

Année 2019

Thèse N° 145

**Cancer du sein métastatique
ou localement avancé :
Expérience du service de Chirurgie Générale
de l'Hôpital Militaire Avicenne–Marrakech**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/07/2019

PAR

Mlle. SIHAM SIBIH

Née le 17/01/1989 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein–Métastatique–Localement avancé – Prise en charge–Pronostic

JURY

M.	H.ASMOUKI Professeur de Gynécologie–Obstétrique	PRESIDENT
M.	A.ACHOUR Professeur de Chirurgie Générale	RAPPORTEUR
M.	R. EL BARNI Professeur de Chirurgie Générale	} JUGES
M^{me}.	H. RAIS Professeur d'Anatomie Pathologique	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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





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.

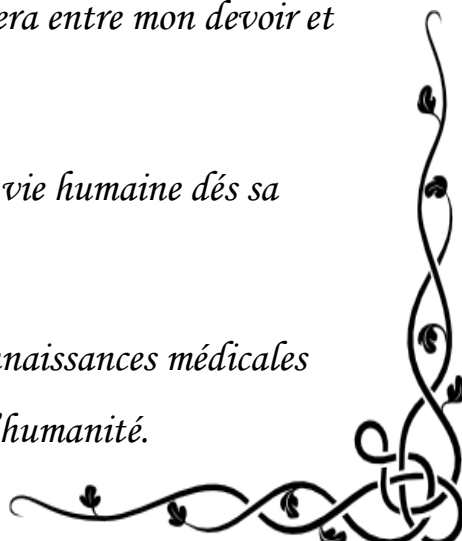
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

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.





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE EIMouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI ElOuafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI Khalid	IDRISSI Traumato- orthopédie

ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMARRidouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation

CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique

AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI FatimaEzzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie– pathologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



Dédicaces



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

Marcel Proust.



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les
personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me
hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour,
respect et gratitude que*

Je dédie cette thèse ... 

الله أكبر

*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

A ma très chère mère : Mme Ouardia IBIZI

*Je suis si petite, le monde est si grand
Que serait ma vie, sans vous maman ??*

*Maman chérie vous êtes la raison de ma joie et de mon sourire je ne peux
pas imaginer ma vie sans vous. Je remercie Dieu pour votre
présence à mes cotés.*

*Je ne vais jamais oublier vos nombreux sacrifices pour moi, si je suis
médecin aujourd'hui c'est grâce à vous.*

*Un coup d'oeil dans vos beaux yeux était suffisant pour vaincre ma
souffrance et creuser dans la voie de la réussite.*

Vous avez cru en moi quand je n'y croyais plus.

Les mots m'échappent pour décrire l'adorable mère que vous êtes.

Je vous aime maman.

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder santé, longévité pour que vous puissiez me
voir réaliser tous vos rêves.*

Au meilleur papa du monde : M Mustapha SIBIH

*A mon formidable papa, qui mérite ce diplôme plus que moi et qui a
appris la médecine avec moi.*

*On dit un papa est le premier héros de son fils, le premier amour de sa fille. Mais pour
moi vous resterez mon premier et dernier amour éternel.*

*Vous êtes mon père exemplaire, mon ami intime et mon confident,
l'homme de ma vie.*

*Vous avez fait de moi ce que je suis et je vous dois tout. Je suis très fière de
dire que je suis votre fille.*

*Nul mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur mon
amour, ma reconnaissance et mon admiration.*

*J'espère être à la hauteur de vos souhaits et que ce modeste travail
soit le témoignage de mon affection.*

*Que dieu le tout puissant vous garde et vous donne longue vie pour que je
puisse vous combler à mon tour.*

وقل ربي ارحمهما كما ربياني صغيرا



A ma chère sœur ILHAM et mon cher frère HICHAM

Merci pour votre présence dans ma vie, pour les heures de fous rires, de joie, de folie.

Merci pour votre présence, votre générosité, et votre tendresse, pour tous les moments agréables qu'on a vécus ensemble

En témoignage de mon affection fraternelle et de ma profonde reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu le tout puissant vous protège et vous garde.

A la mémoire de :

Mes grands pères : Mohamed SIBIH, Lmahfoud IBIZI

Mon cher oncle : Aziz SIBIH

La lumière qui ne s'éteint jamais

Que dieu les bénisse et les accueille dans son éternel paradis.

Que ce modeste travail leur rende hommage.

A toute la famille SIBIH et IBIZI

J'aurai aimé citer chacun de vous par son nom, mais même mille pages ne sauraient suffire pour vous témoigner toute mon affection.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux,

Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours de vous honorer.

Tous mes vœux de bonheur et de santé...



*A mes très chères amies Hasna Naciri, Fatima Ezzahra Tahiri,
Imane Larhzil, Majda Aghnaj, Rim Sadiki, Amira Fetoub et
Fatima Koali*

*Vous n'etes pas uniquement mes amies, mais mes sœurs et
mes confidentes.*

*Nous étions toujours très proche et nous le seron pour toute la vie
Vous etes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe le cœur
Je vous aime infiniment.*

Mes amies d'enfance : Asmae l'Asame et Meriam El Asame

*Je ne peux jamais oublier les moments de bonheur qu'on a partagé
ensemble .*

*Tu m'as appris que la vraie amitié est celle qui a vécu et survécu à des
moments difficiles.*

Grand merci pour ton soutien, ta présence et ton aide précieuse.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

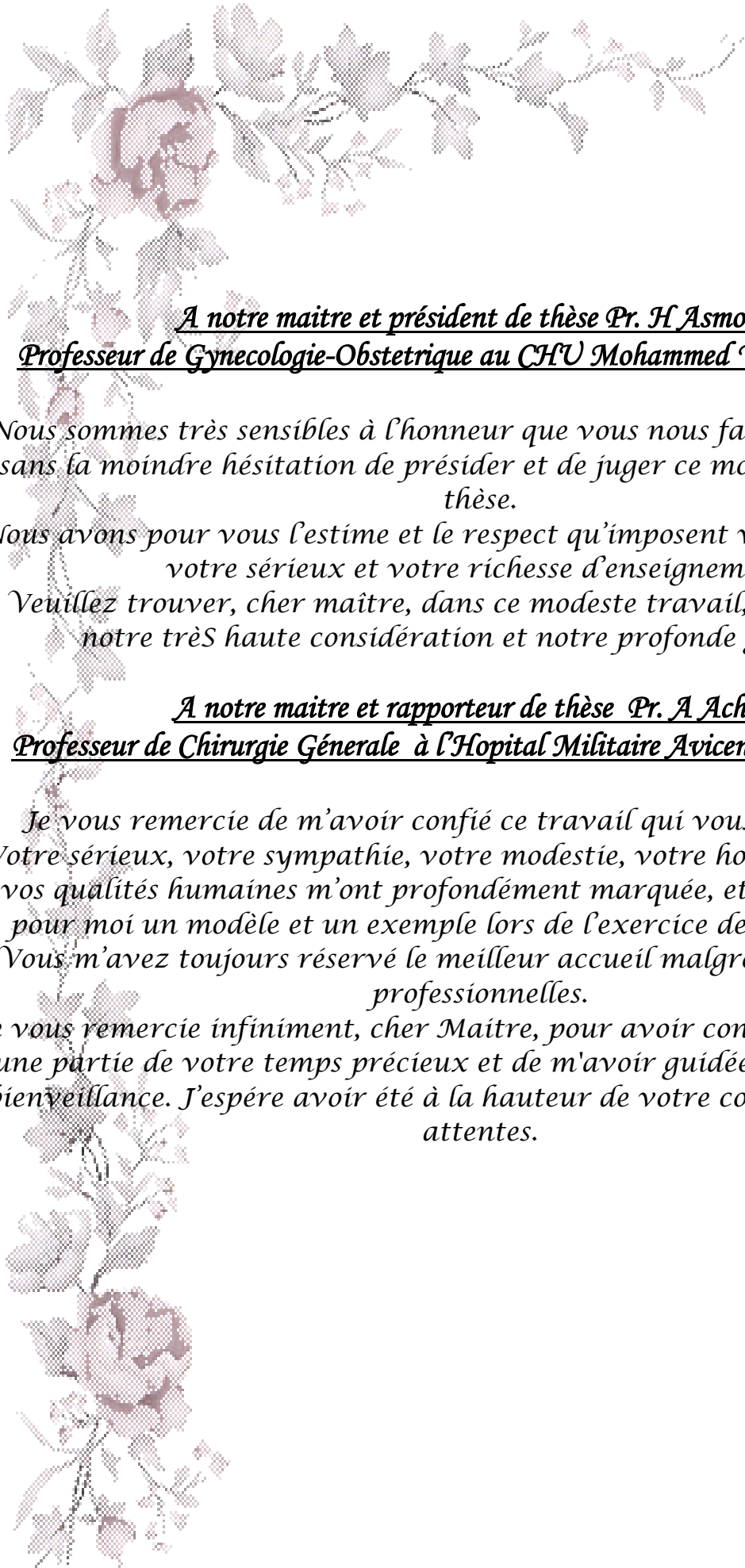
A mes amies et collègues

*Je ne peux vous citer tous et toutes, car les pages ne le permettraient pas, et je ne
peux vous mettre en ordre, car vous m'êtes tous et toutes chères... Merci, chers ami(e)s
pour ce joli parcours que nous avons réalisé ensemble. Je saisis cette occasion pour
vous exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le
succès du monde.*



Remerciements





A notre maître et président de thèse Pr. H Asmouki
Professeur de Gynécologie-Obstétrique au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant sans la moindre hésitation de présider et de juger ce modeste travail de thèse.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

A notre maître et rapporteur de thèse Pr. A Achour
Professeur de Chirurgie Générale à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail qui vous tient à cœur, votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines m'ont profondément marquée, et seront toujours pour moi un modèle et un exemple lors de l'exercice de ma profession. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles.

Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidée avec rigueur et bienveillance. J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.



A notre maitre et juge de thèse Pr. R El Barni

Professeur et chef de service de Chirurgie Générale à l'Hopital Militaire Avicenne de Marrakech

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous vous remercions de nous avoir permis de faire notre travail de thèse au sein de votre service.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a reçus en toutes circonstances avec sympathie.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse Pr. H Rais

Professeur et chef de service d'Anatomie-Pathologie au CHU Mohamed VI de Marrakech

Je vous remercie pour la grande amabilité avec laquelle vous m'avez accueillie, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger.

Qu'il me soit permis, cher maître, de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

Finalement je remercie le personnel et toute l'équipe de service de Chirurgie Générale de l'hôpital militaire Avicenne de s'être accommoder de ma présence et merci de votre aide.



Liste d'abreviation



Liste d'abreviation

ACE : antigène carcinoembryonnaire

ACR : American College of Radiology

ADP : adénopathie

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BI-RADS : Breast Imaging-Reporting And Data System

BCT : traitement conservateur

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CIS : Carcinome in situ

CISH/ SISH : Chromogenic in situ hybridization/ Silver in situ Hybridization

Chu : centre hospitalier universitaire

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CNGOF : Collège National des gynécologues et obstétriciens Français

CO : Contraception orale

CSLA : Cancer du sein localement avancé

CSME : Cancer du sein métastatique d'emblée

CT : Chimiothérapie

DT2 : Diabète type 2

ETT : Echographie trans-thoracique

ECG : électrocardiogramme

FISH : Fluorescence in situ hybridization

Gy : grey

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : héparine à bas poids moléculaire

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ou ERBB2)

HES : Hématéine/ Eosine / Safran

HT : Hormonothérapie

HTA : hypertension artériel

IA : inhibiteur aromatase

INO : Institut national d'oncologie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Ki67 : Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de Kiell (Ki) sur un clone de cellules 67)

NFS : Numération formule sanguine

OMS : organisation mondiale de la santé

PAM : Plaque aréolo-mamelonnaire

QIE : Quadrant inféro-externe

QII : Quadrant inféro-interne

QSE : Quadrant supéro-externe

QSI : Quadrant supéro-interne

RE : Récepteurs à oestrogène

RH : Récepteurs hormonaux

RP : Récepteurs à progestérone

RR : Risque relatif

RTH : Radiothérapie

SBR : Scarff-Bloom-Richardson

SNC : système nerveux centrale

TDMTAP : Tomodensitométriethoraco-abdomino-pelvienne

TEP-TDM au FDG : Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose

TNS : tumeur non spécifique

UICC Universal for International Cancer Control



Plan



INTRODCUTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
RESULTATS	8
I. Epidémiologie	9
1. Fréquence	9
2. Age	10
3. Origine des malades	10
4. Niveau intellectuel	11
5. Niveau socio-économique	11
II. Antécédents	12
1. Antécédents personnels	12
2. Antécédents familiaux	16
III. Etude clinique	17
1. Sein	17
2. Recherche de métastases	22
IV. ETUDE PARACLINIQUE	25
1. Examens radiologiques	25
2. Examens cyto-histopathologiques	28
V. BILAN D'EXTENSION	85
VI. CLASSIFICATION	89
1. Classification TNM	89
2. Classification selon stade du Comité Américain Mixte du Caner (AJCC 2010)	40
3. Classification moléculaire	41
VII. ATTITUDES THERAPEUTIQUES	42
1. Bilan pré-thérapeutique	42
2. Moyens et indications	42
VIII. SURVEILLANCE ET EVOLUTION	58
1. Evolution à court terme	58
2. Evolution a long terme	61
3. Evaluation de la survie	68
DISCUSSION	64
RAPPELS	65
EPIDEMIOLOGIE	84
DIAGNOSTIC	142
BILAN D'EXTENSION	205
PRISE EN CHARGE	210
SURVEILLANCE	273
EVOLUTION	276
PRONOSTIC	279
RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE	286
DEPISTAGE	288
CONCLUSION	289
ANNXES	292

RESUME	302
BIBLIOGRAPHIE	308



Introduction



Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme aussi bien au Maroc qu'à l'échelle mondiale. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer féminin. Son incidence augmente régulièrement, ce qui en fait un grand problème de santé publique partout dans le monde.

Selon les dernières statistiques du Globocan 2018, le cancer du sein représente 24,2% de l'ensemble des nouveaux cancers féminins dans le monde, avec environ 2,1 millions de nouveaux cas pour une mortalité de 626 679 décès [1].

Au Maroc, le cancer du sein occupe la première place chez la femme (36,9%) avec 10136 nouveaux cas et 3518 décès estimés en 2018, par rapport aux statistiques de 2008 (5396 nouveaux cas et 2 804 décès par cancer du sein) [2] [3].

Si dans le monde occidental, les formes infra cliniques et localisées occupent la première places ; au Maroc, les formes avancées, restent quand même fréquentes, posant ainsi des problèmes spécifiques de prise en charge [4] [5].

Le cancer du sein localement avancé englobe un large éventail de tumeurs du sein de mauvais pronostic [6], dont les présentations cliniques incluant, notamment, une tumeur de sein de plus de 5 cm, une tumeur fixée à la paroi thoracique, une tumeur fixée à la peau ou aux deux et cancer du sein inflammatoire [7]. Certaines sont des tumeurs négligées qui ont lentement progressé vers un stade avancé, tandis que d'autres résultent d'une croissance tumorale rapide [8].

Une approche multidisciplinaire reste la pierre angulaire du traitement du cancer du sein localement avancé, dont la chimiothérapie néo adjuvante continue de jouer un rôle clé dans la prise en charge initiale de ce cancer en permettant une réduction de la charge tumorale et en augmentant les taux de chirurgie conservatrice du sein [6].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Le cancer du sein métastatique d'emblée est reconnu comme étant une maladie incurable, et dont la prise en charge est palliative. Le but des traitements administrés est alors de contrôler la croissance tumorale pour réduire les symptômes en induisant le moins de toxicités possibles, ceci dans le but d'augmenter la survie en préservant une bonne qualité de vie [9].

Le cancer du sein est devenu aujourd'hui le type de pathologie où la concertation multidisciplinaire est incontournable. Considéré comme une maladie générale, le traitement devra avoir pour but à la fois le contrôle locorégional, par la chirurgie et la radiothérapie, et la prévention ou le traitement des métastases, rôle des traitements systémiques.

Dans les dernières décennies, les progrès dans le domaine de la biologie moléculaire a permis de mettre en oeuvre de nouveaux facteurs pronostiques permettant de cette manière l'avènement d'un nouvel instrument thérapeutique connu actuellement par les thérapies ciblées [10].

Le but de ce travail rétrospectif est d'étudier les différentes particularités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques du cancer du sein métastatique d'emblée et du cancer du sein localement avancé sur une série de 19 patientes recensées au sein du service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.



Matériels et Méthodes



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série de cas de cancer du sein métastatique d'emblée ou localement avancé, colligés au service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, durant une période de 5 ans allant de Janvier 2013 au Décembre 2017.

- ◆ Objectif primaire: Prise en charge, evolution et pronostic du cancer du sein à ces stades.
- ◆ Objectif secondaire : Déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques chez ce groupe de patientes.

II. Population étudiée :

Notre étude a été réalisée sur une série regroupant 19 patientes porteuses de cancer du sein métastatique d'emblée ou localement avancé :

✓ **Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude :

- Cancer du sein invasif confirmé à l'histologie.
- Stade III ou stade IV d'emblée (clinique ou radiologique) de la classification AJCC 2010.
- Cancer du sein traité et suivi au service de chirurgie générale de l'HMA Marrakech durant la période citée.

✓ **Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu dans notre étude :

- Sexe masculin.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Dossiers médicaux incomplets ou introuvables.
- Patientes avec une mauvaise observance thérapeutique.

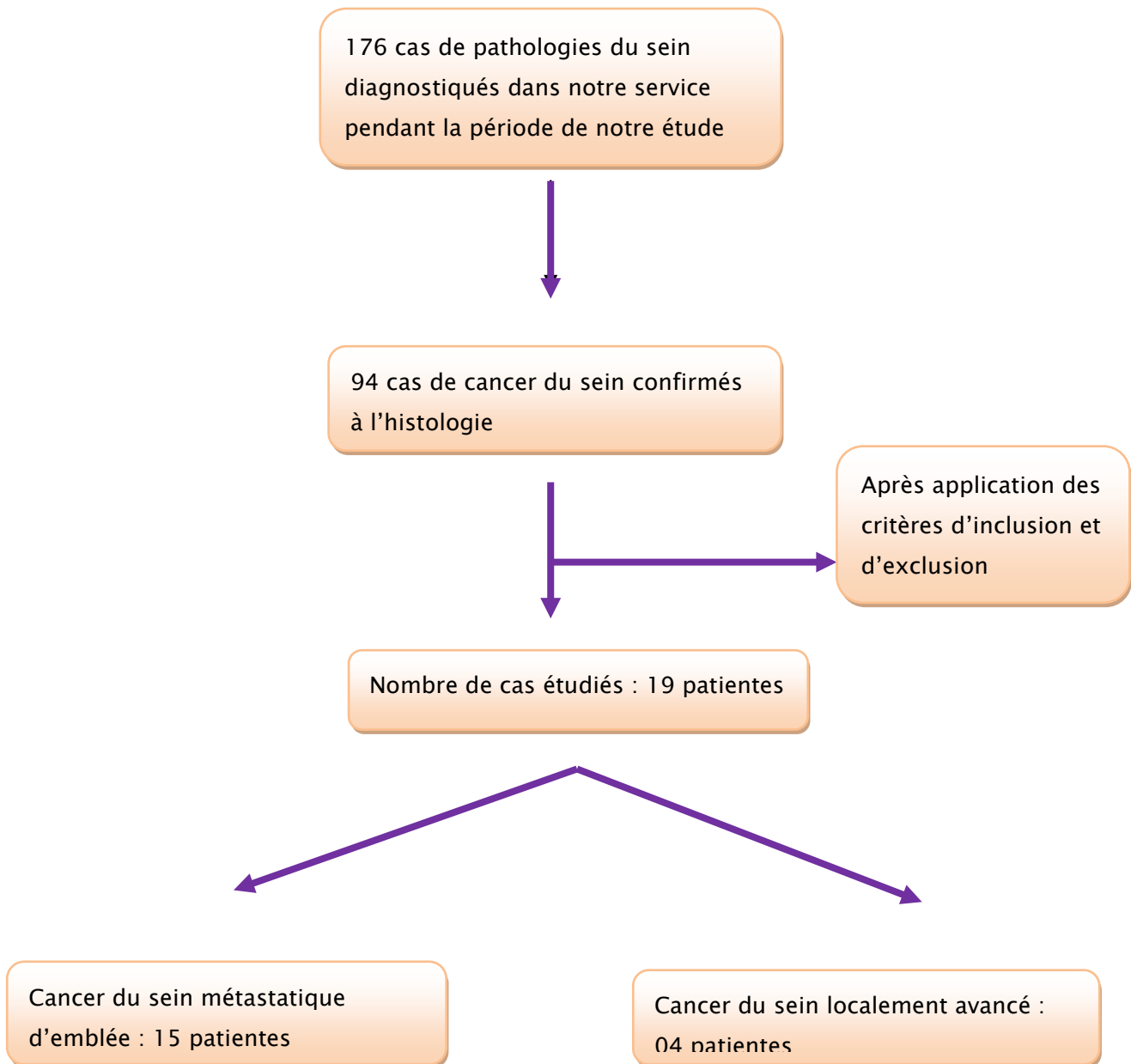


Figure1: schéma récapitulatif décrivant la population étudiée.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Il faut signaler d'emblée que ce chiffre de 94 cas sur une durée de cinq ans n'est pas représentatif de la fréquence réelle du cancer du sein vue que le service de chirurgie générale est dédié dans sa grande partie à la pathologie digestive.

Le nombre de cas étudiés, 19 cas, est obtenu après avoir éliminé :

- 2 cas de sexe masculin.
- 43 patientes avaient un cancer du sein localisé au moment du diagnostic.
- 18 patientes avaient présenté une évolution métastatique d'un cancer du sein traité au préalable.
- 10 dossiers médicaux inexploitable.
- 2 cas de mauvaise observance thérapeutique.

III. Méthode d'étude :

Pour la réalisation de notre travail, nous avons élaboré une fiche d'exploitation (Annexe1) comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude :

1. Identité de la patiente
2. Les antécédents personnels et familiaux
3. Circonstances de découverte/motif de consultation
4. Éléments de l'examen clinique et para clinique
5. Attitude thérapeutique
6. Surveillance
7. Evolution
8. Pronostic

Notre fiche d'exploitation a été dûment renseignée en faisant recours aux dossiers des malades.

Elle a fait l'objet d'une exploitation informatique par le biais d'un logiciel spécialisé dans le traitement des données statistiques "EXCEL", ce qui nous a permis d'obtenir les résultats exposés en moyenne et en pourcentage dans le chapitre suivant.

L'anonymat et la confidentialité des informations ont été respectés lors du recueil des données.



Résultats



I. Epidémiologie :

1. Fréquence :

a) Fréquence du cancer du sein par rapport aux autres cancers

Le cancer du sein occupait la deuxième place après les cancers colorectaux avec un pourcentage de 23,9% de l'ensemble des cas de cancer hospitalisés dans notre service.

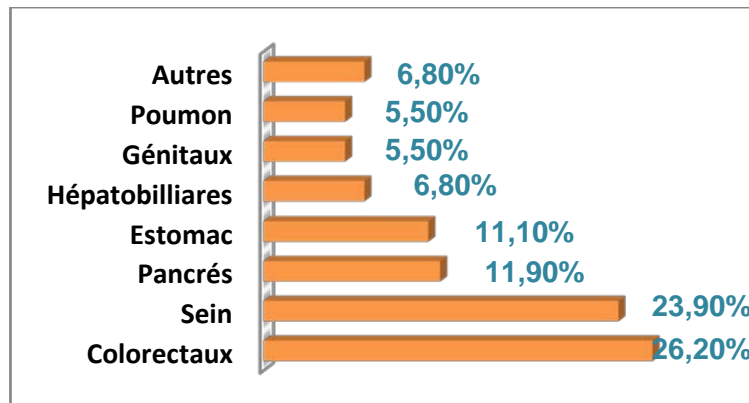


Figure 2 : Fréquence des cancers au service de chirurgie générale HMA

b) Fréquence de cancer du sein par rapport aux autres cancers gynécologiques :

Dans notre étude, le cancer du sein constituait le chef de file des cancers gynécologiques avec un pourcentage de 81%, suivi de cancer de l'ovaire (8,67%).

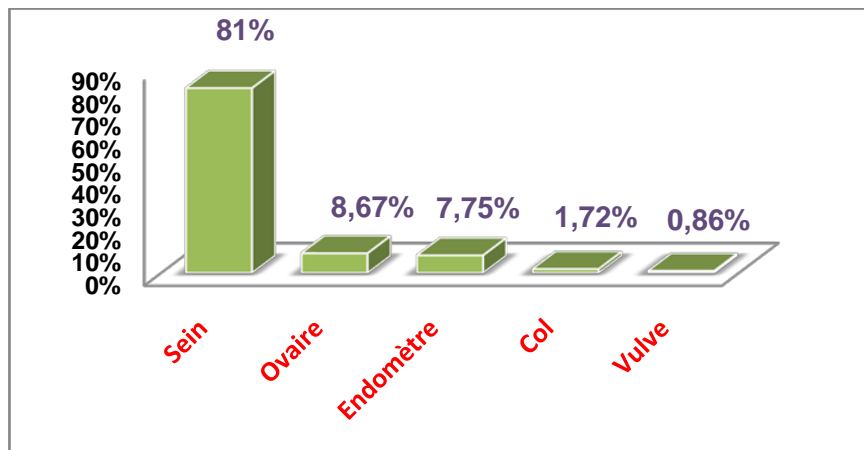


Figure 3 : Répartition des cancers gynécologiques au service de chirurgie générale HMA

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

c) répartition du cancer du sein selon le stade :

Le cancer du sein métastatique d'emblée représentait 16% de la totalité des cas de cancer du sein hospitalisés dans notre service (15 patientes), tandis que Le cancer du sein localement avancé représentait 4,25% des cas.

2. Age :

La moyenne d'âge de survenue de cancer du sein chez nos patientes était de 53,3 ans avec des extrêmes allant de 32 à 70 ans, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. En effet, la moyenne d'âge dans le groupe CSM était de 54,1 ans [36-66 ans] versus 50,2 ans [32-70 ans] dans le groupe CSLA.

La cinquième décennie étant la plus touchée avec un pourcentage de 47,3%, soit 09 cas.

Une seule patiente avait un âge inférieur à 35 ans de l'ensemble des cas inclus.

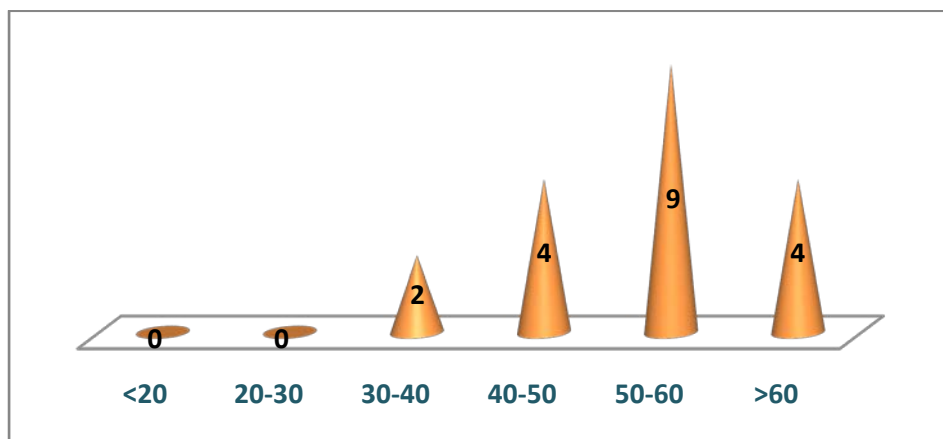


Figure 4 : Répartition des patientes par tranches d'âge dans notre série

3. Origine des malades :

Dans notre série, le nombre de cas de cancer du sein chez les patientes d'origine urbaine était supérieur à celui des patientes d'origine rurale.

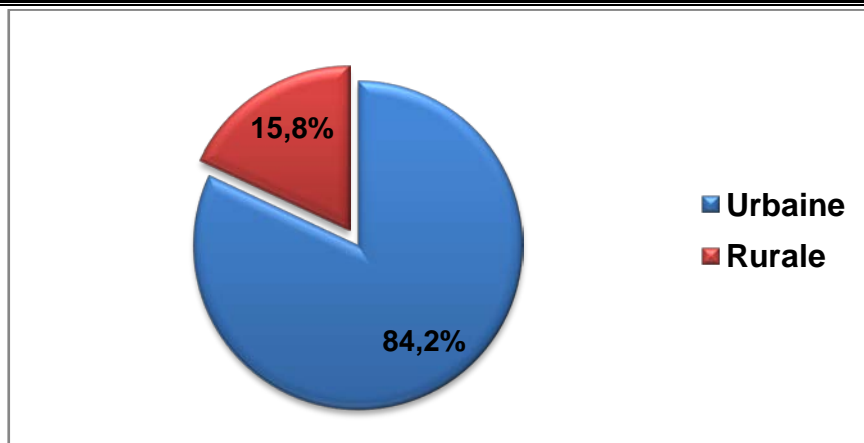


Figure 5: Répartition des patientes selon l'origine géographique

4. Niveau intellectuel :

Sur 19 cas : 13 patientes étaient illettrées (68,4 %) contre 6 patientes (31,6%) ayant un niveau primaire ou collège.

5. Niveau socio-économique :

Dans notre série, 57,9% des patientes avaient un niveau socio-économique moyen contre 42,1% des patientes de niveau socio-économique bas.

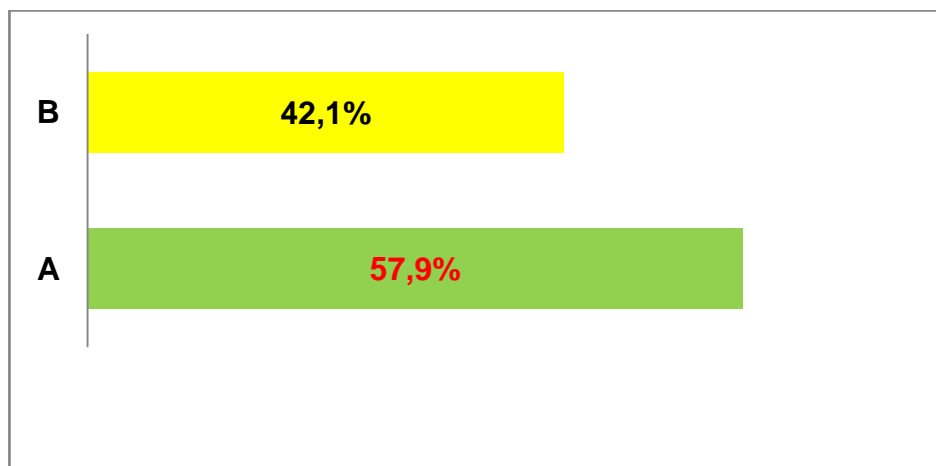


Figure 6 : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique.

A : Niveau socio-économique moyen. B : Niveau socio-économique bas.

II. Antécédents :

1. Antécédents personnels :

1.1 Gynéco-obstétricaux :

a) L'âge de ménarche :

L'âge moyen de ménarche chez nos patientes était de 14,5 ans avec 5 cas de ménarche tardive (au-delà de 16)

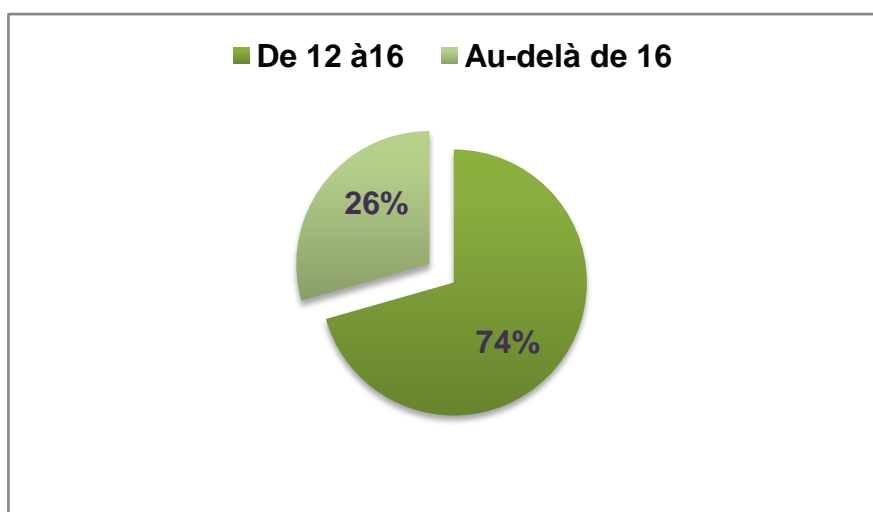


Figure 7 : Répartition de nos patientes en fonction de l'âge de ménarche :

b) Parité :

Dans notre étude, 15 patientes étaient multipares, 3 étaient paucipares et 1 était nullipare (Tableau I).

Tableau I. Répartition des patientes selon la parité.

Parité	Effectif	Pourcentage
Multipare	15	79%
Paucipare	3	15,8%
Nullipare	1	5,2%
Total	19	100%

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

c) **L'âge de la première grossesse :**

L'âge moyen de la première grossesse chez nos patientes était de 20,3 ans. A noter que deux cas de grossesse tardive (au-delà de 35) ont été observés dans notre série (Tableau II).

Tableau II. Répartition des cas selon l'âge de la première grossesse.

Age de la première grossesse	Effectif	Pourcentage %
Inférieur à 35	16	88,9
Supérieur à 35	2	11,1
Total	18	100

d) **Allaitement :**

L'allaitement au sein a été pratiqué par 18 patientes avec une durée moyenne de 20,6 mois (6mois à 24 mois) (Tableau III).

Tableau III. Répartition des patientes selon la notion d'allaitement et sa durée.

Durée d'allaitement	Nombre de cas	Taux
Durant 2 ans	13	72,2%
Moins de 2 ans	5	27,8%
Total	18	100%

e) **La ménopause :**

Parmi nos 19 patientes, 13 étaient ménopausées (68,4%) et 6 (31,6%) étaient en activité génitale (Graphique 6).

L'âge moyen de survenue de la ménopause était de 50,4 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 52 ans (Tableau IV).

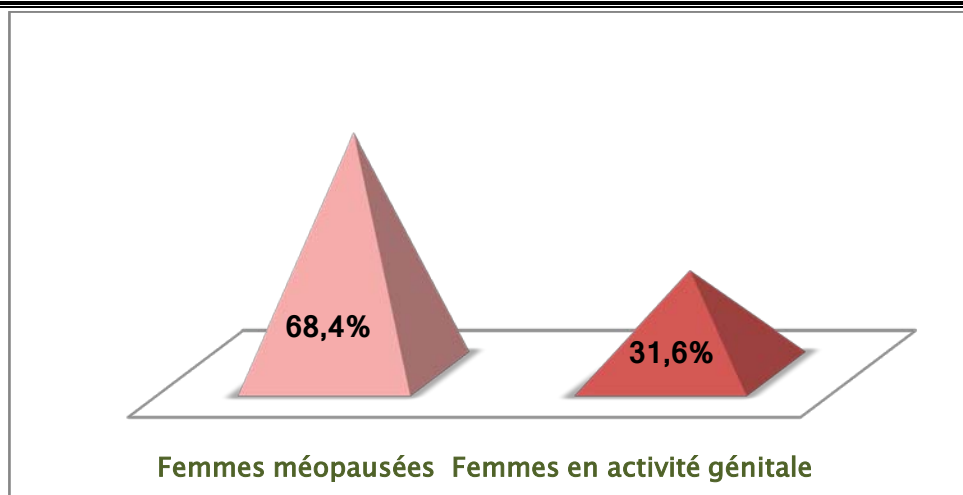


Figure 8 : Répartition des femmes en fonction de leur profil ménopausique.

Tableau IV. Répartition des femmes ménopausiques selon l'âge de sa survenue.

Age de la ménopause	Nombre de cas
47	1
48	1
49	1
50 - 52	9
53	1

f) **Statut hormonal :**

Dans notre étude, le moyen contraceptif utilisé par la majorité de nos patientes était la pilule type oestroprogestatif (OP) dans 63,1%. L'utilisation de dispositif intra-utérin (DIU) était seulement chez 26,3% de nos patientes.

La durée de la contraception hormonale n'a pas été rapportée.

Aucune patiente ménopausée n'était sous traitement hormonal substitutif.

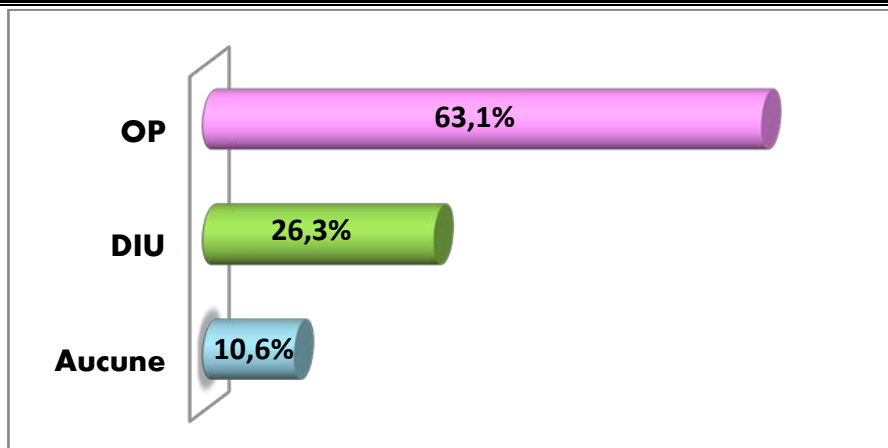


Figure 9 : Répartition des patientes selon la prise de contraception hormonale

g) Pathologies mammaires :

Dans notre étude, 2 patientes avaient un antécédent de pathologies mammaires traitées :

- Une avait un adénofibrome.
- Et l'autre avait une mastite infectieuse.

Aucune patiente n'a rapporté un antécédent personnel de cancer du sein et aucun cas d'hyperplasie mammaire n'a été observé.

Tableau V. Les ATCD de pathologies mammaires chez nos patientes

Pathologies mammaires	Nombre de cas	Taux
Adénofibrome	1	5,26%
Mastite infectieuse	1	5,26%

h) Pathologies gynécologiques non mammaires :

Un cas de cancer du col utérin a été rapporté chez une patiente (5,26%) et un cas de fibrome utérin chez une autre patiente (5,26%).

La répartition des patientes en fonction de la présence ou non d'antécédents personnels de pathologies gynécologiques est citée dans le tableau VI :

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Tableau VI. Les antécédents personnels de pathologies gynécologiques.

ATCD de pathologies gynécologiques	Nombre de cas	Taux %
Adénofibrome	1	5,26%
Mastite infectieuse	1	5,26%
Fibrome utérin	1	5,26%
Cancer du col	1	5,26%
Sans ATCD	15	78,9%

1.2 Médicaux-chirurgicaux :

Sept patientes étaient suivies pour une hypertension artérielle (HTA), six pour un diabète de type 2 (DT2 et sous ADO ou insuline) et une patiente avait un ATCD de tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guéri.

Par ailleurs une seule patiente a été opérée pour goitre (maladie de Basedow) et mise sous hormones thyroïdiennes.

Tableau VII. Répartitions des cas selon leurs ATCDs médicaux-chirurgicaux

Antécédents	Effectif	Taux %
HTA	7	36,8%
DT2	6	31,6%
TBK pulmonaire	1	5,26%
Maladie de Basedow	1	5,26%

1.3 Toxiques :

Dans notre série, aucune patiente n'a rapporté la notion de tabagisme actif ni d'éthylisme. Par ailleurs 78,9% des patientes étaient exposées au tabagisme passif.

2 Antécédents familiaux :

2.1 Cancer du sein :

Trois patientes (15,7%) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein à des degrés différents de parenté (Tableau VIII).

Tableau VIII. Répartition des cas selon les ATCD familiaux de cancer du sein

Lien de parenté	Nombre de cas	Taux %
Mère	1	5,26%
Sœur	1	5,26%
Tante	1	5,26%

2.2 Autres cancers :

Deux patientes avaient un ATCD familial premier degré d'un cancer gynécologique : cancer de l'endomètre et cancer de l'ovaire diagnostiqués chez la mère.

III. Etude clinique :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un examen clinique méthodique, attentif et comparatif afin de préciser les caractéristiques locales et locorégionales de la tumeur (aires ganglionnaires) et de chercher des signes cliniques en faveur de métastases à distance.

1. Sein :

1.1 Mode de découverte :

Dans notre série, le cancer du sein a été découvert par la patiente elle-même chez 17 cas, par contre chez 2 cas du groupe de CSM, le mode de découverte a eu lieu lors d'un examen systématique.

Aucune, patiente n'a bénéficié d'une mammographie de dépistage.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

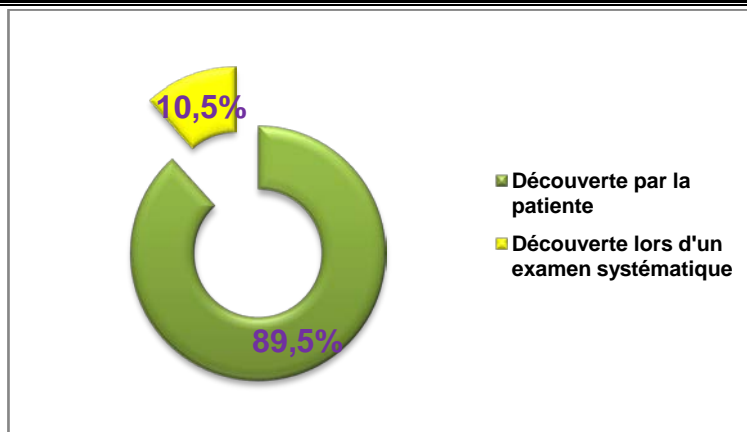


Figure 10. Répartition des cas en fonction de mode de découverte du cancer du sein

1.2 Signes révélateurs :

Dans notre série, les motifs de consultation les plus représentés sont la constatation d'un nodule au niveau du sein (63,1% des cas) et l'apparition de modifications cutanées et/ou aréolomamelonnaires dans 21% des cas.

La découverte de cancer du sein sous forme de métastases ganglionnaires et métastases à distance représentaient respectivement 5,26% et 21% de l'ensemble des motifs de consultation. (Tableau IX).

Tableau IX. Répartition des cas selon le motif de consultation.

Motif de consultation	Pourcentage
Nodule du sein	63,1%
Modifications cutanées	21%
Déformation du sein	21%
Ecoulement mamelonnaire	10,5%
Anomalies du mamelon	5,26%
Mastodynie	21%
ADPs axillaires	5,26%
Métastases à distance	21%

1.3 Le délai patient :

Le délai patient dans notre série était compris entre un mois et 4 ans avec une moyenne de 8,8 mois. La majorité des patientes consultaient après 3 mois (64,7%), soit 11 cas.

Tableau X. Répartition des patientes selon le délai de consultation.

Délai patient	Nombre de cas	%
Inf ou égal à 3 mois	6	35,3%
Sup à 3 mois	11	64,7%
Total	17	100%

1.4 Données de l'examen clinique :

a) **Inspection :**

Chez 52,6% des patientes, le sein était d'aspect normal, par contre des modifications de la texture de la peau ont été rapportées chez 6 patientes (31,5%), une asymétrie des seins (42,1%) a été observée chez 8 patientes, suivies d'une déformation du sein dans 21% des cas sous forme d'une tuméfaction rétro-aréolaire chez une patiente et au niveau du sillon inter-mammaire droit chez une autre patiente.

Une ulcération cutanée avec nécrose a été rapportée chez deux patientes soit 10,5% et une anomalie du mamelon plus précisément un mamelon rétracté a été noté chez une seule patiente (5,26%).

Aucune patiente n'a présenté l'aspect d'un sein inflammatoire, notamment, une rougeur, un œdème ou une peau d'orange.

b) **Palpation :**

La tumeur n'était palpable que chez seulement une patiente, par contre elle l'était chez la totalité des patientes.

b.1. Siège de la tumeur :

Le sein gauche était le plus souvent atteint avec un pourcentage de 63%, sans notion d'atteinte bilatérale dans aucun cas.

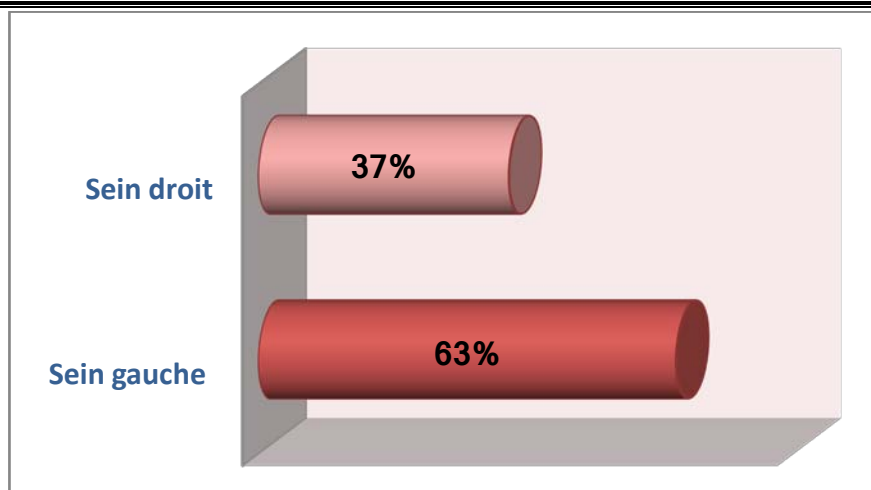


Figure 11. Répartition des cas selon le sein atteint.

Chez toutes nos patientes la tumeur était unifocale, prédominante au niveau du quadrant supéro-externe avec un taux de 52,6% contre 15,8% pour le quadrant inféro-externe.

Chez une seule patiente, la tumeur situait au niveau de la jonction reliant le quadrant supéro-externe et le quadrant supéro-interne (5,26%).

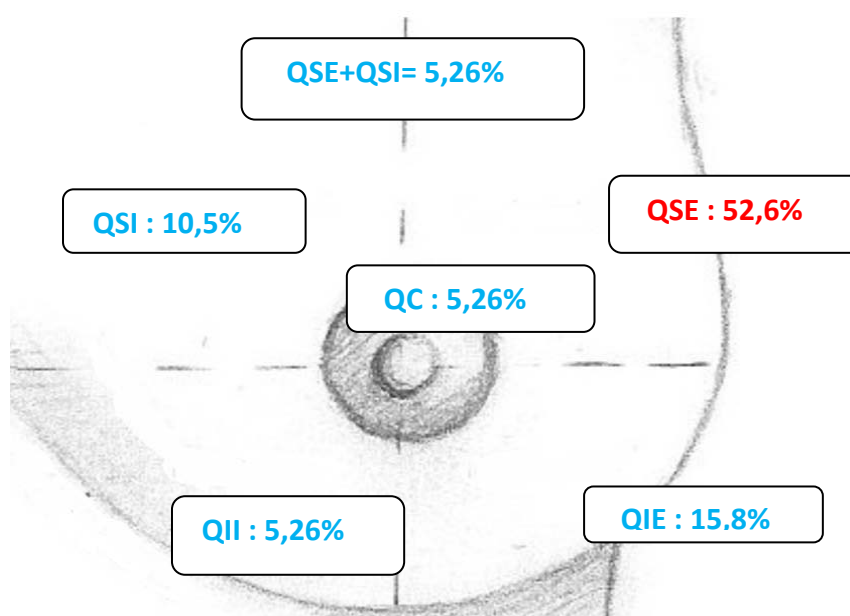


Figure 12. Répartition des cas selon le siège de la tumeur au niveau du sein.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

b.2. Taille de la tumeur :

La taille tumorale clinique moyenne au moment du diagnostic était de 5,87 cm allant de 1,5 à 13 cm sur toutes les tumeurs palpables.

Pour les tumeurs du sein localement avancées à l'examen clinique, la taille tumorale moyenne était de 7,7 cm avec des extrêmes de 3 à 13 cm.

Les tumeurs mesurant plus de 5 cm, représentaient 33,3 % de la totalité des tumeurs palpables

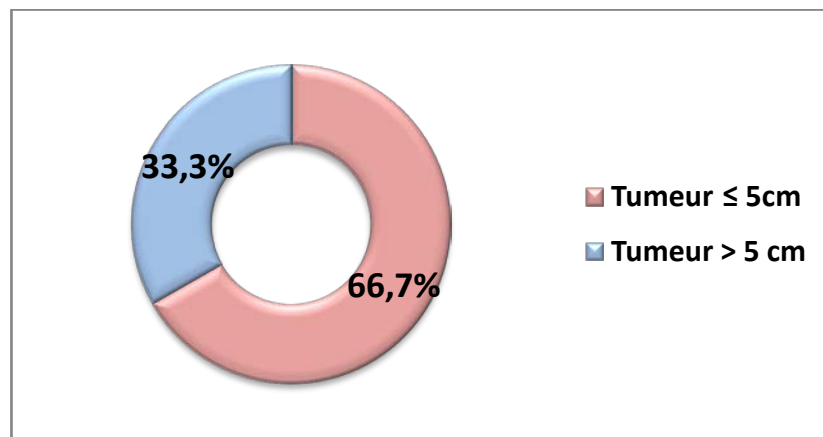


Figure 13. Répartition des patientes selon la taille tumorale.

b.3. forme et limites de la tumeur :

La forme de la tumeur lors de la palpation était anguleuse dans 89,4% et ses limites étaient irrégulières chez toutes les patientes.

b.4. consistance et sensibilité :

La tumeur était de consistance dure chez 73,6%, soit 13 cas.

La douleur lors de la palpation et la mobilisation de la tumeur était présente dans 26,3% des cas.

Un saignement au contact a été remarqué à la palpation des tumeurs avec ulcération cutanée chez 2 patientes (10,5%).

b.5. Fixité de la tumeur :

Chez nos patientes, la tumeur était fixe chez 36,8% des patientes (Graphique 10) :

- Adhérente à la peau dans 21% des cas.
- Adhérente au plan profond dans 5,26% des cas.
- Adhérente aux deux plans ont été retrouvés dans 10,5% des cas.

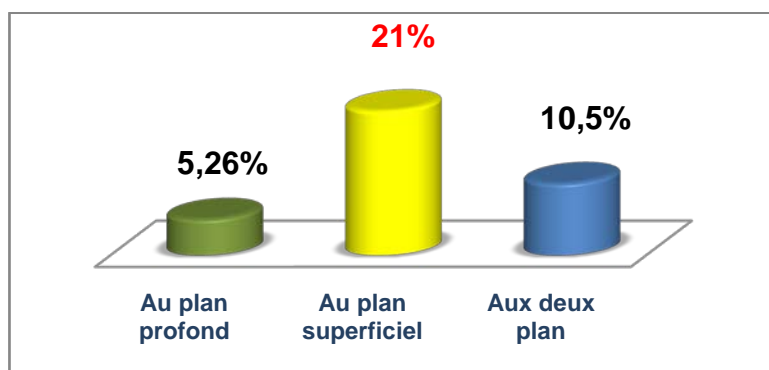


Figure 14. Répartition des tumeurs selon le plan d'adhérence.

b.6. Écoulement mamelonnaire :

La pression du mamelon a objectivé un écoulement sanglant chez les deux patientes ayant consulté pour l'écoulement mamelonnaire (10,5% des cas).

b.7. Anomalies du sein controlatéral :

Dans notre étude, aucune patiente n'a présenté des anomalies au niveau du sein controlatéral à l'examen clinique.

2. Recherche de métastases :

2.1 Statut ganglionnaire :

L'examen clinique des aires ganglionnaires chez nos patientes a trouvé des adénopathies cliniquement palpables dans 63,1% des cas, axillaires homolatéraux mobiles dans 36,8% et fixées dans 21% des cas.

Sur toutes nos patientes, une seule avait des ADP sus claviculaires homolatéraux avec un pourcentage de 5,26%.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Les patientes présentant une tumeur du sein localement avancée à l'examen clinique, avaient des ADP cliniquement suspects, classées N1 (71,4%) et N2 (28,6%).

Toutes les ADP retrouvées chez nos patientes étaient fermes et indolores.

Tableau XIII. Répartition des cas selon l'atteinte ganglionnaire.

Ganglion (N)	Pourcentage
N0	36,8%
N1	36,8%
N2	21%
N3	5,26%

2.2 Examen général :

Dans notre étude, 52,6% des patientes étaient obèses mais sans avoir pu évaluer leurs tailles.

Le score de Zubrod/OMS a été de 1 chez 16 patientes (84,2%), 2 chez une patiente et 4 chez 2 patientes

L'examen clinique trouvait des signes en faveur d'une atteinte secondaire chez 9 patientes, soit 47,3%, répartis comme suit :

- Signes osseux étaient plus fréquents soit 42,1% de l'ensemble des cas étudiés. Il s'agissait souvent de syndrome rachidien compliqué parfois de névralgies invalidantes.
- Signes neurologiques présentaient 15,7% des cas, soit 3 patientes.
- Signes respiratoires, chez une patiente (5,26%) présentait comme signe révélateur de cancer du sein, une douleur basi-thoracique droite associée à une dyspnée d'effort avec à l'examen pleuro-pulmonaire, un syndrome d'épanchement liquidien droit.
- Signes digestifs présentaient 5,26%, soit 1 patiente, sous forme d'ascite.

Finalement l'examen clinique retrouvait :

- L'état général des patientes :

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

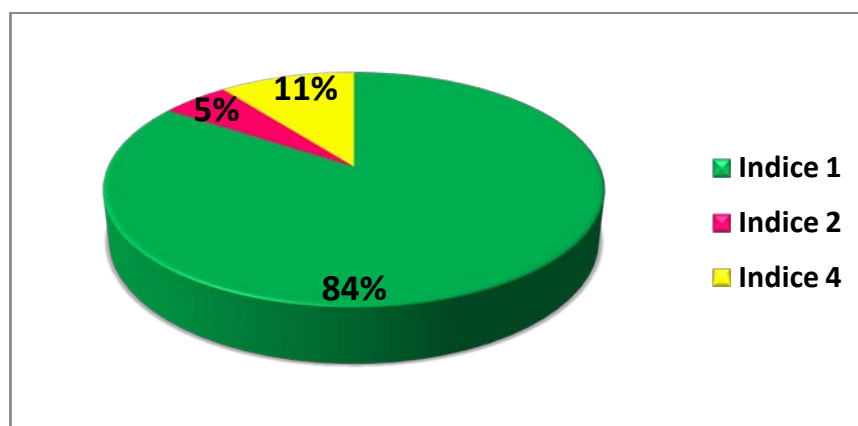


Figure 15. Répartition des patientes selon l'échelle de Zubrod/OAS.

- Classification cTNM des patientes selon l'examen clinique:

Tableau XIV.1. Répartition des patientes selon la classification cTNM.

cT			
cT		Effectif	%
T0		1	6,7%
T1		6	40%
T2		4	26,6%
T3		1	6,7%
T4	a	1	6,7%
	b	4	6,7%
	c	2	6,7%
	d	0	0%
cN			
N0		7	36,8%
N1		7	36,8%
N2		4	21%
N3		1	5,26%
cM			
M0		10	52,6%
M+		9	47,3%

IV. ETUDE PARACLINIQUE :

1. Examens radiologiques :

1.1 Mammographie :

Une mammographie associée à un complément échographique a été pratiquée chez la totalité des patientes.

Les anomalies mammographiques observées chez nos patientes sont réparties comme suit (Tableau XVII) :

- Opacité irrégulière spéculée hautement suspecte de malignité (opacité stellaire) : 63,2% des cas.
- Image suspecte de malignité chez 15,8% des patientes, sous forme d'opacité ovale ou polylobée aux contours masqués, mal définis.
- Opacité d'allure bénigne : 5,26% des cas.
- Distorsion architecturale chez 2 patientes, soit 10,5% des cas.
- Microcalcifications associées à une opacité ou désorganisation architecturale : 42,1%, soit 8 cas.
- Microcalcifications isolées chez une seule patiente, soit 5,26% des cas.

Tableau XVII. Aspects mammographiques chez nos patiente

Aspects mammographiques	Pourcentage %
Opacité stellaire	63,2%
Opacité suspecte de malignité	15,8%
Opacité d'allure bénigne	5,26%
Distorsion architecturale	10,5%
Microcalcifications isolées	5,26%
Microcalcifications associées	42,1%
Epaississement cutané (signe associé)	31,5%
Mamelon rétracté (signe associé)	5,26%



Figure 16. Mammographie : nodule du QSE du sein droit suspect de malignité ACR5 chez une de nos patientes

Tableau XVIII. Répartition des microcalcifications selon la classification de LE GAL

Aspects des microcalcifications	Effectif
Type I	--
Type II	--
Type III	1
Type IV	3
Type V	5

Selon la classification BI-RADS de l'ACR, 13 lésions mammographiques étaient classées ACR5, 5 étaient classées ACR4 et une lésion était classée ACR3.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

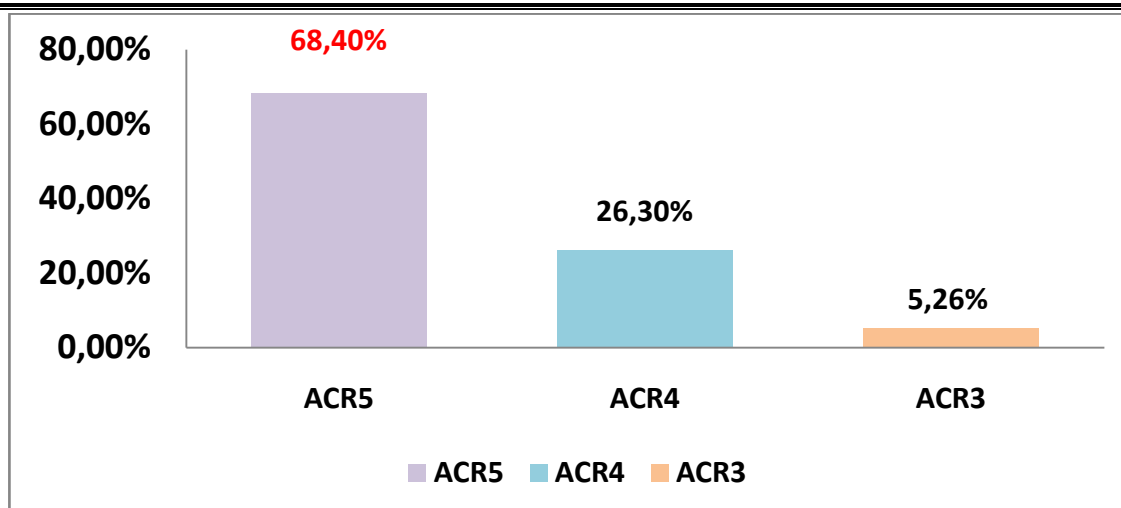


Figure 17. Répartition des patientes selon la classification B-RADS de l'ACR.

1.2 Echographie mammaire :

Les résultats de l'échographie mammaire montraient :

- ❖ Des images suspectes de malignité chez 94,7% des patientes (18 cas). L'image hypo échogène hétérogène irrégulière, à limites floues, à grand axe vertical et avec atténuation acoustique postérieure, a été notée chez 16 patientes.
- ❖ La présence d'adénopathies axillaires a été observée chez 12 patientes (63,1% des cas).
- ❖ Un épaissement cutané et un œdème interstitiel avec un aspect hétérogène de la graisse sous cutanée ont été décrit chez 6 patientes, soit 31,6% des cas.
- ❖ Une seule échographie mammaire était non concluante (5,26% des cas).

Tableau XIX. Résultats de l'échographie mammaire chez nos patientes.

Echographie mammaire	Effectif	Pourcentage
Images suspectes de malignité	18	94,7%
Adénopathies axillaires	12	63,1%
Epaississement cutané+œdème interstitiel	6	31,6%
Non concluante	1	5,26%

1.3 Glactographie :

La galactographie n'a pas été faite chez les deux patientes qui se sont présentées pour un écoulement mamelonnaire comme motif de consultation.

1.4 IRM mammaire et PET –TDM :

Aucune patiente n'a bénéficié de ces deux examens dans le cadre du bilan initial du diagnostic du cancer du sein.

2. Examens cyto-histopathologiques :

2.1 Nature de prélèvements :

Dans notre étude, les prélèvements effectués sont de deux types, cytologiques et histologiques :

- ❖ Biopsie percutanée au Trocut dans 84,2% des cas.
- ❖ Biopsie chirurgicale avec examen extemporané dans 15,8% des cas.
- ❖ Examen cytologique de l'écoulement mamelonnaire dans 10,5% des cas.
- ❖ Biopsie-exérèse de l'ADP axillaire a été pratiquée en premier lieu chez une patiente se présentant pour une ADP axillaire suspecte en consultation (5,26%).

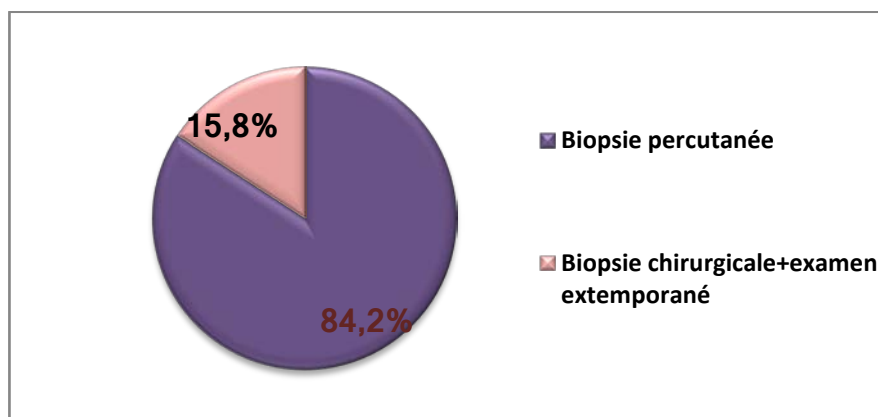


Figure 18. Répartition des patientes selon les prélèvements histologiques au niveau du sein

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

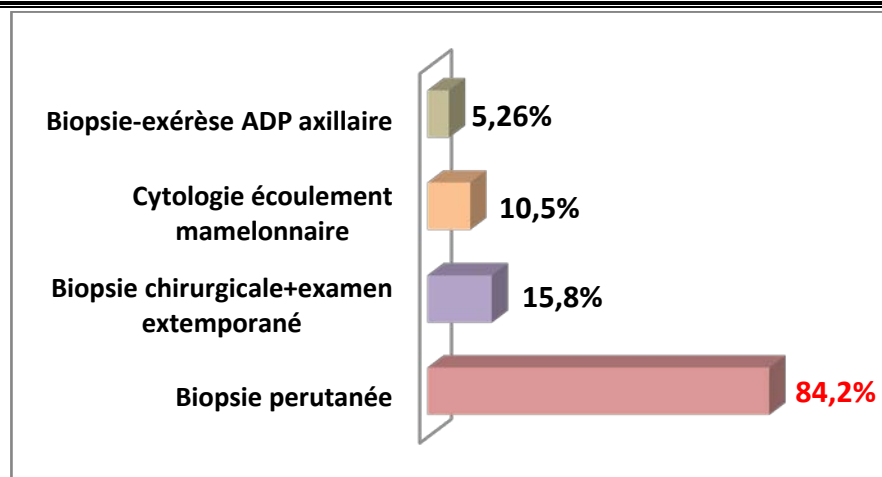


Figure 19. Nature de prélèvements effectués dans notre étude.

Tableau XX Types de biopsie percutanée pratiqués chez nos patientes.

	Effectif	Pourcentage (%)
Microbiopsie percutanée	15	5,2%
Macrobiopsie percutanée	1	79%

2.2 Résultats :

2.2-1 Examen cytologique :

La cytologie de l'écoulement mamelonnaire était en faveur de la nature maligne.

2.2-2 Adénopathie axillaire :

La biopsie-exérèse de l'adénopathie axillaire réalisée révélait une métastase ganglionnaire d'un processus carcinomateux peu différencié avec effraction capsulaire, probablement d'origine mammaire.

2.2-3 Caractéristiques histologiques de la tumeur :

a) Type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représentait le type histologique le plus fréquent dans notre série avec un pourcentage de 84,2%, suivi de carcinome lobulaire infiltrant chez 3 patientes (15,8% des cas).

Un carcinome canalaire infiltrant associé au carcinome canalaire in situ a été observé dans un seul cas.

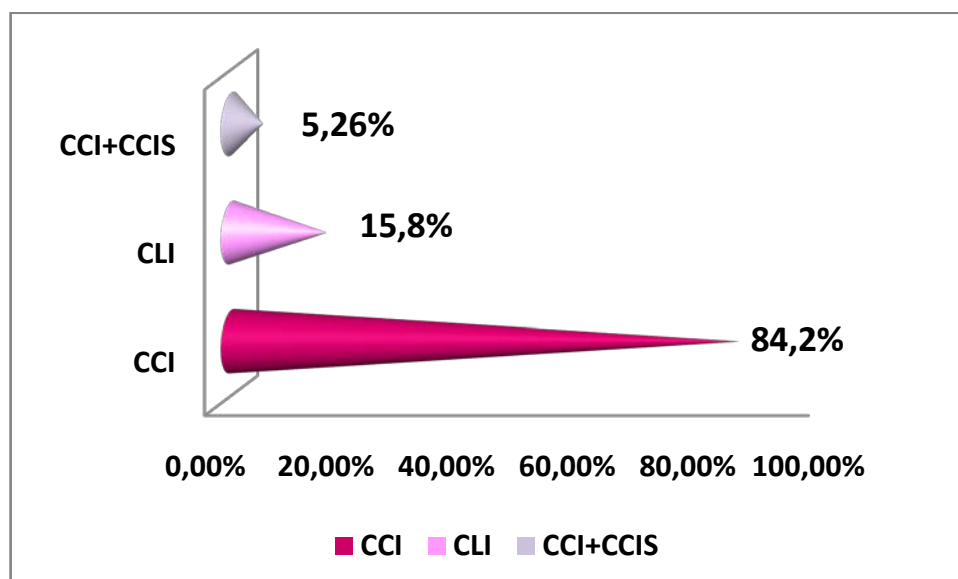


Figure 20. Répartition des patientes selon le type histologique du cancer du sein.

b) Taille tumorale histologique :

Dans notre étude, la taille tumorale histologique moyenne avant tout traitement, était de 2 cm avec des extrêmes allant de 1,8 cm à 5 cm et elle n'a été évaluée que :

- Chez les 3 patientes ayant bénéficié d'une biopsie chirurgicale du sein avec examen extemporané.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical avant de faire un bilan d'extension (5 cas).

Par ailleurs, elle n'a pas été évaluée chez le reste des patientes pour les raisons suivantes :

- ✓ 7 patientes étaient d'emblée sous traitement palliatif (systémique).
- ✓ La taille tumorale histologique obtenue par l'analyse des pièces de mastectomie, a été évaluée après des cures de chimiothérapie d'induction (taille initiale diminuée) chez 4 patientes.

c) Envahissement ganglionnaire histologique :

Dans notre série, le nombre de ganglions prélevés était déterminé la totalité des patientes ayant bénéficiées d'un curage ganglionnaire axillaire (12 cas), soit 63,1% des cas :

- L'envahissement ganglionnaire a été analysé histologiquement et a été retrouvé chez la totalité des patientes.
- Le nombre moyen de ganglion prélevé était de 10 et variait de 1 à 19 ganglions.
- Le nombre moyen de ganglion envahis était de 4,5 et variait de 2 à 9 ganglions.
- Une effraction capsulaire a été observée sur 6 pièces de curage axillaire ganglionnaire, soit 50%.

d) Grade histopronostique SBR :

L'étude anatomopathologique a précisé le grade histopronostique SBR chez la totalité des patientes. Les grades II et III ont représenté 94,7% (Tableau XIX).

Tableau XXI. Répartition des cas selon le grade histopronostique SBR.

Grade SBR	Effectif	Taux
I	1	5,26%
II	10	52,6%
III	8	42,1%

e) Emboles vasculaires péri-tumoraux :

Les emboles vasculaires péri-tumoraux étaient présents chez 6 patientes, soit 31,6% de la population totale, et étaient absents chez le reste de nos patientes.

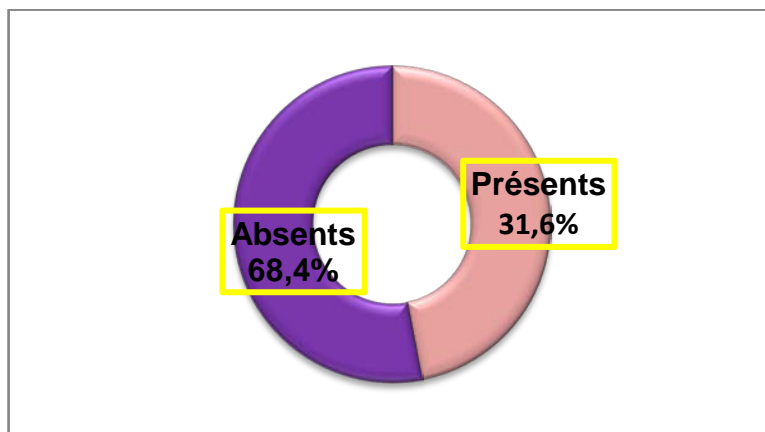


Figure 21 . Répartition des patientes selon la présence ou non d'emboles vasculaires.

f) Récepteurs hormonaux :

La recherche des récepteurs hormonaux a été faite chez la totalité des patientes, et ils n'ont été positifs que chez 31,6% des cas, soit 6 cas.

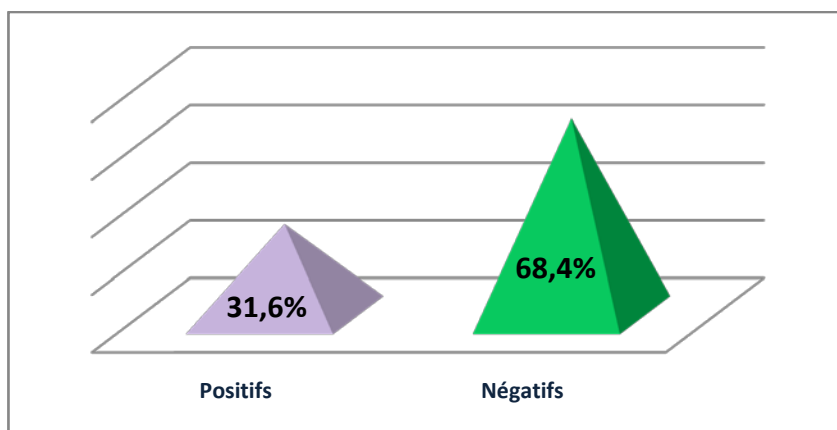


Figure 22. Résultats de la recherche des récepteurs hormonaux chez nos patientes.

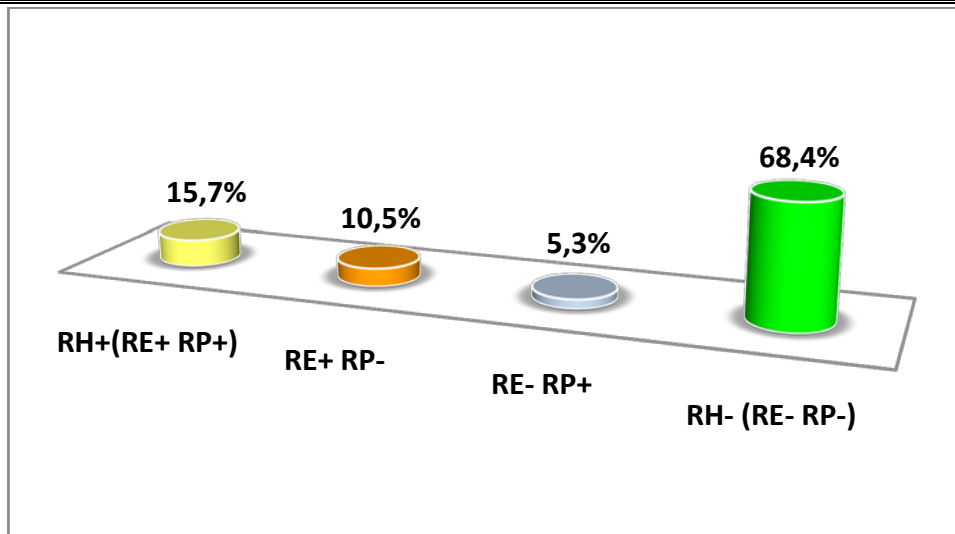


Figure 23. Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.

g) Etude de l'oncogène HER2/neu :

L'étude de l'oncogène HER2/neu a été réalisée chez toutes les patientes et qui a montré une surexpression de l'HER2/neu seulement chez 21% de nos patientes, soit 4 cas :

- ✓ Score 3+ chez 3 cas (75%) (IHC 3+).
- ✓ Score 2+ chez un seul cas (25%) (IHC 2+ FISH+)

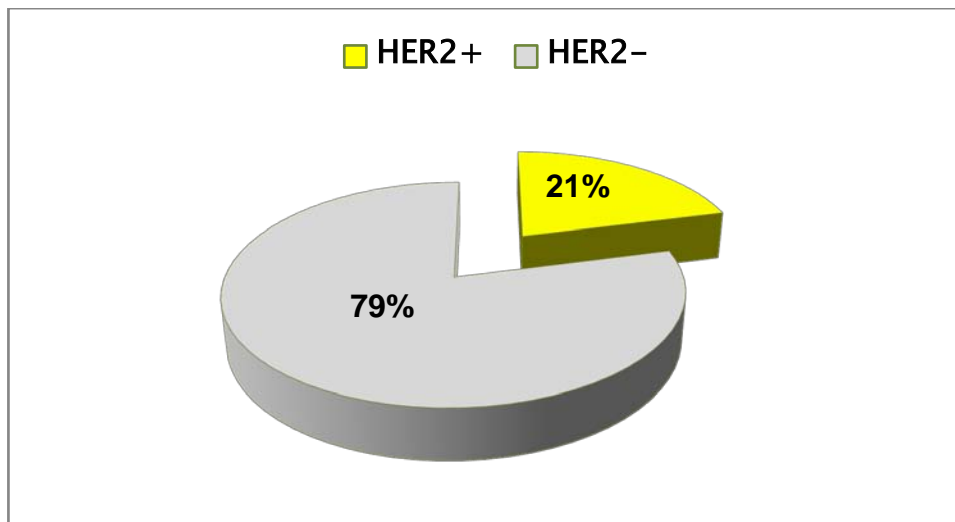


Figure 24. Résultats de l'étude de l'oncogène HER2/neu chez nos patientes.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

La détermination du statut hormonal et du statut HER2 des carcinomes infiltrants a objectivé une prédominance du statut RH-/HER2- «Triple négatif» avec un taux de 47%. Les patientes porteuses d'un statut RH+/HER2- étaient de 26,3%.

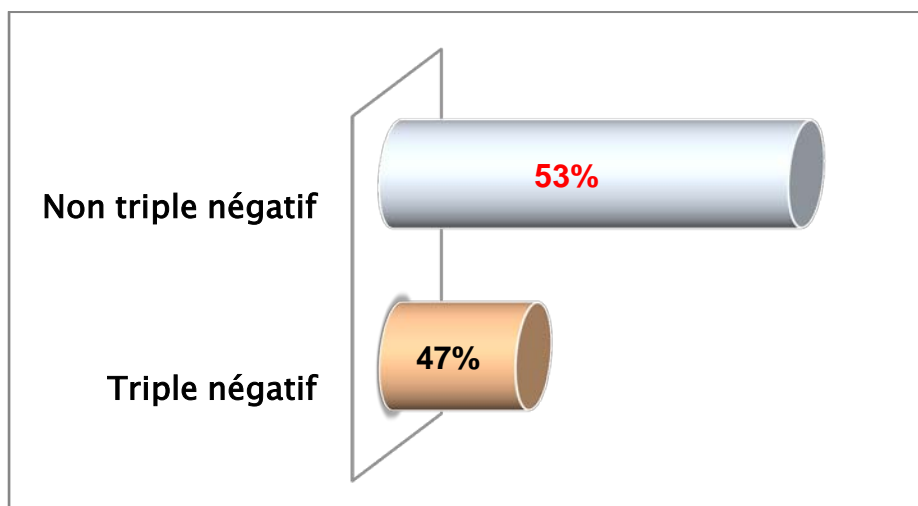


Figure 25. Profil immunohistochimique chez nos patientes.

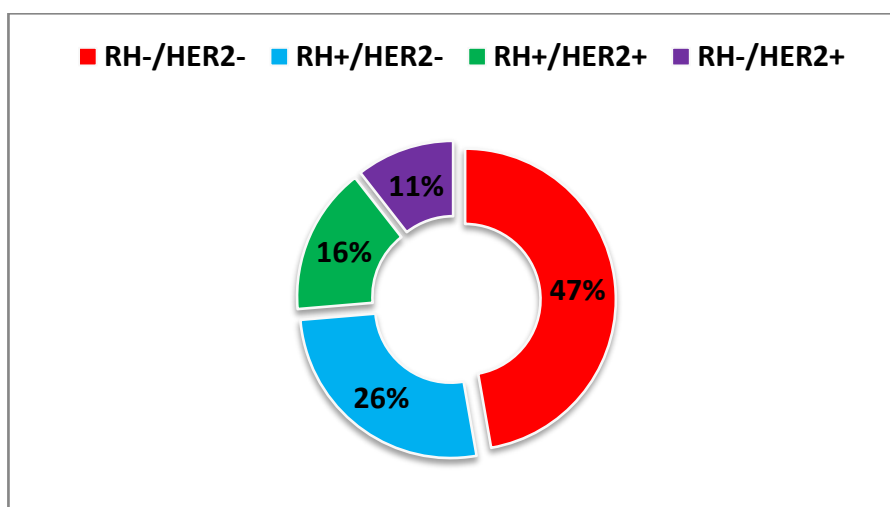


Figure 26. Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2.

h) Ki76 :

La recherche du marqueur de prolifération Ki76 n'a pas été faite chez nos patientes.

