein peut survenir à tout âge, mais rarement avant 30 ans, exceptionnellement avant 20 ans. [28].

Cependant l'âge de survenue du CIS est plus jeune que les autres cancers mammaires avec un âge moyen de 55 ans versus 66 ans pour le cancer non inflammatoire du sein (CNIS) [12,23,29,30].

Dans notre série, l'âge moyen de nos patientes a été de 48 ans et 40% des patientes avaient un âge entre 50 et 60 ans ce qui concorde avec les autres séries dont l'âge moyen est proche de la cinquantaine [21,23,31].

Le taux du CIS chez la femme jeune de moins de 40 ans a été de 27.26% dans notre série ce qui reste élevé par rapport à la littérature et généralement associé à un profil évolutif rapide et agressif.

Aucune patiente n'a bénéficié d'une étude génétique avec recherche de BRCA1 et BRCA2.

Tableau IX: L'âge moyen en fonction des données de la littérature

Auteurs	Extrême âge (an)	Age moyen (ans)
CHEVALIER [32]	25-75	42
POUILLART [31]	25-70	49
MOURALI [33]	25-66	45
TAQUIL [27]	19-69	41.8
RIAH [21]	27-81	48
OUBAHA [24]	28-80	46 et 8 mois
Notre série	27-64	48

1.3 Sexe

Le CIS atteint presque exclusivement la femme, dans notre série tous les patients ont été de sexe féminin.

2. Analytique

Les facteurs de risque du CIS ne diffèrent pas beaucoup de ceux du cancer du sein et la rareté de cette forme ne permet pas de dresser une épidémiologie spécifique.

2.1. Parité

Monique G [34], dans une étude multicentrique faite en France, a trouvé que les nullipares ont représenté 14% pour le CIS et 13% pour le CNIS. Les grandes multipares (plus de 4) ont représenté 27% pour le CIS et 14% pour le CNIS. De même MOURALI [33], dans une série de 62 cas de CIS, a retrouvé une prédominance des grandes multipares (64.2% versus 35% des nullipares).

La série de OUBAHA [24] a été également caractérisée par la prédominance de multipares (49%), les nullipares n'ont représenté que 13%, ce qui est concordant avec notre série dont les multipares représentent 69.09% et les nullipares ne représentent que 12.72%.

Si la nulliparité est un facteur de risque du cancer du sein, la multiparité ne semble pas être un facteur protecteur du CIS.

Tableau X: Comparaison des taux de nullipares entre les séries

Etude	Taux de nullipares(%)
MOURALI [33]	35.8%
MONIQUE G [34]	14%
TAOUIL [27]	23.5%
OUBAHA [24]	13%
Notre série	12.72%

2.2 Statut hormonal

Le rôle carcinogène du terrain hyperœstrogénique (Ménarche précoce, ménopause tardive, THS) est bien établi dans la genèse du cancer mammaire. Les oestrogènes ont un rôle promoteur et les progestérones ont un rôle protecteur [35].

a- L'âge de la ménarche

Le fondement biologique de l'association entre l'âge de la ménarche précoce et le cancer du sein correspond à l'exposition précoce et prolongée aux œstrogènes durant la période de l'activité des ovaires.

Cependant certaines études ne retrouvent pas de liens de causalité significatifs entre la ménarche précoce et la survenue du cancer du sein [36].

Dans notre série 18 patientes soit 32.72% ont eu leurs règles avant l'âge de 12 ans.

b- La ménopause

L'hyperœstrogénie relative secondaire à une ménopause tardive (après 55ans) peut induire une prolifération anarchique des tissus épithélio-mammaires multipliant ainsi le risque du cancer du sein.

Les données de la littérature sont discordantes en ce qui concerne l'impact de la ménopause tardive dans la genèse de cancer du sein et ne sort comme facteur de risque que dans les études de grande taille.

BRINTON [37] a retrouvé une diminution du risque du cancer mammaire de 20% si ménopause après 48 ans, alors que d'autres études montrent que le risque de cancer du sein augmente de 3% par an à partir de l'âge présumé de la ménopause que la ménopause soit survenue naturellement ou induite [38].

L'âge moyen de la ménopause dans notre série est de 49 ans, ce qui est compatible avec la série d'OUBAHA [24] dont l'âge moyen de la ménopause est de 50 ans.

Dans la même série de MONIQUE G [34], les patientes ménopausées représentent 69% pour le CIS versus 63% pour le CNIS.

Dans notre série, les patientes ménopausées ont représenté 49.09% des cas.

Tableau XI : Répartition des cas en fonction de l'état hormonal
–Comparaison avec les données de la littérature–

Auteurs	Patientes en activité génitale	Patientes ménopausées
PANADE [26]	126 cas (40.9%)	182 cas (50.1%)
CHEVALIER [39]	31 cas (47%)	36 cas (53%)
MOURALI [33]	60 cas (60.7%)	44 cas (39.3%)
MONIQUE G [34]	15 cas (31%)	34 cas (69%)
TAOUIL [27]	71 cas (64%)	40 cas (36%)
OUBAHA [24]	49 cas (71%)	20 cas (29%)
Notre série	28 cas (50.9%)	27 cas (49.09%)

2.3 Contraception orale (CO) et traitement hormonal substitutif (THS)

Le rôle de la CO dans la genèse du cancer du sein est controversé. Ainsi une méta-analyse faite par Kahlenborn C [40] a conclu que l'utilisation d'une contraception orale s'accompagne d'un risque accru de cancer du sein, surtout en cas d'usage avant la première grossesse chez les femmes primi- et multipares.

Certains auteurs s'accordent que la CO ne semble pas favoriser la survenue du CIS [41], ce qui n'est pas concordant avec notre série dont 58.18% de nos patientes ont pris la pilule, mais malheureusement le type et la durée de la CO n'ont pas été précisés sur les dossiers d'exploitation.

Le THS est utilisé pour soulager les effets secondaires de la ménopause et pour prévenir et traiter l'ostéoporose. Ses bénéfices sont démontrés, mais il est par ailleurs susceptible d'augmenter le risque du cancer du sein. La méta-analyse d'Oxford a conclu que l'effet de la prise d'œstrogènes seuls sur le risque de cancer du sein était analogue à celui d'une ménopause retardée [38]. Si, dans les enquêtes d'observation, le risque n'est généralement pas significatif pour une utilisation de courte durée (moins de 5 ans) des œstrogènes seuls, il semble apparaître plus rapidement et être plus important avec les associations œstrogène-progestatif (qui constituent actuellement le traitement standard chez les femmes non hystérectomisées). Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association oestroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul [42].

Dans notre série, aucune patiente n'a reçu un THS.

2.4 Age à la première grossesse

Les femmes qui ont eu une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans ont un risque relatif de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [43]. L'effet protecteur de la grossesse à un âge précoce est lié à une résistance des cellules bien différenciées durant la grossesse aux différents carcinogènes hormonaux.

Si la grossesse à un âge jeune est un facteur protecteur du cancer du sein, le lien entre le CIS et la grossesse reste controversé mais la majorité des auteurs et la pratique clinique montrent que l'agressivité du cancer durant la grossesse serait due à son profil évolutif agressif et surtout au retard diagnostic et thérapeutique.

LACOUR [44] dans sa série de 45 cas de CIS, a retrouvé une association du CIS à une grossesse dans 11 cas soit une fréquence de 25%, contre 0.5% dans la série de BARBER [45].

Dans notre série l'âge à la première grossesse est dans 56% des cas à moins de 30 ans et dans 12.72% des cas à plus de 30 ans, ce qui est compatible avec la série d'OUBAHA [24] dont 49% des cas ont eu leur première grossesse à moins de 30 ans et 13% à plus de 30 ans.

2.5 Allaitement

L'allaitement est un facteur protecteur contre le cancer du sein [46,45], cependant des associations entre l'allaitement et le CIS sont fréquentes. Les modifications tissulaires de la glande mammaire engendrées par l'allaitement, notamment la dilatation des artères et des vaisseaux lymphatiques expliquent que l'allaitement prolongé est un facteur de risque du CIS [34].

Dans notre série la notion de l'allaitement a été rapportée dans 80% des cas mais malheureusement sans préciser ni la durée ni la bilatéralité. L'étude de OUBAHA [24] a trouvé que 60.9% des femmes ont allaité au sein.

2.6 Antécédents

a- Les antécédents personnels de maladies bénignes du sein

Les lésions prolifératives mammaires sans atypies multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypies augmentent ce risque d'au moins quatre fois [47].

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie n'a été rapporté que chez 1.81%. Mais OUBAHA [24] a trouvé cette notion chez 4.3%.

b- Les antécédents familiaux

Le cancer familial représente 5 à 10% [48]. Parmi les mutations génétiques susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein deux gènes, *BRCA1* et *BRCA2*, semblent les plus impliqués. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire, et dans 60% des formes familiales du cancer du sein seul [49].

Le caractère génétique d'un cancer familial doit être évoqué si [50]:

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

L'antécédent familial de cancer du sein chez les parents de 1^{er} et 2^{ème} degré a été retrouvé dans 26% des cas dans le CNIS et dans 18% des cas dans le CIS dans l'étude faite par MONIQUE G [34].

Dans la série de OUBAHA [24], 4.3% d'antécédents personnels de cancer du sein ont été retrouvés.

Dans notre série une seule patiente avait les critères d'un cancer du sein familial soit 1.81%, ce taux faible peut être lié à un biais de recrutement ou à la non signalisation sur les dossiers.

II. LA CLINIQUE

1. Circonstances de découverte

1.1 Signes révélateurs

L'augmentation du volume du sein et l'érythème diffus représentent les signes révélateurs les plus fréquents du CIS [51]. L'intensité et l'étendue de ces signes retrouvées dans 50 à 60% des cas sont variables du sein rouge vif au rouge violacé ou même brunâtre. [12,16,52,53]. L'augmentation du volume du sein est due à l'œdème provoqué par l'obstruction des canaux lymphatiques par des cellules cancéreuses, ce qui engendre une hypertrophie des follicules pileux donnant l'aspect de peau d'orange.

Ces signes non spécifiques du CIS sont à l'origine du retard diagnostique et thérapeutique et souvent traités par des cures prolongées d'antibiotiques ou même des drainages du sein pour suspicion de mastite infectieuse ou abcès.

Aussi ces modifications de la peau peuvent être difficiles à apprécier chez les sujets de race noire d'autant plus que les signes systémiques de l'infection (fièvre et l'hyperleucocytose) sont généralement absents.

L'agressivité et l'évolution rapide de cette entité clinique avec un érythème qui touche plus d'un tiers de la peau recouvrant la glande mammaire et l'apparition de l'inflammation sur une lésion préexistante permettent de différencier entre deux entités : le cancer inflammatoire du sein primaire et secondaire.

Dans notre série, les signes inflammatoires isolés étaient révélateurs dans 45.45% des cas alors que l'association à l'autopalpation d'un nodule mammaire représentait 40%, ceci peut

Cancer inflammatoire du sein

être expliqué par le retard diagnostique d'autant plus que généralement il n'y a pas de nodule dans le CIS. Cette constatation a été aussi retrouvée dans d'autres séries marocaines (65% pour RIAHI et 55% pour OUBAHA) [21,24].



Figure 27: Augmentation du volume du sein droit avec érythème diffus [54]



Figure 28 : Aspect de peau d'orange avec rétraction mamelonnaire [54]

Dans 30% à 50% des cas, la présence des douleurs mammaires (mastodynies) est signalée par les patientes avant l'installation des signes inflammatoires. [12,19,52], mais dans notre série seulement 14.54% des patientes l'ont rapporté contre 43% dans la série de OUBAHA [24], ceci est expliqué par le caractère subjectif et surtout par la perception individuelle de chaque patiente.

1.2 Délai de consultation

L'importance du délai de consultation dans notre série (délai moyen de 15mois) explique le retard diagnostique et la fréquence des formes localement avancées ou métastatiques. Ceci peut être expliqué par le manque d'information de nos patientes, l'utilisation des traitements traditionnels, le problème d'accessibilité aux centres de soins et à la pudeur, surtout en milieu rural.

Ce long délai de consultation a été retrouvé dans toutes les séries marocaines [24,27]. Dans notre série, on note 11 cas de CIS primaire avec une durée d'évolution inférieure à 6 mois et 42 cas de CIS secondaire.

2. L'examen clinique

2.1 Les signes physiques

L'examen physique devrait se concentrer sur la présence de chaleur, d'oedème, d'induration, d'érythème et de peau d'orange. La présence de l'érythème dans plus du tiers du sein permet de faire la part entre CIS primaire et le développement des signes inflammatoires sur cancer du sein négligé, qui habituellement se propage au fil du temps. L'ulcération ne se produit pas généralement au cours de CIS, et sa présence est plus en faveur d'un cancer du sein négligé.

Au cours du CIS, la masse tumorale est rarement retrouvée [51], et son absence est en faveur de cette forme.

Dans notre série les signes inflammatoires étaient retrouvés chez toutes les patientes et 54.54% des patientes ont eu un nodule palpable à l'examen clinique.

L'examen physique nous permet d'établir la classification PEV qui est une classification de l'IGR basée sur la notion de poussée évolutive définissant 3 groupes :

- PEV 1 : dédoublement du volume tumoral en moins de 6 mois.
- PEV2 : inflammation d'au moins le tiers du sein (oedème cutané péri tumoral, érythème, chaleur locale, empatement d'adénopathie axillaire...).
- PEV 3: inflammation diffuse à l'ensemble de la glande réalisant l'aspect de « mastite carcinomateuse ».

Les tumeurs PEV2 et PEV3 sont considérées comme tumeurs inflammatoires et traitées comme telles.

Tableau XII: Classification selon PEV dans notre série et dans la littérature

	PEV2	PEV3
CULINE S [55]	69%	31%
ESPIE M [56]	73%	27%
TAOUIL [27]	74%	26%
OUBAHA [24]	30%	58%
Notre série	27.27%	72.72%

Nous constatons que dans les séries étrangères, il y a une prédominance de PEV2 alors que dans notre série et dans celle de OUBAHA [24] il y a une prédominance de PEV3. Ceci est expliqué par le retard diagnostique dû à l'absence d'un programme de dépistage systématique et aux difficultés à l'accès aux soins.

2.2. Le siège du nodule

Dans le cancer du sein, le siège de la tumeur prédomine au niveau du sein gauche et au niveau du quadrant supéro-externe [57]. Dans notre série nous avons retrouvé le même constat avec prédominance du sein gauche (52.72%) et du quadrant supéro-externe (21.74%). Ceci a été également retrouvé dans les autres séries marocaines [21, 24, 27]

2.3. La taille du nodule

La taille tumorale est un élément pronostique très important, elle est corrélée à l'envahissement locorégional, à l'atteinte ganglionnaire et à la présence de métastase à distance [58].

