



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 86

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET ANATOMO-CLINIQUES DU CANCER DU SEIN AU CHU MOHAMMED VI

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2008

PAR

Mlle. **Siham MESMOUDI**

Née le 06/09/1981 à Beni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Cancer du sein – Epidémiologie – Clinique – Anatomie pathologique

JURY

Mr. **O. ESSADKI**

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

Mme. **B. BELAABIDIA**

Professeur d'Anatomie-Pathologique

RAPPORTEUR

Mr. **H. ABBASSI**

Professeur de Gynécologie – Obstétrique

Mr. **H. ASMOUKI**

Professeur agrégé de Gynécologie – Obstétrique

Mme. **L. ESSAADOUNI**

Professeur agrégée de Médecine Interne

Mr. **A. TAHRI JOUTEI HASSANI**

Professeur agrégé de Radiothérapie

JUGES

Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah
: Pr. AIT BEN ALI Said
: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET : Pr. Ahmed OUSEHAL
COOPERATION : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD
VICE DOYEN AUX AFFAIRES
PEDAGOGIQUES

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie – Obstétrique B
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL FIZZAZI	Redouane	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie (Néonatalogie)

Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie-R&animation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

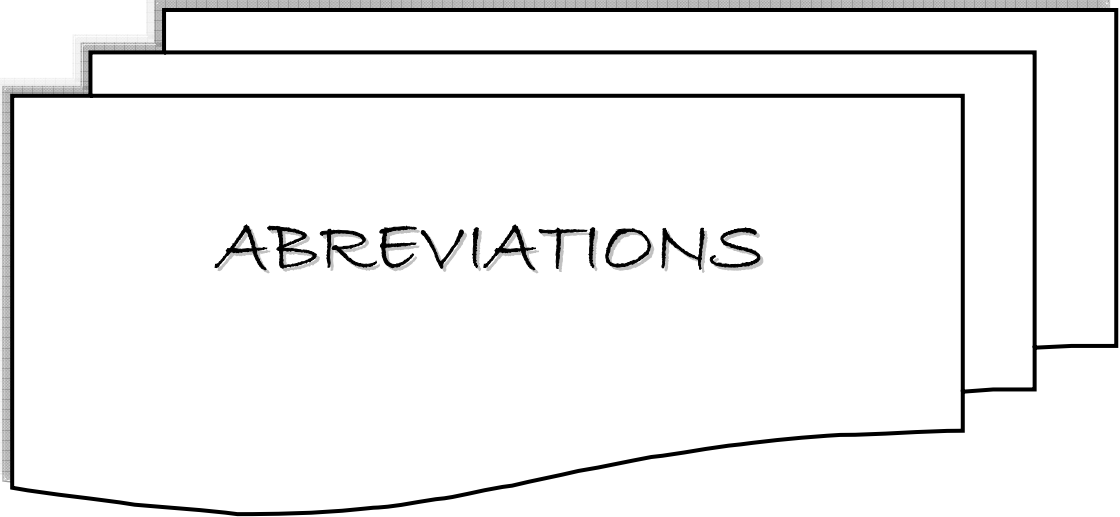
PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. BEN ELKHAÏAT BEN	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie-Réanimation
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ARSALANE	Lamiae	Microbiologie-Virologie
Pr. ATMANE	El Mehdi	Radiologie
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
Pr. CHAIB	ALI	Cardiologie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. Drissi	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie Pathologique
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie

Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. MOUFID	Kamal	Urologie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. QACIF	Hassan	Médecine Interne
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectieuses
Pr. ZOUGAGHI	Leila	Parasitologie –Mycologie



ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

PAM	: Plaque aréolo-mamelonnaire
UTDL	: Unité terminale ductulo-lobulaire
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
UICC	: Union Internationale Contre le Cancer
ATCD	: Antécédent
BRCA	: Breast cancer
PEV	: Poussée évolutive
QSE	: Quadrant supéro-externe
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
SBR	: Scarff Bloom Richardson
CIC	: Composante intra-canalaire
CTH	: chimiothérapie
HES	: Hématéine Eosine
CD	: Cluster of differentiation
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
INO	: Institut national d'oncologie
RR	: Risque Relatif
THS	: Traitement Hormonal substitutif
ACR	: American college of RadiologyInstitut national d'oncologie
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
GS	: Ganglion sentinelle

LIN	: Néoplasie intra-lobulaire
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
PAS	: Periodic Acid Schiff
RP	: Récepteur progestérone
RE	: Récepteur estrogène



PLAN

INTRODUCTION	1
<u>RAPPELS</u>.....	3
I. Embryologie de la glande mammaire.....	4
II. Anatomie de la glande mammaire.....	6
1 – Situation.....	6
2– Configuration interne et externe.....	6
3– Les rapports de la glande mammaire.....	7
4– Vascularisation, innervation, drainage lymphatique.....	8
III. Physiologie de la glande mammaire.....	13
1– Les variations morphologiques du sein au cours de la vie génitale féminine.....	13
1–1 Avant la puberté.....	13
1–2 A la puberté.....	13
1–3 Au cours du Cycle menstruel.....	14
1–4 Au cours de la grossesse.....	14
1–5 Au cours de la lactation.....	14
1–6 Au cours de la Ménopause.....	15
2– Les récepteurs hormonaux.....	15
IV. Histologie de la glande mammaire.....	18
1–L’histologie du sein.....	18
2– Les variations histologiques durant la vie génitale.....	19
2–1 Au cours du cycle menstruel.....	19
2–2 Au cours de la grossesse.....	19
2–3 Pendant la lactation.....	19
2–4 Au cours de la ménopause.....	19
V. Histogénèse du cancer du sein.....	20
<u>PATIENTS ET METHODES</u>.....	23

I. Patients.....	24
II. Méthodes.....	24
1 – Constitution de l'échantillon.....	24
2 – Méthode de recueil des données.....	25
3 – Définitions des variables analysées.....	25
4 – Analyse des données.....	26
<u>RESULTATS</u>.....	27
I. Aspects épidémiologiques.....	28
1 – Fréquence du cancer du sein.....	28
2 – Comparaison avec la fréquence des autres cancers.....	28
3 – Recrutement annuel des malades porteurs de cancer du sein.....	29
4 – L'âge.....	29
5 – Répartition des cancers selon le sexe.....	30
6 – Répartition des cancers du sein selon l'âge de ménarche.....	30
7 – Répartition des cancers du sein selon l'âge de la première grossesse.....	30
8 – Répartition des cas selon la parité.....	31
9 – Nombre d'avortements.....	31
10 – Répartition des cancers du sein selon l'antécédent d'allaitement au sein et sa durée.....	31
11 – Répartition des cancers du sein selon la prise de contraception orale et sa durée.....	32
12 – Répartition des cas selon l'âge de la ménopause.....	32
13 – Répartition des cas selon la prise du traitement hormonal substitutif.....	33
14 – Les antécédents personnels médicaux.....	33
14-1 Répartition des cas selon les antécédents de tumeur du sein.....	33
14-2 Répartition des cas selon les antécédents de mastopathie non tumorale....	33

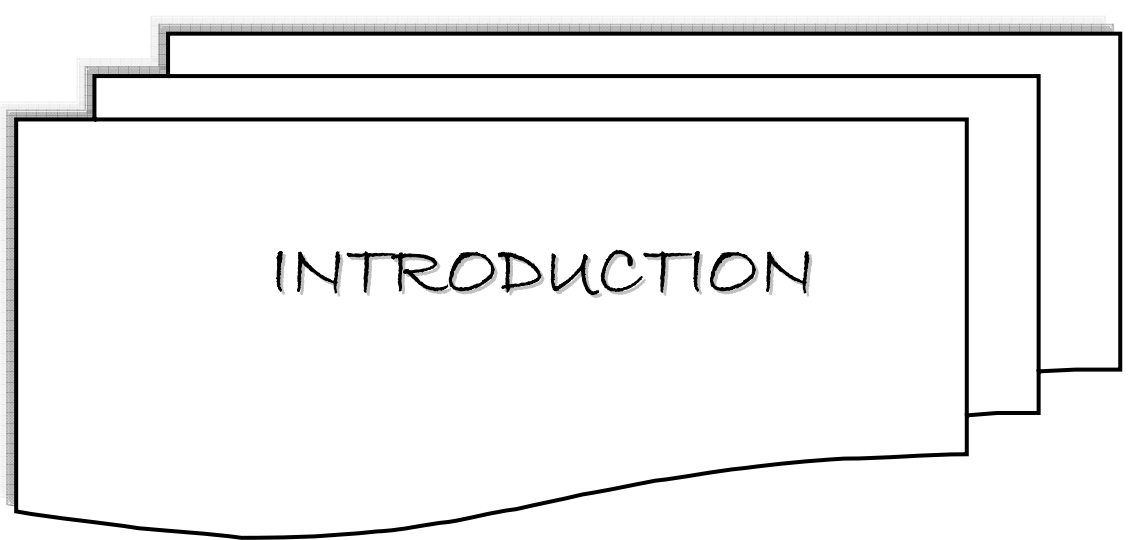
14-3 Répartition des cas selon les antécédents de cancer de l’ovaire et du colon	34
14-4 Répartition des cas selon l’antécédent d’irradiation.....	34
14-5 L’obésité.....	34
14-6 Les habitudes toxiques.....	34
14-7 L’association cancer du sein-grossesse.....	34
15-Les antécédents familiaux.....	35
15-1 Cancer du sein, de l’ovaire et du colon.....	35
15-2 Notion de mutation BRCA1 ou BRCA2 connue.....	35
II. Aspects cliniques.....	35
1- Le délai de consultation clinique.....	35
2- Les circonstances de découverte.....	35
3- Répartition des cancers du sein en fonction des poussées inflammatoires.....	36
4- Répartition des cas de cancer du sein en fonction des anomalies cutanées.....	36
5- Répartition des cas en fonction des anomalies mamelonnaires.....	37
6- Caractéristiques des nodules diagnostiqués.....	37
6-1 Répartition selon le côté atteint	37
6-2 Répartition selon la localisation du nodule.....	37
6-3 La taille tumorale.....	38
6-4 Les limites de la tumeur.....	39
6-5 La mobilité de la tumeur.....	40
6-6 La focalité.....	40
7- Examen des aires ganglionnaires.....	40
7-1 Adénopathies axillaires.....	40
7-2 Adénopathies sus claviculaires.....	41
8- Anomalie du sein controlatéral.....	42
9- Signes généraux.....	42