Tableau XXII. Emboles vasculaires, RH et HER2 chez nos patientes.

Recherche de :	Effectif	%
Emboles vasculaires néoplasiques		
présentes	6	31,6%
absentes	13	68,4%
Récepteurs hormonaux		
positifs	6	31,6%
négatifs	13	68,4%
HER2/neu		
positifs	4	21%
négatifs	15	79%

V. BILAN D'EXTENSION :

Dans notre étude, le bilan d'extension repose sur les éléments obtenus lors de l'examen clinique et paraclinique, il comprend :

- Examen clinique complet : local, locorégional et général.
- Une radiographie du thorax.
- Une échographie abdominale.
- Une scintigraphie osseuse.
- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
- CA15-3.

A noter que le bilan d'extension à été demandé chez nos patientes :

- ✓ Juste après confirmation histologique du cancer du sein, chez les patientes présentant d'emblée des tumeurs localement avancées ou avec adénopathies cliniquement palpables.
- ✓ Après la chirurgie de la tumeur du sein et le curage ganglionnaire chez 8 patientes dans un délai ≤ 4 semaines.
 - La radiographie thoracique a été effectuée dans 5,26% des cas, soit une seule patiente ayant présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- L'échographie abdominale a été pratiquée chez seulement une patiente ayant présenté des signes digestifs à l'examen clinique.
- La scintigraphie osseuse a été réalisée chez la totalité des patientes.

Pour la TAP-TDM a été pratiquée également chez 17 patientes, soit un pourcentage de 89,4% :

- * Chez les patientes asymptomatiques présentant d'emblée des tumeurs localement avancées ou avec adénopathies cliniquement palpables.
- * Après traitement chirurgical de la tumeur chez 8 patientes ayant été initialement asymptomatiques.
- * Pour confirmer des métastases pulmonaires/hépatiques devant des images suspectes à la radiographie thoracique et à l'échographie hépatique chez 2 patientes.

Pour les autres examens paracliniques, ont été réalisés en fonction des signes d'appel :

- La TDM cérébrale a été faite chez 3 patientes (15,7%) et l'IRM cérébrale chez une seule patiente, soit 5,26% des cas devant des signes d'appel neurologique.
- Une radiographie lombaire a été faite devant des lombalgies inflammatoires invalidantes sans signes sensitivo-moteurs.
- Devant une atteinte osseuse décelée à la scintigraphie, une TDM lombaire a été indiquée afin de confirmer son origine secondaire.
- Une radiographie du bassin a été demandée chez une seule patiente devant une douleur de l'aîne associée à une impotence fonctionnelle totale du membre inférieure droit, ayant objectivé une fracture pathologique du col du fémur droit sur lésion lytique.
- Deux patientes ont bénéficié d'une radiographie du rachis entier devant des rachialgies diffuses type inflammatoires.
- Une radiographie du rachis cervicale associée à une IRM cervicale a été demandé devant un cas de névralgies cervico-brachiales, en mettant en évidence des lésions

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

osseuses d'allure secondaire.

- Une ponction d'ascite exploratrice et évacuatrice a été réalisée devant une distension abdominale associée à une douleur de l'HCD, dont la cytologie parlait de cellules tumorales malignes (un cas).
- Une ponction biopsie pleurale a été indiquée devant un syndrome d'épanchement liquidien droit de moyenne abondance à l'examen pleuro-pulmonaire, parlant d'une métastase pleurale d'origine mammaire.

Le dosage du CA15-3 a été effectué chez toutes nos patientes et il était élevé dans 79% des cas.

Tableau XXIII. Résultats du dosage de CA15-3 chez nos patientes (n=19).

CA15-3	Effectif	Taux
Elevé	15	79%
Normal	4	21%
Total	19	100%

Tableau XXIV Résultats de la TDM-TAP chez nos patientes (n=19).

TAP	Effectif	Pourcentage %
Extension au muscle pectoral	1	5,26%
Extension à la peau	4	21%
Extension peau+muscle pectoral	2	10,5%
Métastases ganglionnaires	19	100%
Métastases pulmonaires	12	63,1%
Métastases hépatiques	5	26,3%

Tableau XXV Examens paracliniques réalisés selon les signes d'appel chez nos patientes

Examens complémentaires	Effectif	%	Résultats
TDM cérébrale	3	15,7%	Métastases
IRM cérébrale	1	5,26%	Métastases
TDM lombaire	1	5,26%	Métastases
IRM cervicale	1	5,26%	Métastases
Radiographie du bassin	1	5,26%	Métastases
Radiographie du rachis entier	2	10,5%	Métastases
Ponction d'ascite	1	5,26%	Métastases
Ponction biopsie pleurale	1	5,26%	Métastases

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Au terme du bilan d'extension :
 - ❖ Des métastases ganglionnaires ont été détectées chez toutes les patientes
 - ❖ Des métastases à distance ont été trouvées dans 79% des cas.
 - ❖ Les métastases osseuses occupaient la première place avec un pourcentage de 86,6%, soit 13 cas, suivies de métastases pulmonaires avec 80% (12 cas).
 - ❖ Le nombre moyen de sites métastatiques à distance était de 2 avec des extrêmes allant de 1 à 4 sites métastatiques.
 - ❖ La majorité des patientes avaient deux sites métastatiques (46,7%).

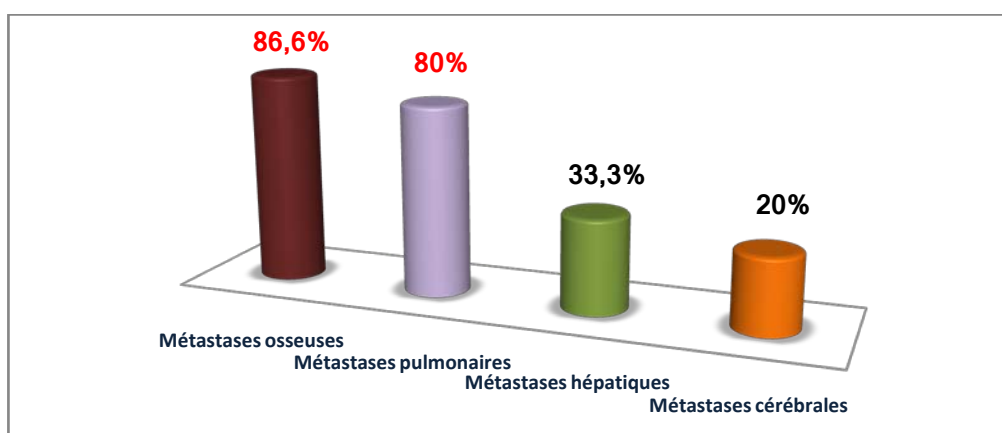


Figure 27. Répartition selon la nature des métastases (CSM).

Tableau XXIV. Répartition des patientes en fonction de nombre de sites métastatiques.

Nombre de sites métastatiques	Effectif (n=15)	Pourcentage
Un site	4	26,6%
2 sites	7	46,7%
3 sites	3	20%
Supérieur à 3 sites	1	6,7%

- A l'issue du bilan d'extension nos patientes sont divisées en 2 groupes :
 - ❖ soit 15 patientes présentant d'emblée des métastases à distance.
 - ❖ soit 4 patientes ne présentant pas d'autres localisations secondaires.

VI. CLASSIFICATION :

Au décours d'un bilan de diagnostic positif et du bilan d'extension, une classification tumorale clinique s'impose pour une bonne stratégie thérapeutique, la classification TNM reste la plus utilisée.

1. Classification TNM :

1.1 Tumeur T:

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

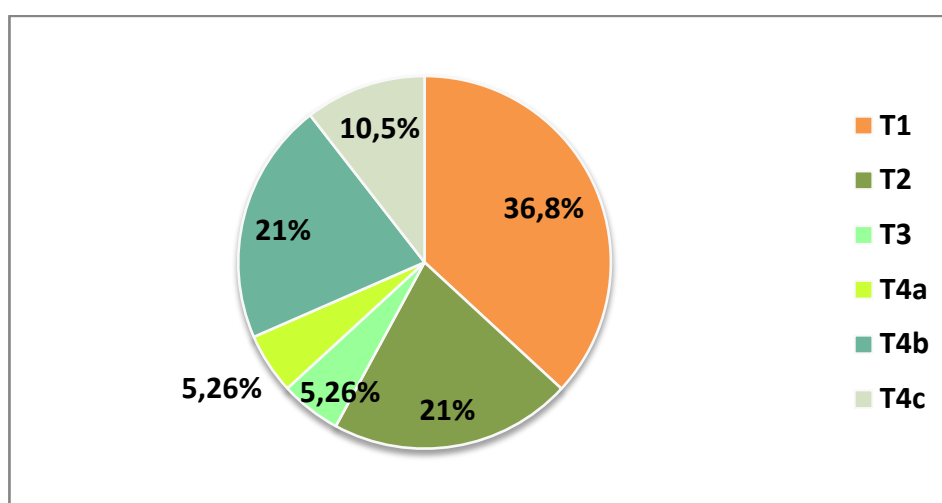


Figure 28. Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM.

1.2 Adénopathie N :

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N1 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 52,6% suivies des formes N2 à un taux de 36,8%.

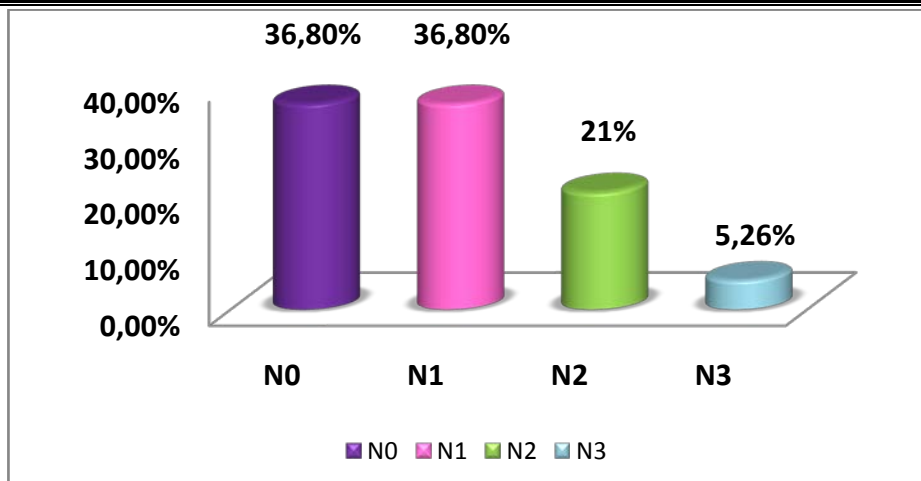


Figure 29. Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM.

1.3 Métastases M :

Sur l'ensemble des patientes, 79 % présentaient des métastases d'emblée.

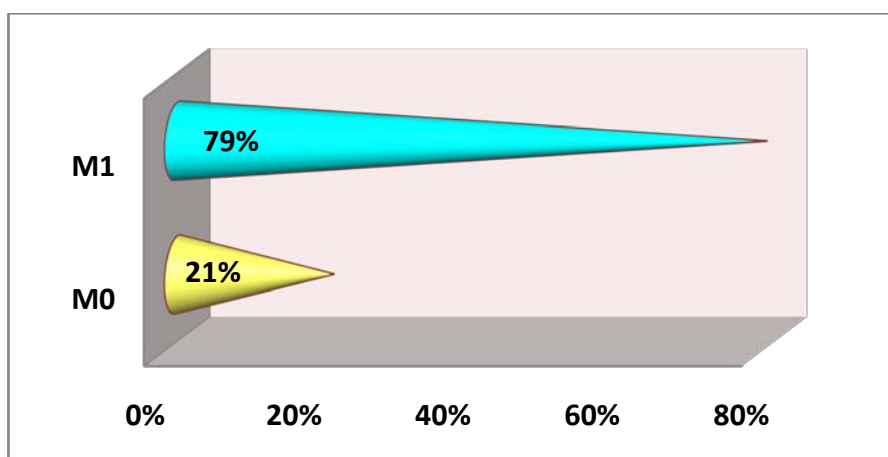


Figure 30. Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM.

2. Classification selon stade du Comité Américain Mixte du Cancer (AJCC 2010) :

On a constaté que 79 % de nos patientes ont été classées stade IV d'emblée de la classification AJCC. Le reste était classé en stade IIIB.

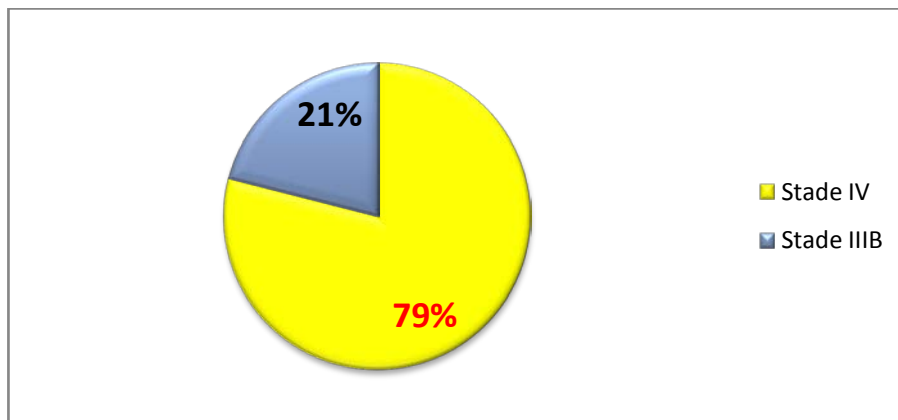


Figure 31. Répartition des patientes selon les stades de la classification AICC.

- Au total les patientes de notre étude sont divisées en 2 groupes :
 - ❖ Groupe de cancer du sein métastatique d'emblée, soit 15 patientes (CSME).
 - ❖ Groupe de cancer du sein localement avancé non inflammatoire, soit 4 patientes (CSLA).

3. Classification moléculaire :

La classification moléculaire a pu être établie chez toutes nos patientes à partir des données sur les récepteurs hormonaux et le statut HER2. Ainsi, le sous type Basal dit «triple négatif» était le plus fréquent avec un taux de 47%, alors que le sous type Luminal A était de 26,3%.

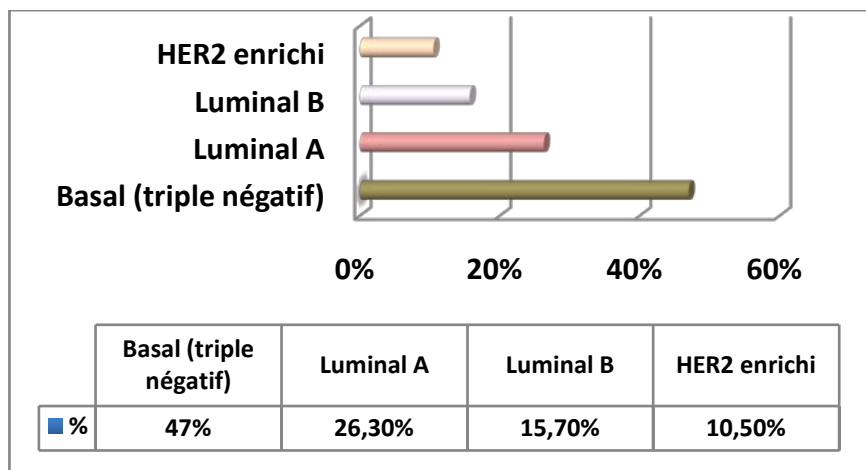


Figure 32. Répartition des patientes selon la classification moléculaire.

VII. ATTITUDES THERAPEUTIQUES :

1. Bilan pré-thérapeutique :

Avant tout traitement entretenu, chaque patiente a bénéficié d'un examen clinique et paraclinique dans le but d'évaluer le statut général de la patiente, de chercher d'éventuelles contre-indications et de s'assurer de l'efficacité du traitement choisi après son instauration.

Ce bilan pré-thérapeutique comprend :

- Score de Zubrod.
- Examen clinique complet.
- Bilan pré-chimiothérapie : Hémogramme, bilan rénal et bilan hépatique.
- Echocardiographie.
- ECG.
- CA15-3 chez toutes les patientes dans le cadre de surveillance de l'efficacité du traitement.
- Bilan préopératoire pour les patientes chez qui une intervention chirurgicale a été indiquée.

Dans notre série, aucune patiente n'a présenté une contre-indication à l'inauguration du traitement choisi.

2. Moyens et indications :

2.1 Traitement locorégional :

a) Chirurgie :

La chirurgie a été effectuée chez 78,9% de nos patientes, soit 15 cas. Il s'agissait de: Une mastectomie selon le procédé de PATEY associée au curage axillaire après une chimiothérapie néo adjuvante.

+9- Un traitement conservateur ou une mastectomie ou selon le procédé de PATEY associée au curage axillaire.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Une mastectomie de propreté sans curage axillaire à visée palliative.

Tableau XXV. Répartition de nos patientes selon le type de chirurgie pratiqué.

Type de chirurgie	CSM (n=15)		CSLA (n=4)	
	Effectif	%	Effectif	%
Mastectomie post chimiothérapie	-	-	4	100%
Traitement conservateur	7	46,6%	-	-
Traitement radical	1	6,66%	-	-
Mastectomie de propreté	3	20%	-	-
Non faite	4	26,6%	-	-

Aucun geste de reconstruction mammaire immédiate ou différée n'a été réalisé chez nos patientes.

b) Radiothérapie :

Seules les patientes du groupe de CSLA ayant bénéficié d'une radiothérapie externe 4 à 6 semaines après chirurgie radicale du sein.

Cette radiothérapie était dans le cadre de complément thérapeutique.

Les zones irradiées étaient la paroi thoracique, aires ganglionnaires axillaires homolatéraux, sus claviculaires et chaîne mammaire interne selon le protocole suivant :

- Dose totale : 50Gy.
- Dose par jour : 2Gy/jour
- Jours par semaine : 5 jours/semaine
- Durée de RTH : 5 semaines.

Par contre la radiothérapie n'était pas réalisée pour les patientes du groupe de CSM.

2.2 Traitement général :

a) Chimiothérapie néo adjuvante :

Toutes les patientes du groupe de CSLA ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante à base d'anthracyclines (75%). Seulement une patiente ayant bénéficié d'un protocole de chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes.

Le protocole FEC100 a été utilisé chez 3 patientes, associant :

- 5FU 500mg/m².
- Cyclophosphamide 500mg/m².
- Epirubicine 100mg/m².

Pour le protocole ci -dessus, toutes les malades ont bénéficié de 4 cures de chimiothérapie, toutes les 3 semaines en intraveineux.

Le protocole AC60 et Docétaxel a été utilisé chez une seule patiente :

- Adriamycine 60mg/m².
- Cyclophosphamide 600mg/m².
- Docétaxel 100mg/m².

Ce protocole a été administré selon le schéma séquentiel suivant :4 cures de AC60 suivi de 4 cures de Docétaxel, ayant été administrées toutes les 3 semaines en intraveineux.

b) Chimiothérapie adjuvante :

Une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes a été réalisée chez toutes les patientes du groupe de CSLA après une intervention chirurgicale radicale.

Le protocole FEC100 et Docétaxel selon le schéma séquentiel, a été utilisé chez 3 patientes :

- 5FU 500mg/m².
- Cyclophosphamide 500mg/m².
- Epirubicine 100mg/m².

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Docétaxel 100mg/m².

3 cures de FEC100, suivies de 3 cures de Docétaxel ont été administrées toutes les 3 semaines en intraveineux.

Le protocole AC60 et Docétaxel a utilisé chez une seule patiente :

- Adriamycine 60mg/m².
- Cyclophosphamide 600mg/m².
- Docétaxel 100mg/m².

Ce protocole a été administré selon le schéma séquentiel, 4 cures de AC60 suivies de 4 cures de Docétaxel, toutes les 3 semaines en intraveineux.

c) Chimiothérapie palliative :

Les patientes du groupe de CSM ont reçu une chimiothérapie type palliative à base de :

- Anthracyclines.
- Taxanes.
- Anthracyclines et Taxanes.
- Taxanes et cyclophosphamide.
- Capécitabine.
- Gemcitabine.
- Vinorelbine.
- Capécitabine et Vinorelbine.
- Capécitabine, Vinorelbine et Immunosuppresseur.

Les patientes du CSM ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative 1^{ère} ligne, 2^{ème} ligne et 3^{ème} ligne :

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Tableau XXVI. Répartition des cas de CSM selon les lignes de chimiothérapie palliative.

Type de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
1 ^{ère} ligne	8	53,3%
1 ^{ère} ligne+2 ^{ème} ligne	6	40%
1 ^{ère} ligne+2 ^{ème} ligne+3 ^{ème} ligne	1	6,7%
Total	15	100%

➤ **Chimiothérapie de 1^{ère} ligne (n=15) :**

Une chimiothérapie palliative de première ligne à base de taxanes a été indiquée chez 10 patientes (66,6%), à base de taxanes et de cyclophosphamides chez 2 patientes et à base de taxanes et d'anthracyclines chez une seule patiente.

Par ailleurs, un protocole de chimiothérapie à base d'anthracyclines seulement a été indiqué chez 2 patientes.

Tableau XXVII. Bases de chimiothérapie de 1^{ère} ligne (n=15).

	Effectif	%
Taxanes	10	66,7%
Anthracyclines	2	13,3%
Taxanes+Anthracyclines	1	6,7%
Taxanes+Cyclophosphamides	2	13,3%

Le protocole de chimiothérapie utilisé à base de taxanes était :

- Paclitaxèl 80mg/m².
- Docétaxèl 100mg/m².

Le protocole de chimiothérapie utilisé à base d'anthracyclines était FEC100 associant :

- 5FU 500mg/m².

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Cyclophosphamide 500mg/m².
- Epirubicine 100mg/m².

Le protocole de chimiothérapie utilisé à base de cyclophosphamides était :

- Endoxan 150mg/jour.

Le rythme et la voie d'administration étaient :

- Hebdomadaire en intraveineux pour les taxanes : Paclitaxèl.
- Chaque 3 semaines en intraveineux pour les taxanes : Docétaxèl.
- Chaque 3 semaines en intraveineux pour les anthracyclines
- Métronomique pour les cyclophosphamides.

Le schéma d'administration était séquentiel pour la chimiothérapie à base de :

- Anthracyclines associés aux taxanes.
- Taxanes associés aux cyclophosphamides.

Tableau XXVIII Protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne (n=15).

Protocole utilisé	Nombre moyen de cures	Effectif	%
Paclitaxèl en monothérapie	7 (6-10 cures)	5	33,3%
Docétaxèl en monothérapie	6 (6-9 cures)	5	33,3%
FEC100 en monothérapie	6	2	13,3%
FEC100 suivi de Docétaxèl	6 cures pour les deux	1	6,7%
Paclitaxèl suivi de Cyclophosphamides	9 cures pour Paclitaxèl	2	13,3%

➤ **Chimiothérapie de 2^{ème} ligne (n=7) :**

Les patientes ayant reçu des cures de chimiothérapie de 2^{ème} ligne représentaient 46,7% de l'ensemble des patientes du groupe de CSM.

La capécitabine présentait 57% des drogues utilisés en 2^{ème} ligne (2 cas en monothérapie et 2 autres cas en association).

La chimiothérapie de 2^{ème} ligne était à base de :

- Capécitabine.
- Gemcitabine.
- Taxanes.
- Taxanes et anthracyclines.
- Capécitabine et vinorelbine.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Capécitabine, vinorelbine et immunosuppresseur.

Tableau XXIX Drogues utilisées dans la chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

	Drogue	Dose	Effectif	%
Taxanes	Docétaxol	100mg/m ²	2	28,5%
Anthracyclines	Epirubicine	100mg/m ²	1	14,3%
Capécitabine	Capécitabine	1000mg/m ²	2	28,5%
		1250mg/m ²	2	28,5%
Gemcitabine	Gemcitabine	1000mg/m ²	1	14,3%
Vinorelbine	Vinorelbine	60mg/m ²	2	28,5%
Immunosuppresseur	Méthotrexate	12,5mg/m ²	1	14,3%

Le rythme et la voie d'administration était :

- Toutes les 3 semaines en intraveineux pour les taxanes, les anthracyclines et la Gemcitabine.
- Chaque 3 semaines en per os, soit 2 prise par jour pendant 14 jours avec arrêt de 07 jour pour la Capécitabine.
- Hebdomadaire en per os pour la Vinorelbine.
- Hebdomadaire en intrathécale pour la Méthotrexate.

Le schéma d'administration était séquentiel pour la chimiothérapie à base d'Anthracyclines associées aux taxanes.

Tableau XXX. Protocoles de chimiothérapie de 2^{ème} ligne (n=7).

Protocole utilisé	Nombre de cures	Effectif	%
Docétaxèl en monothérapie	6	1	14,3%
Gemcitabine en monothérapie	6	1	14,3%
Capécitabine en monothérapie	10cures-12 cures	2	28,5%
FEC100 suivi de Docétaxèl	6 cures pour les deux	1	14,3%
Capécitabine+Vinorelbine	9 cures pour les deux	1	14,3%
Capécitabine+Vinorelbine+Méthotrexate	9 cures pour les deux	1	14,3%

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

➤ Chimiothérapie de 3^{ème} ligne (n=1) :

La chimiothérapie de 3^{ème} ligne a été indiquée chez une seule patiente, soit 6,7% de la totalité des patientes du groupe de CSM. Elle était à base de 9 cures de Vinorelbine 80mg/m², administrée chaque semaine par voie orale.

Tableau XXXI. Protocole de chimiothérapie de 3^{ème} ligne.

Protocole	Nombre de cures	Voie et rythme d'administration
Vinorelbine 80mg/m ²	9	Orale, hebdomadaire

d) Thérapie ciblée :

d.1. Inhibiteurs de l'HER2 :

Dans notre série, la surexpression de l'oncogène HER2 a été notée chez 4 patientes, soit 21% de la totalité des cas étudiés :

- 3 patientes du groupe de CSM.
- 1 patiente du groupe de CSLA.

Ces patientes ont été mises sous inhibiteurs de l'HER2 à base de :

- Trastuzumab (HERCEPTINE) 6mg/kg, en intraveineux chaque 21jour.
- Lapatinib (TYVERB) 1250mg/jour par voie orale, en prise continue.

Chez les 3 cas du groupe de CSM, le Trastuzumab a été administré au début en association à la chimiothérapie (1^{ère}, 2^{ème} ligne), puis maintenu seul à la fin des cures de chimiothérapie jusqu'à la progression de la maladie tumorale.

Chez la patiente du groupe de CSLA, le Trastuzumab a été débuté simultanément avec la chimiothérapie par Docétaxèl, en situation adjuvante et néoadjuvante sur une période d'un an.

Dans un seul cas, le Lapatinib a été administré en association avec la Capécitabine en deuxième ligne métastatique après la progression de la maladie tumorale sous Trastuzumb associé aux taxanes.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Tableau XXXII. Protocoles de thérapie ciblée à base d'anti-HER2 chez les 4 patientes.

Protocole administré	Nombre de cure/durée de traitement	Effectif
CSLA		
Chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante (n=1)		
Trastuzumab+AC60+Docétaxèl	1 an	1
CSM		
Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne (n=3)		
Trastuzumab+Docètaxèl	6-9	2
Trastuzumab+Paclitaxèl	10	1
Chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne (n=2)		
Trastuzumab+Capécitabine	10	1
Lapatinib+Capécitabine	En continu	1

d.2. Anti-angiogéniques :

Dans notre série, seulement 5 patientes du groupe de CSM étaient mises sous Bévacicumab, soit 26,3 des cas, selon le schéma thérapeutique suivant :

- Bévacicumab 10mg/kg, en association au Paclitaxèl 80mg/m².
- Administré toutes les 2 semaines, en intraveineux.
- 6 cures de Bévacicumab pour toutes ces patientes.
- Maintenance par le Bévacicumab seuls à la fin de la chimiothérapie pour ces 5 patientes.

Tableau XXXIII. Protocole de thérapie ciblée à base d'anti-angiogéniques (n=5).

Protocole administré	Nombre de cures	Effectif
Bévacicumab 10mg/kg+Paclitaxèl 80mg/m ²	6	5

Dans notre série, le Bévacicumab était maintenu seul à la fin de la chimiothérapie pour 4 patientes, par contre il a été arrêté chez une seule patiente après la progression de la maladie tumorale.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

e) Hormonothérapie :

Dans notre étude, les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 6 patientes, soit 31,6% de la totalité des patientes étudiées :

- 5 cas du groupe de CSM.
- 1 cas du groupe de CSLA.
- 5 patientes étaient ménopausées et mises sous inhibiteurs de l'aromatase.
- 1 patiente était en activité génitale et mise sous anti-œstrogènes seuls et en association aux analogues de la LH-RH.

La durée de traitement était de 5 ans pour les anti-œstrogènes, de 2 à 5 ans pour les anti-aromatases et de 1 à 2 ans pour les analogues de la LH-

Tableau XXXIV. Molécules utilisées dans l'hormonothérapie chez les patientes RH+.

Patientes récepteurs hormonaux positifs (n=6)		
En activité génitale (n=1)	Ménopausées (n=5)	
- Tamoxifène	- Anastrozole	-1 cas
- Goséréline	- Létrozole	-3 cas
	- Exémestane	-1 cas

Tableau XXXVII. Protocoles de l'hormonothérapie chez les patientes RH+.

Molécules de l'hormonothérapie	Dose et mode d'administration
Tamoxifène	20mg/jour, voie orale
Anastrozole	1 mg/jour, voie orale
Létrozole	2,5mg/jour, voie orale
Exémestane	25mg/jour, voie orale
Goséréline	10,8mg/3 mois, implant sous cutané

2.3 Prise en charge des métastases :

Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie curative des métastases même celles qui présentent une métastase unique

La prise en charge des métastases concernait en 1^{er} lieu les métastases osseuses et cérébrales.

Toutes les patientes présentant des métastases osseuses ont pu bénéficier de :

- Biphosphonate, acide Zolédronique
- À la dose de 4 mg en perfusion
- Toutes les 3 à 4 semaines,
- Associée à un apport journalier du 500mg de calcium et de 400 UI de vitamine D,

Le tout est dans le cadre de prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, hypercalcémie induite par la tumeur).

Une radiothérapie palliative a été indiquée chez 2 patientes devant des métastases vertébrales compliquées de névralgies invalidantes, à visée antalgique et décompressive.

Une patiente a bénéficié d'une cure chirurgicale devant sa névralgie cervico-brachiale invalidante, due à un tassement corporel menaçant (C6) d'origine secondaire.

Une ostéosynthèse était réalisée chez une patiente ayant une fracture métastatique du fémur.

Dans notre série, le cerveau constituait le 4^{ème} site métastatique, avec un pourcentage de 20%. Une radiothérapie palliative a été réalisée chez les 3 patientes présentant des métastases cérébrales à visée symptomatique.

Un drainage pleural associé à la kinésithérapie respiratoire, a été réalisé chez une patiente présentant une pleurésie de moyenne abondance de l'hémichamps droit d'origine métastatique.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Les métastases hépatiques étaient notées lors du bilan d'extension chez 5 patientes. Aucune d'entre elles n'a bénéficié de chirurgie hépatique.

Tableau XXXVIII. Prise en charge des métastases chez les patientes du groupe de CSM.

Type de métastases	Prise en charge	Effectif	Taux
Métastases osseuses (n=13)	-4mg/jr d'acide Zolédronique.	-13	-100%
	-RTH palliative sur l'os.	-2	-15,4%
	-Cure chirurgicale de C6.	-1	-7,7%
	-ostéosynthèse du fémur.	-1	-7,7%
Métastases cérébrales (n=3)	-Radiothérapie palliative cérébrale, à visée symptomatique.	-3	-100%
Métastases pulmonaires (n=12)	-Drainage pleural associé à la kinésithérapie respiratoire.	-1	-8,3%
Métastases hépatiques (n=5)	-Aucune patiente n'a bénéficié de chirurgie hépatique.	-0	-0%

VIII. SURVEILLANCE ET EVOLUTION:

Le but de la surveillance était l'évaluation des résultats du traitement, le dépistage des rechutes locales et à distance, la prise en charge des effets secondaires et la réinsertion de la maladie dans le milieu social et professionnel.

1. Evolution à court terme :

Dans cette partie nous détaillerons nos résultats thérapeutiques en terme de réponse clinique et complications des traitements.

1.1 Réponse clinique :

a) Groupe de CLSA :

a.1. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Dans notre série, toutes les patientes du groupe de CSLA ont bénéficié d'un examen clinique et des examens paracliniques, après la dernière cure de chimiothérapie néo adjuvante pour évaluer l'efficacité thérapeutique.

Les éléments d'évaluation de la réponse clinique à la chimiothérapie néo adjuvante reposait sur :

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Taille tumorale.
- Fixité de la tumeur.
- Peau en regard de la tumeur.
- Adénopathies.
- Mammographie, échographie mammaire.
- CA15-3.

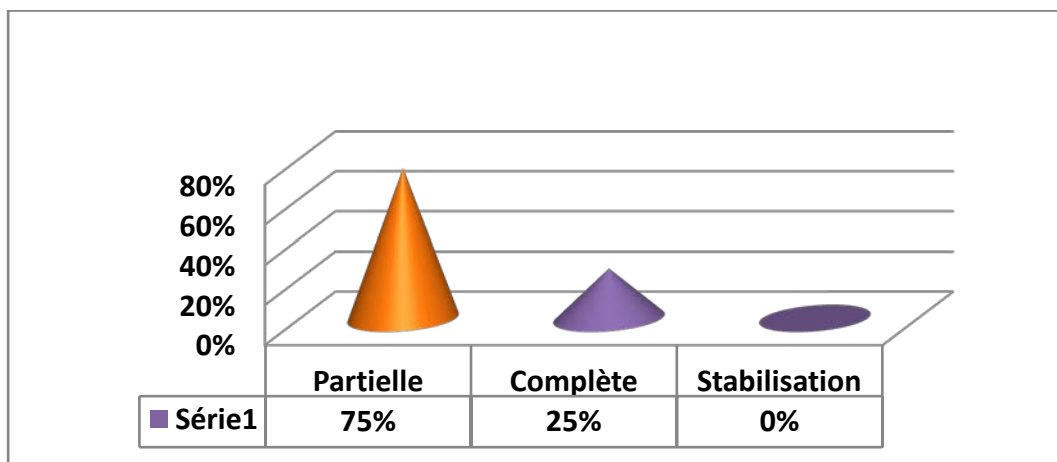


Figure 33. Réponse clinique post chimiothérapie néo adjuvante du groupe de CSLA.

Aucun cas d'évolution métastatique n'a été observé chez une patiente du groupe de CSLA après la chimiothérapie néoadjuvante.

a.2. Chirurgie :

L'analyse histologique de la pièce de mastectomie avec curage axillaire pour le groupe de CSLA (21%), montrait :

- La taille tumorale moyenne après des cures de chimiothérapie néoadjuvante était de 3,25cm avec des extrêmes allant de 1 à 5,2cm et dans un cas, on a noté l'absence de tumeur résiduelle.
- L'envahissement ganglionnaire a été analysé par l'histologie et il a été retrouvé sur toutes les pièces de curage axillaire pratiqué.
- Le nombre moyen de ganglion prélevé était de 12,2 et variait de 3 à 19 ganglions.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Le nombre moyen de ganglion envahis était de 5,5 et variait de 2 à 9 ganglions.
- Une effraction capsulaire a été observée sur 2 pièces de curage axillaire ganglionnaire, soit 50%.
- L'envahissement du muscle pectoral et de la peau n'étaient plus remarqués au niveau de la pièce de mastectomie.
- Les marges d'exérèse étaient saines chez toutes nos patientes.
- Une composante intracanalair e étendue a été associée au carcinome canalaire infiltrant dans un seul cas.

a.3. Chimiothérapie adjuvante :

Dans notre étude, une réponse clinique complète a été notée chez 2 patientes, soit 50% de l'ensemble des cas du groupe de CSLA.

Par ailleurs le reste des patientes, présentaient une réponse clinique partielle ce qui a nécessité l'ajout de d'autres cures de chimiothérapie adjuvante.

Tableau XXXIX. Réponse clinique post chimiothérapie adjuvante chez le groupe de CSLA.

Réponse clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Complète	2	50%
Partielle	2	50%
Stabilisation	-	-
Totale	4	100%

b) Groupe de CSM :

Dans notre série, un examen clinique et paraclinique ont été pratiqués à 3 mois de la fin du traitement chez toutes les patientes du groupe de CSM afin d'évaluer les réactions post-thérapeutiques.

b.1. Chimiothérapie de 1ère ligne (n=15):

L'évaluation de la réponse clinique à la chimiothérapie palliative de 1^{ère} ligne, trouvait :

- 33,3% des patientes ont présenté une réponse clinique partielle, soit 5 cas.
- 20% des patientes ont présenté une stabilisation de leur maladie tumorale, soit 3 cas.
- 26,7% des patientes, soit 4 cas, ont présenté une progression de la maladie

tumorale après les cures de chimiothérapie de 1^{ère} ligne.

- 20% des patientes ont présenté au début, une réponse clinique partielle, suivie après, d'une progression de la maladie tumorale sous thérapie ciblée maintenue seule à la fin de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne, d'où la nécessité de l'instauration d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne (3 cas).

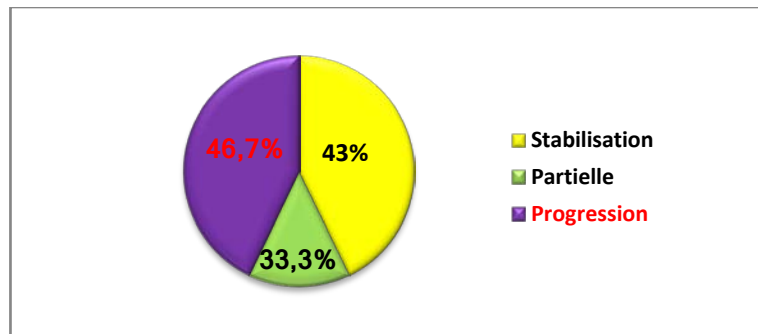


Figure 34. Résultats de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne chez le groupe de CSM.

b.2. Chimiothérapie de 2^{ème} ligne (n=7):

Une chimiothérapie de 2^{ème} ligne a été indiquée chez 7 patientes après la progression clinique, radiologique et biologique de la maladie tumorale :

- 42,8% des patientes ont présenté une stabilisation de la maladie tumorale.
- 28,6% des patientes, soit 2 cas, ont présenté une progression de la maladie tumorale à l'évaluation clinique et paraclinique avec altération profonde de l'état général d'où la nécessité de passage aux soins palliatifs.
- 1 seul cas a présenté au début, une réponse clinique partielle à la chimiothérapie de 2^{ème} ligne, suivie après, d'une progression de la maladie métastatique sous thérapie ciblée maintenue seule à la fin de la chimiothérapie de 2^{ème} ligne, ce qui a permis l'indication d'une chimiothérapie de 3^{ème} ligne chez ce dernier cas.
- Un seul cas a présenté une réponse clinique partielle, soit 14,3% des cas

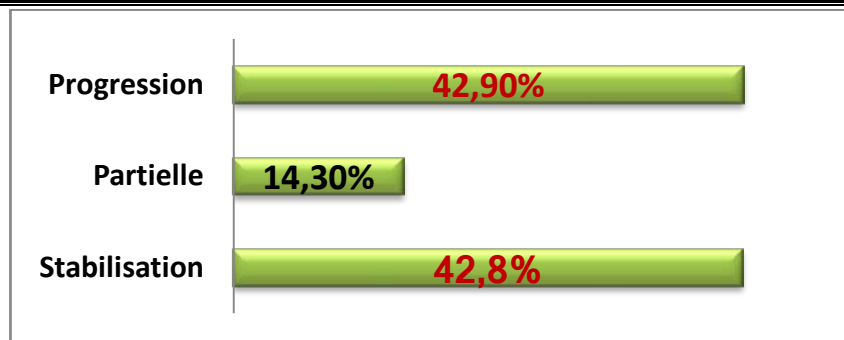


Figure 35. Réponse clinique à la chimiothérapie de 2^{ème} ligne chez le groupe de CSM

b.3. Chimiothérapie de 3^{ème} ligne (n=1) :

Une seule patiente a reçu un protocole de chimiothérapie de 3^{ème} ligne, avec progression de la maladie tumorale et altération de l'état général d'où le passage aux soins palliatifs.

1.2 Effets indésirables/complications :

a) Chimiothérapie :

Dans notre série, un examen clinique général et biologique (NFS–Bilan rénal–Bilan hépatique) étaient les éléments de surveillance au cours de la chimiothérapie chez nos patientes.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Les effets indésirables suivants ont été observés :

Tableau XL. Effets indésirables observés au cours de la chimiothérapie (n=19).

	Type de toxicité	Grade	%
Asthénie (n=19)	Asthénie	1-2	100
Anorexie (n=14)	Anorexie-Hyporexie	-	73,7
Toxicité digestive (n=19)	Nausées/Vomissements	1-2-3	100
Toxicité muqueuse (n=5)	Stomatite	1-2	26,3
Toxicité cutanée (n=3)	Erythème cutanée	1	15,8
Toxicité neurologique (n=9)	Neuropathie périphériques : Paresthésie des MI/MS/Myalgie	2	47,4
Troubles phanériens (n=17)	-Alopécie (n=17)	1-2	89,4
	-Onychodystrophie (n=1)		5,26
Toxicité hématologique (n=11)	-Neutropénie (n=6)	1-2	31,6
	-Thrombopénie (n=2)	1	10,5
	-Anémie hémolytique (n=1)	1	5,26
Hémorragie (n=2)	Pétéchies	1	10,5
Toxicité gynécologique (n=6)	-Aménorrhée secondaire (n=5)	-	26,3
	-Cycle menstruel irrégulier (n=1)	-	5,26
Toxicité ostéo-articulaire (n=7)	Arthralgie	1-2	36,8
Toxicité cardiaque (n=3)	Tachycardie sinusale au repos	1	15,8

Dans notre série, la prise en charge des effets indésirables chimio-induits, concernait seulement les patientes ayant présenté une toxicité digestive, muqueuse, neurologique, ostéo-articulaires et troubles de phanères.

Elle était basée sur le volet médicamenteux et le volet informatif et éducatif de la patiente :

- La toxicité digestive (vomissements-nausées) a été jugulée par l'administration d'antiémétiques de type Sétrons, corticoïdes (SOLUMEDROL), neuroleptiques (PRIMPERAN) et antihistaminiques de type H2 (AZANTAC) en fonction du risque émétique des molécules utilisées dans la chimiothérapie et le grade des

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

vomissements. Toutes nos patientes ont reçu une prémédication à base d'agents médicamenteux sus mentionnés, dans le cadre de prévention primaire des vomissements et de tolérance de la 1^{ère} cure de chimiothérapie délivrée.

- Pour les stomatites, le traitement était à base de solution de bicarbonate, antifongiques locaux et anesthésiques locaux.
- L'onychodystrophie a été traité par vernis de protection unguéale.
- La neurotoxicité a été jugulée par l'administration de la vitamine B12/B6, d'antidépresseurs, d'antiépileptiques (CARBAMAZEPINE) et des séances de kinésithérapie ont été proposées pour 2 patientes.
- Les antalgiques de palier 1 et 2 étaient la base de traitement symptomatique des arthralgies chimio induites.

b) Thérapie ciblée :

Dans notre étude, 2 patientes ont présenté des effets indésirables à la thérapie ciblée de type cardiovasculaire et rénal :

- Antiangiogéniques : Une toxicité rénale a été notée chez une seule patiente sous forme d'hématurie d'où l'arrêt du Bévacicumab et une épistaxis minime chez une autre patiente. Aucun cas d'hypertension artérielle n'a été observé.
- Anti-HER2 : Une insuffisance mitrale et tricuspidiennne associée à une thrombose veineuse profonde de l'axe veineux iléo-fémoro-poplité ont été objectivées chez une seule patiente ayant nécessité un traitement anticoagulant à base des antivitamines k (AVK).

Tableau XLI. Effets indésirables notés au cours de la thérapie ciblée chez nos patientes.

Effets indésirables	Nombre de cas	Pourcentage
Antiangiogéniques (n=5)	1	20%
Anti-HER2 (n=4)	1	25%

c) **Hormonothérapie :**

Dans notre série, les principaux effets indésirables communs observés au cours de la surveillance des patientes sous hormonothérapie, étaient des bouffées de chaleurs dans 83,3% des cas, soit 5 patientes, suivis de nausées et vomissements dans 50% des cas.

Pour la seule patiente qu'était mise sous Tamoxifène, l'absence de lésions suspectes de l'endomètre et de complications thromboemboliques a été notée au cours de la surveillance.

Les effets de la ménopause induite par la castration ovarienne chimique ont été observés chez la patiente étant mise sous analogues de la LH-RH (sécheresse vaginale, trouble de l'humeur et asthénie).

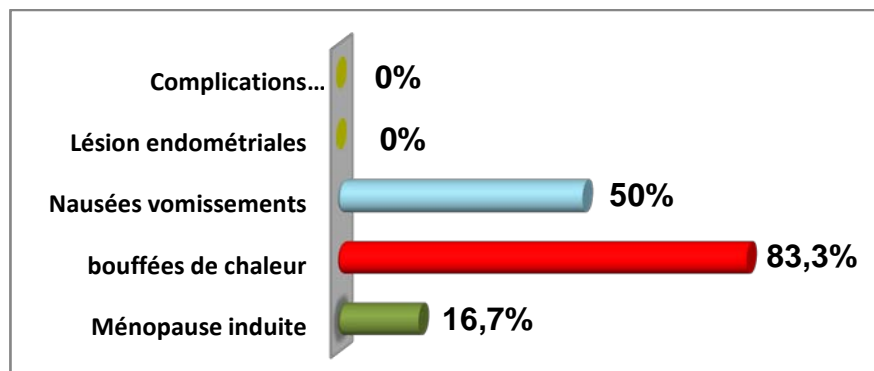


Figure 36. Effets indésirables de l'hormonothérapie chez nos patientes.

d) **Chirurgie :**

Les suites postopératoires étaient simples dans 85,7% des cas, par contre un cas de lymphoedème du membre supérieur a été observé chez une seule patiente du groupe de CSLA.

e) **Radiothérapie :**

Les patientes irradiées (groupe de CSLA), ont bénéficié d'une consultation hebdomadaire dans le but d'évaluer les résultats de cette stratégie thérapeutique.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Les effets secondaires à la radiothérapie ont été observés chez toutes les patientes du CSLA :

- L'asthénie a été rapportée chez la totalité des patientes au cours des séances de radiothérapie.
- 2 cas de radiodermite grade 1.
- Un cas de douleur au sein.
- Aucune complication tardive n'a été notée chez nos patientes, notamment une toxicité cardiaque ou pulmonaire.

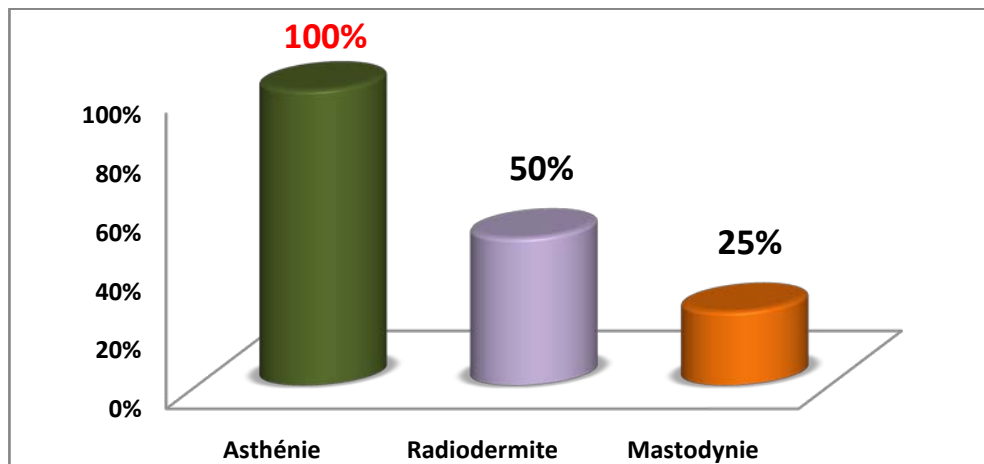


Figure 37. Effets indésirables notés au cours de la radiothérapie chez nos patientes.

2. Evolution a long terme :

A long terme la surveillance a consisté en un examen clinique avec des examens paracliniques pratiqués à partir du 3ème mois de la fin du traitement de clôture afin d'évaluer les réactions post -thérapeutiques :

- Examen des deux seins, des aires ganglionnaires et examen général.
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
- Mammographie et échographie mammaire.
- CA15-3.
- Echocardiographie : Tamoxifène, Anthracyclines.
- Echographie pelvienne : Tamoxifène.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Scintigraphie osseuse : Métastases osseuses

Autres examens paracliniques sont demandés selon les signes d'appel cliniques au cours de la surveillance.

Le rythme de surveillance chez nos patientes était :

- Chaque 3 mois pendant les 2 premières années
- Chaque 6 mois pendant 5 ans
- Puis annuellement.

2.1 Groupe de CSLA :

Après un recul moyen de 22 mois :

- 1 patiente a développé des métastases osseuses révélées par des rachialgies lombaires après 18 mois de surveillance.
- Aucun décès n'a été déploré dans ce groupe.
- Aucun cas de récurrence (pariétale/controlatérale) n'a pas été révélé.
- Le reste des cas étaient en rémission clinique complète sur le recul de l'étude.

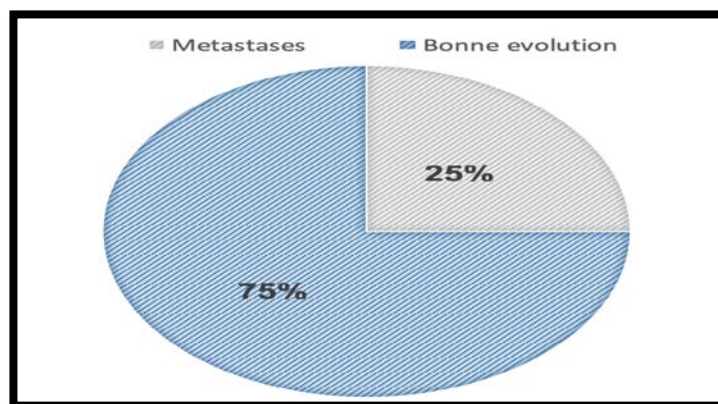


Figure 38. Evolution à long terme des patientes du groupe CSLA

2.2 Groupe de CSM :

Après un recul moyen de 29,6 mois.

- 3 décès ont été déplorés.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- La stabilisation de la maladie tumorale a été notée chez 6 patientes
- La progression a été constatée chez 6 patientes d'où la nécessité du passage aux soins palliatifs.

Tableau XLII. Evolution à long terme des patientes du groupe CSM

Evolution	Effectifs	Pourcentage
Décès	3	20%
Stabilisation	6	40%
Progression	6	40%

3. Evaluation de la survie :

L'évaluation de la survie n'a pas pu être précisée dans notre série vue le recul insuffisant et le nombre important de patientes injoignables.



Discussion



RAPPELS

I. EMBRYOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE [11]:

Les glandes mammaires sont des glandes apocrines modifiées d'origine ectodermique qui se développent de chaque côté du corps, le long des crêtes mammaires vers la quatrième semaine de la gestation. L'organogenèse peut comporter quelques anomalies :

1. Anomalies de nombre

- ✓ **Par défaut** : L'absence de mamelle est dite amastie ou amazie.
L'amastie bilatérale est exceptionnelle seulement quelques cas d'amastie unilatérale ont été décrites
- ✓ **Par excès** : L'augmentation numérique du nombre de mamelle est dite polymastie.

La majorité des mamelles surnuméraires est située dans l'aisselle, l'aîne ou la face interne de la cuisse. On les considère comme résultant de la persistance du segment de la crête mammaire.

Ils sont difficilement reconnaissables cliniquement car ils s'accompagnent souvent d'une absence de mamelon ou d'aréole, et peuvent sécréter du lait pendant la période de lactation.

2. Anomalies de morphologie :

L'absence de mamelon : athelie, est assez fréquente, les canaux galactophoriques viennent alors s'ouvrir dans une invagination. Les mamelons surnuméraires réalisent des polythélies

3. Anomalies de volume :

Par excès elle est appelée macromastie et par défaut elle est dite micromastie.

II. Anatomie de la glande mammaire :

1. Anatomie descriptive [12] :

Les seins sont des organes glanduleux pairs destinés à sécréter un lait adapté à la nutrition des nouveau-nés, établissant des contacts intimes entre la mère et l'enfant

En dehors de cette fonction principale , les seins ont chez la femme un rôle plastique très important (esthétique) mais encore un rôle érogène à cause de sa riche innervation.

a) Situation :

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax de chaque côté du sternum , en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte Cette situation varie en fonction de la forme et du type thoracique.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

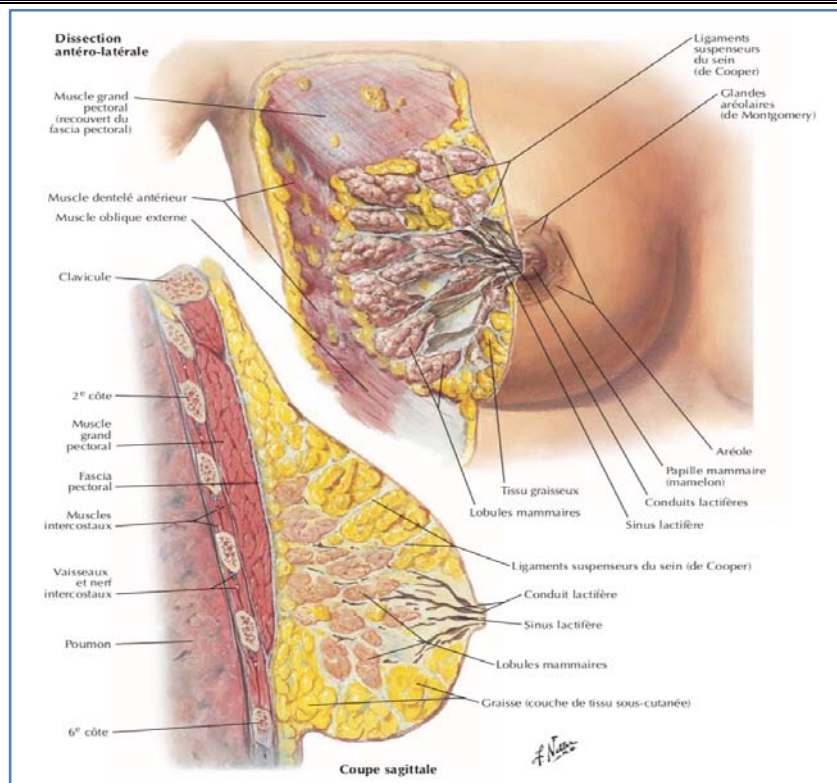


Figure 39. Anatomie de la glande mammaire [13].

b) Forme et dimensions :

La forme générale du sein féminin est variable, le plus souvent conique arrondi. Insignifiants avant la puberté, les seins présentent chez la jeune fille une forme semi ovale. À l'âge adulte les seins acquièrent leur maturité où leur forme est grossièrement hémisphérique à conique. Sous l'influence de son propre poids (dans la station debout) le sein tend à tomber légèrement.

Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins ont tendance à la ptose et ils deviennent plus flasques (plus ou moins pendants). Chez l'adulte en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur.

Sous l'influence de la grossesse, les seins augmentent de volume peu de temps après la nidation mais le gonflement des seins s'arrête souvent vers le 4^e ou le 5^e mois, pour reprendre à la fin de la gestation.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Durant l'allaitement, les seins peuvent doubler ou même tripler de volume. Alors qu'à la ménopause le volume de la glande se réduit progressivement

c) Poids et consistance :

Chez la jeune fille, il peut atteindre 150 à 200g. Alors que chez la nourrice ; il est de 400 à 500g et pouvant atteindre 800 à 900g.

Chez la jeune fille et nulligeste , les seins sont fermes et élastiques . Sous l'influence des gestations et de l'âge les seins deviennent mous et flasques.

d) Moyens de fixité :

Ils sont représentés par:

- Les crêtes de Duret qui amarrent la glande au tissu cellulaire sous cutané par l'intermédiaire de petits ligaments suspenseurs
- La plaque aréolaire-mamelonnaire au niveau de laquelle la glande adhère directement à la peau
- Le ligament suspenseur du sein qui est constitué par le tissu cellulo-adipeux rétro-glandulaire qui est plus un plan de glissement qu'un élément de fixité de la glande.
- Les pédicules vasculaires

e) Configuration de la glande mammaire :

e.1. Configuration externe :

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène on en décrit trois zones(Figure 1) :

- **La zone périphérique :** elle est lisse, souple et douce au toucher.
- **La zone moyenne :** c'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50mm de diamètre La coloration varie selon la race (blanche ou noire) et cette coloration s'intensifie et s'élargit pendant la grossesse. Son aspect est rendu granuleux par de volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGAGNI). Les glandes

deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.

- **La zone centrale** : c'est le mamelon ; il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole. Les canaux galactophores y débouchent par des orifices (2 à 20 orifices).

e.2. Configuration interne

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la surface vers la profondeur : l'enveloppe cutanée, le corps mammaire, la couche celluloadipeuse dite rétromammaire (Figure 1).

- **Enveloppe cutanée** on reconnaît les trois zones sus citées
- **La zone périphérique** : le tissu cellulograsseux pré mammaire occupe ce plan.
- **La zone moyenne aréolaire**: la peau de l'aréole est fine et mobile, doublée du muscle aréolaire (muscle peaucier).
- **La zone centrale ou mamelon** : son axe est occupé par les canaux galactophores entourés de fibres conjonctives élastiques et de fibres musculaires lisses.
- **Corps mammaire ou glande mammaire** enveloppé par une mince lame de tissu conjonctif : **la capsule**. Il est composé de plusieurs lobes indépendants les uns des autres.

f) Vascularisation et innervation de la glande mammaire :

f.1. Artérielle

La partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la mammaire, qui traversent les six premiers espaces intercostaux (Figure 2).

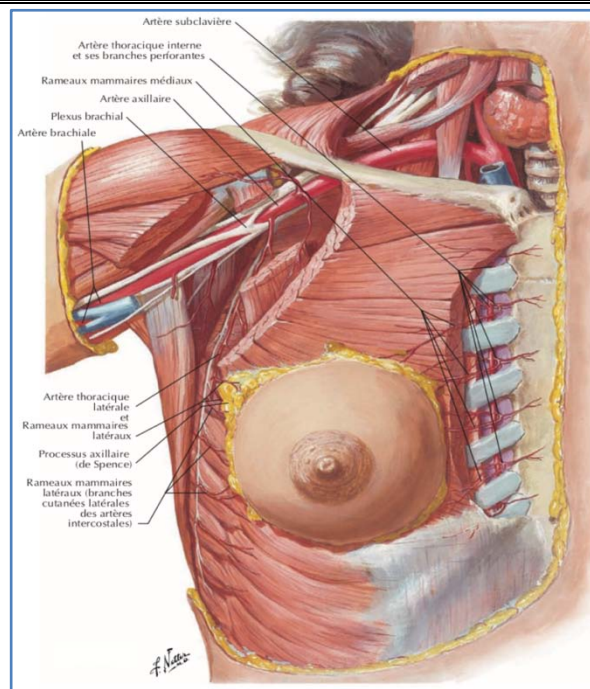


Figure 40. Les artères de la glande mammaire [13].

Les parties externes et inférieures reçoivent leur sang de la mammaire externe, de la capsule inférieure de l'acromio-thoracique et de la thoracique supérieure. L'une d'entre elle est plus importante que les autres : c'est l'artère principale externe

La glande mammaire reçoit quelques rameaux des intercostales. La plupart des artères abordent la glande mammaire surtout par sa face superficielle. Les artères rétro-glandulaires sont peu nombreuses.

f.2. Veineuse

Il existe un réseau veineux superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation dans lequel on reconnaît parfois autour de l'aréole un anneau anastomotique appelé cercle veineux de HALLER. Ce réseau superficiel se déverse dans les régions voisines.

Les veines profondes sont drainées vers les veines mammaires externes en dehors, la veine mammaire interne en dedans et vers les veines intercostales en arrière

f.3. Lymphatique

Leur importance dans la dissémination des tumeurs mammaires est bien connue

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Selon leur siège on distingue plusieurs chaînes (Figure 3) :

- **Les ganglions mammaires externes** : ils siègent au dessous du bord latéral du grand pectoral, au milieu du creux axillaire suivant aussi la courbe de l'artère thoracique latérale
- **Les ganglions mammaires internes** : ils suivent le trajet des vaisseaux mammaires internes au sein d'un tissu conjonctivo graisseux abondant. Ils se situent au dessus du fascia endothoracique dans les espaces intercostaux.
Les troncs lymphatiques mammaires internes se jettent à gauche dans le canal thoracique, à droite dans le canal lymphatique
- **Les lymphatiques croisés des glandes mammaires** la présence de ganglions dans le sein opposé de celui atteint par le carcinome n'est probablement que le résultat d'un blocage par méastase des voies lymphatiques habituelles et de l'infiltration des ganglions du sein opposé par voie rétrograde

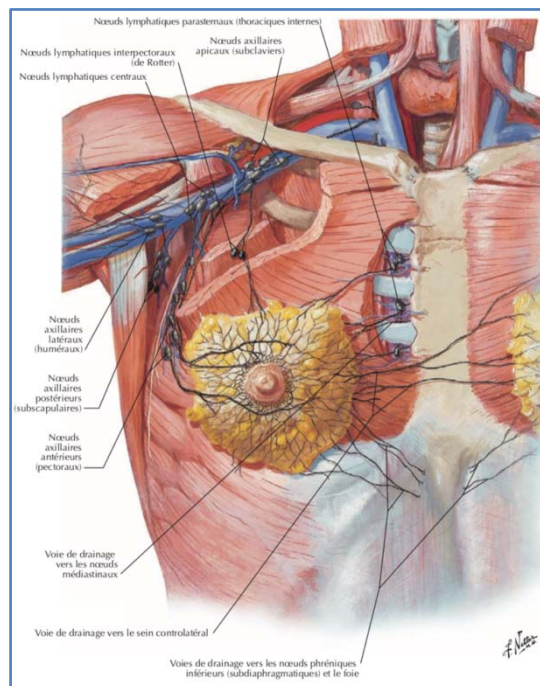


Figure 41. Vaisseaux et nœuds lymphatiques de la glande mammaire [13].

f.4. Innervation

On distingue les nerfs profonds et les nerfs superficiels :

- **Les nerfs profonds** sont des filets sympathiques qui se rendent à la glande avec des vaisseaux.
- **Les nerfs superficiels** sont des filets sensitifs qui proviennent de la branche supra claviculaire du plexus cervical , des branches thoraciques du plexus brachial, des rameaux perforants des 2^e me; 3^e me; 4^e me; 5^e me et 6^e me nerfs intercostaux.

Tous ces nerfs envoient de nombreux filets à l'aréole et au mamelon qui sont de ce fait parmi les régions les plus sensibles de l'organisme

Sché ma classique de la voie de dissémination d'après Gourin A :

Tumeur du sein → veines de retour (jugulo sous claviè res) → cœur droit →poumons → cœur gauche →organes de la grande circulation (os, vertè bres, ceinture scapulaire et pelvienne, foie, cerveau).

2. Radio-anatomie normale du sein :

2.1 Mammographie et sein : [14] [15]

La mammographie est l'examen de référence pour le dépistage et le diagnostic des affections mammaires.

Technique : Quelle que soit l'incidence, le positionnement du sein doit être parfait, grâce à une traction et une compression optimales du sein.

La compression, tout en restant supportable par la patiente, est fondamentale car elle permet de diminuer :

- l'épaisseur du sein, permettant une meilleure détection des petites anomalies ;

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- le flou géométrique ; - le flou cinétique (immobilisation du sein) ; - le rayonnement diffusé (amélioration du contraste) ;

- la dose.

Les incidences doivent être parfaitement symétriques. Il ne doit pas exister de plis cutanés ou d'artefacts.

En diagnostic, trois incidences sont en règle pratiquées : incidence de face ou craniocaudale, incidence de profil externe et incidence oblique externe.

Radio anatomie mammographique : Le plan cutané mesure environ 1 mm d'épaisseur ; il est plus épais à l'aréole et en région sous-mammaire.

Les pores cutanés peuvent être vus sous la forme de clartés punctiformes.

Le mamelon, de forme cylindroconique, mesure environ 1 cm et doit être repéré en dehors des contours glandulaires.

Les canaux sont repérés sous la forme de structures tubulaires d'environ 1 mm de diamètre. Les éléments lobulaires sont visualisés grâce au contraste du conjonctif intralobulaire et traduits en mammographie par de petites opacités floues micronodulaires. Le conjonctif extralobulaire est, lui, responsable de la densité glandulaire globale.

Le réseau galactophorique n'est pas spontanément visible sur une mammographie, sauf en cas d'environnement très grasseux.

Différents aspects mammographiques résultent de la proportion variable entre éléments grasseux et fibreux dans le sein.

De nombreuses classifications ont été établies afin d'utiliser un langage descriptif unique, l'American College of Radiology a adapté ce langage dans l'ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) en types 1 à 4 : une structure glandulaire presque totalement grasseuse correspondant au type 1 et une structure glandulaire extrêmement dense au type 4.

2.2 Echographie et sein [14] [15] [16] [17]

Appareillage : En échographie mammaire, des sondes de fréquence suffisamment élevée doivent être utilisées. Actuellement, sont requises des sondes multifréquences comprises entre 5 et 15 MHz, permettant une adaptation de la fréquence à l'épaisseur du sein, optimisant ainsi la résolution spatiale et le contraste.

Réalisation technique : La patiente est en décubitus dorsal, les bras au-dessus de la tête de façon à dégager le quadrant supéroexterne, le prolongement axillaire du sein et le sillon sous-mammaire.

Des coupes longitudinales et transversales sont couplées autour de l'aréole à des coupes radiées en « rayon de roue » selon l'axe des galactophores.

Des mouvements de rotation de la sonde doivent être réalisés pour différencier les altérations des structures normales et analyser précisément les modifications du tissu environnant d'une tumeur et sa taille.

La compression est utile, permettant d'éliminer de faux cônes d'ombre et le comportement d'une lésion

L'examen des aires ganglionnaires axillaires sus- et sous- claviculaires est complémentaire de l'exploration ultrasonore du sein. Il s'effectue par des coupes axiales transverses le long des axes vasculaires.

Aspects normaux : Le revêtement cutané présente un aspect en double ligne de 1 à 2 mm d'épaisseur et peu échogène ; l'aréole a un aspect nodulaire ovalaire contenant des échos dispersés ; en arrière d'elle.

La graisse périmammaire est faiblement échogène, en opposition avec le tissu fibroglandulaire très échogène.

Le parenchyme glandulaire présente une échogénicité variant avec l'âge et la composition individuelle. Chez la femme jeune et pendant la grossesse et la lactation, l'aspect est le plus souvent hypoéchogène et homogène ; en période d'activité génitale, le tissu

glandulaire présente un aspect hyperéchogène et homogène d'épaisseur variable selon l'âge et les patientes

En arrière, les plans musculaires réalisent des structures lamellaires échogènes et les côtes sont responsables d'une importante atténuation du faisceau ultrasonore (Figure 4).

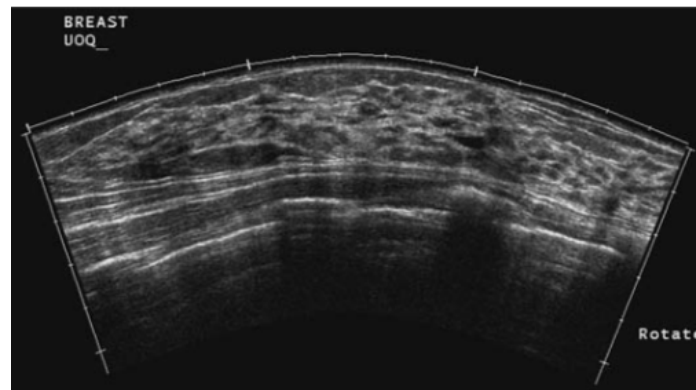


Figure 42. [15] Sein normal. Vue panoramique montrant le tissu conjonctivo-glandulaire échogène, et la graisse sous-cutanée et rétro-glandulaire hypoéchogène. Noter la paroi thoracique avec les muscles pectoraux.

2.3 Irm et sein [14][18][19] :

L'IRM permet une exploration de chaque sein séparément ou des deux seins de façon simultanée et comparative. Elle reste un examen non irradiant, non invasif, rapide.

Elle permet d'obtenir des coupes fines de haute résolution dans tous les plans de l'espace. Elle réalise une exploration, dans le même temps, des régions axillaires et préthoracique.

Le développement de l'IRM mammaire est actuellement limité par son coût, ainsi que par le faible nombre de machines disponibles.

Déroulement : Les examens peuvent être réalisés sur des machines dont le champ magnétique varie entre 0,5 et 1,5 tesla. Les seules contre-indications sont la présence d'un stimulateur cardiaque ou de corps étrangers ferreux. La patiente est positionnée en procubitus, les seins sans compression dans une antenne de surface, afin d'éviter les différents artefacts dus aux mouvements et à la respiration.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Méthodes d'analyse : Pour toutes les équipes, les séquences T2 et la réalisation de l'étude dynamique comportant des séquences pondérées en T1 acquises toutes les minutes, avant puis après injection d'une substance paramagnétique, apportent toutes les informations diagnostiques .

Structures mammaires normales en IRM : La graisse présente un signal élevé T1, un signal modéré ou élevé en pondération T2. Il n'y a pas de rehaussement significatif de la graisse après injection de produit de contraste (Figure 5).

La matrice fibroconjonctive présente un signal modéré en T1 et en T2. Le rehaussement est fonction de l'état d'imprégnation hormonale :

- il est nul chez les patientes ménopausées sans traitement hormonal substitutif ;
- il est faible à modéré, non précoce, lent, prédominant dans la zone médioexterne des seins si première partie du cycle, traitement substitutif peu dosé.

Les vaisseaux ont un signal variable en pondération T1 et en pondération T2 en raison des phénomènes de flux. Leur rehaussement est également variable,

Les ganglions ont des contours nets et réguliers, ils sont en hyposignal T1 et T2 au sein de la graisse qui les environne et présentent un rehaussement précoce, rapide et intense. Un hypersignal graisseux hilair est parfois présent, qui certifie leur nature ganglionnaire.

Le mamelon et la zone rétromamelonnaire proximale rehaussent souvent, de façon symétrique.

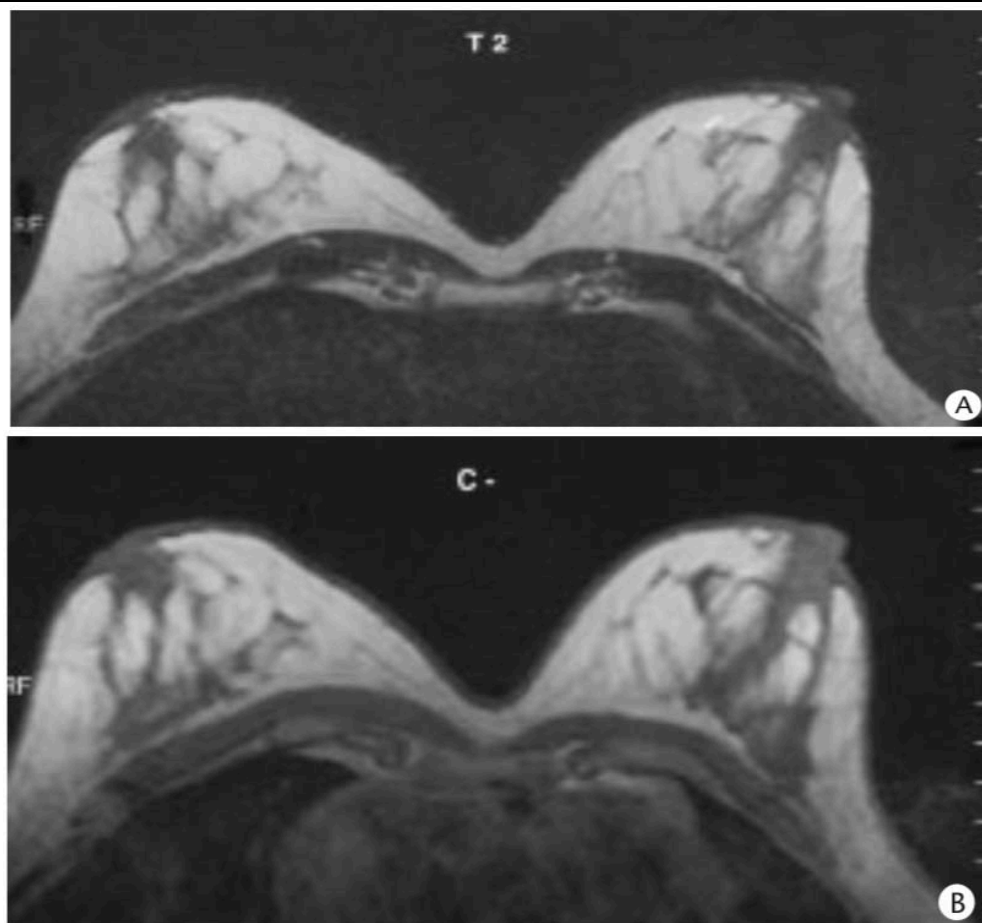


Figure 43. [19] IRM d'un sein normal avec Rehaussement physiologique non masquant

A. Écho de spin turbo T2.B. T1 sans contraste.

III. Histologie de la glande mammaire [20]

Chaque sein est constitué de 15 à 25 unités glandulaires indépendantes, appelées lobes mammaires, et composées chacune d'une glande tubulo-acineuse composée.

La taille des lobes est très variable et la masse du sein est constituée de quelques lobes volumineux reliés à la surface. Juste avant de s'ouvrir à la surface, le galactophore forme une dilatation appelée sinus lactifère. Les lobes plus petits se

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

terminent en cul-de-sac, sans atteindre la surface mamelonnaire. Les lobes sont enchâssés dans une masse de tissu adipeux subdivisée par des septa de collagène.

Le mamelon contient des travées de muscle lisse orientées parallèlement aux galactophores et circulairement près de sa base ; la contraction de ces muscles provoque l'érection du mamelon.

A l'intérieur de chaque lobe, le canal principal se ramifie en de nombreuses branches pour former les canaux terminaux, aboutissant chacun à un lobule constitué de multiples acini. Chaque canal terminal forme avec le lobule associé une unité terminale ducto-lobulaire. Les lobules sont séparés les uns des autres par du tissu de soutien intra lobulaire entourant les canaux à l'intérieur de chaque lobule est moins fibreux et plus vascularisé.

Les canaux excréteurs sont tapissés par deux couches cellulaires : interne é pithéliale et externe myoé pithéliale reposant sur une membrane basale(Figure 6).

Le pore d'ouverture au niveau du mamelon est tapissé par un épithélium malpighien.. Le stroma interlobulaire est collagène dense alors que le stroma lobulaire , dit pallé al, est plus cellulaire et sensible aux stimuli hormonaux. Il contient des fibres musculaires lisses au niveau du mamelon.

Cette structure subit des variations selon la phase de la vie gé nitale à savoir des modifications avec le cycle menstruel , pendant la grossesse et la lactation et durant la mé nopause

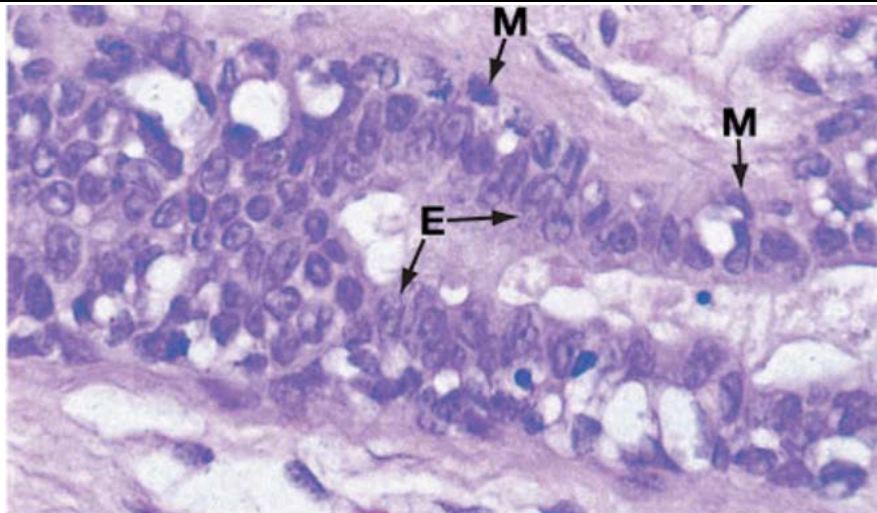


Figure 44. [20] Coupe histologique de la glande mammaire (HE x 400) montrant le système canalaire tapissé par une couche de cellules épithéliales (E), et de cellules myoépithéliales (M)

IV. Histoire naturelle des cancers du sein

1. Etapes initiales de la cancérogenèse

De manière générale, le cancer évolue par étapes successives, espacées par des intervalles de temps variables, chaque étape étant caractérisée par des modifications génétiques.