Les études faites dans les pays développés sur le cancer du sein sont caractérisées par la fréquence des petites tumeurs (2 à 5 cm) [55,59,60], par contre dans les pays en voie de développement la taille tumorale à l'examen clinique initial est plus importante (5 à 10 cm) [22,58] , ceci peut être expliqué par l'absence de dépistage et par le retard diagnostique.

La taille tumorale moyenne de 8cm dans notre série concorde avec les autres séries marocaines. (RIAHI (8cm), TAOUIL (8.9 cm) et OUBAHA (9.6 cm)) [21,24, 27].

2.4. La mobilité de la tumeur

L'étude de la mobilité de la tumeur est une étape fondamentale de l'examen clinique, elle permet de définir l'opérabilité et la résécabilité de la tumeur bien que dans le CIS la chirurgie ne peut être réalisée qu'après la chimiothérapie néoadjuvante.

Le nodule peut être :

- Superficiel et fixé à la peau : Apprécié par l'existence d'une rétraction cutanée en regard et l'impossibilité du pincement de la peau
- Profond et fixé à la paroi : Apprécié par la manœuvre de Tillaux ou abduction contrariée.

L'étude de la mobilité du nodule fait partie de la classification TNM (T4a le nodule est fixé à la paroi thoracique, T4b fixé à la peau, T4c fixé à la paroi thoracique et à la peau).

Dans notre série, la fixité a été retrouvée chez 90% des patientes ayant un nodule et dans la série tunisienne de MAALEJ [22] 17% des nodules ont été fixés alors que dans les séries marocaines 32.58% des nodules ont été fixés dans la série de RIAHI [21], 62.5% dans la série de TAOUIL [27] et 94.2% dans la série de OUBAHA [24].

Chez ces patientes ayant des tumeurs fixées se pose un problème de définition de CIS primaire ou secondaire.

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

Etude	fixé à la peau et/ou la paroi thoracique
MAALEJ (Tunisie) [22]	17.2%
TAOUIL [27]	62.5%
RIAHY [21]	32.58%
OUBAHA [24]	94.2%
Notre série	90%

2.5 L'atteinte ganglionnaire

Le cancer du sein est un cancer lymphophile d'où l'intérêt d'un examen systématique du creux axillaire et sus-claviculaire.

L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique majeur dans le CIS, la présence d'ADP à l'examen clinique est retrouvée dans 93% à 100% dans la littérature [33,44,61].

Dans notre série 79.98% ont présenté des adénopathies à l'examen clinique dont 41.81% ont été classées N2 et 7.27% ont été classées N3 selon la classification TNM 2002-2003. Cette prédominance de N2 a été trouvée par LACOUR en France [44], et OUBAHA au Maroc [24].

Tableau XIV: Comparaison du statut ganglionnaire de notre série avec les différentes séries internationales

	MOURALI [33]	LACOUR [44]	CHAUVERGNE [61]	Notre série
N0	6.1%	–	7%	20%
N1	46.2%	16.7%	60%	30.90%
N2	41%	54.1%	22%	41.81%
N3	6.1%	29.2%	11%	7.27%

Tableau XV : Comparaison du statut ganglionnaire de notre série avec les autres séries marocaines

	N0	N1	N2	N3
TAOUIL [27]	5.4%	60.4%	32.4%	1.8%
RIABI [21]	19%	48%	33%	0%
OUBAHA [24]	17.4%	17.4%	21.7%	9.7%
Notre série	20%	30.90%	41.81%	7.27%

III. LES EXAMENS PARACLINIQUES

Le rôle de l'imagerie dans le cancer du sein est capital, il permet d'orienter l'examen clinique. Dans le CIS l'imagerie permet le diagnostic de la lésion primitive, elle facilite la biopsie en l'absence de masse palpable pour étudier les facteurs pronostiques et surtout évaluer la réponse à un traitement néoadjuvant [62].

1. Mammographie

La mammographie est l'examen standard du cancer du sein [62] C'est un examen non invasif, indolore et facile à réaliser avec une bonne sensibilité de l'ordre de 80% et une spécificité de 90% [62]. Mais dans le CIS elle est moins sensible, elle ne permet la détection de la lésion primitive que dans 43% [62]. L'avènement de la mammographie numérique a augmenté la sensibilité de cet examen en étudiant la densité mammaire et l'atteinte cutanée.

La mammographie permet d'étudier les différentes structures de la glande mammaire et surtout montrer les signes directs et indirects pouvant orienter vers une origine cancéreuse en se basant sur la classification ACR (American college of Radiology) (annexe2).

. Les signes directs en rapport avec les signes tumoraux [19, 56]

- Opacité de contours irréguliers, avec des spicules (opacité stellaire)
- Microcalcifications
- Désorganisation architecturale qui est en rapport avec l'œdème et la destruction des canaux lymphatiques et des capillaires.

- Les signes indirects : Dans le CIS et le cancer du sein localement avancé l'étude des signes indirects est d'un grand apport diagnostique, ils permettent de révéler [34] :
 - Un épaissement cutané.
 - Une rétraction de la peau.
 - La présence d'un flou qui traduit l'œdème péri tumoral réalisant « l'image d'œdème malin » [63].
 - Une majoration du réseau veineux.

Dershaw [64] a étudié l'apport de la mammographie dans le CIS et elle a permis de poser le diagnostic dans 80% des cas sur la base de l'examen radiologique contre 40% pour Kyung Won Lee [65]. L'épaississement cutané et le gonflement de la nappe aréolo-mamelonnaire ont été les signes les plus retrouvés dans cette étude.

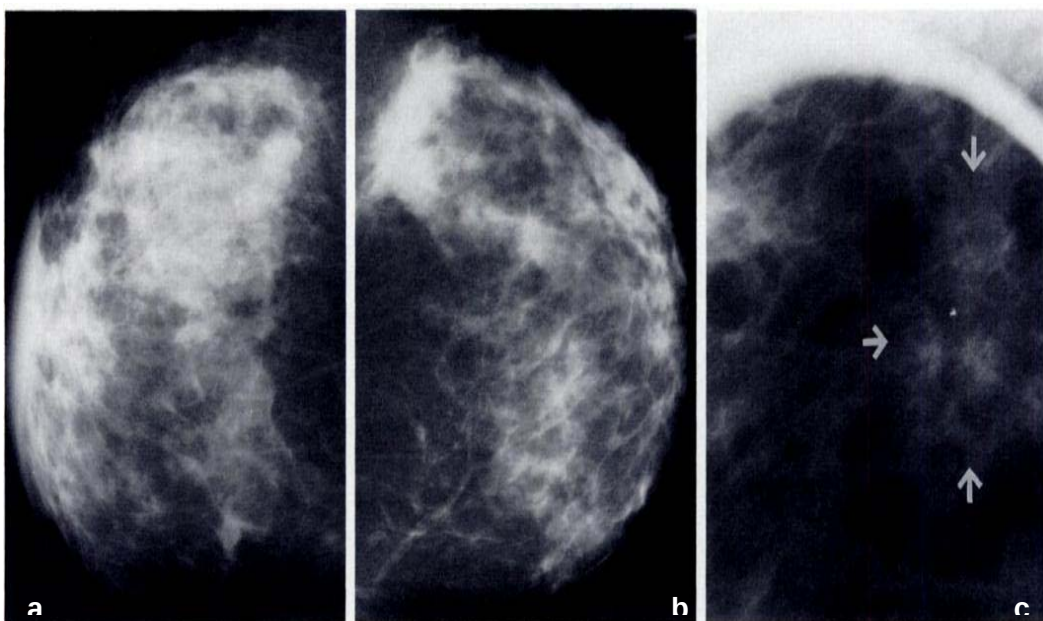


Figure 29: Images mammographiques d'une femme âgée de 51 ans avec un cancer inflammatoire cliniquement évident du sein gauche. Les clichés des deux seins ont montré : (a) opacité dans une grande partie du sein gauche, avec épaissement cutané évident, une masse médiane suggérée mais qui n'a pas été vue sur des incidences supplémentaires (b) Le sein droit est normal. (c) Image agrandie ($\times 1,7$), en médio-latéral avec projection oblique, qui montre la présence d'une opacité stellaire, avec des microcalcifications (flèches) [64].

Après la chimiothérapie néoadjuvante, la mammographie peut mettre en évidence des calcifications et une diminution de la densité mammaire dans 41% des cas témoignant des remaniements liés à la réponse à la chimiothérapie [66].

Dans notre série, les signes indirects du CIS ont été retrouvés dans 29.08% (l'épaississement cutané dans 18.18% et l'hyperdensité diffuse dans 10.90%). Par ailleurs la mammographie a mis en évidence une opacité stellaire hautement suspecte de malignité chez 27.27% des patientes, une désorganisation architecturale chez 12.72% des patientes et une opacité bien limitée chez 12.72% des patientes. Les microcalcifications ont été présentes chez 23.63% des cas.

2. Echographie mammaire

L'échographie mammaire est un examen simple, facile à réaliser, indolore, non invasif et peu coûteux qui permet d'étudier les différentes structures de la glande mammaire et surtout affiner les résultats de la mammographie. Elle permet de préciser la nature (tumorale ou liquidienne), l'échogénicité des nodules découverts à la mammographie et surtout mieux explorer les seins hyperdenses chez la femme jeune, allaitante ou la femme enceinte, et aussi de guider la biopsie en cas de tumeur non palpable. Le grand bénéfice de l'échographie est la détection et la mesure des adénopathies pour évaluer l'efficacité du traitement d'induction, elle permet de détecter jusqu'à 93% d'adénopathies axillaires et environ 50% d'adénopathies infraclaviculaire, supraclaviculaire et de la chaîne mammaire interne [66].

L'apport de l'échographie dans le CIS a été étudié par Dershaw [64], qui a montré que la dilatation des vaisseaux lymphatiques visualisée à l'échographie, sous forme d'une image hypoéchogène linéaire et réticulaire du derme et de la couche sous-cutanée, a été trouvée chez 5 patientes ayant un CIS, dont 4 ont des embols tumorales lymphatiques au niveau du derme à l'étude anatomopathologique, ce qui confirme la corrélation entre la dilatation lymphatique sur l'échographie et les embols tumorales lymphatiques. Il a conclu que la dilatation lymphatique retrouvée à l'échographie est en faveur de CIS.

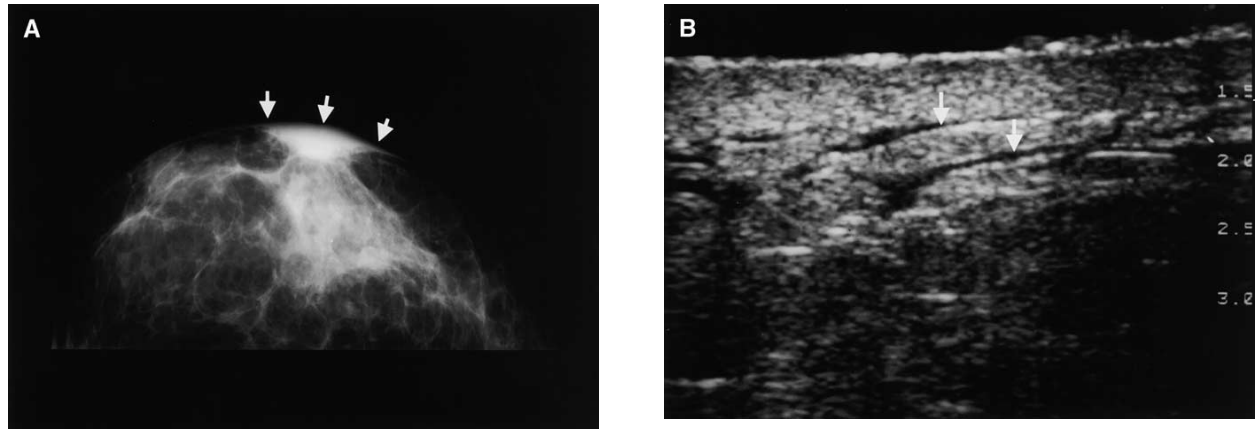


Figure 30: Femme âgée de 47 ans qui présente cliniquement un aspect de peau d'orange avec un élargissement asymétrique du sein droit. (A) La mammographie montre une augmentation de la densité du parenchyme avec des microcalcifications et épaissement de la peau en regard de la plaque aréolo-mamelonnaire (flèche). (B) L'échographie montre une image hypoéchogène linéaire et réticulaire du derme et de la couche sous-cutanée, ce qui suggère une dilatation lymphatique (flèche) [65].

Dans notre série, L'échographie a été faite chez les malades ayant bénéficiées de la mammographie et elle a confirmé les données de la mammographie.

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'examen le plus sensible en matière de détection de la lésion primitive dans le CIS [67]. Dans une étude récente l'IRM permet la détection de la lésion primitive dans 100% versus 96% pour PET scanner (Tomographie par émissions de positions), 80% pour la mammographie et 95% pour l'échographie [66]. Ainsi elle permet d'étudier la taille tumorale, de détecter des nodules infracliniques et d'évaluer la réponse thérapeutique à la chimiothérapie d'induction et surtout de différencier une récurrence d'une fibrose postradique en étudiant le comportement vasculaire. [68,69 ,70].

RENZ D a étudié l'apport de l'IRM dans le CIS et il a montré la fréquence élevée de certaines lésions évocatrices [71] :

- Un oedème diffus (90%)
- Une anomalie des ligaments de Cooper sous forme d'épaississement de la peau (83%)
- Un oedème cutané ou souscutané (81%)
- Un œdème prépectoral (73%)
- Un œdème périaréolaire (71%)
- Une prise de contraste punctiforme précoce de la peau (56%). Ce signe est en faveur de l'infiltration tumorale des vaisseaux lymphatiques
- Un oedème intramusculaire (42%)

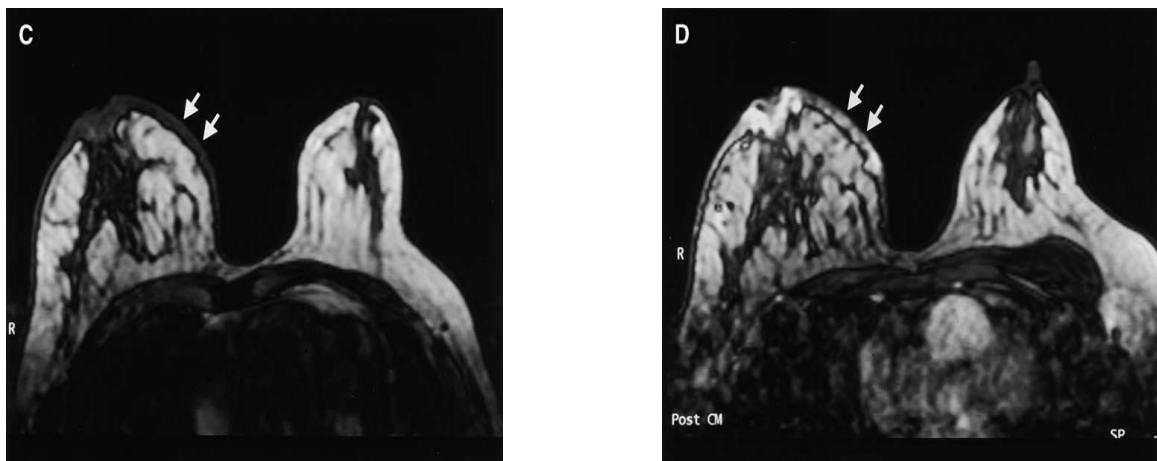


Figure 31: Femme âgée de 47 ans qui présente cliniquement un aspect de peau d'orange avec un élargissement asymétrique du sein droit. (C) Image d'IRM avant l'injection de produit contraste montre un élargissement asymétrique et épaississement de la peau du sein droit (flèche), (D) après injection de produit de contraste l'IRM montre un rehaussement hétérogène et diffus de la peau épaissie [65].

Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié d'une IRM mammaire.

4. Tomographie par émissions de positions (PET scanner)

Le PET Scanner est une technique d'imagerie médicale nucléaire qui permet d'avoir des renseignements aussi bien anatomiques que fonctionnels. En pratique, l'injection intraveineuse

d'un traceur radioactif spécifique permet d'obtenir des informations sur le fonctionnement des tissus ou de l'organe exploré. On peut ainsi visualiser des foyers de cellules consommant trop de glucose, comme les cellules cancéreuses du fait de leur importante activité et de leur multiplication rapide. Des études prospectives ont étudié l'apport de PET scanner dans le cancer primitif du sein et elles ont constaté que l'apport de cette technique dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire loco-régionale est limité [72], mais ces études ont porté sur des formes précoces dont la probabilité d'avoir une atteinte loco-régionale est faible. Ces résultats ne s'appliquent pas forcément sur les patientes porteuses de CIS qui ont souvent une atteinte loco-régionale précoce et dont l'évaluation de l'étendue de la maladie est nécessaire pour la planification thérapeutique. Une étude a été réalisée sur le CIS, a propos de 7 cas, a constaté qu'il existe une fixation intense et dispersée dans les seins augmentés de volumes, la présence d'adénopathie axillaire homolatérale a été rapportée chez 86% des patientes, l'adénopathie infra-claviculaire et supra-claviculaire chez une seule patiente, et des métastases osseuses chez une seule patiente [73]. Une étude préliminaire sur le rôle de PET scanner, a propos de 24 cas de CIS, a montré que cette technique permet d'évaluer avec précision l'extension locorégionale et à distance, l'atteinte ganglionnaire régionale a été rapportée chez 83% des cas, et les métastases à distance chez 38% des cas qui touchent essentiellement le foie, l'os et les ganglions supra-claviculaires controlatéraux [64]. Cette technique est également utile pour la détection de l'envahissement de la chaîne mammaire interne; et prévoir le risque de récurrence et de métastase à distance [74]. Le TEP scanner est la meilleure modalité pour détecter avec précision les métastases et notamment les métastases osseuses non détectées par les examens radiologiques standards et la question qui se pose actuellement ; peut il remplacer le bilan d'extension (Radiographie du thorax et échographie abdominale...) ? [66].

IV. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Cytoponction

La cytoponction est un examen simple, facile avec un risque de dissémination négligeable étant donné la taille de l'aiguille. Elle ramène souvent des cellules carcinomateuses mêlées à des cellules inflammatoires. Sa fiabilité, si elle est positive, représente une spécificité supérieure à 95% et une valeur prédictive positive de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic [75, 76, 77].

Dans la série de CHEVALLIER [39] la cytoponction a permis le diagnostic chez 25 patientes sur 66 patientes porteuses d'un CIS soit 38% des cas, contre 28.5% pour POUILLARD [31].

Dans une série ancienne de TAOUIL (1999) de 111 cas, la cytoponction a été réalisée chez 100 patientes et elle a été positive chez 66 cas; soit 66% [27].

Dans la série de RIAHI [21], la cytoponction n'a confirmé le diagnostic que chez 5 cas soit 6%, tandis que dans notre série, la cytoponction n'a été réalisée que chez 2 patientes soit 3.63%, et elle a été négative chez les 2 patientes.

2. Biopsies

L'étude histologique sur des biopsies reste indispensable pour confirmer la malignité, même avec cytoponction positive, et permet d'étudier les facteurs histopronostiques : le grade SBR, les récepteurs hormonaux, HER2

Cette biopsie peut être réalisée soit par :

- Trucut qui permet de réaliser des microbiopsies
- Biopsie chirurgicale qui permet d'avoir des fragments histologiques
- Mamotome guidée par mammographie en cas de microcalcifications sans nodule palpable

- biopsie cutanée permettant d'étudier l'envahissement lymphatique par des cellules néoplasiques qui est la définition anatomopathologique de CIS

2.1. Biopsie au trucut (Le forage biopsique)

La biopsie au trucut est pratiquée avec une aiguille de 50mm de longueur et de 5/10 mm de diamètre extérieur, tournant grâce à l'air comprimé. Actuellement la microbiopsie est la technique de prélèvement de référence en cas de suspicion de CIS à condition d'avoir des carottes suffisantes pour étudier les différents facteurs histopronostiques [28,12].

Dans la série de Taouil [27] aucune patiente n'a bénéficié de la biopsie au trucut, et dans la série de OUBAHA [24] cette méthode a permis de confirmer le diagnostic chez 36.2%, mais dans notre série la biopsie au trucut a été la plus utilisée pour confirmer le diagnostic (45.45%), de même pour RIAHI [21] (91%).

2.2. Biopsie cutanée

Il s'agit d'une biopsie de la peau en zone lésionnelle à la recherche de l'envahissement lymphatique du derme et de l'hypoderme par des emboles tumoraux, qui est pathognomonique du CIS pour certains auteurs [29]. De ce fait Ellis et Teitelbaum [29] suggèrent d'appeler cette entité de cancer du sein par la carcinomateuse lymphatique dermique au lieu de CIS, mais les embols ne sont présents que dans 75% des cas. [78, 79]

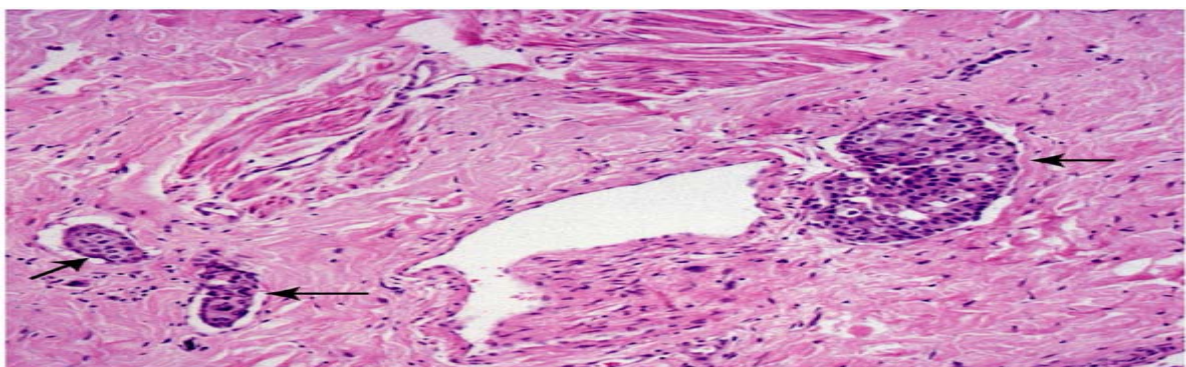


Figure 32: Cancer du sein inflammatoire : L'envahissement des vaisseaux lymphatiques du derme et de l'hypoderme par les cellules cancéreuses (flèches) [29]

Une biopsie cutanée positive n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic de CIS, mais il est admis qu'un CIS avec biopsie cutanée positive a un pronostic plus péjoratif qu'un CIS avec biopsie cutanée négative [80].

Dans la série de RIAHI [21] et dans la série de Taouil [27] aucune patiente n'a bénéficié de la biopsie cutanée.

Dans la série de OUBAHA [24] le diagnostic de malignité a été porté sur la biopsie cutanée chez 49.3% et chez 41.81% dans notre série.

2.3. Biopsie chirurgicale

La biopsie chirurgicale est déconseillée dans le CIS, sa seule indication est l'impossibilité d'avoir une preuve histologique par d'autres moyens.

Dans la série de TAOUIL [27], 21 patientes ont bénéficié de la biopsie chirurgicale soit 18.91%, et 14.5% dans la série de OUBAHA [24].

Dans notre série la confirmation de la malignité par biopsie chirurgicale a été faite chez 7 patientes soit 12.72%.

V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. Type histologique

Le CIS n'est pas un type histologique mais une entité anatomo-clinique et évolutive qui peut se développer sur n'importe quel type histologique avec des fréquences variables.

Comme le CNIS, le type histologique le plus fréquent est le Carcinome canalaire infiltrant (CCI) qui représente entre 62 et 90%, suivi du Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) dans 5 à 15 % et plus rarement les autres types histologiques [7].

Dans notre série nous avons noté une prédominance du CCI qui représente 84% suivi du CLI dans 11% et 5% du carcinome médullaire. Par ailleurs nous n'avons aucun cas de tumeur

conjonctive qui représente 1.8% dans la série de TAOUIL [27] et 1.4% dans la série de OUBAHA [24].

Tableau XVI : Classification histologique de l'OMS des tumeurs mammaires malignes [81]

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

2. Etude du grade histopronosique de Scarff–Bloom–Richardson (SBR)

Le grade SBR comprend trois grades I II III, obtenus suite à l'étude de la différenciation tumorale, les atypies cytonucléaires et le nombre de mitoses, qui seront classés en 1,2 et 3 selon l'agressivité tumorale:

- La différenciation tumorale :
 1. La tumeur ne comprend que des tubes
 2. Partiellement tubulaires
 3. La tumeur ne comprend aucun tube
- les atypies cytonucléaires :
 1. Noyaux réguliers monomorphes
 2. Atypies modérées
 3. Noyaux pléomorphes avec atypies marquées
- le nombre de mitoses : le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitoses le plus important par grand champ est retenu.

Si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

Si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

Si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

L'addition des trois critères définit le grade SBR:

- Grade I : 3, 4, 5 de bon pronostic
- Grade II : 6,7 de pronostic intermédiaire
- Grade III : 8,9 de pronostic défavorable

Le grade SBR est un facteur histopronosique majeur corrélé à l'agressivité tumorale, au potentiel métastatique et à la survie. [82, 83, 84, 85].

Il est réalisé pour tous les types histologiques de carcinome infiltrant sauf le carcinome médullaire vu l'absence de structure glandulaire.

En contraste avec les résultats publiés par l'Institut Curie qui a montré une prédominance de grade I (54.3%), plusieurs auteurs rapportent une prédominance du grade II (44%–60%) [31,86]. Le même résultat a été retrouvé par TAOUIL et RIAHI [21,27]. Mais dans notre série le grade III représente 51.92%.

Tableau XVII: Comparaison du grade SBR entre les différentes séries du Maroc

	SBR I	SBR II	SBR III
TAOUIL [27]	7.7%	51.3%	41%
RIAHY [21]	4%	60%	32%
OUBAHA [24]	0%	38%	55%
Notre série	0%	48.07%	51.92%

3. Récepteurs hormonaux

Les RH sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein. Les RH aux oestrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne du caractère fonctionnel des récepteurs aux oestrogènes [35]. 70% des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux oestrogènes positifs, leur stimulation induit une augmentation de l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGF α ...), stimulation de l'activité nucléaire et des voies de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire. Les RH aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal [35].

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des RH [35].

Tableau XVIII: Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des RH [35]

Le statut des récepteurs hormonaux	la probabilité de la réponse au traitement hormonal
RE+ RP+	70%
RE- RP-	10%
RE+ RP-	32%
RE- RP+	35%

Contrairement au CNIS, les RH sont généralement négatifs dans le CIS dans 83% des cas ou faiblement positif [87–93]. Ainsi CHEVALIER [32] a retrouvé un taux de positivité des RH de 30% et 33% pour ECHLIER [94], ce qui est concordant avec 32.72% dans notre série.

Tableau XIX: Comparaison de l'expression des RH de notre série avec celle de OUBAHA

Les récepteurs hormonaux	RP +RE+	RP+RE-	RP-RE+
OUBAHA [24]	50%	33.3%	16.7%
Notre série	55.55%	5.55%	38.88%

4. Etude de l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

Le proto-oncogène HER2/neu est issu d'une glycoprotéine transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase au niveau de son domaine cytoplasmique. Cette protéine de surface est de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques, eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire, contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaire [95]. Ce gène est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein, et sa recherche se fait par une technique d'immuno-histochimie ou par une technique d'immuno-fluorescence (FISH, CISH). La connaissance du statut HER2 est indispensable pour établir une stratégie thérapeutique (protocole de chimiothérapie, thérapie ciblée) et apprécier le pronostic [35].

Dans le CIS le taux de surexpression de l'HER2 est variable selon les séries (32% à 52%) [96,97,98,99] et reste élevé par rapport aux CNIS [91,99]. Dans certaines séries la surexpression de HER2 a été rapportée dans 100% des cas de CIS [100,101].

Dans la série de OUBAHA [24] l'Hercept test a été réalisé chez 38 cas et il a été positif chez 32 cas; soit 84.21%.

Dans notre série, L'étude du statut HER2 a été effectuée seulement chez 15 patientes, soit 27.27% des cas, il a été positif chez 8 patientes, soit 53.33%. Ce taux de positivité est compatible avec le profil évolutif et agressif de cette entité clinique et laisse supposer un profil moléculaire et génotypique spécifiques.

5. Antioncogène p53

Cet antioncogène est impliqué dans de nombreuses voies antiprolifératives, son altération par mutation du gène ou par d'autres mécanismes entraîne son inactivation biologique et une diminution de la protection contre le processus malin.

Dans le cancer du sein, les mutations de l'antioncogène P53 ont été rapportées dans 20 à 50% des cas [90,91]. Ces mutations sont plus importantes dans le CIS que dans le CNIS [101,102].