III. Aspects radiologiques.....	42
1– La mammographie.....	42
2– L'échographie mammaire.....	47
3– le couple mammographie–échographie.....	49
4– La galactographie.....	49
5– L'IRM du sein.....	52
6– Le bilan d'extension.....	52
7– Résultats du bilan d'extension.....	54
8– Dosage des marqueurs tumoraux.....	55
V. Aspects anatomo–pathologiques.....	55
1– Les moyens d'étude.....	55
1–1 La cytoponction.....	55
1–2 la biopsie à l'aiguille (au trucut).....	57
1–3 la macrobiopsie assistée par le vide.....	57
1–4 La biopsie chirurgicale simple.....	57
1–5 La biopsie chirurgicale avec examen extemporané.....	57
1–6 Tumorectomie.....	57
1–7 Quadrantectomie	58
1–8 Mastectomie.....	58
1–9 Curage axillaire.....	58
2–Macroscopie.....	58
2–1 Aspect macroscopique des pièces étudiées.....	58
2–2 Nombre de nodule à l'examen macroscopique.....	58
2–3 Taille macroscopique du premier nodule.....	59
2–4 Taille macroscopique du deuxième nodule.....	59
3– Microscopie.....	60

3-1 Répartition en fonction du type histologique.....	60
3-2 Répartition en fonction de la différenciation.....	61
3-3 Répartition en fonction du grade histopronostique SBR modifié.....	61
3-4 Nombre de mitoses par 10GC (x 400).....	62
3-5 Vacuoles cytoplasmiques de sécrétion.....	62
3-6 Répartition selon le degré de nécrose.....	62
3-7 Répartition selon la présence d'infiltrat inflammatoire.....	63
3-8 Répartition selon l'association à un carcinome intra canalaire (CIC).....	63
3-9 Répartition selon la présence d'embols tumoraux.....	64
3-10 La taille histologique de la tumeur.....	64
3-11 Les limites d'exérèse.....	64
3-12 Répartition selon la présence de la maladie de Paget du mamelon.....	64
3-13 Etude histologique des pièces post-chimiothérapie.....	65
4- Aspects anatomo-pathologiques du cancer du sein dans notre série.....	67
5- Le curage ganglionnaire axillaire.....	75
6- L'immunohistochimie.....	76
VI. Le traitement.....	78
1- Le traitement chirurgical.....	78
2- Le traitement complémentaire.....	78
VII. L'évolution	80
<u>DISCUSSION</u>.....	81
I. Epidémiologie du cancer du sein.....	82
1-Epidémiologie descriptive.....	82
1-1 Situation mondiale.....	82
1-2 Situation en France.....	85
1-3 Situation au Maghreb.....	87

2-Epidémiologie analytique.....	88
2-1 L'âge.....	88
2-2 Le sexe.....	88
2-3 Les facteurs hormonaux.....	89
2-4 Etiopathogénie et Facteurs de risque mammaires.....	93
2-5 Facteurs environnementaux.....	95
2-6 Facteurs génétiques et familiaux.....	96
II. Pathogénie du cancer du sein.....	100
1- Maladie locale.....	101
2-Maladie régionale.....	101
3-Maladie générale.....	101
III. Le diagnostic du cancer du sein.....	102
1- Le diagnostic clinique.....	102
1-1 Les circonstances de découverte.....	103
1-2 L'examen clinique.....	103
2- Le diagnostic par imagerie.....	114
2-1 La mammographie.....	114
2-2 La mammographie numérisée.....	116
2-3 L'échographie.....	116
2-4 L'IRM	117
2-5 La galactographie.....	118
2-6 Autres examens.....	118
3- le diagnostic cyto-anatomo-pathologique.....	119
3-1 Matériel d'étude.....	119
a- La cytologie mammaire.....	120
b- La biopsie par forage (au trucut).....	121

c– La macrobiopsie.....	121
d– La biopsie chirurgicale.....	122
e– L’examen extemporané.....	122
f– Les pièces opératoires.....	123
g– Le ganglion sentinelle.....	123
3–2 le conditionnement des prélèvements et des pièces mammaires.....	124
3–3 Les aspects anatomo–pathologiques du cancer du sein.....	124
a– Les carcinomes mammaires.....	125
b– Les autres tumeurs malignes du sein.....	138
c– Les cas particuliers.....	141
3–4 L’immunohistochimie (IHC).....	143
IV. Le diagnostic différentiel.....	145
V. Bilan pré thérapeutique et Classifications.....	146
VI. Le traitement du cancer du sein.....	151
1–But du traitement.....	151
2– Les moyens thérapeutiques.....	151
3–Les indications.....	154
4–La surveillance après traitement.....	158
VII. Evolution et pronostic.....	158
<u>CONCLUSION.....</u>	165
<u>ANNEXES.....</u>	167
<u>RESUMES</u>	
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	



INTRODUCTION

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules constituant la glande mammaire [1].

Le cancer du sein est le premier cancer féminin au Maroc ainsi qu'à l'échelle mondiale. Il représente la première cause de mortalité par cancer féminin.

Ce fléau n'affecte pas que les femmes. Il affecte aussi les hommes mais à des proportions beaucoup plus réduites.

Son incidence progresse de façon régulière et rapide, ce qui en constitue une préoccupation dans le champ de la santé publique compte tenue de sa fréquence, de son taux de mortalité et son impact psycho-social majeur [2].

C'est un cancer multifactoriel. Les facteurs de risque sont d'ordre hormonal, génétique et environnemental.

Le diagnostic du cancer du sein repose sur un trépied clinique, radiologique et histologique et sa prise en charge doit être multidisciplinaire.

L'objectif actuel devant la gravité de cette maladie est d'améliorer le pronostic à travers le dépistage des facteurs de risque et le diagnostic précoce tout en réduisant le taux des thérapeutiques mutilantes [3].

Au Maroc aucune donnée précise n'est disponible pour évaluer le taux de prévalence et d'incidence réels du cancer du sein sur le plan national du fait de l'absence d'un registre de cancer.

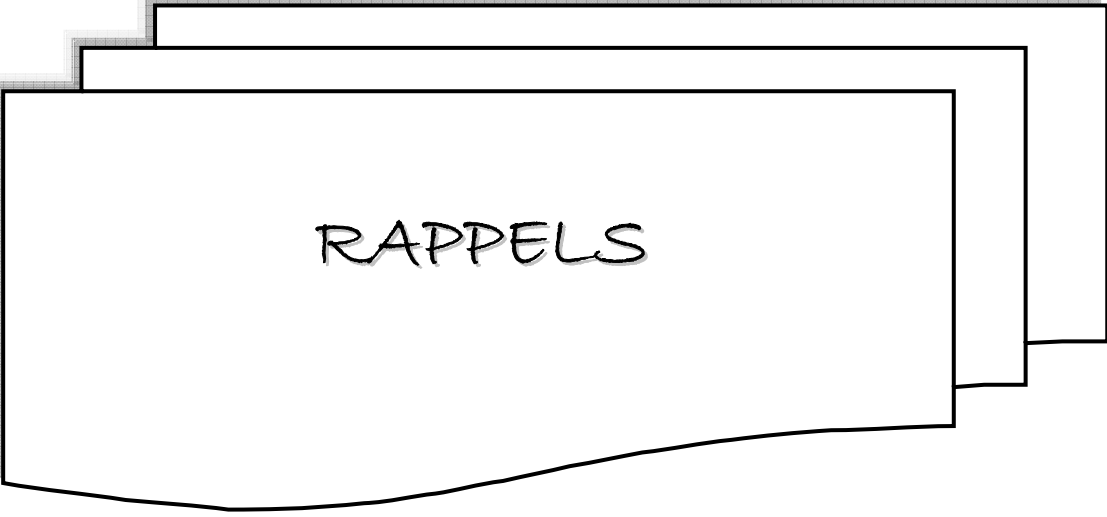
Ainsi pour mieux appréhender le problème, nous nous sommes proposés d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et anatomo-cliniques des cancers du sein diagnostiqués entre l'année 2003 et 2007 au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les résultats de cette étude bien que non représentatives à l'échelle nationale permettent de confirmer l'ampleur du problème, de compléter les connaissances épidémiologiques de ce cancer pour pouvoir réfléchir aux moyens de lutte et de prévention adaptés à notre contexte.