Il est classique de distinguer dans la genèse d'un cancer le premier événement, l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de progression et d'invasion [21] :

Initiation tumorale : Sous l'effet d'un facteur cancérogène, il se produit la transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou la délétion d'un gène suppresseur de tumeur. La cause première du cancer du sein qui serait l'agent de l'initiation tumorale est toujours inconnue.

Etape de la progression tumorale : Le clone de cellules initiées acquiert, par des mutations génétiques successives, les caractères des cellules cancéreuses. La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

caractérisent le phénotype cancéreux. Les agents de la promotion tumorale déterminent le rythme de la progression. Des périodes de latence, voire de dormance, sont possibles.

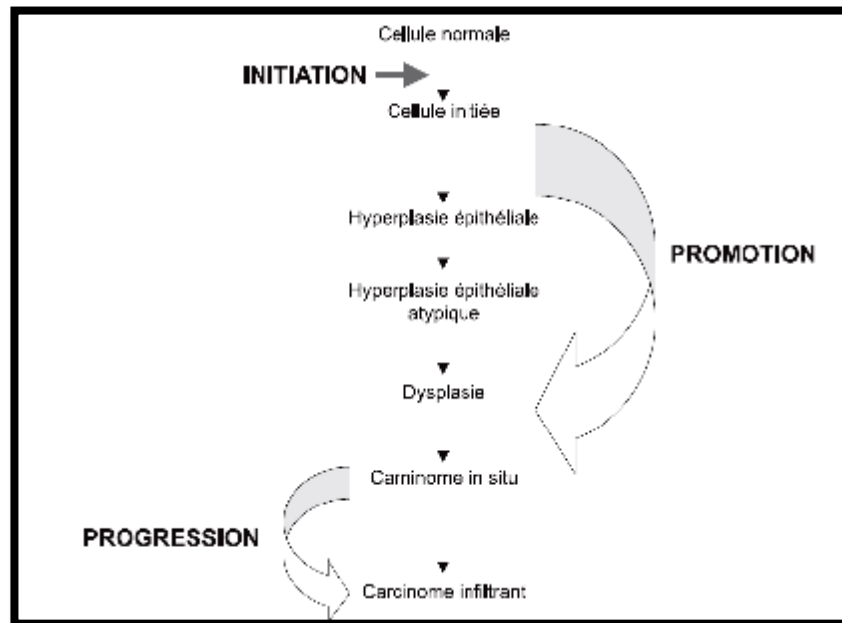


Figure 45. [22] Les étapes de la cancérogénèse.

Etape de l'invasion dans l'organisme : Le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs. Au stade in situ véritable, le risque métastatique est absent. L'invasion du chorion rend possible la dissémination métastatique. Dans cette étape, les cellules cancéreuses créent une néovascularisation et sécrètent les enzymes protéolytiques ou protéases qui dégradent le stroma et rendent possible le passage de la paroi vasculaire. L'ensemble des événements complexes qui se produisent dans la dissémination cancéreuse constitue la « cascade métastatique ».

2. Aspects biologiques et moléculaires de la cancérogénèse mammaire

Les récents progrès de la biologie moléculaire permettent de considérer actuellement le cancer du sein, de même que la plupart des autres cancers, comme une maladie génétique somatique complexe impliquant une accumulation clonale d'altérations géniques conférant aux cellules concernées un avantage de prolifération sélectif [23].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Ces anomalies génomiques peuvent être soit spontanées, soit liées à l'action d'agent mutagènes, et aboutissent à une rupture de l'équilibre tissulaire physiologique existant entre prolifération, différenciation et mort cellulaire. La tumorigenèse résulte d'une cascade d'événements génétiques, s'étalant sur plusieurs générations cellulaires, pour aboutir à une prolifération sélective et non contrôlée du clone tumoral. Contrairement à la cancérogenèse colique, la séquence exacte de ces événements successifs et cumulatifs n'est pas connue pour le cancer du sein. Cependant, on a pu identifier certaines des altérations géniques permettant aux cellules tumorales d'échapper aux mécanismes régulateurs propres à la cellule normale et à l'environnement cellulaire : ces étapes consistent en des altérations d'un ou plusieurs gènes-clés du fonctionnement cellulaire normal, appelés oncogènes et anti-oncogènes [24] (figure 8):

- **Oncogènes** : Ils peuvent schématiquement se définir comme des gènes normaux dominants dont l'activité excessive confère à la cellule concernée un avantage prolifératif sélectif. Les mécanismes chromosomiques impliqués dans l'activation excessive d'un oncogène peuvent être : une translocation, une mutation ponctuelle, une amplification génique et une surexpression [24].
- **Anti-oncogènes** : Ce sont des gènes dont l'activité doit être inhibée pour contribuer à la progression tumorale. De la même façon, l'inactivation des anti-oncogènes est le plus souvent liée à une délétion génique, ou à une mutation d'un ou plusieurs allèles.

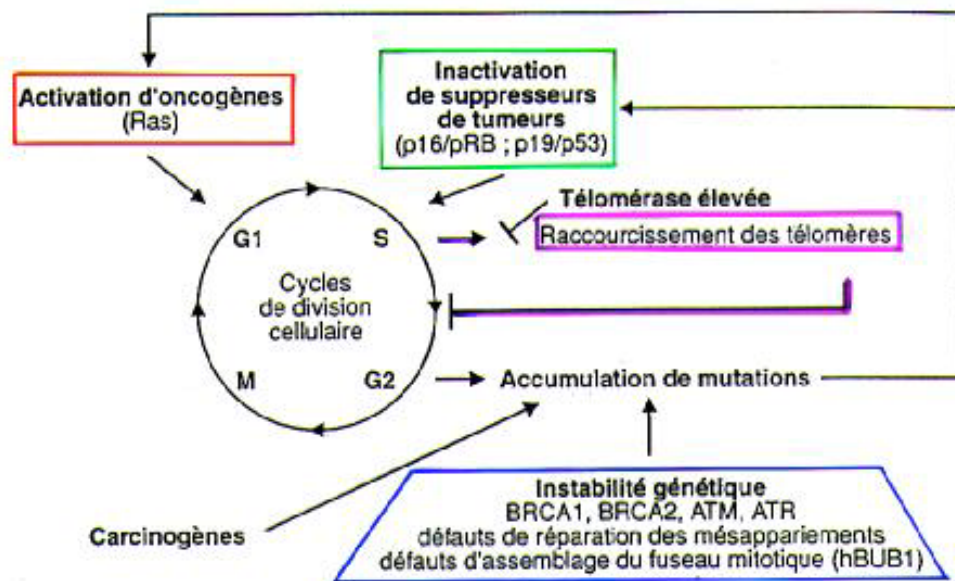


Figure 46: Les mécanismes de l'oncogénèse [25].

Les travaux réalisés ces vingt dernières années en biologie du cancer du sein ont permis d'identifier un grand nombre d'acteurs moléculaires participant aux grandes fonctions qui définissent le phénotype cancéreux : autonomie de croissance, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, dysfonction du processus de mort cellulaire programmée ou apoptose, néoangiogénèse, potentiel de réplication sans limite, invasion et pouvoir métastatique [26]. Les principaux gènes et anomalies géniques impliqués dans le cancer du sein sont; L'oncogène MYC situé sur la région chromosomique 10q26: code pour une protéine membranaire, qui régule l'expression de nombreux autres gènes; il est amplifié dans plus de 30% des cancers du sein [24].

- **L'oncogène ErbB2** situé sur 8q12: code pour un récepteur de facteur de croissance; il est amplifié et surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein [24].
- **L'anti-oncogène p53** situé sur la région 17q13: c'est un gène suppresseur de tumeurs; présente une mutation dans 20 à 40% des cancers du sein [24].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- **L'anti-oncogène RB** situé sur la région 13q14: code pour une protéine qui intervient dans la réplication de l'ADN; dans 15 à 30% des cancers du sein ce gène présente des délétions et des mutations [24].
- **Les gènes BRCA1 et BRCA2** situés respectivement au niveau des loci 17q21 et 13q12 sont des gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein: codent pour des protéines dont les fonctions ne sont pas encore connues, et jouent probablement un rôle fondamental dans la carcinogenèse mammaire [27] [28].

La connaissance de certaines de ces anomalies a déjà permis des avancées majeures sur les plans du diagnostic, du pronostic et de la thérapeutique. Aujourd'hui, les nouvelles technologies d'analyse moléculaire à grande échelle qui étudient plusieurs milliers de molécules simultanément dans un échantillon en une seule expérience permettent pour la première fois d'aborder la complexité moléculaire des cancers. Les retombées attendues devraient être importantes sur l'amélioration de la prise en charge des patients [29].

EPIDEMIOLOGIE

I. Epidémiologie descriptive :

Situation mondiale :

Selon GLOBOCAN 2018, le fardeau mondial du cancer s'élève à 18,1 millions de nouveaux cas et à 9,5 millions de décès par cancer, par rapport à 14,1 millions de nouveau cas et 8,2 millions de décès en 2012, respectivement [30] [31].

Parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde, le cancer du sein représente un cancer sur quatre chez les femmes avec environ 2,1 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2018, soit 24,2% de l'ensemble des nouveaux cancers féminins [1].

Actuellement, il constitue la première cause de décès par cancer chez les femmes avec une mortalité de 626 679 décès en 2018, et 522 000 décès estimé en 2012 [1][31].

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF DEATHS (% OF ALL SITES)
Lung	2,093,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
Breast	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
Prostate	1,276,106 (7.1)	358,989 (3.8)
Colon	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
Non melanoma of skin	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
Stomach	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
Liver	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
Rectum	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
Esophagus	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
Cervix uteri	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
Thyroid	567,233 (3.1)	41,071 (0.4)

Figure 47. Nombre de nouveau cas de cancer dans le monde en 2018 [1].

Les taux d'incidence en 2018, varient selon les régions du monde. Les taux les plus bas (inférieurs à 38 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique, les taux intermédiaires (entre 40 et 80 pour 100 000 femmes) sont observés en Amérique du Sud, en Europe de l'Est et au nord d'Afrique et de l'Asie [32].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Les taux les plus élevés (plus de 80 pour 100 000 femmes) affectent l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et l'Australie [32].

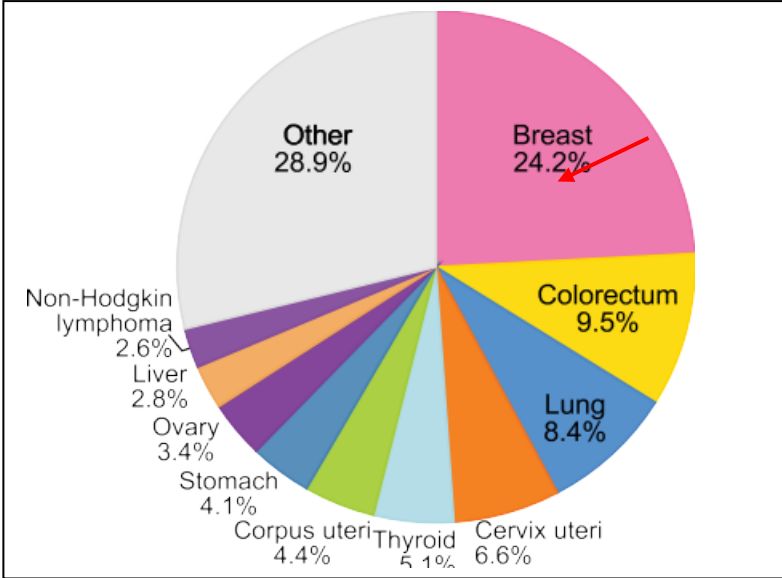


Figure 48. Nouveaux cas de cancers féminins dans le monde en 2018 (%) [1].

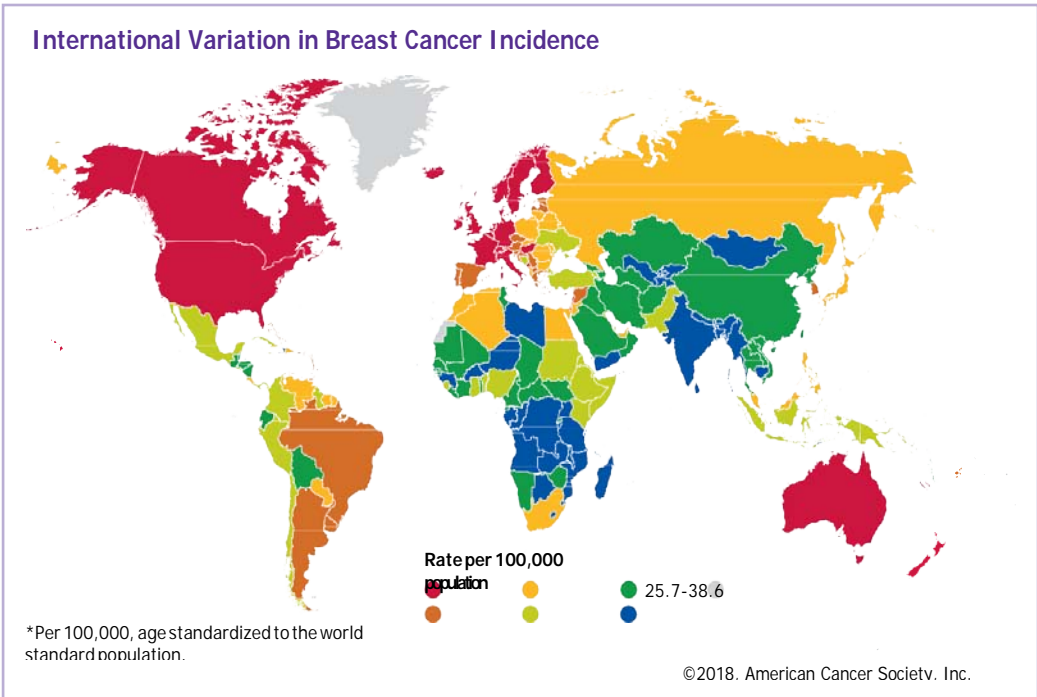


Figure 49. Taux d'incidence du cancer du sein dans le monde en 2018 [32].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ✓ **En France métropolitaine** : 58 968 était le nombre de nouveaux cas estimés en 2017 avec diminution du taux d'incidence de -1,5 % par an en moyenne entre 2005 et 2012. Le nombre de décès était de 11 883, soit 18,2 % des décès par cancer chez la femme [33].

La France se situe parmi les pays européens à forte taux d'incidence ; son taux (89,7) est supérieur à la moyenne européenne (69,9) et à celle de l'Union Européenne (80,3) [33].

- ✓ **Au Canada** : selon les statistiques de la Société Canadienne du Cancer, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme canadienne pour l'année 2015, a été estimé à 25000. Le taux d'incidence normalisée est de 99,7 cas pour 100 000 femmes au cours de la même année [34].
- ✓ **Aux Etats-Unis** : l'American Cancer Society, estime qu'il y aura aux Etats-Unis, des 266 120 nouveaux cas de cancer du sein et 40 920 décès chez les femmes en 2018 [35].
- ✓ **En Asie** : en 2002, le taux d'incidence standardisé du cancer du sein est situé entre 15-30 nouveaux cas pour 100 000 [36].

Situation en Afrique du Nord :

- ✓ **Au nord de la Tunisie** : le cancer du sein demeure le cancer féminin le plus fréquent, nettement, devant les autres localisations. Il représente 33% de l'ensemble des nouveaux cas de la femme. Au cours de la période 2004-2006, la moyenne annuelle était de 785 cas [37].
- ✓ **En Algérie** : Selon les registres du cancer Réseau Régional Est et Sud-est Algérie pour la période de 2014-2016, l'incidence standardisée du cancer du sein était de 56,6 pour 100 000 femmes [38].
- ✓ **A la Wilaya d'Alger** : 37,4 % des cancers féminins sont représentés par le cancer du sein. Son incidence continue son ascension et se rapproche inexorablement de l'incidence mondiale avec un chiffre de 73,1 nouveaux cas pour 100 000 femmes en 2015 [39].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ✓ **A Nouakchoutt** : le cancer du sein arrive en 1^{ère} position, totalisant 30,9% des cancers du sexe féminin (486 cas), selon le registre des cancers du centre hospitalier de Nouakchoutt sur une période de 10 ans (2000–2009) [40]

Country (total population in millions)	Registry area (population covered in millions)	Years covered	Crude incidence	Age standardised incidence rate (ASR) [confidence interval (CI)]	% of female cancers
Morocco (32.6)	Casablanca [12] (3.6)	2005–2007	37.5	36.4 [34.8–38.0]	34
	Rabat [13] (1.26)	2005	38.8	35.8 [29.5–42.1]	33
Algeria (37.9)	Sétif [9] (2.2)	2003–2007	20.5	29.8 [27.5–32.0]	30
	Annaba [10] (0.60)	2007–2009	35.2	34.1 [30.3–37.9]	47
Tunisia (10.7)	Sfax [18] (0.84)	2000–2002	25.2	28.0*	31
	North Tunisia [16] (4.8)	2004–2006	32.3	31.8 [30.7–33.3]	34
	Central Tunisia [8] (0.8)	1998–2002	25.2	29.8 [26.5–33.1]	31
Libya (5.6)	Benghazi [9] (1.6)	2003–2005	16.0	22.9 [20.4–25.4]	23
Egypt (83.7)	Gharbia Governorate [9] (5.0)	2003–2007	37.8	45.4 [43.9–46.9]	39
France (65.8)	11 districts [9] (6.7)	2003–2007	154	97.5 [96.4–98.6]	35
USA black (38.9)	18 states (SEER) [9] (7.0)	2003–2007	100	83.9 [82.8–85.0]	30
USA white (223.5)	18 states (SEER) [9] (37.5)	2003–2007	134	88.8 [88.4–89.2]	29

Figure 50. Incidence du cancer du sein chez la femme en Afrique du Nord [41].

En Afrique du Nord le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes, représentant 25 à 35% de l'ensemble des cancers féminins. Avec une incidence brute entre 16/100 000 à Benghazi (Libye) et 39/100 000 habitants à Rabat (Maroc), l'incidence du cancer du sein dans les pays d'Afrique du Nord est de 4 à 9 fois plus faible que celle enregistrée en France [41].

Cette différence s'explique par divers facteurs et surtout par la faible prévalence des principaux facteurs de risque du cancer du sein dans les pays nord-africains, une situation typique des pays en développement [41].

La présence du dépistage à grande échelle dans les pays occidentaux et son absence en Afrique du Nord peuvent également expliquer une partie substantielle de la différence d'incidence chez les femmes de plus de 50 ans (la cible pour les programmes de dépistage organisé en Europe) [41].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Au Maroc :

Au Maroc, l'incidence du cancer du sein a augmenté au cours de la dernière décennie, il est devenu un problème de santé publique majeur.

En 2018, selon GLOBOCAN, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein était de 10136 pour une mortalité de 3518 par rapport aux statistiques de 2008 (5 396 nouveaux cas et 2 804 décès par cancer du sein) [2] [3].

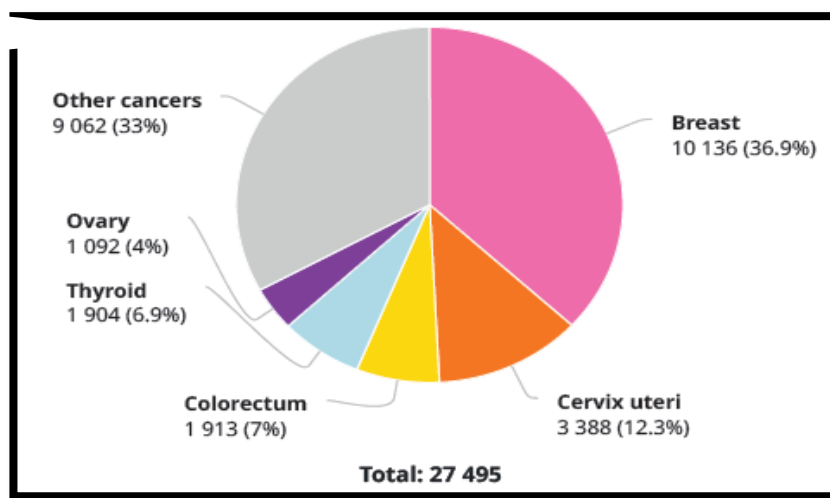


Figure 51. Estimation du nombre des nouveaux cas de cancer du sein chez la femme au Maroc en 2018 [2].

Au Maroc, il n'existe pas encore de registre national, on dispose de deux registres régionaux ; celui de Casablanca et de Rabat, quant à celui de Marrakech, est en cours de réalisation.

- ✓ **Le Registre des Cancers de Rabat (RCR)** : a enregistré 127 nouveaux cas de cancer du sein chez les femmes pour l'année 2005, soit 33,5% des cancers féminins, 491 nouveaux cas (39,9%) entre les années 2006–2008, représentant le cancer de loin le plus fréquent chez la femme [42] [43].

Le RCR a enregistré entre 2009–2012, 708 nouveaux cas de cancer du sein chez la femme, soit 40,5% des cancers féminins [44].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ✓ **Le registre de la ville de la région du Grand Casablanca (RCRGC) :** quant à lui présente le cancer du sein comme étant toujours le premier cancer de la femme avec 662 cas enregistrés, représentant 34,3% de l'ensemble des cancers féminins pour les années 2005-2007 (2119 nouveaux cas) [45].

Durant la période 2008-2012, le RCRGC a rapporté que le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme était de 4794 avec une incidence standardisée sur la population marocaine de 45,5% pour 100 000 femmes [46].

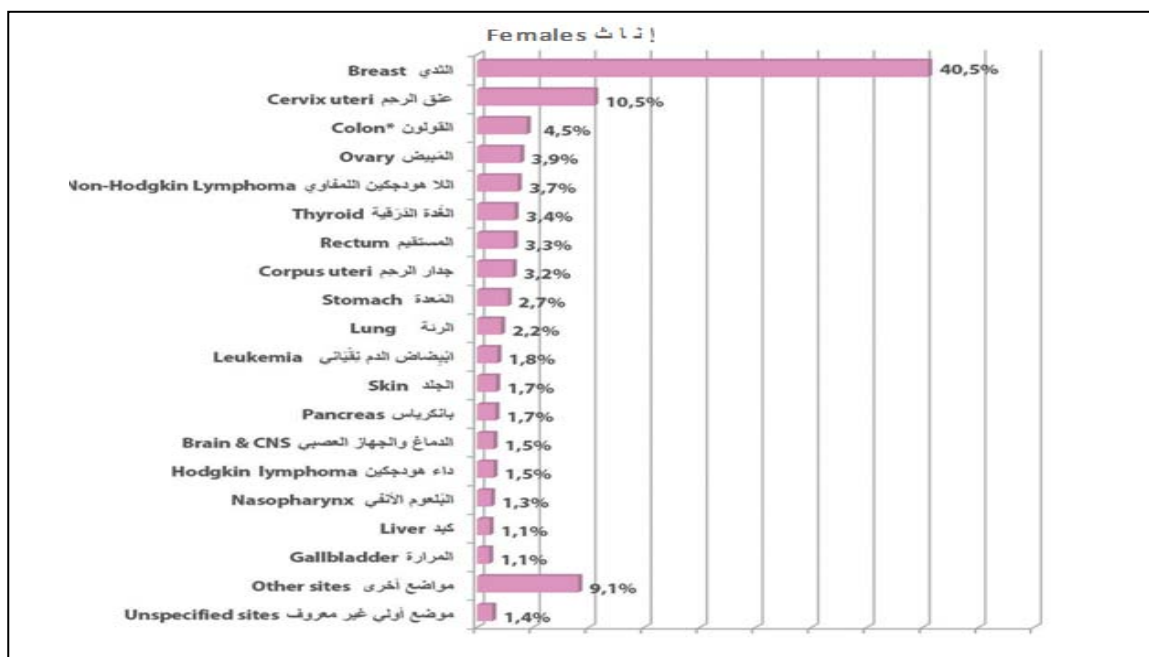


Figure 52. Distribution des cancers par site chez la femme selon RCR 2009-2012 [44].

	2012-2011	2010-2009	
Number of cases	363	345	عدد الحالات
Crude incidence*	59,6	55,8	معدّل الإصابة الخام*
World ASR ^a	48,9	48,2	معدّل الإصابة المُعَيَّر حسب ساكنة العالم*
Morocco ASR ^a	47,8	44,5	معدّل الإصابة المُعَيَّر حسب ساكنة المغرب*

^a Age standardised rate * في 100 000

Figure 53. Statistiques sur cancer du sein chez la femme selon le RCR 2009-2012 [44].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

HAFID I, dans sa mémoire à propos du registre hospitalier HASSAN II de Fès, a trouvé que le cancers du sein représente 14,39% de l'ensemble des cancers et occupe de ce fait le deuxième rang des cancers, après les cancers cutanés. Il représente également le premier cancer de la femme, comptant pour 28% de l'ensemble des cancers féminins [47].

✚ Les registres des centres hospitaliers d'oncologies d'Oujda, de Marrakech et d'Agadir :

ont rapporté que le cancer du sein représentait la plus grande partie des nouveaux cas de cancer enregistrés en 2007 avec un pourcentage de 35%, de 20,5% et de 24,4% respectivement [48].

Les données de ces registres ont montré que L'incidence du cancer du sein au Maroc est relativement plus élevée que dans les autres pays du Maghreb mais elle reste nettement inférieure aux incidences retrouvées dans les pays occidentaux où les taux d'incidence sont supérieurs à 80 pour 100 000 personnes [44].

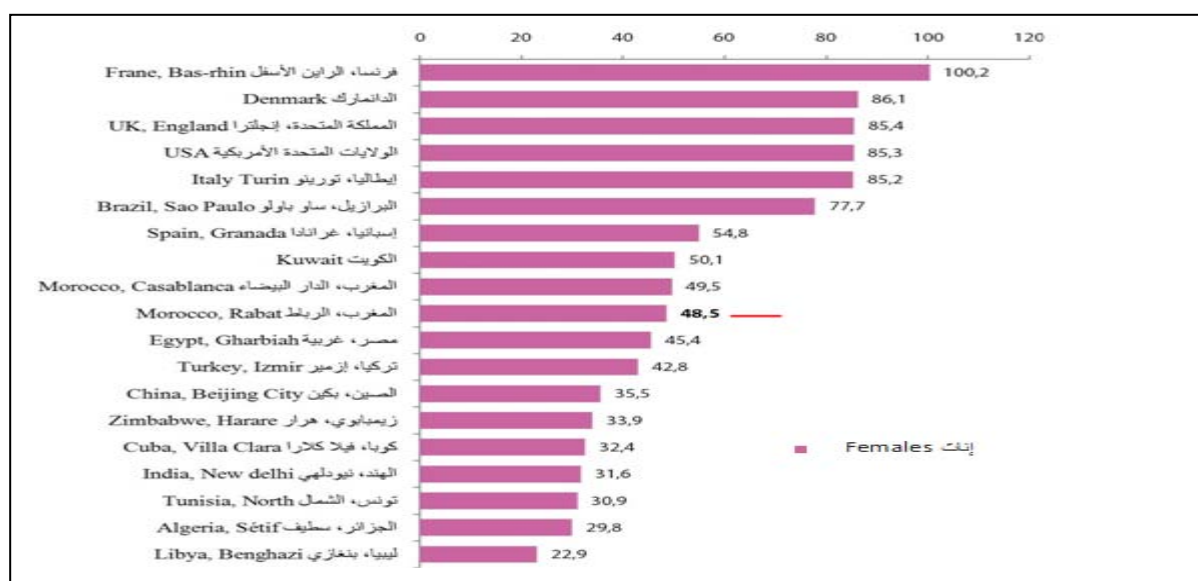


Figure 54. Incidence du cancer du sein chez la femme RCR 2012 (comparaison entre les registres) [44].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Dans notre série, le cancer du sein occupait la deuxième place après les cancers colorectaux avec un pourcentage de 23,9% et il constituait le chef de fil des cancers gynécologiques avec un pourcentage de 81%.

Au total, les données statistiques observées dans les pays de l'Afrique du Nord /du Maghreb paraissent plus faibles que dans les pays occidentaux.

L'importance de cette pathologie était également retrouvée dans notre série puisque le cancer du sein est classé à la tête des autres cancers gynécologiques, représentant 81% des cancers gynéco-mammaires hospitalisés dans notre service.

Bien que notre échantillon soit non représentatif à l'échelle nationale, nos résultats sont concordants avec les données épidémiologiques du Maghreb/Afrique du Nord sur le fait que le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. Quoiqu'il occupe une position importante dans notre étude, sa fréquence et son incidence restent beaucoup moins élevées par rapport à celles de la France, USA et Canada.

II. Epidémiologie analytique :

1. Facteurs sociodémographiques :

1.1 Age :

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence monotone augmentant de 30 à 70 ans, avec cependant une cassure aux alentours de 45-50 ans après laquelle la croissance est moins forte. Le risque de survenue est donc d'autant plus important que l'on est âgé [49]. Ainsi, le risque absolu de faire un cancer du sein est de l'ordre de 0,54 % avant l'âge de 40 ans, de 1,8 % entre 40 et 49 ans, de 2.52 % entre 50 et 59 ans et de 5,25 % entre 60 et 79 ans. A partir de 50 ans, une femme sur 10 aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui restent à vivre ; environ 64 % des femmes ont plus de 55 ans lors du diagnostic de leur cancer [50].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Cette même courbe d'incidence a été décrite par les statistiques du Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) du National Cancer Institute(NCI) américain et qui montrent que l'augmentation de la fréquence du cancer du sein avec l'âge est progressive et presque linéaire [49].

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patientes est de 53,3ans (32-70) avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans de 47,3%. Ceci ne concorde pas avec les données en France, en USA et les données de l'étude française menée par Fleurier C, et al, où la moyenne d'âge de survenue est de 61,3 et 60 et 61,1 ans respectivement [51] [52] [53].

Toutefois nous rejoignons les résultats obtenus au registre national du Grand Casablanca (RCRGC), au registre national du Rabat (RCR), à l'INO de Rabat (Etude marocaine au niveau de l'INO 2015), au CHU Ibn Rochd Casablanca, les résultats des registres des pays du Maghreb (Algérie et Tunisie) et ceux de la série de Koali F [45][42][54][55][56][37][57].

Tableau XLIII : Age moyen de notre série comparé à ceux de la littérature.

Etude	Age moyen
Notre série (2013-2017)	53,3
Maroc (RCRGC 2005-2007) [45]	49,5
Maroc (RCR 2005) [42]	50,7
Maroc (INO de Rabat 2015) [54]	50,7
Maroc (Ahmadaye et al (CHU Ibn Rochd Casablanca) 2013-2014) [55]	50,2
Maroc (Koali F (Service de chirurgie générale HMA 2015-2016) [57]	53
Registre du Nord de la Tunisie 2004-2006 [37]	51,5
Algérie (CHU de Tlemcen 2014-2016) [56]	47
Mali (CHU de Bamako 1998-2006) [58]	45
Niger (Centre hospitalier de Niamey 1992-2009) [59]	44,1
France (Institut national du cancer INCa 2012) [51]	61,3
USA (American Cancer Society 2012) [52]	60
Fleurie C et al (CHU de Tour 2007-2013) [53]	61,1

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

La revue de littérature permet de noter des moyennes d'âge aux alentours de la nôtre, entre 49 et 52, dans les pays arabes comme Égypte, Liban, Syrie, Koweït [60].

Par contre au Mali, Niger et Sénégal, la moyenne d'âge de survenue de cancer du sein est inférieure à la nôtre et comprise entre 40 et 45. Mbonde et al. (1998) ont conclu dans leur étude qu'en Afrique la femme est diagnostiquée une décennie plus tôt et avec une agressivité évolutive élevée par rapport à la femme des pays développés [59].

Si l'on considère l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge, on remarque que celle-ci augmente dans les pays industrialisés depuis l'âge de 30 ans jusqu'à environ 60 ans, mais que l'augmentation d'incidence ralentit à la ménopause [36].

Globalement, 25 à 30 % des cas de cancer du sein apparaissent avant 50 ans, et 55 à 60 % entre 50 et 74 ans, âge recommandé pour le dépistage [36].

Au Japon et dans de nombreux pays en transition épidémiologique (Afrique du Nord, Turquie, Iran...), on observe que l'évolution avec l'âge est parallèle à celle des pays industrialisés jusqu'à 40-45 ans, mais qu'il existe ensuite un déficit en cancers postménopausiques, entraînant ainsi une moyenne d'âge globale plus jeune, interprétée à tort comme une apparition plus précoce de ces cancers dans ces pays.

Cette incidence basse des cancers postménopausiques peut être reliée, d'une part, à l'absence ou à la faible prévalence de certains facteurs de risque (nombre élevé d'enfants, première grossesse à terme précoce, allaitement, traitements hormonaux peu répandus, consommation d'alcool faible), et d'autre part, à une espérance de vie plus courte ne permettant pas à ces cancers d'apparaître [36].

Dans le même ordre d'idées, l'âge maximum au moment du diagnostic était de 40 à 50 ans dans les pays asiatiques et africains contre 60 à 70 ans dans les pays occidentaux [61].

Contrairement à ce qui est observé dans les pays occidentaux, le cancer du sein en Afrique du Nord semble être principalement une maladie des jeunes femmes. Comme l'illustre la figure, pour l'Égypte et le Maroc, l'incidence du cancer du sein est plus élevée chez les femmes de 45-49 ans que chez les femmes de 65-69 ans. Les courbes sont similaires pour

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

les autres pays d'Afrique du Nord. Ces répartitions du cancer du sein par âge sont liées à la pyramide des âges jeune des pays d'Afrique du Nord, donnent lieu à des séries de cas où 50 à 60% des patientes sont âgées de moins de 50 ans, alors que dans les séries de cas en provenance des Etats-Unis ou de France, cette proportion est autour de 20%. Cette forte proportion de jeunes patientes crée l'idée trompeuse que le cancer du sein affecte les femmes à un plus jeune âge que dans les pays occidentaux [41].

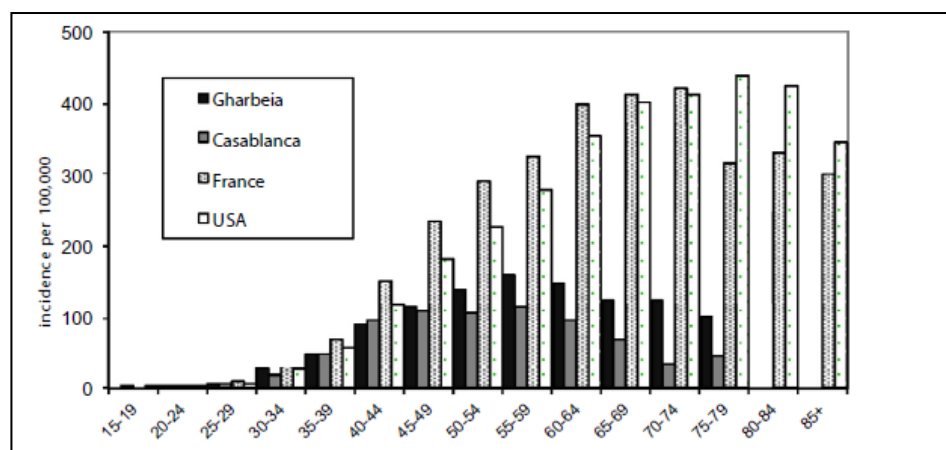


Figure 55. Incidence du cancer du sein chez la femme par tranche d'âge dans divers pays [41].

Dans notre série, le cancer du sein est de 68,4% chez les femmes de 50 ans et plus, de 10,5% chez celles de moins de 40 ans et la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50 et 60 ans, soit 43,7% des cas. Alors que la classe d'âge ayant enregistré le plus grand nombre de cas de cancer du sein chez la femme pour ; la France (INCa), Rabat (RCR 2009–2012, INO 2015), Casablanca (RCRGC 2008–2012), l'Algérie, la Tunisie, Mali et Niger était représentée par celle comprise entre (50–74), (45–54, 40–49), (45–49), (41–50), (40–49), (40–49), (40–50) respectivement[33][44][54][46][56][37][58][59].

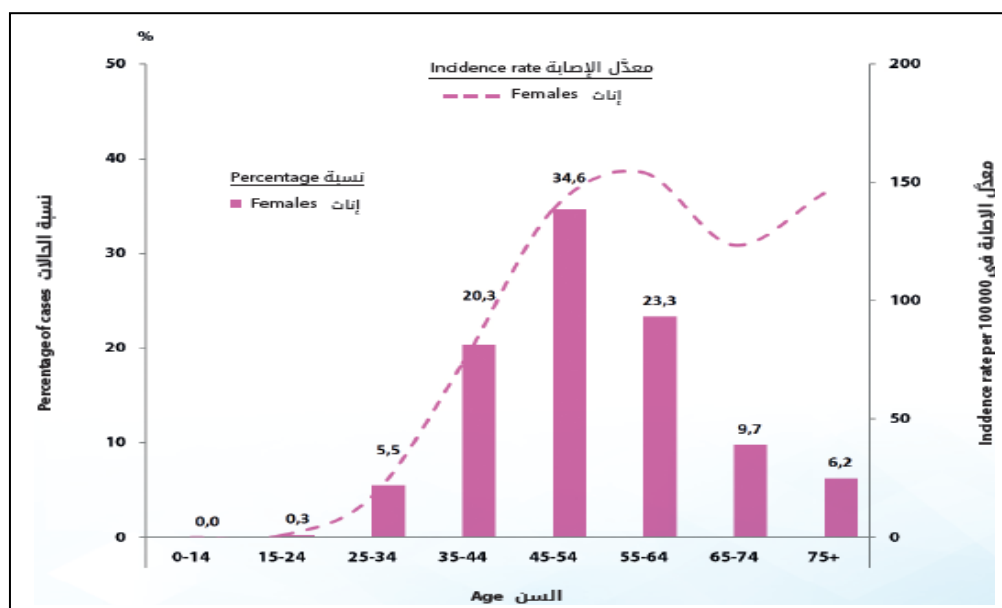


Figure 56. Incidence et fréquence du cancer du sein par classe d'âge (RCR 2009-2012) [44].

1.2 Sexe :

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. La mortalité liée au cancer du sein chez l'homme est proche de celle induite par le cancer des glandes salivaires. Le pronostic est identique à celui des cancers de la femme à stade et aux âges égaux [49].

Il semble que dans les familles regroupant de nombreux cancers du sein, lorsqu'il y a une atteinte masculine, c'est une mutation du gène BRCA2 qui est le plus fréquemment observée. Un homme apparenté à une femme ayant un cancer du sein voit son risque multiplié par 2,8 [49].

Certains facteurs de risque environnementaux, y compris l'obésité, les pathologies des testicules, l'exposition aux rayonnements et aux œstrogènes, semblent également qu'ils augmentaient le risque de ce cancer chez l'homme [41].

En Afrique du Nord, le cancer du sein chez l'homme semble plus fréquent qu'en Europe ou aux Etats-Unis, et divers causes, y compris d'ordre génétique, ont été invoquées pour expliquer cette fréquence accrue. Par exemple, en Algérie et en Egypte, le cancer du sein

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

chez l'homme représentait respectivement ; 2,8% et 1,6%, ce qui est considéré comme élevé par rapport aux pourcentages de la France (0,8%) et aux Etats-Unis (0,7%), mais cela est due à l'incidence relativement faible du cancer du sein de la femme et non à une incidence plus élevée du cancer du sein chez l'homme [41].

Notre série ne concerne que les cas de cancer du sein chez la femme.

Tableau XLIV: Cancer du sein chez l'homme en Afrique du Nord, en France et aux USA [41].

Country	Registry area [reference]	Number of registered male breast cancer (BC)	Age standardised incidence rate (ASR) [confidence interval (CI)]	% of male BC among all BC
Morocco	Casablanca district [12]	10	0.5 [0.1-0.9]	1.5
	Rabat [13]	3	1 [0.0-2.2]	2.3
Algeria	Sétif district [9]	12	0.6 [0.3-0.9]	2.8
Tunisia	Northern Tunisia [9]	45	0.6 [0.4-0.8]	2.0
	Central Tunisia [8]	8	0.9 [0.3-1.5]	2.5
Libya	Benghazi [9]	6	0.5 [0.1-0.9]	1.6
Egypt	Gharbia Governorate [9]	58	0.8 [0.6-1.0]	1.6
France	11 districts [9]	276	0.8 [0.70-0.90]	0.8
USA black	18 states (SEER) [9]	246	1.1 [0.96-1.24]	0.9
USA white	18 states (SEER) [9]	1675	0.7 [0.66-0.74]	0.8

1.3 Origine des malades :

La répartition géographique du cancer du sein dans le monde semble inégale avec des zones à haut risque, comprenant l'Amérique du Nord, certains pays d'Europe, d'Amérique du Sud, l'Australie et la Nouvelle Zélande et certaines zones à faibles risques comprenant l'Asie et l'Afrique [62].

Bien que le cancer du sein chez les femmes fasse l'objet de recherches approfondies, la majorité des études publiées portent sur les femmes d'origine urbaine, alors que celles qui vivent au milieu rural sont généralement sous-représentées [63].

Les différentes études ont démontrés que l'incidence du cancer du sein est plus faible chez les femmes en milieu rurale, mais avec un taux de mortalité plus élevé par rapport aux femmes urbaines. Les femmes qui résidaient en milieu rural, étaient moins susceptibles d'avoir subi une mammographie ou un examen clinique des seins que les femmes en milieu

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

urbain. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs tel que; le manque de programmes de dépistage dans les zones rurales et accès limité aux centres médicaux, centres de traitement de référence du cancer et parfois aux services de soins primaires, ce qui augmente le risque de diagnostiquer le cancer du sein à un stade avancé chez les femmes d'origine rurale, par conséquent, la détection précoce est liée à un meilleur pronostic [63].

Wang et al, Owen et al, Oppong et Hodgson ont tous appliqué des techniques du système d'information géographique (SIG) pour mieux comprendre et aborder les problèmes affectant l'accès aux services de santé dans divers pays. Wang et all ont utilisé des méthodes d'analyse spatiale pour créer une mesure de l'accès spatial aux cliniques de soins primaires et de mammographie pour le diagnostic tardif du cancer du sein en Illinois (USA). Les résultats de cette étude et ceux de l'étude de Williams F et Jeanetta S (Missouri aux USA), indiquent que l'accès spatial aux soins primaires et le temps de déplacement sont d'une importance cruciale pour atteindre des taux élevés de détection précoce du cancer du sein en Illinois, en Missouri et dans les Etats avoisinants. Par conséquent, le fait de vivre dans des régions où l'accès géographique aux soins primaires est limité, augmente la probabilité d'un diagnostic tardif de cancer du sein [64].

Des études faites en Egypte et en Poland, montrent également que l'incidence du cancer du sein est plus élevée chez les femmes au milieu urbain que celles du milieu rural, avec une mortalité importante et une forme plus avancée du cancer chez ces dernières, ce qui laisse nos résultats rejoindre ceux de la littérature (origine urbaine représente 84,2) [65] [66].

1.4 Niveau socio-économique :

En 1980, paraissait en Angleterre, le rapport *Inequalities in Health: Report of a research working group*. Ce rapport a été une révélation quant à la notion d'inégalités sociales de santé (ISS) en démontrant que le taux de mortalité des hommes au bas de l'échelle sociale était le double de celui des hommes qui appartenaient à la classe la plus riche. Plusieurs rapports subséquents sont arrivés aux mêmes conclusions [67].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Depuis, de nombreuses études (Commission des Déterminants sociaux de santé de l'OMS, 2008) ont démontré que ce constat s'appliquait à de multiples problématiques de santé dans diverses sociétés telles que l'incidence des cancers, des maladies cardio-vasculaires, des maladies infectieuses et autres. Le cancer du sein n'y échappe pas [68].

Les études sur la disparité socio-économique dans le cancer du sein ont commencé par des études américaines comparant le pronostic du cancer du sein selon la race ou l'ethnie. Et si cette variable était parfois un facteur de risque indépendant, il l'était en fait le plus souvent par le biais du niveau socio-économique, plus faible chez les noirs américains que chez les blancs ou les hispaniques [69].

Puis d'autres pays, les plus touchés par le cancer du sein comme les pays du nord de l'Europe, se sont penchés sur cette problématique. Ils ont mis en évidence une différence de statut socio-économique à la fois pour l'incidence (le cancer est plus fréquent chez les femmes de milieux plus favorisés), le stade de découverte et la survie (moins bons chez les patientes de niveau socio-économique plus faible). [70].

En Europe et aux États-Unis, des études ont essayé de faire le lien entre la situation socio-économique et le taux de cancers du sein. Le taux d'incidence du cancer du sein est plus élevé chez les femmes ayant un niveau socio-économique élevé. L'analyse d'autres auteurs est plus pertinente et montre que le niveau socio-économique individuel peut constituer un facteur supplémentaire de risque du cancer du sein [59].

Le problème du diagnostic tardif des cancers du sein demeure un problème d'actualité dans notre milieu d'exercice et reste l'apanage de la femme dont les revenus socio-économiques sont faibles. Dans la plupart des publications africaines faites respectivement au Niger, en Tunisie, au Burkina Faso et à la Côte d'Ivoire, le délai diagnostique était particulièrement très allongé (supérieur à dix mois) dont les raisons étaient multiples et dominées par les problèmes financiers [71].

En effet, 62,5 % des patientes de la série de M. Toure et E. Nguessan (Côte d'Ivoire) avaient un niveau socio-économique bas et très peu pouvaient avoir accès à des moyens

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

diagnostiques. Une enquête réalisée dans le même pays par l'Institut national de la statistique sur le niveau de vie des ménages, a confirmé également l'impact du bas niveau socio-économique sur l'incidence, l'accès aux soins et la mortalité par cancer du sein [71].

Au Niger, selon l'étude de H.M. Zaki, 92,68 % des patientes atteintes du cancer du sein, avaient un revenu économique bas, dont la majorité était des femmes n'exerçant aucune activité génératrice de revenus. Seuls 4,91 % des patients avaient un revenu économique élevé [59].

Selon J.Gentil, les patientes ayant un moins bon niveau socio économique constitueraient des sous-groupes «à risque»: moindre participation au dépistage individuel ou organisé, maladie diagnostiquée à un stade plus avancé, moindre accès aux traitements et aux centres de référence et évolution de la maladie et survie moins bonnes [72].

On peut conclure donc à travers ces études, que le niveau socio-économiques est un facteur de risque indépendant à tous les niveaux de la maladie : de la non-participation au dépistage, d'une différence dans l'incidence de la tumeur au diagnostic, d'un moins bon accès aux soins, d'un taux élevé du stade avancé et d'une moins bonne prise en charge avec des conséquences sur la survie avec ou sans récurrence.

Dans notre série, 42,1% des patientes avaient un bas niveau socio-économique.

Tableau XLV : Concordance revenu mensuel-délai diagnostique dans la série de M. Toure et E. Nguessan (Côte d'Ivoire) de [71].

	Délai diagnostique (mois)			Effectif total (n)
	<6	6-10	10-14	
<i>Revenu mensuel (euros)</i>				
Absence de revenu	12	17	94	123(35,1 %)
< 91,46	7	11	78	96 (27,4 %)
[91,46-182,9[7	8	44	59 (16,8 %)
[182,9-274,4[5	3	33	41 (11,7 %)
> 274,4	1	3	27	31 (8,8 %)
<i>Effectif total (n)</i>	32 (9,1 %)	42 (12 %)	276 (78,9 %)	350 (100 %)

1.5 Niveau intellectuel :

Selon une enquête française réalisée en 2010, le niveau d'étude a été démontré comme l'un des facteurs significativement associés au recours au dépistage du cancer du sein et que les disparités linguistiques et culturelles peuvent être d'importants freins à ce dépistage [73].

Une autre étude a rapporté que les femmes d'un niveau éducatif faible étaient moins à même d'avoir bénéficié d'au moins d'une mammographie dans les 6 ans ou d'au moins un suivi gynécologique dans les 3 ans précédant leur diagnostic de cancer du sein. Elles avaient aussi un stade de diagnostic plus avancé que les femmes de niveau éducatif plus élevé. Ces variables ont été retrouvées comme facteurs pronostiques péjoratifs de la survie [72].

BENBAKHTA dans son étude réalisée à l'Institut National d' Oncologie de Rabat a permis d'observer, que le délai de consultation des patientes analphabètes atteintes d'un cancer du sein était plus long. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les femmes qui ont été à l'école sont plus conscientes et peuvent être mieux informés sur l'importance de consulter dès l'apparition des symptômes et de l'importance d'avoir des tests supplémentaires tel que prescrit par leur médecin. Etre moins instruit était un facteur de risque important d'un long délai de consultation [74].

En outre, on retrouve l'influence du niveau d'éducation des patientes, dans les différences d'évolution du cancer du sein (récidives, métastases) et dans les différences de survie [46].

En 2012, une étude concernant l'évaluation de la sensibilisation, des connaissances et des pratiques de dépistage du cancer du sein chez les femmes a été faite à Oyo au Niger (zone urbaine), à révélé que 30% des participantes avaient une éducation post secondaire et 77,7% d'entre elles avaient un bon niveau de connaissances en ce qui concerne le cancer du sein, contrairement à la majorité des femmes du Nord du Niger (zone rurale) avec un niveau faible de connaissances selon l'étude de Omotara et al. Au Niger, les femmes vivant dans les

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

zones urbaines ont généralement un meilleur accès à l'information en matière de santé que celles résidentes aux milieux ruraux [75].

Une autre étude a été menée dans le même sens que la précédente, celle de Gagdil et al à Mumbai (Urbain), à montré que la plupart des femmes avaient une bonne connaissance sur le cancer du sein [76].

A.Balouchi et H.Shahdadi ont fait le point sur les connaissances concernant le cancer du sein chez la femme rurale au sud-ouest de l'Iran. Il s'avère que la plupart des participantes étaient des femmes ménagères, illettrées et par conséquent, avaient des connaissances modérées, ce qui était le cas pour plusieurs études faites selon le même objectif ; En Iran (Rastad et al-2013), en Iraque (Hasan et al-2015), en Malaisie (Hadi et al-2010)[76].

Finalement, toutes ces études démontrent que l'origine géographique et le niveau socio-économique influencent le niveau de connaissances et d'informations sur le cancer du sein chez la femme, d'où la triade « ruralité, l'indigence et l'ignorance » constitue un facteur de risque important de développer ce cancer et surtout sous formes plus avancées.

Au total, la conjonction de tous ces facteurs (origine des malades, facteurs socio-économique et le niveau intellectuel) qui concourait aux valeurs différentes d'incidences et de mortalité par cancer du sein d'une région et d'une femme à l'autre. Dans notre série, 68,4 % de nos patientes étaient illettrées.

Variable	Level	Frequency (no.)	Percent (%)	Mean ± SD
General Awareness about cancer	Poor	130	48.9	
	Average	99	37.2	1.5±0.9
	Good	37	13.9	
awareness about breast cancer risk factors	Poor	80	30.1	
	Average	166	62.4	4.4±1.5
	Good	20	7.5	
Awareness about mammography	Poor	104	39.1	
	Average	25	9.4	4.8±2.7
	Good	137	51.5	
awareness about breast cancer symptoms	Poor	194	72.9	
	Average	58	21.8	1.5±1.4
	Good	14	5.3	
Overall Awareness	Poor	15	5.6	
	Average	154	57.9	12.2±3.8
	Good	97	36.6	

Figure 57. Connaissance de la femme rurale sur le cancer du sein (Iran) [76].

2. Facteurs hormonaux :

2.1 Facteurs hormonaux endogènes :

La plupart des facteurs de risque connus de ce cancer sont en relation avec une exposition anormalement prolongée aux œstrogènes que ce soit aux œstrogènes endogènes (puberté précoce ou ménopause tardive), exogènes (prise d'oestroprogestatifs contraceptifs ou traitement hormonal substitutif de la ménopause) – ou influencée par l'alimentation et le mode de vie (obésité, consommation excessive de lipides de viande rouge riche en graisse, ou d'alcool) [62].

Ils sont paradoxalement impliqués dans le développement du cancer du sein par le biais de la stimulation et de la prolifération des cellules cancéreuse au niveau du sein.

Les œstrogènes exercent leurs effets carcinologiques par [77] :

- leurs métabolites (en particulier après catabolisme oxydatif), retrouvés dans de nombreux tissus dont le sein : à ce titre, le polymorphisme des gènes codant pour les complexes enzymatiques impliqués dans le métabolisme ostrogénique a permis d'établir des profils de risque de cancer du sein.
- leur impact direct via leurs récepteurs présents dans le noyau, la membrane cytoplasmique et les mitochondries.
- leur interaction avec les autres voies de signalisation cellulaire (comme les protéines kinases).

Les trois moments dans la vie d'une femme qui ont un impact important sur l'incidence du cancer du sein sont l'âge de la puberté et/ou de la ménarche, l'âge à la première grossesse menée jusqu'à son terme et l'âge à la ménopause [78].

a) Age des premières règles (Ménarches) :

La survenue des premières règles avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par l'augmentation de la durée d'exposition aux œstrogènes, par l'exposition à une période inhabituelle et par une augmentation des taux d'œstrogènes circulants chez les femmes réglées précocement. À l'inverse, le retard (après 14 ans) de survenue des premières

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

règles est protecteur. Il faut remarquer en outre que de nombreux facteurs confondants interviennent dans l'appréciation de l'impact de ce facteur de risque, qui est marginal [77].

Hsieh a retrouvé que pour chaque délai de 2 ans dans l'installation des règles, le risque de cancer du sein était diminué de 10 %. Kvale en Suède a noté une augmentation du risque de 4 % par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles. Brinton retrouve une diminution du risque de 23 % lorsqu'il compare les femmes qui ont été réglées après 15 ans à celles qui l'ont été avant 12 ans [49].

Une méta-analyse met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur 1.050 pour chaque année de puberté plus précoce, et indépendamment par un facteur 1.029 pour chaque année de ménopause plus tardive [79].

Une explication donnée a été que les jeunes filles réglées tôt présentaient des cycles anovulatoires pendant de nombreuses années, cycles pendant lesquels l'exposition aux œstrogènes n'était donc pas contrebalancée par les progestatifs [49].

Une étude cohorte (Breakthrough Generations Study) a été faite entre 2003 et 2013, dans le but d'établir une association entre l'âge des différents stades pubertaires (ménarche-thélarche) et le risque de cancer du sein, qui a conclu à une augmentation du risque de ce cancer devant une thélarche précoce, un délai plus long entre l'âge à la ménarche et l'âge à la thélarche, une ménarche précoce et cycles menstruels réguliers. Cela suggère que le développement des canaux mammaires peut être une période de susceptibilité accrue à la cancérogénèse du sein et que l'association entre la puberté et le cancer du sein est complexe, d'où la nécessité d'élucider l'impact des différents stades de la puberté autre que l'âge à la ménarche comme facteurs de risque de cancer du sein par d'autres études plus détaillées [80].

En conclusion, des premières règles précoces semblent induire un sur-risque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable [49].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Dans notre série, la majorité de nos patientes (soient 74%) avaient eu leur première règle à un âge inférieur à 16 ans alors qu'uniquement 26% l'avaient eu au-delà de cet âge.

b) Age à la ménopause :

La ménopause est parmi les facteurs qui affectent le risque de cancer du sein. En fait, les données d'une méta-analyse de 117 études comprenant 118,964 femmes atteintes de cancer du sein invasif ont démontré que les femmes non ménopausées ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein (risque relatif [RR] 1,43) que chez les femmes ménopausées, du même âge, en particulier pour les tumeurs RE positives [81].

Un âge avancé à la ménopause (≥ 55 ans) ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein. Là encore, il semble s'agir d'un facteur relativement peu important [49].

Trichopoulos, par exemple, retrouve pour un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un risque relatif de 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans [49].

Brinton trouve une diminution du risque de 20 % en comparant la survenue de la ménopause après 54 ans à celle survenant avant 45 ans. Il semble cependant que pour chaque année d'élévation de l'âge de la ménopause, on note une augmentation du risque de survenue de cancer du sein d'environ 3 à 4%. Cette élévation du risque est retrouvée par ces mêmes auteurs après 65 ans [49].

En comparant des femmes de même âge ménopausées ou non, on note un risque relatif de 1,4 pour les patientes toujours réglées par rapport à celles qui ne le sont plus. Alexander suggère que des tumeurs infracliniques préexistantes ont une croissance accélérée lorsqu'elles sont soumises à des taux d'hormones ovariennes de préménopause [49].

Il existe un rôle protecteur réel de l'ovariectomie après une période de latence de 10-20 ans. En comparant les femmes ayant eu une ovariectomie avant 40 ans aux femmes ayant eu leur ménopause entre 50 et 54 ans, Trichopoulos et Brinton retrouvent une diminution de 50 % du risque de faire un cancer du sein. La réduction maximale du risque s'observe si la castration a eu lieu avant 35 ans. Si, en revanche, l'ovariectomie a lieu après 40 ans, l'effet

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

protecteur est moindre. Cet effet protecteur est de longue durée et s'observe même jusqu'à 30 ans après l'ovariectomie [49].

Dans notre série, l'âge moyen à la ménopause de nos patientes était de 50,4 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 52 ans. 68,4% des patientes étaient ménopausées sans aucun cas de ménopause tardive.

c) Parité :

La majorité des études indique que le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et à l'inverse, la multiparité diminue ce risque à long terme.

Effets bénéfiques de la grossesse [82]:

➤ *Différenciation de l'épithélium mammaire :*

Le mécanisme majeur permettant d'expliquer l'effet protecteur de la grossesse vis-à-vis de la carcinogenèse mammaire met en jeu la différenciation des cellules épithéliales. Ce sont les cellules indifférenciées, qui sont diminuées au cours de la grossesse, étant les plus sensibles aux carcinogènes.

➤ *Involution de la glande mammaire :*

Elle permet la diminution voire l'élimination des cellules indésirables, malades ou initiées. En l'absence de grossesse, ces cellules ne sont pas éliminées et dans certains cas aboutissent à une cancérisation, permettant d'expliquer le sur-risque mammaire lié à la nulliparité.

➤ *Allaitement :*

Sera détaillé dans le chapitre de l'allaitement.

➤ *MUC1/Polymorphic Epithelial Mucin (MUC1/PEM) :*

La protéine MUC1 est présente au niveau des cellules mammaires normales. La MUC1/PEM est également présente chez le fœtus. Son passage dans la circulation maternelle aboutit à une présentation d'épitopes antigéniques et à une immunisation.

Ces anticorps antimucines circulants peuvent contribuer à la lyse de cellules mammaires surexprimant MUC1/PEM (notamment les cellules initiées ou cancéreuses).

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Cette immunisation est une des hypothèses pouvant contribuer à expliquer l'effet bénéfique de la grossesse sur le risque de cancer mammaire.

Selon une revue de la littérature élaborée par NEW ZEALAND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (NZHTA) concernant les facteurs de risque de cancer du sein chez la femme, montre que les résultats de l'ensemble des études faites sur la nulliparité versus parité ou nombre de parité, concordent avec le fait que la nulliparité est un facteur de risque de cancer du sein et que le niveau de protection est associé à l'augmentation du nombre de parité avec une réduction d'environ 0,09 du niveau du risque relatif pour chaque parité ultérieure [83].

Certaines publications ont montré une augmentation transitoire des cancers du sein au cours des quelques années suivant une grossesse, toutefois les résultats étaient contradictoires [84].

Certains ont émis l'hypothèse que l'élévation des taux d'oestradiol et de progestérone associés à la grossesse exerçait un effet délétère immédiat qui faisait place, après 10 ans, à un effet protecteur de la grossesse [49].

Le risque de cancer mammaire semble être moindre chez les femmes qui donnent naissance à des jumeaux comparativement à celles qui ont des naissances uniques (OR = 0,88, IC 95 % 0,78-0,99) [84].

Les grossesses interrompues même si elles surviennent à un âge jeune, n'entraînent pas de diminution du risque de cancer mammaire. Dans la plupart des séries publiées, leur impact sur le risque de cancer mammaire est nul [84] [77]. Interruption de grossesse est associée pour Newcomb et al à un RR de 1,12 (IC 95%1,0-1,5) [84].

Dans notre étude, le risque lié à la nulliparité était faible puisque les femmes nullipares ne présentaient que 5,2% des cas alors que la majorité de nos patientes était multipares avec un pourcentage de 79%.

d) Age de la première grossesse :

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

sein. Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans [49].

MacMahon a montré que par rapport à une nullipare le risque relatif de cancer du sein pour une femme ayant eu sa première grossesse à terme avant 20 ans est de 0,5. Le risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les nullipares (RR = 1,2) [49].

La grande majorité des études ultérieures ont confirmé ces données. Plus récemment, l'étude de Layde et la méta-analyse d'Ewertz ont conclu qu'une femme qui avait présenté sa première grossesse après 35 ans avait un risque relatif de 1,5 par rapport à une femme qui l'avait présentée à 20 ans et que cet effet protecteur est augmenté avec la parité et la précocité de celle-ci [77][54].

Trichopoulos retrouve une élévation du risque de 3,5 % pour chaque année supplémentaire à l'âge à la première grossesse. Il retrouve également un rôle de l'âge lors des grossesses ultérieures, cependant moindre avec une augmentation du risque de 0,9 % par année d'élévation [49].

Dans notre série, l'âge moyen à la première grossesse était 20,3 ans et 88,9% de nos patientes ont eu leur première grossesse avant 35 ans et 11,1 % après 35 ans.

e) Allaitement :

L'allaitement maternel présente un intérêt particulier pour la prévention du cancer du sein car c'est un facteur de risque modifiable. En plus de son effet protecteur contre le cancer du sein, il confère également d'autres avantages, y compris la réduction du risque du cancer de l'endomètre, de l'ovaire et la réduction du risque de maladies chroniques comme le diabète et l'hypertension artérielle étant également considérées des facteurs de risque de cancer du sein [85].

Les raisons biologiques de l'impact de l'allaitement sur le risque de cancer du sein restent inconnues, bien que diverses hypothèses soient émises : réduction du nombre de cycles ovariens en maintient un niveau d'estrogènes plus bas que celui que l'on observe au

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

cours du cycle menstruel, élimination de substances carcinogènes par le sein lactant, modifications de la différenciation cellulaire de la glande mammaire liées à l'allaitement [82] [84].

Quelques études publiées à partir de 2000 :

- ✓ **En 2000** [84]: Lipworth et al ont passé en revue toutes les études publiées entre 1966 et 1998 concernant l'impact de l'allaitement sur le risque de cancer du sein. Les résultats étaient contradictoires entre l'effet protecteur de l'allaitement.
- ✓ **En 2002** [84]: une nouvelle méta-analyse a été publiée, les données ont été collectées de 47 études épidémiologiques réalisées dans 30 pays, montre que le risque relatif de cancer du sein diminue de 4,3 % (IC 95 % 2,9- 5,8 ; $p < 0,0001$) tous les 12 mois d'allaitement.
- ✓ **En 2013** [85]: Anothaisintawee T et al ont passé en revue 32 études publiées sur les facteurs de risque de cancer du sein et ayant conclu que le risque d'avoir un cancer du sein était 14 % moins élevé chez les femmes qui avaient déjà allaité leurs enfants, comparées à celles qui ne les ont jamais allaité. En plus, l'effet protecteur de l'allaitement maternel persiste quel que soit le nombre de naissance et est encore plus important chez les femmes qui ont allaité successivement pendant 12 mois ou plus; leur risque de cancer du sein est de 28% inférieur.
- ✓ **En 2016** [85]: Victoria et ses collègues ont estimé que les taux actuels d'allaitement maternel dans le monde préviennent près de 20 000 décès annuels dus au cancer du sein et que 20 000 autres décès pourraient être évités en portant la durée de l'allaitement à 12 mois par enfant dans les pays à revenu élevé comme les Etats-Unis et à 2 ans par enfant dans les pays à revenu faible et moyen.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Moins d'études ont concerné les risques de cancer du sein postménopausique. Dans trois études rétrospectives cependant, une réduction du risque de 30 à 80 % a été observée chez les femmes âgées de 50 à 79 ans ayant allaité leurs enfants [84].

Parmi les femmes porteuses de la mutation BRCA1, celles qui ont allaité leur(s) enfant(s) pendant plus d'un an ont une diminution de 45 % du risque de développer un cancer du sein par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (OR = 0,55 ; IC 95 % 0,38-0,80; p = 0,001).

Parmi les patientes porteuses d'une mutation BRCA2, l'allaitement n'est pas associé à une réduction significative du risque de survenue d'un cancer du sein [84].

Dans notre série, La majorité de nos femmes avaient allaité au sein (94,7%). La durée moyenne de l'allaitement était de 20,6 mois et 72,2% d'entre elles, avaient allaité leurs enfants pour une durée de 2 ans.

f) Evénements de la vie intra-utérine:

Il s'agit surtout d'évènements qui se réalisent précocement au cours de la vie intra-utérine influençant la santé du nouveau-né mais aussi de l'homme adulte [77].

Le risque est principalement lié à l'exposition aux œstrogènes maternels, ainsi toute modification physiologique (grossesse multiple) ou pathologique ayant un retentissement sur les taux d'œstrogènes circulants maternels est susceptible d'avoir un impact sur le fœtus. Deux méta-analyses récemment publiées sont concordantes [86] [87] :

- Le poids de naissance élevé est corrélé au risque de cancer du sein à venir (RR = 1,15) d'autant plus que le poids de naissance est élevé (RR = 1,24) pour les plus de 4000 g et RR=1,15 pour les 3 500-3 999 g, et cela est confirmé par la taille de l'enfant.
- L'âge de plus de 30 ans de la mère (corrélé aux taux d'oestrogènes circulants) constitue lui aussi un facteur de risque pour la fille (RR = 1,13).
- La grossesse multiple semble avoir un effet marginal (RR = 0,93) retrouvé uniquement dans certaines études.

- Les événements pathologiques influençant les taux d'oestrogènes circulants maternels ont été étudiés: l'éclampsie et la pré-éclampsie sont protecteurs (RR = 0,48), de même que la choléstase gravidique dans certaines études cas-témoins (RR = 2,16).
- La prématurité et l'ordre de naissance après ajustement semblent ne pas avoir d'influence.

La pathologie mammaire n'échappe pas à la tendance actuelle de penser la grossesse non plus seulement en termes de nouveau-né, mais aussi de futur adulte: il convient d'informer les futurs parents sur leur responsabilité et d'agir sur les conditions de déroulement de la grossesse [77].

Dans notre série, la notion d'exposition aux événements de la vie intra-utérine n'a pas été étudiée.

2.2 Facteurs hormonaux exogènes :

Des facteurs hormonaux exogènes tels que la prise de contraceptifs hormonaux ou de traitements hormonaux de la ménopause contribuent également à modifier le risque de cancer du sein [88].

a) Contraception hormonale :

Les liens existants entre contraceptions hormonales et risque relatif de cancer du sein, sont connus depuis plus de 30 ans, et sont une source de questionnements et d'inquiétudes fréquentes des patientes en consultation de contraception [77].

Le rôle potentiel des hormones exogènes dans le développement du cancer du sein est d'importance capitale, surtout si l'on tient compte des millions de femmes qui dans le monde entier emploient régulièrement des contraceptifs oraux [78].

Selon les résultats d'une récente revue systématique de la littérature, publiés en 2018, concernant la contraception hormonale et cancer [89]:

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ★ Une augmentation modérée du risque de cancer du sein est retrouvée en cours d'utilisation de la contraception orale oestroprogestative. Cette augmentation de risque diminue après l'arrêt de la contraception hormonale.
- ★ Une augmentation modérée du risque a également été décrite avec les contraceptions microprogestatives orales avec des données contradictoires, et avec le DIU-LNG à 52 mg.
- ★ Les données sur le risque lié au Depot-MPA dépôt médroxyprogestérone (progestatifs injectables) et à l'implant progestatif sont peu nombreuses et ne permettent pas de conclure.

Ces données sont donc globalement rassurantes mais il existe des sous-groupes pour lesquels des données supplémentaires sont nécessaires et plus particulièrement en cas d'antécédent familial de cancer du sein ou de mutation BRCA authentifiée et chez les femmes jeunes surtout d'aujourd'hui qui prennent la pilule avant la première grossesse, ce qui n'était pas le cas de leurs mères dans les années 1960 [49] [41].

Dans notre série, la prise de contraception hormonale peut être considérée comme facteur influençant la survenue du cancer du sein puisque la majorité de nos patientes (89,4%) étaient sous contraception orale et 26,3% étaient sous dispositif intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg.

b) Traitement hormonal de la ménopause :

Le traitement hormonal de la ménopause ou THM vise à pallier la carence en œstrogène (et ses effets secondaires indésirables) consécutive à l'arrêt de la fonction ovarienne qui survient à la ménopause.

La Nurses Health Study (NHS), cohorte américaine de 122 000 infirmières âgées de 30 à 55 ans à l'inclusion et initiée en 1976, a montré que le risque de cancer du sein augmentait de 30% avec la prise de THM [90].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En 1997, la méta-analyse d'Oxford (Collaborative group on hormonal factors in Breast 1997) regroupant 51 études épidémiologiques de 21 pays, a aussi rapporté une élévation du risque de cancer du sein associée à une prise récente et prolongée de THM [91].

Trois études majeures concernant l'impact de l'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause (THM) sur le risque de cancer du sein ont été publiées :

- L'essai clinique américain de la WHI Woman's Health Initiative (2002).
- L'étude anglaise d'observation MWS Million Women Study (2003).
- L'étude de cohorte française E3N (2005).

Les résultats de ces études ont montré que les THM augmentaient globalement le risque de cancer du sein.

Etude de la WHI (Women Health Initiative) [92]:

Au sein de cette vaste étude, un essai clinique concernant les estroprogestatifs a inclus 16 608 femmes non hystérectomisées.

Ces femmes prenaient soit 0,625 mg/jour d'estrogènes conjugués équins (CEE) + 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone (Campagnoli et al), soit un placebo.

Planifié pour durer 8,5 ans jusqu'en 2005, cet essai a été stoppé prématurément au début de 2002, quand les risques ont été jugés supérieurs aux bénéfices.

On a alors observé dans le groupe traité, une augmentation du risque de maladies coronariennes, d'accident vasculaire cérébral (AVC), de thrombose veineuse ainsi que de cancer du sein, comparé au groupe placebo.

Etude de la MWS (Million Women Study) [93]:

Elle conclut à un risque relatif égal à 2 concernant le cancer du sein pour une association estrogène-progestérone et un risque relatif à 1,3 pour la prise d'estrogène seul.

Cette étude a permis de comparer les effets des différents THM prescrits aux Royaume-Uni, aussi bien pour les progestatifs, que pour les estrogènes. Une augmentation du risque de cancer du sein était observée pour tous les types et administrations de THM. De plus, elle

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

démontre un risque augmenté avec la durée du traitement, risque qui disparaît à l'arrêt du traitement.

Etude de cohorte française E3N [94]:

Les résultats de cette étude ont confirmé que la prise actuelle de THM estroprogestatif était associée à une augmentation du risque de cancer du sein (Fournier et al 2005).

L'intérêt majeur de ces résultats était le fait que les THM à base de progestérone naturelle ne semblaient pas associés au risque de cancer du sein.

L'augmentation du risque de cancer du sein serait donc restreint à l'utilisation de THM avec une composante progestative synthétique.

Le schéma d'administration des THM [95]:

Les études sur l'effet de l'administration séquentielle ou continue du THM sont contradictoires, mais la majorité des études vont dans le sens d'une augmentation du risque de cancer du sein pour une administration continue.

Tableau XLVII : Risque relatif pour les traitements hormonaux de la ménopause séquentiels et continus [95].

Etudes	Traitement séquentiel	Traitement continu
MWS 2003	2,12	2,40
Newcomb 2002	1,57	1,54
Ross 2000	1,38	1,09
Magnusson 1999	1,03	1,19
Stahlberg 2004	1,94	4,16
Weiss 2002	0,98	1,45
Olsson 2003	1,44	3,13

Durée de traitement par TMH [95]:

La plupart des études épidémiologiques ont recherché l'impact de la durée du THM sur le risque de cancer du sein et dont la majorité des résultats sont en faveur de l'augmentation du risque lié l'accroissement de la durée du traitement.

Les résultats de ces études concluaient à ce qu'une poursuite du traitement hormonal sur une durée supérieure à 5 ans augmente le risque de cancer du sein et qu'après 5 ans d'arrêt du traitement, le risque relatif revient au niveau du risque de la population générale non traitée.

Dans notre série, aucune patiente n'a reçu un traitement hormonal de la ménopause (THM).

3. Mode de vie :

3.1 Alimentation :

L'expérimentation animale, les études de migrants et les études de corrélations géographiques entre la consommation de certains nutriments et la mortalité par cancer du sein ont apporté un grand nombre d'arguments en faveur d'une relation entre la nutrition et le risque de cancer du sein [96].

Par exemple, l'incidence du cancer du sein est très faible au Japon et très élevée chez les femmes américaines de la race blanche. Il a été observé que l'incidence du cancer du sein augmentait chez les japonaises qui avaient émigré aux USA [96].

L'alimentation intervient potentiellement à tous les stades de la cancérogenèse pendant : l'initiation, la promotion tumorale, la croissance et dissémination tumorales [97].

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-oestrogènes ont fait l'objet de nombreuses études, cependant, leur rôle est encore mal connu et les résultats des études sont discordants [98].

Le risque de cancer du sein serait majoré par une consommation importante de graisses saturées, la viande rouge et les glucides. Le risque de cancer du sein sera réduit par une consommation importante de fruits et légumes verts. Les phyto-oestrogènes ou de certaines vitamines et oligo-éléments (vitamine A, C, B9, bêta-carotène...) auraient un rôle protecteur [99].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Plusieurs études se sont penchées sur les effets de la vitamine D et ont trouvé que l'exposition solaire, les apports alimentaires et la supplémentation en vitamine D à raison d'une dose supérieure à 400 UI/jour, sont associés à une diminution du risque du cancer du sein [100] [101].

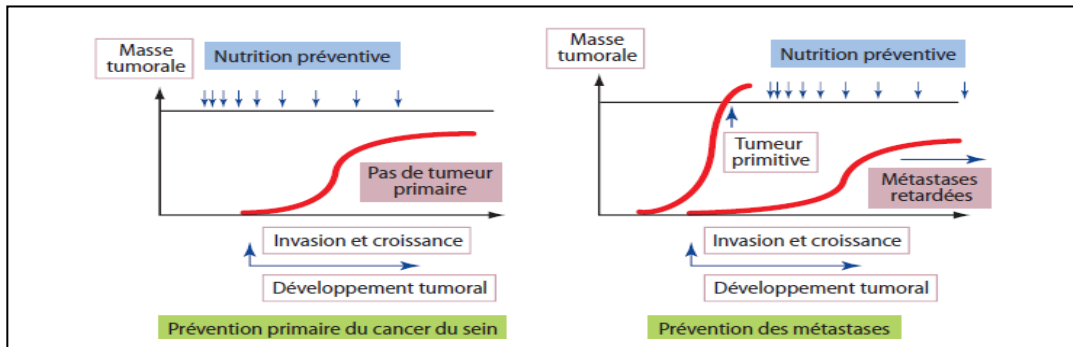


Figure 58. Cancer du sein, ses métastases, et prévention primaire par l'alimentation [102].

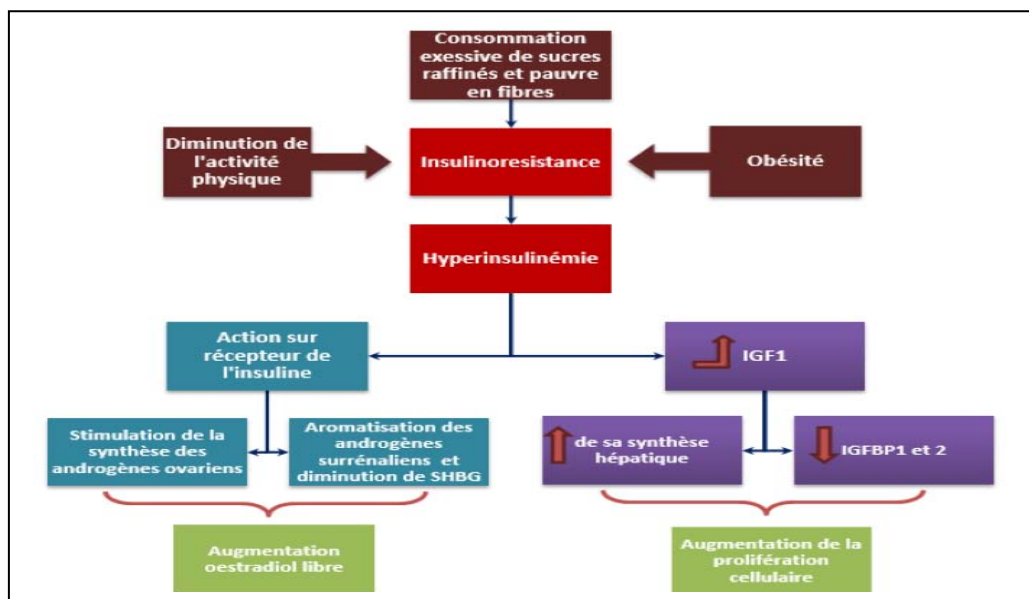


Figure 59. schéma récapitulatif montrant l'effet de l'excès de glucides sur le tissu Mammaire [103].

Dans notre série, l'effet de l'alimentation sur le risque de cancer du sein n'a pas pu être étudié.