L'étude faite par RIOU [102] a propos de 24 cas de CIS afin de déterminer le rôle pronostique de P53 a constaté que le taux de mutation de sa série est de 38%, et il est associé à un pronostic péjoratif. Les patientes présentant une mutation du gène p53 encourent un risque de 8.6 fois plus élevé de décès par rapport aux patientes qui n'avaient pas cette mutation et l'étude de sous-groupe n'exprimant pas les récepteurs hormonaux ayant une mutation de p53 a montré un risque de 17.9 fois plus élevé que les femmes qui avaient uniquement la mutation de p53.

Dans une autre série de 39 cas de cancer localement avancé dont 32 cas de CIS, FAILLE [103] a retrouvé une corrélation entre la taille tumorale, la présence de métastase et les mutations de gène p53.

6. RhoC GTPase, WISP3

RhoC GTPase est une protéine de petite taille (~ 21 kDa) de signalisation de la famille des protéines G (plus spécifique, une GTPase), et un membre de la famille Ras, qui intervient dans la régulation des réactions dynamiques intracellulaires de l'actine.

WISP3 (Wnt1 inducible de signalisation des protéines voie 3), est un gène suppresseur de tumeur qui code pour insulin-like growth factor binding protein-related protein (IGFBP-rP9) et qui régule la croissance et l'invasion cellulaire.

La surexpression de RhoC GTPase et la perte de WISP3 sont des altérations clés dans le développement du cancer du sein inflammatoire, et elles ont des fonctions complémentaires. RhoC GTPase a un rôle capital dans la motilité, l'invasion et l'angiogenèse; WISP3 a un rôle pivot dans la croissance tumorale, l'invasion et l'angiogenèse.

Ces altérations moléculaires sont la cible des essais thérapeutiques pour améliorer le pronostic de CIS, par exemple des inhibiteurs de farnésyl transférase, connu pour bloquer la farnésylation de protéines prénylées (y compris la sous-famille Rho GTPases) sont actuellement testés en association avec la chimiothérapie chez les patientes ayant le CIS [104].

7. Facteurs de l'angiogenèse

L'étude de l'angiogenèse dans le CIS a montré une vascularisation très riche expliquant son potentiel invasif et métastatique. Plusieurs facteurs interviennent : l'augmentation de la libération des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et des facteurs de croissance des fibroblastes (BFGF, FGF-2) [105], et aussi la surexpression des récepteurs de ces facteurs (VEGFR-3) dans l'endothélium vasculaire et lymphatique [106,107].

La connaissance de la physiologie de cette angiogenèse a permis le développement de plusieurs molécules anti angiogéniques anti VEGF ou anti VEGFR. Récemment la découverte du bévacizumab, anticorps monoclonal ciblant VEGF, et son utilisation dans le cancer du sein marquent le début d'une nouvelle étape de thérapie moléculaire. La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé récemment, peu après l'EMA (Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments), l'utilisation de l'Avastin dans le cancer du sein métastatique n'exprimant pas HER2 ou après l'échec de trastuzumab. Des études sont en cours pour tester son efficacité dans le CIS.

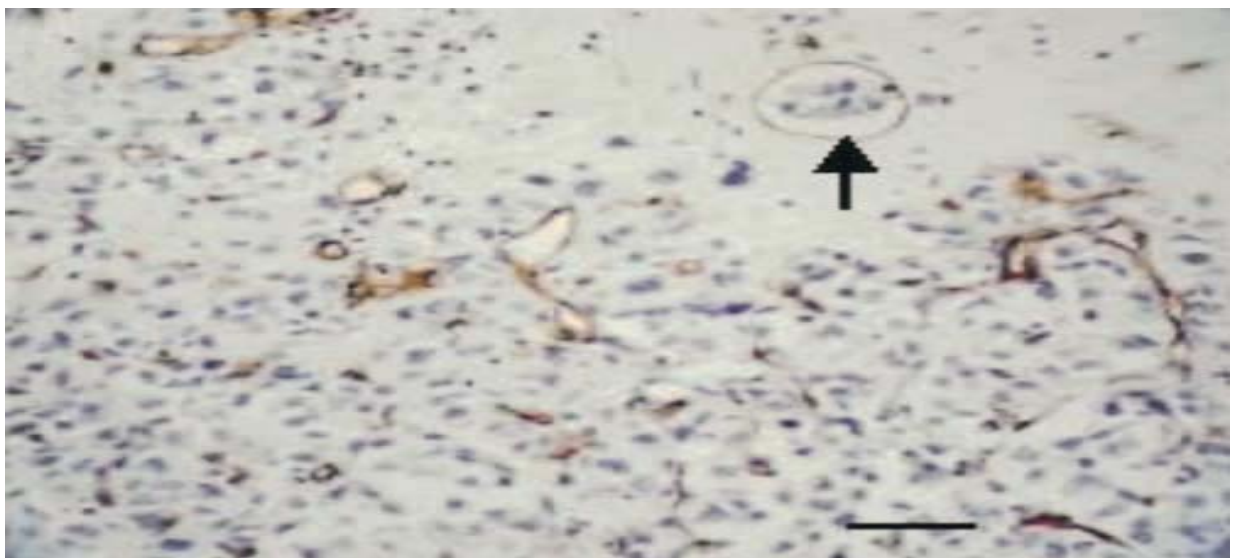


Figure 33: image montrant la richesse vasculaire de CIS. La flèche indique des vaisseaux tortueux et dilatés [108]

VI. BILAN D'EXTENSION

Vu le risque élevé d'extension locorégionale et métastatique, une fois le diagnostic de CSI est posé, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension :

- * Locorégional qui permet de stadifier la tumeur et les ganglions
- * Général à la recherche de métastase à distance.

1. Locorégionale

1.1 Clinique

L'examen clinique doit préciser :

- L'importance des signes inflammatoires
- L'existence de la tumeur, son siège, ses dimensions et sa fixité
- La présence d'ADP clinique axillaire et sus-claviculaire

1.2 Paraclinique

Il repose sur le couple mammographie-échographie mammaire à la recherche d'un éventuel deuxième foyer dans le sein homolatéral et dans le sein controlatéral.

2. A distance

2.1 Clinique

Il faut faire un examen clinique complet (ostéo-articulaire, ganglionnaire, neurologique, pleuro pulmonaire, abdominale, cutané.....), à la recherche des signes cliniques pouvant être en rapport avec une localisation secondaire pour orienter les examens paracliniques.

2.2 Paraclinique

a- Imagerie

Le bilan paraclinique doit comporter :

- Une radiographie du thorax à la recherche de métastase pleuro-pulmonaire
- Une échographie abdominopelvienne à la recherche d'atteinte hépatique, péritonéale, ovarienne,...
- Une scintigraphie osseuse à la recherche des foyers d'hyperfixation.
- Selon les signes d'appel on peut compléter par TDM thoraco-abdominale, cérébrale...

b- Biologie: le dosage du carbohydre antigène15-3 (CA15-3)

Le CA 15-3 est un antigène exprimé dans les membranes des vésicules graisseuses produit par la cellule mammaire. Le dosage du taux sérique de cet antigène ne constitue pas un élément de diagnostic précoce du fait de sa faible sensibilité pour les cancers localisés et de sa faible spécificité d'organe, mais son efficacité dans le diagnostic précoce de métastases est reconnue, avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 92%. Sa valeur seuil est de 25 à 30 UI /ml et une valeur supérieure à 100 UI/ml est en faveur d'une maladie métastatique [35].

Le CA15-3 peut également être utile dans le suivi thérapeutique lorsqu'il est élevé initialement.

Dans notre série, le couple radiographie thoracique/échographie abdominopelvienne a été réalisé chez toutes nos patientes, alors que la scintigraphie osseuse n'a été faite que chez 11 patientes soit 20%. La TDM cérébrale a été faite chez 5cas (9.09%) devant les signes d'HTIC. Le bilan d'extension de notre série avait révélé 22 cas de métastases à distance, soit 40% de métastases d'emblée, ce qui est légèrement supérieur aux résultats retrouvés par SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), qui montre que 17% à 36% des cancers inflammatoires du sein sont métastatiques d'emblée [109,110]. Ce pourcentage élevé de la maladie métastatique illustre très bien le profil évolutif et le pronostic péjoratif de CIS. Les autres séries marocaines ont trouvé que dans 20% à 26% de CIS sont métastatiques d'emblée.

Tableau XX: Comparaison du siège de métastase au diagnostic entre les différentes séries marocaines

	Osseuse	Hépatique	Pulmonaire	Cérébrale
TAOUIL [27]	41.37%	17.24%	37.93%	3.44%
RIAH [21]	16.66%	44.44%	33.33%	5.55%
Notre série	36.36%	31.81%	54.54%	13.63%

Le siège de métastase au diagnostic diffère selon les séries, TAOUIL a noté une prédominance osseuse [27], RIAH a noté une prédominance hépatique [21] et notre série a été caractérisée par une prédominance pulmonaire.

VII. LA CLASSIFICATION TNM-UICC (VERSION RETENUE DU 1ER JANVIER 2002)

Au terme de bilan d'extension on peut classer notre cancer selon la classification TNM.

T (Tumeur primitive)

Tx: Détermination de la tumeur primitive impossible.

T0: Pas de signe de tumeur primitive.

Tis: Carcinome in situ :

Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ.

Tis (LCIS) : Carcinome lobulaire in situ.

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

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

T1: Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : Micro invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension.

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

T1a : $0,1\text{cm} \leq T \leq 0,5\text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T1b : $0,5\text{ cm} < T \leq 1\text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T1c : $1\text{ cm} < T \leq 2\text{cm}$ dans sa plus grande dimension.

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

T3: Tumeur $>5\text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

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

T4a : Extension à la paroi thoracique.

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

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

T4c : A la fois 4a et 4b.

T4d : Carcinome inflammatoire ou mastite carcinomateuse.

N (Adénopathies régionales)

Nx: Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.

N0: Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.

N1: Ganglions axillaires homo latéraux mobiles.

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

N2a : Ganglions axillaires homo latéraux fixés.

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

N3: Ganglions sous claviculaires homo latéraux ou mammaires internes avec la présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes).

N3a : Ganglions sous claviculaires et axillaires.

N3b : Ganglions mammaires internes avec ganglions axillaires.

N3c : Ganglions sus claviculaires.

M (Métastases à distance)

MX: Détermination impossible de l'extension métastatique.

M0: Absence de métastases à distance.

M1: Présence de métastases à distance.

Groupement par stades

Stade I : T1 N0 M0.

Stade II :

IIA : T1 N1 M0.

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

Stade III :

IIIA : T3 N1 M0, T1–3 N2 M0.

IIIB T4 N0–3 M0, T1–4 N3 M0.

Stade IV : M1

VIII. TRAITEMENT

Le CIS ne représente que 1 à 5% aux Etats-Unis [28], mais c'est la forme la plus agressive du cancer mammaire. Le taux de survie à 5 ans ne représente que 40% contre 60% pour le CNIS [111].

Le traitement de CIS a été marqué par plusieurs phases, avant de définir la stratégie thérapeutique adaptée, la chirurgie première adoptée initialement par plusieurs auteurs n'a pas amélioré le pronostic du fait de la fréquence des rechutes locales (50%) et surtout des métastases à distance. Les résultats de la radiothérapie exclusive étaient décevants avec une survie médiane de 4 à 33 mois et une survie à 5 ans ne dépassant pas 10% [112]. Son association à la chirurgie a permis d'améliorer le contrôle locorégional par rapport à la chirurgie seule, mais malheureusement sans effet significatif sur la survie globale puisque le taux de survie à 5 ans dans les séries de 1924 à 1987 est de 0 à 20%.

La prise en charge multidisciplinaire de ce cancer a évolué ces 30 dernières années et elle est actuellement bien codifiée, avec une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement locorégional incluant la radiothérapie, avec ou sans chirurgie, et qui joue un rôle primordial à la suite d'un traitement médical approprié.

En 1945, Fleming [113] sur une série de 178 patientes a montré un meilleur contrôle locorégional lorsqu'on associe la mastectomie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les patientes ayant eu mastectomie et radiothérapie ont une plus faible incidence de rechutes locales que celles qui ont une radiothérapie seule (16,3% versus 35.7%).

Seul un traitement multimodal comportant la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie, la thérapie ciblée et l'hormonothérapie dans une séquence bien définie permet d'améliorer le pronostic de cette entité anatomo-clinique.

1. Moyens thérapeutiques

1.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation des médicaments cytotoxiques pour stériliser les cellules cancéreuses. Elle a permis d'améliorer le pronostic du cancer du sein et surtout du CIS et du cancer métastatique.

a. Médicaments cytotoxiques

La chimiothérapie fait appel aux substances habituellement utilisées en première ligne dans le cancer du sein: Les anthracyclines (Doxorubicine-Epirubicine), les alkylants (cyclophosphamide), les anti-métabolites (Fluorouracile-Méthotrexate), les poisons de fuseau (Vincristine-vindésine-Navelbine ou vinorelbine) et taxanes (paclitaxel, docétaxel).

L'efficacité des différents agents chimiques a été montrée progressivement grâce aux tests in vitro, à l'expérimentation animale et aux essais cliniques. Les molécules les plus utilisées sont: anthracycline, vinorelbine et taxanes.

Après 1985, les anthracyclines ont remplacé le méthotrexate dans l'ancien protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5FU). L'utilisation des protocoles à base d'anthracycline a permis des taux de réponses objectives importants de 40% à plus de 80%, mais malheureusement au prix d'une toxicité cardiaque non négligeable d'où l'intérêt d'échocardiographie avec étude de la fraction d'éjection ventriculaire avant de commencer le

traitement et surtout ne pas dépasser une dose cumulative de 450 à 500 mg/m² pour la doxorubicine et 1000 mg/m² pour l'epirubicine.

Les taxanes sont apparues dans les années 1990, elles ont montré une activité importante en situation métastatique [114, 115], même chez des patientes ayant une résistance aux anthracyclines. Ceci a rapidement accéléré leur intégration dans les protocoles en adjuvant et en néoadjuvant. Le docétaxel et le paclitaxel, les molécules de la famille des taxanes, actuellement validés, inhibant la fonction des microtubules indispensables à la survie cellulaire, elles ont amélioré le taux de réponse histologique complète avec un profil de toxicité ne comportant pas la toxicité cardiaque.