Les objectifs du travail :

Pour la réalisation de ce travail, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- Préciser les aspects épidémiologiques des cancers du sein
- Décrire les caractères anatomo-pathologiques des cancers du sein



RAPPELS

I. Embryologie de la glande mammaire :

Le sein est une glande d'origine ectodermique. Son stroma et ses vaisseaux dérivent du mésenchyme [4]. Son ébauche apparaît au cours de la 4ème semaine de la vie intra utérine sous forme d'un épaissement linéaire de l'ectoderme. C'est la crête mammaire. Elle s'étend entre la racine des bourgeons des membres [5].

Entre la 5ème et la 10ème semaine, la crête change d'aspect, sa partie caudale disparaît et la partie crâniale se réduit à un amas épithélial épaissi. C'est le bourgeon mammaire primaire [4].

La croissance rapide de celui-ci le transforme en plusieurs formes ; au début la forme d'un disque, puis d'un globe et enfin d'un cône. Dès lors le mamelon et l'aréole sont ébauchés [5].

A partir de la 13ème semaine, la face profonde du bourgeon mammaire bourgeonne vers le parenchyme sous jacent dans lequel, elle envoie des cordons cellulaires pleins ; ce sont les ébauches des canaux galactophores principaux [5].

Au cours de la 15ème semaine apparaît la différenciation de la structure lobulaire à partir des canaux galactophores qui se creusent d'une lumière et acquièrent leur double assise cellulaire : les cellules cylindriques de revêtement et les cellules myoépithéliales. Ces canaux galactophores débouchent vers le mamelon [6]. (Figure 1)

Ainsi, le fœtus à terme possède une glande mamillaire histologiquement complète et physiologiquement fonctionnelle [6].

Ce bref résumé d'embryologie met en évidence les origines embryologiques différentes des éléments constituant le sein ; la glande mammaire, la peau qui la recouvre, et la plaque aréolo-mamelonnaire où se conjuguent des ébauches cutanées et canalaies. Cette dualité embryologique pose en pratique clinique des interrogations sur l'originalité du cancer du sein.

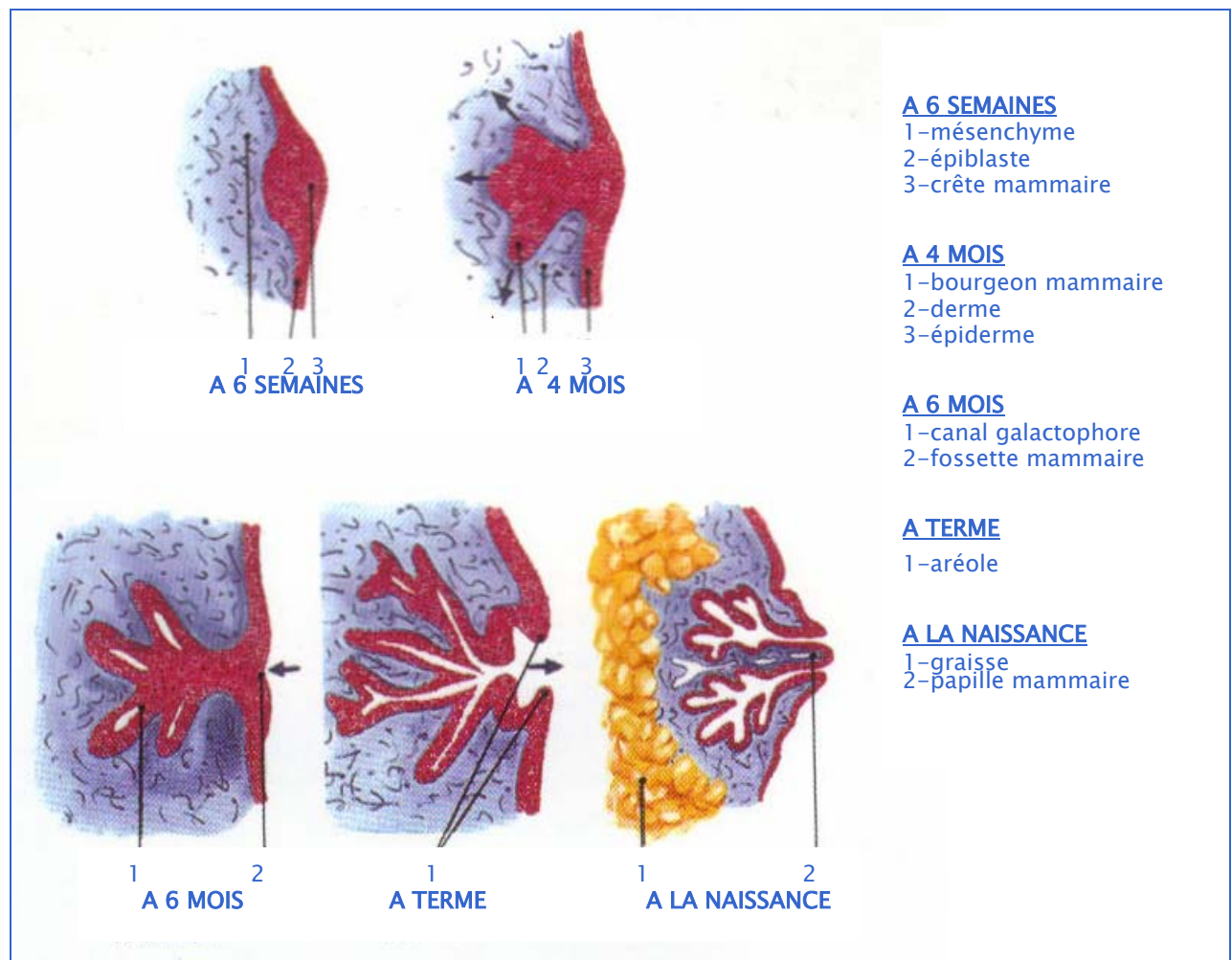


Figure 1 : organogenèse de la glande mammaire [7]

II. Anatomie de la glande mammaire :

La description anatomique de la glande mammaire est en perpétuel développement permettant de décrire des structures anatomiques de plus en plus petites. La connaissance de ces dispositifs est de grande importance dans les applications cliniques de la pathologie mammaire.

1- Situation :

Le sein a la forme d'un cône à base thoracique. Il est encapsulé dans un dédoublement du fascia superficialis thoracique. Il est situé en avant du muscle grand pectoral du bord externe du sternum en dedans à la ligne axillaire antérieure en dehors et du deuxième au sixième espace intercostal, correspondant respectivement aux sillons supra et infra mammaire [8]. Les sillons mammaires délimitent la hauteur du sein et le sillon sous mammaire permet par stabilité de déterminer le degré de ptose de la glande [4].

2- Configuration interne et externe :

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie à la profondeur :

- Une enveloppe cutanée ;
- La glande mammaire ;
- Une enveloppe cellulo-adipeuse ;

2-1 L'enveloppe cutanée :

Elle présente vers la partie centrale une saillie, c'est le mamelon entouré d'une zone pigmentée appelée l'aréole, le tout forme la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) [9].

Le mamelon est cylindrique pigmenté avec une longueur de 10 mm et une largeur de 15 mm environ. Sur son sommet s'ouvrent les orifices externes des canaux galactophores [4]. L'aréole est de surface irrégulière par l'existence de tubercules de Morgani. Il comporte

également des glandes sudoripares ainsi que des fibres musculaires lisses selon une disposition caractéristique ; circulaires autour des terminaisons galactophoriques et longitudinales en dehors de celles-ci [6]. La PAM se continue par une peau lisse et souple recouvrant la totalité de la glande.

La forme du sein est déterminée par l'enveloppe cutanée et par les structures de soutien (le sillon sous-mammaire et le prolongement axillaire). Ainsi la préservation de ces structures dans les interventions chirurgicales du sein fournit un avantage esthétique majeur [4]. (figure 2)

2-2 La glande mammaire :

Elle est recouverte par une lame de tissu conjonctif appelée : capsule fibreuse de la glande. C'est une glande en grappe constituée de 10 à 20 lobes subdivisés eux-mêmes en lobules et acini. Chaque lobe possède un canal galactophore dans lequel se jettent les canaux secondaires des acini et lobules.

Les canaux galactophores se dirigent selon un trajet sinueux vers la base du mamelon où ils présentent une dilatation appelée sinus lactifère avant de s'aboucher au sommet du mamelon [10].