3.2 Activité physique (AP) :

L'exercice physique joue un rôle indirect en diminuant les graisses périphériques (où les aromatasas permettent la conversion des androgènes en œstrogènes), en augmentant les taux de SHBG (avec donc diminution des taux circulants d'hormones stéroïdes libres actives et diminution de l'insulinémie et des taux circulants de facteurs de croissance) [104].

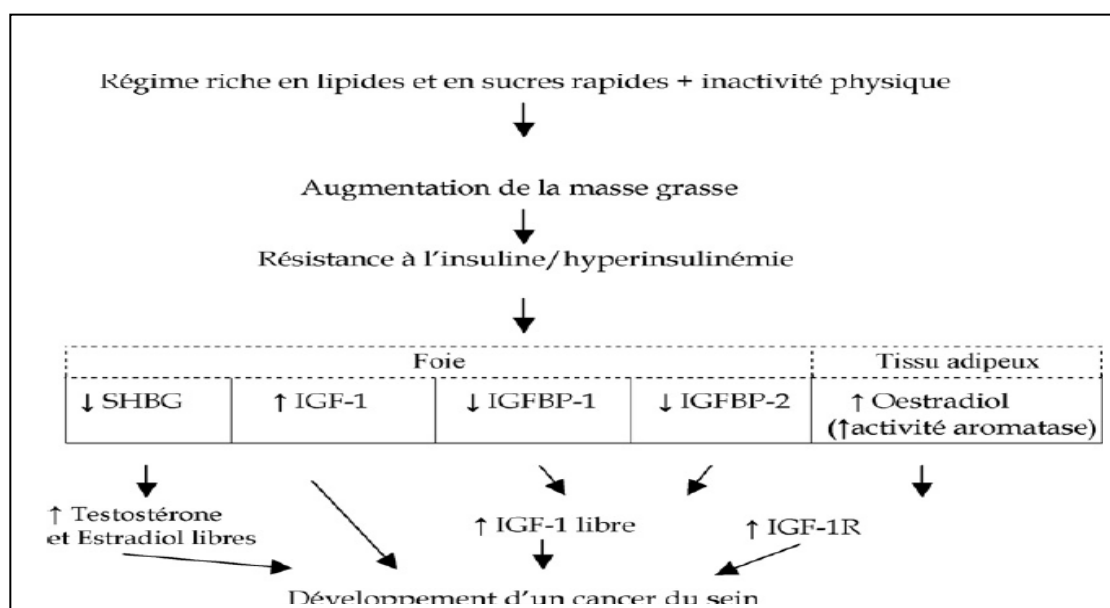


Figure 60. Modèle proposé pour expliquer le lien entre l'alimentation, l'exercice physique, la résistance à l'insuline et le développement du cancer du sein [104]. IGF- : insuline like growth factor, IGF-1R: insuline like growth factor 1 receptor, IGFBP-1: insuline like growth factor binding protein 1, IGFBP-2: insuline like growth factor binding protein 2, SHBG: sex hormone binding globulin.

De nombreuses études montrant une association entre prévention de cancer du sein et activité physique ont été publiées ces dernières années. La majorité des études rapportent une diminution du risque chez les sujets ayant l'AP la plus importante avec une réduction allant de 20 à 70–80 % [105].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

International Agency for Research on Cancer, montre que la sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein et que l'activité physique régulière responsable d'une diminution de 20 à 30% du risque de cancer du sein [106].

L'analyse des données de la littérature montre qu'au moins trois à quatre heures par semaine d'AP d'intensité modérée à intense seraient nécessaires pour produire une diminution statistiquement significative du risque de cancer du sein, par le biais d'une diminution des graisses et de l'insulinémie [104].

Dans notre série, le type d'activité physique pratiquée par toutes nos patientes était l'activité ménagère.

3.3 Tabac et alcool :

Les données de 53 études épidémiologiques ont été réanalysées. Ce travail a permis de montrer que la consommation d'alcool augmentait le risque du cancer et que ce risque était fonction de la quantité d'alcool consommée [107] [108] . Par rapport aux femmes abstinentes, le risque relatif du cancer du sein était de 1,32 (1,19-1,45) pour une consommation moyenne de 35-40g d'alcool par jour et 1,46 (1,33-1,61) pour une consommation supérieure à 45g d'alcool par jour.

Pour ce qui est du tabac, certains auteurs ont trouvé que les fumeuses présentaient un risque réduit, d'autres aucun risque voire même un effet protecteur [107] [109].

Cette protection serait due à une diminution des oestrogènes circulants et à l'action anti-ostrogénique du tabac [110].

Il est paradoxal que l'exposition active ou passive au tabac conduit à des augmentations de risque similaires, mais dans le groupe des non-fumeuses servant de référence pour les estimations du risque relatif lié au tabac actif, il y a vraisemblablement beaucoup de femmes également exposées au tabac passif [111].

A travers ces résultats, on peut conclure que le tabagisme même passif est associé à une augmentation du risque de cancer du sein.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Dans notre série, aucune patiente n'a rapporté la notion de tabagisme actif. Par ailleurs 78,9% des patientes étaient exposées au tabagisme passif. La notion de consommation d'alcool n'a pas été rapportée chez nos patientes.

3.4 Travail de nuit/posté :

Selon une revue de la littérature, le travail de nuit/posté, corrélé à une perturbation du rythme circadien et à une chute du taux de mélatonine, est associé à une augmentation modérée du risque de cancer du sein (RR entre 1,09 et 1,48) surtout chez les femmes ayant travaillé plus de 20 ans [112].

Tableau. XLVII : Six méta-analyses évaluant le risque de cancer du sein chez les femmes ayant un travail de nuit et/ou posté [112].

Auteurs, année [référence]	Nombre d'études	Durée de suivi	Nombre de femmes	Risque relatif de cancer du sein
Megdal et al., 2005 [13]	13	1960 à 2005	261 582	1,48 ; IC95 % : 1,36-1,61
Jia et al., 2013 [15]	13	1980 à 2012	296 675	1,20 ; IC95 % : 1,08-1,33
Wang et al., 2013 [14]	10	1971 à 2013	277 675	1,19 ; IC95 % : 1,05-1,35
Kamdar et al., 2013 [17]	15	Jusqu'en 2012	1422 189	1,21 ; IC95 % : 1,00-1,47
Ijaz et al., 2013 [18]	16	Jusqu'en 2012	1444 881	$p=0,056$ 1,09 ; IC95 % : 1,02-1,20 (cas-témoins) 1,01 ; IC95 % : 0,97-1,05 (cohortes)
He et al., 2014 [16]	28	Jusqu'en 2014	1728 237	1,19 ; IC95 % : 1,08-1,32

3.5 Sommeil :

L'hypothèse principale suggère que la mélatonine a un rétrocontrôle sur les hormones gonadotropes, responsable du développement mammaire et de la croissance des tumeurs hormonodépendantes. Elle agit aussi sur les cellules tumorales comme anti œstrogène [113].

La majorité des études épidémiologiques et biologiques mettant en évidence l'existence d'un lien entre le sommeil et sa durée et le risque de cancer du sein, surtout une diminution du risque a été confirmée lors d'un sommeil plus de 9h par certaines études et pour une durée de 6h pour d'autres études. D'autres études ne trouvent pas de corrélation entre la durée de sommeil et le risque de cancer du sein [114].

En 2014, une étude cas-témoin menée de janvier au juillet au CHU Hassan II de Fès (Maroc), montre l'absence d'une association entre la durée de sommeil et la survenue d'un cancer du sein [115].

Nous pouvons en conclure que le sommeil a un rôle dans l'apparition du cancer du sein, et cela est probablement lié à la mélatonine.

Même si d'autres études sont nécessaires pour étoffer ces résultats, il paraît souhaitable, dans notre pratique clinique quotidienne de repérer les troubles du sommeil de nos patientes et d'essayer d'y remédier.

Dans notre série, l'effet du sommeil sur le risque de cancer du sein n'a pas pu être évalué.

3.6 Stress psychosocial :

Les preuves d'une relation entre les facteurs psychosociaux et le risque de cancer du sein sont très faibles [116].

Les résultats concernant la répression émotionnelle, en particulier la colère et la perte d'un être cher, dont certaines études ont indiqué qu'elles étaient associées au risque de cancer du sein, n'ont pas été confirmés pour les autres études [116].

La majorité des études ont examiné les associations entre les événements de la vie stressants et le risque de cancer du sein, mais peu d'entre elles ont examiné le stress lui-même et leurs résultats étaient incohérents [116].

Dans notre série, le stress psychosocial n'a pas pu être évalué.

3.7 Autres :

L'application de déodorants et ou anti-transpirants près des seins ainsi que l'utilisation de produits dépilatoires axillaires ont été accusés jouer un rôle dans le développement du cancer du sein. Cette hypothèse n'a pas encore été prouvée scientifiquement [116].

La question se pose de savoir si les femmes porteuses de prothèses mammaires ont un risque accru de développer un cancer de sein. Ce sujet est fort controversé [116].

4. Facteurs anthropométriques:

4.1 Poids:

L'hyperinsulinisme, l'élévation de l'insuline-like growth factor (IGF-1) et de sa biodisponibilité, la diminution de l'adiponectinémie et l'hyperestradiolémie liée à l'excès

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

d'activité aromatasase du tissu et l'existence d'un état inflammatoire associé à l'obésité sont des facteurs impliqués dans la cancérogénèse [117] [118] [119].

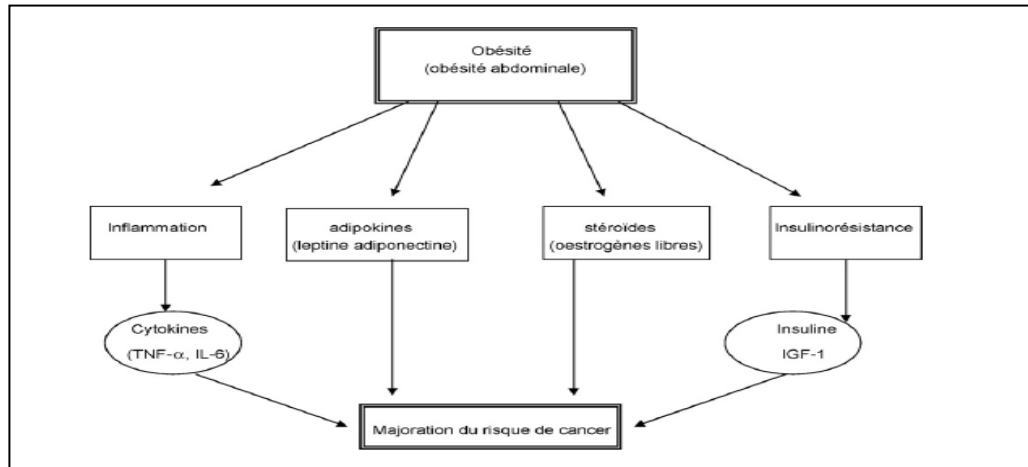


Figure 61. Relation entre obésité et cancer : les mécanismes possibles [119].

le risque relatif de cancer du sein augmente proportionnellement avec le degré d'excès pondéral passant de 1 pour un IMC inférieur à 25 à 1,34 en cas de surpoids, 1,63 en cas d'obésité, 1,70 en cas d'obésité sévère et 2,12 en cas d'obésité massive [119].

La surcharge pondérale semble jouer un rôle différent en fonction du statut ménopausique ; en effet, les femmes ménopausées présentant une surcharge pondérale ont un risque accru de cancer du sein, à l'inverse des femmes non ménopausées [119].

Les femmes ménopausées ayant un IMC > 30 ont un sur-risque de 31 %. A partir de 18 ans, une prise de poids supérieure à 10 kg augmente le risque de cancer du sein après la ménopause de 18 %, et une prise de poids de plus de 25 kg de 45 % [106] [120].

Néanmoins, d'autres auteurs ne retrouvent pas de liaison obésité-cancer du sein, comme l'étude suisse qui suggère que le risque ne concerne pas les régions ne souffrant pas d'épidémie d'obésité [121].

Dans notre série, le surpoids et l'obésité ont été notés chez 52,6 % des patientes.

4.2 Taille:

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées [122].

Cette association a été bien étudiée dans les pays scandinaves et aux Pays-Bas. Van den Brandt et al rapporte après son analyse des données de 7 études de cohortes prospectives qu'une augmentation de 7% du risque de cancer du sein a été signalé pour chaque augmentation de la taille de 5 cm (RR= 1.07, 95% IC à 95%: 1.02-1.11). L'association positive a été observée chez les femmes préménopausées et postménopausées [49].

Par contre, d'autres études prospectives retrouvent une faible association entre la taille et le risque de cancer du sein [49].

Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. Durant ces périodes, il a été montré que la nutrition détermine la taille et influence le risque de cancer du sein. Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de cancer du sein implique un mécanisme hormonal [122].

Dans notre étude, la taille des patientes n'a pas été précisée sur les dossiers.

5. Antécédents personnels :

5.1 Antécédents gynécologiques :

a) Pathologies mammaires bénignes :

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein selon la plupart des auteurs. Cependant, leur rôle exacte dans la genèse de ce cancer n'est pas actuellement bien établi.

En effet, les mastopathies bénignes ou dystrophique sont aggravées par les œstrogènes et elles régressent après la ménopause [123], mais, le risque qu'elles induisent n'est pas en rapport avec des phénomènes hormonaux mais plutôt lié au caractère histologique.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Il faut probablement donc les classer davantage comme facteur de risque génétique plutôt qu'hormonal [124]. Ces lésions peuvent être dysplasiques, hyperplasique atypique ou papillomateuses et elles peuvent présenter un point de départ pour le cancer du sein.

Découvertes à la suite de biopsies, certaines lésions bénignes non proliférantes du sein n'augmentent pas le risque de cancer du sein, par contre d'autres qualifiées de proliférantes (les hyperplasies) peuvent être associées à une augmentation plus ou moins forte de ce risque [125] [126].

Ces lésions bénignes du sein sont donc histologiquement divisées en deux groupes; les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie.

Les lésions non prolifératives, présentes dans les deux tiers des cas et ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible.

Les lésions prolifératives sans atypie, associées à un risque plus élevé : multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie qui représentent 4 % des maladies bénignes du sein sont quant à elles fortement associées au risque de cancer du sein augmentent ce risque d'au moins quatre fois (RR=4). Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur de cancer du sein [127].

Une grande enquête épidémiologique portant sur 10366 biopsies de lésions bénignes a mis en évidence dès 1985[128] que certains éléments seulement de cette maladie, notamment hyperplasie épithéliale, comportaient un risque de survenue ultérieure de cancer infiltrant (L'hyperplasie atypique comporte un risque relatif entre 4 et 5.

Les auteurs proposent donc de compléter la dénomination classique de maladie ou mastose fibrokystique par un indicateur du risque histologique et adoptent le terme de «maladie proliférante » [129].

Trois groupes de risque relatif différent sont constitués d'après les résultats de l'enquête

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Maladie non proliférante, sans risque accru (70%).
- Maladie proliférante sans atypies, risque x 1,5 à 2 (26%).
- Maladie proliférante avec atypies, risque x 4 à 5 (4%).

Ces trois groupes sont entérinés lors d'une réunion de consensus du collège des pathologistes américains [130].

Le fibroadénome du sein est considéré comme une lésion sans gravité, mais le contingent épithélial de cette tumeur peut subir une transformation maligne.

Le fibroadénome apparaît presque toujours chez des femmes plus âgées dont l'âge moyen est de 20 années supérieur à l'âge moyen des femmes qui présentent un fibroadénome classique [131].

Le classement des lésions histologiques élémentaires selon leur niveau de risque relatif de cancer du sein d'après Fitzgibbons et al [132] serait comme suivant:

- Risque faible ($\times 1,5$ à $\times 2$) : Fibroadénome complexe, Hyperplasie épithéliale modérée ou floride sans atypie, Fibro-adénose, Cystadénome papillaire simple sans atypie associée, Cicatrice radiaire.
- Risque modéré ($\times 4$ à $\times 5$) : Hyperplasie épithéliale canalaire avec atypie, Hyperplasie épithéliale lobulaire avec atypie
- Risque élevé ($\times 8$ à $\times 10$) : Carcinome canalaire in situ, lobulaire in situ.

Et donc, les mastopathies bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein. Ce sont essentiellement les lésions qui s'accompagnent d'une hyperplasie qui nécessitent notre attention ce d'autant plus qu'elle est atypique, car il n'y a actuellement aucun examen para-clinique qui permettrait de distinguer avec certitude l'hyperplasie atypique du cancer in situ, ni de prédire l'évolution éventuelle de l'un vers l'autre [131].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie a été retrouvé chez seulement une patiente, soit 5,26% des patientes, c'était l'adénofibrome.

b) Densité mammaire :

L'apparence radiographique du sein à la mammographie varie d'une femme à l'autre. Plus la proportion du sein occupée par les tissus épithélial et conjonctif est grande plus le sein est considéré dense [133]

Type de sein	BIRADS 2003		BIRADS 2013
Pratiquement entièrement graisseux	< 25%	1	a
Zones dispersées de tissu fibro-glandulaire	25% < < 50%	2	b
Denses de manière hétérogène	50% < < 75%	3	c, ce qui peut masquer de petites masses
Extrêmement denses	>75%	4	d, ce qui diminue la sensibilité de la mammographie

Figure 62. Catégories de la classification BIRADS de la densité mammaire [134].

Lors d'une densité mammographique élevée, l'accélération de la prolifération cellulaire accroît le risque de mutation ce qui augmente le risque de cancer du sein [135].

De nombreuses études ont confirmé le lien entre la densité mammographique et le risque de cancer du sein, la plus importante est une méta-analyse publiée en 2006 incluant 14 000 cas de cancer du sein et 226 000 témoins, concluant que la densité mammographique est un des plus importants facteurs de risque non modifié par l'âge, le statut ménopausique ou l'ethnicité [136].

En effet, le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie, les femmes ayant des seins denses de plus de 75%, le risque est multiplié de quatre à six fois [122] [137] [138].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

c) Cancer du sein :

Selon la littérature, les femmes traitées pour un premier cancer du sein ont un risque cinq à six fois plus important que les autres de développer un cancer dans l'autre sein [139].

Bien que le risque de développer un deuxième cancer du sein soit plus élevé chez les femmes qui ont eu un carcinome canalaire in situ (CCIS) ou un carcinome lobulaire in situ (CLIS), la plupart d'entre elles ne sont pas atteintes de nouveau d'un cancer du sein [140]. En moyenne, cela concerne 15 % des femmes traitées pour un cancer du sein [141].

On estime que les femmes chez qui l'on a diagnostiqué un CCIS courent un risque 2 à 6 fois plus élevé de développer un cancer du sein invasif dans le même sein, et jusqu'à 2 fois plus de risque de cancer invasif dans le sein opposé, comparativement aux femmes qui n'ont jamais reçu de diagnostic de CCIS [49].

Les femmes chez qui l'on diagnostiqué un CLIS ont risque 7 à 9 fois de développer un cancer du sein invasif dans les 15 ans suivants que les femmes sans CLIS [49].

Le nouveau cancer primitif pourrait prendre naissance dans le même sein que le premier cancer ou dans le sein opposé [140].

Dans notre série, aucune patiente n'a rapporté un antécédent personnel de cancer du sein ni d'hyperplasie mammaire.

5.2 Antécédents médicaux-chirurgicaux :

a) HTA et cancer du sein :

Certains chercheurs suggèrent un lien entre certains médicaments antihypertenseurs et la malignité.

L'utilisation pendant au moins dix ans d'inhibiteurs calciques (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle), multiplierait par 2,4 le risque de cancer canalaire du sein (le plus fréquent), et par 2,6 celui d'une tumeur lobulaire. Tel est le résultat d'une étude menée par des chercheurs américains du Centre Hutchinson de recherche à Seattle (Etat de Washington) sur le cancer, dont les conclusions ont été publiées dans le Journal of the American Medical Association "JAMA Internal Medicine" [142].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Une méta-analyse incluant cinq études cas-témoins a été effectuée, l'association entre l'hypertension et le cancer du sein s'est révélée incertaine [143] [144].

D'autre part, les résultats d'une étude américaine ont suggérés l'influence de l'hypertension sur le pronostic et la survie chez les patientes atteintes de cancer du sein [145].

À la lumière des données actuelles, le rapport des différentes études soulève des questions, mais ne fournit pas de réponses fermes.

Bien qu'intéressant, les résultats des données publiées sont en grande partie des résultats contradictoires.

À notre avis, le lien entre le cancer du sein, de l'hypertension et les traitements antihypertenseurs reste inexpliqué, en grande partie sans réserve et cliniquement significative de manière à justifier «aucun changement» dans les lignes directrices actuelles de traitement.

Dans notre étude, 36,8% des patientes étaient hypertendues et sous mono ou bithérapies par les antihypertenseurs.

b) Diabète type 2 (DT2) et cancer du sein :

L'insulino-résistance observée au cours du DT2 du surpoids ou de l'obésité, est responsable d'un hyperinsulinisme pouvant stimuler la croissance des cellules mammaires équipées de récepteurs à l'insuline [146].

Le mécanisme impliqué passe par l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) et par son récepteur (IGF-1R) en dehors de tout effet direct des récepteurs hormonaux. De plus, les cellules adipeuses, en nombre supérieur chez les femmes en surpoids ou obèses, possèdent une aromatasase à l'origine d'une hyper-estrogénie locale, dont on connaît son rôle dans le développement du cancer du sein [146].

Afin de clarifier l'association entre le DT2 et le cancer du sein, une revue de la littérature a été réalisée portant sur l'ensemble des études publiées ces 15 dernières années dont l'objectif était de quantifier, à partir d'une méta-analyse, l'incidence et la mortalité du cancer du sein chez les femmes ayant un DT2 [147].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

La première méta-analyse réalisée à partir de 8 études de cohorte a mis en évidence une augmentation significative du risque de développer un cancer du sein chez les femmes ayant un DT2 (RR = 1,32 ; 95 % CI : 1,06-1,65). La deuxième concernant les études cas/témoins n'a pas montré d'augmentation significative de ce risque [147].

Le lien entre CS et le type de traitement du DT2 a été analysé Hsieh et al, Sanderson et al et Garcia-Esquinas et al et ont montré que le risque de cancer du sein était plus élevé chez les patientes sous insuline et sulfamides que chez celles sous metformine [147].

Ainsi, la metformine semble diminuer le risque de cancer du sein, alors que l'insuline et les sulfamides semblent l'augmenter. Une autre étude n'a cependant pas retrouvé ces résultats [147].

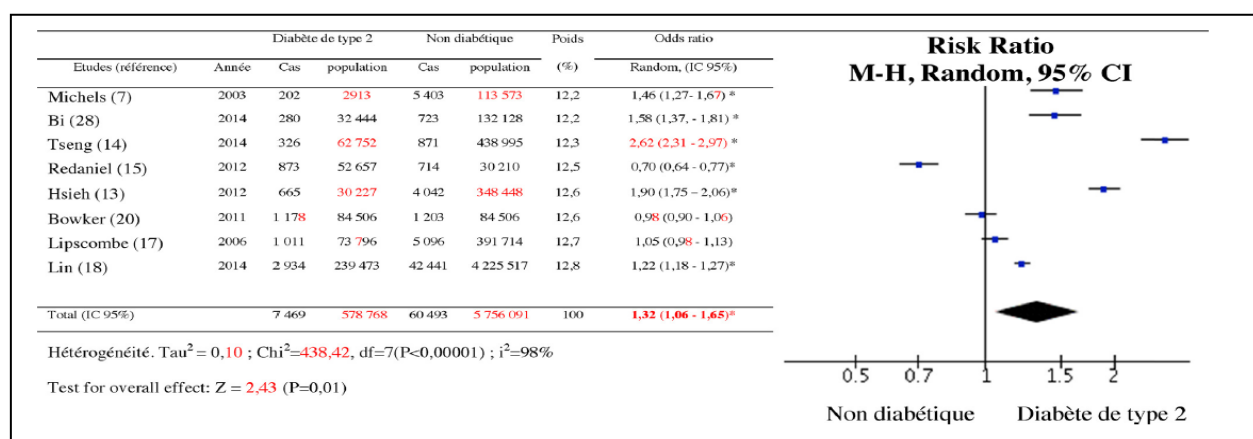


Figure 63. Méta-analyse de l'incidence et de la prévalence du cancer du sein chez des femmes ayant un diabète de type 2 d'après les études de cohortes prospectives et rétrospectives [147].

Pour la Haute Autorité de Santé, « il n'a pas lieu de réaliser une surveillance spécifique des femmes atteintes d'un DT2 en dehors de la tranche d'âge de participation au programme national de dépistage organisé, c'est-à-dire entre 50 et 74 ans [148].

L'HAS rappelle également l'intérêt de l'examen clinique annuel par un professionnel de santé à partir de 25 ans » [148].

Dans notre étude, 31,6% des patientes étaient diabétiques sous métformine ou insuline.

c) **Hyperthyroïdie/Maladie de Basedow et cancer du sein:**

L'existence d'une association entre dysthyroïdie et cancer du sein a été évoquée il y a de nombreuses années.

La T3 pourrait mimer voire potentialiser les effets des œstrogènes sur la prolifération des cellules du cancer du sein et ce qui a été montré par, Hall et al via ses analyses in vitro [151].

Les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'impact de l'auto-immunité thyroïdienne sur la glande mammaire sont encore débattus et restent à élucider [149].

Une revue de la littérature publiée en 2018, portant sur 22 études récentes (de 2002 à 2017), a tenté de clarifier cette problématique en montrant que dans la plupart des études, les femmes ayant une hyperthyroïdie (qu'elle soit clinique et/ou biologique, liée à une maladie de Basedow ou non) ont plus de risque de développer un cancer du sein notamment lorsqu'elles sont ménopausées [149].

Chen et al ont montré qu'il y avait davantage de risques de développer un cancer du sein en cas de maladie de Basedow dans les trois premières années qui suivaient le diagnostic [150].

En ce qui concerne les traitements de l'hyperthyroïdie, Muller et al ont remarqué que la fréquence du cancer du sein chez les patientes traitées par iodothérapie à l'iode dans le cadre d'une hyperthyroïdie n'était pas significativement différente de celle observée chez les patientes non traitées par l'iode radioactif, ce qui a été confirmé par Smyth dans son étude et Moseson également dans son étude cas-témoins [149].

Dans notre série, une seule patiente (5,26%) avait un antécédent de goitre (maladie de Basedow) pour lequel elle a été opérée et mise sous hormones thyroïdiennes par la suite.

6. Antécédent familiaux de cancer du sein :

Tous les cancers sont des maladies génétiques. En effet, au niveau cellulaire, ils résultent de l'accumulation de mutations et de dérèglements de l'expression de certains gènes impliqués dans des processus essentiels à la carcinogenèse [152].

Ces altérations génétiques sont essentiellement acquises au cours de l'existence et progressivement sélectionnées dans certains clones cellulaires jusqu'à l'acquisition suffisante de caractéristiques tumorales malignes. Le temps nécessaire à l'accumulation de ces mutations se traduit cliniquement par le fait que le principal facteur de risque des cancers demeure l'avancée en âge. Ces mutations, dites somatiques ou acquises, se retrouvent uniquement dans les cellules de la tumeur et ne peuvent pas être transmises à la descendance. Pour parler d'une forme héréditaire de cancer, il faut que l'une des mutations soit présente au niveau de la lignée germinale et donc déjà présente à la naissance : ce sont les mutations constitutionnelles ou germinales. Le cancer est donc une maladie du patrimoine génétique au niveau cellulaire, mais il est rarement d'origine héréditaire [152].

Il est maintenant couramment admis que l'antécédent d'un cancer du sein dans la famille augmente le risque pour chaque apparenté de développer un cancer du sein au cours de sa vie et ce risque est très variable d'un individu à l'autre [153].

Un cancer familial est évoqué en principe devant [154]:

- 3 cas de cancer du sein et / ou de l'ovaire chez des apparentés du 1er ou du 2èmedegré dans la même branche parentale.
- 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du 1er 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.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Il sera bon d'envisager une consultation d'oncogénétique (recherche génétique de facteurs de risques) dans le cas de certaines histoires familiales. La consultation d'oncogénétique va permettre de calculer la probabilité pour la patiente d'être porteuse d'une prédisposition génétique.

Tableau XLVIII : Indications d'une consultation d'oncogénétique (calcul d'un score familial) [155] [156].

Calcul du Score	
Additionner les poids respectifs de chaque cas de cancer observé dans le compartiment familial retenu ^a (Paternel ou Maternel : ne comptabiliser que des personnes ayant des gènes en commun)	
Cancers observés/situation Clinique ^b	Poids
Cancer du sein chez une femme \leq 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme de 31-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme de 41-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme de 51-70 ans	1
Cancer de l'ovaire	3
Cancer du sein chez un homme	4
<i>Situation de référence : mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille</i>	5
Résultat du score	
Score \geq 5	Excellente indication de consultation
Score =3 ou 4	Indication possible
Score \leq 2	Utilité médicale faible

Une histoire familiale de cancer du sein constitue un facteur de risque majeur ; une femme ayant une apparentée au premier degré (mère, sœur, fille) atteinte de cancer du sein en particulier si le diagnostic a été posé à un âge jeune (avant 50 ans) avant la ménopause, a un risque deux fois plus élevé (RR=2) d'être atteinte de ce type de cancer [126].

De manière générale, les études montrent que le risque de développer un cancer du sein augmente d'autant plus que [157]:

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Une parente au premier degré a été atteinte d'un cancer dans les deux seins (cancer du sein bilatéral) avant la ménopause.
- Deux membres de la famille ou plus ont été atteintes d'un cancer du côlon ou de l'ovaire.
- Une parente a été atteinte d'un cancer du sein et d'un cancer de l'ovaire ou de plusieurs cancers différents.
- Un parent de sexe masculin a été atteint du cancer du sein.

Tableau XLIX Risque de cancer du sein en fonction du nombre et degré d'apparentées atteintes [158].

Méta-analyse	Risque relatif	IC 95%
Une apparentée au 1er degré atteinte	2,1	[2 - 2,2]
Une mère atteinte	2	[1,8 -2,2]
Une sœur atteinte	2,3	[2,1 -2,4]
Une fille atteinte	1,8	[1,6 - 2]
Deux apparentées au 1 ^{er} degré atteintes	3,6	[2,5 - 5]
Une apparentée au 2 ^{ème} degré atteinte	1,5	[1 ,4-1,6]

Les situations évoquant un risque familial (même sans antécédents familiaux) sont rappelées dans le tableau ci-dessous (d'après les recommandations) [159].

Tableau L : Situations pouvant faire évoquer un haut risque familial en l'absence de prédisposition génétique identifiable [159].

Facteurs	Remarques
<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein précoce - Cancer du sein multiple homolatéral ou bilatéral. - Deux cancers du sein ou plus chez des apparentées proches. - Association personnelle ou familiale, cancer du sein et de l'ovaire 	<ul style="list-style-type: none"> - <40 -Foyer indépendant si même -coté maternel ou paternel -ou trompe, ou péritoine

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Les cancers du sein peuvent schématiquement être répartis en deux catégories : les cas isolés ou sporadiques, les cas associés à la présence d'autres parents ayant présenté des cancers du sein, regroupant les formes héréditaires liées à BRCA1/BRCA2 ou les formes héréditaires liées à d'autres gènes de prédisposition et les agrégations familiales [152].

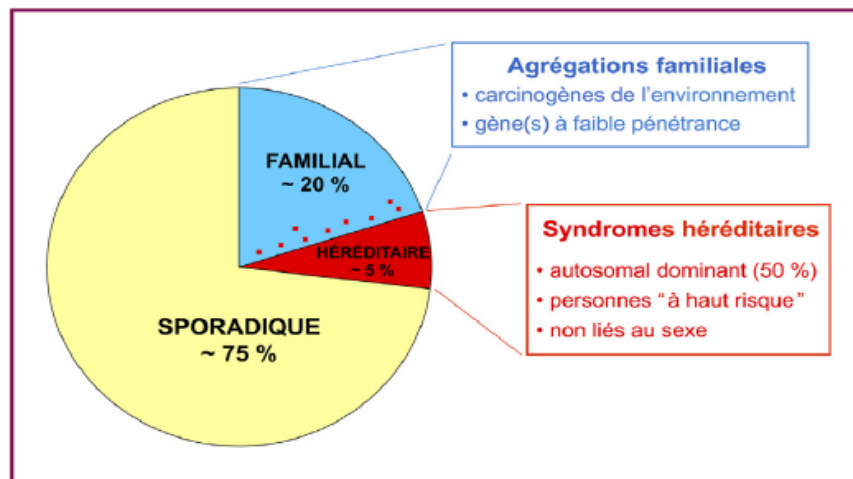


Figure 64. Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux [152].

Au niveau génétique, les gènes de prédisposition au cancer du sein peuvent être regroupés en trois grandes catégories [152] :

Les gènes avec une pénétrance élevée (BRCA1 et BRCA2, TP53, PTEN, STK11/LKB1, CDH1) confèrent des risques relatifs de cancer mammaire très élevés (supérieurs ou égaux à 5) et leur mode de transmission est habituellement autosomique dominant.

Les gènes à pénétrance modérée (PALB2, gène d'ATM, CHEK2, BRIP1), ils sont associés à des risques de cancer du sein modérés, soit un risque relatif de 2 à 4 fois par rapport à la population générale.

Enfin, la troisième catégorie, ils induisent un risque relatif faiblement augmenté, ces gènes, associés à des facteurs environnementaux, seraient possiblement impliqués dans les agrégations familiales de cancer du sein.

6.1 Agrégations familiales :

Une forme d'agrégation familiale peut être évoquée en présence d'antécédents de cancer mammaire dans l'anamnèse familiale, sans pour autant retrouver les critères habituels des formes héréditaires (jeune âge au diagnostic, antécédents de cancer ovarien, lien du premier degré entre les personnes affectées, atteinte bilatérale, cancer du sein chez un homme, etc.) [152].

Ces formes représentent 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein. En général, dans ce contexte, les cancers surviennent plus tardivement et touchent moins de femmes que dans les situations héréditaires présentant un mode de transmission autosomique dominant [152].

Dans notre étude, 15,7 % des cas présentaient une histoire familiale de cancer du sein à des degrés différents de parenté.

6.2 Formes héréditaires :

Les formes héréditaires sont classiquement liées à la présence de variants génétiques constitutionnels délétères sur des gènes de prédisposition au cancer. Leur mode de transmission est de type autosomique dominant et leur pénétrance très élevée [152].

Aujourd'hui, il est estimé qu'au moins 5 % des cancers du sein surviennent dans le contexte de prédispositions monogéniques [152].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Tableau.LI Principaux gènes de prédisposition au cancer du sein [152].

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

a) BRCA1 ET BRCA2 :

En 1990, une étude de liaison a localisé le locus BRCA1 sur le chromosome 17 et le locus BRCA2 a été localisé en 1994 sur le chromosome 13, leurs risques tumoraux secondaires à leur mutation sont essentiellement observés au niveau mammaire et ovarien [152].

La mutation BRCA1 est impliquée dans à peu près 4% des cancers du sein tous groupes d'âge confondus mais pratiquement 25% de ceux-ci sont diagnostiqués avant l'âge de 40 ans. Les femmes qui héritent d'un allèle muté de ce gène de deux parents ont à peu près 65 % de probabilité de développer un cancer du sein avant leur 70ème anniversaire et plus de la moitié de ces cas se sera déclarée avant 50 ans. Pour les porteuses de la mutation BRCA2 le risque cumulé s'élève à 45% [78].

Tableau LI Risques cumulatifs de cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes portant des variants pathogènes BRCA1 et BRCA2 selon les études [152].

	Antoniou et al., [21] (%)	Chen et Parmigiani, 2007 [22] (%)	Mavaddat et al., 2013 [11] (%)
BRCA1			
Cancer du sein	44–78	47–66	44–75
Cancer de l'ovaire	18–54	35–46	43–76
BRCA2			
Cancer du sein	31–56	40–57	41–70
Cancer de l'ovaire	2,4–19	13–23	7,5–34

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

b) Autres gènes :

Par ailleurs, de nouveaux gènes sont apparus comme des gènes de susceptibilité au cancer du sein, tels que TP53 (Syndrome de Li-Fraumeni), PTEN (Syndrome de Cowden) , STK11/LKB1 (Syndrome de Peutz-Jeghers) et CDH1(Syndrome héréditaire du cancer de l'estomac de type diffus) ainsi que d'autres gènes sujets de mutations plus fréquentes comme CHEK2, ATM (Ataxie télangiectasie) et PALB2 et BRIP1 [152].

HNPCC ou syndrome de Lynch de type II (Syndrome des cancers familiaux) : c'est une association du cancer du sein à des cancers colorectaux, de l'endomètre et de l'ovaire principalement [152].

7. Médications et cancer du sein :

7.1 Anti-inflammatoires/ Antibiotiques/ Antidépresseurs :

Tableau.LIII : Quelques études examinant le lien entre l'utilisation des AINS, des ATB et des antidépresseurs et le risque de cancer du sein [116].

	Anti-inflammatoires (AINS)	Antibiotiques (ATB)	Antidépresseurs
Etudes	<ul style="list-style-type: none"> - 2 Méta-analyses (2003) (2001). - 5 Etudes de cohorte (y compris Danish cohort study) (2005) (2005) (2007) (2007) (2008) - Un essai randomisé de la Women's Health Study (2005) - Etude de Terry MB et al (2004) 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 études de cohorte (2000) (2006) - Etude cas-témoin (2004) 	<ul style="list-style-type: none"> - une revue de la littérature (2007)
Résultats	<p>Pour toutes ces études, les résultats étaient contradictoires et non clairs pour tout lien entre l'utilisation des anti-inflammatoires, les antibiotiques et les antidépresseurs et le risque de cancer du sein d'où la nécessité d'autres études plus précises.</p>		

Dans notre étude la notion de prise d'antibiotiques, d'anti-inflammatoires et d'antidépresseurs n'a pas pu être évaluée.

7.2 Traitement inducteur de l'ovulation (TIO):

Une méta-analyse (Gabriel publiée en 2017) incluant 20 études récentes portant sur des protocoles de stimulation actualisés et différents qui sont moins pourvoyeurs d'hyperstimulations et induisent de ce fait des hyperestradiolémies plus modérées et de moindre durée, a montré que le recours aux traitements inducteurs de l'ovulation n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer mammaire, ce qui concorde avec les autres méta-analyses publiées sur le sujet [160].

L'exposition aux traitements inducteurs de l'ovulation ne constitue donc pas un facteur de risque identifié de cancer du sein. Un message rassurant devrait être délivré aux femmes y ayant recours. En dehors de situations à haut risque mammaire, l'exposition aux TIO ne constitue pas une indication à une surveillance sénologique accrue.

Tableau LIV : Des méta-analyses ayant évalué le risque de cancer du sein chez les femmes traitées par TIO ou FIV (fecondation in vitro) comparées à la méta-analyse de Gabriel 2017 [160].

Auteur, année (Référence)	Nombre et types d'études incluses	Traitement étudié	Résultats (RR)
Salhab, 2005	11 cohortes	TIO	1,06
	4 cas-témoins	TIO	0,88
Zreik, 2010	12 cohortes et cas-témoins	Clomifène, Autres	1,08
	13 cohortes et cas-témoins	TIO	0,99
Li, 2013	8 cohortes	FIV	0,89
Sergentanis, 2014	8 cohortes	FIV	0,91
Gennari, 2015	20 cohortes	TIO	1,05
Gabriel, 2017	17 cohortes	TIO	0,96
	3 cas-témoins	TIO	0,94

Dans notre série, aucune patiente n'a reçu un traitement inducteur de l'ovulation.

8. Facteurs environnementaux :

Dans ce domaine, des liens entre des expositions environnementales et certains cancers ont été établis pour de nombreux facteurs et sont suspectés pour d'autres.

Pour l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), les facteurs environnementaux concernent les « agents physiques, chimiques, biologiques présents dans l'air, l'eau, les sols ou l'alimentation, auxquels un individu est exposé dans son milieu de vie et son milieu professionnel ».

8.1 Rayonnement : Radiations ionisantes :

Les premiers effets cancérogènes sur le sein des rayonnements ionisants ont été observés chez des patientes atteintes de tuberculose traitées par pneumothorax et suivies par radioscopie de la cage thoracique [161].

Ils ont également été étudiés chez les petites filles suivies par radiographie pour scoliose et chez les enfants ou les femmes soignées par irradiation pour des maladies non cancéreuses : mastites aiguës du postpartum, adénofibromes, spondylarthrites ankylosantes, hémangiomes cutanés, hyperthyroïdie ou hypertrophie thymique [161].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

De nombreux travaux ont également été réalisés chez les femmes soignées par radiothérapie pour un cancer : maladie de Hodgkin, cancer du col de l'utérus ou cancer du sein et cancers de l'enfant [161].

Les études réalisées sur les survivantes des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki ont permis une évaluation quantitative du risque [161].

Enfin, des études ont également été réalisées en milieu professionnel (radiologues et techniciennes radiologistes, personnel navigant et travailleurs de l'industrie nucléaire) [161].

L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy [122]. Le temps de latence observé pour l'apparition du risque varie entre 5 ans et 10 à 13 ans [161].

En général, le risque de cancer du sein augmente avec des doses plus élevées (relation dose-effet) et avec un âge d'exposition plus précoce (l'enfance et l'adolescence).

Le risque de cancer du sein lié à l'exposition aux rayonnements induits par la mammographie de dépistage principalement chez les femmes régulièrement dépistées pour un cancer du sein avant l'âge de 50 ans ou chez des femmes à risque de développer un cancer du sein est évoqué dans plusieurs études et pourrait induire selon une étude 1,6 décès par cancer du sein chez 100 000 femmes (1,3 à 6,3 décès supplémentaires pour une dose de 1,3 mGy) à mettre en balance avec les 1 121 décès évités grâce à la détection précoce [78].

Malgré les différences entre ces études, les résultats montrent de façon cohérente que très peu de cas de cancer du sein sont induits par les radiations utilisées lors de la mammographie [78].

Dans notre série, le taux des antécédents d'irradiation parmi nos malades était de 20%. En fait ce taux ne reflète pas la réalité puisque cette notion n'a pas été précisée chez 79 % des cas.

8.2 Perturbateurs endocriniens PE (Xénoestrogènes) :

Un perturbateur endocrinien est, selon la définition précisée lors du Workshop Européen de Weybridge en décembre 1996 : « un agent exogène capable d'entraîner des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance en interférant avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination d'une hormone endogène intervenant dans les mécanismes de régulation de l'homéostasie, du développement ou de la reproduction » [62] .

En fait, de nombreux perturbateurs endocriniens à activité estrogéniques ont présents dans l'environnement quotidien, qu'ils soient de synthèse (produits chimiques à usage agricole ou industriel, médicaments humains ou vétérinaires, hormones utilisées dans l'élevage, solvants, plastiques ou produits cosmétiques) ou naturels comme les phytoestrogènes (soja, froments, pois chiche), qu'ils soient présents dans l'eau, le sol, l'air, les objets domestiques ou la chaîne alimentaire [62].

Dans le domaine du cancer du sein, ce sont bien entendu les xénoestrogènes qui ont fait l'objet depuis 15 ans d'une attention particulière. Les xénoestrogènes peuvent avoir une action estrogénique ou anti-estrogénique [162].

Depuis une quinzaine d'années, des données épidémiologiques suggèrent que l'exposition prolongée à de faibles doses de certains xénoestrogènes pourrait effectivement représenter un facteur de risque et influencer la survenue, le développement, voire la gravité du cancer du sein [162].

Dans deux études d'exposition, une augmentation de la fréquence du cancer du sein a été mise en évidence chez des travailleuses exposées soit à la dioxine soit au PCB [62].

Par la suite, des études cas-témoin ont cherché à mettre en évidence un certain nombre de xénoestrogènes dans le sang ou le tissu adipeux péri-tumoral chez des femmes présentant un cancer du sein et ont rapporté un risque relatif augmenté à partir d'une certaine concentration de produits organiques persistants [62].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Cela a été montré pour le lindane, la dieldrine et l'HCB dans le sérum, le DDT ou son métabolite persistant le dichlorodiphényldichloroéthène (DDE) et les PCB dans le sérum et le tissu adipeux avec des risques relatifs en fonction des concentrations limites choisies allant de 1,2 à 10,5 [62].

Le bisphénol-A (BPA) et les phtalates sont les composantes les plus documentées pour avoir des activités endocriniennes, ils provoquent la prolifération des cellules tumorales du sein [163].

En revanche, un certain nombre d'études similaires ne retrouve pas de différences pour les mêmes produits, en particulier pour le DDT, DDE, PCB et l'atrazine [62].

Si ces critiques ont pu paraître un temps pertinentes et semer le doute quant à la responsabilité réelle des PE dans la carcinogenèse mammaire humaine, le développement de nouveaux concepts concernant la fenêtre d'exposition, la synergie entre plusieurs POP (produits organiques persistants) ou l'exposition prolongée à faible dose, les données expérimentales et épidémiologiques très récentes ainsi que la mise en évidence de nouveaux mécanismes d'action possibles sont venus en fait renforcer la suspicion vis-à-vis de la responsabilité de ces facteurs environnementaux [62]

Tableau LV : Perturbateurs endocriniens environnementaux estrogéniques [62].

Classe	Source	Molécules
<i>Estrogènes</i>		
Endogènes	Ovaires, surrénales, placenta, tissu adipeux	Estradiol, estrone, estriol
Phytoestrogènes	Plantes, épices, aliments	Genestène, coumestrol
Mycostrogènes	Champignons	Zéaralénone
<i>Estrogènes de synthèse</i>		
Thérapeutique	Pharmaceutique	Éthinyl estradiol, diéthylstilbestiol
Usage vétérinaire	Viande	Zéranol
<i>Produits chimiques</i>		
Usage agricole	Pesticides	Op'DDT, op'DDE, métoxychlore
Organochlorés		Képone, dieldrin, atrazine, lindane
Usage industriel	Isolants électriques	Pyralène
PCB (biphényl polychloré)	Plastiques	
Phtalates		
Bisphénol A		
HCB (hexachlorobenzène)	Solvants	
PAH (hydrocarbures aromatique polycycliques)		
<i>Anti-estrogènes</i>		
Thérapeutique	Pharmaceutique	Tamoxifène
Industriels	Déchets toxiques	Dioxine (TCDD)

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

La notion d'exposition aux perturbateurs endocriniens (Xénoestrogènes) n'a pu être étudiée dans notre série.

8.3 Autres expositions environnementales :

Les études portant sur les expositions environnementales ou professionnelles aux champs électromagnétiques, au cadmium, à l'arsenic, ou à certains solvants n'ont pas permis à ce jour de mettre en évidence d'association claire avec le cancer du sein [49].

Aucun facteur de risque environnemental n'a pu être étudié dans notre série.

DIAGNOSTIC

I. Diagnostic clinique :

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 [164], un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté : « en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. » Un examen régulier des seins doit être réalisé au cours de la vie d'une femme même en absence d'anomalie.

1. Motif de consultation :

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

Ces motifs de consultations sont résumés dans le tableau ci-dessous, selon leur fréquence retrouvée dans la littérature [165].

Tableau LVI : Motifs de consultations selon leur fréquence [165].

Motif de consultation	Pourcentage
Tumeur	80%
Douleur	1-15%
Modifications cutanées et aréolomamelonnaires	5-7%
Écoulement mamelonnaire	2-10%
Hématome, Ecchymose spontanée	< 1%
Adénopathies axillaires isolés	< 1%
Gros bras	< 1%

- **Le nodule :**

Selon CHAN [165], 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que dans 10% des cas la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes.

Dans l'étude effectuée par FOXCORT [167], la tumeur était découverte suite à l'autopalpation d'un nodule dans 72%, alors que pour MINTZER [168] ce taux était de 87%.

D'après BAKKALI [169] et BOUAMAMA [170], la forme nodulaire était également la plus fréquente et représentait 90% des cas.

Dans notre série, le nodule du sein était le signe clinique révélateur dans 63,1% des cas ce qui concorde avec les résultats de l'INO (70%) [171], ceux de la Maternité Lalla Meriem de Casablanca (58,9%) [172], de la série de Tajeddine (76%) [173] et les résultats de Ben Ahmed en Tunisie (80%) [174].

- **La mastodynie :**

C'est le deuxième motif de consultation. Sa fréquence est de 5 à 10 % [175]. En effet 1 % à 15% des cancers du sein sont révélés par une douleur du sein [175] [176]. Nos résultats concordent avec les données de la littérature puisque le caractère douloureux était présent chez 21%.

- **L'écoulement mamelonnaire :**

Il représente 2,3% des motifs de consultation [177]. C'est un motif recouvrant un cancer dans 10% des cas. Dans notre série, le cancer du sein s'est manifesté par un écoulement mamelonnaire dans 10.5% des cas.

Concernant les études portant sur le cancer du sein localement avancé, l'étude de Tajeddine [173], de Benrahhal [178] et KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [172] rapportent que le motif de consultation le plus fréquent était la découverte d'un nodule de sein seul ou associé à des modifications cutanées ou d'une augmentation du volume mammaire.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Par contre l'étude de Lakhraissi [179] menée dans le même sens, à l'hôpital militaire de Meknès, montre que le motif de consultation le plus fréquent était la découverte de modifications cutanées dans 86,7% des cas, alors qu'elles étaient présentes dans 32% des cas dans l'étude de Tajeddine [173], 28,4% dans l'étude de KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [172] et 20,3% dans l'étude réalisée par Benrahhal [178].

Concernant nos cas de cancer du sein localement avancé, 85,7% avaient présenté des modifications de la texture cutanée, associées à une déformation mammaire dans 42,8% des cas, ce qui rejoint les résultats de l'étude de Lakhraissi [179], ce qui signe que la majorité de nos patientes ont consulté à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être du à plusieurs causes : Difficultés économiques, manque d'information, médecine traditionnelle, problèmes psychologiques (peur de traitements mutilants et de l'annonce d'une mauvaise nouvelle, timidité...).

2. Mode de découverte :

Et si dans 90% des cas, le cancer du sein est découvert par la patiente elle-même, il peut aussi être décelé par le médecin à l'occasion d'un examen systématique (10%) [165], ce qui est le cas chez 2 de nos patientes (10,5%).

Le retard diagnostique ne peut être uniquement attribué à la patiente, mais également au médecin, qui oublie trop souvent l'examen sénologique, ou qui le réalise mal par manque de formation. Une enquête récente réalisée auprès des médecins généralistes et de gynécologues révèle que seulement 5% des généralistes examinent systématiquement les seins de leurs consultantes adultes, qu'elles soient jeunes ou âgées [165]. Cette réalité est très illustrée dans notre série puisque la découverte par examen médical est faite uniquement dans 10,5% des cas alors que dans 89,5% des cas c'est la femme qui découvre sa tumeur.

Comme il peut être découvert à l'occasion d'une métastase qui peut être au niveau du : ganglion, péritoine, rétropéritoine, méninges, tractus digestif, estomac, moelle osseuse ou gynécologique (utérus, ovaires) qui sont les plus fréquentes. Le deuxième site métastatique est l'os, la peau occupe la troisième place (nodules de perméation). L'atteinte du foie et du

système nerveux central, poumon et plèvre est plus rare [180]. Dans notre série, une métastase était révélatrice chez 5 patientes, il s'agissait de 3 métastases osseuses, deux révélées par un syndrome rachidien et l'autre par une fracture pathologique du col du fémur sur lésion lytique, une métastase cérébrale révélée par un syndrome d'hypertension intracrânienne et une métastase ganglionnaire sous forme d'adénopathie axillaire.

Le cancer du sein peut être également découvert lors d'un dépistage orienté, la grande majorité des sociétés savantes et des autorités de santé publique considère actuellement que la balance bénéfices-risques est en faveur du dépistage [180].

Concernant notre étude et conformément aux données de la littérature, le cancer du sein a été découvert par la patiente elle-même dans 89,4% des cas.

3. Délai de consultation (délai patient) :

Le retard de la prise en charge thérapeutique peut aggraver le pronostic du cancer du sein .RICHARDS a montré, dans une meta analyse de 87 études, que les patientes pour lesquelles ce délai était supérieur a 3 mois avaient un taux de survie de 12% inferieur a celui des femmes prises en charge plus rapidement .Car ce délai est corrélé avec un stade plus avancé de la tumeur [165].

Au Maroc, le cancer du sein est caractérisé par son diagnostic relativement tardif dans la majorité des cas, avec des tumeurs assez volumineuses et d'emblée un pourcentage élevé d'extension métastatique. Selon la classification TNM, le diagnostic du cancer du sein a été fait dans seulement 5,7% des cas au stade I, 40,3% au stade II, 39,5% au stade III et dans 14,5% des cas au stade IV [181].

Le délai de consultation clinique dans notre série était tardif (8,8 mois en moyenne) et 64,7% des patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois. 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, la peur du cancer, la crainte de la chirurgie et la pudeur, surtout en milieu rural et ce qui a été également objectivé par l'étude

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

de Benbakhta [74]. En effet ce délai ne fait qu'aggraver le pronostic en retardant la prise en charge thérapeutique du malade.

Ce long délai de consultation a été retrouvé dans toutes les séries marocaines [179] [173] [182], En revanche, la France et les États-Unis rapportent des délais de 34 jours [183] et 48 jours, [184] respectivement.

De ce fait, nous proposons ; Des efforts orientés vers une bonne information de la population à risque, une meilleure accessibilité au dépistage et une formation médicale continue afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoce.

Des études seront nécessaires pour enquêter sur ces associations, en particulier au Maroc, où de forts liens familiaux et des considérations culturelles existent.

4. Examen clinique :

Malgré le développement quantitatif et qualitatif des moyens d'imagerie, l'examen clinique des seins bien fait selon des manœuvres bien connues, garde tout son intérêt pour orienter la stratégie diagnostique, évaluer le pronostic et guider l'arbre décisionnel thérapeutique d'un cancer du sein [165].

En effet, l'examen clinique a un faible coût, et d'autre part, certaines données fondamentales échappent à l'imagerie : il s'agit des signes inflammatoires, de la vitesse de croissance tumorale, de l'atteinte cutanée par des nodules dermo-épidermiques, de l'atteinte du mamelon par une maladie de Paget [165].

Certaines variétés particulières de cancer mammaire, telles que les cancers lobulaires par exemple s'accompagnent d'une sémiologie clinique plus riche que celle qui est obtenue par l'imagerie [165].

5. Aspect du sein :

L'inspection est le premier temps de l'examen qui doit se faire dans des conditions bien précises. L'exploration permet d'apprécier le volume des seins, leur symétrie, de chercher une saillie tumorale ou une modification des contours du sein. Au niveau de la peau, on peut mettre en évidence des signes inflammatoires, nodules de perméation, une infiltration

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

cutanée, une ulcération, un bourgeonnement, une simple ou une massive dépression cutanée en regard de la tumeur, des ecchymoses, une modification de la circulation veineuse superficielle avec apparition d'une circulation veineuse collatérale et une saillie de volumineuses adénopathies axillaires ou sus-claviculaires [165].

La région aréolo-mamelonnaire doit faire l'objet d'un examen attentif en cherchant certains éléments de la pathologie maligne du mamelon et l'aréole : forme, pigmentation, rougeur, eczéma, lésions de grattage, ombilication ou rétraction du mamelon et écoulement mamelonnaire [165].



Figure 65: tumeur bourgeonnante au niveau du QSI du sein droit [179].

Le diagnostic du cancer du sein localement avancé peut être un diagnostic clinique basé sur l'aspect très volumineux ou déformé du sein ou la présence d'un envahissement cutané à savoir la présence d'un œdème localisé à moins de la moitié, du sein, d'une ulcération cutanée ou de nodules de perméation.

Les modifications cutanées au moment du diagnostic étaient retrouvées chez 31,5% de nos malades et ce taux élevé pourrait s'expliquer par le retard diagnostique et le recours aux méthodes traditionnelles.

L'étude de Bissan M à Mali, de Bouaalloucha, de Benrahhal et celle de Lakhraissi réalisées au Maroc, ont trouvé également des taux élevés d'anomalies cutanées au moment du diagnostic (30%, 33%, 20,3% et 86,7% respectivement) [58] [185] [178] [179].

6. Sein atteint :

La palpation du sein et des aires ganglionnaires qui le drainent (axillaires et sus-claviculaires), doivent être douce, précise, méthodique, comparative et effectuée selon des techniques recommandées. Elle doit être guidée éventuellement par les données recueillies lors de l'interrogatoire ou de l'inspection [165].

La palpation permet également d'apprécier les caractéristiques de la tumeur, son siège, sa taille, ses limites, sa consistance, sa forme, sa focalité, sa fixité et l'existence d'une extension au plan superficiel ou profond par des manœuvres bien connues [165].

On retrouve dans la littérature que le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas) [21].

D'après Liukkonen [186], la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 59% des cas et bilatérale dans 1%. Pour Badru [187], bien que statistiquement non significative, l'incidence du cancer du sein est plus élevée légèrement dans le sein gauche.

Dans notre série, les patientes chez qui la tumeur était palpable (94,7%), avaient une atteinte unilatérale avec une prédominance du côté gauche dans 63% des cas.

7. Siège de la tumeur :

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein [21].

Dans notre étude, tous les quadrants ont été intéressés avec une prédominance au niveau du siège supéro-externe avec un taux de 52,6%, ce qui concorde avec les résultats de la littérature, parmi eux : les résultats de l'étude de Bissan et de Lakhraissi dont le quadrant le

plus touché était le quadrant supéro-externe avec un pourcentage de 56,2% et de 56,7% respectivement [58] [179].

8. Focalité :

La découverte d'une lésion tumorale dans un quadrant ne doit pas faire négliger l'exploration des autres quadrants et du sein controlatéral.

Le cancer est une maladie monoclonale. Cependant, de nombreuses études comme celle de Gump et al ont montré qu'il existe des cancers multiples pour 19 % des patientes ayant un cancer canalaire invasif, 81 % des cancers intra-canalaire et 50 % des cancers lobulaires [21].

La multifocalité est définie comme la présence de localisations invasives ou in situ dans le même quadrant du sein. La multicentricité est définie par la présence dans le sein de tumeurs dans des quadrants différents [21].

Plusieurs études ont montré une corrélation positive entre la multifocalité et la présence de métastases axillaires. Ce sur-risque persiste quelle que soit la taille tumorale. Il est intéressant de noter que chez les patientes avec carcinome du sein infiltrant multifocal présentant des foyers invasifs de petite taille, il existe un sur-risque d'envahissement des ganglions axillaires d'environ 20 % par rapport à celles présentant un cancer invasif unifocal de même taille [188].

Multifocalité et multicentricité sont des obstacles aux traitements conservateurs et sont, avec l'insuffisance de résection chirurgicale, à l'origine des récurrences intramammaires [21].

Dans l'étude de Baalloucha [185], la tumeur était bifocale dans 4,3% des cas et dans l'étude d'ID Ahmed [189] la tumeur était bifocale dans 8 % des cas et multifocale dans 1% des cas.

Dans notre série, la multicentricité des nodules a été notée dans 5,26% des cas, par contre la tumeur était unifocale chez toutes les patientes.

9. Taille de la tumeur :

La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse. La taille de la tumeur du sein a une place primordiale tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire. Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie.

La taille tumorale est donc un facteur pronostique important et se trouve en corrélation directe avec le taux de survie. Les patientes ayant des tumeurs plus petites ont alors une meilleure survie [190].

Dans notre série, la taille tumorale moyenne au moment du diagnostic était de 5,87 cm, rejoignant celle des séries maghrébines mais supérieure à celle des séries occidentales. Les tumeurs de plus de cinq centimètres ont représenté 33% de l'ensemble des cas.

Dans notre étude, il n'y avait pas de corrélation entre la taille tumorale clinique moyenne et le statut métastatique chez nos patientes.

Par ailleurs, dans la série de LAAMOURI [191], la taille tumorale moyenne était de 6,6 cm pour les malades non métastatiques et 7,74 cm en cas de métastase. Ouakad [192] a rapporté une taille moyenne de 8,1 mm chez 447 patientes métastatiques. Ceci soulève l'hypothèse que l'apparition de métastases à distance est proportionnelle à la taille tumorale.

Tableau.LVII : Comparaison de la taille tumorale moyenne au diagnostic entre les séries.

Série	Taille tumorale moyenne (cm)
Tajeddine, Maroc [173]	6,76 cm
Benlhafaine, Maroc [182]	4,9 cm
Boufettal, Maroc [193]	5 cm
Ben Ahmed, Tunisie [174]	4,95 cm
Samphao, USA [194]	1,9 cm
Winnie Yeo, Chine [195]	2,1 cm
Liukkonen, Finlande [196]	2 cm
Notre série	5,87 cm

Tableau.LVIII Comparaison de la forme tumorale avancée (T supérieure à 5 cm) entre les séries.

Etude	Taille tumorale supérieure à 5 cm (T3)
Belhafiane, Maroc [182]	30%
Bouaaloucha, Maroc [185]	44,9%
Gulben, Turquie [197]	67%
Laamouri, Tunisie [191]	65%
Notre étude	33,3%

L'importance des formes avancées dans notre étude (33,3%) pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif du à l'absence de compagne de dépistage, mais également, et en partie a un contexte socioculturel particulier (pudeur) ou parfois un sentiment de peur, car le cancer est toujours considéré au Maroc comme un mythe souvent rattache a la mutilation et a la mort. De plus l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes. Ce n'est qu'en 2008 que la sensibilisation vis-à-vis de ce cancer dans le cadre d'une politique nationale de dépistage a été adoptée au Maroc grâce a l'association lalla Salma de lutte contre le cancer.

10. Forme et limites de la tumeur :

Les limites sont typiquement irrégulières pour une tumeur maligne. Cet aspect typique n'est pas constant, certains cancers de haut grade et les carcinomes colloïdes, médullaires ou type papillaires peuvent avoir des limites très nettes [165].

La forme d'une tumeur maligne est souvent anguleuse, mais il existe des carcinomes de forme arrondie ou ovale (cancers colloïdes, médullaires, galactophoriques de croissance rapide, intrakystiques). Des tumeurs rares peuvent également se traduire par une tuméfaction ronde : sarcomes du sein, localisations intramammaires des lymphomes ou localisations métastatiques, en particulier des mélanomes malins [165].

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature puisque toutes les tumeurs à la palpation étaient à limites irrégulières et la majorité avaient une forme anguleuse (89,4%).

11. Consistance et sensibilité de la tumeur:

La consistance est le meilleur indicateur de la nature lésionnelle d'une tumeur [165]:

- Une tumeur dure, saillante, anguleuse évoque souvent un cancer.
- Un cancer colloïde ou médullaire est souvent de consistance molle.

Selon plusieurs études, le cancer du sein était de consistance dure dans la majorité des cas à la palpation [165].

Le sein douloureux lors à la palpation et à la mobilisation lors de l'examen clinique a été rapporté dans la série de Mansouri [198] et Lakhraissi [197] avec un pourcentage de 2%, 20% respectivement.

Dans notre série, la consistance de la tumeur à la palpation était dure dans 73,6% des cas et la douleur provoquée à l'examen clinique présentait 26,3% des cas.

12. Fixité de la tumeur :

La fixité s'apprécie par rapport aux plans superficiels cutanés et profonds par la manœuvre de Tillaux (abduction contrariée du bras) qui permet de reconnaître les tumeurs adhérent au muscle pectoral. L'infiltration du revêtement cutané est à la fois une indication fournie par l'inspection et la palpation. Les tumeurs du sein fixées ou peu mobiles sont souvent suspectes de malignité, or le caractère mobile n'est pas forcément témoin de bénignité [199].

Les tumeurs fixées à la peau et/ou à la paroi thoracique ont représenté 17,2% des cas dans une étude tunisienne [174], 34% dans l'étude de Belhafiane [182] et 30,6% dans l'étude de Bouaalloucha [185].

Dans notre série, la précision de la mobilité tumorale par rapport aux 2 plans, superficiel et profond chez nos patientes a objectivé une tumeur fixe dans 36,8% des cas. Elle était adhérente au plan profond dans 5,26% des cas et à la peau dans 21% des cas.

13. Écoulement mamelonnaire :

L'écoulement mamelonnaire est un symptôme relativement fréquent puisqu'il s'agit de la troisième plainte mammaire après les mastodynies et les masses [200].

Sa recherche se fait par pression du sein, puis expression du mamelon. La recherche topographique du galactophore impliqué se fait par pression douce à l'aide d'un doigt de la périphérie vers le mamelon par un examen en « rayon de roue » de la totalité du sein [165].

On distingue 3 types d'écoulements mamelonnaires : les écoulements physiologiques, les galactorrhées non puerpérales et les écoulements pathologiques. Ces derniers sont définis par des écoulements unilatéraux, spontanés et habituellement unipores. Ils peuvent être sanglants, séreux ou sérosanglants [200] [201].

Tout écoulement mamelonnaire pathologique doit faire l'objet d'un bilan étiologique afin d'identifier l'anomalie en cause. En effet, bien que la grande majorité de ces écoulements mamelonnaires soit en rapport avec une pathologie bénigne, le pourcentage de cancer du sein à l'origine de ce symptôme n'est pas négligeable. Il est responsable des lésions malignes dans 5 à 23 % des cas [200].

Dans notre série, l'écoulement mamelonnaire était sanglant et ayant été objectivé par l'examen clinique dans 10,5% des cas.

L'examen clinique des seins dans l'étude d'Ouaya [202], de Bouaalloucha [185] et celle de Belhafiane [182] a objectivé un écoulement mamelonnaire dans 8,76%, 2,4% et dans 2,9% des cas respectivement.

14. Anomalie du sein controlatéral :

La survenue d'un cancer dans le sein controlatéral est une constatation fréquente dans le suivi des cancers du sein.

L'incidence a été estimée à 0,7 % par an. Cette éventualité est favorisée par le jeune âge de la patiente, la présence d'antécédents familiaux, la multifocalité de la tumeur primitive, son type histologique (cancer lobulaire) ou l'association avec du carcinome in situ. Quand une femme a eu un cancer du sein, son risque de faire un cancer dans le sein controlatéral est cinq

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

à six fois plus important que l'incidence de cette pathologie chez une femme normale; le sein controlatéral est donc à risque comme le sont les femmes qui ont des facteurs favorisant de survenue de cancers [203].

Dans notre série aucune patiente n'a présenté des anomalies au niveau du sein controlatéral à l'examen clinique.

15. Statut ganglionnaire :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, après chaque examen du sein.

La présence d'une atteinte ganglionnaire constitue le deuxième facteur pronostique par ordre d'importance, de façon globale et dans chaque stade T.

De nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. La survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions [204].

Le pronostic varie en effet selon qu'il existe ou non un envahissement ganglionnaire et même selon le degré de cet envahissement : en absence d'adénopathie palpée (N0), le taux de survie sans rechute à 5 ans est de 80%, il est de 65% en cas de ganglions palpables mais mobiles N1 et de 40% si les adénopathies sont fixées N2 [205] [206].

Tableau LIX : Comparaison du taux des adénopathies cliniques entre les études.

Etude	Taux d'adénopathies cliniquement palpables
Bouaalloucha, Maroc [185]	24,9%
Ben Ahmed, Tunisie [174]	49,7%
Bissan, Mali [58]	91,25%
Notre étude	63,1%

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- **Relation entre taille tumorale et envahissement axillaire :**

Dans plusieurs études, le risque d'envahissement axillaire est de 9 % quand la tumeur mammaire est infraclinique et de 20 % quand elle est palpable [21].

La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé se présentent avec un envahissement ganglionnaire cliniquement décelable. Suivant les séries, l'envahissement axillaire est retrouvé chez 56,4 à 85% des patientes ayant une tumeur du sein localement avancé [197] [207] [208].

Par ailleurs Shen [207] a trouvé que 30% de ses patientes ayant une tumeur du sein localement avancée avaient des adénopathies sus claviculaires.

Dans l'étude réalisée par Laamouri, 8,3% [191] des patientes avaient des métastases sus-claviculaires isolées et il y avait une corrélation positive entre le statut ganglionnaire axillaire et la fréquence de métastases susclaviculaire ($p=0,001$).

Dans notre série, Les patientes présentant une tumeur du sein localement avancée à l'examen clinique, avaient des ADP cliniquement suspectes, classées N1 (71,4%), N2 (28,6%) et la métastase sus-claviculaire représentait seulement 14,28% des métastases ganglionnaires.

TableauB LX : Taux d'envahissement ganglionnaire axillaire en fonction de la taille de la tumeur primitive (Olivotto) [21].

Taille (cm)	Pourcentage de N+
0-0,5	10,2
0,6-1	16,6
1,1-1,5	25,0
1,6-2	33,6
2,1-2,5	48,9
2,6-3	52,3
3,1-5	59,1
5,1-10	80,1

16. Examen général :

Un examen somatique complet est essentiel à la recherche d'éventuelles localisations secondaires ou d'autres cancers, y compris l'examen gynécologique, et basé sur une échelle de performance pour évaluer l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par les patientes atteintes de cancer du sein.

La survenue de métastases est l'événement majeur de l'histoire naturelle des cancers du sein, car en l'état actuel de la thérapeutique, les traitements des métastases sont à visée palliative, et bien que d'importantes rémissions puissent être obtenues, le pronostic vital est toujours engagé [21].

Les métastases synchrones (cancer du sein métastatique d'emblée) décelables au primotraitement sont les plus rares [21].

Les métastases métachrones d'apparition différée se développent à partir d'îlots cellulaires existant au moment du diagnostic, trop petits pour être décelés par les moyens actuels du bilan préthérapeutique [21].

- **Relations entre le volume de la tumeur mammaire et la survenue des métastases :**

Expérimentalement, il existe une taille critique du cancer primitif à partir de laquelle s'effectue la dissémination. Koscielny et al ont confirmé cette donnée sur la série de patientes traitées à l'Institut Gustave Roussy entre 1953 et 1975 [21].

- **Siège des métastases des cancers du sein :**

Tous les organes peuvent être atteints, mais plus particulièrement le squelette, l'appareil pleuro-pulmonaire et, à un degré moindre, le foie et le cerveau.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

**Tableau LX : Distribution anatomique des métastases des cancers du sein (d'après Kamby).
Résultats de huit études d'autopsies de 2 766 patientes et de 37 études cliniques de 11 682 patientes [21].**

Localisations	Autopsiques %	Cliniques %
Squelette	69	31
Poumons	52	19
Plèvre	49	12
Foie	55	9
Cerveau	30	4
Ganglions	64	24
Peau locale	34	22
Peau distante	--	7

Dans notre étude, les métastases au moment du diagnostic représentaient 47,3%, répartis entre métastases osseuses (42,1%), cérébrales (15,7%), pleuro-pulmonaires (5,26%) et hépatique (5,26%).

- **Classification cTNM :**

La classification TNM a pour but de classer chaque cas, lors du diagnostic initial selon une terminologie simple, reproductible par les cliniciens, et permettant de mieux comparer les résultats des différentes équipes.

Selon la classification TNM clinique 7^{ème} édition 2010, on a comparé les résultats de notre étude aux résultats de l'institut nationale d'oncologie (INO), du centre d'oncologie Ibn Rochd et aux résultats en Tunisie.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Tableau.LXI Comparaison entre les résultats des études selon la classification cTNM.

Classification TNM		Notre étude	INO [171]	Ibn Rochd [209]	Tunisie [174]
Taille tumorale	Tx	-----	30%	-----	-----
	T0	5,26%	-----	-----	1,5%
	Stades localisés : T1-T2	52,6%	26%	47,5%	52,8%
	Stades avancés : T3-T4	42,1%	44%	52,5% (T4d :10%)	45,7% (T4d :13%)
Adénopathies cliniques		94,7%	41%	63%	49,7%
Métastases		47,3%	15%	14%	15,4%

Nous constatons que notre série rejoint celles de la littérature concernant le taux important de tumeurs diagnostiquées à un stade avancé

II. Diagnostic radiologique :

Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional. La mammographie aidée parfois par l'échographie en sont les piliers. Les autres techniques (IRM, TDM, mammo-scintigraphie ...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques de référence. Toutefois, L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératifs à la biopsie de la lésion suspecte cliniquement.

1. Mammographie :

La mammographie permet souvent de préciser la nature de la lésion et de deceler, dans l'un ou l'autre sein, des lésions occultes a l'examen clinique. C'est la technique la plus efficace pour le depistage systematique du cancer du sein.

Sa technique doit être parfaite avec des clichés des deux seins (face et profil) et des clichés centres ou agrandis seront réalisés en cas de doute. Il n'est pas possible de définir radiologiquement un sein normal. Le rapport des composantes glandulaires et adipeuses varie au cours de l'existence et, en particulier, en fonction de l'impregnation hormonale de la femme. La lecture comparative des clichés des deux seins est donc indispensable [210].

Signes sémiologiques mammographiques des lésions malignes :

- **Opacités stellaire (spiculée)** [211]: constituée d'un centre dense à partir duquel naissent de multiples prolongements linéaires de disposition radiaire appelés spicules. La VPP de malignité d'une masse spiculée en mammographie est très élevée, de l'ordre de 96 %.
Elle correspond dans la très grande majorité des cas à des carcinomes infiltrants (canaux, lobulaire et tubuleux). Les masses spiculées bénignes sont rares (< 4 %).
- **Opacité non circonscrite** [211]: L'existence d'un contour non circonscrit, qu'il soit microlobulé, masqué ou indistinct, justifie la réalisation d'un prélèvement à visée histologique. Il peut s'agir des lésions bénignes mais également des lésions malignes de tous types histologiques. Cependant, le risque de malignité est différent en fonction de la morphologie du contour : le contour microlobulé est associé à un risque de cancer de 17 %, le contour masqué de 33 % et le contour indistinct de 44 %.
- **Opacité circonscrite** [211]: Il s'agit de masses bien circonscrites, rondes ovales ou lobulées. La très grande majorité de ces masses correspond à des lésions bénignes. Cependant, il est nécessaire de surveiller à court terme ces lésions car, certains types de cancers (CCI de haut grade, mucineux, médullaire, papillaire) ou de lésions à risque (tumeur phyllode, papillome) peuvent se présenter sous cette forme faussement rassurante.
- **Microcalcifications** [212]: Les microcalcifications mammaires sont de découverte fréquente lors de la réalisation de mammographies diagnostiques ou de dépistage (environ 15 à 20 % des cas). Elles représentent le mode de révélation le plus fréquent

des cancers infracliniques. Les aspects possibles des microcalcifications sont très polymorphes, il faut rechercher des critères de malignité parmi les suivants : forme vermiculaire, irrégulière, punctiformes, polymorphisme, taille et densité différentes, nombre important, regroupement en foyer, foyer de forme triangulaire a sommet mamelonnaire.

- **Distorsions architecturales** [213]: Ce sont des images à la fois difficiles à voir et à caractériser, elles correspondent à l'altération localisée de l'harmonie de l'architecture mammaire, avec convergence ou désaxation des travées fibreuses sous forme d'image linéaire divergente sans opacité tumorale identifiable. Les incidences complémentaires sont surtout effectuées pour affirmer leur existence et l'échographie doit être faite, car si elle montre un syndrome de masse, elle peut confirmer la réalité de l'image. La valeur prédictive positive (VPP) est estimée entre 10 % et 40 %. Selon Newstead, 5,5 % des CCI et 30 % des CLI visibles radiologiquement n'ont pas de centre dense et se caractérisent par des distorsions architecturales.
- **Asymétries tissulaires** [213]: 27% des CLI et 8 % des CCI sont révélés par des opacités asymétriques, C'est tout particulièrement dans ces conditions que l'échographie est utile en différenciant les kystes des masses tissulaires solides, parfois une analyse cytologique ou tissulaire est indispensable.

Limites de la mammographie :

- **Les seins denses** [214]: il faut souligner la difficulté voir l'impossibilité de la mammographie à déceler un cancer infraclinique non calcifié dans des seins denses (femme jeune, sous THS), ceci-dit ; il y a le risque de passer à côté d'un cancer.
- **Les zones muettes** [215]: il y a des zones muettes sur la mammographie où les incidences classiques n'arrivent pas à atteindre ce qui nécessite des incidences particulières surtout sur les zones supéro-interne et retro aréolaire.

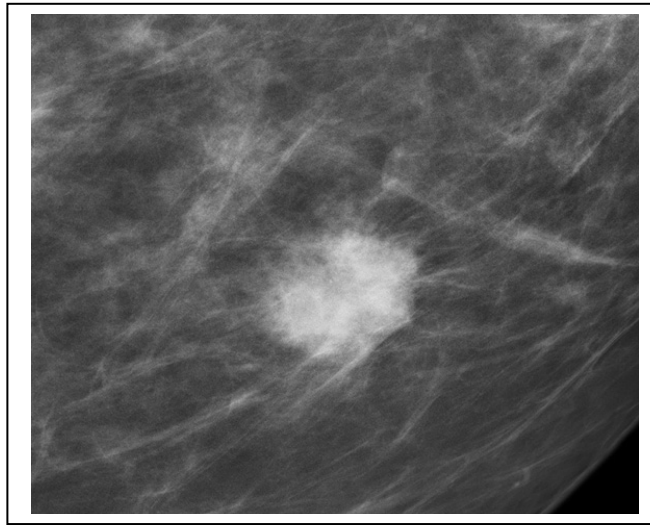


Figure 66. Carcinome canalaire infiltrant de forme spiculée à la mammographie : masse ovale avec de courts spicules périphériques [212].

Tomosynthèse [216]:

C'est est une technique d'imagerie en trois dimensions, développée il y a une dizaine d'années, pouvant actuellement être réalisée en pratique courante.