CRISTOFANILI [116] a comparé dans une étude rétrospective de 240 cas un protocole à base d'anthracycline (FAC60) à un protocole séquentiel associant les anthracyclines et les taxanes et il a montré un taux de réponse histologique complète de 25% versus 10% en faveur de l'association séquentielle.

b- Protocoles

Les protocoles les plus utilisés dans le cancer du sein sont :

- FAC 60 : 5-fluorouracile 600 mg/m² J1
 Doxorubicine 60 mg/m² J1
 Cyclophosphamide 600 mg/m² J1
- FEC 100 : 5-fluorouracile 500 mg/m² J1
 Epirubicine 100 mg/m² J1
 Cyclophosphamide 500 mg/m² J1
- FUN : 5-fluorouracile 500 à 750 mg/m² de J1 à J3
 Vinorelbine 25 à 30 mg/m² de J1 et J8
- TAC : Docétaxel 75 mg/m² J1
 Doxorubicine 50 mg/m² J1
 Cyclophosphamide 500mg/m² J1

- ET : Epirubicine 75mg/m² J1
Docétaxel 75 mg/m² J1
- Docétaxel en monothérapie : 100mg/m² J1

On distingue :

- Schéma conventionnel qui associe 2 à 3 médicaments administrés tous les 21 jours pendant 4 à 6 cycles (FAC 60, FEC 100...).
- Schéma séquentiel qui associe 3 cures d'un protocole à base d'anthracycline puis 3 cures à base de taxane (3 FEC–3 docétaxel). Le schéma séquentiel est le protocole de référence dans la chimiothérapie, il a permis de donner les meilleurs résultats en terme de toxicité, de réponse histologique et de survie globale [117].

c- Modalités

La chimiothérapie peut être administrée en situation néoadjuvante, adjuvante ou palliative.

c-1 Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie).

L'analyse des 4 études prospectives réalisées au centre d'oncologie MD Anderson il y a 20 ans a permis de confirmer l'apport de l'association de la chimiothérapie néoadjuvante aux autres traitements locorégionaux. Le taux de réponse objective était de 77% avec une survie globale à 5 ans de 40% et à 10 ans de 33% et une survie sans récurrence à 15 ans de 28% [118]. Depuis plusieurs essais tentent d'améliorer ces résultats encourageants, tout en sachant que la survie à 5 ans sans traitement ne dépasse pas 10% [119,120].

En l'absence d'un protocole spécifique au CIS, les schémas ayant montré le maximum d'efficacité sont les schémas séquentiels associant les anthracyclines et les taxanes, utilisés de

même dans le cancer localement avancé, avec un taux de réponse clinique de 85% et de réponse complète histologique de 31% [117].

Au Maroc les protocoles conventionnels à base d'anthracycline sont les plus utilisés; 94% dans la série de RIAHI [21] et 84% dans la série de OUBAHA [24]

Dans notre série, toutes les patientes non métastatiques ont eu une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline dans 90% et les taxanes n'ont été utilisés que chez 3 patientes. Le schéma séquentiel n'a été administré chez aucune patiente.

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie est fondamentale pour la poursuite de la chimiothérapie et éventuellement la chirurgie. La classification de l'OMS et celle de RECIST ont essayé de limiter le caractère subjectif de l'évaluation clinique.

* CRITERES DE REPONSE DE L'OMS: utilisés depuis 20 ans définit : [117]

- Réponse complète : absence de tumeur mammaire cliniquement évidente.
- Réponse partielle : réduction de la tumeur de plus de 50%.
- Réponse objective : réponse complète+ réponse partielle.
- Stabilisation : diminution de moins de 50%.
- Progression de la maladie : augmentation de plus de 25%.

* Les critères de RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) [117] ont essayé de corriger les insuffisances des critères de l'OMS et qui évaluent la réponse sur la base d'une mesure unique (plus grand diamètre de la lésion) :

- Réponse complète : disparition de la tumeur.
- Réponse partielle : réduction de la tumeur de plus de 30%.
- Réponse objective : réponse complète+ réponse partielle.
- Stabilisation: diminution de moins de 30%.
- Progression de la maladie : augmentation de plus de 20%.

L'adoption de ces critères par la majorité des centres a beaucoup aidé la recherche clinique en unifiant les critères d'évaluation et surtout pouvoir comparer les différentes séries mondiales.

En se basant sur les critères de l'OMS, dans notre série, la chimiothérapie néoadjuvante a permis de donner :

- Une rémission complète dans 29.03%
- Une rémission partielle dans 41.93%
- Une stabilisation dans 9.67%
- Une progression dans 12.90%

c-2 Chimiothérapie adjuvante

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante dans le CIS est très controversé dans la littérature. La décision de son administration doit être prise en fonction des différents facteurs histopronostiques, des résultats thérapeutiques et de la tolérance. Les protocoles utilisés ne diffèrent pas de ceux utilisés dans le cancer du sein localement avancé, mais ils doivent prendre en considération les doses cumulatives et la sensibilité à la chimiothérapie néoadjuvante.

c-3 Chimiothérapie palliative

La chimiothérapie palliative est prescrite en cas de maladie métastatique pour améliorer la qualité de vie et essayer de prolonger la survie.

Parmi les 22 cas métastatiques dans notre série 17 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie, les 5 cas restants ont été perdus de vue.

1.2 Traitement locorégional

a- Chirurgie

Avant le développement de la chimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie radicale était le premier traitement des CIS. Malheureusement la survie moyenne de 12 à 32 mois et la survie à 5 ans ne dépassant pas les 10% et le taux élevé des récurrences locales d'environ 57 à 70% ont amené à revoir l'indication de la chirurgie première.

Le traitement chirurgical de référence de CIS est la mastectomie avec un curage axillaire homolatéral (selon le procédé de Patey), mais après une chimiothérapie néoadjuvante. La chirurgie permet d'améliorer le contrôle local, la survie sans maladie et la survie spécifique [121].

Dans notre série, 25 patientes ont bénéficié d'un Patey après chimiothérapie néoadjuvante et 2 ont été opérées d'emblée.

La qualité carcinologique du geste chirurgical est un facteur pronostique majeur corrélé à l'amélioration de la survie. Curcio [122] a montré que des marges chirurgicales saines augmentent le contrôle local (60% versus 31%), la survie sans récurrence (37% versus 17%) et la survie globale (47% versus 0%). L'étude de MD Anderson a confirmé ces résultats avec un taux de contrôle local à 5 ans de 91% si marges négatives et 68% si limites tumorales [119].

L'étude de la pièce opératoire permet d'étudier les différents facteurs histopronostiques après chimiothérapie néoadjuvante et surtout la réponse histologique qui est le seul facteur corrélé à l'amélioration de la survie: [123,124].

★ Classification de Chevalier:

Cette classification étudie la réponse sur le sein et les ganglions.

- **Classe 1** : rémission complète = disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle.
- **Classe 2** : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire.
- **Classe 3** : carcinome invasif avec altération stromale.
- **Classe 4** : rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales.

Réponse histologique complète : classes 1 et 2.

★ Classification de Sataloff :

Cette classification évalue la réponse sur le tissu mammaire et sur les ganglions lymphatiques.

Réponse sur le sein :

- TA : effet thérapeutique total ou quasi-total
- TB : effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 % mais moins que total ou quasi-total
- TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident
- TD : pas d'effet thérapeutique

Réponse ganglionnaire :

- NA : effet thérapeutique évident, pas de métastases
- NB : pas d'effet thérapeutique, pas de métastases
- NC : aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases
- ND : pas d'effet thérapeutique et présence de métastases.

Dans notre série, l'analyse des comptes rendus anatomopathologiques de la pièce opératoire n'a pas permis d'évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie. Par ailleurs elle a permis d'évaluer les éléments indirects de cette réponse :

- La taille tumorale moyenne a été de 3cm, ce qui est inférieure à la taille moyenne retrouvée par l'examen clinique.
- 5 patientes ont présenté une rémission complète histologique (18.51% des cas opérés)
- Le ratio des ganglions envahis par rapport aux ganglions prélevés a été de 0.42.
- Les limites de résection étaient saines dans 81.48% des cas et économiques dans 18.51%

b- Radiothérapie

La radiothérapie prophylactique après le Patey est un standard thérapeutique du CIS. Les volumes cibles sont la paroi thoracique, les aires ganglionnaires infra-claviculaire, supra-claviculaire et la chaîne mammaire interne. Les doses sont de 45 Grays à 50 Grays avec fractionnement classique de 2 Grays par séance, 5 séances par semaine. Plusieurs études ont

étudié l'intérêt d'un boost de 10 à 16 Grays au niveau de la cicatrice en cas de facteur de mauvais pronostic. L'expérience de MD Anderson a montré qu'une dose cumulative de 66 Grays pour les patientes avec une mauvaise réponse à la chimiothérapie et/ ou marges positives ou plus de 4 ganglions envahis, améliore le contrôle loco-régional [125]. Une autre étude, s'est intéressée à l'escalade de dose de 60 à 66 Grays en hyper fractionnement, a permis d'améliorer le contrôle loco-régional à 5 ans pour les cancers du mauvais pronostic (84% versus 50%) [126].

La radiothérapie exclusive peut être indiquée en cas de mauvaise réponse ou progression locale après la chimiothérapie néoadjuvante; l'association de la radiothérapie à une chimiothérapie sensibilisatrice a permis de conserver le sein dans 66% dans l'étude de Campana avec un recul médian de 27 mois [127]. Ces résultats encourageants, ont conduit l'Institut Curie de Paris à initier un essai clinique comparant le schéma d'association radiothérapie chimiothérapie d'emblée à la stratégie conventionnelle (chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie puis radiothérapie).

Dans notre série, aucune patiente n'a eu une radiothérapie exclusive. Les 27 patientes opérées ont bénéficié d'une radiothérapie prophylactique sur la paroi et les aires ganglionnaires homolatérales à la dose de 40 à 50 Grays au niveau de la paroi et les aires ganglionnaires. Boost sur la paroi a été réalisé si marges économiques <3mm.

1.3 Hormonothérapie

Le cancer du sein est hormonosensible, l'hormonothérapie adjuvante fait partie du traitement standard du cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux.

L'hormonothérapie néoadjuvante est une option acceptable dans le traitement de certains cancers localement avancés avec une expression intense des RH >30%. Il a été démontré que la tamoxifène réduit de moitié la taille tumorale dans 50% des cas, avec un taux de rémission histologique complète de 1 à 8% [89,128]. L'hormonothérapie à base d'anti aromatase en néoadjuvant chez les femmes âgées a permis une réponse objective de 60% et une rémission histologique complète de 3% [124]. Dans le CIS, les RH sont généralement négatifs, la rareté de

cette forme clinique, son intégration dans le groupe des formes localement avancées et leur exclusion des essais cliniques ne permet pas d'éclaircir le rôle de l'hormonothérapie dans le CIS avec des RH positifs, mais son utilisation est possible en cas de contre indication à la chimiothérapie ou chez les femmes âgées. Par contre l'hormonothérapie adjuvante obéit aux mêmes indications et aux mêmes modalités que le cancer du sein.

Dans notre série, les 18 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, soit 32.72% des patientes, ont eu une hormonothérapie adjuvante. Les patientes en activité génitale ont été mises sous antioestrogènes type tamoxifène et les patientes ménopausées sous anti-aromatases ou tamoxifène pour une durée minimale de 5 ans.

1.4 Thérapie ciblée

a- Trastuzumab (Herceptine*)

La surexpression de l'oncogène HER2 est un facteur de mauvais pronostic, son taux de positivité est plus élevée dans le CIS par rapport au CNIS [129]. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine HER2 à la surface de la cellule cancéreuse. Son utilisation en adjuvant ou en association à la chimiothérapie ou hormonothérapie dans la maladie métastatique est un standard thérapeutique dans les cancers surexprimant l'HER2. Il a permis d'améliorer la survie sans récurrence et la survie globale dans cette forme de pronostic péjoratif. Ainsi le pronostic du cancer surexprimant l'HER2 sous trastuzumab rejoint celui qui ne le surexprime pas. Plusieurs études ont essayé le trastuzumab en néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie à base taxane ou vinorelbine avec des résultats encourageants en matière de réponse objective et surtout la réponse histologique complète d'environ 42%. Dans son travail présenté à l'ASCO 2004, Dr A Buzdar [130] a retrouvé 65.2% de réponse histologique complète en cas d'association de trastuzumab à la chimiothérapie versus 26.3% en cas de chimiothérapie seule. Une étude NASBP-41 évaluant le rôle de trastuzumab en néoadjuvant est en cours.

Dans la série de OUBAHA [24], le traitement par anticorps monoclonaux (Herceptine*) a été indiqué chez les patientes exprimant l'HER2 soit 32 malades, mais seulement six patientes ont en bénéficié. De même 2 patientes parmi 8 ont eu le trastuzumab en adjuvant pour une durée d'un an dans notre série.

b- Bévacicumab (Avastin*)

Le bévacizumab (Avastin*) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le VEGF, le facteur de croissance essentiel de l'angiogenèse. Plusieurs études ont essayé d'évaluer l'effet de cette molécule dans le CIS supposé très angiogénique; avec des résultats promoteurs [131].

c- Lapatinib (TYVERB*)

Le lapatinib est un inhibiteur réversible de la thyrosine kinase HER1 (ErbB1) et HER2 (ErbB2) est également en cours d'évaluation dans le CIS. Une étude faite par Boussen [132] à propos de 21 patientes ayant le CIS et qui ont bénéficié de l'association de paclitaxel en néoadjuvant et le lapatinib, cette combinaison a été associée à un taux de réponse clinique de 80%.

2. Stratégie thérapeutique

Le traitement de CIS est un traitement multimodal et multidisciplinaire.

Dans la littérature plusieurs associations ont été évaluées et les résultats ont été comme suit :

Tableau XXI: Les résultats des différents traitements multimodaux

Auteurs	Année	Nombre de cas	Traitement	Taux de réponse (%)	Survie médiane (mois)	Survie A 5 ans	Survie à 10 ans
DeLena et al. [133]	1978	36	CT+RT+/-CT	67	25	24 (3ans)	NP
Pawlicki et al. [134]	1983	72	CT+Sg+/-RT	70	NP	28 (3ans)	NP
Keiling et al. [135]	1985	41	CT+Sg+CT	NP	NP	63	NP
Rouesse et al. [136]	1989	170	CT+RT+CT+H	74	NP	47	NP
Koh et al. [137]	1990	106	CT+/-Sg+RT+CT	69	45	38	NP
Mailosel et al. [138]	1990	43	CT+Sg+CT+RT+H	88	46	75	NP
Moore et al. [139]	1991	38	CT+Sg+/-RT	79	56	45	NP
Pierce et al. [140]	1992	46	CT+H+/-Sg+RT	98	NP	36	NP
Chevallier et al. [141]	1993	178	CT+RT+/-CT+/-Sg	71	37	32	NP
Palangie et al. [142]	1994	223	CT+RT	NP	41	41	NP
Perez et al. [143]	1994	86	CT+Sg+RT	NP	36	40	35
Ueno et al. [144]	1997	178	CT+RT+/-Sg+CT	NP	NP	NP	28 (15ans)
Harris et al. [119]	2003	54	CT+RT+Sg	NP	62	56	35

CT : chimiothérapie
RT : Radiothérapie

sg : chirurgie
H : Hormonothérapie

NP : Non précisé

D'après la littérature on constate que l'association chimiothérapie néoadjuvante, traitement locorégional puis radiothérapie donne les meilleurs résultats en terme de taux de réponse et de survie globale.