Les lobes sont délimités par des cloisons conjonctives denses alors que les lobules sont entourés par un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal [4]. (figure 2)

2-3 L'enveloppe cellulo-adipeuse :

Elle est située en avant de la glande, et forme une couche graisseuse sous dermique dont l'épaisseur dépend de la morphologie féminine [10]. Cette enveloppe est divisée en pelotons cellulo-adipeux remplissant les fosses adipeuses qui sont limitées par le prolongement de la capsule fibreuse du sommet jusqu'à la face profonde glandulaire [8].

3- Les rapports de la glande mammaire :

Le pannicule adipeux de la glande mammaire est limité en profondeur par une membrane conjonctive ou fascia superficialis.

En haut le fascia adhère au bord antérieur de la clavicule en bas il se subdivise en deux feuillets :

- Le premier se confond avec la capsule fibreuse du sein ;
- Le second passe en arrière de la lame adipeuse qui double la face profonde du sein.

Le fascia superficialis est séparé de l'aponévrose de revêtement du muscle grand pectoral, grand dentelé et oblique externe sur lesquels repose la glande mammaire par une couche de tissu adipeux de 5 à 10 mm d'épaisseur appelée espace rétro-mammaire [4], décrite par certains auteurs comme la bourse séreuse sous mammaire [9].

4- La vascularisation, l'innervation, le drainage lymphatique :

4-1 La vascularisation artérielle :

Elle est assurée par deux pédicules antérieurs et un contingent postérieur.

Les deux pédicules principaux abordent la glande par sa face antérieure et forment le réseau pré glandulaire. On distingue l'artère principale mammaire externe qui donne de nombreuses collatérales perforantes glandulaires et se termine par deux branches qui viennent s'anastomoser avec leurs homologues du pédicule interne.

Ce dernier est constitué par les perforantes internes de l'artère mammaire interne.

Le contingent postérieur est constitué par des branches issues de la troisième, quatrième et cinquième artères intercostales abordant la glande par sa face postérieure [4, 11].

La bonne connaissance de la vascularisation mammaire permet en outre d'éviter les complications hémorragiques, la réussite de la reconstruction mammaire après traitement d'un cancer du sein [11]. (Figure 3)

4-2 Le drainage veineux :

Il est assuré par un réseau profond superposable à celui des artères et un réseau superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation. Celui-ci forme un cercle péri-mamelonnaire (le cercle veineux de Haller) qui se draine vers les veines jugulaires externes, céphalique et sous cutané de l'abdomen [4].

4-3 L'innervation :

L'innervation du sein est cutanéoglandulaire à partir de trois groupes de nerfs :

- Le groupe latéral provenant du troisième, quatrième et cinquième nerf intercostal;
- Le groupe antérieur provenant du deuxième, troisième et cinquième nerf intercostal ;
- Le groupe central provenant du troisième, quatrième et cinquième nerf intercostal ;

L'innervation végétative du sein est assurée par les nerfs provenant des parties cervicale et thoracique du tronc sympathique [4, 6].

4-4 Le drainage lymphatique

Il existe deux types de drainage lymphatique :

- Un drainage purement mammaire constitué de réseau lymphatique superficiel cutané et de réseau profond se drainant vers la région sous aréolaire;
- Un drainage à distance se faisant essentiellement vers les groupes ganglionnaires axillaires, vers la chaîne mammaire interne et le creux sus claviculaire [6].

Dans la pathologie cancéreuse mammaire, l'envahissement de chacun de ces groupes lymphatiques pose des indications chirurgicales variables. En effet le progrès dans l'exploration du drainage lymphatique du sein a permis la réduction des curages mammaires avec comme corollaire une diminution des séquelles. (Figure 4)

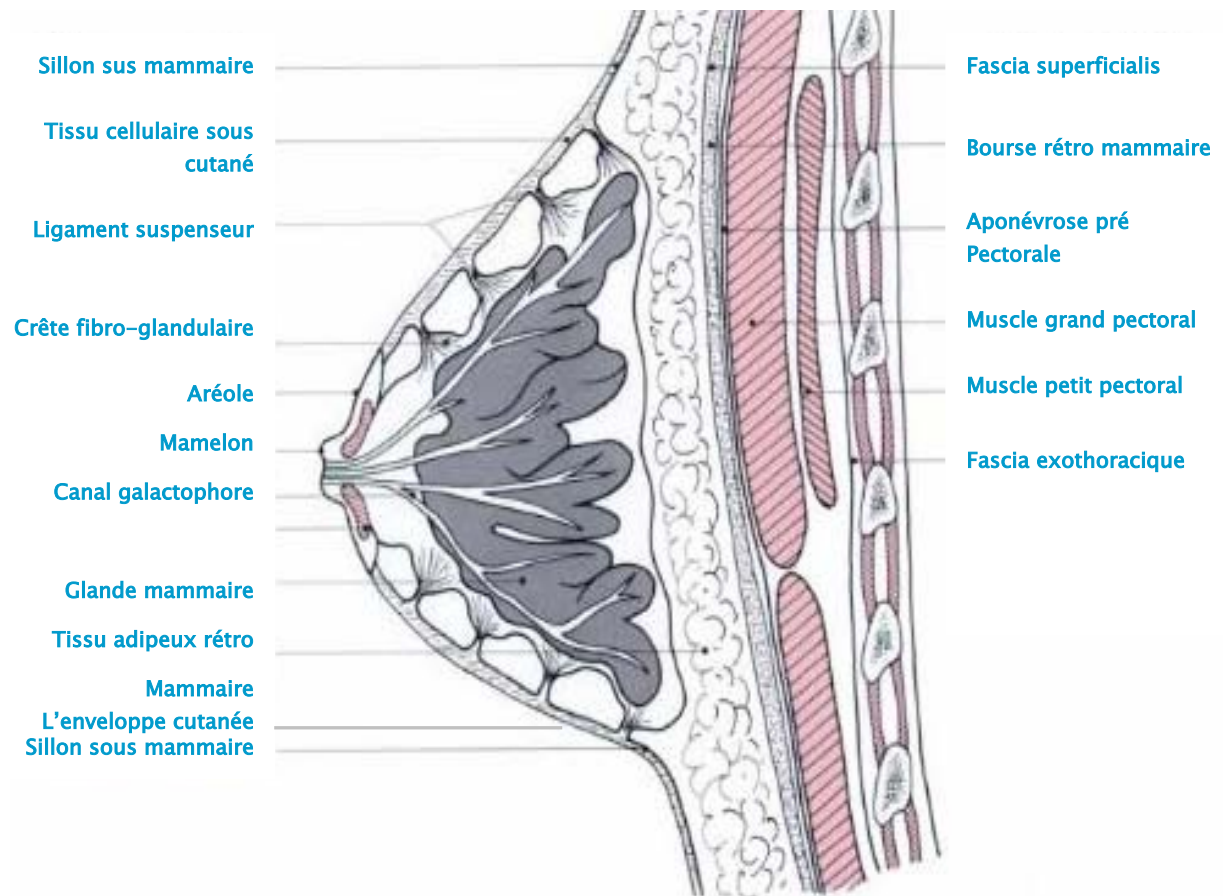


Figure 2: coupe sagittale de la glande mammaire et de la paroi ventro-sagittale du thorax [12]