Cette technique permet une meilleure détection des anomalies en s'affranchissant des structures parenchymateuses de voisinage et d'éliminer des phénomènes de convergence dus à la superposition de tissu mammaire normal.

- **En matière de dépistage** : elle a montré une augmentation de la détection de cancer du sein et une diminution du taux de rappel pour des lésions bénignes en réduisant les risques de défauts d'interprétations des images bidimensionnelles liée à la superposition d'images.
- **En matière de diagnostic** : elle permet une meilleure caractérisation d'une anomalie (contours d'une masse) et une meilleure classification en lésion bénigne ou maligne.
- **Ses limites** : La principale limite de la tomosynthèse est l'augmentation modérée de l'irradiation car la dose délivrée par incidence bidimensionnelle est d'environ 1 à 1,4 mGy, celle délivrée par incidence tridimensionnelle entre 1,2 et 3 mGy, soit 1 à 1,5 fois

la dose standard. Des études récentes ont montré que la tomosynthèse seule avec des reconstructions bidimensionnelles à partir des images tridimensionnelles auraient des performances équivalentes à la tomosynthèse associée aux clichés standards bidimensionnels, ce qui réduirait l'irradiation.

- **Sa supériorité** : De nombreuses études ont montré sa supériorité comparativement aux mammographies bidimensionnelles. Cependant, une échographie reste indispensable, surtout en cas de seins denses, afin de détecter des anomalies ou de caractériser celle visualisée sur la mammographie.

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification de BI-RADS l'ACR (American College of Radiology). Cette classification comporte sept catégories (ANNEXE). En fonction de ces critères, les lésions sont classées selon le degré de suspicion de malignité. La stratégie thérapeutique en découle.

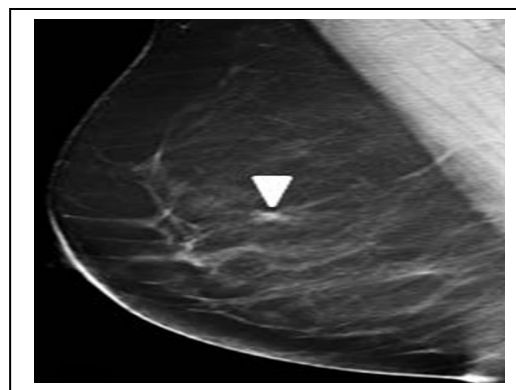


Figure 67. tomosynthèse, cliché oblique montrant une masse du quadrant supéro-interne aux contours masqués, elle été réalisée pour mieux localiser la masse (têtes de flèches) et analyser ses contours spiculés [21]

BI-RADS 2013 (nouvelle version) [217]:

Une dernière version américaine du BI-RADS a été publiée sous forme électronique par l'American College of Radiology (ACR) en 2013, intitulée BI-RADS®Atlas. Elle inclut des recommandations pour l'interprétation des images mammographiques, échographiques et IRM.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Par comparaison avec les versions précédentes, il ya notamment une volonté d'uniformisation des termes radiologiques mammographiques, échographiques et IRM.

Certains termes ont été supprimés, d'autres ont été rajoutés, de façon à être plus précis dans la description des images. En particulier, la classification des types de densité a été modifiée en mammographie et en échographie, en supprimant notamment les pourcentages de densité associés aux différents scores. L'analyse des microcalcifications a également été modifiée avec la suppression de la catégorie « calcifications à probabilité intermédiaire de malignité », en n'introduisant seulement que deux catégories de calcifications dans la nouvelle version (calcifications typiquement bénignes, calcifications suspectes).

Mammography Lexicon			Ultrasound Lexicon		
Breast composition	A. entirely fatty B. scattered areas of fibroglandular density C. heterogeneously dense, which may obscure masses D. extremely dense, which lowers sensitivity		Breast composition a. homogeneous - fat b. homogeneous - fibroglandular c. heterogeneous		
	Mass	shape	oval - round - irregular	Mass	shape
margin		circumscribed - obscured - microlobulated - indistinct - spiculated	margin		Circumscribed or Not-circumscribed: indistinct, angular, microlobulated, spiculated
density		fat - low - equal - high	orientation		parallel - not parallel
Asymmetry	asymmetry - global - focal - developing	echo pattern	anechoic - hyperechoic - complex cystic/solid - hypoechoic - isoechoic - heterogeneous		
Architectural distortion	distorted parenchyma with no visible mass	posterior features	no features - enhancement - shadowing - combined pattern		
Calcifications	morphology	typically benign	Calcifications	in mass - outside mass - intraductal	
		1. amorphous 2. coarse heterogeneous 3. fine pleiomorphic 4. fine linear or fine linear branching		Associated features	architectural distortion - duct changes - skin thickening - skin retraction - edema - vascularity (absent, internal, rim) - elasticity
distribution	diffuse - regional - grouped - linear - segmental	Special cases (cases with a unique diagnosis)	simple cyst - clustered microcysts - complicated cyst - mass in or on skin - foreign body (including implants) - intramammary lymph node - AVM - Mondor disease - postsurgical fluid collection - fat necrosis		
Associated features	skin retraction - nipple retraction - skin thickening - trabecular thickening - axillary adenopathy - architectural distortion - calcifications				

Figure 68. Caractéristiques étudiées dans la nouvelle version BI-RADS 2013 en mammographie et en échographie mammaire [217].

Dans notre série, la mammographie a mis en évidence une opacité stellaire mal limitée hautement suspecte de malignité chez 63,2% des patientes, une opacité suspectée de malignité chez 15,8% des patientes, une désorganisation architecturale chez 10,5% des

patientes, une opacité bien limitée chez 5,26% et des microcalcifications chez 47,3% des patientes. Les tumeurs étaient classées ACR5 dans 68,4% des cas.

2. Echographie mammaire :

La technique est maintenant considérée comme un complément essentiel de l'examen clinique et de la mammographie dans les centres de sénologie et elle est devenue indispensable dans l'examen des seins denses où la mammographie est en grande difficulté [218].

Aujourd'hui, l'échographie n'est plus utilisée seulement pour différencier un kyste d'une masse solide, mais sert à affiner le diagnostic différentiel entre les masses bénignes et malignes [218].

Elle peut mettre en évidence certains foyers de microcalcifications, mais Il faut cependant toujours garder à l'esprit que l'échographie ne peut rivaliser avec la mammographie dans l'analyse des microcalcifications qui est cruciale dans la détection et le diagnostic du cancer canalaire in situ et pour laquelle la mammographie est irremplaçable [218].

Dans le bilan d'extension du cancer, l'échographie couplée à la cytoponction échoguidée permet, en quelques minutes et pour un coût limité, de déceler et confirmer une lésion satellite dans le sein mais surtout des métastases ganglionnaires infracliniques, que ce soit dans le creux axillaire, les régions sous- ou sus-claviculaires, ou les chaînes mammaires internes, et dont l'impact sur le staging clinique peut être considérable [218].

L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau. Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers. Parfois un aspect kystique correspondant à une tumeur nécrosée [213].

Cependant, l'échographie dépend beaucoup de l'opérateur, ses limites sont : les microcalcifications, qui sont le plus souvent indétectables du fait de leur taille et des seins

graisseux, les faux négatifs de certains cancers et les faux positifs de mastopathies bénignes avec fibrose [213] [219].

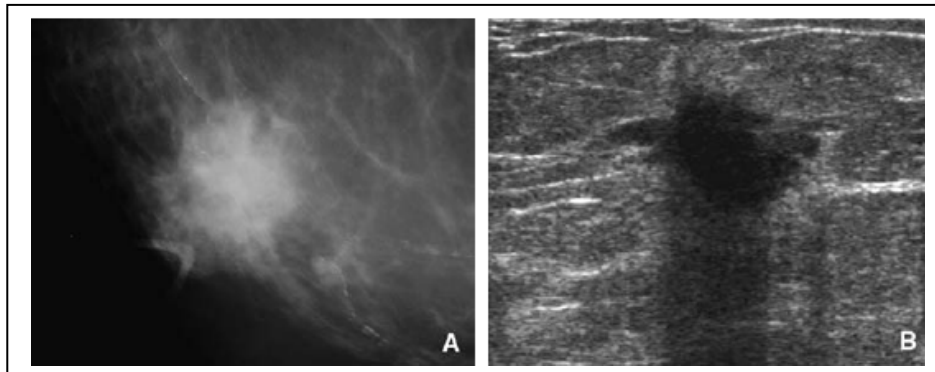


Figure 69. Cancer canalaire infiltrant typique. A. La mammographie montre une tumeur spiculée. B. L'échographie montre une masse irrégulière avec des spicules, rompant l'architecture du sein. Noter l'ombre acoustique marquée [218].

Echographie doppler :

La valeur du doppler en pathologie mammaire est diversement appréciée dans les séries avec une sensibilité de 68% à 98% et une spécificité de 43 à 97% pour le diagnostic de malignité [220]. Cependant, cette technique est opérateur dépendant. Le doppler couleur serait plus sensible que le doppler pulsé utilisé (64 à 91% versus 63%) [220]. Le doppler a pour intérêt majeur d'objectiver directement le rapport entre la vascularisation et la tumeur.

Au total, la place du doppler couleur en pathologie mammaire est bien difficile à situer. Pour DOCK [220], l'échographie doppler couleur pourrait déterminer les indications de l'IRM dans les cas où la mammographie est incertaine, ainsi le doppler couleur jouerait un rôle de « tri » pour l'IRM.

Actuellement, il ne nous paraît pas apporter d'éléments fondamentaux pour le diagnostic de tumeur bénigne ou maligne et le diagnostic de récurrences, l'existence d'un signal ne constituant qu'un argument supplémentaire pour inciter à la cytoponction ou la biopsie guidée des lésions solides en échographie.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Dans notre série, le complément échographique a été réalisé chez toutes les malades et il a objectivé des images suspectes de malignité (image hypoéchogène hétérogène, avec atténuation postérieure) dans 84,2% des cas.

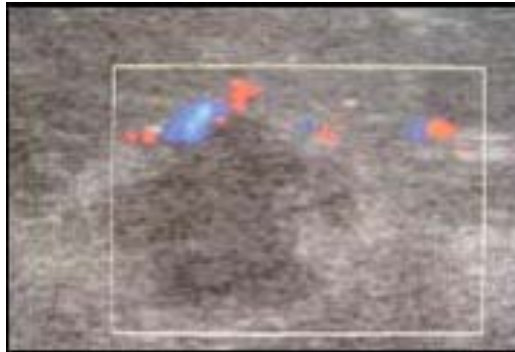


Figure 70. Image mammaire irrégulière avec vascularisation périphérique en doppler couleur [220].

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM a une excellente sensibilité dans le diagnostic de cancer du sein, supérieure à 90 % pour les cancers invasifs. En revanche, la spécificité est moyenne avec des chiffres variant entre 40 et 80. Du fait de cette spécificité moyenne, pour garder une valeur prédictive positive acceptable, l'utilisation de l'IRM en dépistage ne peut être envisagée que dans la population de patientes ayant une prévalence de cancer élevée, et pour laquelle la mammographie est en difficulté [221].

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'une IRM mammaire à visée diagnostique.

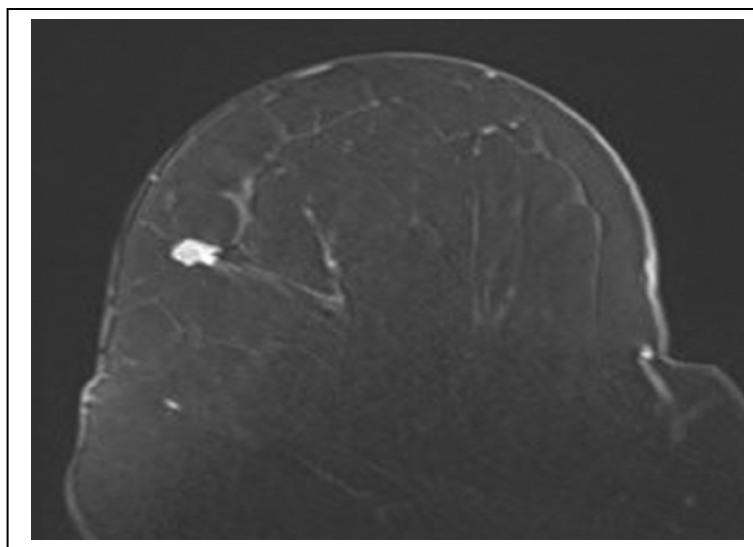


Figure 71. Aspect IRM d'un cancer du sein, T1 en saturation desgraisses après injection. Masse irrégulière à bord irrégulier : lésionACR 4. Carcinome canalaire infiltrant [223].

Elle reste un examen de deuxième intention en aval de la mammographie et de l'échographie, ses indications, selon European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA) sont [222] :

<p>❖ Dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Les patientes présentant des mutations BRCA 1, BRCA 2 ou TP 53.✓ les patientes à risque d'au moins 50 % de mutations BRCA 1, BRCA 2 ou TP 53.✓ Les patientes présentant une apparentée du premier degré avec des patientes à mutation prouvée.✓ Les patientes non testées ou avec des tests non conclusifs pour une mutation BRCA avec un risque relatif supérieur ou égal à 20—30 %.✓ Les patientes qui ont eu une radiothérapie pour lymphome du manteau avant 30 ans, l'IRM devant commencer huit ans après leur traitement.
<p>❖ Diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none">✚ Cancer lobulaire invasif.✚ Patiente à haut risque de cancer du sein (supérieur ou égal à 20—30 %).✚ Patiente de moins de 60 ans avec une discordance d'au moins 1 cm en taille entre la mammographie et l'échographie, avec impact attendu sur la décision thérapeutique.✚ Patiente programmée pour un traitement complémentaire par irradiation partielle sur les données de l'examen clinique et de l'imagerie conventionnelle.✚ Patiente jeune de moins de 40 ans.✚ Dissociation radio-clinique (ex : diagnostic clinique de cancer avec mammographie normale).

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

❖ Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Une IRM pré-chimiothérapie néoadjuvante doit être réalisée chez les patientes avec un cancer du sein opérable traité par chimiothérapie néoadjuvante en vérifiant qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique. ✚ Une IRM d'évaluation est recommandée à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante.
❖ Suivi après prothèses à but esthétique ou chirurgie de reconstruction :
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Patientes avec des signes cliniques compatibles avec une rupture de prothèse, l'IRM est recommandée pour confirmer ou exclure une rupture après l'image conventionnelle. ✚ Patientes avec des implants et des symptômes de maladie du sein (exemple : masse), l'IRM est recommandée après une imagerie conventionnelle non concluante. ✚ Patientes symptomatiques qui ont bénéficié de chirurgie d'augmentation de volume du sein par injection directe de gel. ✚ Patientes symptomatiques, quand l'imagerie conventionnelle est négative ou douteuse.
❖ Recherche d'un cancer occulte dans le bilan de métastases :
<ul style="list-style-type: none"> ✚ L'IRM est indiquée devant une maladie métastatique d'origine mammaire possible ou probable (typiquement ganglions axillaires) et un examen clinique et une imagerie conventionnelle négative
❖ Récidive d'un cancer du sein traité :
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Devant des signes ne permettant pas de conclure sur l'imagerie conventionnelle entre récurrence et cicatrice et si la biopsie ne peut pas être réalisée pour des raisons techniques ou ne peut pas être réalisée de façon fiable. ✚ Lorsqu'une récurrence de cancer du sein a été confirmée, la place de l'IRM doit être envisagée comme vu dans le bilan d'extension préopératoire (sauf que dans la plupart des cas, le problème de l'extension homolatérale ne se pose pas puisqu'une mastectomie sera souvent indiquée).
❖ Cancer inflammatoire :
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Après traitement d'une mastite présumée, si les doutes persistent quant à la présence d'un cancer sous-jacent.
❖ Écoulement mammaire :
<ul style="list-style-type: none"> ✚ l'IRM pourrait être une alternative à la galactographie si celle-ci échoue pour des raisons techniques ou si la patiente refuse la procédure.

4. Tomographie par émission de positons (TEP-TDM) :

La tomographie par émission de positons n'a certainement pas de place pour la stadification initiale des tumeurs du sein de petite taille et sans atteinte ganglionnaire. La TEP a une sensibilité nettement inférieure à la technique du ganglion sentinelle pour rechercher un envahissement des ganglions lymphatiques axillaires. De plus, la prévalence des métastases à distance est faible pour les petites tumeurs primitives et la TEP risquerait d'être faussement positive [224].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

La situation est bien différente en cas de cancer du sein plus volumineux et donc associé à un risque plus élevé d'envahissement ganglionnaire et de métastases à distance.

Depuis plusieurs années, la TEP est couramment utilisée pour le bilan initial des tumeurs localement avancées et/ou inflammatoires et l'analyse des aires ganglionnaires, du thorax, de l'abdomen et de l'os en un seul temps. La TEP/TDM semble également utile pour le bilan d'extension en cas de cancer de stade clinique IIB (T2N1 et T3N0) et de cancer classé T3N1 [225].

Des résultats encourageants montrent une utilité de la TEP pour l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. Ces dernières années, les études se sont centrées sur une évaluation tenant compte du phénotype tumoral. Ainsi, pour les patientes présentant un cancer du sein HER2+, l'étude multicentrique française AVATAXHER récemment publiée a montré que la TEP pouvait être utilisée efficacement pour modifier précocement le traitement néo-adjuvant [226].

Dans notre étude, Cet examen n'a pas été réalisé chez nos patientes.

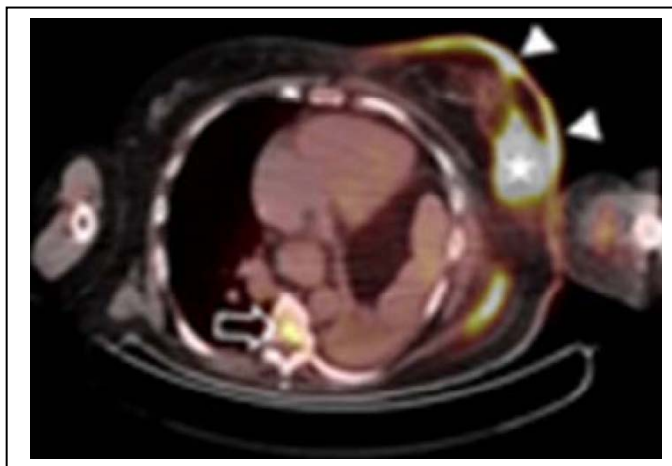


Figure 72. Aspect d'un cancer du sein gauche en PET-TDM chez une patiente de 34 ans [225].

5. Galactographie :

Elle permet l'étude de l'arbre galactophorique après l'opacification du canal galactophore par un produit iode. Elle est indiquée devant tout écoulement uni-orificiel spontané ou provoqué a la recherche d'un refoulement, d'une lacune irrégulière ou d'une amputation d'un galactophore pouvant révéler un cancer [226].

La galactographie est plus sensible que la mammographie ou la cytologie pour la détection des lésions intracanales et elle a une meilleure valeur diagnostique que l'imagerie standard (mammographie /échographie) avec une sensibilité variant très largement de 50 à 100 % et une spécificité de 5,6 % à 100 % [227].

Cet examen présente cependant de nombreux inconvénients [228]:

- Examen invasif long à réaliser avec des complications potentielles.
- Impossibilité de détecter des lésions multiples ou des lésions de canaux différents.
- Il ne permet pas de distinguer les lésions bénignes des lésions malignes.

C'est pour ces raisons que se sont développées récemment plusieurs nouvelles techniques d'exploration des écoulements mamelonnaires (IRM mammaire, galacto-IRM, galactoscopie, galactographie échoguidée. . .) visant à améliorer la détection et la caractérisation des lésions galactophoriques [228].

Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié de cet examen.

III. Diagnostic biologique :

Au stade diagnostique, les marqueurs tumoraux sériques ne sont des outils ni de dépistage ni de diagnostic du cancer du sein [229].

Le CA 15-3 est le marqueur sérique spécifique le plus utilisé dans le cancer du sein. L'analyse de la littérature montre que le CA 15-3 n'est élevé au stade du diagnostic de cancer du sein que dans moins de 30 % des cas (9 % des stades I et 19 % des stades II). Il est rarement élevé lorsque la tumeur est à un stade infraclinique. Par conséquent, le CA 15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme élément de dépistage des cancers du sein [229].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Une méta-analyse, regroupant 23 études dont les valeurs seuils varient de 24 à 40 kU/l et publiées entre 1988 et 1998, accorde au CA 15-3 une sensibilité tous stades confondus de 13 à 65 % pour une spécificité comprise entre 87 et 100 %. En dépit d'une excellente spécificité, la faible sensibilité de ce marqueur l'empêche d'être utilisé comme moyen diagnostique des cancers du sein [230].

L'intérêt de mesurer le taux de CA 15-3 avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement et/ou pour réaliser un suivi ultérieur [229].

Le seuil de positivité le plus utilisé, en dosage immunoradiométrique est de 25 à 30 μ /ml. Un taux initialement élevé de CA 15-3 est plus fréquemment rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie [229].

L'ACE est un autre marqueur sérique positif dans 15% des tumeurs localisées. Il est corrélé au stade de la maladie. Une valeur normale reflète une tumeur non sécrétante au volume tumoral faible. Tandis qu'une valeur élevée indique une importante masse tumorale avec un pronostic péjoratif. Ce marqueur est soumis à plusieurs variations physiologiques et pathologiques, à l'origine de plusieurs faux positifs. Ainsi, l'ACE n'est pas spécifique du cancer du sein [229] [231].

Dans notre série, un dosage du marqueur CA 15-3 a été fait chez toutes nos patientes au moment du diagnostic et il était élevé dans 79% des cas.

IV. Diagnostic cytologique :

La cytologie mammaire, et plus particulièrement la cytoponction, est une méthode parfaitement reconnue faisant partie intégrante du bilan sénologique, tant dans le cadre des lésions palpables que dans celui des lésions non palpables [232].

L'examen cytologique est réalisé par ponction à l'aiguille fine de la masse. Sa fiabilité représente une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 % et une valeur prédictive positive de cancer de 99% [232].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

La cytoponction a également pour atout son caractère faiblement invasif, son faible coût, sa rapidité de réponse raccourcissant les délais de prise en charge des patientes. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10 % de faux négatifs) [232].

Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique [233]. Dans le cas des écoulements mamelonnaires ou des maladies de Paget du mamelon, le diagnostic de malignité peut également être réalisé sur l'examen cytologique du liquide de l'écoulement ou du produit de grattage du mamelon [234].

Limites et pièges de la cytologie mammaire [232]:

- Différencier un CIS d'un carcinome infiltrant.
- Différencier une hyperplasie plus ou moins atypique d'un carcinome canalaire de faible grade.
- Différencier une lésion papillaire bénigne d'un carcinome papillaire.

Dans notre série, La cytoponction de nodule n'a pas été faite chez aucune patiente, par contre une étude cytologique de l'écoulement mamelonnaire a été pratiquée chez deux patientes ayant présenté un écoulement mamelonnaire comme motif de consultation et à l'examen clinique lors de la pression du mamelon, étant en faveur d'une cellularité maligne.

V. Diagnostic histopathologique :

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Afin d'améliorer la sensibilité de la méthode, la multiplication des prélèvements est nécessaire ainsi que l'utilisation d'aiguilles de calibre suffisant [235].

A. Différentes techniques de prélèvements peuvent être utilisées :

1. Biopsie percutanée :

Les techniques de biopsies percutanées occupent actuellement une place primordiale dans la démarche diagnostique en sénologie. Elles constituent souvent une excellente alternative à la biopsie chirurgicale.

2. Microbiopsie percutanée :

Les prélèvements sont réalisés avec des pistolets jetables ou réutilisables et des aiguilles de 12 à 18 G. Le calibre le plus utilisé est le 14 G. Pour une analyse complète, 2 à 6 prélèvements sont nécessaires. Les prélèvements sont effectués sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique [237].

La sensibilité de ce type de prélèvement est de 92 à 100% et la spécificité de 95 à 100%. En revanche l'échantillon peut s'avérer insuffisant pour le diagnostic de foyers de microcalcifications. On estime le taux de faux négatif entre 2 à 5% [236].

Les principales limites de cette technique sont [237] [238] :

- Une masse profonde, une masse centrale dans un sein dense, un tissu fibreux dense résistant à l'aiguille, une masse de petite taille ou encore un saignement intra- ou périlésionnel.
- Risque de sous -estimation de l'invasion.
- L'échantillon peut fournir une caractérisation incomplète des données histologiques et conduire à une sous estimation de la maladie (ex: les microcalcifications)

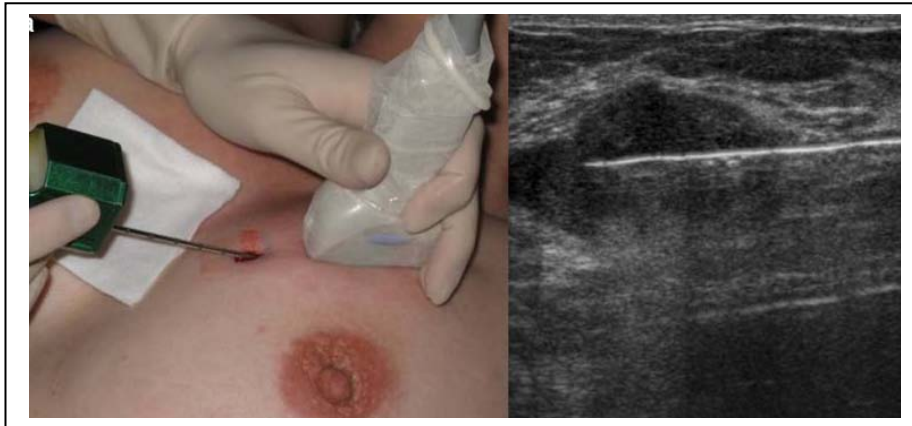


Figure 73. Contrôle échographique du ciblage après microbiopsie : dans le grand axe de la sonde [237]

3. Macrobiopsie percutanée :

Les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes. Un nombre de 12 prélèvements en moyenne serait souhaitable selon les données de la littérature [237].

Les principales indications sont des foyers de calcifications, une opacité à la mammographie, une distorsion architecturale ou une asymétrie de densité sans traduction échographique [237].

La macrobiopsie s'utilise sous guidage échographique, stéréotaxique et même sous IRM lorsqu'une lésion découverte par IRM n'a pas de traduction sur le bilan standard et nécessite une biopsie [237]

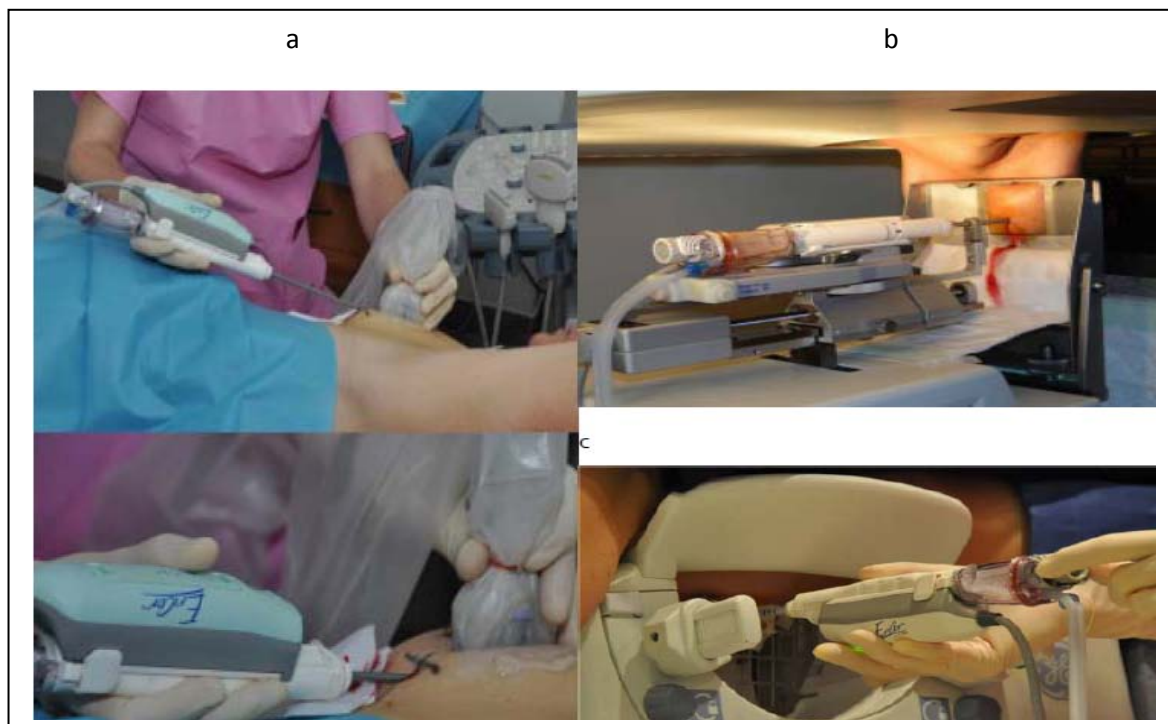


Figure 74. Procédure de macrobiopsie : a- sous échographie; b- sous stéréotaxie; c- sous IRM [237].

4. Biopsie chirurgicale :

Il peut s'agir d'une biopsie stéréotaxique ambulatoire sous anesthésie locale ou d'une biopsie diagnostique sous anesthésie générale permettant l'exérèse en monobloc de la lésion [239].

Le repérage se fait à l'aide d'un harpon métallique mis en place par le radiologue après repérage échographique ou mammographique. Parfois uniquement à la palpation lorsque cela est possible, c'est-à-dire en cas de lésion suffisamment superficielle [239].

Elle reste exceptionnelle en cas de lésion inaccessible au radiologue ou en l'absence de lésion individualisée : ses indications doivent être discutées en RCP (si macro- ou microbiopsies non réalisables) [239].

5. Examen extemporané :

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

Le rôle de cet examen est de conditionner l'attitude thérapeutique immédiate, au cours de la même anesthésie en guidant le geste opératoire et en fournissant un diagnostic histologique rapide de la tumeur afin de réaliser un curage axillaire en cas de nature carcinomateuse infiltrante et élargir éventuellement le geste mammaire [240].

Les recommandations de l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) de 1998 contre-indiquent l'examen extemporané pour les anomalies infracliniques : « 1) sans traduction macroscopique, en particulier les foyers de microcalcifications ,2) les tumeurs bien individualisées mesurant moins de 10 mm,3) les tumeurs végétantes intracanalaires, quelle que soit leur taille » [241].

Cependant, Bianchi [241], dans sa série publiée, et Feirero [241], dans son étude portant sur 3 années d'activité à la MAYO CLINIC, sont favorables à la pratique d'un examen extemporané pour les lésions infracliniques et pensent qu'ils n'existent pas une corrélation entre le diamètre des lésions et le taux d'erreur qui est identique sur les lésions impalpables et palpables.

Pour Dorel-Le Théo [241], l'examen extemporané reste tout à fait acceptable pour les opacités impalpables supérieures ou inférieures à 1 cm alors que son efficacité pour les microcalcifications reste faible.

Dans notre série, la microbiopsie percutanée du sein a été effectuée chez 79% des patientes, la macrobiopsie percutanée chez 5,2% des patientes, par contre la biopsie chirurgicale a été réalisée chez 15,8 % des patientes associée dans tous les cas à l'examen extemporané.

Une seule patiente a eu une biopsie exérèse de l'ADP axillaire en premier lieu (5,26%) avant sa macrobiopsie percutanée du sein.

B. Caractéristiques anatomopathologiques :

1. Type histologique :

Le type histologique joue un rôle très important dans le pronostic de la maladie. La valeur pronostique du type histologique peut être classée en quatre groupes : excellent, bon, mauvais et très mauvais pronostique.

La classification des cancers du sein repose sur une étude du type histologique de ces cancers. L'OMS a proposé en 2012 [242] une classification des tumeurs malignes du sein qui a été adoptée par la plupart des équipes dans le monde. Les carcinomes canaux infiltrants, actuellement appelés carcinomes infiltrants de type non spécifique.

Le tableau ci-dessous expose la classification des tumeurs du sein proposée par l'OMS en 2012.

Classification histologique OMS 2012[242]

Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaire TNS)

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellule géantes ostéoclastiques
- Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
- Carcinome avec aspects mélanocytaires

Carcinome lobulaire infiltrant

Carcinome tubuleux

Carcinome cribriorme infiltrant

Carcinome médullaire Carcinome produisant de la mucine

- Carcinome mucineux
- cystadéocarcinome et Carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
- Carcinome à cellules en bague à chiton

Tumeurs neuroendocrines du sein

- Carcinome neuroendocrine de type solide
- Carcinome atypique
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Carcinome papillaire infiltrant

Carcinome micropapillaire infiltrant

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique

- Carcinome métaplasique de type épithélial pur épidermoïde

Adéocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes

Carcinome adénosquameux

Carcinome mucoépidermoïde

- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive

1.2 Carcinomes infiltrants [243]:

Ils sont un groupe de tumeurs épithéliales malignes caractérisées par l'invasion des tissus adjacents et une tendance marquée aux métastases à distance.

La grande majorité de ces tumeurs sont des adénocarcinomes et proviendraient de l'épithélium parenchymateux mammaire, particulièrement des cellules de l'unité terminale ducto-lobulaire.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Les carcinomes du sein présentent une large gamme de phénotypes morphologiques et des types histopathologiques spécifiques présentent des caractéristiques pronostiques ou cliniques.

a) Carcinome infiltrant de type non spécifique (CCI) :

Le CCI naît à la jonction canal - lobule dans la glande mammaire et ne présente aucune caractéristique de types histologiques définis. Il s'agit donc d'une définition et d'un diagnostic par exclusion, et d'un groupe hétérogène de tumeurs. Il représente 70 à 80% des cancers infiltrants selon les séries publiées. Il peut être bilatéral dans 6 à 8% des cas, est associé à des embolies vasculaires dans 20 à 27% des cas, et une atteinte ganglionnaire axillaire dans 20 à 50% des cas. Il s'agit le plus souvent d'une masse spiculée (le plus souvent palpable ou découverte lors d'un dépistage mammographique). Le CCI peut être de grade Scarff Bloom et Richardson (SBR) I (29%), II (41%) ou III (30%).

✚ Macroscopie :

Ces tumeurs n'ont pas de caractéristiques macroscopiques spécifiques. Il y a une variation de taille marquée de moins de 10 mm à plus de 100 mm. Ils peuvent avoir un contour irrégulier, stellaire ou de configuration nodulaire.

Classiquement, les carcinomes canaux sont fermes ou même durs à la palpation, et peuvent avoir une curieuse sensation de "grain de sable" lorsqu'ils sont coupés avec un couteau. La surface coupée est généralement blanc gris avec des stries jaunes

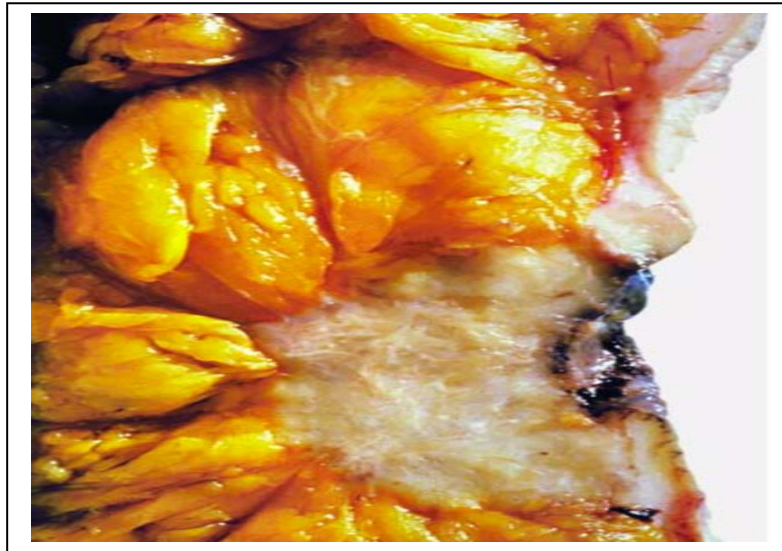


Figure 75. Aspect macroscopique : Carcinome infiltrant “de type non spécifique[243]

✚ Histopathologie :

D'un point de vue architectural, les cellules tumorales peuvent être disposées en cordons, en amas et en faisceaux, tandis que certaines tumeurs sont caractérisées par un schéma d'infiltration à prédominance solide ou syncytial avec peu de stroma associé.

Le cytoplasme est souvent abondant et éosinophile. Les noyaux peuvent être réguliers, uniformes ou très pléomorphes avec des nucléoles proéminents, souvent multiples, l'activité mitotique peut être pratiquement absente ou étendue.

Dans jusqu'à 80 % des cas, des foyers de carcinome canalaire in situ (CCIS) associé seront présents. Le CCIS associé est souvent de haut grade (type comédo), mais tous les autres modèles peuvent être vus

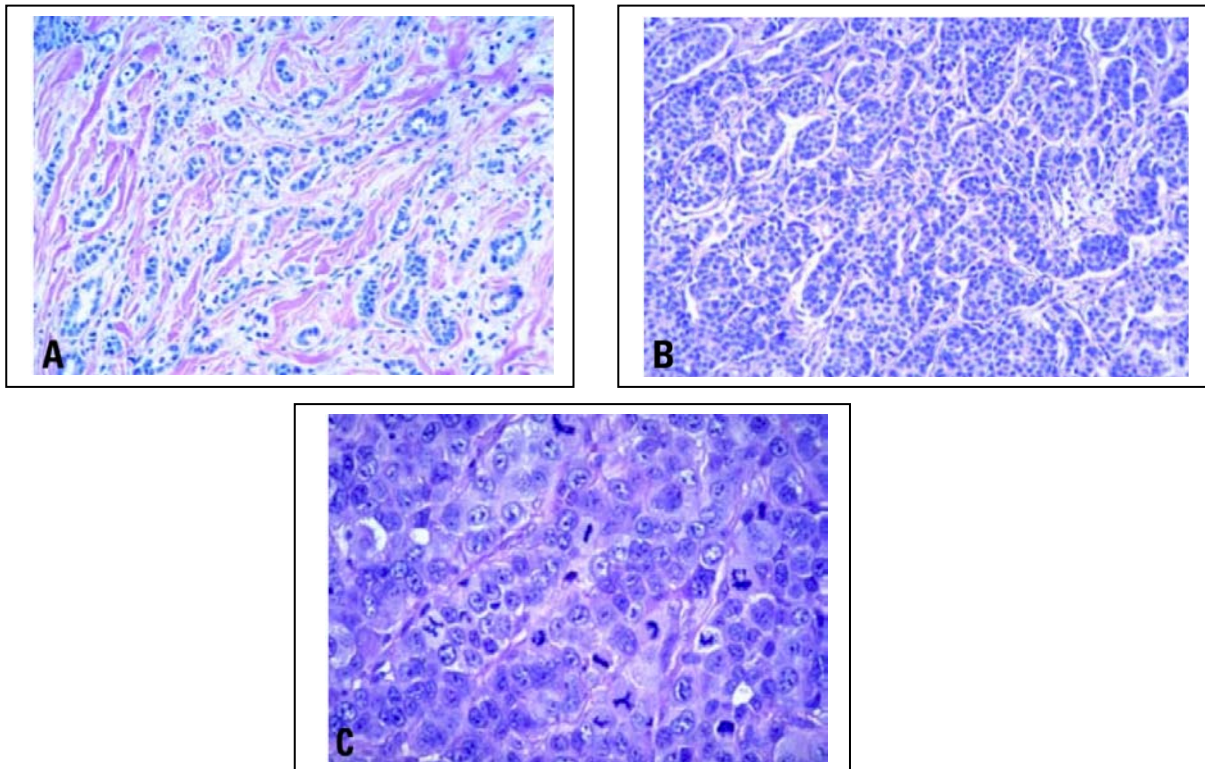


Figure 76. A) Carcinome canalaire infiltrant, grade I. B) Carcinome canalaire infiltrant, grade II. C) Carcinome canalaire infiltrant, grade III sans signe de différenciation glandulaire. Notez la présence de nombreuses cellules en mitose, avec quelques figures mitotiques anormales présentes [243].

b) Carcinome lobulaire infiltrant (CLI):

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente de 5 à 15 % des tumeurs mammaires infiltrants. Le CLI naît à la jonction terminale canal - lobule comme le CCI. Il se présente souvent sous la forme d'une masse irrégulière, mal définie, de taille supérieure au CCI, car le diagnostic en imagerie est plus difficile, avec parfois seulement une asymétrie de densité à la mammographie entraînant un diagnostic plus tardif. L'IRM mammaire a donc un intérêt tout particulier dans ce type histologique. On observe plus fréquemment des cancers controlatéraux métachrones ou synchrones (RR = 1,5 à 1,8) et des tumeurs multicentriques (RR = 2 par rapport au CCI).

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Des embolies vasculaires sont retrouvés dans 5 à 17% des cas et une atteinte des ganglions dans 40% des cas.

Les CLI sont très fréquemment récepteurs hormonaux (RH) positifs, mais moins fréquemment HER2+, de grade SBR I ou II surtout (88%).

Différents variants sont décrits : solide, alvéolaire, pléomorphique et tubulo-lobulaire. Il existe souvent des lésions in situ associées : CLIS dans 60 à 90% des cas mais aussi néoplasie lobulaire ou CCIS.

Macroscopie :

Le carcinome lobulaire infiltrant se présente souvent sous la forme de tumeurs irrégulières et mal délimitées qui peuvent être difficiles à définir macroscopiquement en raison de la croissance diffuse de l'infiltrat cellulaire.

Le diamètre moyen est légèrement supérieur à celui du carcinome canalaire infiltrant dans certaines séries.

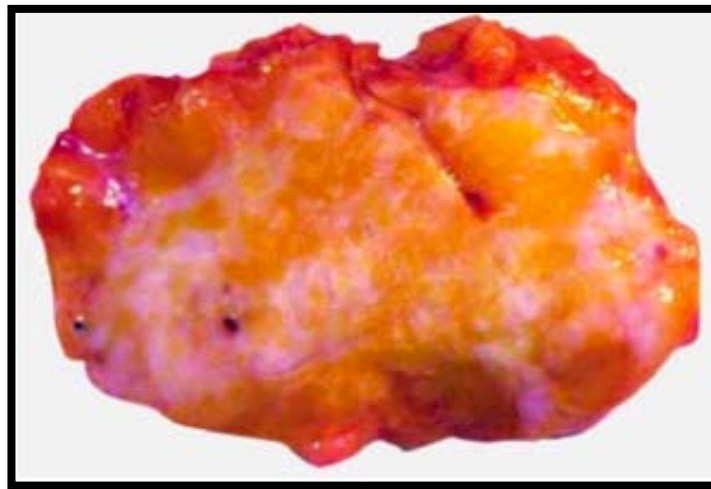


Figure 77. Aspect macroscopique : carcinome lobulaire infiltrant [243].

✚ Histopathologie :

Le schéma classique du carcinome lobulaire invasif est caractérisé par une prolifération de petites cellules, qui manquent de cohésion et apparaissent individuellement dispersées à travers un tissu conjonctif fibreux ou disposées en cordons linéaires qui envahissent le stroma.

Ces cordons infiltrants présentent souvent une configuration concentrique autour des conduits normaux.

Les cellules néoplasiques ont des noyaux ovoïdes ronds ou dentelés et un bord mince du cytoplasme avec une lumière intracytoplasmique occasionnelle abritant souvent une inclusion mucoïde centrale. Les mitoses sont généralement peu fréquentes.

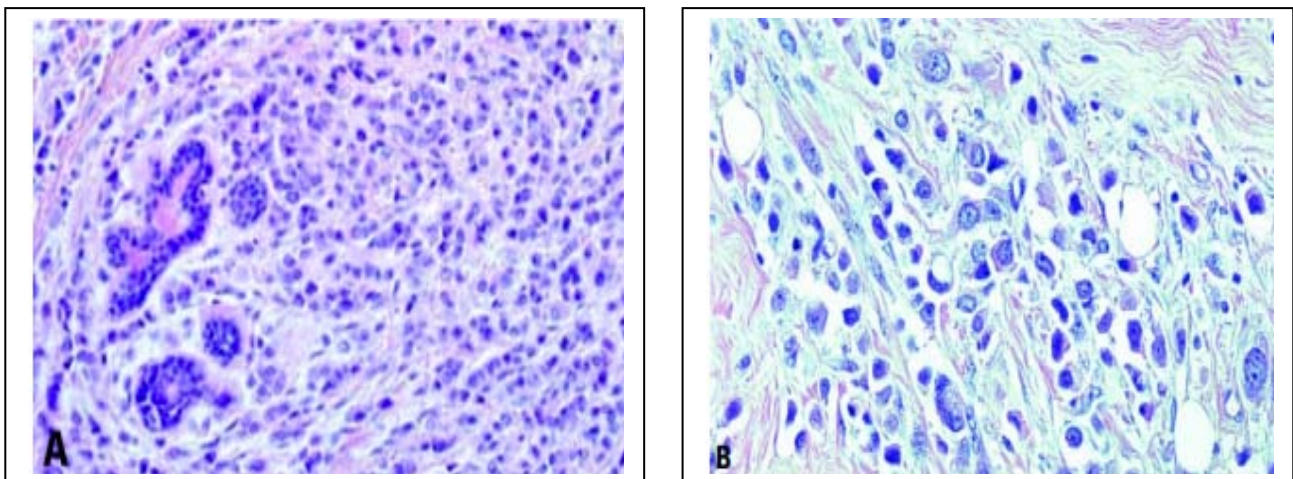


FIG. A) Carcinome lobulaire invasif (forme commune), B) Carcinome pléomorphe lobulaire invasif[243].

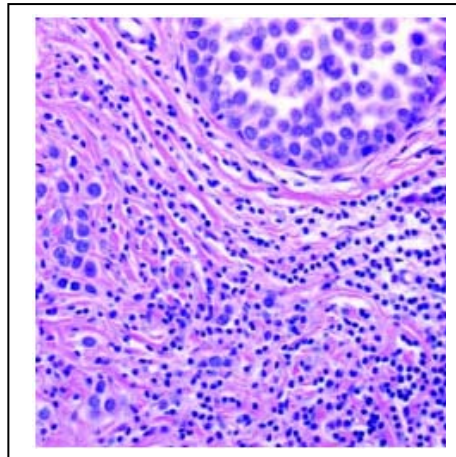


Figure 78. carcinome lobulaire in situ et infiltrant. Les plus grosses cellules à gauche et en bas du champ sont des cellules tumorales invasives [243].

c) **Carcinomes mixtes canauxaux et lobulaires :**

Pour qu'une tumeur soit qualifiée de canalaire, elle doit avoir un profil non spécialisé dans plus de 50 % de sa masse, selon l'examen approfondi de sections représentatives.

Si le modèle canalaire comprend entre 10 et 49% de la tumeur, le reste étant d'un type spécial reconnu, il appartiendra alors à l'un des groupes mixtes: carcinome canalaire mixte et type spécial ou carcinome canalaire et lobulaire mixte.

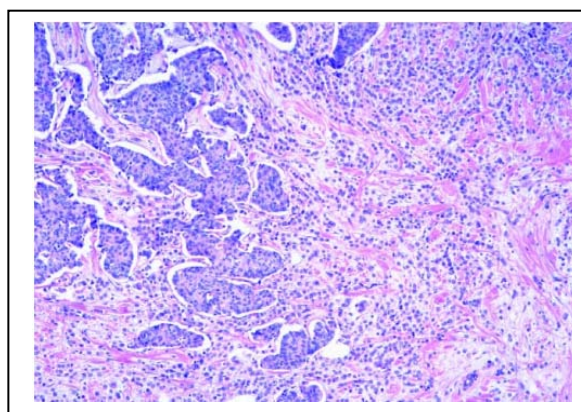


Figure 79. carcinome mixte canalaire et lobulaire infiltrant. Deux modèles morphologiques distincts sont observés dans cette tumeur, canalaire à gauche et lobulaire à droite [243].

d) Carcinome tubuleux :

Type particulier de carcinome du sein de pronostic particulièrement favorable, il représente moins de 2 % des cancers du sein invasifs dans la plupart des séries, composé de structures tubulaires distinctes et bien différenciées, à lumière ouverte tapissées d'une couche unique de cellules épithéliales.

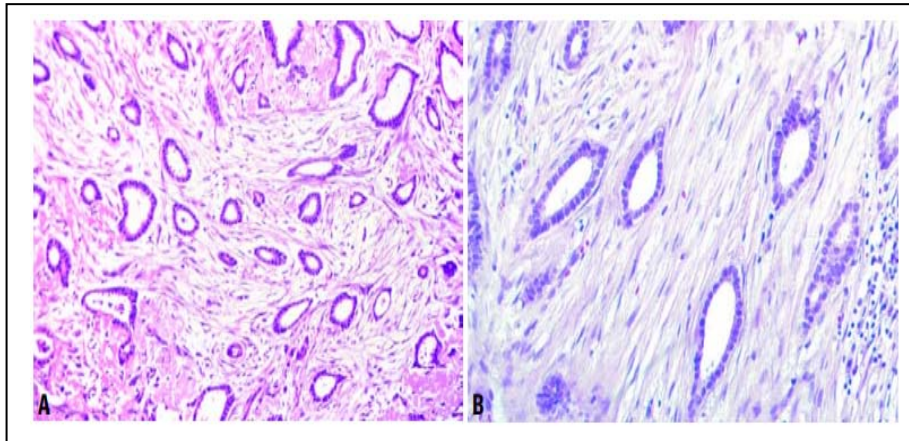


Figure 80. Carcinome tubulaire. A) Distribution désordonnée de tubules arrondis et angulés avec des lumières ouvertes, bordés par une seule couche de cellules épithéliales séparées par un stroma fibroblastique réactif abondant. B) Les cellules néoplasiques qui tapissent les tubules en forme de larme manquent d'atypies significatives [243].

e) Carcinome mucineux ou colloïde:

Le carcinome mucineux pur représente environ 2 % de tous les carcinomes du sein.

L'âge des patients atteints d'un carcinome mucineux dans certaines études est légèrement plus élevé que celui des patients atteints d'autres carcinomes infiltrants, soit souvent plus de 60 ans.

Il se caractérise par la prolifération d'amas de cellules généralement petites et uniformes, flottant dans de grandes quantités de mucus extracellulaire, souvent visibles à l'œil nu.

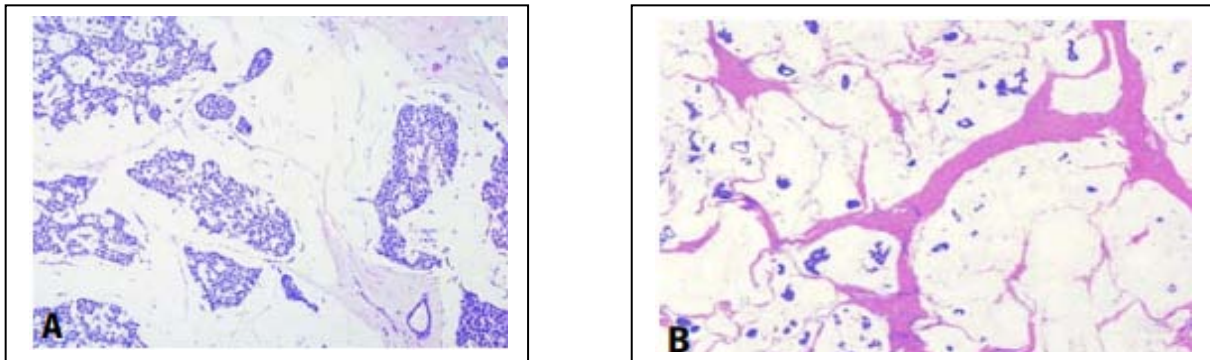


Figure 81. Carcinome muqueux. A) Variante hypercellulaire avec de grands amas de cellules malignes densément compactées. B) Variante hypocellulaire. Les lacs de mucus sont séparés par des septums fibreux. Quelques cellules cancéreuses isolées ou amas de cellules cancéreuses flottent dans les lacs de mucus [243].

f) **Carcinome médullaire :**

Le carcinome médullaire représente entre 1 et 7 % de tous les carcinomes. L'âge moyen des femmes atteintes d'un carcinome médullaire varie de 45 à 52 ans.

C'est un carcinome bien circonscrit composé de cellules mal différenciées, disposées en grandes feuilles, sans structures glandulaires, avec peu de stroma et un infiltrat lymphoplasmique proéminent

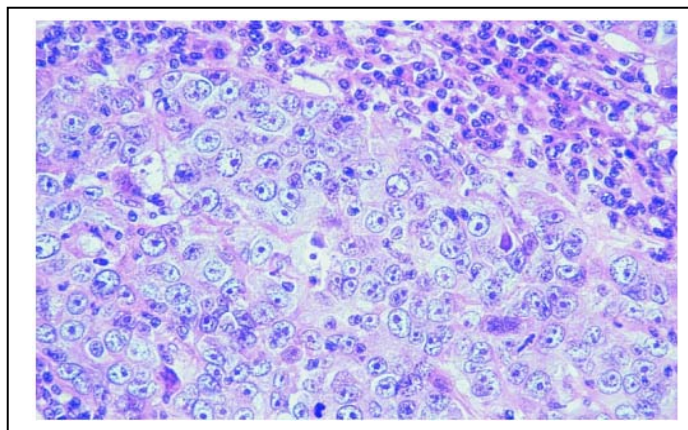


Figure 82. Carcinome médullaire. La tumeur est composée d'une feuille syncytiale de grandes cellules pléomorphes. Il n'y a pas de différenciation glandulaire. Le stroma adjacent contient de nombreux plasmocytes et lymphocytes matures [243].

g) Carcinome micropapillaire :

Il est caractérisé par une inversion de la polarité des cellules, une rétraction des massifs et un stroma fibrovasculaire lâche.

Ce sont fréquemment des tumeurs de grade SBR III (30 – 87% des cas) avec une atteinte ganglionnaire (72 – 95%) et / ou des embolies vasculaires (60 – 90%).

Elles expriment le RE dans 61 à 100% des cas, le RP dans 46 à 83% des cas et possiblement HER2 (10 – 35%). L'étude du profil d'expression génomique révèle que ces tumeurs sont classées parmi les tumeurs luminales A ou luminales B.

Les VEGF-C et VEGFR3 sont fortement exprimés [64]. Ces tumeurs constituent une entité moléculaire distincte.

1.3 Carcinomes in situ :

a) Carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Les CCIS représentent 15 à 25% de l'ensemble des cancers du sein. Le diagnostic est évoqué devant des microcalcifications localisées dans une partie plus ou moins étendue d'un sein. L'âge moyen de découverte est de 54 ans. Environ 30% des CCIS non traités deviendraient des carcinomes invasifs [244].

Au stade in situ, le cancer est strictement intracanalair, sans envahissement du chorion [244].

Les études cliniques et biologiques suggèrent que le comédocarcinome est la forme la plus agressive. L'aspect cytologique montre un polymorphisme nucléaire, de nombreuses mitoses et un taux significatif de nécrose. Au plan biologique, les taux de récepteurs hormonaux (inférieur à 50% versus 90%), la surexpression de c-erbB-2 (80% versus 10%) et de p53 (40% versus 10%) confirme le potentiel de malignité. Le CCIS de type comédien représente un stade plus avancé dans la progression vers le cancer invasif [21].

La figure ci-dessous représente des microcalcifications à la mammographie révélant un comédocarcinome.

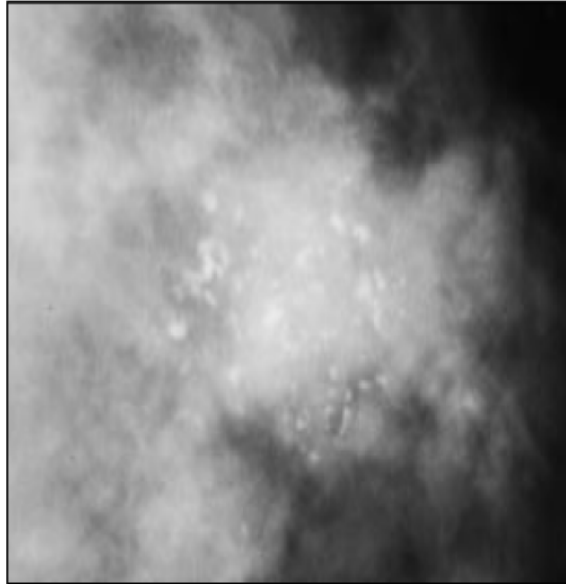


Figure 83. Microcalcifications granulaires révélant un comédocarcinome à la Mammographie [245].

La figure ci-dessous illustre l'aspect microscopique du comédocarcinome représenté sous forme de microcalcification à la mammographie.

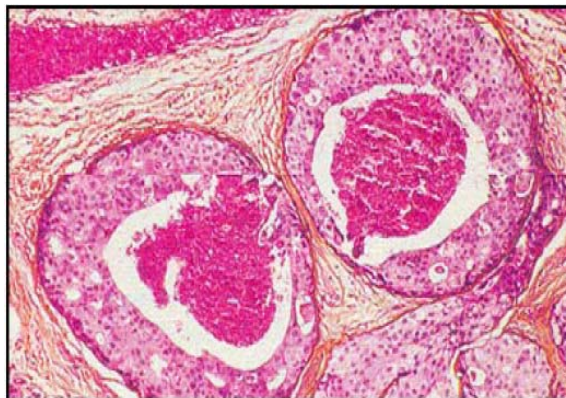


FIG. Aspect microscopique d'un comédocarcinome [244].

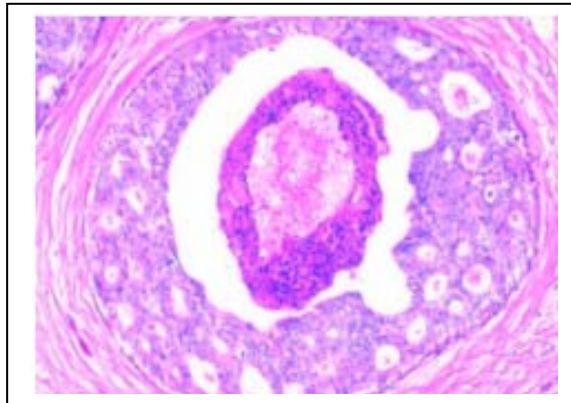


Figure 84. CCIS, grade intermédiaire (grade CCIS 2). Ce CCIS de grade intermédiaire typique et le plus courant est caractérisé par un modèle de croissance cribriforme et une nécrose intraluminaire [243].



Figure 85. Carcinome canalaire in situ cribriforme ; bas grade de malignité (hématoxyline, éosine,

safran x 64) [243].

b) Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Cette entité a été décrite en 1941 par FOOT et STEWART. Le CLIS n'est pas décelable par l'examen clinique ou la mammographie. Il est toujours de découverte fortuite sur une biopsie mammaire effectuée pour contrôle d'opacités ou de microcalcifications détectées par

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

mammographie. Environ 1% des biopsies du sein révèlent un CLIS chez des femmes entre 40 et 54 ans [21].

La preuve a été faite de la fréquence de la multicentricité (70%) et de la bilatéralité (30%), de cette lésion. Un cancer infiltrant (lobulaire ou canalaire) peut se développer dans l'un ou l'autre sein après diagnostic de néoplasie lobulaire dans 10 à 20 % des cas, dans un délai qui peut être très long et arrivé jusqu'à 20 ans. Aucun facteur prédictif de transformation en carcinome infiltrant n'a encore fait réellement sa preuve [244].

Le CLIS est considéré davantage comme un marqueur histologique de risque qu'un véritable précurseur de cancer lobulaire invasif. Le cancer lobulaire in situ est un marqueur de risque du cancer du sein. Le RR est estimé entre 5,4 et 12,0 (10 fois) par rapport à une population comparable de femmes saines [21].

1.4 Maladie de Paget :

La maladie de Paget correspond à l'extension intra épidermique mamelonnaire d'un carcinome galactophorique sous-jacent invasif ou non. La prolifération est constituée de cellules isolées, claires au sein de l'épiderme. L'incidence est estimée à 1 à 4,3 % des cancers du sein [246].

La figure ci-dessous représente l'aspect microscopique de la maladie de Paget avec infiltration du derme par des cellules carcinomateuse.

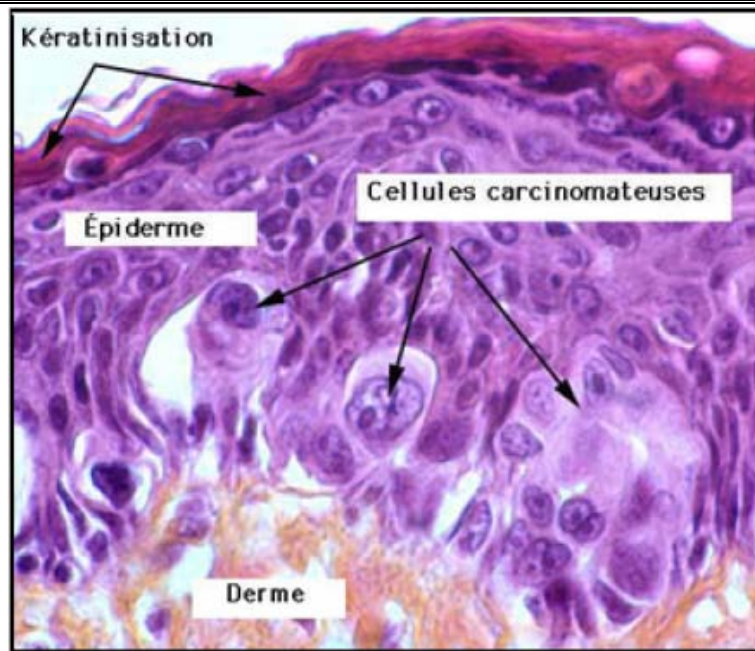


Figure 86. Aspect microscopique de la maladie de Paget [244].

1.5 Lésions mammaires malignes primitives non épithéliales [246]:

Les tumeurs malignes non épithéliales du sein sont rares. Elles représentent environ 1% de l'ensemble des cancers mammaires. Il faut distinguer 4 entités particulières:

- Sarcomes phyllodes.
- Sarcomes mésoenchymateux.
- Angiosarcomes.
- Lymphomes malins non hodgkiniens primitifs.

Dans notre étude, le carcinome canalaire de non spécifique selon la classification de l'OMS 2012 est la forme la plus fréquente des cancers du sein avec une fréquence de 84,2%, suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec un pourcentage de 15,8% et ce à tout âge confondu ce qui rejoint les données de la littérature [243].

Le carcinome canalaire infiltrant associé au carcinome canalaire in situ représentait 5,26% de l'ensemble des types histologiques.

Tableau. Comparaison du type histologique entre les séries.

	Notre série	Fès-Maroc [247]	L'Algérie [56]	Mali [58]	La littérature [243]
CCI	84,2%	87,8%	79%	81,25%	70-80%
CLI	15,8%	4,7%	12%	2,5%	5-15%
CCI+CCIS	5,26%	----	----	----	70%

2. Taille tumorale histologique :

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

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

On oppose dans ce cas les tumeurs de moins de 1 cm dont le pronostic est excellent et les tumeurs de plus de 1 cm. Cependant, quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale [248].

En effet, la survie à 10 ans est de 75% pour les tumeurs de taille moins de 2cm et passe à 41% lorsque la taille tumorale est plus de 6cm [249].

Concernant les tumeurs classées T4, Wieland et al [250] ont trouvé, pendant la période de 1980 et 1995, chez 77 patientes ayant des tumeurs T4 que 36% des tumeurs étaient moins de 3 cm et que 70% mesuraient moins de 5 cm.

Dans notre étude, la taille tumorale histologique moyenne avant tout traitement, était de 2 cm avec des extrêmes allant de 1,8 cm à 5 cm qui n'a été évaluée que chez 8 patientes.

3. nvahissement ganglionnaire histologique :

Plus de la moitié des cancers du sein atteignent les ganglions lors du diagnostic [251]. De nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. De

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

manière globale, la survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions [204].

Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis et plus particulièrement le nombre de ganglions atteints et le rapport de nombre de ganglions atteints sur celui de ganglions prélevés [204] [251]. Plus grand est le nombre, moins longue est la survie. Cet élément histopathologique que constitue l'envahissement ganglionnaire est repris dans la classification pTNM.

Dans notre série, le nombre de ganglions prélevés était déterminé la totalité des patientes ayant bénéficiées d'un curage ganglionnaire axillaire (12 cas), soit 63,1% des cas :

- L'envahissement ganglionnaire a été analysé histologiquement et a été retrouvé chez la totalité des patientes.
- Le nombre moyen de ganglion prélevé était de 10 et variait de 1 à 19 ganglions.
- Le nombre moyen de ganglion envahis était de 4,5 et variait de 2 à 9 ganglions.
- Une effraction capsulaire a été observée sur 6 pièces de curage axillaire ganglionnaire, soit 50%.

En comparant nos résultats aux résultats de la série de Olivetto et al [21], il paraît que l'envahissement ganglionnaire est massif chez 41,6 % de nos patientes contre uniquement 10,4 % dans la série d'Olivetto et al tandis que le taux de curage ganglionnaire négatif était de 64,5% contre 0% dans notre étude.

Cela serait un reflet de l'importance du diagnostic précoce, de plus en plus fréquent dans les pays développés, grâce aux compagnes de dépistage

Tableau LIIX : Comparaison entre les résultats de notre série et ceux de la série d'olivetto et al [21].

Nombre de N+	Pourcentage de N+	
	Notre série	Série d'Olivetto [21]
0	0%	64,5%
2-3	58,4%	10,8%
4-9	41,6%	7,6%

4. Grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) :

Le système de grading utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis. C'est un grade histopronostique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative qui se base sur la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4, 5) de bon pronostic, le grade II (6, 7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable [252].

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade; plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostique indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale [253].

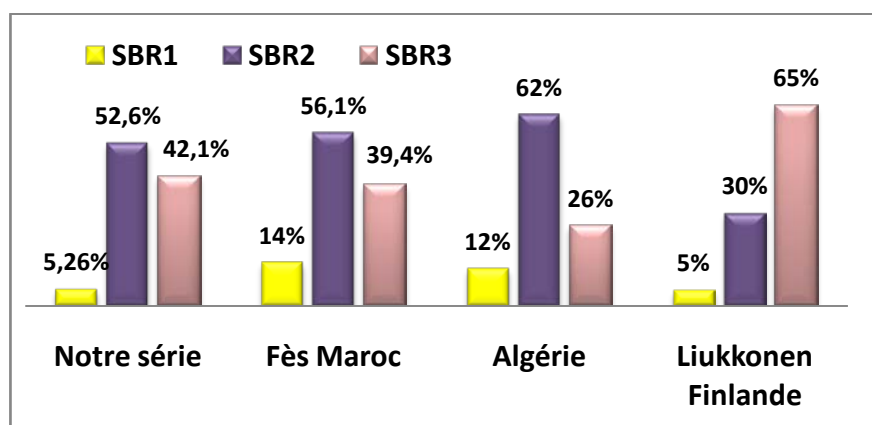


Figure 87. Comparaison des grades SBR entre les séries : Fès Maroc [247], Algérie [56], Finlande [196].

Dans notre étude, nous constatons la prédominance du grade II et III de pronostic intermédiaire et défavorable, contrairement à l'étude menée à la Finlande qui a trouvé la prédominance du grade III qui est de mauvais pronostic.

5. Emboles vasculaires péri-tumoraux (EV):

Les emboles vasculaires sont définis par la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux (sanguins et / ou lymphatiques) situés en périphérie du carcinome invasif.

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [254]. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale [255].

Dans notre série, les emboles vasculaires péri-tumoraux étaient présents chez 6 patientes, soit 31,6% de la population totale, et étaient absents chez le reste de nos patientes.

6. Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs d'oestrogène et de progestérone (RE et RP) peuvent être recherchés sur des fragments congelés de tumeur transmise à l'état frais par des méthodes biochimiques (Dosage par radio ligand ou par enzymo-immunométrie) et sur des coupes histologiques de tumeurs fixées (immunohistochimie) [256].

Ils sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux oestrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux oestrogènes [257].

Soixante dix pourcent 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 de synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire [257].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Les récepteurs hormonaux aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal [257].

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des récepteurs hormonaux [257]

Tableau. LIX : Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs hormonaux [257].

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

Dans notre série, La recherche des récepteurs hormonaux a été effectuée chez toutes les patientes, cependant ils n'étaient positifs que dans 31,6% des cas.

7. Statut de l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2):

Le gène Her2neu (ou C-erb2) est une oncoprotéine, codée par le gène neu situé sur le chromosome 17 dans la bande q21, impliquée dans le processus tumoral. Ce gène est activé dans le cancer du sein. Cette activation entraîne une surexpression de la protéine Her2neu codée par ce gène. L'amplification de ce dernier entraîne sa duplication en un grand nombre de copies dans le noyau des cellules tumorales. 20 à 30% des tumeurs mammaires surexpriment l'Her2neu (Annexe 5).

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

Sa surexpression a une valeur pronostique. En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire associé à une amplification de ce gène, le pronostic est péjoratif[258] [259].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Enfin la surexpression de Her2 est associée à des fréquences plus élevées de métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales [260]

Le Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) en France, a proposé des algorithmes pour le diagnostic des tumeurs HER2-positives [261].

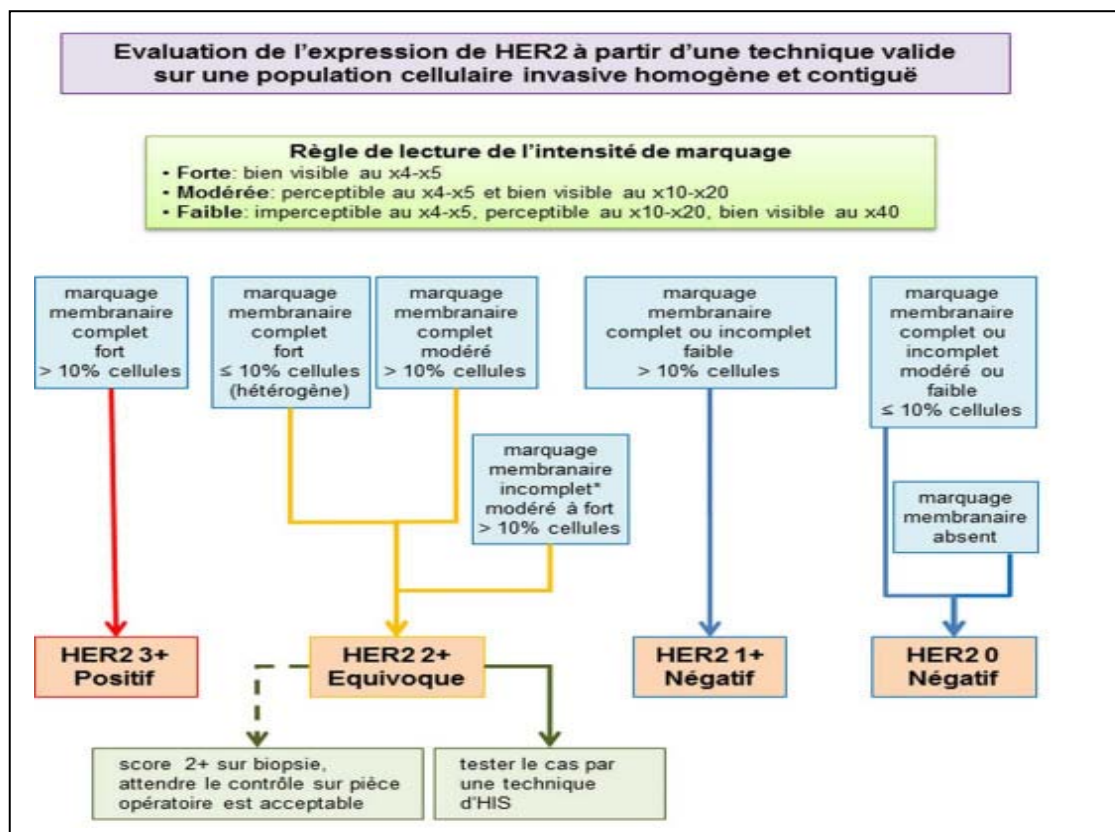


Figure 88. Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon le GEFPICS 2014 [261].

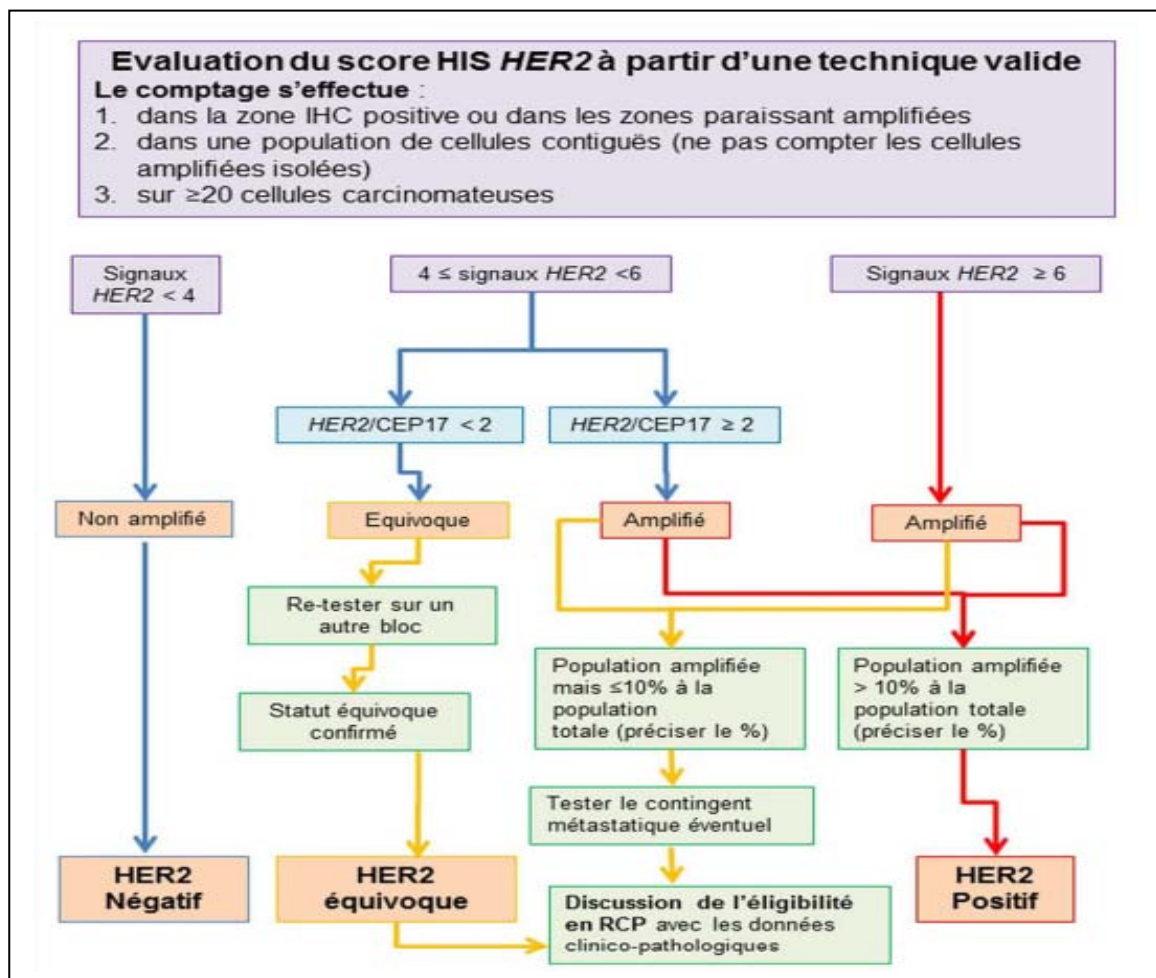


Figure 89. Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en FISH selon le GEPICIS 2014 [261].

Dans notre série, l'étude de l'oncogène HER2/neu a été réalisée chez toutes les patientes et qui a montré une surexpression de l'HER2/neu seulement chez 21% de nos patientes, soit 4 cas :

- ✓ Score 3+ chez 3 cas (75%) (IHC 3+).
- ✓ Score 2+ chez un seul cas (25%) (IHC 2+ FISH+).

8. Marqueurs de prolifération :

8.1 Phase S :

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

Les tumeurs ADN-diploïde ont un taux de prolifération plus bas et donc une évolution plus favorable [262].

8.2 Ki67 :

Le Ki67 est un gène codant pour une protéine nucléaire dont l'expression est variable en fonction des différentes phases du cycle cellulaire, est nulle en G0, faible lors des phases S, G1 et G2 et plus élevée en avec un pic en M [263] .

Le niveau d'expression cellulaire du Ki67 est détectable par des méthodes d'immunohistochimie (IHC) et d'immunofluorescence (IF), l'IHC étant la plus utilisée en routine [263].

Le Ki67 est un marqueur de prolifération dont le rôle pronostique a été confirmé à travers la plus importante méta-analyse faite sur 12 155 patientes, en montrant une association significative entre l'expression du ki67, la survie sans progression et la survie globale [263].

Le Ki67 a également un rôle prédictif de l'efficacité des traitements par chimiothérapie ou hormonothérapie vu qu'une valeur supérieure à 14% est prédictive d'une meilleure sensibilité tumorale et d'une efficacité supérieure du traitement [263].