Selon guideline National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 2011 le traitement de CIS (T4d N0–N3 M0) est comme suit [145] (voir annexe 3):

- Une chimiothérapie préopératoire (anthracycline+ Taxanes), si tumeur HER2 positif le régime doit contenir le Trastuzumab mais pas en association avec l'anthracycline.
- Si réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante, un traitement chirurgical selon le procédé de Patey est indiqué suivi d'une radiothérapie sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires.
- Si pas de réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante, nous passons à une chimiothérapie de 2^{ème} ligne et/ou radiothérapie puis chirurgie en cas de bonne réponse.
- Après la chirurgie il faut continuer la chimiothérapie en fonction de la réponse histologique puis hormonothérapie si les récepteurs hormonaux sont positifs et continuer la trastuzumab pour une durée d'un an si HER2 positif.

Le traitement du CIS métastatique repose sur le traitement palliatif et ce dernier diffère selon le statut de HER2 :

- Si HER2 positif : chimiothérapie palliative type séquentiel (4FEC/4 taxane) + Trastuzumab.
- Si HER2 négatif : chimiothérapie (4FEC+4 taxane) + Bévacicumab.

IX. PRONOSTIC DE CIS [59]

Le pronostic de CIS reste mauvais malgré le recours au traitement multimodal, le taux de survie à 3 ans est d'environ 40% contre 85% pour le CNIS [146]. Les principaux paramètres pronostiques du CNIS ne sont pas pertinents pour les CIS pour les raisons suivantes[147] : la mesure précise de la taille de la tumeur est souvent difficile au moment de diagnostic en cas de CIS, la plupart des patientes ont un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic, et environ 30% ont des métastases à distance, en plus la chimiothérapie néoadjuvante permet un Downsizing (diminution de la taille tumorale), une diminution des adénopathies et parfois une rémission histologique complète, ce qui rend l'étude des différents facteurs histopronostiques très difficile [148].

Les 55 patientes de notre série ont été suivies avec un recul moyen de 3 ans. 9 patientes sont toujours en rémission clinique complète. 5 patientes ont eu une progression loco-régionale dont 3 sont sous hormonothérapie palliative et 2 sous traitement symptomatique. 8 patientes ont eu une évolution métastatique au cours de la chimiothérapie et elles ont été mises sous traitement palliatif. 2 patientes ont eu une bilatéralisation ; 15 sont décédées et 16 ont été perdues de vues.

Le CIS se distingue des autres types de cancer du sein par son évolution péjorative. Dans notre contexte, cette gravité est encore majorée par le diagnostic tardif et la fréquence des cancers mammaires négligés. Malgré les énormes progrès dans les traitements médicamenteux, le pronostic reste sombre, d'où l'intérêt de mieux comprendre le profil moléculaire de cette entité anatomo-clinique et d'une prise en charge multidisciplinaire pour améliorer les résultats thérapeutiques



CONCLUSION



Le cancer inflammatoire du sein est une affection rare qui se distingue des autres types de cancer du sein par son évolution péjorative. Sur le plan clinique, il se caractérise par l'existence des signes inflammatoires avec ou sans masse palpable. Des critères minimaux au diagnostic ont été récemment déterminés par la première conférence internationale sur le cancer inflammatoire du sein en 2008 à Houston qui insistent sur l'importance de la durée d'évolution de la maladie (<6 mois) et différencie un cancer inflammatoire du sein primaire et secondaire.

Anatomopathologiquement cette entité de cancer du sein est souvent associée aux facteurs de mauvais pronostic: l'envahissement des vaisseaux lymphatiques dermiques par des cellules cancéreuses, l'envahissement ganglionnaire très important, une négativité des récepteurs hormonaux, une proportion élevée de grade II et III (grade histopronostique SBR), un Her2/neu souvent positif et les embolies vasculaires.

La prise en charge de CIS est multidisciplinaire et multimodale intégrant le traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée) au traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie) dans une stratégie actuellement bien définie.

Malgré les énormes progrès dans les traitements, le pronostic reste sombre d'où l'intérêt de mieux comprendre le profil moléculaire de cette entité anatomo-clinique et d'une prise en charge multidisciplinaire pour améliorer les résultats thérapeutiques



ANNEXES



ANNEXE I :

FICHE D'EXPLOITATION DU CANCER INFLAMMATOIRE DU SEIN

N° de dossier :

1^{ère} consultation :

Age :

Sexe: F ☐ M ☐

Origine:....., Résidence :

Profession:

ATCD personnels :

Médico-chirurgicaux :

Gynéco-obstétricaux :

Ménarche : >12ans ☐ <12ans ☐

Ménopause : oui ☐ non ☐

Si oui age : >55ans ☐ <55ans ☐

Parité : nullipare ☐ Pauci pare ☐ multipare ☐

Age de 1^{ère} grossesse. > 30ans ☐ <30ans ☐

Contraception orale : oui ☐ non ☐

ATCD de cancer gynécologique : oui ☐ non ☐

Si oui type : sein ☐ ovaire ☐ col ☐

Maladie fibrokystique ou hyperplasie atypique du sein : oui ☐ non ☐

Irradiation thoracique : oui ☐ non ☐

ATCD familiaux :

Cancer sein : 1^{er} degré ☐

2^{ème} degré : ☐

Cancer : Ovaire ☐

Endomètre ☐

Colon ☐

Cancer inflammatoire du sein

Autre :

Clinique :

Circonstance de découverte :

Mode de découverte

Autopalpation ☐ Examen médical ☐ dépistage à la mammographie ☐

Signes révélateurs :

Nodule ☐ mastodynie ☐ écoulement mamelonnaire ☐

Inflammation ☐ ADP ☐ autres ☐

Délai de consultation :

Examen clinique :

Siège : sein droit ☐ gauche ☐ Les 2 ☐

QSE ☐ QSI ☐ QIE ☐ QII ☐ retromamelonnaire ☐

Taille de la tumeur :

Mobilité : mobile ☐ fixe pl profond ☐ fixe pl superficiel ☐

Signes inflammatoire :

Aires ggs : ADP : oui ☐ non ☐

Si oui ☐ mobile ☐ fixe ☐

Examens paracliniques :

Mammographie : date : résultats :

Echographie mammaire : date résultats :

Etude anatomopathologique :

1-examen : biopsie ☐ extemporanée ☐ cytoponction ☐ microbiopsie(trucut) ☐

Date :

2-Type histologique :

3-SBR :

4-RH : RE - ☐ + ☐

RP - ☐ + ☐

5-HER 2: HC ☐ FISH ☐

Bilan d'extension :

RX thoracique :

Echographie abdominale et pelvienne :

Scintigraphie osseuse.....

CA 15-3 :

Autres :

Stade clinique :

Traitement :

TTT à visée : curatif ☐ palliatif ☐

1- Chirurgie :

Date :

Radicale ☐ Conservatrice ☐

Etude anapath :

-Date :

-Médecin :

-Référence :

-Type histologique:

-Taille de la tumeur :

-limites d'exérèse :mm <3mm ☐ >3mm ☐

-Emboles vasculaires : oui ☐ non ☐

-N+ /N :

-Rupture capsulaire : oui ☐ non ☐

2-Chimiothérapie : oui ☐ non ☐

Date :

Type : néo adjuvante ☐ adjuvante ☐ palliative ☐

Protocole : ☐

Nombre de cure : ☐

Délai entre cures : C1

C2.....

C3.....

C4.....

C5.....

C6.....

Complications :

TTT des complications :

3-Radiothérapie oui ☐ non ☐

Volumes cibles : sein ☐ paroi ☐

CMI ☐ sus-clav ☐ axillo-susclav ☐

Complément :

Métastase : cerveau ☐ os ☐

Autres.....

Date :

Délai entre radiothérapie et chimiothérapie :

Dose :

Fractionnement :

Etalement :

Complications :

TTT des complications :

4-Hormonothérapie : oui ☐ non ☐

Cancer inflammatoire du sein

Date :

Type :

Durée :

5-Thérapie ciblée : oui ☐ non ☐

Date :

Type :

Durée :

6-Date de fin du traitement :

Evolution :

Rémission complète : oui ☐ non ☐

Récidive local : date :

Siège :

Traitement de la RL : Chimio ☐ chirurgie ☐ hormonothérapie ☐ thérapie ciblée ☐

Autres :

Si chimio protocole :

Evolution.....

Métastases : date :

Siège :

TTT des métastases : chimiottt ☐ radiottt ☐ hormonottt ☐ thérapie ciblée ☐

Autres :

Si chimiottt protocole :

Evolution :

Date dernière consultation :

Rémission complète ☐ Rémission partielle ☐ progression ☐

Décès : oui ☐ non ☐

Date :

RECUL :

ANNEXE 2

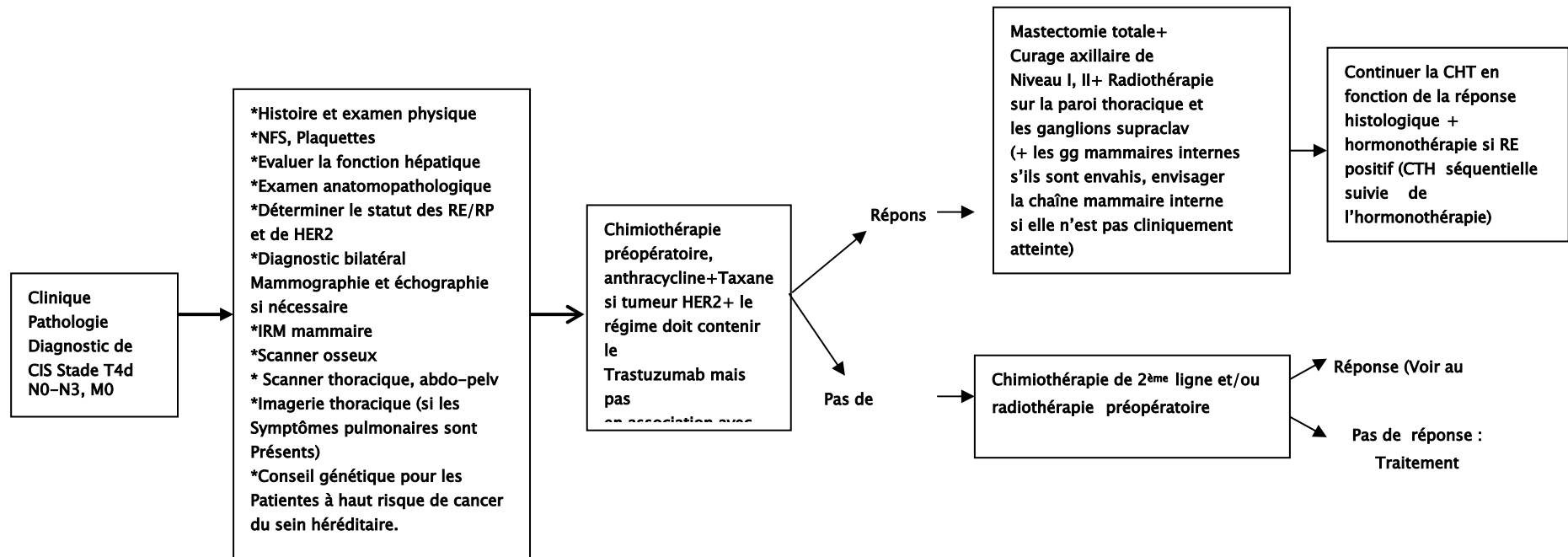
Classification BI-RADS de l'American College of Radiology adaptée par l'Anaes

Niveau A.C.R. équivalent	Conclusion	Description morphologique
1	Mammographie normale.	• Rien à signaler.
2	Anomalies certainement Bénignes	• Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste). • Opacités ovales à centre clair (ganglion intra mammaire). • Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie. • Images de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome). • Cicatrices connues. • Macrocalcifications isolées (adénofibrome, kyste, cytotéatonecrose, ectasie canalaire sécrétante). • Microcalcifications de type 1 de Le Gal (arrondies à centre clair ou en tea cup). • Calcifications vasculaires.
3	Anomalies probablement bénignes : contrôle à court terme suggéré.	• Microcalcifications de type 2 d'après Le Gal (arrondies homogènes), en foyers uniques ou multiples ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard. • Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques, non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en

		échographie ou pour lesquelles l'échographie n'est pas réalisée. • Asymétrie de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.
4	Anomalie suspecte, probablement maligne : biopsie à envisager.	• Microcalcifications de type 3 d'après Le Gal (pulvérulente, à la limite de la visibilité), groupées en amas, ou de type 4 (granuleuses, polymorphes) peu nombreuses. • Opacités non liquidiennes rondes ou ovales à contour microlobulé ou masqué. • Distorsion architecturale. • Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.
5	Aspect certainement malin.	• Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal (vermiculaires) ou de type 4 nombreuses et groupées. • Amas de Microcalcifications de topographie galactophoriques. • Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité. • Opacités mal circonscrites à contours flous et irréguliers. • Opacités spiculées à centre dense.

ANNEXE 3

Guideline de NCCN Version 2.2011 Cancer inflammatoire du sein





RESUMES



RESUME

Le cancer inflammatoire du sein (CIS) est une variante rare ayant un caractère évolutif rapide et un pronostic péjoratif. A fin d'élucider l'aspect épidémiologique, clinique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif de ce cancer, une étude rétrospective de 55 cas de ce cancer a été réalisée au service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 6ans (2003–2008).

Ce cancer représente 6.60% des cancers mammaires. Les malades sont de sexe féminin. La moitié en activité génitale. L'âge moyen est de 48 ans. Les signes révélateurs sont l'autopalpation d'un nodule (40%), les signes inflammatoires isolés (45.45%) et la mastodynie (14.54%). Le délai de consultation moyen est de 15 mois. L'atteinte du sein gauche est plus fréquente. Les patientes ayant une inflammation diffuse du sein (PEV3) représentent 72.72%. Les métastases au diagnostic représentent 40% des cas. La majorité des tumeurs sont des carcinomes canaux infiltrants (83.63%) de grade histopronostique SBR élevé. Le taux de négativité des récepteurs hormonaux est de 59.09%.

Sur le plan thérapeutique, la chimiothérapie en situation néo-adjuvante a été administrée chez 56.36% des cas. Le Patey a été réalisé chez 49.09% des patientes, avec une chimiothérapie-radiothérapie adjuvantes chez 49.09% des cas.