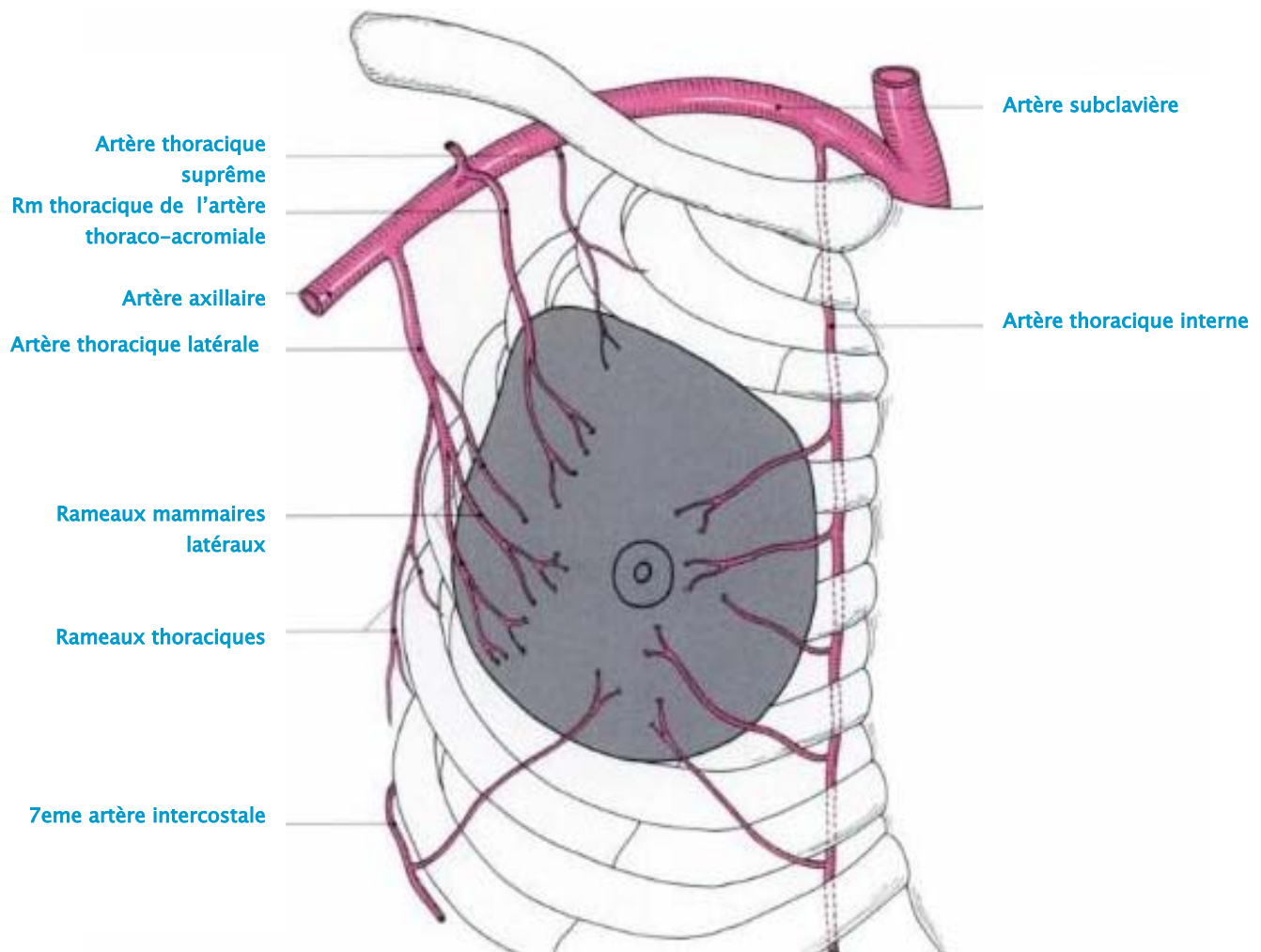


Figure 3: La vascularisation artérielle de la glande mammaire [12]

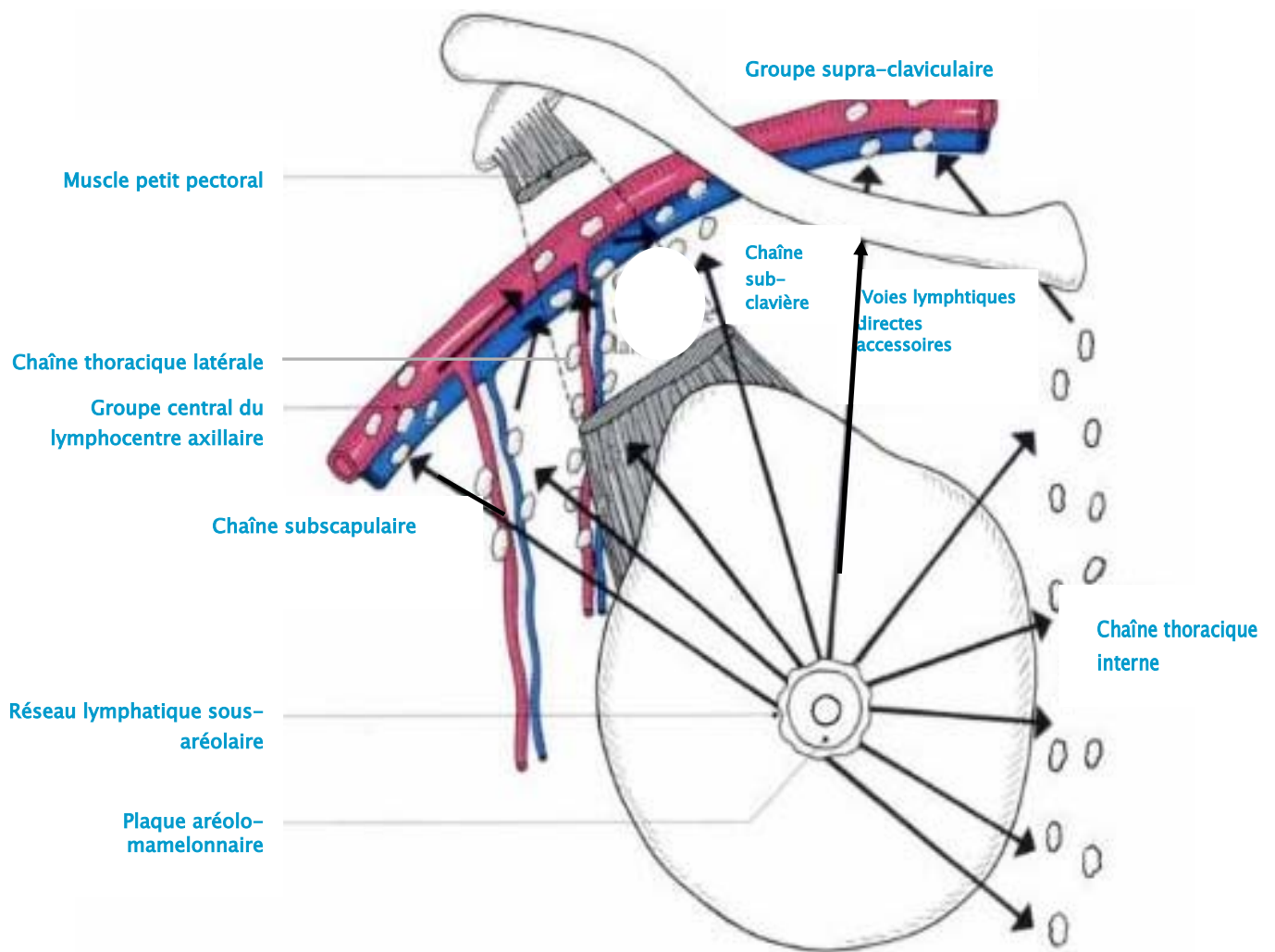


Figure 4 : Représentation schématique du drainage lymphatique de la glande mammaire [12]

III. Physiologie de la glande mammaire :

Le sein est une glande exocrine hormono-sensible ayant pour fonction l'apport nutritionnel au nouveau-né [6]. Son développement et son fonctionnement sont sous la dépendance d'un certain nombre d'hormones, ainsi ses aspects histologique et morphologique changent selon les fluctuations de ces stimuli hormonaux. Ce qui explique les variations du volume de la glande avec l'âge, au cours du cycle menstruel, pendant la grossesse et l'allaitement [13]. (Figure 6)

Les deux principales hormones qui contrôlent le renouvellement de la structure mammaire sont : l'oestradiol et la progestérone. Ils réalisent une association à la fois synergique et antagoniste comme au niveau de l'endomètre. Sans oublier la prolactine, l'hormone de croissance, les gonadostimulines qui contrôlent le métabolisme des stéroïdes et d'autres hormones qui interviennent dans la lactation [14]. (Figure 5)

L'étude de la physiologie mammaire permet de comprendre l'étiopathogénie hormonale en cause dans le cancer du sein.

1 – Les variations morphologiques du sein durant la vie génitale féminine :

1-1 Avant la puberté :

La glande mammaire semble quiescente. En fait, elle subit une évolution histologique lente mais régulière portant sur les ramifications galactophoriques et l'accentuation de la structure lobulaire [6].

1-2 A la puberté :

Cette période s'accompagne de profondes modifications à la fois morphologiques et histologiques de la glande mammaire.

Le mécanisme initial responsable du déclenchement de la puberté est mal connu. Toutefois, le développement de la glande ou thélarche semble particulièrement lié à l'augmentation progressive des taux d'oestradiol et de la somatomédine C.

La prolactine participe sans doute à ce développement glandulaire puisque son taux augmente au cours de la puberté [6, 10].

1-3 Au cours du cycle menstruel :

La phase proliférative (première partie du cycle sous l'effet des oestrogènes) est marquée par une multiplication des cellules épithéliales, une réduction de la lumière des acini et un afflux de lymphocytes dans le tissu conjonctif.

La phase lutéale (deuxième partie du cycle sous l'effet de la progestérone) est caractérisée par une dilatation de la lumière des acini, par un épithélium quiescent, une vacuolisation des cellules myoépithéliales et un œdème (surcharge en eau) du tissu conjonctif.

Ces modifications entraînent un changement du volume du sein qui apparaît généralement plus tendu voir sensible ou douloureux au cours de cette phase [13, 15].

1-4 Au cours de la grossesse :

Pendant la grossesse, le sein se prépare à sa fonction de lactation. C'est un moment d'épanouissement où la glande rentre dans une phase spectaculaire de croissance et de prolifération [6]. Les incitations hormonales sont nombreuses et complexes, les oestrogènes et la progestérone sont secrétées de façon importante ainsi que l'hormone lactogène placentaire et l'hormone chorionique somatotrope [16].