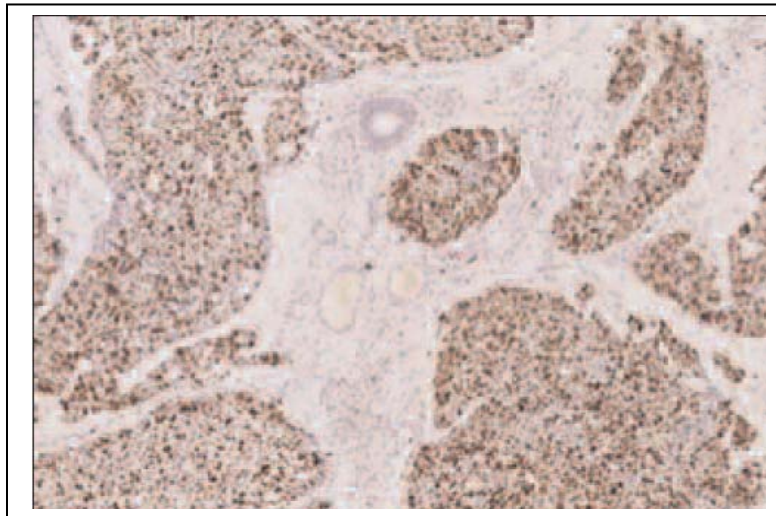


Figure 90. Immunomarquage ki67 [263].

Dans notre série, la recherche du marqueur de prolifération Ki76 n'a pas été faite chez nos patientes.

8.3 Gène p53 :

Ce gène se situe au niveau de la région 17p13. Une mutation germinale du gène p53 caractérise le syndrome de Li-Fraumeni [264]. A part ses propriétés de régulation du cycle cellulaire, la protéine p53 est un élément clé de la cancérogénèse dans de nombreux cancers.

Cette protéine a la propriété de déclencher l'arrêt du cycle cellulaire ou bien l'apoptose en réponse à une lésion sur l'ADN. De ce fait, les cellules cancéreuses ayant une mutation du gène p53 paraissent avoir une croissance plus rapide. Ainsi, la mutation du gène p53 et l'accumulation de la protéine p 53, sont associées à un pronostic moins bon.

Certaines études ont montré une plus grande incidence d'accumulation de la protéine p53 et des mutations du gène p53 chez les femmes jeunes porteuses d'un cancer du sein par rapport aux femmes plus âgées [265].

8.4 Protéases :

Des taux élevés de protéases, cathepsines D ou uPA (Urokinase activatrice du plasminogène (uPA) et d'un inhibiteur de uPA: Upa-1(inhibiteur 1 de l'activateur du Plasminogène), sont retrouvés chez des patientes ayant un risque accru de rechute.

L'activateur du plasminogène de type urokinase (Upa) et son inhibiteur PAI-1 jouent un rôle dans la régulation et l'activation de la protéolyse tumorale.

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

Ces facteurs ont une valeur pronostique indépendante de la taille tumorale et du grade. Cependant leur dosage ne constitue pas un standard et reste peu demandé [266].

C. Classification moléculaire :

Les études fondatrices de cette classification moléculaire ont été initiées par les travaux de Pérou et Sorlie [267] [268], utilisant un panel de 534 gènes. Ceux-ci ont défini 5 groupes en fonction de leur profil d'expression moléculaire. Ces cinq sous-types sont:

- Le sous-type Luminal A : montre une forte expression des récepteurs à l'oestrogène, et à la progestérone, alors que l'hercept test est négatif. Il montre également une positivité des cytokératines luminales 8, 18 et 19 ainsi que le gène GATA3, et une faible expression des gènes liés à la prolifération. Il présente la meilleure évolution clinique et il est caractérisé par un meilleur pronostic. Les tumeurs luminal A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie anti-hormonale [269].
- Le sous type Luminal B : possède le même profil immunohistochimique que le type précédant. Cependant les récepteurs à l'oestrogène sont moins exprimés en plus de la surexpression de l'HER2 et une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération. La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par

rapport au sous type luminal A. Les tumeurs luminal B sont également des tumeurs hormonosensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. Ils représentent aussi une indication au traitement par le trastuzumab.

- Le sous type HER-2 : caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon ErbB2 (en particulier GRB7) et une négativité des récepteurs à l'oestrogène. Il présente également une expression élevée des gènes liés à la prolifération et une positivité de p53. Ce sous type est associé à un mauvais pronostic et une résistance à l'hormonothérapie notamment le tamoxifène.
- Le sous type Basal : correspond à des tumeurs ne présentant ni les récepteurs hormonaux ni Her2 ("triple négatif"), de plus, elles doivent exprimer d'autres marqueurs dits basaux que sont les cytokératines de haut poids moléculaire 5, 6, 14, 17, EGFR ou C-kit [101]. Ces tumeurs sont généralement mutées pour p53. C'est un sous type où le pronostic est le plus défavorable. Sur le plan clinique, il affecte le plus souvent la femme jeune et présente un pic de rechute avant la deuxième année [270].
- Le sous type Normal : il est artéfactuel, provenant de la contamination des échantillons tumoraux par les tissus mammaires normaux. Il n'est donc pas utilisé en clinique.

Tableau. XLI : Caractérisation moléculaire des cancers du sein [271].

Outils moléculaires	Rôle dans la caractérisation des CS	Interprétation du résultat en IHC	Classes moléculaires des CS selon les marqueurs en IHC
RO	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	RO- si < 10 % de cellules marquées RO+ si ≥ 10 % de cellules marquées	Luminal A RO+, RP+ (≥ 20 %)
RP	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	RP- si < 10 % de cellules marquées RP+ si ≥ 10 % de cellules marquées	HER2- Ki67 < 14-20 % Évolution lente, grande sensibilité à l'hormonothérapie
HER2	Marqueur pronostique et prédictif : surexpression inversement corrélée à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse aux thérapies ciblées	Score évalué selon le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage (en cas de score 2+ : complément d'analyse par hybridation in situ) HER2- si score 0, 1+ ou 2+ sans amplification en HIS HER2+ si score 2+ avec amplification en HIS ou 3+	Luminal B RO+, RP+ (< 20 %) et/ou Ki67 > 14-20 % HER2 variable Luminal B HER2+ ^a RO+, HER2+, Ki67 variable Luminal B HER2- RO+, HER2- Réponse variable à l'hormonothérapie HER2+
Ki67	Marqueur pronostique : taux inversement corrélé à un pronostic favorable Marqueur prédictif flou : en néoadjuvant, taux corrélé à une réponse clinique ou histologique complète ; valeur floue en situation adjuvante. Intérêt dans la distinction entre les CS luminal A et luminal B	Seuil fixé à 14 % en 2011 puis à 20 % en 2013 (Saint-Gallen) Valeur à confronter à la médiane observée dans le laboratoire	HER2- et RP- Évolution naturelle agressive, bonne réponse aux thérapies ciblant HER2 Triple négatif RO-, RP- et HER2- Ki67 quel qu'il soit Évolution agressive, pas de thérapie spécifique ^b

HER2 : human epidermal growth factor 2 ; HIS : hybridation in situ ; RO : récepteur aux estrogènes ; RP : récepteur à la progestérone.
^a Traitement systématique par chimiothérapie, et hormonothérapie.
^b Cas des triples négatifs de bon pronostic : carcinome adénoïdeux de bas grade ; carcinome adénoïde kystique ; carcinome sécrétant juvénile ; carcinome médullaire.

✚ La signature génomique [271]:

Le cancer du sein comprend des tumeurs aux caractéristiques biologiques différentes. Les algorithmes décisionnels actuels sont basés sur la classification anatomoclinique. Cependant, des tumeurs avec des présentations cliniques et histologiques semblables peuvent avoir des évolutions et des réponses au traitement radicalement différentes.

Le développement des techniques de biologie moléculaire apporte de nouveaux outils décrivant la biologie tumorale afin de prédire de manière individuelle le pronostic et la réponse au traitement. Leur utilisation dans la pratique clinique quotidienne pourrait aider les

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

praticiens dans leurs indications thérapeutiques. La majorité de ces tests repose sur la quantification de l'ARNm dans le tissu tumoral (analyses transcriptomiques), les tests génomiques sont :

- Oncotype DX1 (Genomic Health, Redwood City, CA, Etats- Unis).
- MammaPrint1 (Agendia, Amsterdam, Pays-Bas).
- Prosigna1 (PAM50, Nano-String, Etats-Unis).
- EndoPredict1 (MyriadGenetics, Sividon, Cologne, Allemagne).
- MapQuant DX1 Genomic Grade Index (Ipsogen, France).
- Breast Cancer Index1 (BioTheranostics, SanDiego, CA, Etats-Unis).

Dans notre série, le sous type Basal (triple négatif) était le plus fréquent avec un taux de 47%, suivi du sous type luminal A à 26,3% ce qui ne rejoint pas les résultats de la littérature.

BILAN D'EXTENSION

Chez les patientes nouvellement diagnostiquées, on estime entre 4% et 6% le taux de patientes métastatiques d'emblée [272].

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

I. Imagerie :

De nombreuses études ont étudié l'intérêt de réaliser un bilan d'extension systématique lors du diagnostic de cancer du sein infiltrant en l'absence de tout symptôme clinique de localisation secondaire. Ces études recommandent de ne pas réaliser de bilan d'extension lors de la prise en charge initiale des cancers du sein s'il s'agit cliniquement d'un stade 1 ou 2 ou plus précisément pour les lésions de moins de 5 cm sans atteinte ganglionnaire [273].

Ces recommandations émanent du faible taux de métastases pour les cancers du sein diagnostiqués aux stades précoces. D'après la revue systématique de Brennan et Houssami, la prévalence est de 0,2 % pour les patientes atteintes de tumeur au stade 1, 1,2 % pour les tumeurs de stade 2 et de 8 % pour les tumeurs de stade 3 [274].

Les dernières recommandations nord-américaines proposées par le **National Comprehensive Cancer Network** en 2017 tiennent compte de ces données et ne recommandent pas une imagerie systématique dans le bilan d'extension métastatique d'un cancer du sein. Cette imagerie ne doit être réalisée que s'il existe des signes fonctionnels évocateurs de maladie métastatique, en cas de perturbations du bilan biologique hépatique et dans les tumeurs de stade III. Dans les tumeurs de stade IIa ou IIb, le dépistage par imagerie d'une maladie métastatique est optionnel [275].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Ceci pourrait permettre de sélectionner les patientes métastatiques de celles ayant une vraie tumeur localement avancée. La raison d'identifier ce groupe de patientes est très importante car elles sont justiciables d'un traitement multimodal agressif contrairement aux patientes métastatiques chez qui le traitement est souvent palliatif.

Cependant, en pratique clinique, celui-ci reste souvent réalisé avant l'initiation d'une chimiothérapie adjuvante quel que soit le stade. Ce bilan d'extension, quand il est réalisé, peut être composé soit d'une radiographie de thorax, d'une échographie abdominale et d'une scintigraphie osseuse soit d'un scanner thoraco-abdominal et d'une scintigraphie osseuse ou bien d'une tomographie par émission de positons (TEP-scan) [276].

Les recommandations émises en 2017 par le National Comprehensive Cancer Network sont les suivantes [275] :

- Radio thorax pour les stades 1.
- Radio thorax + scintigraphie osseuse pour les stades 2 N+ avec TDM thoracique + échographie ou TDM abdominale en option.
- TDM thoraco-abdomino-pelvien + scintigraphie osseuse pour les stades 3 et 4.
- PET scan en option.

Intérêt de la TDM-TAP [277]:

Dans la littérature, il existe une seule étude ancienne s'étant spécifiquement intéressée au rôle de la TDM dans le cancer du sein. C'est celle de Geraldine et Fishman. Elle concernait 11 cas, avec injection pour la plupart (9/11), qui montraient un épaissement cutané dans tous les cas, une infiltration diffuse dans 7/11, une masse dans 6/11 et surtout des ADP dans 9/11 et des localisations secondaires pulmonaires, osseuses dans 7/11, un seul cas étant limité au sein.

L'intérêt de la tomodensitométrie réside donc essentiellement dans le bilan d'extension et le suivi thérapeutique. Du fait de son caractère irradiant, elle est essentiellement utilisée en cas de contre-indication à l'IRM.

✚ Intérêt La TEP-TDM [278]:

A l'exception du cerveau, la TEP-TDM au FDG permet d'analyser l'ensemble des organes en une seule exploration, avec des performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvienne, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) (niveau de preuve B1).

La TEP-TDM au FDG est utile pour le bilan d'extension initial du cancer du sein, quel que soit la nature phénotypique de la tumeur primitive et quel que soit son grade (niveau de preuve B2). La TEP-TDM semble plus performante pour effectuer le bilan d'extension d'une tumeur d'histologie de type canalaire infiltrant que pour effectuer le bilan d'extension d'une tumeur d'histologie de type lobulaire infiltrant (niveau de preuve B2).

A l'heure actuelle, il semble utile de réaliser un bilan d'extension chez toute patiente à partir du stade clinique IIB (niveau de preuve B1). La TEP-TDM est potentiellement utile pour le bilan d'extension initial chez les femmes ayant un cancer du sein de stade clinique IIA (T1N1 ou T2N0), mais les données sont, à ce jour, insuffisantes pour la recommander systématiquement pour ce sous-groupe (niveau de preuve C). Dans le cadre des tumeurs mammaires cliniquement de stade I (T1N0), la TEP-TDM au FDG ne présente pas de valeur ajoutée suffisante pour le bilan d'extension pré-thérapeutique de la maladie (niveau de preuve A).

✚ Localisations des métastases :

Les cancers du sein métastatiques peuvent être aussi classés en fonction de la localisation des métastases.

La localisation métastatique initiale la plus fréquente est l'atteinte osseuse (près de 50 %) et celle des parties molles (ganglions, peau), suivie de l'atteinte pleuro-pulmonaire et hépatique. Seulement 10 à 15 % des patientes se présentent lors de la première rechute avec des métastases multiples [279].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En pratique, il existe une nette différence de pronostic en fonction de l'organe atteint, avec un meilleur pronostic pour les atteintes cutanées ou ganglionnaires que pour d'autres sites métastatiques [280].

Tableau LXI : Fréquence des localisations des métastases du cancer du sein [279].

Localisation	Fréquence %
Os	30-60
Poumon et plèvre	15-30
Foie	5-15
Peau et rechute locale	20-35
Cerveau et SNC	1
Divers (Estomacs, ovaires, choroides,...)	5
Sites multiples	10

II. Biologie :

Une concentration élevée de CA 15-3 est associée préférentiellement à des tumeurs de grande taille, à des envahissements ganglionnaires ou à des métastases à distance.

Un taux de CA15-3 > 50 UI/L est un bon indicateur du risque métastatique motivant une exploration ciblée du bilan d'extension initial [229].

La sensibilité moyenne du CA 15-3 est de 9,8 % pour les stades I, 21,5 % pour les stades II, 43,1 % pour les stades III et 76 % pour les stades IV. Une concentration élevée de CA 15-3 est associée préférentiellement à des tumeurs de grande taille (46,2 % des T3-T4 contre 20,2 % des T2 et 13 % des T1), à des envahissements ganglionnaires (29,3 % des N+ contre 11,5 % des N-) ou à des métastases à distance (88 % des M+ contre 16,9 % des M-)[229].

Les recommandations internationales ne sont pas unanimes pour reconnaître le CA 15-3 comme indicateur du risque métastatique [229]:

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ◆ L'Anaes, par exemple, recommande de ne pas doser le CA 15-3 au stade initial de la maladie en dehors d'un protocole de recherche.
- ◆ L'ASCO estime que les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'usage du CA15-3 dans le staging.
- ◆ Les SOR préconisent d'inclure les marqueurs dans le bilan initial et de les utiliser comme dosage de référence en présence de facteurs pronostiques péjoratifs. Dans leur nouvelle version, les SOR précisent même qu'au moment du bilan initial, « une élévation du marqueur peut orienter vers une thérapeutique générale plutôt que vers un simple traitement local ».

Dans notre série, le bilan d'extension était fait de radiographie thoracique (5,26%), échographie abdominale (5,6%), scintigraphie osseuse (100%), une TDM-TAP (89,4%) et dosage de CA15-3 (élevé dans 79% des cas) a été fait chez toutes les patientes.

D'autres examens complémentaires ont été faits chez nos patientes selon les signes d'appel, y compris la TDM/IRM cérébrale dans 10,5% des cas. Les métastases osseuses étaient les plus fréquentes avec un pourcentage de 86,6%.

Dans notre série, 79 % de nos patientes ont été classées stade IV d'emblée de la classification AJCC. Le reste était classé en stade IIIB.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

I. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré thérapeutique permet d'identifier les comorbidités de la patiente et la faisabilité des différents traitements.

En cas de proposition de traitement par une hormonothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée, le bilan doit être adapté au choix des molécules prescrites et conforme aux résumés des caractéristiques du produit.

La demande d'examens spécifiques peut être requise selon les antécédents et comorbidités déjà connues de la patiente.

Le Bilan biologique doit comprendre [281]:

- Formule de numération sanguine.
- Bilan hépatique.
- Bilan rénal
- Test de grossesse pour les patientes en activité génitale.
- Groupage sanguin, TP, sérologies anti HBS, HBC, HIV (cadre du bilan préopératoire).

L'Echographie cardiaque associée à l'ECG [281] :Elle permet de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire, en particulier, avant introduction de certaines molécules potentiellement cardiotoxiques (anthracyclines ou trastuzumab).

L'intérêt de mesurer le taux de CA 15-3 [229] [281] Avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement et/ou pour réaliser un suivi ultérieur. La détection d'une récurrence biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à la valeur basale de chaque patiente plutôt qu'à un seuil statistique unique.

Dans notre étude, aucune patiente n'a présenté une contre-indication à l'inauguration du traitement choisi après avoir fait le bilan pré-thérapeutique comprenant :

- Hémogramme, bilan rénal et bilan hépatique.
- Echocardiographie, ECG.
- Bilan préopératoire (NFS–groupage sanguin, TP–TCA) pour les patientes chez qui une intervention chirurgicale a été indiquée.
- CA15–3 pour la surveillance de l'efficacité du traitement.

II. Traitement :

Autrefois limité à la chirurgie selon Halsted et à la castration (Beatson la réalise pour la première fois en 1896) puis associés à la radiothérapie, le traitement du cancer du sein s'est enrichi de nombreuses possibilités thérapeutiques.

1. Buts :

Le cancer du sein doit être considéré comme une maladie hétérogène à la fois locale et générale, son traitement devra conduire à obtenir une guérison et une bonne qualité de vie.

Ainsi, il aura pour but:

- ✚ Un contrôle locorégional pour éviter les rechutes au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
- ✚ Un contrôle de la maladie générale pour éviter les rechutes métastatiques.
- ✚ Un contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
- ✚ Un contrôle des effets secondaires des traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité.

2. Moyens et indications :

2.1 Traitements locorégionaux :

La chirurgie reste le premier traitement du cancer du sein. L'évolution de celle-ci aura été marquée par une diminution des indications de mastectomie (qui reste cependant parfois nécessaire) et par une progression des traitements conservateurs, notamment par l'apport des

techniques de chirurgie plastique (oncoplastie) qui permet l'exérèse de tumeurs plus volumineuses [282].

Parallèlement à cette progression du traitement conservateur, on a assisté à l'émergence de la technique dite du « ganglion sentinelle », sans devoir faire de curage axillaire en l'absence d'envahissement ganglionnaire [282].

Une désescalade thérapeutique est peut être également en cours en radiothérapie. En cas de mastectomie, la chirurgie réparatrice a également progressé avec les techniques de reconstruction d'emblée qui ne sont cependant pas toujours possibles et qui nécessitent que les patientes soient parfaitement conscientes qu'elles ne retrouveront cependant pas leur sein d'avant, et avec les progrès des lambeaux musculo-cutanés ou cutanéograsseux (DIEP) [282].

2.1-1 Chirurgie mammaire :

a) Traitement conservateur (TC) :

Né en Europe pour traiter les femmes présentant un cancer du sein à un stade précoce, le traitement conservateur (TC) a été développé par les chirurgiens français et finlandais dans les années 1950 à 1970.

Les principaux temps de l'exérèse sont les suivants [283] : large décollement sous-cutané, incision de la glande jusqu'au pectoral, décollement postérieur, tumorectomie, clipage des berges du lit tumoral, remodelage et plastie glandulaire.

Le TC doit assurer une exérèse complète des lésions tumorales, traitement des ADP axillaires, obtenir un résultat cosmétique satisfaisant, et garantir, en association avec l'irradiation, un taux de récurrence locale le plus faible possible.

La chirurgie conservatrice est indiquée généralement devant [284]:

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

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Ces indications peuvent même être élargies aux tumeurs > 5cm après chimiothérapie néo-adjuvante [284].

Cependant, ce traitement conservateur reste limité par des contre-indications [285] :

- ✚ Les tumeurs T4 et les tumeurs T3 en absence de chimiothérapie néo-adjuvant.
- ✚ la multifocalité et la multicentricité.
- ✚ Récidive locale.
- ✚ La radiothérapie irréalisable.
- ✚ Les tumeurs inflammatoires.

Par ailleurs, Le risque de rechute locale est 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes jeunes, ce qui a remis en question, pour certains, l'indication du traitement conservateur dans cette population. En cas de traitement conservateur et après correction des autres facteurs, l'âge reste un facteur indépendant de rechute locale [286].

Une résection in sano de la zone cancéreuse, au prix d'un résultat cosmétique satisfaisant, peut faire appel à plusieurs types d'exérèses (zonectomie, quadrectomie et tumorectomie), qui reposent toutes sur les mêmes bases chirurgicales. Les incisions cutanées sont en général en regard de la tumeur, l'exérèse cutanée n'étant nécessaire que pour les tumeurs adhérentes à la peau ou très superficielles [287].

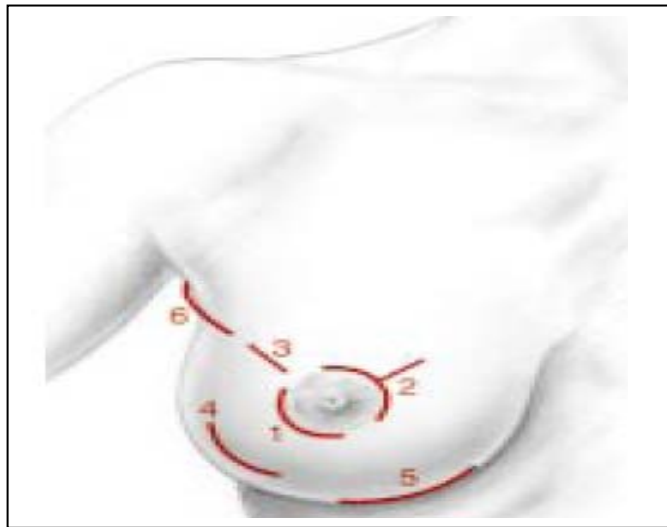


Figure 91. Différents types d'incision. 1. Incision périaréolaire, 2. incision périaréolaire avec branche radiée, 3. Incision directe radiée, 4. Incision arciforme, 5. Incision sous-mammaire, 6. Incision oblique dans le prolongement axillaire [288].

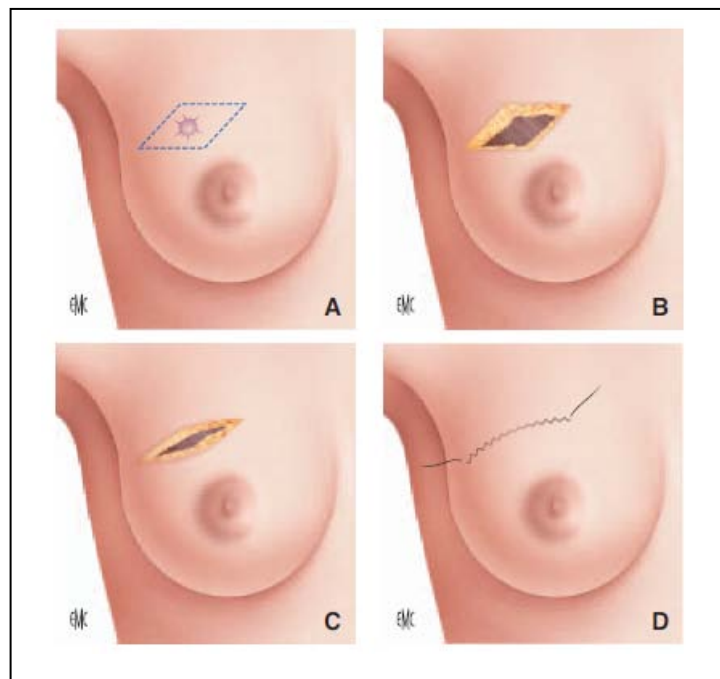


Figure 92. Incision en parallélogramme (A à D) en cas de l'exérèse cutanée pour les tumeurs adhérentes à la peau ou très superficielles [288].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Lors d'exérèses importantes, l'aréole peut être déviée vers le lit tumoral. Il faut alors la repositionner au sommet du dôme mammaire, à l'opposé du lit tumoral. Le principe de recentrage de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) est de réaliser deux cercles excentriques, l'un périaréolaire, l'autre décalé à l'opposé du lit tumoral [288].

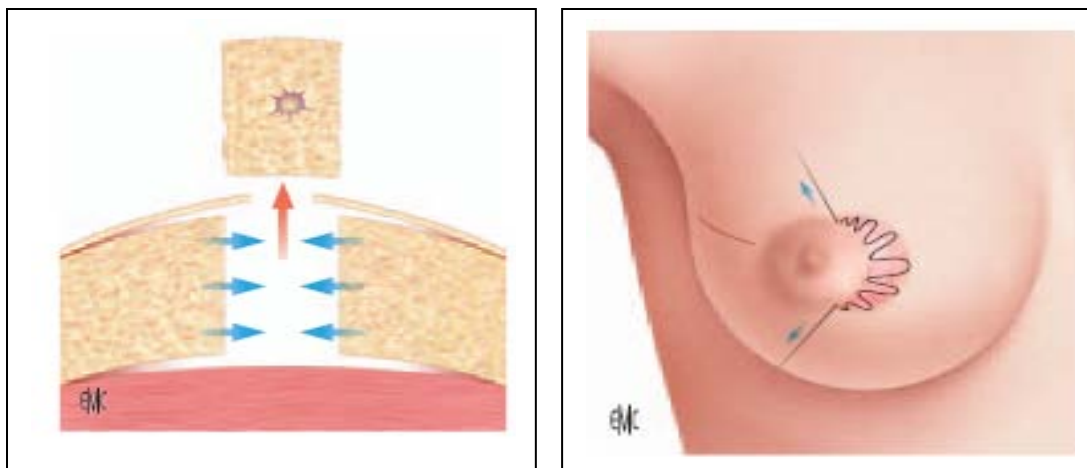


Figure 93. Mobilisation des lambeaux glandulaires un pour effectuer le remodelage [288].

FIG 94. Désépidermisation pour réaliser le recentrage du mamelon [288].

Dans notre série, 7 patientes du groupe de cancer du sein métastatique d'emblée ont bénéficié d'un traitement conservateur soit 36,8% de la totalité des patientes, avant le bilan d'extension.

b) Traitement radical :

Hormis des situations d'exception, les techniques de mastectomie ne sont plus délabrantes. Les trois techniques utilisées sont

- Mastectomie radicale modifiée [287] :

Classiquement nommé « Intervention de Patey », elle correspond en fait à la description de Madden, avec la conservation des muscles pectoraux. Opération de base de la chirurgie du cancer du sein, elle comporte l'ablation de la totalité de la glande, y compris, l'étui cutané et la plaque aréolomamelonnaire

Les principales indications de la chirurgie radicales sont [285] :

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ✚ Les tumeurs multicentriques, multifocales et tumeurs de localisation rétro-aréolaire.
- ✚ Les lésions de carcinome canalaire in situ étendu.
- ✚ Les cancers inflammatoires préalablement traités par chimiothérapie néoadjuvante.
- ✚ Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.
- ✚ Les récidives sur glande précédemment irradiée.
- ✚ Les contre-indications à la radiothérapie: antécédent de radiothérapie thoracique, atteinte cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, certaines maladies de système.
- ✚ Radiothérapie irréalisable ou refus de radiothérapie par la patiente.
- ✚ Souhait de la patiente.

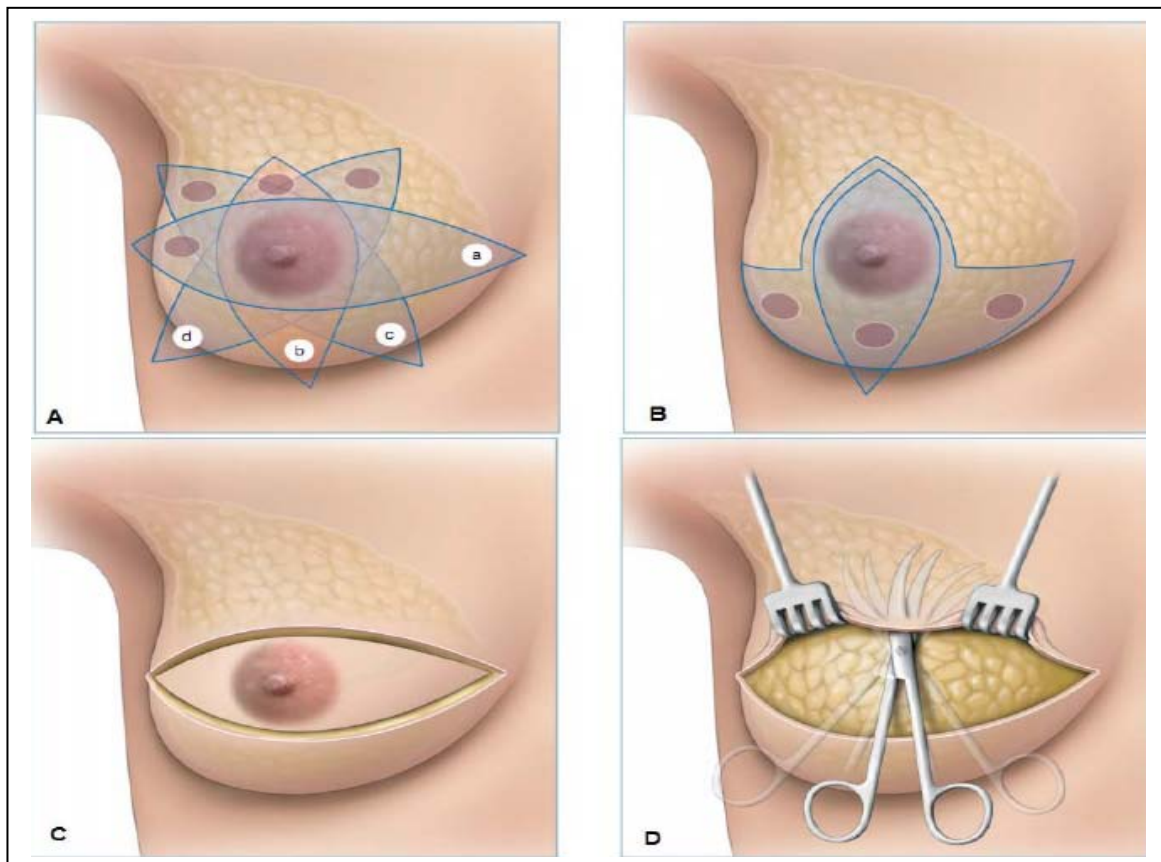


Figure 95. A : Incisions possibles de la mastectomie standard a. Horizontale. b. Verticale. c. Oblique interne. d. Oblique externe, B: L'incision verticale ou l'incision en « T » inversé est adaptée aux tumeurs inférieures sur des seins très volumineux, C:L'incision cutanée horizontale emmène l'aréole et le mamelon, D: clivage aux ciseaux [289].

- Mastectomie sous cutanée [287]:

La mastectomie sous-cutanée n'est plus réalisée car elle s'accompagne, outre la conservation cutanée, de la préservation de la plaque aréolomamelonnaire. Le risque d'évolution d'îlots glandulaires laissés en arrière de la PAM conduit à proscrire ce type de mastectomie qui ne reste indiquée que pour la chirurgie prophylactique.

- Mastectomie avec conservation de l'étui cutanée [287]:

Le principe de base de cette technique est de préserver le maximum de peau et de réaliser une résection glandulaire aussi complète que possible. Elle est particulièrement adaptée à la reconstruction mammaire associée. Mais afin de respecter les impératifs carcinologiques.

Cette technique doit être réservée à des indications bien précises (carcinome in situ exclusive, souhait de reconstruction immédiate, absence d'indication de radiothérapie).

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

Dans notre série, la chirurgie radicale selon le procédé de PATEY a été pratiquée chez 5 patientes soit 26,3% de la totalité des patientes et mastectomie de propreté chez 20% des patientes du groupe de cancer du sein métastatique d'emblée.

c) **Mastectomie prophylactique :**

Grâce à une meilleure compréhension de la génétique des cancers du sein, les méthodes de prévention du cancer du sein ont amené à une augmentation des indications de mastectomies prophylactiques, en particulier dans le cadre de susceptibilité familiale, ou de mutation génétique de type BRCA [290]. On distingue le cas de la mastectomie en dehors de tout cancer du sein, de celle effectuée après un premier cancer d'un des deux seins [291].

Dans le cas particulier des patientes ayant déjà présenté un cancer du sein, les données sont peu nombreuses pour conclure à l'intérêt d'une mastectomie controlatérale, notamment en termes d'amélioration de la survie. L'aspect psychologique est un élément important et certaines études retrouvent un indice de satisfaction jusqu'à 70 % des patientes et une réduction de la crainte de développer un cancer du sein de l'ordre de 74 % chez les femmes bénéficiant d'une mastectomie prophylactique. Le choix de l'incision de la mastectomie prend en compte la taille du sein, l'existence antérieure de cicatrices, les facteurs de risques personnels et la méthode prévue de la reconstruction [292].

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

d) Chirurgie oncoplastique:

La chirurgie oncoplastique se définit comme l'utilisation de techniques de chirurgie plastique lors du traitement conservateur du cancer du sein. L'exérèse tumorale est corrélée à un geste plastique de comblement du défaut glandulaire pour préserver la morphologie du sein et améliorer les résultats esthétiques.

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

Elle s'adresse aux tumeurs uniques ou aux tumeurs à foyers multiples de proximité, dont l'exérèse simple risquerait de donner un résultat cosmétique insuffisant. Elle permet d'étendre les indications du traitement conservateur aux tumeurs rétro-aréolaires et aux tumeurs de plus de 3 cm, certains auteurs allant jusqu'à 5 cm, voire parfois plus. Elle peut s'adresser également aux tumeurs moins volumineuses en l'absence d'hypertrophie mammaire [285].

Différentes techniques sont proposées dont le choix dépend essentiellement de la localisation de la tumeur [285] [293]

★ **Pour les quadrants inférieurs:**

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

★ **Pour les quadrants supérieurs:**

- Union des quadrants supérieurs: plastie mammaire à pédicule inférieur ou plastie mammaire par round block.
- Quadrant supéro-interne: technique en V ou en Omega appelé Batwing.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Quadrant supéro-externe: plastie radiaire externe avec recentrage de la PAM ou plastie en V
- ★ Pour les tumeurs centrales (PAM) : Pamectomie par incision ellipsoïde transversale centrée sur l'aréole ou technique du round block ou encore plastie mammaire de remodelage avec cicatrice en T inversé.
- ★ Le sillon sous-mammaire : L'exérèse tumorale emporte en croissant la peau et la glande sur la totalité du sillon. De façon facultative la PAM peut être transportée vers le haut par simple désépidermisation.

La symétrisation peut être réalisée lors du geste oncoplastique, ou secondairement au moins six mois après la fin de la radiothérapie [293] .

En cas d'amputation de la PAM lors du geste oncoplastique, elle peut être reconstruite six mois après la fin des traitements, notamment de la radiothérapie [293].

Le mamelon est reconstruit par une greffe prélevée sur le mamelon controlatéral, un lobule d'oreille ou une pulpe d'orteil. L'aréole est reconstruite par les techniques classiques, soit une greffe de peau pigmentée prélevée à la face interne de la racine de cuisse, soit une dermopigmentation par tatouage [293]

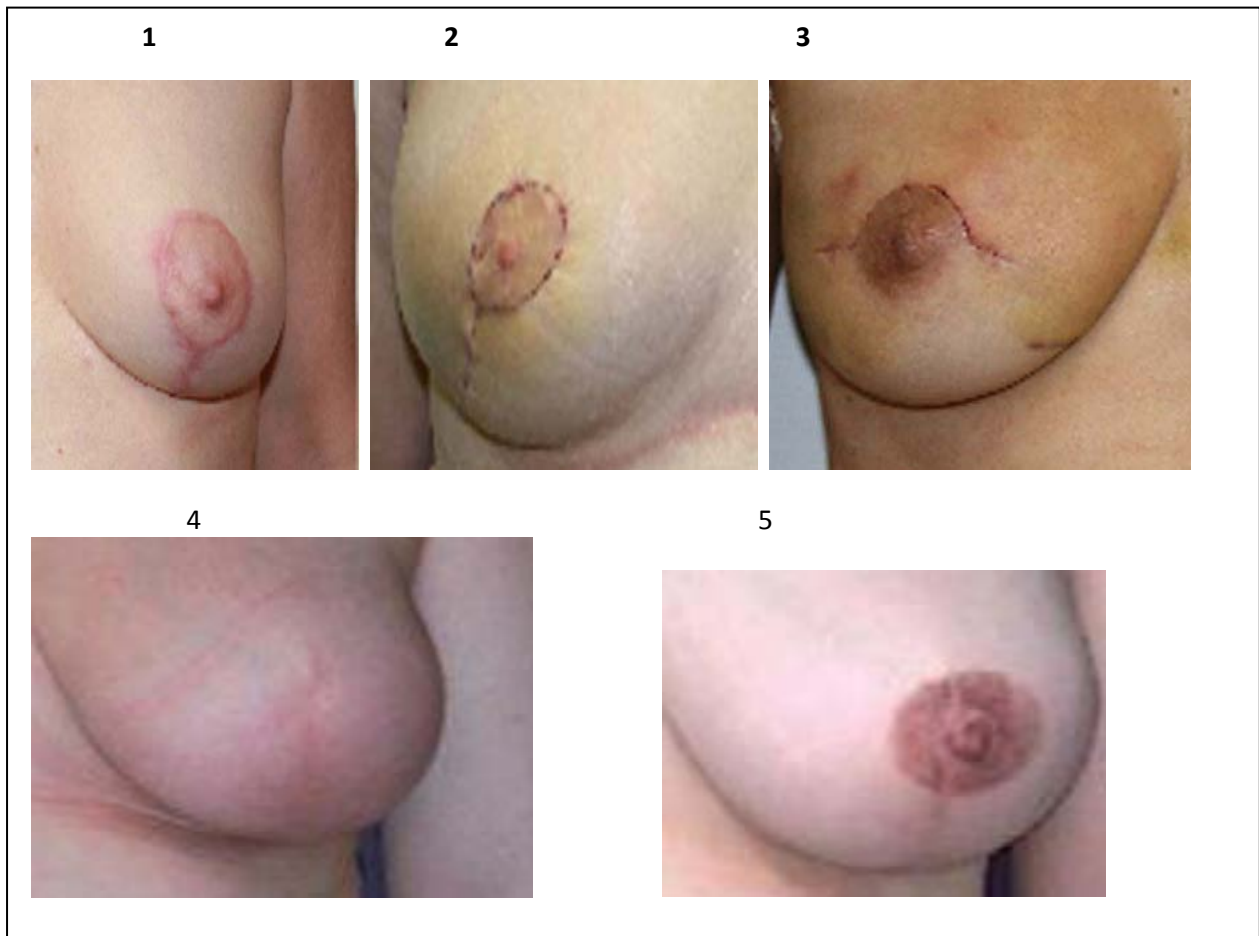


FIG. 1. Plastie mammaire en T inversé à pédicule supérieur, 2. Plastie mammaire avec cicatrice en J, 3. Batwing, 4. Tumeur de la PAM, 5. Reconstruction de la PAM [285].

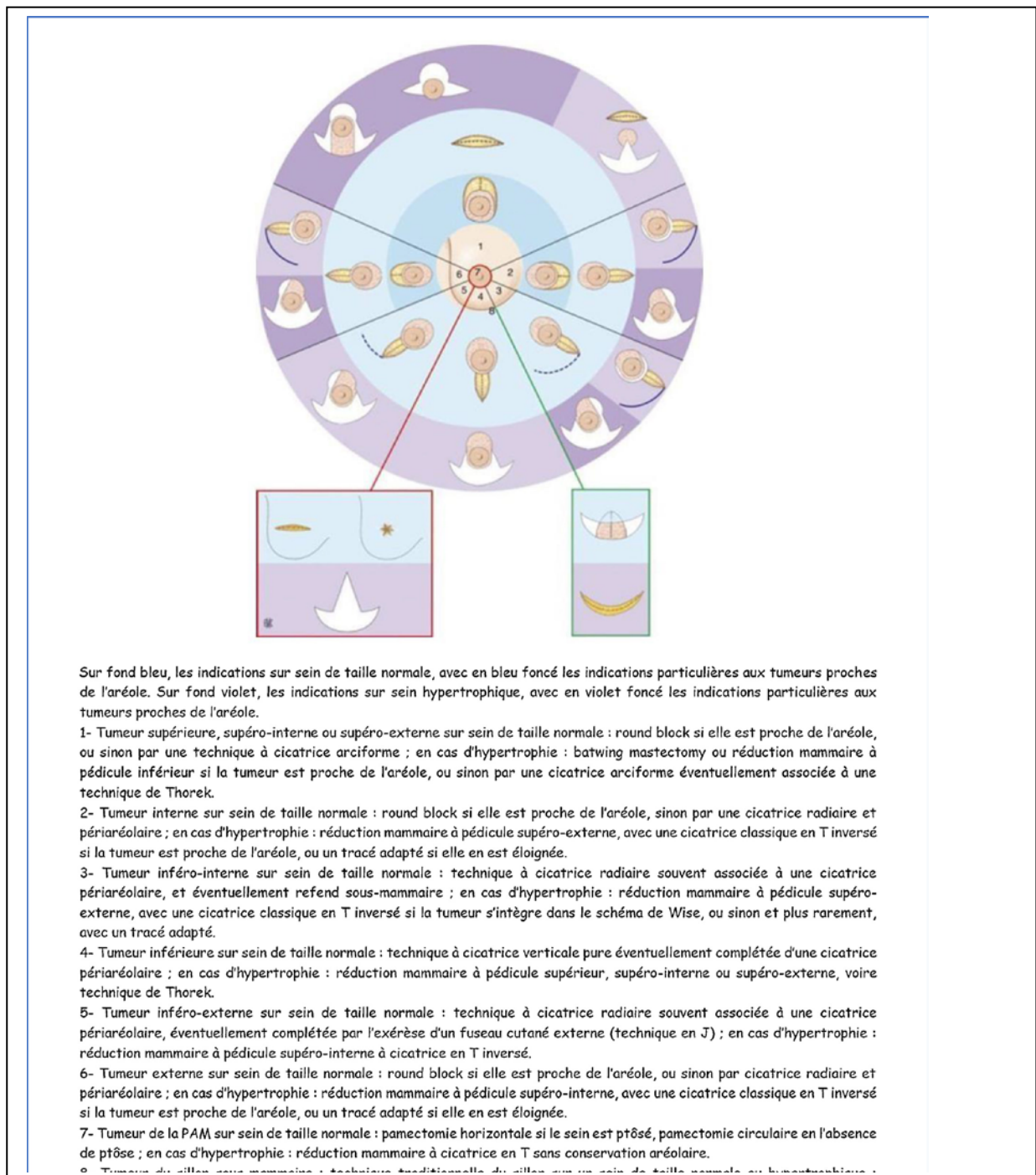


Figure 97.Schéma récapitulatif des indications en fonction de la localisation [293].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

La réparation des séquelles après traitement conservateur du cancer du sein peut faire appel à des techniques d'oncoplastie ou de reconstruction par lambeaux myo-cutanés, d'autant que le sein aura été irradié [285].

Pour les plus simples (fossettes, défauts modérés), le lipomodelage par transfert de tissu graisseux constitue une technique d'avenir intéressante.

Ces séquelles sont classées selon la classification de Fitoussi et al, en cinq grades en fonction de leur importance et du traitement chirurgical le mieux adapté pour leur réparation [293] [285].



Figure 98. Les 5 grades de Fitoussi : A. Grade 1: déformation localisée souple sans véritable différence de volume mammaire, B. Grade 2: différence isolée de volume mammaire, souple, sans difformité du sein opéré, C. Grade 3: déformation localisée associée à une différence volumique, l'ensemble restant souple, D. Grade 4 : déformation localisée dure et fibreuse, E. Grade 5 : sein restant totalement scléreux et déformé [293].

e) **Reconstruction mammaire :**

La reconstruction mammaire fait partie intégrante du traitement du cancer du sein. C'est une technique chirurgicale qui consiste à recréer un sein aussi proche que possible du sein controlatéral [294].

La reconstruction peut intervenir dans le même temps que la mastectomie, c'est la reconstruction mammaire immédiate (RMI) ou à distance, la reconstruction mammaire différée (RMD) [294].

Indications de la reconstruction mammaire immédiate (RMI) : en effet, ses indications sont réservées habituellement aux patientes pour lesquelles une radiothérapie pariétale n'est pas prévue. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une reconstruction après une mastectomie avec conservation de l'étui cutané [293]:

- ✚ Carcinomes galactophoriques in situ multifocaux, ou de haut grade ou de taille supérieure à trois centimètres en fonction du volume du sein.
- ✚ Carcinomes invasifs de taille limitée sans envahissement ganglionnaire avec présence de carcinome in situ périphérique non réséqué in sano.
- ✚ Récidive après traitement conservateur.
- ✚ Mastectomie prophylactique.

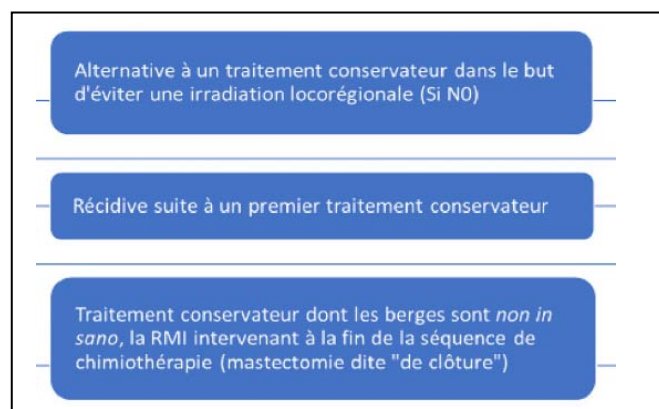


Figure 99. Indications de RMI après mastectomie pour carcinome invasif [294].

- **Indications de la reconstruction mammaire différée (RMD) [294] :**

- ✚ Radiothérapie postopératoire programmée (3 mois à 1an).
- ✚ Chimiothérapie postopératoire programmée.
- ✚ Etat de la patiente (comorbidités).
- ✚ Etat psychologique de la patiente « travail de deuil ».
- ✚ Choix de la patiente.

La radiothérapie postopératoire prévisible n'est pas une contre-indication absolue à la RMI, mais elle peut en altérer le résultat esthétique, quelle que soit la technique de reconstruction.

De même, la chimiothérapie adjuvante n'est pas non plus une contre-indication absolue à la RMI, mais cette reconstruction risque de différer le début du traitement oncologique si la cicatrisation est retardée.

- **Contre-indications de la reconstruction mammaire [295] :**

Il n'y a que très peu de contre-indications à la reconstruction du sein. Ce sont essentiellement des contre-indications carcinologiques de bon sens : lésions très évolutives, métastases viscérales.

Exceptionnellement, des contre-indications techniques chez des patientes en mauvais état général. Les contre-indications temporaires relèvent habituellement plutôt du domaine psychologique.

- **Techniques de reconstruction mammaire [295] :**

Il existe plusieurs techniques possibles de reconstruction mammaire. On distingue deux grandes catégories en fonction que l'on utilise ou non une prothèse mammaire :

⇒ **Techniques utilisant une prothèse mammaire [295] :**

- ★ **Prothèse mammaire seule** : Elle consiste à introduire par la cicatrice de mastectomie une prothèse sous le muscle grand pectoral. Il s'agit d'un implant en silicone rempli

de gel de silicone. Les inconvénients principaux sont: Risque de durcissement et de déformation du sein liée à une fibrose péri-prothétique, une symétrie mammaire durable rarement obtenue, une durée de vie limitée imposant le changement environ tous les dix ans.

- ★ **Expansion tissulaire par prothèse puis prothèse définitive** [295] : Elle consiste à distendre progressivement la peau thoracique du muscle grand pectoral par une prothèse que l'on peut gonfler progressivement à travers la peau. Les avantages de cette technique sont de pouvoir reconstruire des seins de volume conséquent et de donner la possibilité à la patiente d'apprécier le volume souhaité. Les inconvénients sont les mêmes qu'avec une prothèse seule avec un temps opératoire supplémentaire et les contraintes liées aux gonflages.
 - ★ **Lambeau musculocutané de grand dorsal avec prothèse** [295] : consiste à transférer sur le thorax, de la peau et du muscle provenant du dos de la patiente par un tunnel sous-cutané, et de mettre en place une prothèse sous le lambeau pour donner le volume souhaité, lorsqu'il existe un tissu cutané de mauvaise qualité ou un déficit cutané quantitatif trop important pour obtenir un résultat satisfaisant par prothèse seule. Les inconvénients sont ceux liés à l'utilisation d'une prothèse, la présence d'une cicatrice dorsale et la gêne dorsale transitoire liée au prélèvement, la différence de couleur et de texture de la peau donnant un effet de «pièce rapportée», et la survenue de séromes dorsaux.
- ⇒ **Techniques utilisant des tissus autologues** [295] :
- ★ Lambeau de grand dorsal sans prothèse.
 - ★ Lambeau de grand droit de l'abdomen (TRAM).
 - ★ Lambeau pectoro-mammaire.
 - ★ Lambeaux libres micro-chirurgicaux : lambeaux libres de l'abdomen DIEP (deep inferior epigastric perforant) et de grand fessier.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ★ Lambeau libre de gracilis à palette cutanée transversale : technique décrite depuis 2004 [296].
- ★ Reconstruction mammaire par lipomodelage exclusif : reconstruire le sein en plusieurs étapes par des transferts itératifs de tissu graisseux.

⇒ **La reconstruction de l'aréole et du mamelon et la symétrie du sein controlatéral** [295] [297]:

Les options les plus courantes pour refaire une aréole sont la dermopigmentation, la greffe de peau totale de la racine interne de la cuisse et la greffe de peau totale prélevée sur l'aréole controlatérale.

Les solutions de reconstruction mamelonnaire sont le dédoublement du mamelon controlatéral, le lambeau local, la greffe de peau totale et le tatouage en trompe l'œil.

Le dédoublement du mamelon par prélèvement partiel du mamelon controlatéral est la technique de choix.

La dermopigmentation aréolaire est la procédure la plus qui consiste à déposer des pigments colorés dans le derme avec une aiguille après désinfection cutanée.

Le plus souvent le sein reconstruit a une forme plus ronde et plus jeune que le sein controlatéral. Pour obtenir une symétrie finale, il faut donc très souvent réaliser une plastie mammaire de symétrisation, qui fait partie intégrante de la reconstruction mammaire. Cette plastie mammaire est habituellement réalisée lors du temps de finition.



Figure 100. Patiente de 43 ans. Reconstruction mammaire différée par prothèse mammaire et lambeau d'avancement abdominal, vue de face préopératoire, vue de face à un an postopératoire [295].



Figure 101. Lambeaux de reconstruction mammaire : lambeau du grand dorsal [295] .

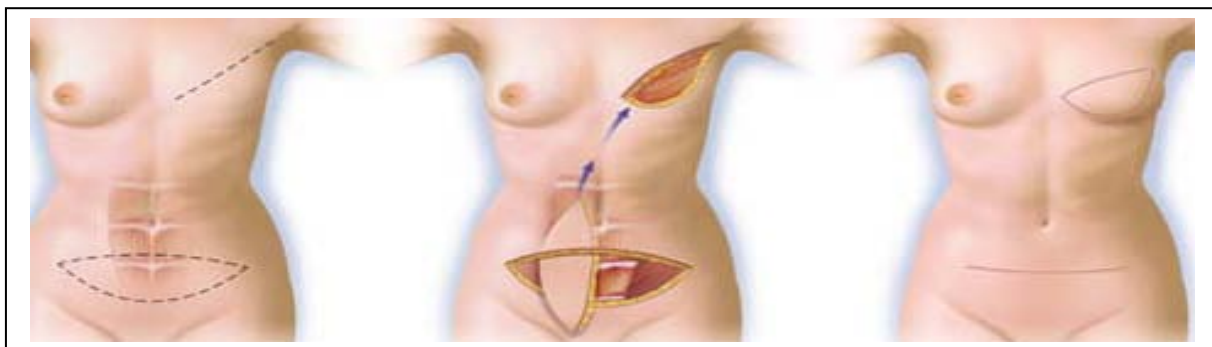


Figure 102. Lambeaux de reconstruction mammaire : TRAM [295]

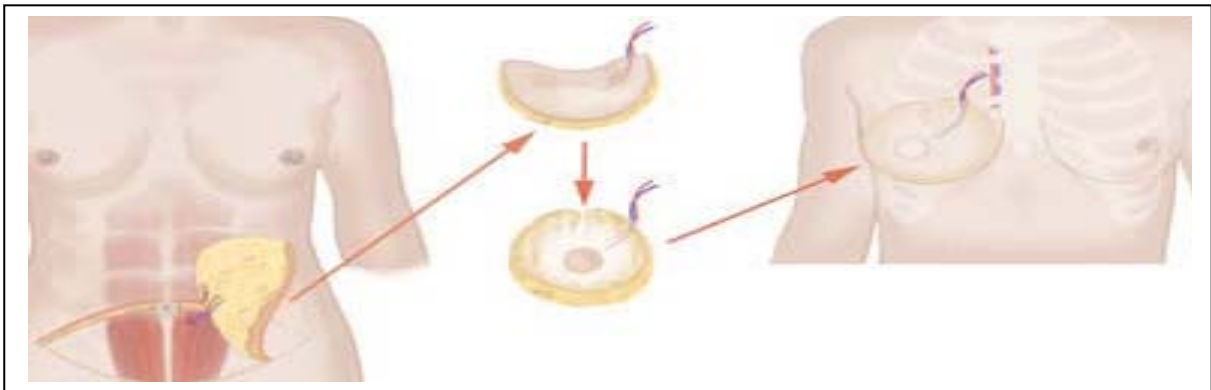


Figure 103. Lambeaux de reconstruction mammaire : DIEP [295]

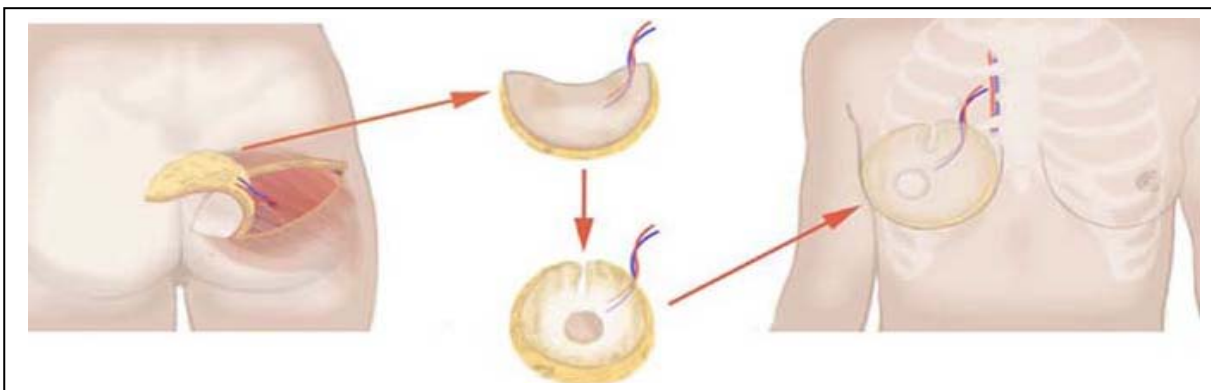


Figure 104. Lambeaux de reconstruction mammaire: lambeau fessier libre [295]

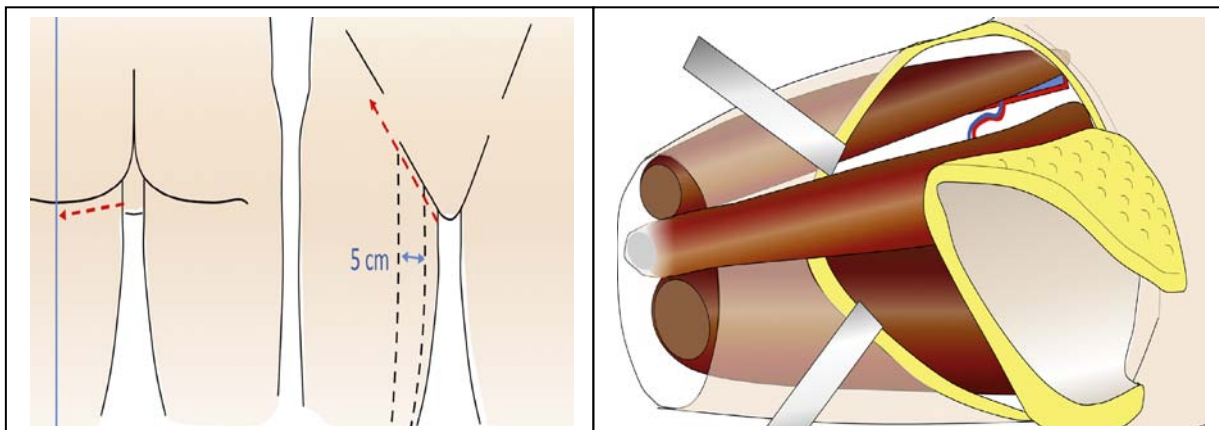


Figure 105. La projection du muscle gracilis sur la peau. La libération distale du muscle gracilis [296]



Figure 106. L'enfouissement du lambeau libre de gracilis après sa désépidermisation sous l'étui cutané du sein. Reconstruction mammaire immédiate bilatérale par lambeaux libres de gracil

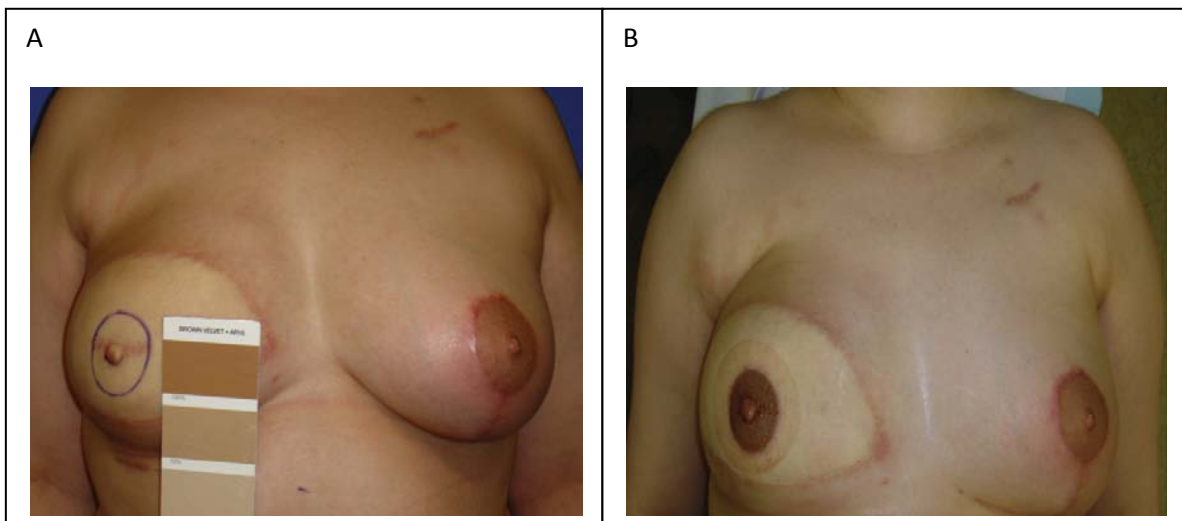


Figure 107. La reconstruction de l'aréole, A: Choix de la couleur du pigment avec un nuancier, B: Résultat à la fin de la dermopigmentation [297].

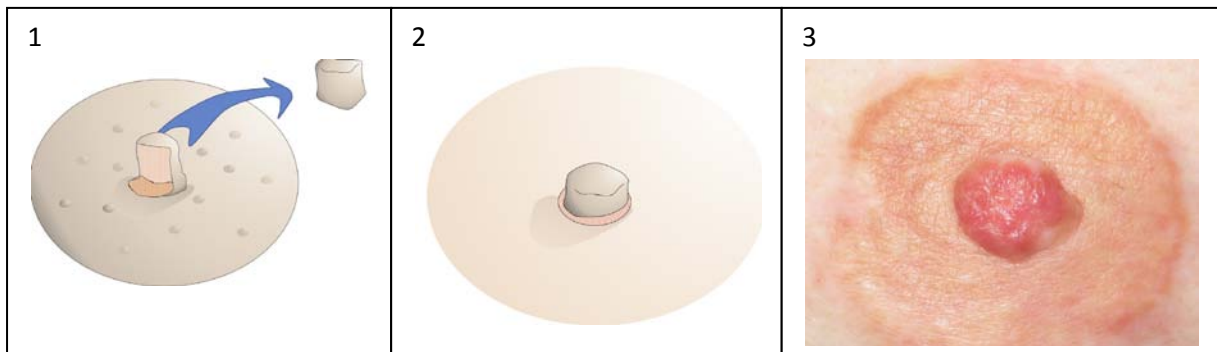


Figure 108. reconstruction du mamelon après dédoublement du mamelon controlatéral.

1. Prélèvement de l'hémi-mamelon inférieur controlatéral. 2. Greffe du mamelon reconstruit. 3. Résultat final [297].

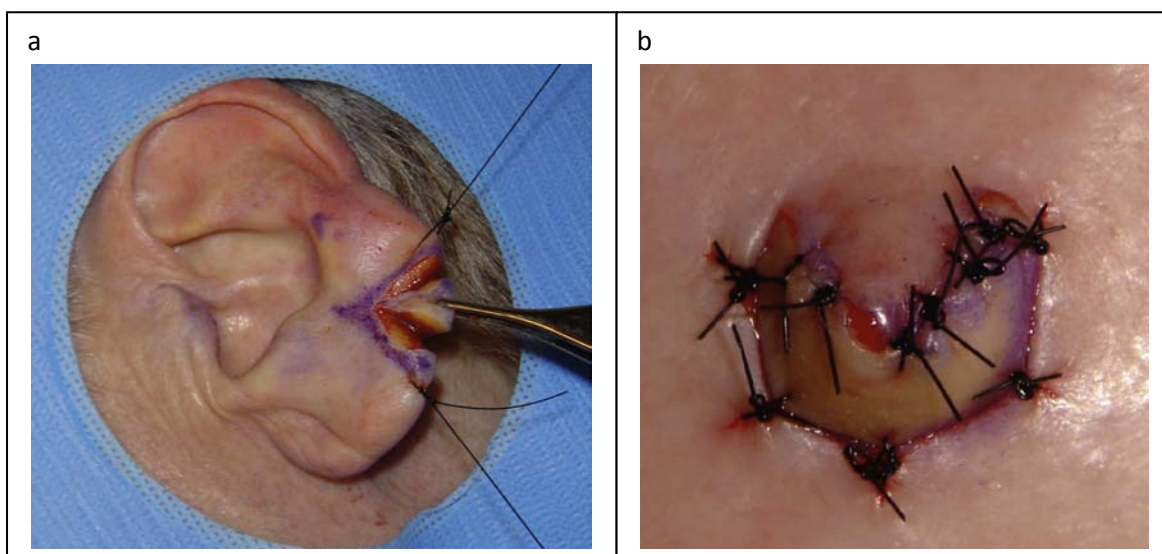


Figure 109. Reconstruction mamelonnaire par technique de greffe de peau. 1. Prélèvement de la greffe de peau totale. 2. Suture de la greffe sur le site receveur [297].

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'une reconstruction mammaire après mastectomie.

2.1-2 Chirurgie ganglionnaire:

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

a) Curage axillaire :

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

Le curage axillaire doit respecter le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal et le pédicule vasculaire qui l'accompagne, et si possible les premier et deuxième nerfs perforants intercostaux. En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaire externe peuvent également être disséquées et respectées [298].

La technique de référence réside en un curage emportant les 2 premiers étages de Berg. Le nombre optimal de ganglions garant de la qualité du curage est d'une dizaine. En effet, un gain de survie estimé entre 5 et 10 % a été rapporté lorsqu'un curage axillaire est réalisé, en particulier avec l'ablation de dix ganglions au moins et ce, même s'ils sont indemnes d'envahissement tumoral. Ces données sont fondées sur les résultats de six études randomisées comparant curage axillaire versus abstention et sur une large cohorte rétrospective portant sur 72 000 patientes traitées à partir de 1998 [299].

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été pratiqué chez 12 patientes soit 63,1% des cas.

b) Prélèvement du ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle (GS) fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle est aujourd'hui communément appliquée dans de nombreux pays [300] [301].

Le marquage préopératoire des GS fait appel à deux techniques complémentaires : une technique radio-isotopique au technétium 99 m (Tc) et une technique colorimétrique au bleu patenté. Le repérage préopératoire des GS repose sur la réalisation d'une lymphoscintigraphie (LS) quelques heures à 24 h avant l'intervention, permettant au chirurgien de connaître le nombre et la localisation des GS et ainsi limiter la dissection du creux axillaire.

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

Le système Déclipse SPECT «Surgiceye» est un système reliant une sonde de détection gamma à un système de repérage 3D utilisant une caméra infrarouge. Il permet de localiser dans l'espace toute source radioactive et de reconstruire une image tridimensionnelle de salocalisation. Son utilisation dans la détection des GS a été décrite dans d'autres spécialités et récemment dans le cancer du sein. Son caractère mobile rend possible son utilisation en salle d'opération tant en préopératoire immédiat que pendant l'intervention, en temps réel [302].

D'autres techniques ont émergé et sont en cours d'évaluation comme le vert indocyanine qui présente un taux d'identification de plus de 99% selon une série récemment publiée [156], et la technique d'identification par le fer magnétique à l'aide d'une sonde spécifique «Sentimag» [304].

Le risque de faux négatifs constitue le principal obstacle à la diffusion et à l'acceptation par tous de la technique du GS dans les cancers du sein [305].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Différentes sociétés savantes recommandent que la réalisation du GS avant (CNGOF 2010, Saint-Paul de Vence 2013, ESMO 2015, St-Gallen 2015, NCCN 2016) ou après (ASCO 2014, ESMO 2015, Saint-Gallen 2015) la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) lorsque la patiente est initialement considérée comme N0 [305].

Tableau. LXII :Taux de détection selon les études avec les modes de détection classique [305].

Auteurs	Année	Revue	Type d'étude	Nombre de patientes	Méthode de détection	Taux de détection, %	Taux de faux négatif, %
Sener et al. [13]	2004	J Am Coll Surg	Prospective multicentrique	1094	I	60,40	5,30
Shen et al. [10]	2007	Cancer	Prospectif, monocentrique	104	C, A	93,00	10,00
Mamounas et al. [14]	2008	J Clin Oncol	Prospective multicentrique	428	C, I, A	84,00	11,00
Alvarado et al. [15]	2008	Ann surg oncol	Rétrospectif multicentrique	169	C, I, A	85,00	8,00
Classe et al. [16]	2009	J Clin Oncol	Prospective multicentrique	195	C	90,00	11,00
Hunt et al. [12]	2009	Ann Sur	Rétrospectif monocentrique	575	I	12 ; 50,4	5,90
Boughey et al. [17]	2013	JAMA	Prospective monocentrique	129	I	94,00	14,00
Duraes et al. [18]	2017	Bull Cancer	Revue de la littérature	-	-	-	-
Classe et al. [19]	2018	Breast Cancer Res Treat	Prospective multicentrique	320	C	80,60	11,90

Tableau LXIII . Perspectives dans les techniques de détection [305].

Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Nombre de patientes	Type de patiente	Taux de détection	Taux de faux négatifs	Effets secondaires
Thill et al. [25]	2014	Breast	Prospective multicentrique	150	T1-T3, N0-N2	I : 98 % TM : 97,3	0 %	Aucun
Rubio et al. [26]	2015	Eur J Surg Oncol	Prospective monocentrique	120	T1-T3, N0	I : 95,7 % TM : 98,3 %	< 5 %	ND
Piñero-Madrona et al. [27]	2015	Eur J Surg Oncol	Prospective multicentrique	181	T1-T3, N0	I 97,8 % TM 98,3 %	< 5 %	ND
Toh et al. [28]	2015	Breast Cancer Res Treat	Prospective monocentrique	168	T1-T4, N0-N1	93,8	0 %	ND
Ahmed et al. [29]	2015	Br J Surg	Prospective monocentrique	32	N1, N0	TM : 85 % CB : 97 % A : 97 %	TM : 22 % CB : - A 10 %	ND
Vemersch [30]	2016	Bull Cancer	Revue de la littérature	-	-	-	-	-
Ersoy [31]	2018	Clin Breast Cancer	Revue de la littérature	-	T0-T4, N1-N2	-	-	-

TM : traceur magnétique ; CB : colorant bleu ; VI : vert d'indocyanine ; I : isotopique ; N1 : adénopathie axillaire pré-CNA ; N0 : pas d'adénopathie axillaire ; ND : non décrit.



Figure 110. Technique du ganglion sentinelle par méthode colorimétrique [306]

Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié du prélèvement du ganglion sentinelle.

▣ **Complications de la chirurgie :**

➤ **Complications précoces [307] :**

- ✓ **Hématome** : L'hématome précoce peut conduire à une reprise chirurgicale.
- ✓ **Lymphocèle** : Le lymphocèle reste malgré, les innovations techniques, une complication fréquente de l'évidement ganglionnaire, nécessitant un drainage parfois prolongé ou des ponctions évacuatrices itératives.
- ✓ **Surinfection.**
- ✓ **Troubles sensitifs du bras** : Des troubles hypoesthésiques du bras peuvent être secondaire à l'atteinte des perforants sensitifs au cours de l'intervention.
- ✓ **Gêne fonctionnelle de l'épaule.**
- ✓ **Complications liées à l'anesthésie.**

➤ **Complications tardives :**

Se sont les complications les plus gênantes : présence d'un lymphodème dans 5 % à 20% des cas [307], en particulier après une radiothérapie associée. Une information correcte des patientes, la prévention des infections et des traumatismes et l'absence d'efforts prolongés

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

sont, avec une rééducation précoce, les meilleurs garants de l'intégrité fonctionnelle du membre supérieur.

Dans notre série, les suites postopératoires étaient simples dans 85,7% des cas, par contre un cas de lymphoedème du membre supérieur a été observé chez une seule patiente du groupe de cancer du sein localement avancé.

2.1-3 Radiothérapie (RTH):

Elle détruit les cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et donc à l'origine d'une mort cellulaire retardée [308].

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

2.1-3-1 Radiothérapie externe :

a) Indications et volumes cibles :

Plusieurs études ont montré que l'irradiation du sein après chirurgie diminue significativement le risque de survenue de récurrence et augmente la survie tout en gardant les mêmes indications et les mêmes bénéfices chez les femmes jeunes que celles plus âgées. La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) a montré des taux de rechute locale trois fois plus élevés après une chirurgie seule qu'après l'association radiochirurgicale en cas de traitement conservateur avec un impact sur la réduction des taux de mortalité globale et spécifique de 5,1 % [309].

L'efficacité de la radiothérapie après mastectomie est connue depuis plus d'une quarantaine d'années. La réduction globale du nombre de récurrences locorégionales est de l'ordre de 60 à 70 % dans de nombreuses études [310].

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

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- En cas de traitement conservateur : la RTH sur le sein est indiquée dans tous les cas de conservation.
- En cas de traitement radical : la RTH est indiquée en présence d'au moins 1 des facteurs suivants :
 - ★ Tumeur > 5 cm.
 - ★ Limites d'exérèse envahies ou tangentés.
 - ★ Atteinte cutanée ou musculaire.
 - ★ Emboles tumoraux.
 - ★ Multifocalité.
 - ★ SBR III.
 - ★ Age \leq 40 ans
- Aires ganglionnaires :
 - ★ Creux axillaire : il n'y a pas d'indication d'irradiation de la région axillaire après ganglion sentinelle ou après curage complet, même en cas d'envahissement axillaire. La RTH sera discutée en cas de curage incomplet ou d'envahissement axillaire massif [311].
 - ★ Creux sus-claviculaire : son irradiation est indiquée en cas d'envahissement ganglionnaire $N \geq 4$ ou envahissement de tous les ganglions prélevés [312].
 - ★ Chaîne mammaire interne : son irradiation sera discutée en cas de localisation interne ou centrale, ou en cas d'envahissement ganglionnaire massif. Elle tient compte également de la taille tumorale, les emboles tumoraux et l'âge de la patiente. En effet, la radiothérapie de la CMI n'a pas démontré de bénéfice sur la survie sans rechute ou la survie globale, en plus du risque de cardio-toxicité de l'irradiation [313]
- Surimpression du lit tumoral (Boost) : indiquée dans les cas à haut risque de récurrence locale à raison de 10 à 16 Gy, son intérêt a été démontré notamment par Bartelink et al qui ont objectivé que l'addition de 16Gy de radiation localisée sur le lit tumoral après

traitement conservateur réduit significativement le risque de survenue de récurrence locale à 5 ans de 19.5% à 10.2% [314].

- En cas de chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie conservatrice ou radicale [315] : l'irradiation du sein ou de la paroi a les mêmes indications qu'en situation adjuvante, alors que pour les aires ganglionnaires, elle repose sur la notion d'un risque de récurrence ganglionnaire important défini par la présence d'au moins un des éléments suivants :
 - ❖ La présence de ganglions pathologiques dans le staging clinico-radiologique initial.
 - ❖ ganglion axillaire métastasé en préopératoire prouvé par cytologie.
 - ❖ Un envahissement ganglionnaire résiduel après CNA.
 - ❖ Des signes de régression dans un ou plusieurs ganglions, prouvant l'existence d'une atteinte ganglionnaire initiale.

b) Délais :

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

- Si pas d'indication de chimiothérapie : un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie locorégionale.
- Si indication de chimiothérapie : la radiothérapie doit être débutée après la fin de la chimiothérapie. Cependant le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie ne doit pas si possible excéder 28 semaines.

c) Schémas

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

Des schémas hypofractionnés peuvent être également proposés. Plusieurs études et essais randomisés en ont testé les différentes modalités. Les conclusions étaient similaires,

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

avec une équivalence de taux de contrôle local et de toxicité par rapport au schéma classique. Trois modalités peuvent être donc utilisées, 42,5 Gy en 16 fractions et trois semaines, 40 Gy en 15 fractions et trois semaines et 41,6 Gy en 13 fractions et cinq semaines [316].

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

L'irradiation partielle et accélérée constitue également une option à mieux étudier. Après chirurgie conservatrice, il a été démontré que les récurrences locales étaient principalement retrouvées au niveau de la zone de tumorectomie initiale, surtout dans les cinq premières années de suivi. L'irradiation partielle mammaire a pour objectif de limiter le volume d'irradiation au lit tumoral seul [317].

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

Ainsi, les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'équivalence d'efficacité des techniques d'irradiation partielle avec l'irradiation conventionnelle [318].

Dans notre série, 21% des patientes ont bénéficié de RTH selon le schéma classique de 50 Gy, alors qu'aucune patiente n'a reçu une RTH hypofractionnée.

2.1-3-2 Curiethérapie

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

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

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

La curiethérapie reste la meilleure technique d'irradiation pour délivrer une forte dose dans un petit volume surtout lorsque le contrôle local de tumeur est corrélé avec l'escalade de la dose. Dans le cadre du cancer du sein, sous réserve que la curiethérapie soit réalisée conformément aux règles d'implantation communément admises, les résultats en termes de taux de contrôle local demeurent excellents (forte dose) avec des taux de complications comparables, voire meilleurs, que ceux obtenus après radiothérapie externe (petit volume) [319] [320].

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

2.1-3-3 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité :

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est unemodalité d'irradiation qui permet d'améliorer la couverture desvolumes cibles, tout en diminuant l'exposition des organes à risqueaux doses élevées d'irradiation, et permet un dépôt de dose plus homogène [323].

À ce jour, aucune recommandation de la Haute Autorité desanté n'a été émise pour la radiothérapie conformationnelle avecmodulation d'intensité le cancer du sein.les indica-tions de la RCMI des cancers du sein sont réservées à une populationsélectionnée de patientes (accord d'experts) [323] :

- ✓ Celles dont l'anatomie est complexe (de type pectus excavatum).
- ✓ Celles pour lesquelles aucun compromis ne doit être fait sur lacouverture du volume cible prévisionnel.

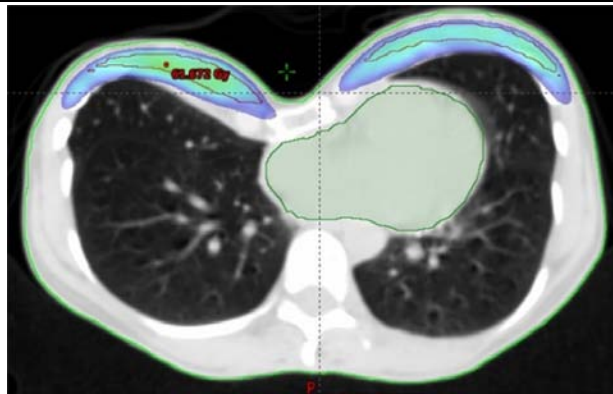


Figure 111. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers du sein : exemple de couverture dosimétrique (isodose 95 %) après un double traitement conservateur chez une patiente atteinte d'un cancer du sein bilatéral et avec une anatomie complexe de type pectus excavatum [323].