L'évolution, après un recul moyen de 3 ans, a été marquée par: rémission complète (16.36%), progression (27.27%), perdues de vue (29.09%) et décès (27.27%). Une amélioration des résultats est espérée par la meilleure compréhension du profil moléculaire et une prise en charge multidisciplinaire.

Abstract

The inflammatory breast cancer is a rare presentation distinguished by its poorer prognosis. The aim of our retrospective study is to describe epidemiological, anatomo-clinical, therapeutic and outcomes of inflammatory breast cancer. We collected 55 cases which have consulted in the oncology department in Mohammed VI university hospital of Marrakech between January 2003 and December 2008.

This cancer represents 6.60% of all the mammary cancers. Our series show that half of our patients were menopausal women. The medium age was 48 years. Precursory signs were: self-examination of a nodule (40%), isolated inflammatory signs (45.45%), and mastodynia (14.54%). The medium delay of consultation was 15 months. The left breast was affected in majority of cases. We found the stage PEV3 in 72.72%. Metastases at diagnosis represented 40%. The majority of tumors were infiltrating ductal carcinoma (83. 63 %) with a high rank histopronostic SBR. The negativity rate of the hormonal receptor was 59.09%.

The Patey was reported in 49.09% of patients with chemotherapy-radiotherapy adjuvant. Evolution of our patient was characterized by: complete remission (16.36%), progression (27.27%) and 29.09% were lost. To improve our results, we insist on the best understanding of the molecular profile and a multidisciplinary approach.

ملخص

يمثل سرطان الثدي الالتهابي شكلا نادرا من سرطان الثدي، يتميز بتطوره السريع و توقعه المعتم. دراستنا هذه هي دراسة استرجاعية، تتناول الجانب الوبائي، السريري، التشريحي، العلاجي و التطوري لهذا السرطان. تمكنا من جمع 55 حالة سرطان ثدي التهابي ثم تشخيصها بمصلحة الأمراض السرطانية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، خلال المرحلة ما بين يناير 2003 و دجنبر 2008.

يمثل هذا النوع من السرطان 6.60% من مجموع الأورام الثديية الخبيثة. المرضى جميعهم من النساء، وتجدر الإشارة إلى أن نصف المرضى هن سيدات لن تصلن سن الظهي ، مع متوسط عمر يناهز 48 سنة. لوحض انخفاض المخاطر المرتبطة بالعوامل الهرمونية. الأعراض الأولية تمثلت في: الأعراض الالتهابية (45.45%) الفحص الذاتي للورم (40%) و آلام الثدي (14.54%). تميزت دراستنا بمدة استشارة متأخرة (15 شهرا)، الثدي الأيسر كان الأكثر عرضة للإصابة. 72.72% تم تشخيصهم في المرحلة الثالثة من المرض. حالات الإنبات أثناء التشخيص شملت 40%. الدراسة النسيجية تميزت بغالبية الأورام السرطانية الأقفنية المتسربة (83,63%). معدل سلبية المستقبلات الهرمونية حددت في 59.09%. تم استعمال العلاج الكيميائي الاستباقي في 56.36% و تمت إزالة الثدي ل 49.09% من المريضات. مآل المريضات اتسم بتراجع كامل (16.36%)، مريضات تأخذن العلاج الهرموني الترقيعي (5.45%)، مريضات تحت علاج الأعراض (3.63%)، انتقال المرض إلى الثدي الآخر (3.63%)، حالات الإنبات (14.54%)، حالات وفات (27.27%) و التوالي عن الأنظار (29.29%). و نتمنى تحسنا ملحوظا للنتائج، وذلك بفهم أفضل للجانب الجزيئي و بمعالجة متعددة الاختصاصات.



BIBLIOGRAPHIE



1. **LEE B, TANNENBAUM N.**
Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of memorial hospital.
Surg gynecol obstet 1924;39:580-590.
 2. **CSEMI G, KULKA J.**
New TNM Classification of breast tumors.
Orv Hetil 2003;32:1563-1584.
 3. **Dawood S, Merajver S D, Viens P.**
International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment.
Annals of Oncology Advance Access 2010:1-9.
 4. **NETTER H, KAMINA P.**
Atlas d'anatomie humaine.
4ème édition-Masson.
 5. **GARBAY J R.**
Anatomie du sein et de la région axillaire.
In : Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice.
Paris: McGraw-Hill 1991:6-24
 6. **MOORE SW et al.**
Intraductal papilloma of the breast.
Surg gynec obstet 1981:112-153.
 7. **TRIJANI M, MAC GROGAN G.**
Anatomie pathologie du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie 1998; 810-26.
 8. **LACROIX M.**
Développement embryonnaire et foetal de la glande mammaire.
Médecine sciences 1998:183 pages.
 9. **PONS Y.**
Abrégé de sénologie –
Edition Masson Paris 1985.
-

10. **ATTIA J.**
Facteurs pronostiques et chimiothérapie d'induction dans les formes inflammatoires et les formes localement évoluées des c à propos de 110 cas.
Thèse de Méd. Clermont-Ferrand I. 1
 11. **ESPIE M, EXTRA J M, ROQUANCOURT A.**
Cancers du sein inflammatoire. Revue et expérience de l'hôpital Saint-Louis
Arch. Anat. Path 1995;43:36-43.
 12. **LUCAS F U, PEREZ-MESA C.**
Inflammatory carcinoma of the breast.
Cancer 1987;41:1595-605.
 13. **SALTZSTEIN S L.**
Clinically occult inflammatory carcinoma of the breast.
Cancer 1974;34:382-88.
 14. **DONEGAN W. L, PADRTA B.**
Combined therapy for inflammatory breast cancer.
Arch Surg 1990;125:578-82.
 15. **HENDERSON M A, BRIDE C M.**
Secondary inflammatory breast cancer. Treatment options. South.
Med J 1998;81(12):1512-17.
 16. **HIORTOBAGYIG N, BRIDE C M.**
Primary inflammatory carcinoma of the female breast: Staging and treatment possibilities.
Surgery 1985;98:792-8.
 17. **YONEMOTO R H, KEATING J L, BYRON R L.**
Inflammatory carcinoma of the breast treated by bilateral adrenalectomy.
Surgery 1970;68(3):461-7.
 18. **BARKER JL, MONTAGUE ED, PETERS L J.**
Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy.
Cancer 1980;45:625-9.
 19. **BERTRAND A F.**
Seins inflammatoires.
Feuillets Radiol 1995; 35(3):187-98.
-

20. **BRYANT J, ROMOND E H, PEREZ E A et al.**
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med 2005;353:1673-84
21. **RIAH H, BENIDER A.**
Cancer du sein inflammatoire au centre d'oncologie Ibn Rochd de Casablanca 2000-2006.
22. **MAALEJ M, FRIKHA H, BEN SALEM S, et al.**
Breast cancer in Tunisia: clinical and epidemiological study.
Bull Cancer 1999;86:302-6.
23. **Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al.**
Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the Surveillance, Epidemiology, and End Results program at the National Cancer Institute.
J Natl Cancer Inst 2005;97:966-975.
24. **OUBAHA I.**
LE CANCER INFLAMMATOIRE DU SEIN : Aspects pathogénique, anatomo-clinique et évolutif.
Thèse de médecine 50 Marrakech 2010.
25. **CARIATI M, BENNETT M, PINDER E.**
Inflammatory breast cancer.
Surg Onco 2005 ;14 :133-43.
26. **PANADES M, OLIVOTTO I, SPEERS C, SHENKIER T, OLIVOTTO T, WEIR L et al.**
Evolving Treatment Strategies for Inflammatory Breast Cancer: A Population-Based Survival Analysis.
Clin Oncol 2005;23:1941-50.
27. **TAOUIL Z.**
Cancer inflammatoire du sein à la maternité Souissi I
Thèse de médecine 74 Rabat 1999.
28. **TRICHOPOULOS D, MACMAHON B, COLE P.**
Menopause and breast cancer risk.
J Natl Cancer Inst 1972;48:605-613

29. **ELLEIS DL, TEITELBAUM S.**
Inflammatory carcinoma of the breast: a pathologic definition.
Cancer 1974;33:1045-7.
 30. **Anderson WF, Chu KC, Sherman ME.**
Comparison of agespecific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma.
Cancer Epidemiol BiomarkersPrev 2004;13:1128-35.
 31. **POUILLART P. PLANGIE T.T, JOUVE M.**
Cancers inflammatoires de sein traité par une association de chimiothérapie et d'irradiation. Résultat d'un essai randomisé étudiant le rôle d'une immunothérapie par le BCG .
Bull Cancer 1981;68 :171-186.
 32. **CHEVALIER B.**
Le cancer du sein inflammatoire
Bull cancer 1993;80:1024-34.
 33. **MOURALI N, TABBANE F, MUENZ L.R.**
Preliminary results of primary systemic chemotherapy in association with surgery or radiotherapy in rapidly progressing breast cancer.
Br J Cancer 1982;45:367-74.
 34. **MOUNIQUE G, ARRIAGADA R.**
Are risk factors for breast cancer similar in women with inflammatory breast cancer and in those with non-inflammatory breast cancer?
The breast 2006;15:355-62.
 35. **MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M.**
Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie (Saint-Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003)
Springer Verlag - ISBN 2003:2-287-00664-8
 36. **DIALLO M, DIALLO S, CAMARA D.**
Les tumeurs du sein : épidémiologie, clinique, anatomie pathologique et pronostic.
Médecine d'Afrique noire 1996;43(5):15-24.
 37. **ESPIE M, TOURNANT B, COTTU H.**
Epidémiologie des lésions malignes du sein.
EMC Gynécologie 2001;840-A-15:1-10.
-

38. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.**
Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer.
Lancet 1997;350:1047-59.
 39. **CHEVALIER B. CHOLET P.MERROUCHE Y.**
Lenograstim prevents morbidity form intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer.
J Clin Oncol 1995;13:1564-71.
 40. **Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB.**
Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis.
Mayo Clin Proc 2006;81:1290-302.
 41. **ALAOUACH.**
Cours Supérieur de cancérologie. Les cancers inflammatoires du sein
Tunis Octobre 1992.
 42. **Million Women Study Collaborators.**
Breast cancer and hormone : replacement therapy in the Million Women study.
Lancet 2003;362:419-27.
 43. **Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al.**
The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group.
J Clin Epidemiol 1989;42:963-73.
 44. **LACOUR J, HOUR TOUIL F G.**
La place de la chirurgie dans le traitement des formes évolutives du cancer du sein.
Méd Accord chir 1977;19:635-43.
 45. **BARBER TR, WETCOLT K.**
Inflammatory carcinoma of the breast.
Surg gynecol obst 191:405-410.
 46. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.**
Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease.
Lancet 2002;360:187-95.
-

47. **Key TJ, Verkasalo PK, Banks E.**
Epidemiology of breast cancer.
Lancet Oncol 2001 ; 2 : 133–40
 48. **CHOMPRET A.**
Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire.
Le sein (Paris) 2005;15 ; (n° 1–2) :76–92.
 49. **COUPIER I, PUJOL P.**
Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques.
Gynécologie obstétrique & fertilité 2005;33:851–6.
 50. **CONROY T.**
Cancer du sein invasif.
Question ECN n° 159 –Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, 27p.
 51. **MOLCKOVSKY A, Fitzgerald B, Freedman O.**
Approach to inflammatory breast cancer
Clinical Review 2009;55: 25–31.
 52. **CHU A.M, WOOD W.C, DOUCETTE J.A.**
Inflammatory breast carcinoma treated by radical radiotherapy;
Cancer 1980;45:2730–7.
 53. **ROMESTANIG P, GERRARD J P, CARRIE C, MAHE M.**
Cancers inflammatoires.
Rev Part 1990 ;40 :909–13.
 54. **Walsh J M, SWAIM S M.**
Clinical Aspects of Inflammatory Breast Cancer
Breast Disease 2006;22:35–44.
 55. **CULINES S. EXTRA J.M.ESPIE M.**
Résultats prometteurs d'une chimiothérapie bimensuelle avec cyclophosphamide et épirubicine à forte dose dans le traitement d'induction du cancer du sein inflammatoire .
Bull cancer 1993;80:994–1000.
 56. **ESPIE M, EXTRA.**
Chimiothérapie d'induction à forte dose dans le cancer du sein inflammatoire.
Path Biol 1944 , 11–17.
-

57. **LEFRANC J P, ROLET P, BLONDON P J.**
Examen clinique des seins. Méthode et résultats.
EMC Gynécologie 1986;4, 810 E10-12.
 58. **BELGHITI L, CHENGUITI A, EL AMRANI D.**
Facteurs pronostiques dans le cancer de sein.
Espérance Médicale 2002;9:622-5.
 59. **CHEVALIER B**
Inflammatory breast cancer. Diagnostic definition and prognostic factors.
Bath Bio 1994;42(1);10-12.
 60. **BONADONA G, VERONESI U, BRAMBILLA C.**
Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of 3 centimeters or more.
J Natl Cancer Inst 1990;82:1539-45.
 61. **CHAUVRGNEJ, DURAND et COLL.**
Traitement des cancers inflammatoire du sein : étude contrôlée d'un programme d'association thérapeutique
Sem Hosp Paris 1982;58:1813-9.
 62. **CATHERINE K.**
Imaging in inflammatory breast carcinoma.
Breast Disease 2005-2006;22:45-54
 63. **ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE.**
Cancer du sein inflammatoire 1994.
 64. **Dershaw DD, Moore MP, Liberman L, Deutch BM.**
Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings.
Radiology 1994;190:831-4.
 65. **Lee K.W, Young C S, Yang I.**
Inflammatory breast cancer Imaging findings.
Clinical Imaging 2005;29:22-25.
 66. **Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al.**
Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings.
Breast Cancer Res Treat 2007 Jul 26; [Epub ahead of print].
-

67. **Fueger BJ, Weber WA, Quon A, et al.**
Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Mol Imaging Biol.* 2005;7:369–376.
Breast Cancer Res Treat 2007 Jul 26; [Epub ahead of print].
 68. **Folkman J.**
Angiogenesis and breast cancer.
J Clin Oncol 1994;12:441–3.
 69. **Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, et al.**
Tumor angiogenesis : a new significant and independent prognosis indicator in early-stage breast carcinoma.
J Natl Cancer Inst 1992;84:1875–87.
 70. **Vénat-Bouvet L , Desfougères M , Y Aubard**
MRI evaluation of primary chemotherapy response in breast cancer
Bulletin du cancer 2004;91:721–8.
 71. **RENZ D, BALTZER T, BOTTCHER J, THAHER F, GAJDA M, CAMARA O.**
Inflammatory breast carcinoma in magnetic resonance imaging : a comparison with locally advanced breast cancer.
Acad Radiol 2008;15:209–221.
 72. **Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, et al.**
Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET study group.
J Clin Oncol 2004;22:277–285.
 73. **Baslaim MM, Bakheet SM, Bakheet R, et al.**
18-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in inflammatory breast cancer.
World J Surg 2003;27:1099–1104.
 74. **Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al.**
Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data.
J Nucl Med 2009;50:231–238.
 75. **RANCHERE-VINCE D, FONTANIERE B, LABADIE M**
Cytopathologie mammaire.
Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS,Paris), Gynécologie 810-F-10, 2001 : 10p.
-