La sécrétion lactée pendant cette période est inhibée grâce à la progestérone qui exerce un double frein. Elle s'oppose à la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et atténue les effets de l'hormone lactogène placentaire [14].

La croissance du tissu mammaire commence tôt pendant la grossesse et intéresse à la fois les structures canalo-glandulaires et le tissu fibro-adipeux de soutien [10].

1-5 Au cours de la lactation :

Après l'accouchement, les effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine disparaissent ce qui induit la lactogénèse.

Les produits secrétés synthétisant le lait s'accumulent dans la lumière des alvéoles.

Ceux-ci sont organisés en cellules épithéliales ceinturées par des cellules myoépithéliales

qui en se contractant provoquent l'éjection du lait par le mamelon via les canaux galactophores. Ceci est sous l'influence de l'ocytocine sécrétée par la post hypophyse lorsqu'une stimulation est appliquée au téton.

En effet la production du lait cesse dans les 7 à 10 jours s'il n'y a pas de stimulation par la succion du mamelon [14, 15].

1-6 Au cours de la Ménopause :

Au cours de la ménopause, l'arrêt de la sécrétion oestro-progestative d'origine ovarienne aboutit à une involution de la glande mammaire.

Celle-ci est due à la raréfaction des acini et à l'atrophie des cellules épithéliales et myo-épithéliales alors que la membrane basale s'épaissit.

Le tissu conjonctif subit une involution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. En effet le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux [14, 15, 17]

2- Les récepteurs hormonaux :

Dés 1952 JENSEN a mis en évidence l'oestradiol et sa structure intra cellulaire spécifique présente au niveau de tous les tissus cibles.

Au niveau du sein, le récepteur hormonal est capable de :

- Reconnaître l'hormone au niveau cellulaire ;
- Transmettre l'information qu'elle véhicule ;
- Permettre les synthèses protéiques et les multiplications cellulaires qu'elle induit.

On distingue :

- Les récepteurs stéroïdes qui ont été mis en évidence au niveau des tissus tumoraux mammaires ;
- Les récepteurs à la prolactine siégeant au niveau de la membrane de la cellule cible ;

La synthèse des récepteurs hormonaux est induite par les œstrogènes. En effet l'activation de ces récepteurs, au niveau du tissu mammaire, est importante lorsque l'incitation

hormonale est croissante. Cette activation induit une multiplication des cellules mammaires échappant à tout mécanisme de régulation.

Le récepteur de l'oestradiol est un marqueur de la différenciation tumorale. Le récepteur de la progestérone étant normalement induit par l'oestradiol est un reflet de la fonctionnalité du récepteur de l'oestradiol.

La recherche de ces récepteurs par des méthodes de biologie moléculaire ou d'immunohistochimie a un double intérêt pronostique et thérapeutique chez les patientes atteintes de cancer du sein [4,6]

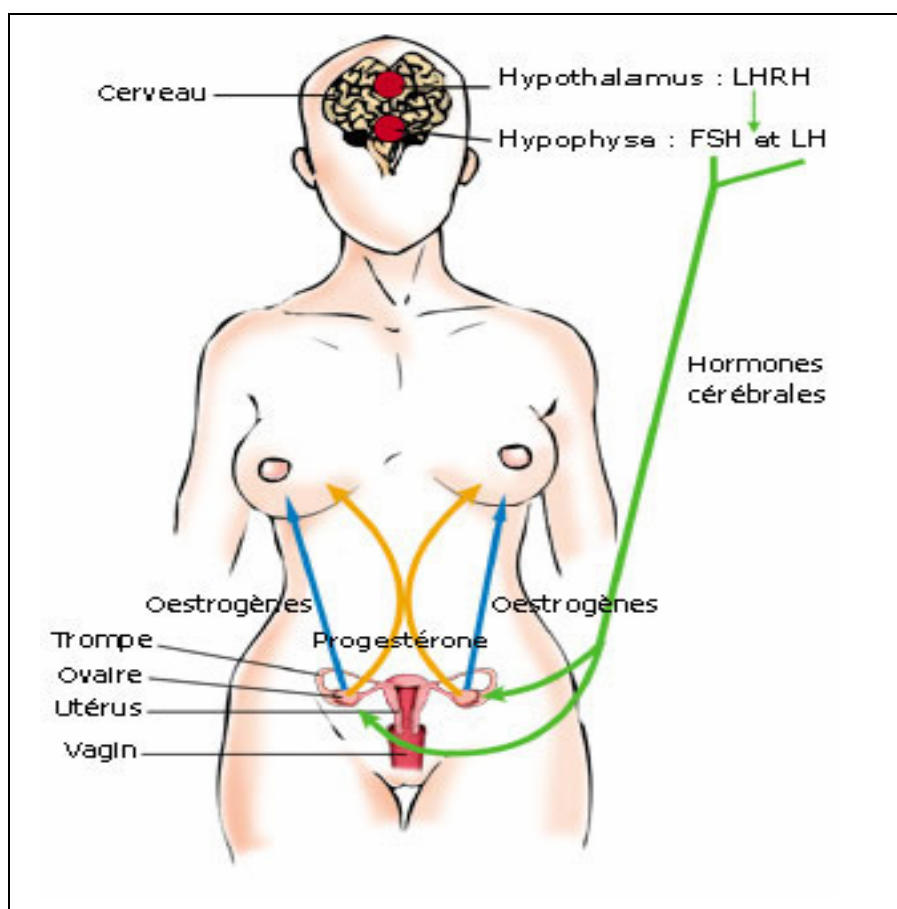


Figure 5: Présentation schématique rappelant la physiologie hormonale du sein

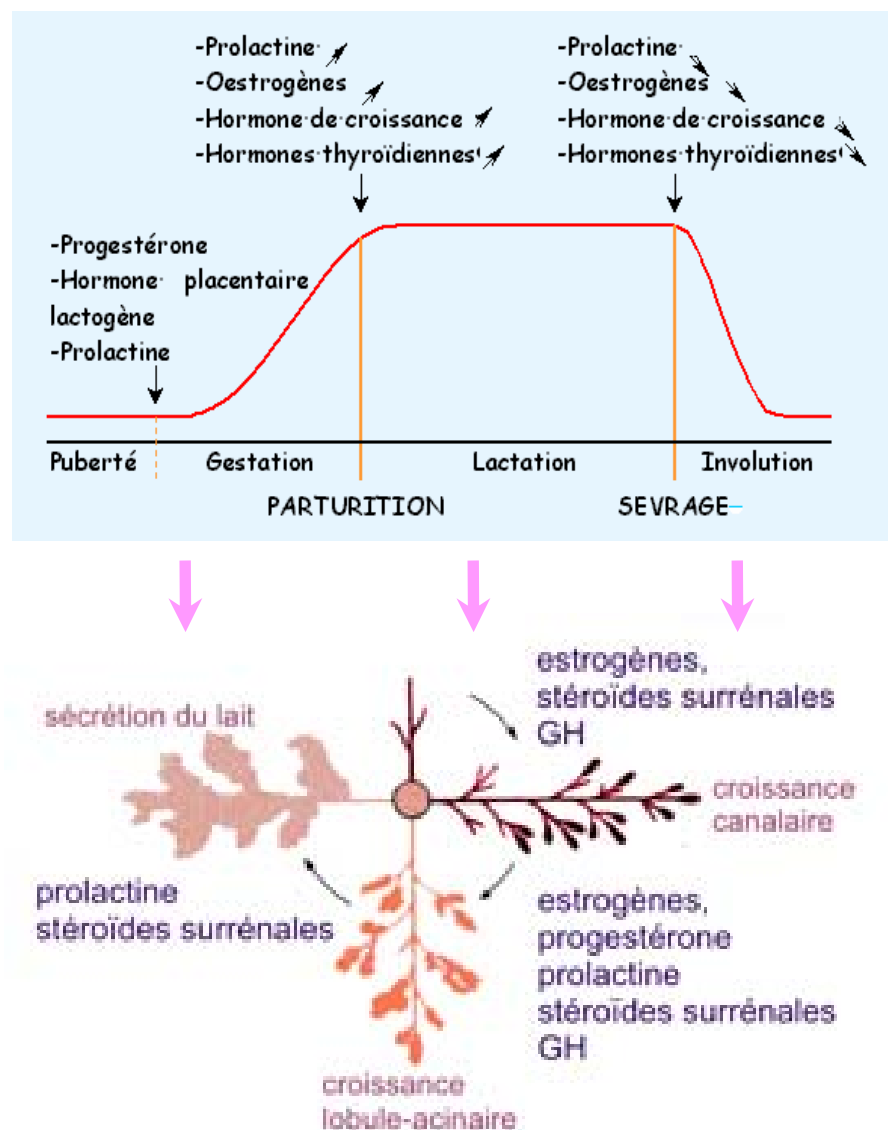


Figure : Présentation schématique des variations morphologiques mammaires au cours de la vie génitale féminine [13].