2.1-3-4 Complications :

La radiothérapie peut induire, plusieurs complications : radiodermite, lymphoedème, fibrose, plexite brachiale, cytotéatonécrose, ischémie cardiaque mais aussi des cancers après une période de latence de plusieurs années [321].

Il s'agit le plus souvent de sarcomes radio-induits qui surviennent d'autant plus fréquemment que le taux de survie à long terme des patientes traitées pour cancer du sein est élevé, en l'occurrence les patientes jeunes. Le traitement de ces sarcomes est essentiellement chirurgical et leur pronostic est défavorable avec un taux de survie globale qui varie de 10 à 30% [322].

Dans notre série, 50% de nos patientes ont présenté des complications à type de radiodermite grade 1, sans notion de complications tardives durant la période de surveillance.

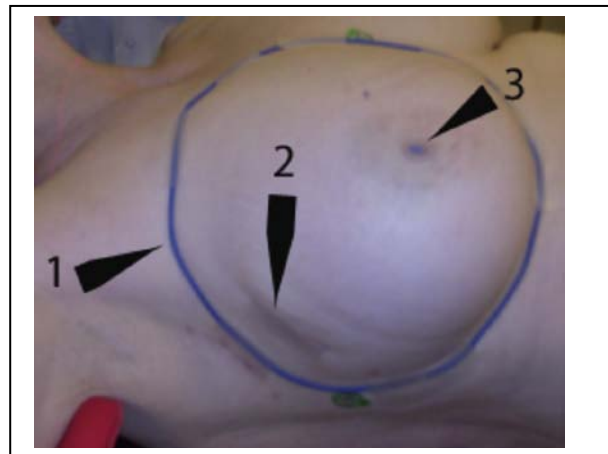


Figure 112. Définition du volume mammaire:1. cerclage du sein. 2: repérage de la cicatrice. 3: Repérage du mamelon [324].

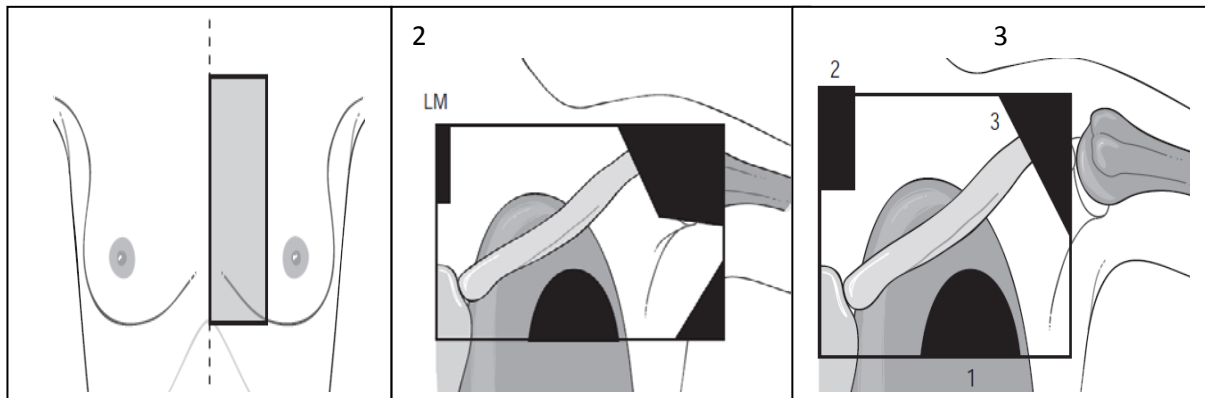


Figure 113. Irradiation des aires ganglionnaire. 1. Limites du champ d'irradiation mammaire interne. 2. Champs d'irradiation axillaire. 3. Champs d'irradiation sus-claviculaires [324].



Figure 114. curiethérapie per-opératoire [320].

❖ **Quelles chirurgies dans le cancer du sein localement avancé ?**

Le traitement de choix de ces tumeurs reste la mammectomie associée au curage axillaire. Cette chirurgie assez étendue peut nécessiter un geste de reconstruction mammaire. Cependant, la faisabilité et l'innocuité de la chirurgie conservatrice en matière de cancer du sein localement avancé a été démontré par plusieurs auteurs.

✚ **Chirurgie agressive de première intention :**

Elle garde une place cas de tumeur hémorragique ou infectée ou pour des formes histologiques très particulières: sarcome de bas grade. Il s'agit souvent d'une intervention de Patey pouvant nécessiter dans ce cas un geste de recouvrement pariétal.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Tableau. Chirurgie première versus chirurgie post chimiothérapie dans le CSLA.

Etude	Nombre de patientes	Résultats (cancer du sein localement avancé : CSLA)
Pool	128 [325]	Une meilleure survie s'observait chez les patientes traitées par une chimiothérapie suivie de chirurgie par rapport à celles traitées par une chirurgie première (40% vs 13% ; p=0,004).
Binyoussef	142 [326]	Il n'y avait pas de différence significative en termes de contrôle local et à distance des patientes traitées par une chirurgie première versus celles ayant eu une CNA.

En raison du bénéfice apporté par la chimiothérapie première dans le contrôle des micrométastases et l'évaluation de la chimiosensibilité in vivo dans les cancers du sein localement avancé, la chirurgie première garde sa place pour les tumeurs hémorragiques et infectées ou dans des formes histologiques particulières.

✚ Après traitement d'induction: Traitement conservateur versus radical :

Tableau. Traitement conservateur versus radical après traitement d'induction en cas de CSAL.

Etude	Résultats
Shen [327]	La possibilité d'un traitement conservateur après une chimiothérapie première chez les les patientes ayant un CSLA, sans influencer la survie globale et sans récidence qui étaient de 78% et 70% respectivement.
Fitzal et al [328]	Pas de différence de survie entre les patientes traitées par une chirurgie radicale ou conservatrice.

A la lumière de ces résultats, on ne peut pas tirer de conclusions objectives en raison du biais de sélection des malades. La mammectomie, considérée comme le standard thérapeutique pour les tumeurs localement avancées, peut être remplacée dans certains cas par la chirurgie conservatrice sous réserve d'une sélection stricte des malades.

Critères de sélection :

- Tumeur résiduelle \leq 4cm ou 2 tumeurs dont l'ensemble mesure moins de 4cm.
- Absence de microcalcifications diffuses.
- Pas d'envahissement cutané après la chimiothérapie.
- Le volume du sein restant doit permettre un bon résultat esthétique.
- Statut ganglionnaire N0 ou N1.
- Consentement de la patiente.
- Absence d'un envahissement au niveau du reste de la glande ou au niveau de derme.
- Pas de contre-indication à la radiothérapie.

 **Techniques d'oncoplastie et reconstruction mammaire dans le CSLA :**

L'objectif de l'étude prospective d'A.Matthes et al [329] était de démontrer la possibilité des techniques chirurgicales oncoplastiques dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein localement avancé ayant été soumises à une chimiothérapie néoadjuvante.

Le résultat était qu'aucune patiente n'a présenté des marges positives. De ce fait, on peut conclure que l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante avec des techniques chirurgicales oncoplastiques dans le traitement des patientes sélectionnées avec un CSLA pourrait être une bonne option pour diminuer les taux de chirurgie radicale, malgré la taille importante des tumeurs.

Dans notre étude, la totalité de nos patientes du groupe de CSLA a bénéficié d'un traitement chirurgical radical. Il s'agissait d'une mastectomie post chimiothérapie néoadjuvante avec curage axillaire selon le procédé de Patey.

Tableau. LXIV : Traitement chirurgical du CSLA entre les séries. CA : curage axillaire, TR:traitement conservateur.

Séries Type de chirurgie		Notre série	Série de Tajeddine [173]	Série de Lakhraissi [179]
Chirurgie première Patey+CA		-----	-----	5,5%
Chirurgie post-CNA	Patey+CA	100%	100%	94,5%
	TR+CA	-----	-----	-----

❖ **Place de la chirurgie locorégionale dans le cancer du sein métastatique d'emblée :**

Pour les patientes métastatiques d'emblée, jusqu'au début des années 2000, la chirurgie était réservée aux soins de confort, en cas de saignements ou ulcérations invalidantes. Il s'agissait de mastectomie dite de propreté [330].

La chirurgie locorégionale était considérée comme à risque de progression du cancer. Cette hypothèse était fondée sur un risque de relargage de facteur de croissance secondaire à la néoangiogenèse.

Depuis le début des années 2000, de nouvelles hypothèses physiopathologiques sont apparues. La présence de la tumeur primitive induit une immunosuppression et il a été également démontré que le taux de cellules tumorales circulantes était un facteur pronostique indépendant dans le cancer du sein métastatique [330].

Une exérèse du site tumoral initial pourrait entraîner une diminution du taux de cellules tumorales circulantes. Ces nouvelles considérations ont été à l'origine des études évaluant l'intérêt de la chirurgie locorégionale dans les cancers du sein stade IV [330].

Entre 2002 et 2012, une quinzaine d'études rétrospectives évaluant l'intérêt de la chirurgie du sein dans les stades IV d'emblée ont été publiées, dont la majorité d'entre elles montre une amélioration de la survie globale chez les patientes opérées [330].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Par exemple, l'étude de Kahn et al [331] qui est la première série rétrospective et qui a été publiée en 2002. Entre 1990 et 1993, 16 203 patientes, avec un cancer du sein de stade IV, ont été identifiées à partir de la National Cancer Data Base aux Etats-Unis. Parmi elles, 42,8 % (n = 6821) n'ont reçu aucun traitement locorégional (chirurgie ou radiothérapie) et 57,2 % (n = 9162) ont bénéficié d'une mastectomie partielle (38 %) ou totale (62 %). La survie à 3 ans était de 17,3 % dans le groupe sans traitement chirurgical, 26 % dans le groupe chirurgie avec berges non saines et de 35 % dans le groupe chirurgie avec berges saines (p = 0,01).

Toutefois, il existe de nombreux biais dans ces études, notamment de sélection. Les patientes de meilleur pronostic ont bénéficié d'une chirurgie rendant difficile l'analyse de la part de la chirurgie dans l'amélioration de la survie.

Tableau LXV . Principales études rétrospectives évaluant la chirurgie dans les cancers du sein. stade IV d'emblée [330].

Étude	Nombre de patientes		Survie médiane (mois)		Analyse multivariée
	Chirurgie	Pas de chirurgie	Chirurgie	Pas de chirurgie	Hazard ratio
Khan et al., 2002, [25]	9162	6861	25,3	11,9	0,61
Babiera et al., 2006, [30]	82	142	NA	NA	0,50
Rapiti et al., 2006, [27]	127	178	NA	NA	0,6
Fields et al., 2007, [31]	187	120	26,8	12,6	0,53
Gnerlich et al., 2007, [26]	4578	5156	NA	NA	0,62
Hazard et al., 2008, [33]	47	64	29,2	26,3	0,8
Blanchard et al., 2008, [32]	258	169	27,1	16,8	0,71
Bafford et al., 2009, [41]	60	87	42	28	0,47
Leung et al., 2010, [38]	52	105	25	13	NA
Ruiterkamp et al., 2009, [36]	291	437	31	14	0,62
Neuman et al., 2010, [34]	69	117	40	33	0,71

Tableau.LXVI : Essais prospectifs évaluant la chirurgie dans les cancers du sein stade IV d'emblée [330].

Pays, n° de l'essai	Période d'inclusion	Patients, n	Endpoint primaire	Fin de l'étude
NCT00193778	Inde	350	Survie globale	2016
NCT00557986	Turquie	278	Survie globale	2012
NCT01242800	États-Unis/ Canada	368	Survie	2025
NCT01392586	Pays-Bas	516	Survie à 2 ans	2018
NCT01015625	Autriche	256	Survie	2019
JCOG1017	Japon	410	Survie	NA

⇒ **Timing de la chirurgie locorégionale :**

En cas de chirurgie, un traitement conservateur est une option acceptable, à condition d'avoir des berges de résection saines. L'intérêt d'un geste axillaire associé n'est pas démontré, et les complications potentielles d'un curage axillaire doivent être prises en compte [330].

Enfin, en ce qui concerne le timing de la chirurgie, il paraît préférable de réaliser un traitement médical premier et de programmer une chirurgie en cas de bonne réponse [330].

La recherche de facteurs de sélection des patientes qui bénéficieront réellement de cette chirurgie est à déterminer afin d'éviter des chirurgies lourdes sans bénéfice, voir même délétère (les récurrences locorégionales étant généralement très agressives et résistantes aux thérapeutiques).

À l'heure actuelle, il n'y a absolument pas de données corroborant l'affirmation selon laquelle « le traitement chirurgical du site primitif est utile car il améliore le contrôle local, même s'il n'améliore pas la survie globale ».

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

D'autres études prospectives et une meilleure sélection des patientes sont nécessaires pour répondre à plusieurs questions : Quel est le rôle du traitement chirurgical ? A qui s'adresse-t-il ? A quel moment doit-il être réalisé ?.

❖ Place de la radiothérapie dans le traitement locorégional du cancer du sein localement avancé :

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein localement avancé est indiscutable. Son objectif principal est de réduire le risque de rechute tumorale mammaire et pariétale ou ganglionnaire locorégional.

L'objectif primaire de la radiothérapie post opératoire est de stériliser les cellules tumorales résiduelles au niveau pariétal et ganglionnaire permettant ainsi d'assurer le contrôle locorégional de la maladie.

Le bénéfice apporté par la radiothérapie post-opératoire chez les patientes ayant un cancer du sein associé à des facteurs de mauvais pronostic (tumeur T3-T4 et/ou envahissement ganglionnaire) n'est plus à prouver.

En effet, 3 essais randomisés et 3 méta-analyses ont clairement démontré le bénéfice apporté par la radiothérapie post-opératoire dans leurs tumeurs du sein stade II et III en terme de survie globale et de risque de rechute locorégionale [332,333-334].

- ⇒ Les patients ayant une tumeur localement avancé (stade IIIB) répondant à la chimiothérapie doivent recevoir une chirurgie suivie de radiothérapie.
- ⇒ L'utilisation concomitante de la radiothérapie et chimiothérapie en préopératoire est une bonne alternative en raison des résultats encourageant en terme de réponse histologique complète et de contrôle locorégional.
- ⇒ Par ailleurs, les patientes gardant une tumeur inopérable après la CNA doivent être traitées par la radiothérapie et éventuellement une chirurgie de rattrapage.

❖ **Place de la radiothérapie dans le traitement locorégional du cancer du sein stade IV d'emblée :**

Les données disponibles dans la littérature concernant la radiothérapie post opératoire chez les patientes présentant un cancer du sein de stade IV d'emblée sont limitées et contradictoires.

L'étude de Rapiti et al et celle de Hazard et al n'ont pas trouvé de différence en termes de survie entre les patientes ayant reçu une irradiation postopératoire et les patientes n'en ayant pas reçu [330].

A l'inverse, d'autres études rétrospectives ont montré que la radiothérapie associée à la chirurgie augmentait significativement la survie globale. Vlastos et al [330] ont montré qu'en cas de mastectomie partielle, la survie globale était significativement augmentée en cas de radiothérapie associée (31 mois) comparativement à la chirurgie seule (24 mois, $p < 0,0001$).

La radiothérapie exclusive est une autre option de traitement locorégional. Les survies sans progression sont équivalentes entre radiothérapie et chirurgie [330].

En 2009, une étude française a comparé la survie globale à 3 ans de 320 patientes ayant bénéficié d'un traitement locorégional (composé à 78 % de radiothérapie exclusive, 13 % d'association chirurgie et radiothérapie et 9 % de chirurgie seule) à celle de 261 patientes sans traitement locorégional. La survie globale était de 43,4 % dans le groupe traitement locorégional versus 26,7 % dans le groupe sans traitement locorégional ($p = 0,00002$) [330].

La radiothérapie est donc une alternative à la chirurgie, notamment chez des patientes présentant des comorbidités ou des contre-indications à une anesthésie générale.

Dans notre étude, aucune patiente du groupe de CSME n'a bénéficié d'une radiothérapie post opératoire.

2.2 Traitement général :

Le traitement médical ou systémique du cancer du sein repose sur trois approches différentes qui peuvent se combiner entre elles : l'hormonothérapie et la chimiothérapie,

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

utilisées depuis un quart de siècle, et les traitements biologiques plus récents (thérapie ciblée).

2.2-1 Chimiothérapie :

Parmi les buts de la chimiothérapie on note [334] :

- ❖ Améliorer la survie en agissant sur la maladie micrométastatique.
- ❖ Réduire la masse tumorale pour permettre un traitement conservateur.
- ❖ Tester in vivo l'efficacité d'une chimiothérapie sur un cancer donné (chimiothérapie néoadjuvante).
- ❖ Permettre une survie de bonne qualité dans les cas métastatiques, en contrôlant les symptômes gênants.
- ❖ **Place de la chimiothérapie dans le traitement systémique du cancer du sein localement avancé**

a) Chimiothérapie néoadjuvante (CNA) :

Le premier objectif de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés est de permettre une opérabilité et une résécabilité meilleures tout en améliorant la qualité de la chirurgie.

La chimiothérapie néoadjuvante a 3 principaux objectifs cliniques chez les patientes atteintes de cancer du sein localement avancé [335]:

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

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

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

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

Ainsi, l'étude B27 du NSABP a évalué l'apport des taxanes en néo-adjuvant en comparant quatre cures à bases d'anthracyclines (4AC) à 4AC suivies de quatre cures de taxotère. Les résultats ont montré que dans le bras 4AC→4T une augmentation significative du taux de réponse clinique complète et globale et surtout du taux de réponse pathologique complète [336].

L'étude de phase III Geparduo a montré que la CTH séquentielle (AC suivie de T) donnait des résultats significativement meilleurs en termes de réponse pathologique complète et de conservation mammaire comparativement à l'association concomitante AC-T [337].

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

Au totale, la stratégie de la chimiothérapie néoadjuvante classiquement composée d'anthracyclines, s'est progressivement modifiée par l'ajout des taxanes aux protocoles à base d'anthracyclines qui a permis un gain en termes de réponse clinique, avec un doublement du taux de réponse histologique complète.

L'évolution des protocoles de chimiothérapie néoadjuvante s'est vue également au niveau de la séquence de traitement, avec une supériorité des schémas séquentiels par rapport aux concomitants, et dans le nombre de cycles, où six sont montrés préférables à 4

b) Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante :

L'évaluation précise de la réponse tumorale après chimiothérapie d'induction est fondamentale pour guider le geste chirurgical. Cependant, l'examen clinique et les méthodes

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

classiques d'imagerie morphologique mammaire (mammographie et l'échographie) rencontrent certaines limites dans cette évaluation.

- Le CNGOF, le groupe EUSOMA et l'ACR, selon leurs recommandations, indiquent la réalisation d'une IRM au début et à la fin de la chimiothérapie néo adjuvante à condition qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique [338].
- Il existe actuellement plusieurs méthodes d'évaluation de la réponse histologique au traitement néo-adjuvant. En France, la classification la plus utilisée est celle de D.M. Sataloff (Annexe 7).

Dans notre série, la chimiothérapie néoadjuvante était réalisée chez toutes les patientes du groupe de cancer du sein localement avancé, le protocole était FEC100 chez 3 patientes et le protocole 4 cures d'AC60 suivies de 4 cures de Docétaxel chez une seule patiente.

c) Chimiothérapie adjuvante :

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

En situation adjuvante, les protocoles associant anthracyclines-taxanes sont devenus un standard. D'après la méta-analyse rapportée par Ferguson et al, la chimiothérapie adjuvante contenant du taxane réduit le risque de décès et le nombre de récurrences du cancer du sein en comparaison avec un schéma thérapeutique sans taxane [339].

Une autre méta-analyse a démontré la supériorité du schéma séquentiel par rapport au schéma concomitant d'anthracyclines-taxanes [340].

Dans notre série, la chimiothérapie adjuvante était réalisée chez toutes les patientes du groupe de cancer du sein localement avancé, le protocole était FEC100 associé au Docétaxel chez 3 patientes et le protocole 4 cures d'AC60 suivies de 4 cures de Docétaxel chez une seule patiente.

❖ Place de la chimiothérapie dans le traitement systémique dans le cancer du sein métastatique :

La chimiothérapie dans le cadre de la maladie métastatique sera indiquée :

- Après échec de l'hormonothérapie chez les patientes RH+.
- D'emblée chez les patientes RH-, et le cas échéant chez les patientes RH+ présentant des métastases viscérales menaçantes évolutives (poumon, foie) ou tumeur avec cinétique rapide [343] .

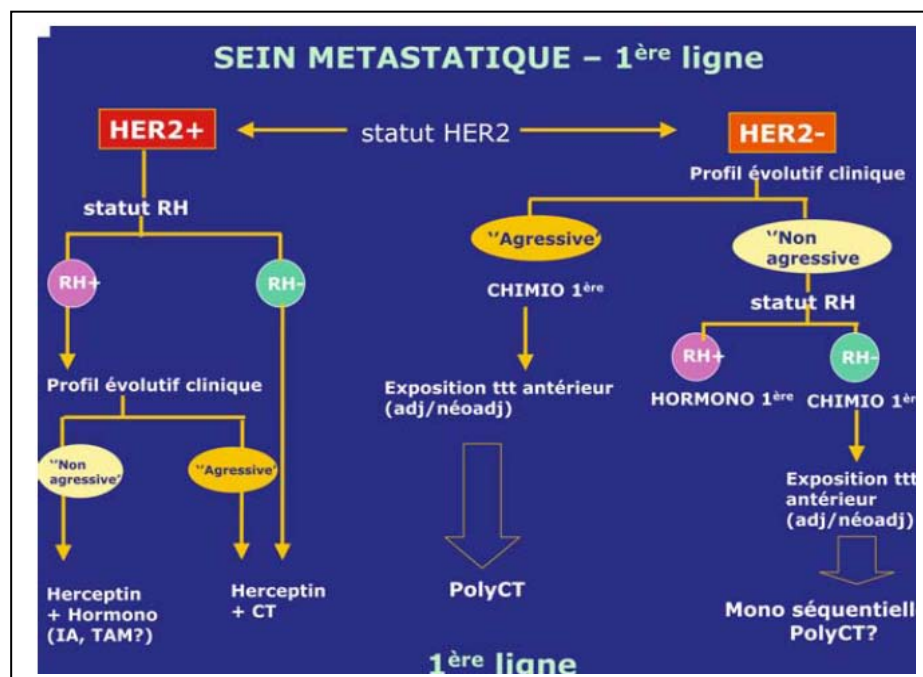


Figure 115. Arbre décisionnel pour la prise en charge du cancer du sein métastatique [341].

- Chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique d'emblée les poly-chimiothérapies de 1^{ère} ligne privilégieront une combinaison anthracyclines taxanes par rapport à des schémas anthracyclines sans taxanes (FAC, FEC, AC, EC). Le docétaxel et le paclitaxel ont fait la preuve de leur intérêt dans le cancer du sein métastatique avec les essais de phase II en monothérapie [341].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Dans les phases III les plus récents en 1^{ère} ligne métastatique, les taux de RO sont de 30 % – 32 % avec le docétaxel, et de 25 % pour paclitaxel. Cette efficacité en monothérapie des taxanes a naturellement conduit à développer des essais en combinaison avec les anthracyclines [341].

En dehors des résultats « hors norme » de l'association doxorubicine- paclitaxel dans l'étude de Gianni avec 94 % de RO (jamais retrouvé par la suite) et 18 % d'insuffisance cardiaque congestive, les résultats d'association en 1^{ère} ligne ont montré des taux de RO allant de 57 % à 88 % en fonction des doses et des schémas d'anthracycline et de taxane.

Les taux de réponse sont élevés et permettent donc un contrôle tumoral plus rapide. Cependant, le bénéfice en survie est discutable et les toxicités hématologiques et cutanéomuqueuses sont importantes [341].

Les résultats récents d'une étude en 1^{ère} ligne métastatique du cancer du sein semblent privilégier le docétaxel comme drogue d'association aux anthracyclines [341].

Tableau.LXVIII : Essais randomisés comparant une association taxane-anthracycline à un schéma avec anthracycline sans taxane en 1^{ère} ligne métastatique [341].

Etudes	Patientes	Schéma	RO (RC), %	TTP (mois)	SG (mois)
<i>Paclitaxel et doxorubicine</i>					
Jassem [48]	134	A50 j1 → P200 3h j2	68 (19) ^S	8,3 ^S	23,3 ^S
	133	FAC 50	55 (8)	6,2	18,3
Biganzoli [49] (EORTC)	138	A60 + P175 3h	58 (NR) ^{NS}	6,0 ^{NS}	20,6 ^{NS}
	137	AC 60	54 (NR)	6,0	20,5
<i>Paclitaxel et épirubicine</i>					
Lück [50] (AGO)	214	E60 + P175 3h	46 (9) ^{NS}	9,0 ^{NS}	17,6 ^{NS}
	215	EC 60	41 (6)	7,6	21,2
Carmichael [51] (UKCCCR)	353	E75 + P200 3h	67 (14) ^S	6,5 ^{NS}	13,7 ^{NS}
	352	EC 75	56 (11)	6,7	13,8
<i>Docétaxel et doxorubicine</i>					
Nabholtz [52] (TAX 306)	215	A50 + D75	59 (10) ^S	8,7 ^S	22,5 ^{NS}
	214	AC 60	47 (7)	7,3	21,7
Mackey [53] (TAX 307)	242	D(75)A(50)C(500)	55 (7) ^S	7,1 ^{NS}	21 ^{NS}
	242	FAC 50	44 (3)	6,7	22
Bontenbal [54]	109	A50 + D75	53 (NR) ^S	8,0 ^S	22,6 ^S
	107	FAC 50	37 (NR)	6,6	16,2
<i>Docétaxel et épirubicine</i>					
Bonneterre [55]	70	E75 + D75	63,0 (NR) ^S	7,8	34
	72	FEC 75	34,3 (NR)	5,9	28

RC, réponse complète ; RO, réponse objective ; TTP, temps jusqu'à progression ; SG, survie globale ; A, doxorubicine ; E, épirubicine ; C, cyclophosphamide ; F, 5-fluorouracil ; P, paclitaxel ; D, docétaxel ; NR, non reporté. S, significatif ; NS, non significatif

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

ligne métastatique par les anthracyclines, le choix s'orientera vers les taxanes, la capécitabine, la gemcitabine et la vinorelbine [341].

Dans l'optique d'une polychimiothérapie, les associations évaluées sont celles d'un taxane avec la gemcitabine ou la capécitabine [341].

L'association gemcitabine paclitaxel apporte un bénéfice sur le taux de réponse, le TTP (le temps jusqu'à progression) et la probabilité de survie à 1 an comparé au paclitaxel seul (70 % vs 60,9 %, $p = 0,019$) avec un profil de tolérance satisfaisant.

On constate que les associations docétaxel-gemcitabine et docétaxel-capécitabine montrent une efficacité similaire avec une moindre toxicité pour l'association docétaxel-gemcitabine [341]. La combinaison docétaxel-gemcitabine présente un meilleur ratio bénéfice/risque.

- Après progression de la maladie métastatique sous taxanes et anthracyclines, une stratégie sans taxane semble plus intéressante en se basant sur les antimétabolites, les poisons du fuseau et les sels de platine. Dans cette situation, les trois molécules principales « gemcitabine, capécitabine et vinorelbine » ont montré une activité anti-tumorale [341].

Avec les antimétabolites en monothérapie, gemcitabine et capécitabine ont montré dans les essais de phase II des résultats d'efficacité comparables.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Tableau.LXIX : Résultats d'efficacité des antimétabolites (gemcitabine, capécitabine) utilisés en monothérapie chez des patientes prétraitées par anthracyclines et/ou taxanes au stade métastatique [341].

1 ^{er} auteur	Patientes	Schéma, mg/m ²	Traitements antérieurs	RO, %	TTP / SG médiane, mois
<i>Gemcitabine après anthracyclines</i>					
Spielmann [62]	41	G1200 j1-j8-j15, q4w	2 ^e /3 ^e ligne, RA	29,3	4,2 / 19,4
<i>Gemcitabine après anthracyclines et taxanes</i>					
Brodowicz [63]	25	G1250 j1-j8-j15, q4w	2 ^e /3 ^e ligne ; 100 % post-A dont 24 % post-T	22 (2 ^e) 12 (3 ^e)	3,6 / 8,1
Valerio [64]	22	G1000 j1-j8-j15, q4w	2 ^e /3 ^e ligne ; post A/T	23	NR
Lerzo [65]	19	G1000 j1-j8-j15, q4w	≥ 2 ^e ligne ; post A/T	42	NR
Rha [66]	38	G850 j1-j8-j15, q4w	3 ^e /4 ^e ligne ; post A/T	20	4,5 / 11
<i>Capécitabine après anthracyclines et taxanes</i>					
Blum [67]	162	C1255 x 2/j, j1 → j14	3 ^e /4 ^e ligne ; post A/T	20	3,0 / 12,8
Blum [68]	74	C1255 x 2/j, j1 → j14	3 ^e /4 ^e ligne ; post A/T	26	3,2 / 12,2
Fumoleau [69]	126	C1250 x 2/j, j1 → j14	Post A/T	29	4,6 / 15,2
Reichardt [70]	136	C1250 x 2/j, j1 → j14	≥ 2 ^e ligne ; post A/T	15	3,5 / 10,1

RO, réponse objective ; TTP, temps jusqu'à progression ; SG, survie globale ; G, gemcitabine ; q4w, toutes les 4 semaines ; RA, résistance aux anthracyclines ; A, anthracyclines ; T, taxanes ; NR, non reporté ; C, capécitabine

Tableau LXX Résultats d'efficacité de la vinorelbine utilisée en monothérapie chez des patientes prétraitées par anthracyclines et/ou taxanes au stade métastatique [341].

1 ^{er} auteur	Patientes	Schéma, mg/m ²	Traitements antérieurs	RO, %	TTP / SG médiane, mois
Livingston [72]	40	30-35/sem + G-CSF	≥ 2 ^e ligne ; post A/T	25	3,0 / 7,7
Zelek [73]	40	25-30/sem	≥ 2 ^e ligne ; post A/T	25	NR / 6

RO, réponse objective ; TTP, temps jusqu'à progression ; SG, survie globale ; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor ; A, anthracyclines ; T, taxanes

plusieurs stratégies thérapeutiques sont alors : une monochimiothérapie avec des traitements séquentiels permettant d'utiliser chaque drogue à sa dose optimale et une polychimiothérapie. [341].

Fossati montre dans sa méta-analyse, en étudiant la monochimiothérapie versus la polychimiothérapie dans ce sens, que la polychimiothérapie permet d'obtenir des taux de réponse plus élevés que les différentes molécules utilisées isolément [341].

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Dans une étude randomisée faite chez des patientes en 1^{ère} ligne métastatique qui posait précisément la question de la comparaison de l'association contre le traitement séquentiel, il n'a pas été possible de montrer la supériorité en survie de l'administration concomitante par rapport aux mêmes molécules administrées de manière successive [341].

Dans notre série, la chimiothérapie de 1^{ère} ligne était à base de taxanes en monothérapie dans 66.6% et à base de anthracyclines + taxanes en schéma séquentiel dans 6.7% des cas.

La chimiothérapie de 2^{ème} ligne était à base des antimétabolites dans 33.3% des cas.

La chimiothérapie de 3^{ème} ligne était à base de Vinorelbine

2.2-2 Thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées connaissent un véritable essor depuis ces 10 dernières années et actuellement dominées par le ciblage HER2.

Le schéma de Hanahan et Weinberg permet de classer ces différentes thérapies ciblées et de souligner la diversité des mécanismes oncogéniques [10].

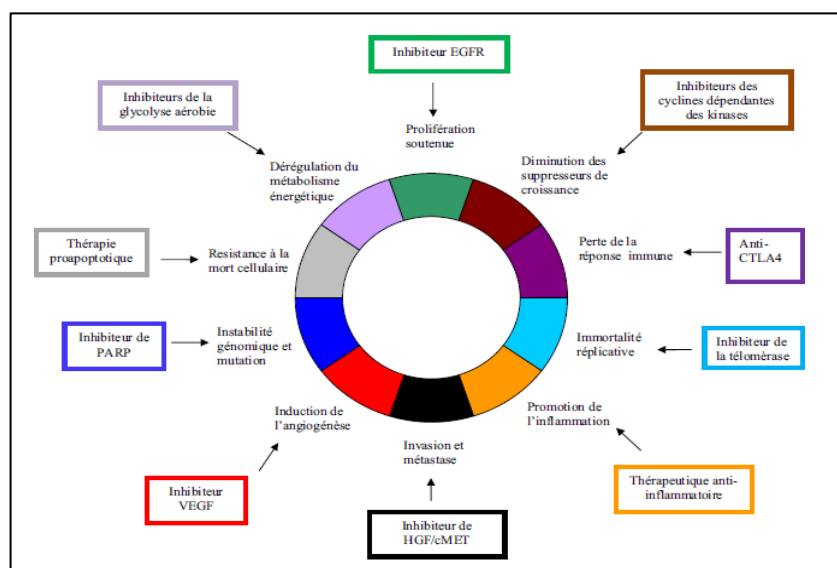


Figure 116. Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées. EGFR: epidermal growth factor receptor; PARP: poly ADP-ribose polymerase; VEGF: vascular endothelial growth factor; CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; HGF : hepatocyte growth factor. D'après Hanahan et Weinberg [10].

- **Trastuzumab [10]:**

Le trastuzumab a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en adjuvant et néoadjuvant pour une durée totale de traitement d'un an ainsi qu'en phase métastatique.

- En situation néo-adjuvant :

L'intérêt du trastuzumab a été mis en évidence par 3 études princeps avec des gains en termes de réponse complète histologique et survie sans récurrence.

Une actualisation de l'essai NOAH a été présentée à l'ASCO 2013. Des patientes atteintes de tumeurs localement avancées ou inflammatoires ont été randomisées entre une chimiothérapie associée ou non au trastuzumab. Après un suivi médian de 5,4 ans, cet essai a confirmé l'augmentation de la SSR (57,5 % versus 43,3 % ; $p = 0,016$) et une tendance pour la survie globale (SG) (73,5 % versus 62,9 %, $p = 0,055$) liées à l'ajout du trastuzumab.

Dans une étude phase II par M. Sawaki et al, le trastuzumab en combinaison avec le docétaxel ont montré une activité prometteuse chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé surexprimant le HER-2, avec des taux élevés de réponse clinique et pathologique.

- En situation adjuvante :

Une méta-analyse comprenant les essais princeps en adjuvant (HERA, FinHer, PACS 04, NSABP B31, BCIRG 006, NCCTG N9831) montre un bénéfice majeur de l'utilisation du trastuzumab en adjuvant en termes de SSR et de SG.

L'étude PHARE est un essai de phase III évaluant la non-infériorité d'un traitement par trastuzumab de 6 mois versus 12 mois, en termes de SSR, chez des patientes traitées par chimiothérapie. Après 3,5 ans de suivi, les résultats n'ont pas permis de conclure à la non-infériorité d'une durée de 6 mois.

- En situation métastatique :

Deux essais princeps ont montré l'intérêt du trastuzumab en première ligne métastatique en association avec la chimiothérapie en mettant en évidence une amélioration

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

de la SSR (7,4 mois versus 4,6 mois dans l'essai de Slamon et al et 11,7 mois versus 6,1 mois dans celui de Marty et al) mais aussi de la SG (25,1 mois versus 20,3 mois pour Salmon et al. et 31,2 mois versus 22,7 mois pour Marty et al.) lors de l'ajout de la thérapie ciblée.

- **Lapatinib** [10]:

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

- En situation néo-adjuvant :

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

Différentes études (Neo-ALTTO, CHERLOB, CALGB 40601, TBCRC 006) ont mis en évidence un meilleur taux de réponse histologique complète lors de l'association de 2 thérapies ciblées, communément appelé double blocage.

- En situation adjuvante :

L'étude prospective ALTTO a évalué l'apport du lapatinib en situation adjuvante. Les résultats montrent qu'il n'y a aucune différence significative tant en termes de survie sans récurrence que de survie globale.

- En situation métastatique :

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

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

L'intérêt de la double association avec le trastuzumab sans chimiothérapie a été mis en évidence par l'étude de Blackwell. Le double blocage permet une meilleure SSP (12 semaines versus 8 semaines, $p = 0,008$) ainsi qu'une amélioration de la survie globale (14 mois versus 9,5 mois, $p = 0,026$).

- **Pertuzumab** [10]:

Il possède l'AMM en association au trastuzumab et docétaxel dans le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de CTH pour leur maladie métastatique.

- En situation néo-adjuvante :

L'essai NeoSphère, phase II randomisée, a comparé 4 traitements néo-adjuvants : docétaxel-trastuzumab-pertuzumab, docétaxel-trastuzumab, docétaxel-pertuzumab, pertuzumab-trastuzumab.

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

- En situation adjuvante :

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

- En situation métastatique :

L'essai CLEOPATRA a étudié l'association pertuzumab-trastuzumab-docétaxel versus placebo-trastuzumab-docétaxel en première ligne métastatique. L'ajout du pertuzumab a permis une augmentation significative de la SSP mais aussi de la SG.

- **Bévacizumab [10]:**

- En situation néo-adjuvante :

Le Geparquinto a randomisé les patientes n'exprimant pas HER2 (HER2 -), en 2 bras de traitements : CTH associée ou non au bévacizumab. Le taux de réponse histologique complète est plus important dans le groupe bévacizumab (18,4 % vs 14,9 %, $p = 0,04$).

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

- En situation adjuvante :

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

- En situation métastatique :

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

- **Inhibiteurs de mammalian target of rapamycin (mTOR) [10]:**

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR, ayant comme effet une diminution de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse.

- En situation néo-adjuvante :

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Une phase II randomisée comparant, l'association létrozole et éverolimus au létrozole seul, a mis en évidence un meilleur taux de réponse clinique dans le groupe ayant reçu de l'éverolimus (68 % vs 59 % ; $p = 0,062$, risque $\alpha = 0,1$).

➤ En situation adjuvante :

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

➤ En situation métastatique :

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

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

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

L'éverolimus apparaît comme un inverseur de résistance à l'hormonothérapie en phase métastatique.

- **Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK) [10]:**

Deux essais de phase II randomisés montrent leur efficacité dans le cancer du sein métastatique exprimant les récepteurs hormonaux avec un taux de réponse objective de 45 % en faveur de l'association létrozole-PD 0332991, versus 31 %. C'est surtout la différence en SSP qui était majeure, passant de 7,5 mois de médiane pour le létrozole seul à 26 mois pour

l'association. Même bénéfice a été observé dans l'étude de PALOMA 2 et celle de MONALEESA 2.

Dans notre étude, le trastuzumab a été prescrit en situation métastatique chez 3 patientes et en situation adjuvante chez une seule patiente du CSLA. Le lapatinib a été prescrit chez une seule patiente en situation métastatique. Le bévacizumab a été donné chez 5 patientes en situation métastatique.

2.2-3 Tolérance / toxicité (chimiothérapie et thérapie ciblée):

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

Chez les femmes non encore ménopausées, la chimiothérapie peut induire une ménopause précoce, dont les effets secondaires sont majeurs et sont source d'une mauvaise qualité de vie : bouffées de chaleurs, diminution de la libido, sécheresse et atrophie vaginale et ostéoporose.

Toutefois certains effets secondaires comme la fatigue, les troubles cognitifs, les troubles de la fertilité, les rares cas de cardiotoxicité [344] et de leucémies secondaires demeurent préoccupants à long terme.

- Trastuzumab [10]: Sa toxicité peut être cardiaque, c'est pourquoi, l'association concomitante du Trastuzumab et des Anthracyclines ne doit pas être recommandée.
- Pertuzumab [10]: L'essai (TRYPHAENA) a évalué la tolérance cardiaque de plusieurs schémas thérapeutiques avec ou sans anthracycline, il n'a pas mis en évidence de cardiotoxicité majeure en associant le pertuzumab aux anthracyclines.
- Bévacizumab [10]: Surtout rénale, hypertension artérielle, hémorragie et toxicité thromboembolique.
- Inhibiteur de CDK [10]: Neuropathies de grade 3, mais sans complications infectieuses surajoutées.

Dans note série, les effets indésirables les plus rapportés chez les patientes sous chimiothérapie étaient : les nausées, vomissements, anorexie, asthénie et les troubles de l'humeur.

Un seul cas d'hématurie induite par le Bévacizumab a été rapporté.

2.2-4 Hormonothérapie :

Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormono-dépendante. Depuis les années 1970, les traitements hormonaux, sont devenus les traitements majeurs des cancers du sein exprimant le RE (RE+). L'objectif des traitements anti-hormonaux est d'agir sur la maladie résiduelle micro-métastatique et réduire le risque de survenue de métastases. L'hormonothérapie peut être suppressive ou additive :

- **Suppression de l'activité ovarienne :**

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

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

Cependant, la méta-analyse de Cuzick et al mentionne qu'un traitement isolé par LH-RH est insuffisant et qu'il faut y associer le tamoxifène [345].

- **Tamoxifène :**

Médicament de référence, il s'agit d'un inhibiteur compétitif des oestrogènes au niveau des récepteurs ayant une affinité plus importante que les oestrogènes natifs.

Il est administré de manière quotidienne pour une période de cinq ans par voie orale. Une large méta-analyse [346] sur l'effet de cinq ans de traitement adjuvant par tamoxifène a montré une réduction du taux de rechutes à quinze ans de 39% et de la mortalité liée au cancer du sein de 30%.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

L'étude ATLAS [347], comparant 10 ans de tamoxifène à 5 ans de tamoxifène puis surveillance sans placebo, a mis en évidence une diminution du risque cumulé de rechute entre la 5^{ème} et les 14^{ème} années de 3,7% (25,1 % versus 21,4 % ; p = 0,002) et de décès de 2,8 % (12,2 % versus 15 %) en faveur du groupe 10 ans de tamoxifène.

Mais, comme attendu, le risque cumulé de cancer de l'endomètre a doublé (3,1 % versus 1,6 %), comme la mortalité liée au cancer de l'endomètre (0,4 % contre 0,2 %). années de 3,7 % (25,1 % versus 21,4 % ; p = 0,002) et de décès de 2,8 % (12,2 % versus 15 %) en faveur du groupe 10 ans de tamoxifène.

Par ailleurs, le tamoxifène peut être associé à un traitement par agonistes de la LH-RH notamment en cas de mauvaise tolérance gynécologique et pelvienne du fait d'un effet oestrogène "like" du tamoxifène au niveau utérin et ovarien [348].

- **Anti-aromatases**

Les anti-aromatases inhibent cette activité. Elles ne sont pas indiquées chez la femme non ménopausée [349].

Il existe deux types d'anti-aromatases : l'inhibiteur stéroïdien irréversible (exémestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole et anastrozole). Les trois molécules sont considérées comme équivalentes en efficacité et en profil de toxicité.

Chez les patientes ménopausées, les anti-aromatases sont devenues un standard suite à plusieurs grands essais randomisés ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence, voire de survie globale par rapport au tamoxifène seul [350].

Les options les plus efficaces consistent en cinq ans d'anti-aromatases ou un schéma séquentiel, à savoir deux à trois ans de tamoxifène, suivi d'une anti-aromatase (ou l'inverse), jusqu'à atteindre une durée totale de cinq ans.

- **Fulvestrant :**

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogènes positifs. Il est

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

également prescrit en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-oestrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-oestrogène.

Plusieurs études ont montré l'équivalence d'efficacité avec l'exémestane après échappement à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, ainsi que l'équivalence d'efficacité en deuxième ligne métastatique avec l'anastrozole [351].

⇒ Hormonothérapie néo-adjuvante :

L'hormonothérapie néoadjuvante est un nouveau concept dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. Elle n'est actuellement pas un traitement standard mais elle pourrait être une approche intéressante pour les femmes âgées ayant des tumeurs opérables, hormonosensibles bien différenciées (SBR I) et d'évolution lente ou pour les patientes ayant un carcinome lobulaire de grade I peu chimiosensible [352].

⇒ Hormonothérapie adjuvante :

Elle est indiquée pour tous les cancers infiltrants RE+ et/ou RP+. Elle peut être prescrite en association avec la chimiothérapie chez les patientes présentant un ou plusieurs facteurs de risque et ne présentant pas de contre-indications liées au terrain, dans ces cas l'hormonothérapie adjuvante est débutée après la chimiothérapie. Chez la femme non ménopausée, le traitement par tamoxifène reste la référence.

Les publications récentes suggèrent dans le cas d'une patiente ménopausée en situation adjuvante [353]:

- ★ Un inhibiteur de l'aromatase (IA) pendant cinq ans (létrozole ,anastrozole ,et exémestane) dans la majorité des cas.
- ★ Un IA entre cinq et dix ans face à un haut risque de récurrence.
- ★ Le switch de l'IA (après deux ou trois ans) vers le tamoxifène en cas de problème de tolérance.
- ★ Le tamoxifène entre cinq et dix ans (préférences du patient, troubles sexuels, densité osseuse trop faible ou problèmes liés aux traitements par bisphosphonates).

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ★ Le choix sera également basé sur la capacité d'observance du traitement par la patiente ;

Chez les patientes ménopausées traitées initialement par tamoxifène, les résultats sont en faveur d'un relais par anti-aromatase pendant au moins 3 ans.

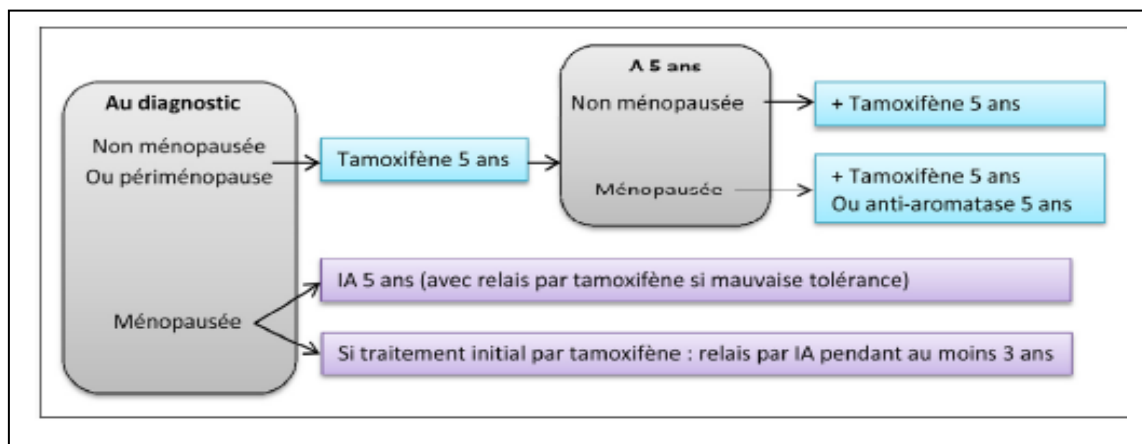


Figure 117. Recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie adjuvante [354].

⇒ Hormonothérapie de la maladie métastatique :

Elle intéresse les tumeurs présumées hormonosensibles RE+ et/ou RP+, avec une cinétique lente, un intervalle prolongé entre tumeur initiale et évolution métastatique, des métastases osseuses ou cutanées plutôt que viscérales. En cas d'urgence thérapeutique, le traitement sera débuté par une chimiothérapie jusqu'à stabilisation puis l'hormonothérapie sera prescrite par la suite [355].

Dans le cancer du sein métastatique, le blocage de la signalisation oestrogénique fut la première stratégie thérapeutique utilisée dans ce type de cancer et demeure le traitement de référence (Tamoxifène, IA, Fulvestrant).

L'identification de mécanismes moléculaires impliqués dans l'hormonorésistance, a permis de développer de nouvelles molécules ciblant les différentes altérations génétiques des éléments de la voie signalisation PI3K/AKT/mTOR.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

L'étude de TAMRAD de phase II [356], a évalué l'ajout de l'évérolimus au tamoxifène après progression sous IA au stade métastatique. Le temps à progression passe de 4,5 mois avec tamoxifène seul à 6,8 mois avec l'association.

L'étude de BOLERO 2 de phase III [356], ayant évalué l'ajout de l'évérolimus à l'exémestane, a montré un doublement de la SSP lors de l'ajout de l'évérolimus (7,8 mois versus 3,2mois).

Plusieurs études [357] ont montré l'apparition de mutations du gène codant pour le récepteur aux oestrogènes (ESR1) à la phase métastatique alors que ça est rare au stade initial du cancer.

Il semble que ces mutations soient plus souvent associées à l'exposition aux inhibiteurs de l'aromatase à la phase avancé de la maladie ce qui explique une autre façon de l'hormonorésistance. La possibilité de détecter ces mutations directement sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) a été mise en évidence.

L'étude de SOFEA [357] compare le fulvestrant à un inhibiteur de l'aromatase (exémestane) et montre que la SSP était plus longue avec l'utilisation du fulvestrant qu'avec celle de l'exémestane chez les patientes ayant une mutation de l'ESR1, ce qui également prouvé par l'étude de PALOMA3. Cela montre l'avantage du fulvestrant sur les IA en cas de mutation d'ESR1 au stade métastatique . on voit ainsi dessiner la possibilité de suivre, dans le sang des patientes sous hormonothérapie à la phase métastatique, l'apparition de marqueurs de résistance au traitement hormonal avant la progression clinique.

Dans notre série, les patientes ménopausées ont été mises sous anti-aromatases et une seule patiente a été mise sous anti-aromatases associés au tamoxifène.

- **Complications de l'hormonothérapie :**

- ⇒ **Tamoxifène [355]:**

Les effets secondaires suivants peuvent être observés chez la femme ménopausée : bouffées vasomotrices, minimes métrorragies, prurit vulvaire, leucorrhées, nausées, céphalées, dépression nerveuse, sécheresse cutanée, augmentation du risque de phlébite, exceptionnellement à forte dose dépôts cornéens ou rétinien ou névrite optique.

A long terme, l'effet oestrogénique du tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre.

- ⇒ **Inhibiteurs de l'aromatase [358] :**

Les effets à court terme sont représentés par les effets musculo-squelettiques des IA, incluant ostéoporose et myalgies-arthralgies. Se sont les effets les mieux documentés et donc qui sont importants à prendre en considération.

Les IA occasionnent moins d'accidents thromboemboliques, moins de pertes gynécologiques ou de pathologies utérines et également moins de prise de poids que le tamoxifène.

Les effets à long terme secondaires à l'hypoestrogénie profonde induite par le IA sont encore à démontrer : Sphère urogénitale ; l'effet des IA est susceptible de générer par le biais de l'hypoestrogénie profonde qu'ils induisent, une sécheresse vaginale importante, une dyspareunie, une perte complète de la libido et l'inconfort urinaire altérant ainsi la qualité de vie des patientes

Concernant l'évaluation de la réponse à l'hormonothérapie, une augmentation paradoxale de la fixation du FDG lors de l'examen de la TEP-TDM dans les jours qui suivent le début du traitement hormonal « metabolic flare » semble prédire une bonne réponse thérapeutique (niveau de preuve B2) [360]

Dans notre série, les principaux effets indésirables communs observés au cours de la surveillance des patientes sous hormonothérapie, étaient des bouffées de chaleurs dans 83,3% des cas, suivis de nausées et vomissements dans 50% des cas.

Pour la seule patiente qu'était mise sous Tamoxifène, l'absence de lésions suspectes de l'endomètre et de complications thromboemboliques a été notée au cours de la surveillance.

Les effets de la ménopause induite par la castration ovarienne chimique ont été observés chez la patiente étant mise sous analogues de la LH-RH (sécheresse vaginale, trouble de l'humeur et asthénie).

2.3 Prise en charge des métastases :

Selon le référentiel Oncolor [361]:

- Métastases osseuses :

Le traitement chirurgical est palliatif, à titre préventif (menace fracturaire), ou symptomatique (ex: compression médullaire). Il peut parfois être curatif. La chirurgie est associée à une corticothérapie, une radiothérapie et des Biphosphonates.

- Métastases pulmonaires :

Le traitement chirurgical apporterait un bénéfice en terme de survie. Il est à réserver aux métastases pulmonaires isolées chez des patientes en bon état général sans comorbidités importantes et en fonction de la réponse à une chimiothérapie première.

- Métastases hépatiques :

Le traitement chirurgical apporterait un bénéfice en terme de survie. Il conviendra de réserver la résection des métastases hépatiques isolées aux patientes en bon état général, sans comorbidités importantes, ayant obtenues une réponse aux traitements médicaux, avec

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

des métastases radicalement opérables, sans atteinte ganglionnaire hilare, de taille < 4 cm et sans autre métastase, sauf osseuse(s). Les indications sont rares et les séries publiées, toutes rétrospectives, ont des effectifs limités au mieux à quelques dizaines de cas.

Dans notre série, la prise en charge des métastases était palliative.

SURVEILLANCE

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

D'après 2 essais et une revue de la Cochrane, la surveillance intensive d'un cancer du sein ne permet pas toujours de détecter plus précocement les récurrences et surtout n'améliore pas la survie par rapport à une surveillance légère, car dans les trois quarts des cas, les récurrences sont découvertes par les patientes elles-mêmes [362].

1. But de la surveillance :

Elle vise à diagnostiquer précocement une rechute locale ou à distance, une complication du traitement ou l'apparition d'un deuxième cancer sur le sein controlatérale. Elle vise aussi à faciliter la réinsertion socioprofessionnelle de la malade.

2. Les objectifs de la surveillance du cancer du sein se justifient par leur évolution potentielle [363]:

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

3. Rythme de surveillance:

Actuellement, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et les Standard Options Recommendations (SOR) recommandent de réaliser les examens et le rythme de surveillance suivants [364]:

⇒ Un examen clinique :

- ✚ Tous les 3 à 6 mois les trois premières années.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ✚ Tous les 6 mois pendant 2 ans.

- ✚ Tous les ans par la suite

⇒ Une imagerie mammaire :

- ✚ 6 mois après la fin de la radiothérapie externe.

- ✚ 1 fois / an par la suite.

⇒ Une consultation dans le plus court délai en cas de symptômes.

Selon les recommandations du groupe « EUSOMA » publié en Mars 2010 dans Européen Journal of Cancer et du CNGOF, l'IRM est indiquée [365] [366]:

- ✚ Devant des signes ne permettant pas de conclure sur l'imagerie conventionnelle entre récurrence et cicatrice et si la biopsie ne peut pas être réalisée pour des raisons techniques ou ne peut pas être réalisée de façon fiable.

- ✚ Lorsqu'une récurrence de cancer du sein a été confirmée, la place de l'IRM doit être envisagée comme vu dans le bilan d'extension préopératoire.

Sur le plan de surveillance général, le bilan radiologique de première intention repose sur l'une des deux options suivantes en cas de signes :

- Radiographie du thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse.

- TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse.

Ces examens radiologiques trouvent leur place en cas de symptômes d'orientation.

Selon des recommandations, basées sur les données d'une revue de la littérature de 2006 à 2013 [367] (2 méta-analyses et 9 séries), qui envisage à supprimer l'imagerie conventionnelle dans le cadre du bilan de la rechute et chez les patientes symptomatiques :

- ★ La TDM est l'imagerie standard devant des signes cliniques et/ou biologiques de suspicion de rechute métastatique.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- ★ Le PET/CT (la TEP-TDM associée à la TDM aux rayons X) est recommandé en cas de métastase isolée ou de lésion suspecte à l'imagerie TDM et/ou IRM et en cas d'augmentation isolée, des marqueurs et dans ce cas, le PET/CT avec injection iodée est une option optimale pour la prise en charge.

Les recommandations actuelles (RPC Nice Saint-Paul 2013) [367] concernant le suivi des patientes asymptomatiques à haut risque de rechute :triple négatif, âge < 35 ans, ATCD de chimiothérapie néoadjuvante sont appliqués associant à l'imagerie locorégionale la TDM-TAP (+ cérébral ou IRM cérébrale si triple négatif ou HER2 surexprimé) pendant les deux premières années qui remplace plus efficacement en un temps l'échographie hépatique, la radiographie du thorax et la scintigraphie osseuse.

Au total, l'examen clinique et la réalisation d'une mammographie annuellement après la prise en charge d'un cancer du sein sont une attitude consensuelle

Aucun autre examen radiologique, isotopique ou biologique ne doit être intégré, en l'absence de signe clinique à ce schéma de surveillance.

Par ailleurs, la prescription de tamoxifène doit faire pratiquer une surveillance spécifique, en particulier gynécologique annuelle avec échographie pelvienne endovaginale (vérification de l'endomètre) et hystérocopie en cas d'anomalie, notamment des Métrorragies [368].

Une surveillance cardiologique annuelle par échocardiographie pendant 05 ans est nécessaires pour les femmes ayant reçu des traitements médicaux cardiotoxiques.

Dans notre série, le rythme de surveillance se faisait conformément aux recommandations de l'ASCO et l'ESMO. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne prenait une place primordiale parmi les moyens de surveillance chez nos patientes, en remplaçant l'imagerie conventionnelle.

EVOLUTION

1. Récidive locale :

Le taux de rechute locale dans le même quadrant après traitement conservateur est d'environ 8%. Il est maximal dans les 5 premières années. Dans les autres quadrants, la survenue d'une nouvelle localisation est constante avec le temps, un peu moins de 1% par an. Le taux de rechute pariétale après mastectomie est de moins de 5 % après irradiation et de 10% au moins sans irradiation [369].

Les facteurs de risque identifiés et incriminés dans les récurrences locales après traitement conservateur ou radical, outre le jeune âge, sont : une forte densité mammaire (RR de 2,8, IC 95 % : 1,3—6,1), la taille tumorale, le haut grade, la présence de nécrose, embolies vasculaires, carcinome in situ extensif et un profil biologique récepteurs aux estrogènes négatifs, HER2+, Ki 67 + (> 10 %), Cox 2 + p16, p21 et p53+ [369].

2. Sein controlatéral :

Après cancer du sein, le risque de développer un cancer du sein controlatéral est estimé autour de 0,8 % par an dans la population générale. Le bénéfice attendu d'un dépistage est le même qu'en population générale [369].

3. Rechute à distance :

La récurrence métastatique à distance est particulièrement grave. La médiane de survie historique à ce stade est de 2,6 ans pour les malades non traités; après chimiothérapie adjuvante la médiane d'apparition des métastases à distance est de 14 mois et la médiane de survie inférieure à 12 mois [370].

Les récurrences locales et les métastases surviennent plus fréquemment chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [370].

4. Survie :

Une étude portant sur 4478 patientes diagnostiquées en 1990–1992 (Sant et al, 2003) a permis d'évaluer la survie à 5 ans selon le stade de cancer. Le tableau ci-dessous représente les survies à 5 ans selon le stade de cette étude [371].

Tableau.LXXI Survie à 5 ans selon le stade (D'après sant et al, 2003) [371].

Stade	Survie relative à 5 ans (%)
T1N0M0	98
T2–3N0M0	87
T1–3N+M0	77
T4N×M0	55
M1	18
Non Déterminé	69

En France, le taux de survie relative tout stades confondus est de 82%, un tiers des cas est diagnostiqué à un stade précoce (T1N0M0) et leur survie relative à 5 ans est de 98 % proche de la survie de la population des femmes de la même structure d'âge [372].

Plusieurs études objectivent l'importante amélioration de la survie après cancer du sein durant les dernières décades, grâce au dépistage et au progrès thérapeutiques apportés dans le domaine [373].

Dans notre série, sur un recul de suivi de 25,8 mois, l'évolution était comme suit :

⇒ **Groupe de CSLA :**

Une patiente a développé des métastases osseuses révélées par des rachialgies lombaires après 18 mois de surveillance (25%). Aucun cas décès ni de récurrence (pariétale/controlatérale) n'a pas été révélé. Le reste des cas étaient en rémission clinique complète sur le recul de l'étude (75%).

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

⇒ Groupe de CSM :

Trois cas de décès ont été déplorés dans ce groupe. La stabilisation de la maladie tumorale a été notée chez 6 patientes et une progression a été constatée chez 6 autres patientes d'où la nécessité du passage aux soins palliatifs.

L'évaluation de la survie n'a pas pu être précisée dans notre série vu le recul insuffisant et le nombre important de patientes injoignables.

PRONOSTIC

Les facteurs pronostiques permettent d'évaluer le risque de rechute et ainsi de décider d'un éventuel traitement médical adjuvant.

I. Facteurs pronostiques classiques [374] :

1. Age :

Un jeune âge au diagnostic est associé à une tumeur plus agressive, mais ce jeune âge est aussi un facteur de mauvais pronostic indépendant. Le risque de rechute locale et de rechute à distance est significativement augmenté chez les patientes de moins de 35 ans.

2. Classification cTNM :

Elle garde une certaine valeur malgré les imprécisions de mesure de taille et d'évaluation du statut ganglionnaire. La présence d'un aspect inflammatoire (T4d) cependant garde toute son importance pour la décision thérapeutique. Les patientes ayant des tumeurs plus petites ont alors une meilleure survie. En absence d'adénopathie palpée (N0), le taux de survie sans rechute à 5 ans est de 80%.

Dans plusieurs études, les différents auteurs ont ajusté, pour des facteurs pronostiques comme le nombre de sites métastatiques, la localisation des métastases (viscérales ou osseuses). la baisse de la mortalité était particulièrement marquée (moins de 80%) chez les patientes avec des métastases osseuses seulement.

3. CA15-3 :

L'antigène carcinoembryonnaire et l'antigène Ca 15.3 sont corrélés à la masse tumorale. Ces marqueurs sériques se sont révélés sans grand intérêt lors du primotraitement ou pour la

surveillance des patientes. En revanche, des taux élevés lors de la maladie métastatique permettent d'évaluer la réponse thérapeutique. 21

II. Facteurs histopronostiques [375]:

1. Taille tumorale :

Il ya une relation significative bien établie entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic.

Tableau LXXII Index histopathologique pronostique de Nottingham NPI.

<i>Le grade tumoral ou tumeur grade (G) auquel est attribué un score 1–3 :</i>		
1	Bien différencié	
2	Modérément différencié	
3	Peu différencié	
<i>L'envahissement ganglionnaire ou « lymph node involvement » (L) auquel est attribué un score 1–3 :</i>		
1	Absence d'envahissement ganglionnaire	
2	1–3 ganglions métastatiques	
3	> 3 ganglions métastatiques	
<i>Avec la taille tumorale exprimée en cm (S), le NPI est calculé par la formule</i>		
$NPI = G + L + (S \times 0.2)$		
<i>Le score NPI a permis d'établir les pronostics et durées de survies suivantes</i>		
<i>NPI score</i>	<i>Pronostic</i>	<i>Survie à 5 ans (%)</i>
2,0–2,4	Excellent	93
2,4–3,4	Bon	85
3,4–5,4	Moyen	70
> 5,4	Mauvais	50

2. Envahissement ganaglionnaire :

En l'absence de traitement adjuvant, le taux de survie à 10 ans est globalement de 80 % en l'absence d'atteinte ganglionnaire, de 60 % si 1 à 3 ganglions sont envahis, de 40% si 4 à 9 ganglions sont atteints, et enfin de 20 % si au moins 10 ganglions sont atteints.

3. Type histologique :

Le pronostic est favorable en ce qui concerne les types dits « spéciaux » le carcinome tubulaire, tubulolobulaire, mucineux, colloïde et le carcinome cribriforme infiltrant qui présentent un meilleur pronostic que le canalaire dénommé non spécifique.

Le carcinomelobulaire présente un pronostic meilleur surtout si il s'agit du sous-type tubulolobulaire par rapport à la variante pléiomorphe dont le pronostic est plus péjoratif.

4. Grade histologique :

Le taux de survie à 8 ans pour les patientes incluses dans l'étude NSABP 04 était de 64% quand le grade tumoral était élevé et 86% quand le grade tumoral était faible.

5. Invasion vasculaire et lymphatique :

Certaines études ont démontré une valeur péjorative à l'invasion vasculaire constatée dans la pièce opératoire.

Ce facteur est particulièrement important chez les patientes sans envahissement ganglionnaire.

6. Nécrose du stroma :

La nécrose serait un facteur de mauvais pronostic car elle témoignerait d'un taux de croissance rapide, dépassant l'angiogénèse stimulée par la tumeur. Elle est surtout présente dans le carcinome canalaire de type non spécifique et elle est fréquemment observée dans les tumeurs de haut grad et dans le phénotype basal.

7. Composante de carcinome intracanalair étendue :

S'il est élevé ou extensif, il est associé à une augmentation du taux de rechutes locales.

8. Infiltrat inflammatoire :

Certains trouvent que les carcinomes une réaction immune sont de meilleur pronostic, par contre d'autres ont rapporté une survie moins bonne en présence d'une tumeur richement infiltrée de lymphocytes T4.

9. Limites d'exérèse :

Selon les équipes, une limite d'exérèse sera considérée comme satisfaisante si elle est de 0 à 5 mm pour le carcinome infiltrant et de 2 à 10 mm pour le carcinome intracanalair .

Une méta-analyse montre que le risque de récidence est lié à la présence de carcinome sur les limites d'exérèse et l'absence de tumeur sur les marges est retenu comme adéquate dans les recommandations américaines (Moran 2014).

10. Récepteurs hormonaux :

L'expression du récepteur aux oestrogènes et du récepteur à la progestérone est associée à un bon pronostic dans les deux premières années qui suivent le diagnostic de cancer mais ceci s'atténue avec le temps.

11. Gène HER2 :

Les patientes dont les tumeurs surexpriment HER2 et/ou ayant une amplification du gène ont une survie à 10 ans significativement diminuée, contrairement aux celles n'exprimant pas le gène HER2 dont la survie sans rechute est la plus longue.

12. Marquers de prolifération cellulaire :

L'activité mitotique est aussi un indicateur du pronostic d'une tumeur. Elle peut être évaluée sur coupe par le pourcentage de cellules exprimant Ki67.

Des valeurs très élevées de Ki67 sont observées dans les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux et dans les tumeurs peu différenciées.

Le marquage des cellules en phase S est significativement corrélié à la taille tumorale, au grade histologique et au nombre de mitoses.

III. Autres facteurs moléculaires :

1. Facteurs d'angiogénèse :

Un taux élevé de VEGF et de l'urokinase uPA, pour certains des facteurs pronostiques, défavorable. Ils sont plus élevés dans les carcinomes canauxiers que lobulaires.

2. Gène p53 :

Les études ont montré que les mutations de p53 étaient observées dans des tumeurs de haut grade, agressives sur le plan clinique.

La recherche des mutations p53 pourrait représenter un marqueur pronostique intéressant pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire, et permet d'identifier un sous-groupe de patientes répondant mieux à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie

3. Alpha B cristalline :

C'est une protéine fréquemment exprimée dans des cancers mammaires de grade élevé, présentant des métastases ganglionnaires axillaires et une diminution de la survie.

Elle a été également décrite en association avec le phénotype basal.

4. Cavéoline :

Une protéine plasmique réside dans les dépressions de la membrane cellulaire, son expression par le stroma tumoral est un marqueur de mauvais pronostic dans les tumeurs mammaires.

5. Métalloprotéinases matricielles :

L'expression de la MMP-13 est corrélée à un phénotype tumoral agressif et avec une diminution de la survie globale.

IV. Classification moléculaire :

Tableau LXXIII Caractéristiques des sous-types moléculaires de cancer du sein.

Sous-type	Incidence	IHC	Pronostic
Luminal A	50–60 %	RE+ et/ou RP+ Her2 négatif Ki67 bas	Bon
Luminal B	15 %	RE+ et/ou RP+ Her2 négatif Ki67 élevé	Intermédiaire
Basal like	10–20 %	RE négatif RP négatif Her2 négatif	Péjoratif
Her2 positif	15–20 %	RE négatif RP négatif Her 2 surexprimé ou amplifié	Péjoratif
Claudin low	12–14 %	RE négatif RP négatif Her2 négatif	Péjoratif

Les classificateurs multigéniques plus récents permettent d'étudier simultanément l'expression de plusieurs gènes à l'aide de puces ADN soit à partir de tissus fixes (Oncotype DX), soit à partir de tissus congelés (MammaPrint).

Au total, dans l'état actuel des connaissances, les facteurs pronostiques classiques que sont la taille tumorale, le statut ganglionnaire et le grade de SBR restent les plus importants malgré le développement du dépistage et les progrès thérapeutiques.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

D'autres facteurs participent à la décision de traitement adjuvant (emboles vasculaires, activité mitotique...) ou sont plus utilisés comme facteurs prédictifs (recepteurs hormonaux, statut HER2).

L'avenir dira si les classificateurs multigéniques permettent de mieux apprécier le pronostic des cancers du sein et permettront peut-être d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapies ciblées.

Dans notre travail, les facteurs pronostiques ayant influencé l'évolution de nos malades étaient : le stade clinique avancé, la taille tumorale, le type histologique, l'envahissement ganglionnaire clinique et histologique, le grade SBR élevé, la présence d'emboles vasculaire, l'absence de récepteurs hormonaux, l'existence de métastases viscérales au moment du diagnostic, CA15-3 élevé au moment du diagnostic (79%) et plus d'un site métastatique (nombre moyen est 2 sites métastatiques).

RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE

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

On estime à un quart le nombre de femmes présentant des symptômes d'une détresse psychologique marquée [376], quel que soit le type de traitement proposé. Par ailleurs, ce niveau de détresse psychologique est, chez les patientes jeunes comme chez les autres, maximal durant l'année qui suit le diagnostic, tout en étant plus important que celui des échantillons plus âgés à sévérité de la maladie égale.

Dans une étude portant sur un échantillon de 948 femmes mastectomisées dont un tiers ont moins de 50 ans [376], le niveau de dépression a été étudié en fonction de différents facteurs dont l'âge et l'ancienneté de la maladie. Les facteurs de risque de dépression retrouvés étaient les suivants : l'âge (patiente jeune), les trois premiers mois après la chirurgie, le fait d'être divorcée ou veuve, le nombre d'enfants à charge, l'existence de nombreux effets secondaires du traitement, ou de mauvaises performances physiques.

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

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

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

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

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

DEPISTAGE

La synthèse des essais conduit à une estimation de la réduction du risque de décès par cancer du sein de 20 % dans la population invitée au dépistage et d'environ 30 % dans la population ayant effectivement participé au dépistage [377].

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

En France, le dépistage de masse organisé consiste en une invitation des femmes de 50 à 74 ans à faire une mammographie tous les deux ans. Il persiste par ailleurs un dépistage individuel (sans deuxième lecture, sans évaluation) débutant à 40 ans [378].

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

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

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



Conclusion



Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

L'analyse d'une étude rétrospective de 15 cas de cancer du sein métastatique d'emblée et de 4 cas de cancer du sein localement avancé ainsi qu'une revue de la littérature, nous a permis de conclure que ces tumeurs constituent un réel problème de santé publique à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement.

La majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : les difficultés économiques, le manque d'information, le recours aux thérapeutes traditionnels, l'absence de compagnes de dépistage, la difficulté d'accès aux soins et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus, l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

Le cancer du sein localement avancé (CSLA) est un groupe hétérogène de tumeurs de mauvais pronostic en raison du potentiel métastatique élevé et du risque de récurrence locorégionale. Ces tumeurs sont de présentation clinique différente avec une agressivité biologique variable ce qui leur confère un pronostic différent.

Le standard thérapeutique chez ces patientes nécessite un traitement multimodal impliquant une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et de taxanes, suivie d'une chirurgie le plus souvent de type mastectomie avec curage axillaire et d'une radiothérapie locorégionale et une hormonothérapie à chaque fois que les récepteurs hormonaux sont positifs.

Le cancer du sein métastatique d'emblée est une maladie considérée comme incurable puisque quasiment toutes les malades meurent des conséquences de cette pathologie ou de son traitement. La survie des patientes est très variable d'un individu à l'autre et peut s'échelonner de quelques semaines pour les formes les plus agressives, à plusieurs années pour les formes lentement évolutives

Des métastases au niveau pulmonaire, hépatique, osseux et cérébral sont retrouvées déjà au moment du diagnostic chez nos patientes.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Le plus souvent, si la tumeur est de cinétique rapide ou n'exprime pas des récepteurs hormonaux, un traitement par anthracyclines plus taxanes a été administré à la patiente en première ligne métastatique, alors qu'en deuxième ligne métastatique, une stratégie sans taxane semble plus intéressante en se basant sur les antimétabolites, les poisons du fuseau et les sels de platine.

Dans cette situation, les trois molécules principales « gemcitabine, capécitabine et vinorelbine » ont montré une activité anti-tumorale.

Les combinaisons de chimiothérapie étaient supérieures à l'administration d'une molécule seule. Cette supériorité se traduit généralement par un meilleur taux de réponse et un meilleur temps à progression (5 à 8 mois) selon la littérature.

La prise en charge chez ces patientes devrait être multidisciplinaire, englobant tous les aspects du traitement notamment palliatif (traitement de la douleur, prise en charge des troubles psychologiques, des complications osseuses ou neurologiques, etc).

La chirurgie de la tumeur primaire pour les cancers du sein métastatique d'emblée n'était jusqu'à présent proposée qu'à but de palliation des complications locales.

Toutefois, des études récentes semblent démontrer que la chirurgie d'exérèse de la tumeur primaire améliore la survie globale.

Plus récemment, les thérapeutiques ciblées ayant constituées un réel progrès dans l'amélioration du pronostic chez les patientes surexprimant l'oncoprotéine HER2 (CSLA ou CSM).

La combinaison de l'ensemble de ces moyens thérapeutiques a permis une amélioration significative de la survie.

Cependant, la prévention primaire du cancer du sein parait difficile étant donné son étiologie multifactorielle. Il importe que les cancers du sein soient inclus dans les politiques nationales de santé. Ceci par la mise en place d'une politique de dépistage par la promotion de programmes d'information et de formation des femmes (auto examen des seins), la formation des agents de santé et des médecins praticiens.



Annexes



Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

-Contraception hormonale orale : OP progestatifs
aucune

-Contraception hormonale non orale :

DIU autre aucune

- THS : Oui Non

• Pathologies gynécologiques :

Mastopathies bénignes

Oui Non

dysplasie mammaire

Oui Non

cancer du sein

Oui Non

autres cancers

Oui Non

➤ Médicaux-chirurgicaux :

HTA

Diabète

Obésité

Maladies de système

Médicaments

Autres

➤ Toxiques :

Tabagisme actif

Tabagisme passif

Alcool

❖ **Familiaux :**

➤ Lien de parenté :

Mère

Tante

Sœur

Cousine

Nièce

➤ Types de pathologie :

Mastopathies bénignes

Cancer du sein

Autres cancers

3-Histoire de la maladie :

➤ Circonstances de découverte :

Par la patiente elle-même

lors d'un examen systématique

Dépistage mammographique

Forme avancée

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

➤ Motif de consultation :

Nodule Modification cutanée Déformation du sein

Mastodynie

Anomalie du mamelon Ecoulement mamelonnaire Autre

• Délai de consultation :

• Etiologies du retard diagnostic :

4-Examen physique : Comparative

➤ Inspection : face+profil, debout et penchée en avant bras pendants et relevés.

• Sein :

Modification des contours des seins Asymétrie des deux seins

• Peau

Signes inflammatoires Vascularisation Œdème

• Mamelon

Rétraction du mamelon Ombilication du mamelon Aspect

➤ Palpation :

• Tumeur :

Nombre Siège Taille

Limites Consistance Sensibilité

Mobilité par rapport à : la peau La paroi thoracique Aux 2 plans

• ADP :

Nombre Siège Taille

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Consistance

Mobilité

Sensibilité

- Ecoulement mamelonnaire :

Lactescent

Sanglant

Séro-sanglant

5-Examen paraclinique :

- Mammographie :

- Opacités

Nombre

Siège

Taille

Forme

Contours

Adhérence : Peau

M.Pectoral

Mamelon

- Microcalcifications :

Siège

Forme

Regroupement

- Autres anomalies :

- Classification BI-RADS de l'ACR :

- Echographie mammaire :

- Masse:

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Nombre Siège

Taille

Limites Echogénicité

Particularité acoustique postérieure

• Anatomopathologie :

• Nature du prélèvement :

Cytoponction

Microbiopsie

Macrobiopsie

Tumorectomie

• Types histologiques :

• Taille tumorale histologique :

• Grade SBR : I II III

• Envahissement ganglionnaire histologique : Oui Non

• Envahissement cutané : Oui Non

• Envahissement musculaire : Oui Non

• Emboles vasculaires néoplasiques : Présents Non

• Récepteurs hormonaux : Positifs Négatifs

• Etude de l'oncogène HER2: Positifs Négatifs

6-Bilan d'extension :

➤ Clinique :

• Taille tumorale :

• Peau en regard :

• Aires ganglionnaires :

• Signes d'appel respiratoire : Oui Non

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Signes d'appel abdominal : Oui Non
- Signes d'appel neurologique : Oui Non
- Signes d'appel osseux : Oui Non

➤ Paraclinique :

- Mammographie :
- Rx de thorax : Normale Métastatique Non faite
- Echographie abdominale : Normale Métastatique Non faite
- Scintigraphie osseuse : Normale Métastatique Non faite
- Autres :

➤ Classification :

- Classification TNM :
- Classification AJCC :
- Forme : métastatique
Localement avancé

7-Attitude thérapeutique :

➤ Chirurgie :

- Curative : Patey+CA TC+CA
- Reconstructive : Immédiate Référée
- Suites post opératoires :

➤ Radiothérapie adjuvante :

- Délai de début:
- Nombre de cures :

- Réponse a la radiothérapie :
- Tolérance : Oui Non
- Toxicité : Oui Non

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

✓ Type de toxicité :

➤ Chimiothérapie néo-adjuvante :

• Protocol :

- A base d'Anthracycline : Doxorubicine Irubicine
- A base de Taxane : Docétaxel Paclitaxel
- 5 Fluoro-uracile : Oui Non
- Cyclophosphamide : Oui Non

• Nombre de cures :

• Réponse à la chimiothérapie :

• Tolérance : Oui Non

• Toxicité : Oui Non

✓ Type de toxicité :

➤ Chimiothérapie adjuvante :

• Protocol :

- A base d'Anthracycline : Doxorubicine Epirubicine
- A base de Taxane : Docétaxel Paclitaxel
- 5 Fluoro-uracile : Oui Non
- Cyclophosphamide : Oui Non

• Nombre de cures :

• Réponse à la chimiothérapie :

• Tolérance : Oui Non

• Toxicité : Oui Non

✓ Type de toxicité :

➤ Chimiothérapie palliative :

⇒ 1^{ère} ligne

⇒ 2^{ème} ligne

⇒ 3^{ème} ligne

➤ Hormonothérapie :

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- Durée :
- Anti œstrogènes : Molécule :
- Inhibiteurs de l'aromatase : Molécule :
- Analogue LH-RH : Molécule :
- Tolérance :
- Effets indésirables :

➤ **Thérapie ciblée :**

- Inhibiteurs de HER2 : trastuzumab lapatinib
- Anti-angiogénique :
- Chimiothérapie associée : oui non
- Tolérance : Oui Non
- Toxicité : Oui Non
✓ Type de toxicité:.....