76. **VIELH P.**
Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2005;33:543-5
77. **CLOUGH KB.**
Diagnostic des tumeurs du sein : cytoponction ou microbiopsie ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2005;33 p539
78. **Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al.**
Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition?
Int J Cancer 1995;62:382-385.
79. **Choueiri MB, Otrock ZK, Tawil AN, El-Hajj II, El Saghir NS.**
Inflammatory breast cancer in a male.
N Z Med J 2005;118:U1566.
80. **MAC GROGAN G.**
Le diagnostic histologique de certitude. Quelle cible : peau, tissu glandulaire, ganglions ? Examen standard. In: J Begue, JM Reme, H Roche, H Hoff. Le sein inflammatoire malin. Les récurrences locorégionales. XXIIes Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, 12-14 octobre 2000.
Arnette Ed 2000:43-47.
81. **ROCHEFORT H.**
Cancérogenèse hormonale chez la femme : des mécanismes de la prévention.
Biologie 2001;104-113.
82. **CHEVALLIER B, ASSELLAIN B, KUNLIN A.**
Cancer du sein en poussée évolutive: resultants d'une analyse retrospective avec etude des facteurs pronostiques.
Colloque INSERM 1986;137:301-8.
83. **DURAND M.**
Evaluation des facteurs pronostiques du cancer du sein.
Bull Cancer 1984; 71(4):331-5.
-

84. **MARTY M, MIGNOT L, CALVO F, EXTR JM.**
Traitement du cancer du sein.
EMC Gyné 1989;870 A.
 85. **SAGLIER J, ANTOINE EC.**
Cancer du sein.
Masson Paris 1996, WP 870 SAG 19174.
 86. **RAVINA J H.**
Immuno-polychimiothérapie dans les cancers inflammatoires primitifs du sein, essai thérapeutique 1984 ;103:32-36.
 87. **Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH.**
A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer.
Cancer Res 1999;59: 5079.
 88. **Koh EH, Buzdar AU, Ames FC et al.**
Inflammatory carcinoma of the breast : results of a combined-modality approach.
Cancer chemother pharmacol 1990;27:94.
 89. **Paradiso A, Tommasi S, Brandi M et al.**
Cell Kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma, Comparison with locally advanced diseases.
Cancer 1989;64:1922.
 90. **Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A et al.**
Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype.
Clin cancer res 2006;12:50-47.
 91. **Guerin M, Gabillot M, Mathieu MC et al.**
Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance.
Int J Cancer 1989;43:201-8.
 92. **Rosen PP.**
Inflammatory carcinoma. In: Rosen PP, ed. Rosen's Breast Pathology (ed 2). Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:676-683.
 93. **Harvey HA, Lipton A, Lawrence BV et al.**
Estrogen receptor status in inflammatory breast carcinoma.
J Surg Oncol 1982;21:42-4.
-

94. **KEILING R, ECHILER.**
Survie de 10 ans de 39 patientes porteuses de cancer inflammatoire selon deux protocoles.
 95. **YARDEN Y, SLIWKOWSKI MX.**
Untangling the ErbB signalling network.
Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-37.
 96. **Parton M, Dowsett M, Ashley S.**
High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer.
The breast 2004;13:97-103.
 97. **Nieto Y, Cagnoni PJ, Nawaz S et al.**
Evaluation of the predictive value of Her-2/neu overexpression and p53 mutations in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation.
J Clin Oncol 2000;18(10):2070-80.
 98. **Vincent-Salomon A, Carton M, Freneaux P et al.**
ERBB2 overexpression in breast carcinomas: no positive correlation with complete pathological response to preoperative highdose anthracycline-based chemotherapy.
Eur J Cancer 2000; 36(5):586-91.
 99. **Guerin M, Sheng ZM, Andrieu N, Riou G.**
Strong association between c-myb and oestrogen-receptor expression in human breast cancer.
Oncogene 1990;5:131-135.
 100. **Charpin C, Bonnier P, Khouzami A et al.**
Inflammatory breast carcinoma: an immunohistochemical study using monoclonal anti-pHER-2/neu, pS2, cathepsin, ER and PR.
Anticancer Res 1992;12:591-597.
 101. **Sawaki M, Ito Y, Akiyama F et al.**
High prevalence of HER-2/neu and p53 overexpression in inflammatory breast cancer.
Breast Cancer 2006;13:172-8.
 102. **Riou G, Le MG, Travagli JP, Levine AJ, Moll UM.**
Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma.
J Natl Cancer Inst 1993;85:1765-7.
-

103. **CHARAFE E, TARPIN C, GINESTIER C, BERTUCCIF F, PENALT F, XERRI L et al.**
Carcinome inflammatoire du sein : vers une définition moléculaire ?
Ann Pathol 2003;23:54-9.
 104. **Johnston SR, Hickish T, Ellis P et al.**
Phase II study of the efficacy and tolerability of two dosing regimens of the farnesyl transferase inhibitor, R115777, in advanced breast cancer.
J Clin Oncol 2003;21:2492-9.
 105. **Van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT et al.**
RhoC GTPase overexpression modulates induction of angiogenic factors in breast cells.
Neoplasia 2000;2:418.
 106. **Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG et al.**
Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis.
Nat Med 2001;7:192.
 107. **Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME et al.**
VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics.
Nat Med 2001;7:186.
 108. **Colpaert CG, Vermeulen PB, Benoy I, Soubry A**
Inflammatory breast cancer shows angiogenesis with high endothelial proliferation rate and strong E-cadherine expression.
British Journal of Cancer 2003;88:718-25.
 109. **RIOU G, LEO M, TRAVAGLI P.**
Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma.
Cancer 1987;60:897-902.
 110. **WINGO A, JAMISON M, YONG L, GARGIULLO G.**
Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States).
Cancer Causes Control 2004;15:321-8.
 111. **Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al.**
Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease.
Cancer 2007;110:1436-44.
-

112. **Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Broglio K et al.**
Trends for inflammatory breast cancer: is survival improving?
Oncologist 2007;12:904-12.
113. **Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU et al.**
Reponse to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 4:452-61.
114. **SEIDMAN AD, REICHMAN BS, CROWN JP et al.**
Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer : activity independent of prior anthracycline response.
J Clin Oncol 1995;13:1152-9.
115. **NABHOLTZ JM, SENN HJ, BEZWODA WR et al.**
Prospective randomized trial of Docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracyclinecontaining chemotherapy.
J Clin Oncol 1999;17:1413-24.
116. **Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N et al.**
Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma.
Cancer 2001;92:1775-82.
117. **Luporsi E.**
La chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein méthodologie et résultats d'essais thérapeutiques de phases II et III.
Oncologie 2004;6:150-7.
118. **Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE et al.**
Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center.
Cancer Chemother Pharmacol 1997;40:321-9.
119. **Harris EE, Schultz D, Bertsch H et al.**
Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:1200-8.
120. **Veyret C, Levy C, Chollet P et al.**
Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial.
Cancer 2006;107:2535-44.
-

121. **Johnston SR, Hickish T, Ellis P et al.**
Phase II study of the efficacy and tolerability of two dosing regimens of the farnesyl transferase inhibitor, R115777, in advanced breast cancer.
J Clin Oncol 2003;21:2492-99.
 122. **Curcio LD, Rupp E, Williams WL et al.**
Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer—a reassessment of margin status.
Ann Surg Oncol 1999;6:249-54.
 123. **Moro D, Penault-Liorca F, Vincent-Salamon A.**
Evolution présente et future des critères de réponse aux traitements contre le cancer
La lettre du cancérologue 2000;10 :82-5.
 124. **Penault-Liorca F, Vincent-Salamon A.**
Le pathologiste et la chimiothérapie néoadjuvante: évaluation de la réponse, facteurs pronostiques et prédictifs.
Ann pathol 2003;23:55-563.
 125. **Woodward WA, Buchholz TA.**
The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer.
Semin Oncol 2008;35:78-86.
 126. **Liao Z, Strom EA, Buzdar AU et al.**
Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1191-1200
 127. **CAMPANA F, PLANGIE T, FOURQUEST A.**
Association concomitante radiothérapie-chimiothérapie dans le cancer du sein inflammatoire, Résultats préliminaires d'un essai phase II.
Bul Cancer 1991,78 :445-452.
 128. **Kuerer HM, Newman LA, Smith TL et al.**
Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy.
J Clin Oncol 1999;17:460-69.
 129. **Clark GM, McGuire WL.**
Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer.
Cancer Res 1991;51:944-8.
-

130. **Buzdar AU et al.**
Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer.
J Clin Oncol 2005;23(16):3676-85.
131. **ESCURE P, MORERE J F.**
Les anti-angiogéniques dans le traitement du cancer du sein.
Réalités en Gynécologie-Obstétrique 2008 ;131.
132. **Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, et al.**
Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer.
J Clin Oncol 2010;28:3248-55.
133. **Tabbane F, Muenz L, Jaziri M, Cammoun M, Belhassen S, Mourali N.** Clinical and prognostic features of a rapidly progressing breast cancer in Tunisia.
Cancer 1977;40(1):376-83.
134. **Pawlicki M, Skolyszewski J, Brandys A.**
Results of combined treatment of patients with locally advanced breast cancer.
Tumori 1983;69(3):249-53.
135. **Keiling R, Guiochet N, Calderoli H, Hurteloup P, Krzisch CI.**
Preoperative chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. In: Wagner DTJ, Blijham GH, Smeets JBE, Wils JA, editors. Primary chemotherapy in cancer medicine. Liss: New York; 1985. p. 95-104.
136. **Rouesse J, Friedman S, Sarrazin D, Mouriesse H, Le Chevalier T, Arriagada R, et al.** Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: a study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy.
Journal of Clinical Oncology 1986;4(12):1765-71.
137. **Koh EH, Buzdar AU, Ames FC, Singletary SE, McNeese MD, Frye D, et al.** Inflammatory carcinoma of the breast: results of a combined-modality approach—M.D. Anderson Cancer Center experience.
Cancer Chemotherapy and Pharmacology 1990;27(2):94-100.
-

138. **Maloisel F, Dufour P, Bergerat JP, Herbrecht R, Duclos B, Boilletot A, et al.**
Results of initial doxorubicin, 5-fluorouracil, and cyclophosphamide combination chemotherapy for inflammatory carcinoma of the breast.
Cancer 1990;65(4):851-5
 139. **Moore MP, Ihde JK, Crowe JP, Hakes TP, Kinne DW.**
Inflammatory breast cancer.
Archives of Surgery 1991;126(3):304-6.
 140. **Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, Swain S, O'Shaughnessy J, Bader JL.**
The effect of systemic therapy on local/regional control in locally advanced breast cancer.
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1992;23(5):949-60
 141. **Chevallier B, Bastit P, Graic Y, Menard JF, Dauce JP, Julien JP, et al. The centre H.**
Bequerel studies in inflammatory nonmetastatic breast cancer. Combined modality approach in 178 patients.
British Journal of Cancer 1993;67(3):594-601.
 142. **Palangie T, Mosseri V, Mihura J, Campana F, Beuzeboc P, Dorval T, et al.**
Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications.
European Journal of Cancer 1994;30A(7):921-7.
 143. **Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, Philpott G, Soares Jr RL, Taylor ME.**
Management of locally advanced carcinoma of the breast. II: Inflammatory carcinoma.
Cancer 1994;74:466-76.
 144. **van Golen KL, Davies S, Wu ZF, Wang Y, Bucana CD, Root H, et al.**
A novel putative low-affinity insulin-like growth factor binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype.
Clinical Cancer Research 1999;5(9):2511-9.
 145. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology**
Breast Cancer v.2.2008. Available at:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Accessed March 27, 2008.
 146. **Bièche I, Florence L, Sengül T, Marc Espie.**
Molecular Profiling of Inflammatory Breast Cancer: Identification of a Poor-Prognosis Gene Expression Signature.
Clinical Cancer Research 2004;10:6789-6795.
-

147. Chang, S, Parker S. L, Pham T, Buzdar A. U, Hursting S. D.
Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology,
and end results program of the Nation; ute, 1975-1992.
Cancer (Phila) 1998;82:2366-72.
148. Jaiyesimi I. A, Buzdar A. U, Hortobagyi, G.
Inflammatory breast cancer: a review.
J Clin Oncol 1992;10:1014-24.
-



ĐỀ THI

học sinh làm bài
không được ghi họ tên
và số báo danh vào bài
thi.
Đề thi gồm 10 câu hỏi, mỗi câu hỏi có 4 đáp án, trong đó chỉ có 1 đáp án đúng.
Thời gian làm bài là 45 phút, không tính thời gian phát đề.
Đề thi được chia thành 2 phần: Phần I (5 câu hỏi) và Phần II (5 câu hỏi).
Phần I là phần thi trắc nghiệm, mỗi câu hỏi có 4 đáp án, trong đó chỉ có 1 đáp án đúng.
Phần II là phần thi tự luận, mỗi câu hỏi có 1 đáp án đúng.
Đề thi được chia thành 2 phần: Phần I (5 câu hỏi) và Phần II (5 câu hỏi).
Phần I là phần thi trắc nghiệm, mỗi câu hỏi có 4 đáp án, trong đó chỉ có 1 đáp án đúng.
Phần II là phần thi tự luận, mỗi câu hỏi có 1 đáp án đúng.
Đề thi được chia thành 2 phần: Phần I (5 câu hỏi) và Phần II (5 câu hỏi).
Phần I là phần thi trắc nghiệm, mỗi câu hỏi có 4 đáp án, trong đó chỉ có 1 đáp án đúng.
Phần II là phần thi tự luận, mỗi câu hỏi có 1 đáp án đúng.





جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 52

سنة 2011

**الجانب الوبائي، السريري، العلاجي والتطوري
لسرطان الثدي الالتهابي في المستشفى الجامعي
محمد السادس بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

السيدة ابتسام خنور

المزودة في 24 شتنبر 1985 بوجدة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي - الالتهابي - الوبائي - التوقع - العلاج الكيميائي.

اللجنة

الرئيس	السيد ع. صدقي
	أستاذ مبرز في الفحص بالأشعة
المشرف	السيد ع. الطاهري
	أستاذ في العلاج الإشعاعي
الحكام	السيدة ب. بلعبدة
	أستاذة في التشريح المرضي
	السيد ع. أبو الفلاح
	أستاذ مبرز في أمراض النساء و التوليد