IV. Histologie de la glande mammaire :

1 – L’histologie du sein :

Le sein est une glande tubulo-alvéolaire ramifiée comportant quinze à vingt lobes. Ces unités glandulaires lobaires sont délimitées par des cloisons conjonctives denses issues de tissu sous cutané d’où se détachent des travées conjonctives individualisant des lobules au sein de chaque lobe. Ces quinzaines d’unités glandulaire sont drainées chacune par un canal galactophore s’abouchant au mamelon. Ces canaux galactophores sont ramifiés et drainent des canaux de plus en plus fin. La petite portion du canal terminal est les canalicules constituant le lobule est appelée : unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL). (figure 7 et 8)

Le tissu conjonctif intra-lobulaire qui entoure les canalicules au sein du lobule appelé encore tissu palléal est lâche, plus cellulaire que celui des travées inter-lobulaires et sensibles aux influences hormonales. Le système canalaire représente la composante fonctionnelle du sein même si le tissu fibro- adipeux environnant forme la masse principale de la glande.

Le système canalaire quelque soit son niveau au niveau de l’arbre galactophorique est tapissé par une double assise cellulaire comportant une couche épithéliale interne doublée par une couche discontinue de cellules myoépithéliales. Les cellules épithéliales cylindriques sont disposées perpendiculairement aux cellules myoépithéliales qui ont une forme allongée. Ces deux couches cellulaires reposent sur une membrane basale. (figure 9 et 10)

Le tissu mammaire est donc caractérisé par sa grande hétérogénéité histologique, son taux de répllication peu actif, une prédominance du tissu adipeux et du tissu conjonctif par rapport aux structures épithéliales qui sont minoritaires, mais dont émergent les cancers. En effet la bonne connaissance de l’histologie normale du sein permet de déceler les aspects pathogènes et d’en déterminer la gravité [17, 19].

2- Les variations histologiques durant la vie génitale :

2-1 Au cours du cycle menstruel :

La phase proliférative (première moitié du cycle) est caractérisée par des lumières étroites, des cellules présentant une intense activité mitotique, des cellules épithéliales non vacuolisées et un stroma cellulaire dense. A l'opposer, durant la phase sécrétoire (seconde moitié du cycle) les lumières des tubes sont larges, le stroma est oedémateux lâche et les cellules épithéliales présentent une activité sécrétoire [20].

2-2 Au cours de la grossesse :

Durant la gestation les influences hormonales deviennent croissantes ce qui induit une activité proliférative intense au niveau du sein. Celle-ci se traduit par une multiplication du nombre des acini constituant le lobule, tandis que le stroma se réduit.

A partir du deuxième trimestre se produit une accumulation de matériel sécrétoire dans les cellules épithéliales lobulaires, c'est la période colostrogène [16].

2-3 Pendant la lactation :

Après l'accouchement, c'est la phase de sécrétion lactée qui vient se substituer à la sécrétion du colostrum. Durant cette période les cellules épithéliales décrivent un cycle classique. Tantôt, elles sont hautes avec un cytoplasme chargé de grains de sécrétion avec une lumière réduite, tantôt la lumière est distendue par l'accumulation du produit lacté excrété par les cellules épithéliales devenant ainsi de petite taille. La contraction des cellules myoépithéliales fait chasser le lait vers le mamelon suite à une stimulation par la succion [16].

2-4 Au cours de la ménopause :

Les acini et les parties proximales des canaux excréteurs régressent. Le stroma conjonctif subit aussi une involution touchant les fibres élastiques et collagènes aboutissant à une perte du tissu conjonctif de soutien et à une augmentation du tissu adipeux [19].

V. Histogénèse du cancer du sein :

La carcinogenèse mammaire est un phénomène complexe et multifactoriel dans les formes héréditaires comme dans les formes sporadiques.

Le cancer est une maladie de la cellule. Il touche le matériel génétique du noyau et induit des troubles de la division et de la différenciation terminale des cellules. En effet, il naît à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal précédant le lobule ou l'UTDL.

Avant l'émergence clinique du cancer plusieurs étapes se déroulent ; allant de l'exposition aux carcinogènes (phase d'initiation), la promotion d'un clone transformé (phase de promotion) à l'indépendance de ce clone vis-à-vis des facteurs de régulation physiologiques avec acquisition de nouvelles propriétés (pouvoir d'invasion et pouvoir métastatique).

La multiplication des cellules entraîne un passage du stade d'hyperplasie simple à celui d'hyperplasie atypique, puis de carcinome in situ. Au stade de carcinome intracanalair les cellules acquièrent un caractère malin sans pour autant franchir la membrane basale. Enfin l'évolution se fait vers le stade de carcinome invasif par rupture de la membrane basale et invasion du tissu conjonctif sous jacent ce qui rend possible la dissémination métastatique [20].



Figure 7 : Structure schématique d'un canal galactophore [22]

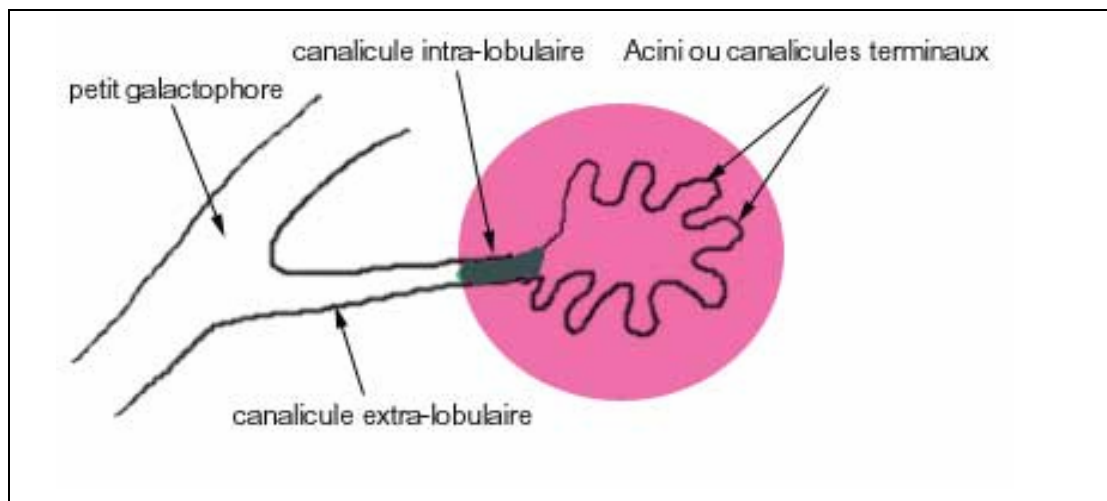


Figure 8: Structure schématique d'une UTDL [22]

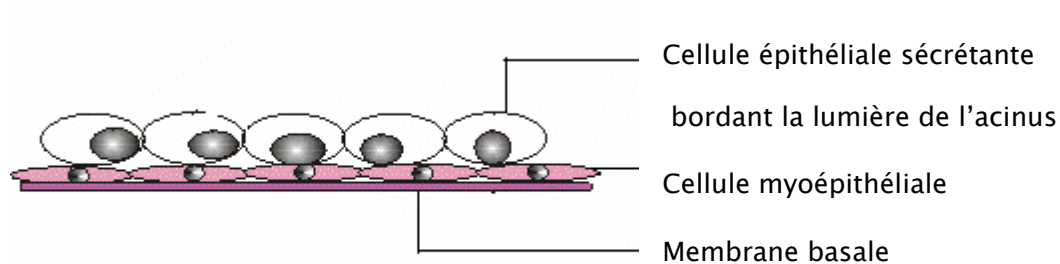


Figure 9 : présentation schématique de la paroi du canal galactophore [23]