8-Surveillance :

➤ **Clinique :**

- Tolérance du traitement choisis :
- Récidive locale : Oui Non
- Récidive régionale : Oui Non
- Métastase : Oui Non
- Etat général : Non Stéré
- Qualité de vie de la patiente : Bonne M Mauvaise

➤ **Paraclinique :**

- Mammographie annuelle : faite non faite
- Radiographie pulmonaire : faite non faite
- Echographie pelvienne : faite non faite
- CA 15-3 : Fait non fait

➤ **Rythme :**

-

9-Evolution :

Rémission :

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Récidive : Oui Non Délai :
Métastase : Oui Non Nombre : siège :
Décès : Oui Non Délai :

10-Survie :

•.....

11-Commentaires et remarques :

-
-
-
-



Résumés



RESUME

Titre : Cancer du sein métastatique ou localement avancé. Expérience du service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Résumé :

Objectif : Le but de notre travail est d'étudier les différentes particularités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques du cancer du sein métastatique d'emblée et du cancer du sein localement avancé.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective descriptive d'une série de 19 cas de cancer du sein métastatique d'emblée ou localement avancé, colligés au service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, durant une période de 5 ans allant de Janvier 2013 au Décembre 2017.

Résultats : Le cancer du sein métastatique d'emblée et le cancer du sein localement avancé ont représenté respectivement 16% et 4,25 % des cas parmi les cancers du sein diagnostiqués durant cette période. L'âge moyen des patientes était de 53,3 ans (32-70). L'âge moyen de ménarche était de 14,5 ans. La multiparité était prédominante (79%). Une première grossesse précoce a été notée dans 88,9%, un âge de ménopause entre 50 et 52 ans et un allaitement prolongé chez 72,2%. La prise de pilule constituait 63,1%. Les antécédents familiaux de cancer gynécologique ont été rapportés chez 26,3% des patientes, tandis qu'aucun cas d'antécédent personnel de cancer du sein a été rapporté. Le délai moyen diagnostique était de 8,8 mois. L'autopalpation d'un nodule du sein était prédominante, suivie de découverte de modifications cutanées surtout chez les patientes du groupe de cancer du sein localement avancé. La taille tumorale moyenne au diagnostic était de 5,87 cm, plus élevée pour les tumeurs localement avancées (7,7 cm). Les adénopathies étaient cliniquement palpables dans 63,1% (N1=36,8%). Il s'agissait d'un carcinome infiltrant de type non spécifique dans 84,4% des cas, avec prédominance des grades SBR II et III (94,7%). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 31,6% des cas et l'HER2 surexprimé dans 21%. Les embolus vasculaires étaient présents dans 31,6% des cas.

79% des patientes étaient classées stade IV d'emblée (15 patientes) et 21% des patientes étaient classées stade IIIB de la classification AJCC (7^{ème} édition, 2010). Les métastases osseuses sont prédominantes (86,6%).

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

➤ **Dans le groupe de patientes classées IIIB :**

La totalité des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, à base d'anthracyclines dans 75% des cas. La chirurgie radicale, la radiothérapie (sein+ganglions) et une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines et taxanes ont été pratiquées chez la totalité des patientes. L'hormonothérapie a été prescrite dans 25% des cas. Le Trastuzumab a été prescrite chez une seule patiente. Après un suivi moyen de 22 mois, 25% des cas ont présenté une rechute métastatique.

➤ **Dans le groupe de patientes classées VI d'emblée :**

Une chimiothérapie palliative de première ligne à base de taxanes a été indiquée dans 66,6% des cas. En deuxième ligne métastatique le protocole à base des antimétabolites (capécitabine) en monothérapie ou en association était prédominant. La vinorelbine était indiquée dans 6,7% des cas en 3^{ème} ligne métastatique. La mastectomie de propreté a été réalisée dans 20% des cas. L'hormonothérapie a été prescrite dans 33,3% des cas, le Trastuzumab dans 20% des cas, le Lapatinib dans 6,7% des cas et le Bévacicumab dans 33,3% des cas. La prise en charge de métastases était palliative chez toutes ces patientes. 20% de décès et 40% de progression métastatique ont été rapportés après un suivi moyen de 29,6 mois.

Les facteurs pronostiques ayant influencé l'évolution chez nos patientes sont: le diagnostic tardif à un stade avancé, La taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire clinique et histologique, le type histologie, le grade SBR élevé, la présence d'emboles vasculaire, l'absence de récepteurs hormonaux, l'existence de métastases viscérales au moment du diagnostic, CA15-3 élevé (79%) et plus d'un site métastatique.

Conclusion : Ces tumeurs constituent un réel problème de santé publique à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement. Ils sont de mauvais pronostic et pose ainsi des problèmes spécifiques de prise en charge. La mise en place d'une politique de dépistage et la formation des femmes (auto examen des seins) permettent un diagnostic du cancer du sein à un stade plus précoce, en évitant ainsi une prise en charge lourde et en augmentant les chances d'une meilleure survie.

Mots clés : Cancer du sein, Métastatique, Localement avancé, prise en charge, pronostic.

ABSTRACT

Title: Metastatic or locally advanced breast cancer. Experience of the General Surgery Department of Avicenna Military Hospital, Marrakech.

Abstract

Objective: The aim of our work is to study the different epidemiological, diagnostic, therapeutic, progressive and evolutionary particularities of metastatic breast cancer (synchronous) and locally advanced breast cancer.

Materials and methods: Retrospective study of 19 cases of metastatic or locally advanced breast cancer, from 2013 to 2017 at the General Surgery Department of Avicenna Military Hospital, Marrakech.

Results: Metastatic breast cancer (synchronous) and locally advanced breast cancer represented respectively 16% and 4.25% of the cases among breast cancers diagnosed during this period. The average age was 53.3 years (32–70). The average age of menarche was 14.5 years. Multiparity was predominant (79%). An early first pregnancy was noted in 88.9%, a menopause age between 50 and 52 years and prolonged breastfeeding in 72.2%. Taking of contraceptive pill concerned 63.1%. Family history of gynecological cancer was reported in 26.3% of patients, while no personal history of breast cancer was reported.

The average diagnostic time was 8.8 months. Self-examination of a breast nodule was predominant, followed by the discovery of skin changes, especially in patients in the locally advanced breast cancer group. The average tumor size at diagnosis was 5.87 cm, higher for locally advanced tumors (7.7 cm). Adenopathies were clinically palpable in 63.1% (N1=36.8%). It was a non-specific invasive carcinoma in 84.4% of cases, with the SBR II and III grades predominating (94.7%). Hormone receptors were positive in 31.6% of cases and HER2 was overexpressed in 21%. Vascular emboli were present in 31.6% of cases. 79% of patients were reclassified as Stage IV from the outset (15 patients) and 21% of patients were reclassified as Stage IIIB of the AJCC classification (7th edition, 2010). Bone metastases are predominant (86.6%). In the group of patients classified as IIIB: all patients received a neoadjuvant chemotherapy, based on anthracyclines in 75% of cases. Radical surgery, radiotherapy (breast + lymph nodes) and adjuvant chemotherapy based on anthracyclines and taxanes were performed in all patients. Hormone therapy was prescribed in 25% of cases. Trastuzumab was prescribed in only one patient. After an average follow-up of 22 months, 25% of cases had a metastatic relapse. In the group of patients classified as VI from the outset:

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Palliative chemotherapy of first line based on taxanes was indicated in 66.6% of cases. In the second metastatic line, the protocol based on anti-metabolites (capecitabine) as monotherapy or in combination was predominant. Vinorelbine was indicated in 6.7 of the 3rd metastatic line. The cleanliness mastectomy was performed in 20% of cases. Hormone therapy was prescribed in 33.3% of cases, Trastuzumab in 20% of cases, Lapatinib in 6.7% of cases and Bevacizumab in 33.3% of cases. The management of metastases was palliative in all these patients. 20% of deaths and 40% of metastatic progression were reported after an average follow-up of 29.6 months. The prognostic factors that have influenced the evolution in our patients are: late diagnosis at an advanced stage, tumour size, clinical and histologically lymph node invasion, histology type, high SBR grade, presence of vascular emboli, absence of hormone receptors, existence of visceral metastases at diagnosis and more than one metastatic site.⁴⁴

Conclusion: These tumours are a real public health problem throughout the world, particularly in developing countries. They are poor prognoses and thus pose specific problems of care. The implementation of a screening policy and the training of women (breast self-examination) allow an earlier diagnosis of breast cancer, thus avoiding heavy management and increasing the chances of better survival.

Keywords : breast cancer, Metastatic, Locally advanced, management, prognosis.

Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

ملخص

الهدف: الغرض من عملنا هو دراسة مختلف الخصائص الوبائية، التشخيصية، العلاجية، التطورية لسرطان الثدي المنتشر منذ البداية وسرطان الثدي المتقدم محليا.

المواد والطرق: دراسة وصفية بأثر رجعي لسلسلة من 19 حالة من طان الثدي سرطان الثدي المنتشر أو المتقدم محليا، ثم جمعها في قسم الجراحة العامة في المستشفى العسكري في مراكش خلال فترة خمس سنوات من يناير 2013 الى دجنبر 2017.

النتائج: سرطان الثدي المنتشر منذ التشخيص الاولي وسرطان الثدي المتقدم محليا، يمثل 169% و 4.25% على التوالي من حالات سرطان الثدي التي تم تشخيصها خلال هذه الفترة. متوسط العمر المرضي هو 53.3 سنة (32 و 70 سنة) . متوسط سن الحيض 14.5 سنة. تكرر الولادات هي الغالبة 94.8% الحمل المبكر لوحظ في 88.9% من الحالات. سن انقطاع الطمث بين 50 و 52 سنة. الرضاة الطبيعية لفترة طويلة في 72.2% و حبوب منع الحمل تمثل 63.1%.

تم الإبلاغ عن تاريخ عائلي من سرطان النساء عند 26.3% من المرضى ، في حين لم يتم الإبلاغ عن أي حالة من حالات الإصابة بسرطان الثدي . كان متوسط وقت التشخيص المرضي 8.8 أشهر كان فحص الذاتي لورم الثدي هو الغالب يليه اكتشاف التغيرات جلد الثدي خاصة عند المرضى في مجموعة سرطان الثدي المتقدمة محليا كان متوسط حجم الورم عند تشخيص 5.87 سم و هو أعلى بالنسبة للأورام المتقدمة محليا (7.7) سم كانت العقد اللمفاوية واضحة سريريا في 63.1% (ع 1 = 36.8%). كان سرطان تسلسليا من النوع الغير المحدد في 84.4% من حالات مع غلبة درجة 2 SBR و 3 (94.7%). كانت مستقبلات الهرمونات ايجابية في 31.6% من الحالات و HER2 محددة في 21% ، كانت الصمات الوعائية موجودة في 31.6% ثم نضيف 97% على أنهم المرحلة الرابعة 15 مريض و 21% من المرضى تم تصنيفهم على أنهم المرحلة IIIB في تصنيف AJCC (الطبعة السابعة 2010) الإنبثات في العظام هي السائدة 86.6% .

في مجموعة المرضى المصنفة IIIB : استفاد جميع المرضى من العلاج الكيميائي المكون أساسا الأنتراسكلين في 75% من الحالات ، أجريت عملية الجراحية جديرة ، العلاج الإشعاعي (العقد اللمفاوية + الثدي) و العلاج الكيميائي المساعد مع أنتراسكلين و التاكسان في جميع المرضى . تم وصف العلاج الهرموني في 25% من الحالات و قد وصف تراستزمام لمريضة واحدة فقط . بعد متوسط المتابعة لمدة 22 شهرا قدمت 25% من الحالات الإنتكاس النقيلي . في مجموعة المرضى المصنفة IV الأولي : العلاج الكيميائي المكون أساسا من التاكسان كان محدد في 66.6% من الحالات في الخط المنتشر الثاني كان البروتوكول المعتمد على (antimetabolite) في علاج الأوحادي أو في المجموعة فينوغلين 6.7 من الخطوط المنتشرة ثالثة . تم إجراء استئصال الثدي في 20% من الحالات ، تم وصف العلاج الهرموني في 33.3% من الحالات . ترستوزوماب في 20% من الحالات و بيفاسيزيمان في 33.3% من الحالات .

تم الإبلاغ عن 20% من الوفيات و 40% من تطور الناقلي بعد متوسط متابعة 26.6 شهر . العوامل : التي تتأثر على تطور حالات مرضانا هي التشخيص المتأخر في مرحلى متقدمة ، حجم الورم ، نوع النسجة ، العقد اللمفاوية السريرية و النسيجية ، درجة SBR عالية ، وجود السماط الوعائية ، عدم وجود مستقبلات الهرمونات ، وجود الناقل الحشوية في وقت التشخيص و أكثر من موقع نقيلي . الخلاصة : تشكل هذه الأورام مشكلة حقيقية في الصحة العامة في جميع أنحاء العالم و خاصة البلدان النائية . ي يسمح تنفيذ سايسة القحض المبكر و تدريب النساء على الفحص الذاتي للثدي بتشخيص سرطان الثدي في مرحلة مبكرة و بالتالي تجنب تدبير العلاجي و زيادة فرض بقاء أفضل .



Bibliographie



Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

- 1. Ferlay et al.**
Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer*: 00, 1–13 (2018) 2018 UICC.
- 2. World Health Organization.**
International Agency for Research on Cancer.
MOROCCO GLOBOCAN 2018 (IARC) Section of Cancer Information .
- 3. World Health Organization.**
International Agency for Research on Cancer.
MOROCCO GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information.
- 4. Z. Bouchbika et al.**
« Stade du cancer du sein lors du diagnostic : impact des campagnes de sensibilisation »
Pratiques et Organisation des Soins 2012/4 (Vol.43), p. 269–275. DOI 10.3917 /pos.434.0269.
- 5. Synthèse du Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer (PNPCC) 2010–2019. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer (ALSC).**
- 6. William J, Gradishar.**
Cancer du sein localement avancé.
Le sein (5^{ème} édition) Gestion de maladies bénigne et malignes. 2018, p 819–831.e6.
- 7. Antonio C, Wolff Beryl, Mc Susan, M. Domchek.**
Cancer du sein. *Abeloff's Clinical Oncology* (Fifth Edition). 2014, p 1630–1962.e9.
- 8. Benjamine D. Smith.**
Chapitre 64– Cancer du sein: Irradiation après une mastectomie, cancer du sein localement avancé et cancer du sein inflammatoire.
Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition). 2016, p 1329–1344.e2.
- 9. Thomas Bachelot, Olivier Tredan.**
Chapitre 15. Cancers du sein métastatiques.
Maladies du sein (2^{ème} édition). 2011, p 129–136.
- 10. F. Coussy, L. Teixeira, S. Giacchetti, C. Cuvier, H. Hocini, M. Espié.**
Nouveauté sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein.
Gynécologie Obstétrique Fertilité, Vol 42, n°11, p 787–794. 2014
- 11. Larsen.**
Embryologie humaine.
Editeur : DE BOECK, 3^{ème} édition.
- 12. Kamina P.**
Anatomie gynécologique et obstétricale.
Paris, Maloine, 1984, p 459,469, 471, 476, 513.
- 13. Frank H, Netter.**
Atlas d'anatomie humaine.
5^{ème} édition, 2011, Traduction de Pierre Kamina.

- 14. Levy L, Michelin J, Teman G, Martin B, Dana A, Lacan A et Mery D.**
Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, IRM).
Encycl Méd Chir, Radiodiagnostic–Principes et techniques d'imagerie, 34–800–A–10,
2001, 20 p.
- 15. Chopier J, Salem C, Billières P et Balleyguier C.**
Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic–Urologie–Gynécologie, 34–800–A–15,
2003, 12 p.
- 16. Balu–Maestro C et Chapellier C.**
Diagnostic échographique des lésions mammaires.
Encycl Méd Chir, Gynécologue, 810–G–17, 2001, 7p.
- 17. Fornage B.**
Echographie du sein normal et pathologique.
EMC (Elsevier Masson Paris), Radiodiagnostic–Urologie–Gynécologie, 34–800–A–18,
2007.
- 18. Lamarque JL, Prat X, Laurent JC, Taourel P, Pujol J, Boulet P et al.**
Imagerie par résonance magnétique du sein.
EMC (Elsevier Masson Paris), Radiodiagnostic–Urologie–Gynécologie, 34–800–A–18,
2000, 17 p.
- 19. René Gilles, Jean–Félix Calafat, Henri Tristant.**
Imagerie par résonance magnétique du sein.
EMC 1996, ISSN 0246–1064.
- 20. Barbara Young, Géraldine O'Dowd, Philip Woodford.**
Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater.
Publié par De Boeck Supérieur.
- 21. Cabarrot E.**
Histoire naturelle des cancers du sein.
Encycl Méd Chir, Gynécologie, 865–A–10, 2000, 17p.
- 22. Alex Prat et Charles M. Perou.**
Nature Médecine 15, 842–844 (2009).
- 23. Gonçalves, P. Viens, H. Sobol et al.**
Altérations moléculaires des cancers du sein : applications cliniques et nouveaux outils
d'analyses.
La revue de médecine interne 26 (2005) 470–478.
- 24. Hanahan D, Weinberg RA et al.**
The hallmarks of cancer.
J Cell Sci, 2000, 100: 57–70.

- 25. Nathalie Boule.**
Mécanismes moléculaires de l'oncogénèse.
Oncologie-Anatomie pathologique des tumeurs, 2009-2010. P : 37.
- 26. François Bertucci et al.**
Gene expression profiling of breast carcinomas, Using Nylon DNA arrays C. R. Biologies 326 (2003) 1031-1039.
- 27. P. Pujol et al.**
Prédispositions familiales aux cancers du sein.
J. Le sein, 2004, t. 14, n° 2, p. 141-144.
- 28. John EM, Miron A, Gong et al.**
Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups JAMA, 2007, 298:2869-2876.
- 29. Baguet A et al.**
The exon-junction-complex-component metastatic lymph node 51 functions in stress-granule assembly.
J Cell Sci (2007), 120: 2774-2784.
- 30. Freddie Bray, BSc, MSc, PhD; Jacques Ferlay, ME; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD; Rebecca L. Siegel, MPH; Lindsey A. Torre, MSPH; Ahmedin Jemal, PhD, DVM.**
Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.
CA CANCER J CLIN 2018;68:394-424.
- 31. Jacques Ferlay¹, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman¹ and Freddie Bray.**
Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.
Int. J. Cancer: 136, E359-E386 (2015) 2014 UICC.
- 32. American Cancer Society.**
Global Cancer Facts & Figures 4th Edition.
Atlanta: American Cancer Society, 2018.
- 33. Institut national du cancer (INCa).**
Les cancers en France.
Edition 2017, collection les données, Avril 2018.
- 34. Comité consultatif de la Société Canadienne du Cancer.**
Statistiques canadiennes sur le cancer, 2015.
Toronto, Mai 2015, adaptation en juin 2015, ISSN 0835-2976.
- 35. American Cancer Society.**
Cancer Facts & Figures 2018.
Atlanta: American Cancer Society, 2018.

- 36. H. Sancho– Garnier.**
Quels objectifs pour quelles maladies? Les cancers du sein dans le monde.
30es journées de la SFSPM, La Baule, Novembre 2008.
- 37. Registre des cancers Nord–Tunisie.**
Données 2006–2004.
- 38. Registres des cancers, Réseau Régional Est et Sud–est Algérie.**
Données de la période de 2014–2016.
- 39. Registre des tumeurs d'Alger.**
Année 2015, édition 2018.
- 40. Nacer Dine Ould Mohamed Baba et Catherine Sauvaget.**
Le cancer en Mauritanie: Résultats sur 10 ans du register hospitalier de Nouakchoutt.
Pan Afr Med J. 2013 ; 14 :149.
- 41. Corbex M. et al.**
Features of breast cancer in developing countries, examples from North–Africa.
Eur J Cancer (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.016>.
- 42. Registre des cancers de Rabat.**
Incidence des cancers à Rabat 2005.
Edition 2009.
- 43. Registre des cancers à Rabat.**
Incidence des cancers à Rabat 2006–2008.
Juin 2012.
- 44. Registre des cancers à Rabat.**
Cancer incidence rate in Rabat 2009–2012.
- 45. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2005–2006–2007.**
Edition 2012.
- 46. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca pour la période 2008–2012.**
Edition 2016.
- 47. Hafidi I.**
Registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan II de Fès.
Mémoire session Mai 2014. Fès.
- 48. Plan national de Prévention et du contrôle du cancer, Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (ALSC).**
Epidémiologie–Situation et actions. Volume 2, p 39.
- 49. Espie. M, Tournant. B, Cuvier. C, Cottu. PH.**
Epidémiologie des lésions malignes du sein.
Encycl Med chir, Gynécologie; 840–A–15, 2001, 10 p.

50. Tardivon A, Malhaire C.

Cancer du sein (I). Épidémiologie, facteurs de risque, imagerie.
EMC – RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Génito-urinaire –Gynéco-obstétricale–
Mammaire 2009;1–30 [Article 34–800–A–40].

51. Institut National du Cancer (INCa).

Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon; 2012.
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Etude-sur-les-delais-de-prise-en-charge-des-cancers-du-sein-et-du-poumon>.

52. Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, Ahmedin Jemal.

Cancer Statistics 2012.
CA Cancer J Clin 2012;62:10–29.VC 2012 American Cancer Society.

53. Fleurier C, et al.

Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie (2018),
<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.012>

54. M. Mimouni, W. Chaouki, H. Errihani, N. Benjaafar.

Analyse des délais de traitement du cancer du sein : expérience d'un centre de référence tertiaire au Maroc.
Bulletin du cancer tome 105–n°89–septembre 2018.

55. Ahmadaye Ibrahim Khalil, Karima Bendahhou et abdellatif Benider.

Cancer du sein au Maroc : profil phénotypique des tumeurs.
Pan Afr Med J. 2016 ; 25 :74.

56. DEROUACHE Nour El Houda, DIB Nabila, HACHIM Amina.

Etude descriptive et rétrospective de cas de cancer du sein» Prise en charge au niveau du service de la gynécologie obstétrique du CHU de Tlemcen de 2014 – 2016.
Thèse de médecine Tlemcen , Algérie, Session Juillet 2016.

57. Kouali F.

Traitement conservateur du cancer du sein revue des indications, étude rétrospective (à propos de 20 cas).
Thèse de médecine Marrakech, Maroc, Session Mai 2017.

58. Mahomed BISSAN

CANCER DU SEIN : ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE « A » DU CHU DU POINT G.
Thèse de médecine Bamako, Mali, 2007.

59. H.M. Zaki · O. Garba-Bouda · S.M. Garba · H. Nouhou.

Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger.
J. Afr. Cancer. DOI 10.1007/s12558-013-0274-9.

- 60. Anchisi S, Suleiman M, Perey L, Stalder M, Obrist R.**
Cancer du sein : épidémiologie, prévention, chirurgie et radiothérapie des stades précoces, suivi.
Forum Med Suisse (2001) 42:1045–50.
- 61. Stella Winters et al.**
Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening
Progressin Molecular BiologyandTranslational Science, Volume 151, ISSN 1877–1173
<http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>.
- 62. P. Fénichel, F. 970 Brucker–Davis.**
Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein: de nouveaux facteurs de risque ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 969–977.
- 63. Sallyanne Nguyen–Pham BDSc, Janni Leung BHS, Deirdre McLaughlin PhD.**
Disparities in breast cancer stage at diagnosis in urban and rural adult women: a systematic review and meta–analysis.
Annals of Epidemiology 24 (2014) 228e235 ScienceDirect .
- 64. F Williams, S Jeanetta, DJ O'Brien, JL Fresen.**
Rural–urban difference in female breast cancer diagnosis in Missouri.
The international Electronic journal of rural and remoth health, research, education practice and policy, 2015.
- 65. Subhojit Dey, Amr S, Soliman et Sofia D. Merajver.**
Urban–rural difference in breast cancer incidence in Egypte 1999–2006.
Breast. Author manuscript, available in PMC 2011 Nov .
- 66. Agnieszka Paszko, Michalina Krzyżak, Angelika Edyta Charkiewicz, Dominika Ziembicka, Małgorzata Żendzian–Piotrowska, Andrzej Stanisław Szpak et al.**
Inequalities in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Świętokrzyskie Province, Poland.
Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2019, Vol 26, No 1.
- 67. Black, D.**
Inequalities in Health: Report of a research working group 1980. DHSS.
- 68. Marmot, M.**
Fair Society, Healthy Lives – Strategic review of health inequalities in England post 2010.
- 69. Albain et al. 2009 ; Berz et al. 2009 ; Chu et al. 2009 ; Haas et al. 2008 ; Yang et al. 2009.**
- 70. Carlsen et al. 2008 ; Clegg et al. 2009 ; Dalton et al. 2007 ; Eaker et al. 2009 ; Lagerlund et al. 2005.**

71. M. Toure et al.

Facteurs liés au diagnostic tardif des cancers du sein en Afrique-sub-saharienne : cas de la Cote d'Ivoire.

700 / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 41 (2013) 696-700.

72. Julie Gentil.

Influence des facteurs socio-économiques et géographiques sur l'incidence, l'accès aux soins et la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein.

Human health and pathology. Université de Bourgogne, 2012. French.

73. Saint-Denis :Inpes, coll.

Baromètres santé, 2012 : 272 p.

74. BENBAKHTA B.

Déterminants des délais de consultation, de diagnostic et d'accès au traitement des femmes atteintes du cancer du sein à l'Institut National d'Oncologie de Rabat 2013.

75. A. Idowu

Breast cancer awareness, knowledge and screening practice among women resident in an urban local government area of Oyo State, Nigeria.

Journal of Cancer Policy 20 (2019) 100179.

76. Abbas Balouchi et al.

Rural Women's Awareness about Breast Cancer in Southeastern Iran: a Cross-Sectional Study.

Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 17, 2016.

DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.1875>.

77. J. Levêque, V. Lavoué, S. Rouquette, K. Morcel, C. Bendavid, C. Audrain

Peut-on modifier le risque hormonal ? Cancer du sein : peut-on modifier les risques hormonaux endogènes ?.

30es journées de la SFSPM, La Baule, novembre 2008.

78. Marina Puddu, Jean Tafforeau.

Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique.

IPH/EPI Reports Nr. 2005 - 001.

79. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.

Lancet Oncol 2012 ; 13:1141-51.

80. Bodicoat et al.

Timing of pubertal stages and breast cancer risk: the Breakthrough Generations Study. Breast Cancer Research 2014, 16:R18.

<http://breast-cancer-research.com/content/16/1/R18>.

- 81. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.**
Lancet Oncol 2012;13(11):1141-51.
- 82. C. Mathelin et al.**
Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 449-456.
doi:10.1016/j.gyobfe.2007.02.026.
- 83. Robert Weir, Peter Day, Wasan Ali.**
Risk factors for breast cancer in women: A systematic review of the literature.
NZHTA REPORT June 2007 Volume 10 Number 2.
- 84. C. Freund et al.**
Allaitement maternel et cancer du sein.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 739-744.
- 85. Anstey et al.**
Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers.
Am J Prev Med 2017;53(3S1):S40-S46.
- 86. Park SK, Kang D, McGlynn KA et al.**
Intra-uterine environments and breast cancer risk: meta-analysis and systematic review.
Breast Cancer Res 2008;10:R8.
- 87. Xue F, Michels KB.**
Intra-uterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence.
Lancet Oncol 2007;8:1088-100.
- 88. J. Lansac, L. Ouldamer.**
Chapitre 19. Cancer du sein : Facteurs de risques, Facteurs exogènes.
Gynécologie - Pour le praticien 2018, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés p 279.
- 89. Pragout D, et al.**
Contraception et cancer. RPC Contraception CNGOF.
Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie (2018).
<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.010>.
- 90. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, and Speizer FE.**
The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women.
New England Journal of Medicine 1995, 332(24):1589-1593

91. Collaborative group on hormonal factors in Breast C.

Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer.

Lancet 1997, 350:1047-1059.

92. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL.

Risks and benefits of Estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women:

Principal results from the Women's Health initiative randomized controlled trial.

JAMA. 2002; 288(3):321-33.

93. Garton M.

Breast cancer and hormone-replacement therapy : The Million Women Study.

Lancet. 2003; 362(9392) :1328.

94. Fournier A , Berrino F, Clavel-Chapelon F.

Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study.

Breast Cancer Res Treat. 2008; 107(1) :103-11.

95. Valérie Noel.

Traitement hormonal de la ménopause et cancer du sein : Revue de la littérature.

Thèse de médecine Limoges Juin 2006.

96. M.G.LE et F.DOYON.

Facteurs alimentaires et cancer du sein.

Nutr. Clin. Métabol. 1989.3.115-117.

97. Chapitre 34. Nutrition et cancer.

Diététique en pratique médicale courante 2017, Elsevier Masson SAS.

98. WORLD CANCER RESEARCH FUND / AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Expert report.

Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective.

In American Institute for Cancer. Washington, DC, 1997.

99. Christine Lasset, Valérie Bonadona.

Chapitre 2. Epidémiologie du cancer du sein.

Maladies du sein (2^{ème} édition) 2011. p 26.

100. Stoll F, Akladios C-Y, Mathelin C.

Vitamine D et cancer du sein : y a-t-il un lien ?

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:242-250.

101. Cadeau C, Fagherazzi G, Mesrine S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C.

Prise récente de complément en vitamine D et risque de cancer du sein après la ménopause dans la cohorte française E3N.

Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 2014 ; 62:171-212.

- 102. Philippe Bougnoux, Nawale Hajjaji, Charles Coue.**
Lipides et cancer du sein : de la prévention au traitement.
Médecine Clinique endocrinologie & diabète · n° 45, Mars–Avril 2010.
- 103. Fakhita Lazreq.**
Alimentation et cancer du sein.
Thèse de médecine, Rabat 2017.
- 104. M. Duclos**
Activité physique et cancer du sein et du côlon : l'activité physique basée sur les preuves scientifiques.
Science et sport, Vol 24, n°6, décembre 2009, p 273–280.
- 105. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van dT I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al.**
Physical activity and breast cancer: a systematic review.
Epidemiology 2007;18:137–57.
- 106. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry–goubet R, Gagneur O, et al.**
Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ?
Gynécol Obstét Fertil 2011 ; 39:486–490.
- 107. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle E, Heath CW JR et al.**
Alcohol, tobacco and breast cancer–collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease.
Br J Can 2002 ; 87:1234–45.
- 108. Attignon E, Rouach H, Blanc E.**
Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool.
Cahiers de nutrition et de diététique 2015 ; 50:84–93.
- 109. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB.**
Cigarette Smoking and the Incidence of Breast Cancer.
Arch Intern Med 2011 ; 171:125–133.
- 110. Johnson KC, Hu J, Mao Y.**
Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada.
Can Caus Control 2000 ; 11:211–21.
- 111. Cohorte E3N.**
[http://www.e3n.fr/index.php/principauxresultats/cancersein/109-actif-ou-passif-le-tabac-favorise-le-cancer-du-sein.](http://www.e3n.fr/index.php/principauxresultats/cancersein/109-actif-ou-passif-le-tabac-favorise-le-cancer-du-sein)
- 112. J.–C. Benabu, F. Stoll, M. Gonzalez, C. Mathelin.**
Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein ? : Revue de la littérature.
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, Vol 43, n°12, 2015, p 791–799.

- 113. Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Mediavilla D, Martinez-Campa C, Gonzalez A, Alonso-Gonzalez C.**
Melatonin-estrogen interactions in breast cancer.
J Pineal Res 2005;38(4):217-22.
- 114. C. Malina, S. Frigo, C. Mathelin.**
Sommeil et cancer du sein : existe-t-il un lien ? : Revue de la littérature.
Gynécologie Obstétrique et Fertilité, Vol 41, issue 2, 2013, p 105-109.
- 115. M. Khalis, H. Charaka , F. Abbass , N. Tachfouti , K. El Rhazi , C. Nejjari.**
Sommeil et cancer du sein : étude cas-témoin dans la région Fès, Maroc.
Revue d'épidémiologie et santé publique. Vol 63, Supplement 2, May 2015, p S81.
- 116. National Breast and Ovarian Cancer Centre.**
Breast cancer risk factors: a review of the evidence.
National Breast and Ovarian Cancer Centre, Surry Hills, NSW, 2009. p 56-57.
- 117. F. Caldefie-Chézet et al.**
Leptine : implication dans la physiopathologie du cancer du sein.
Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 90-101.
- 118. R. Kaaks.**
Plasma insuline, IGF-I et cancer du sein.
Gynécol Obstét Fertil 2001 ; 29 : 185-91.
- 119. J.-L. Schlienger et al.**
Obésité et cancer.
La Revue de médecine interne 30 (2009) 776-782.
- 120. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B.**
Overweight, Obesity, Diabetes, and Risk of Breast Cancer: Interlocking Pieces of the Puzzle.
The Oncologist 2011 ; 16:726 -729.
- 121. Eichholzer M, Schmid SM, Bovey F.**
Impact of overweight and obesity on postmenopausal breast cancer : Analysis of 20-year data from Switzerland
Arch Gynecol Obstet 2012 ; 285:797-803.
- 122. Andre Nkondjock, Parviz Ghadirian.**
Facteurs de risque du cancer du sein.
MEDECINE/SCIENCES 2005 n° 2, vol ; 21 : 175-80.
- 123. Parsa P, Parsa B.**
Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review.
Asian Pacific J Canc Prev 2009;10:545-50.

- 124. Colditz GA, Rosner B.**
Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study.
Am J Epidemiol 2000;152:950-64.
- 125. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA.**
Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study.
JAMA (1993) 270: 338-343.
- 126. Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Esteve J and Réseau français des registres de cancer (FRANCIM), l'Institut de veille sanitaire et de l'INSERM. Paris. Actes.**
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 99-05. 2003.
Ref Type: Report.
- 127. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW et al.**
Benign breast disease and the risk of breast cancer.
N Engl J Med 2005.353(3):229-237.
- 128. SERIN ESCON .**
Diagnostic et bilan pré-thérapeutique du cancer du sein.
Revue du praticien, (Paris) ; 1998 www.laconferencehippocrate.com.
- 129. DHAYENI B.**
Cancer du sein traitement conservateur expérience du service de gynécologie HMI Med V Rabat.
Thèse de médecine Rabat, p56 ; 2009.
- 130. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al.**
Prognostic factors in breast cancer.
College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 24 (7): 966-78.
- 131. M. ESPIÉ1, A. DE ROQUANCOURT2, B. TOURNANT1, F. PERRET1.**
MASTOPATHIES BÉNIGNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN 1.
Centre des Maladies du Sein, Hôpital St Louis, Paris 2. Service d'Anatomo-pathologie Pr Janin, Hôpital St Louis, Paris 2003.
- 132. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV.**
Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement.
Cancer Committee of the College of American Pathologists.
Arch Pathol Lab Med 1998;122:1053-5.

- 133. Boyd NF, et al.**
Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer.
J Natl Cancer Inst, 102 (16) (2010), 1224–37.
- 134. D'Orsi CJ, et al.**
ACR BI–RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.
Reston, VA, American College of Radiology. American College of Radiology (2013).
- 135. Brisson J, et al.**
Breast density : a biomarker to better understand and prevent breast Cancer.
Bull Cancer, 93(9) (2006), 847–55.
- 136. VA McCormack, et al.**
Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta–analysis.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 15(6) (2006), 1159–69.
- 137. Boyd NF, et al.**
Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer.
Lancet Oncol, 6(10) (2005), 798–808.
- 138. Boyd NF, et al.**
Mammographic densities and breast cancer risk.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 7 (1998), 1133–44.
- 139. Kinne DW.**
Management of the contralateral breast.
Ann Surg Oncol 1(1994):454–455
- 140. American Cancer Society.**
Breast Cancer (2013, September 11). Atlanta, GA: American Cancer Society.
<http://www.cancer.ca/fr/ca/cancer-information/cancer-type/breast/risks/?region=qc>
- 141. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.**
Mise à jour 13/11/2012.
<http://www.e-sante.fr/cancer-sein-facteurs-risque/2/guide/616>.
- 142. Christopher et al.**
Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years.
JAMA Intern Med. 2013;173(17):1629–1637. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9071.
- 143. Armstrong B, Skegg D, White G, Doll R.**
Rauwolfia derivatives and breast cancer in hypertensive women.
Lancet. 1976;2:8–12.
- 144. Land CE, Hayakawa N, Machado SG, et al.**
A case–control interview study of breast cancer among Japanese A–bomb survivors. I. Main effects. Cancer Causes Control. 1994;5:157–165.

- 145. PKY Goon, FH Messerli and GYH Lip et al.**
Hypertension and breast cancer: an association revisited?
Journal of Human Hypertension (2006) 20, 722-724.
- 146. Singh B, Smith JA, Axelrod DM, Ameri P, Levitt H, Danoff A, et al.**
Insulin-like growth factor-I inhibition with pasireotide decreases cell proliferation and increases apoptosis in pre-malignant lesions of the breast: a phase 1 proof of principle trial.
Breast Cancer Res 2014;16(6):463.
- 147. Bernard L, et al.**
Cancer du sein et diabète de type 2 : des interactions complexes.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité (2016),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.09.004>.
- 148. Haute autorité de Santé.**
Cancer du Sein: quel dépistage selon vos facteurs de risque ?
Questions/réponse;. 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/questions_reponses_cancer_sein_2014-05-19_09-02-15_41.pdf.
- 149. Cordel E, et al.**
Hyperthyroïdie et cancer du sein : y a-t-il une association ?
Gyne' cologie Obstétrique Fertilité & Sénologie (2018).
<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.01.010>.
- 150. Chen Y-K, Lin C-L, Chang Y-J, Cheng FT-F, Peng C-L, Sung F-C, et al.**
Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study.
Thyroid 2013;23:879-84.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2012.0568>.
- 151. Hall LC, Salazar EP, Kane SR, Liu N.**
Effects of thyroid hormones on human breast cancer cell proliferation.
J Steroid Biochem Mol Biol 2008;109:57-66.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.12.008>.
- 152. Viassolo V, et al.**
Cancer du sein : risque génétique.
Imagerie de la Femme (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2016.04.009>.
- 153. RIES, LAG M, KOSARY L, MILLER BA, CLEEG L .**
SEER cancer statistic review 1975-2002.
national cancer institut,2005.
- 154. CONROY T.**
Cancer du sein invasif.
Question ECN n° 159 -Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, 27p.

- 155. Soler-Michel P, lasset C.**
Dépistage du cancer du sein. In: Elsevier Masson SAS, editor.
Maladie du sein. Paris: SPI Publisher; 2011. p. 43-52.
- 156. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al.**
Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire.
Bull Cancer 2004;91(3):219-37.
- 157. Y.M. Kirova, A. Fourquet.**
Prise en charge du cancer du sein chez les femmes présentant un risqué génétique ou une mutation de BRCA1 ou de BRCA2: Place du traitement conservateur avec radiothérapie.
La Lettre du Sénologue n 60 Juin 2013.
- 158. Pharoah PD, Day NE Duffy S, Easton DF, Ponder BA.**
Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis.
Int J Cancer 1997; 71:800-9.
- 159. J. GLIGOROV, et al.**
DOSSIER FMC/CME Recommandations pour la pratique clinique <<Cancers du sein>> et <<Soins de support>>.
- 160. Gabriele V, et al.**
Les traitements inducteurs de l'ovulation augmentent-ils le risque de cancer du sein ?
Mise au point et méta-analyse.
Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie (2017),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2017.03.001>.
- 161. Telle-Lamberton M.**
Données épidémiologiques sur le cancer du sein radio-induit.
Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 56 (2008) 235-243.
- 162. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H.**
Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer.
Environ Health Perspect 1993;101(5):372-7.
- 163. Vom Saal FS, Hughes C.**
An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment.
Environ Health Perspect, 113 (2005), 926-33.
- 164. Guide: affection longue durée.**
Cancer du sein.
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201002/ald_30_gm_k_sein_vd.pdf.

- 165. MATHELIN.C, GAIRARD. B, BRETTE. J. P et RENAUD.R.**
Examen clinique du cancer du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865-C-10, 1997, 11p.
- 166. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P.**
Breast cancer in women \leq 35 years: review of 1002 cases from a single institution.
Ann. Oncol. 2000;11:1255-1262.
- 167. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ.**
The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.
The breast 2004;13:297-306.
- 168. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D.**
Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation.
The Oncologist 2002;7:547-554.
- 169. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe J-L.**
Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins.
Cancer/Radiothérapie 2003;7:153-159.
- 170. Bouamama I, Bourhaleb Z, Moukhliissi M, Benchakroun N, Juhadi H, Tawfiq N, et al.**
Le cancer du sein chez la femme jeune: particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques.
Cancer/Radiothérapie 2009;13:691.
- 171. BOUZIANI. Z, SOFI. et al.**
Aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques du cancer du sein : Expérience de l'institut nationale d'oncologie 2003.
Service de radiothérapie INO Rabat.
- 172. KARIMI F.**
Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire.
Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.
- 173. TAJEDDINE F.**
Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés.
Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.
- 174. BEN AHMED S, ALOULOU S, et al.**
Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes.
Santé publique 2002;14 (3), pp: 231-241.
- 175. BRENNER RJ.**
Asymmetric densities of the breast: Strategies for imaging evaluation.
Seminar Roentgenol. 2001;36:201-16.

- 176. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique.**
Synthèse des recommandations cancer du sein, novembre 1998 ; ANAES, 159, rue Nationale, 75640 Paris Cedex 13.
- 177. Tardivon, A. Athanasiou et al.**
Mise au point sur la place de l'IRM dans le bilan initial du cancer du sein localisé. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 457-463.
- 178. Benrahhah D.**
Le cancer du sein localement avancé à propos de 172 cas.
Thèse de médecine, Fès, novembre 2018.
- 179. Lakhraissi M.**
Cancer du sein localement avancé à propos de 60 cas, service de gynécologie obstétrique d l'hôpital militaire Molay Ismail Meknès (à propos de 60 cas).
Thèse de médecine, Fès, Mai 2016.
- 180. MATHELIN C., GAIRARD B., BRETTE J.P, RENAUD R.**
Examen clinique du cancer du sein
EMC, gynécologie 1997 : 1,4,5,7et 8.
- 181. Plan national de Prévention et du contrôle du cancer, Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (ALSC).**
Etude des stades de diagnostic et des résultats de traitement des cancers au Maroc. Volume 3, 2009: 123p.
- 182. Belhafiane S.**
Cancer du sein chez la femme de moins de 40 ans.
Thèse de médecine Marrakech,2015.
- 183. Molinié F, Leux C, Delafosse P, Ayrault-Piault S, Arveux P, Woronoff AS, et al.**
Waiting time disparities in breast cancer diagnosis and treatment: a population-based study in France.
The Breast 2013;22:810-816.
- 184. Richardson LC, Royalty J, Howe W, Helsel W, Kammerer W, Benard VB.**
Timeliness of breast cancer diagnosis and initiation of treatment in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1996-2005.
Am. J. Public Health 2010;100:1769-1776.
- 185. Boualloucha S.**
Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohamed VI Marrakech.
Thèse de médecine, Marrakech, 2012.
- 186. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom-Mattson J.**
Breast cancer in very young women.
European Journal of Surgical Oncology 2011; 37:1030-1037.

- 187. Faidah B, Chianakwalam C, Stevenson V.**
Laterality of Breast Cancer – is it true ?
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2011 ; 37:987.
- 188. C. Moutafoff , C. Coutant , C. Bezu , M. Antoine , G. Werkoff , A. Benbara , S. Uzan , R. Rouzier**
Facteurs predictifs et pronostiques des cancers du sein multifocaux.
Gynecologie Obstetrique & Fertilité 39 (2011) 425-432.
- 189. ID Ahmed I.**
CANCER DU SEIN : EXPERIENCE AU SERVICE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE « A »
(A PROPOS DE 162 CAS).
Thèse de médecine, Marrakech, 2007.
- 190. Miller WR, Ellis IO, Sainsbury JR, Dixon JM.**
ABC of breast diseases. Prognostic factors.
BMJ 1994;309:1573.
- 191. LAAMOURI B.**
Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques.
Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- 192. Ouakad M.**
cancer du sein métastatique d'emblée : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs, à propos de 477 cas.
Thèse pour le diplôme d'état de doctorat en médecine. Faculté de Médecine de Tunis.
Avril 2010.
- 193. Boufettal H, Noun M, Samouh N.**
Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc.
Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14:698-703.
- 194. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, et al.**
Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging.
The American Journal of Surgery 2009 ; 198:538-543.
- 195. Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW, et al.**
Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women.
World J Clin Oncol 2014 ; 5:1097-1106.
- 196. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom-Mattson J.**
Breast cancer in very young women.
European Journal of Surgical Oncology 2011; 37:1030-1037.

- 197. Gülben K, Berberoglu U, Cengiz A, Altinyollar H.**
prognostic factors affecting locoregional recurrence in patients with stage IIIB non inflammatory breast cancer.
World J Surg 2007; 31:1724–30.
- 198. Mansouri A.**
PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2 POSITIF EXPERIENCE DU CENTRE D'ONCOLOGIE ET D'HEMATOLOGIE.
Thèse de médecine, Marrakech, 2017.
- 199. CANTIN,J, BOUCHARD.B, CAINES,J et al.**
Masse palpable au sein : information et recommandations visant à guider la prise de décisions en présence d'une masse palpable au sein.
J ASSOC MED CAN.10 fév.1998; 158 (3 Suppl)
- 200. H. Berment , M. Dolores , A. Genevois , J.-N. Dacher.**
La galacto-IRM : une nouvelle methode d'exploration des ecoulements mamelonnaires.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 39 (2011) 315–320.
- 201. Chaput.V, Dube.P.**
L'écoulement mamelonnaire. Rubrique : soins au feminin. Le clinicien juin 2002 : p63–72.
- 202. Ouaya H.**
Traitement chirurgical des cancers du sein au CHU MOHAMMED VI MARRAKECH.
Thèse de médecine, Marrakech, 2018.
- 203. M.Namer.**
La prévention des cancers du sein.
Médecine Nucléaire 34 (2010) 3–13.
- 204. Christine Galanta, M. Berliereb,Isabelle Lecontec, E. Marbaixa.**
Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein.
Imagerie de la Femme (2010) 20, 9—17.
- 205. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al.**
Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update.
Cancer. 1983;52(9):1551–1557.
- 206. Carter CL, Allen C, Henson DE.**
Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.
Cancer. 1989;63(1):181–187.
- 207. Shen J, Valero V, Buchholz TA, et al.**
Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy.
Ann Surg Oncol 2004; 11:854–60.

- 208. Ahern V, Boyage J, Gebski V et al.**
selective mastectomy in the management of locally advanced breast cancer.
Int J Radiation Oncology Phys 2007; 68: 1010–17.
- 209. BENIDER. A.**
Expérience du registre de la wilaya du grand Casablanca.
Le cancer au Maroc, XXIVème congrès médical national, Novembre 2005; pp: 45–51.
- 210. Jroundi.L Grumbach.Y**
Réalisation et lecture d'une mammographie.
Esperance medicale, tome 12, (116) 2005 ; p :265–267
- 211. H. Berment et al.**
Les masses en mammographie : quelles lésions anatomopathologiques sous-jacentes ?
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2014) 95, 126—135.
- 212. Lévy L, Michelin J, Teman G, Martin B, Lacan A, Dana A et Meyer D.**
Diagnostic des microcalcifications mammaires.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic – Urologie–Gynécologie, 34–825–A–10, 1999, 27 p.
- 213. Tristant H, Benmussa M, Bokobsa J, Elbaz P.**
Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses mammaires.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 810–G–21, 1998, 10 p.
- 214. P.DAVID**
Valeur primordial de l'échographie en aval de la mammographie de dépistage du cancer du sein.
- 215. A.TARDIVON ,JM guinebretiere.C.DROMAIN.**
Corrélations radio–histologiques en pathologie mammaire.
- 216. Delarbre B, et al.**
Utilisation pratique et intérêt de la tomosynthèse.
Imagerie de la Femme (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2016.03.002>.
- 217. Balleyguier C, Thomassin–Naggara I.**
BI–RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés.
Imagerie de la Femme (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2015.01.001>.
- 218. B. Fornage.**
Échographie du sein normal et pathologique.
Radiodiagnostic – Urologie–Gynécologie, 2007, 34–800–A–18.
- 219. M. Boisserie–Lacroix, et al.**
Échographie du sein : nouvelles approches.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34 : 1170–1177

- 220. C. BALU, MAESTRO.**
Doppler couleur en sénologie.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-16, 2000, 6p.
- 221. Hirose M. et al**
Atlas of breast magnetic resonance imaging .
Curr Diag Radiol 2007 ;36 :51-65.
- 222. Taourel P, Thomassin I, Tardivon A.**
Indications actualisées de l'IRM du sein: synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA).
Imag. Femme 2011;21:154-159.
- 223. Martine Boisserie-Lacroix, Vittorio Catena, Marie-Pierre Depetiteville.**
Atlas BI-RADS ACR IRM 2013: quels changements ?.
Imagerie de la Femme (2017) 27, 16—24.
- 224. 87.Mercier J, Kwiatkowski F, Abrial C, Boussion V, Dieu-de Fraissinette V, Marraoui W, et al.**
Place de la tomosynthèse dans le bilan d'extension locorégional d'une néoplasie mammaire chez 75 patientes.
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2015 ; 96:60-68.
- 225. Colombié M, Goulon D, Kraeber-Bodéré F, Rousseau C.**
Place de la tomographie d'émission de positons (TEP) pour l'évaluation thérapeutique et le suivi du cancer du sein.
Médecine Nucléaire 2014 ; 38:293-298.
- 226. Coudert B, Pierga J-Y, Mouret-Reynier M-A, Kerrou K, Ferrero J-M, Petit T, et al.**
Use of [(18)F]-FDG-PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG-PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial.
Lancet Oncol 2014 ; 15:1493-502
- 226. Tristant. H, Benmussa. M, Bokobsa. J et El baz . P.**
Mammographie et échographie mammaire. Techniques et indications.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynecologie; 810-G-10, 1994, 10 p.
- 227. Simmons R, Adamovich T, Brennan M, Christos P, Schultz M, Eisen C, et al.**
Non surgical evaluation of pathologic nipple discharge.
Ann Surg Oncol 2003;10:113—6.
- 228. P. Taourel**
Ne craignons pas l'IRM dans le bilan d'extension d'un cancer du sein.
Gynecologie Obstetrique & Fertilité 39 (2011) 731-734.

- 229. J.M. Riedinger.**
Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ?
Médecine Nucléaire 34 (2010) 44-5.
- 230. Anaes.**
Le cancer du sein : recommandations pour la pratique clinique.
Anaes, 1998.
- 231. M. Espié**
FORMATION MÉDICALE CONTINUE : LE POINT SUR. Prise en charge du cancer du sein.
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2014) 95, 740-744.
- 232. Ranchère-Vince D, Fontanière B et Labadie M.**
Cytopathologie mammaire.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 810-F-10, 1998, 10 p.
- 233. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW.**
Screening for breast cancer.
JAMA 2005 ; 293:1245-56
- 234. Mnif H, Ellouze S, Charfi S, Hakim L, Kosentini M, Khabir A, et al.**
La cytologie d'un écoulement mamelonnaire : aide précieuse au diagnostic des pathologies mammaires organiques.
Annales de Pathologie 2011 ; 31:155.
- 235. Tardivon A, Elkhoury C, Meunier M, Thibault F.**
Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire.
Encycl Méd Chir, Radiol 2004 ; 1:50-67.
- 236. Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R.**
Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS.
Imagerie de la Femme 2014 ; 24:1-13.
- 237. Jalaguier-Coudray A, Villard-Mahjoub R, Chopier J, Tardivon A, Thomassin-Naggara I.**
Cancer du sein : interventionnel diagnostique et thérapeutique.
Imagerie de la Femme 2014 ; 24:20-30.
- 238. Guérin N et Treilleux I.**
Microbiopsies mammaires : techniques, indications, limites.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 810-G-50, 1999, 8 p.
- 239. Croce S, Bretz-Grenier MF, Mathelin C.**
Les principales lésions épithéliales mammaires bénignes et à risque : Prise en charge diagnostique et thérapeutique.
Gynécol Obstét Fertil 2008 ; 36:788-799.
- 240. Michy T, Le Bouëdec G, Mishellany F, Penault-Llorca, Dauplat J.**
Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34:115-119.

- 241. M-DOREL-LE Théo, J. P. DALES, S. GARCIA, OLIVIER. RAMUZ, MEYER. L. A, P. BONNIER, L. PIANA, C. CHARPIN-TARANGER.**
Efficacité de l'examen peropératoire des lésions infracliniques mammaires: étude sur une série de 791 cas.
Bull Cancer; 2003, 90 (4), pp: 357-62.
- 242. Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J.**
WHO Classification of Tumours of the Breast. 4ème éd. 2012.
- 243. Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.)**
World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.
IARC Press: Lyon 2003.
- 244. TRIJANI. M, MAC GROGAN. G.**
Anatomie pathologie du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 810-B-10, 1998, 16p.
- 245. A. BREMOND.**
Microcalcifications mammaires.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 810-G-35, 2000, 7p.
- 246. J. SAGLIER, A. POMMEYROL, T. BOUILLET, AS. HENNEBIK.**
Cancer du sein.
Abrégés ; 2ème édition, Masson, Paris, 2003, 165 pages, pp: 41, 42.
- 247. F. Abbass, S. Bennis K. Znati, Y. Akasbi, J.K. Amrani, O. El Mesbahi et A. Amarti**
Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc)
EMHJ · Vol. 17 No. 12 · 2011
- 248. Provencher L, Diorio C, Hogue JC, Doyle C, Jacob S.**
Does breast cancer tumor size really matter that much?
The Breast, October 2012 ; 21:682-685.
- 249. Mousseau M, Garnier C.**
Cancer du sein : épidémiologie, bilan extension, modalités thérapeutiques
Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique 2002 ; 26:7-21.
- 250. Wieland AW, Louwman MW, Voogd AC, van Beek MW, Vreugdenhil G, Roumen RM.**
Determinants of prognosis in breast cancer patients with tumor involvement of the skin (pT4b).
Breast J 2004;10: 123-8.
- 251. A. Belaid, S. Kanoun, A. Kallel, I. Ghorbel, F. Azoury, S. Heymann et all.**
Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire.
Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S136-S146.
- 252. 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.

- 253. Louwman M, Ribot J, Roukema J.**
An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 2008;107(3).
- 254. J Kollias, CW Elston, IO Ellis, JFR Robertson and RW Blamey.**
Early-onset Breast cancer : histopathological and prognostic considerations.
British Journal of Cancer (1997) 75(9), 1318-1323.
- 255. Chek Siang Foo, David Su, Chee Keong Chong, et al.**
Breast cancer in young Asian women: Study on survival.
J Surg, 2005; 75 :54-6.
- 256. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM.**
Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases.
J Clin Oncol. 2003;21(10):1973-1979.
- 257. Moise N, 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.
- 258. Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS.**
Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ?
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 2005 ; 20:92-95
- 259. Matsuo K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Tsuda H.**
Histological grade, p 53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma
Breast Can 2002 ; 9:127-33
- 260. Tallet A.**
Métastases cérébrales de cancer du sein
Cancer/Radiothérapie 2013 ; 17:708-714
- 261. MacGrogan G, Mathieu M-C, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Roger P, et al.**
Recommandations du GEFPICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: mise à jour 2014.
Annales de Pathologie.
Elsevier; 2014. p. 366-372.
- 262. Moureau-Zabotto L, Bouchet C, Cesari D, Uzan S, Lefranc JP, Antoine M, et al.**
L'évaluation conjointe du contenu en ADN et de la fraction de cellules en phase S est un paramètre pronostique indépendant dans les cancers du sein de stades I et II
Cancer/Radiothérapie 2005 ; 9:575-586.

- 263. Houda El Benna¹, Aref Zribi¹, Soumaya Laabidi¹, Abderrazek Haddaoui², Mouna Mlika³, Hela Skhiri⁴, Mahdi Afrit¹, Khaled Rahal⁵, Hammouda Boussen¹**
Ki-67: role in diagnosis, prognosis and follow-up after treatment of breast Cancers.
LA TUNISIE MEDICALE – 2015 ; Vol 93 (12).
- 264. Malkin D.**
Li-Fraumeni Syndrome
Encyclopedia of Cancer 2002 ; 2:21–29.
- 265. Kalfon B, Fineberg S, Gu Y, Anand K, Dalal A, Jones J, et al.**
Microvessel Density and p53 Overexpression in Young Women with Breast Cancer: A Case–Control Study
Clinical Breast Cancer 2001 ; 2:67–72
- 266. Linlin Tang, Xiuzhen Han.**
The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis
Biomedicine & Pharmacotherapy 2013 ; 67:179–182.
- 267. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al.**
Molecular portraits of human breast tumours
Nature 2000 ; 406:747–52
- 268. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al.**
Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets
Proc Natl Acad USA Sci 2003 ; 100:8418–23
- 269. Frédérique Penault-Llorca, Marie-Hélène Dauplat.**
Les signatures moléculaires des cancers du sein : le point de vue du pathologiste
Revue Francophone des Laboratoires 2011 ; 43–47.
- 270. Boisserie-Lacroix M, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Lippa N, Hurtevent-Labrot G.**
Le cancer du sein triple-négatif. Le triple-négatif est fréquent chez les patientes mutées : comment ne pas le rater ? Comment le caractériser ? De manière plus générale, l'imagerie peut-elle orienter vers le diagnostic histologique ?
Imagerie de la Femme 2014 ; 24:105–112.
- 271. Zemmouri Y, et al. Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique.**
Gynécologie Obstétrique
& Fertilité (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.03.010>.
- 272. Gaillard T, Latouche A, Houzard S, Rouzier R,**
Hequet D, Indications et réalisations du bilan d'extension dans le cancer du sein en France, Gynécologie Obstétrique Fertilité and Sénologie (2019), <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.02.005>
- 273. Turpin A, Mailliez A, Vennin P, Bonnetterre J.**
What do clinicians do with the results of the systematic staging imaging at the time of the breast cancer diagnosis?
Gynecol Obstet Fertil 2014 ; 42:325–30

- 274. Brennan M, Houssami N.**
Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer
Breast 2012 ; 21:112-23
- 275. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A et al.**
NCCN guidelines insights: breast cancer, version 1.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(4):433-451.
- 276. Institut National du cancer**
Cancer du sein infiltrant non métastatique : questions d'actualité rapport intégral 2012
- 277. Mogavero GT, Fishman EK, Kuhlman JE. Inflammatory breast cancer:**
CTevaluation. Clin Imaging 1992; 16:183-6.
- 278. Groheux D, et al. Cancers du sein. Médecine Nucleaire (2019),**
<https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2018.12.012>
- 279. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A.**
Traitement locorégional dans Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. Paris, Elsevier Masson Ed; 2009.
- 280. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A.**
Traitement locorégional dans Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. Paris, Elsevier Masson Ed; 2009.
- 281. République Algérienne Démocratique et Populaire Direction Générale des Structures de Santé**
Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein 2016.
- 282. M. Espié.**
Prise en charge du cancer du sein.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jradio.2014.03.011>.
- 283. Fondrinier E, Remoue P, Vannier C, Paillocher N.**
Oncoplastie et chirurgie conservatrice des cancers du sein (en dehors des lambeaux musculocutanés)
Gynécol 2008 ; 871-A-27
- 284. Quentin B, Tunon-de-Lara C, Debled M, Hurtevent G, Bussieres JE.**
Cancers du sein localement avancés : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2015 ; 44:483-484
- 285. Classe JM, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejode M, et al.**
Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l'exception de la reconstruction mammaire
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010 ; 39:43-62

- 286. Vila J, Gandini S, Gentilini O.**
Overall survival according to type of surgery in young (40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy
The Breast 2015 ; 24:175-181
- 287. Hervé Mignotte**
Chirurgie des cancers du sein opérables d'emblée
Partie III. Prise en charge du cancer du sein, maladie du sein édition 2, 2011.
- 288. E. Fondrinier, P. Remoue, C. Vannier, N. Paillocher**
Oncoplastie et chirurgie conservatrice des cancers du sein (en dehors des lambeaux musculocutanés).
Gynécologie, 871-A-27.
- 289. Alfred Fitoussi, Benoît Couturaud, Emmanuel Delay, Laurent Lantier.**
Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.
Elsevier Masson SAS. 2011.
- 290. Oger AS, Classe JM, Ingster O, Morin-Meschin ME, Sauterey B, Lorimier G, et al.**
La chirurgie prophylactique chez les patientes mutées BRCA ou à haut risque : étude rétrospective de 61 patientes de l'ICO
Annales de Chirurgie Plastique Esthétique 2015 ; 60:19-25
- 291. Anees B. Chagpar.**
Prophylactic Bilateral Mastectomy and Contralateral Prophylactic Mastectomy
Surgical Oncology Clinics of North America 2014 ; 23:423-430
- 292. Ouldamer L, Trefoux-Bourdet A, Lebris, G. Body A.**
La mastectomie prophylactique controlatérale : sur quels arguments ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:419-420
- 293. Baratte A, et al.**
Chirurgie oncoplastique du sein.
Ann Chir Plast Esthet (2018).
<https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.05.002>.
- 294. Mathelin C, Bruant-Rodier C.**
Les indications des reconstructions mammaires après mastectomie selon la situation carcinologique. Ann Chir Plast Esthet (2018),
<https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.09.003>.
- 295. C. Ho Quoc, E. Delay**
Reconstruction mammaire après mastectomie
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2012.09.019>

- 296. Bodin F, et al.**
La reconstruction du sein avec le lambeau libre de gracilis à palette cutanée transversale (TMG flap).
Ann Chir Plast Esthet (2018), <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.06.009>.
- 297. Bodin F, et al. La reconstruction de l'aréole et du mamelon.**
Ann Chir Plast Esthet (2018), <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.06.010>.
- 298. Edoardo B, Vincenzo B, Goldhirsch A, Giusepp V, Rotmensz N.**
Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer: Does It Depend on Age?
Clin Breast Cancer 2010 ; 42:318–321.
- 299. Houvenaeghel G.**
Impact des techniques chirurgicales sur le contrôle loco-régional et la survie.
Cancer du sein. Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009 p. 239–62
- 300. Barranger E, Classe JM, Clough KB, Giard S, Houvenaeghel G, Nos C.**
Veille bibliographique et recommandation : Chirurgie du sein et axillaire
Oncologie 2011 ; 13:727–54
- 301. Lyman GH, Temin S, Edge SB.**
Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice
J Clin Oncol 2014 ; 32:1365–83
- 302. Gillard C, Franken P, Darcourt J, Barranger E.**
Intérêt du repérage peropératoire 3D des ganglions sentinelles dans le cancer du sein
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2015 ; 43:172–175.
- 303. Samorani D, Fogacci T, Panzini I, Frisoni G, Accardi FG, Ricci M, et al.**
The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2015 ; 41:64–70
- 304. Barranger E, Delmas M, Ibrai T, Flipo B, Darcourt J.**
Technique d'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par traceur magnétique
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2014 ; 42:490–493
- 305. Zeitoun J, et al. Ganglion sentinelle et cancer du sein : ou` en est-on en 2019 ? Gynécologie Obstétrique Fertilité &**
Sénologie (2019), <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.04.002>
- 306. M. BENAMOR, C. NOS, P. FRENEAUX, K.CIOUGH.**
Technique du ganglion sentinelle dans les cancers du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris); 865–F–10, 2004.

307. MIGNOTE. H et BREMOND. A.

Cancers du sein opérables: notions générales sur les techniques chirurgicales.
Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 871-A-20, 1998, 4p.

308. Abahssain H, Lalya I, Tazi MA, Mrabet FZ, Ismaili N, Mrabti H et al.

La place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans

Cancer Radiother 2010 ; 14:621

309. Early Breast Cancer Trialist Collaborative group (EBCTCG).

Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials

Lancet 2005 ; 366:2087-106

310. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J.

Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies

J Clin Oncol 2006 ; 24:2268-75

311. Auberdiac P, Chargari C, Cartier L, Zioueche A, Mélis A, de Laroche G, et al.

Radiothérapie du creux axillaire dans les cancers du sein : état des lieux
Bull Cancer 2012 ; 99 : 471-7

312. Auberdiac P, Cartier L, Chargari C, Zioueche A, Mélis A, Laroche G, et al.

Radiothérapie des aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaire dans les cancers du sein: état des lieux

Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:237-242

313. Auberdiac P, Cartier L, Chargari C, Zioueche A, Mélis A, Laroche G, et al.

Radiothérapie de la chaîne mammaire interne dans les cancers du sein état des lieux
Cancer/Radiothérapie 2011 ; 15:148-153

314. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al.

Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial

J Clin Oncol 2007 ; 25:3259-3265

315. Besnard S, Cutuli B, Fourquet A, Giard S, Hennequin C, Leblanc-Onfroy M, et al.

Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises
Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:503-513

316. The START Trialist Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, BarrettLee PJ, Bliss JM.

The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.

Lancet Oncol 2008 ; 9:331-42

- 317. Chand-Fouché ME, Hannoun-Lévi JM.**
État de l'art et perspectives de l'irradiation partielle et accélérée du sein en 2014
Cancer/Radiothérapie, 2014 ; 18:693-700
- 318. Bourgier C, Lemanski C, Fenoglietto P, Riou O, Dubois JB, Azria D.**
Radiothérapie partielle du sein
Bulletin du Cancer 2014 ; 101:52-55
- 319. Chand ME, Rivera S, Hennequin C, Hannoun-Lévi JM, Quero L.**
Curiethérapie du cancer du sein
Cancer/Radiothérapie 2013 ; 17:125-129
- 320. Quéro L, Taright N, Guillerm S, Michaud S, Selz J, Ménard J, et al.**
Boost par curiethérapie ambulatoire de haut débit de dose dans le traitement conservateur du cancer du sein : résultats à 10 ans chez 621 patientes
Cancer/Radiothérapie 2014 ; 18:583
- 321. Tanz R, Magne N, Annede P, Mery B, Jacob J, Bauduceau O, et al.**
Vers une approche intégrée des toxicités cardiovasculaires liées au traitement du cancer du sein
Bull Cancer 2014 ; 101:730-40
- 322. Kirova Y, Vilcoq J.R., Asselain B, Sastre-Garau X, Campana F, Dendale R et al.**
Sarcomes radio-induits après cancer du sein : expérience de l'institut Curie et revue de la littérature
Can Radiother 2006 ; 10: 83-90.
- 323. Bourgier C, et al.**
Techniques d'irradiation du cancer du sein en 2016 : intérêt et indications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Cancer Radiother (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.067>
- 324. Marie-Pierre Sunyach**
Radiothérapie des cancers du sein
Partie III. Prise en charge du cancer du sein, maladies du sein édition 2011, p 107.
- 325. Poole G, Thigpen J, Vance R, Barber W.**
Management of women who present with T4 breast cancer. Am Surg 2004;70:662-7.
- 326. Ben youssef HM, Saadeddine A, Murshid E et al.**
the surgical outcome of new adjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. ASCO meeting 2010;abstract 145.
- 327. Shen J, Valero V, Buchholz TA, et al.**
Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. Ann Surg Oncol 2004; 11:854-60.

- 328. Fitzal F, Riedl O, Wutzl L et al.**
Breast conservation surgery for T3/T4 breastcancer: an anlysis of 196 patients. Breast Cancer Res Treat 2007;103:45-52.
- 329. Angelo Gustavo Zucca Matthes, Gilberto Uemura, Ligia Kerr et al.**
Feasibility of oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer.
International Journal of Surgery 10 (2012) 500-505
- 330. Lotersztajn N, et al.**
Place du traitement chirurgical locorégional chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée. Gynécologie Obstétrique & Fertilité (2015),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.02.017>.
- 331. Khan SA, Stewart AK, Morrow M.**
Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer?
Surgery 2002;132:620-6.
- 332. Clarke M, Collins R, Darby S, et al.**
Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. Lancet 2005; 366:2087-106.
- 333. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al.**
Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.
Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997;337:949-55.
- 334. Van de Steene J, Soete G, Storme G.**
Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: The missing link. Radiother Oncol 2000;55:263-72.
- 334. M. SOLIGNAC.**
Chimiothérapie des cancers du sein en 2003.
Presse médicale; 2003, 32 (15), pp : 711-716.
- 335. SMITH I, LIPTON L.**
Preoperative /neoadjuvant medical therapy for early breast cancer . Lancet oncol 2001 ;2 : 561-70.
- 336. Diéras V, Laurence V, Pierga JY.**
Chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein.
La Lettre du Cancérologue - N° 5 Septembre/Octobre 2002
- 337. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al.**
Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27
J Clin Oncol. 2008 ; 26:778-85

- 338. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, et al. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy.** Eur Radiol 2002 ; 12 : 1711-9.
- 339. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK.**
Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer.
Cochrane Database Syst Rev. 2007 ; (4):CD004421.
- 340. Nan Shao, Shenming Wang, Chen Yao, Xiangdong Xu, Yunjian Zhang, Yuanyuan Zhang, et al.**
Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials
The Breast, 2012 ; 21:389-393
- 341. E.-C. Antoine, M. Campone, G. Deplanque, J. Gligorov, M. Namer, M. Spielmann, L. Zelek**
Cancers du Sein Métastatique .Réflexions stratégiques sur la prise en charge de la chimiothérapie de 1ère ligne
Oncologie (2006) 8 : 36-50 © Springer 2006
D.O.I 10.1007/s10269-006-0328.
- 342. C. Senechal, Fand J.Y. Pierga.**
Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.
La Lettre du Cancérologue □ Vol. XX - n° 7 - septembre 2011.
- 343. GUASTALLA. JP, CATIMEL. G, BLAY. JY, S. HELFRE, REBATTU. P, DESSEIGNE. F, BREMOND. A, TIGAUD. JD, MERROUCHE. Y ET BARBET. N.**
Traitement du cancer du sein métastatique et des formes cliniques particulières.
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 871-A-10, 1997, 14p.
- 344. Jeyakumar A, Dipenta J, Snow S, Rayson D, Thompson K, Theriault K, et al.**
Routine Cardiac Evaluation in Patients With Early-Stage Breast Cancer Before Adjuvant Chemotherapy
Clin Breast Cancer 2012 ; 12:4-9
- 345. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kauffman M, Regan M, et al.**
Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a metaanalysis of individual patient data from randomized adjuvant trials
Lancet 2007 ; 369:1711-23
- 346. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, et al.**
Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : Patient-level meta-analysis of randomised trials
Lancet 2011 ; 378:771-84

- 347. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al.**
Longterm effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial
Lancet 2013 ; 381:805-16
- 348. Recommandations pour la pratique clinique.**
SAINT PAUL DE VENCE 2007
Oncol 2007 ; 9:593-643
- 349. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N.**
Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer
Breast 2009 ; 18:122-30
- 350. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A.**
Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up
Lancet Oncol 2011 ; 12:1101-8
- 351. Chia S, Gradishar W, Mauriac L.**
Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer: Results From EFECT
J Clin Oncol 2008 ; 26:1664-1670.
- 352. J. DOMONT, M. NAMER, D. KHAYAT, JP. SPANO.**
Hormonothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein: revue de la littérature.
Bulletin de Cancer; 2004, 91 (1), pp : 55-62.
- 353. Sicard, J., & Veron, F.**
L'actualité de la cancérologie mondiale vue par les officinaux. (2018).Actualités Pharmaceutiques, 57(572), 42-46.
- 354. Aurélien Saltel et al.**
Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein.
Bull Cancer 2015.
- 355. GUASTALLA. JP, CATIMEL. G, BLAY. JY, S. HELFRE, REBATTU. P, DESSEIGNE. F, BREMOND. A, TIGAUD. JD, MERROUCHE. Y ET BARBET. N.**
Traitement du cancer du sein métastatique et des formes cliniques particulières.
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 871-A-10, 1997, 14p.
- 356. V. Diéras.**
Hormonothérapie des cancers du sein métastatique : Quels progrès ?
La lettre du cancérologue, 2012.

- 357. J.Y Pierga et Diéras.**
Cancers du sein.
La lettre du cancerologue, vol 16, n° 3, Mars 2017.
- 358. A. LESUR, B. CUTULI, M-P. TEISSIER, E. LUPORSI.**
Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante: Les acquis et les incertitudes en 2005.
Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction; 2006, 35 (4), pp : 327-340.
- 360. Groheux D, et al.**
Cancers du sein. Médecine Nucléaire (2019).
<https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2018.12.012>
- 361. [www.oncologik.fr/.../Interregion:Sein_\(principes_de_prise_en_charge\)](http://www.oncologik.fr/.../Interregion:Sein_(principes_de_prise_en_charge))**
- 362. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, et al.**
Follow-up strategies for women treated for early breast cancer
Cochrane Database Syst Rev. 2005 ; 25:CD001768
- 363. J.-M. Classe et al .**
Surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein.
[doi:10.1016/j.jgyn.2010.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.10.006).
- 364. James L. Khatcheressian, Patricia Hurley, Elissa Bantug, Laura J. Esserman, Eva Grunfeld, Francine Halberg, et al**
Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update
Journal of Clinical Oncology, 2013 ; 3:961-965.
- 365. Nicolas CLERE.**
Les traitements du cancer du sein.
Actualités pharmaceutiques 20 n° 558. septembre 2016.
- 366. C. Ho Quoc a, E. Delay.**
Reconstruction mammaire après mastectomie.
Journal de Gynecologie ´ Obstetrique ´ et Biologie de la Reproduction (2013) 42, 29-39
- 367. C. Balu-Maestro et al.**
Examens radiologiques complémentaires lors de la rechute métastatique du cancer du sein.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2015.01.003>.
- 368. Burstein Harold J.**
Late effects of adjuvant systemic therapies in women diagnosed with breast cancer at a young age.
The Breast 2009 ; 18:135-136.

369. A. Tardivon.

Suivi radiologique après cancer du sein : adaptation au risque résiduel ?
<http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2016.04.008>.

370. GUSTALLE. JP et BREMOND.A

Surveillance après traitement par cancer du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 871-A-50, 1998, 3p.

371. PETRI.

Prévention et Epidémiologie des tumeurs En région de Ile- De -France. Survie à 5 ans des cancers incidents en Ile de France, Cohorte 1994-1999; 2004, 73p.

372. TELGER. G, NORBERG. B, DUFMATS. M, NORDENSKJOLD. B.

Survival after treatment for breast cancer in a geographically defined population.
Br. J. Surg; 2004, 91, pp: 1307-1312.

373. BRENNER. H, HAKULIMEN. T

Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured.
J Clin Oncol; 2004, 22 (3), pp: 432-438.

374. Jean-Paul Guastalla.

Surveillance des patientes après traitement d'un cancer du sein.
Maladies du sein, édition 2, 2011.

375. C. Galant et al.

Nouveautés dans les facteurs histopronostiques du cancer du sein.
Imagerie de la femme, 2010.

376. Bloom JR, Kessler L.

Risk and timing of counseling and support interventions for younger women with breast cancer
J Natl Cancer Inst Monogr. 1994 ; 16:199-206.

377. Hill C.

Dépistage du cancer du sein
Presse Med. 2014 ; 43:501-509

378. Houdebine S, Doutriaux I, Geffroy D, Labbe C, Nenciu D, Meingan P, Ricaud M.

Dépistage du cancer du sein
Médecine Nucléaire 2014 ; 38:283-292.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذل وسعي في ارتقاها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 145

سنة 2019

سرطان الثدي المنتشر أو المتقدم محليا تجربة قسم الجراحة العامة بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/08

من طرف

الآنسة: سهام سبيه

المزداة في 17 يناير 1989 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

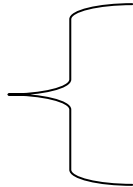
سرطان الثدي – المنتشر – المنتشر محليا – التدابير العلاجية - التنبؤ

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام



ح.أسموكي

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

ع.عاشور

أستاذ في الجراحة العامة

ر.البرني

أستاذ في الجراحة العامة

ح.الرايس

أستاذة في علم التشريح المرضي

السيد

السيد

السيد

السيدة