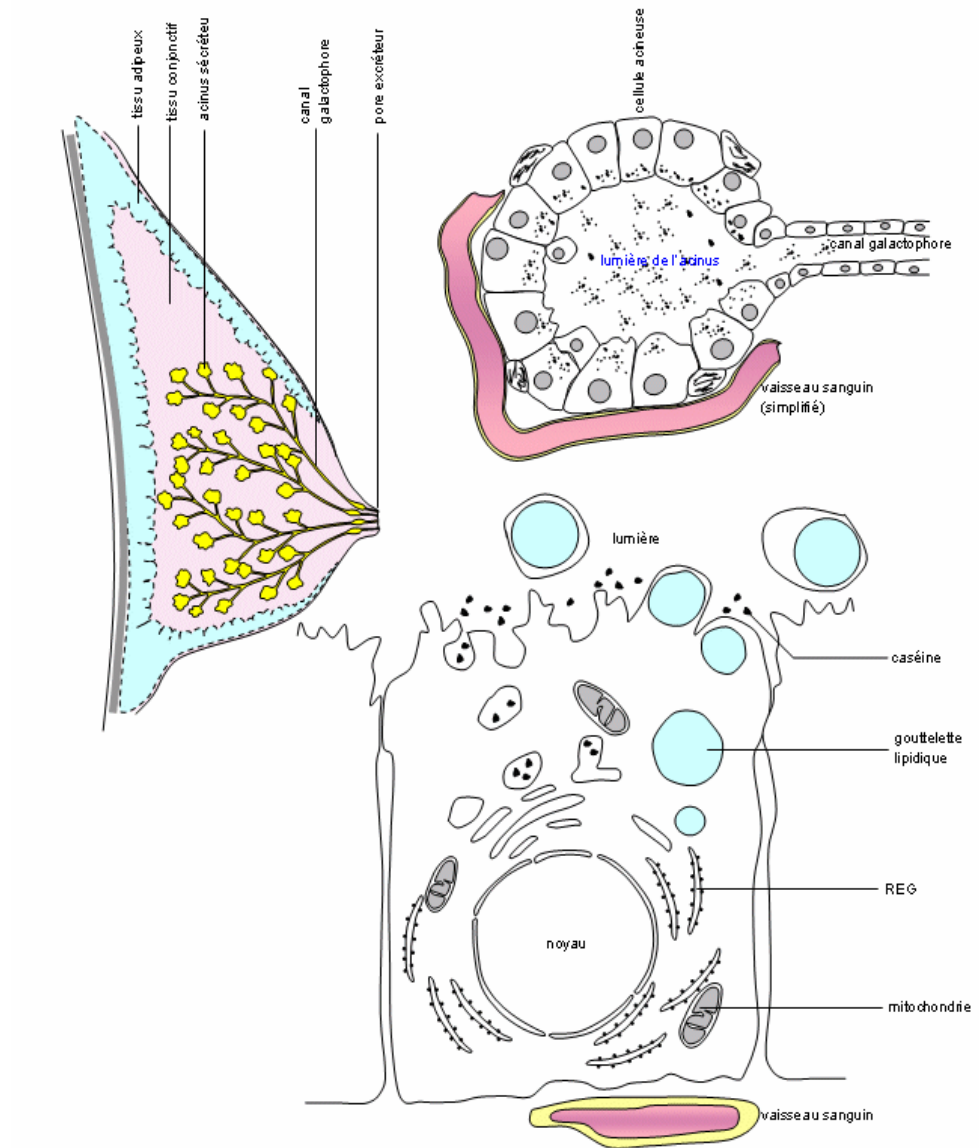
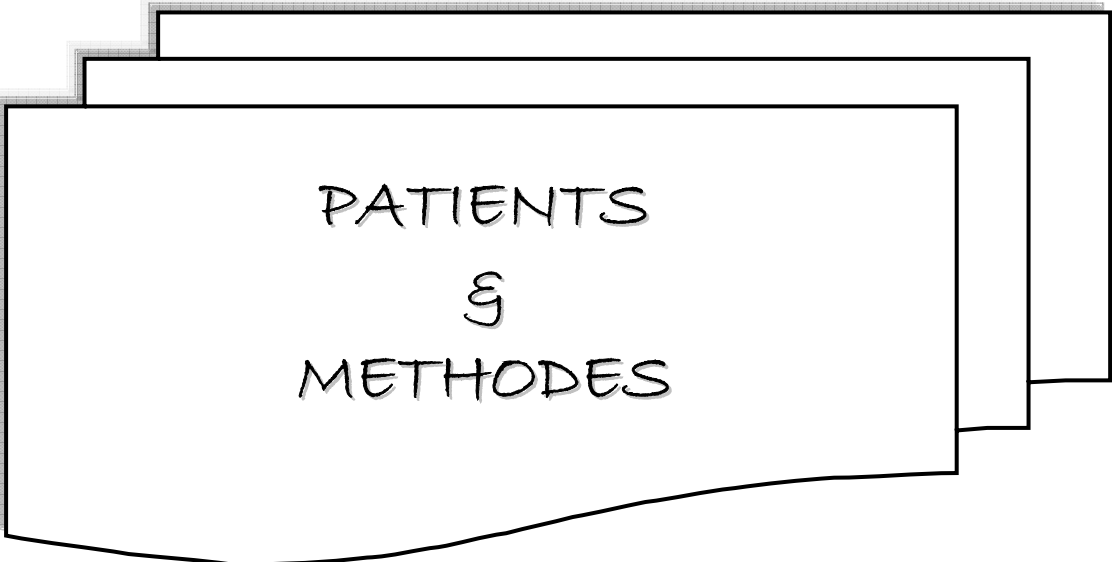


Figure 10 : coupes schématiques d'une cellule acineuse en haut, d'un acinus en bas et d'une glande mammaire à gauche [23].



PATIENTS
&
METHODES

I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective et exhaustive des dossiers du cancer du sein diagnostiqués dans le laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Cette étude concerne une série de 431 malades ; colligés durant une période de 5 ans allant du 1^{er} Janvier 2003 au 31 Décembre 2007.

II. Méthodes :

1 – Constitution de l'échantillon :

Le travail réalisé a concerné les malades diagnostiqués au service d'anatomie-pathologique sur des prélèvements biopsiques ou des pièces opératoires, traités aux services de gynécologie obstétrique A et B et suivis au service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

1-1 Les critères d'inclusion :

- Tous les patients atteints de cancer du sein durant la période d'étude sans préjuger de leur âge ni de leur sexe;
- Toutes les tumeurs mammaires malignes confirmées histologiquement durant la période d'étude sans préjuger de leur type histologique;
- Tous les patients dont la confirmation histologique a été faite au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech ;
- Tous les malades traités chirurgicalement au CHU Mohammed VI de Marrakech ;

1-2 Les critères d'exclusion :

- les tumeurs mammaires sans preuve histologique ;
- les tumeurs mammaires malignes confirmées histologiquement dans le secteur privé ;
- les malades atteints de cancer du sein opérés ailleurs du CHU Mohammed VI de Marrakech ;

- les malades atteints de cancer du sein dont les dossiers d'hospitalisation sont vides ou non retrouvés ;

A noter que les enregistrements multiples d'un même malade n'ont été pris en compte qu'une seule fois. La classification anatomopathologique utilisée pour classer les tumeurs malignes du sein était celle de l'OMS (2002-2003). Le stade d'extension tumorale a été établi selon la classification de TNM de l'UICC 2002 (annexe I).

2 – Méthode de recueil des données :

Les patients ont été identifiés à partir des données des registres d'anatomie pathologique, des registres d'hospitalisation des services de gynécologie obstétrique A et B et des registres de consultation du service d'oncologie.

Le recueil des données a été fait à partir :

- des dossiers d'hospitalisation ;
- des comptes rendu d'anatomie-pathologique ;
- des fiches de protocoles thérapeutiques et de suivi.

A noter les difficultés rencontrées lors de cette étape liées à l'absence de standardisation des renseignements à l'enregistrement des malades. Ce qui fait que parfois le même malade est enregistré tantôt par son nom tantôt par le prénom de son père tout en sachant que chacun des services hospitaliers a des numéros d'enregistrement qui lui sont propres.

3 – Définition des variables analysées :

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

- L'âge, le sexe ;
- Les ATCD personnels et familiaux ;
- Les données cliniques ;
- Les données radiologiques ;
- Les données anatomo-pathologiques ;

- L'évolution ;

(Voir annexe II)

4 – Analyse des données :

Nous avons fait la saisie simple des textes et des tableaux sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS en collaboration avec l'épidémiologiste de la faculté de médecine de Marrakech (Dr AMINE.M).



RESULTATS

I. Aspects épidémiologiques :

1- Fréquence du cancer du sein:

Durant la période d'étude de 2003 à 2007, dix-neuf mille trois cent cinq pièces anatomiques (fragments biopsiques et pièces opératoires) ont été traitées dans le laboratoire d'anatomie pathologique, six cent vingt cinq prélèvements mammaires concernant 431 malades étaient en faveur de la malignité. Le diagnostic de cancer du sein a été porté 625 fois, soit une fréquence de 3,2% de toutes les pièces traitées.

2- Comparaison avec la fréquence des autres cancers:

Tableau I: la fréquence du cancer du sein par rapport aux autres cancers gynécologiques durant la période d'étude

Type de cancer gynécologique	Effectif	Pourcentage
Cancer du sein	423	52,2%
Cancer du col	298	36,8%
Cancer de l'endomètre	31	3,8%
Cancer de l'ovaire	30	3,7%
Cancer de la vulve	27	3,5%

Le cancer du sein était le cancer féminin le plus fréquent par rapport aux autres cancers gynécologiques.

Tableau II: la fréquence du cancer du sein par rapport aux autres cancers durant la période d'étude

Type de cancer	Effectif	Pourcentage
Cancer du sein	431	52,5%
Cancers digestifs	339	41%
Cancers broncho pulmonaires	50	6,5%

Le cancer du sein se classait en première position (les deux sexes réunis) par rapport aux cancers digestifs et broncho pulmonaires.

3- Recrutement annuel des malades porteurs de cancer du sein:

Tableau III: Recrutement des malades porteurs de cancer du sein en fonction de l'année.

L'année	le nombre recruté	pourcentage
2003	70	16,2%
2004	80	18,5%
2005	86	19,9%
2006	96	22,2%
2007	99	23,2%

On remarque que le nombre de cas de cancer du sein augmentait au fil des années.

4-L'âge :

La médiane d'âge était de 45 ans, la moyenne était de 47ans avec des extrêmes allant de 20ans à 86ans.

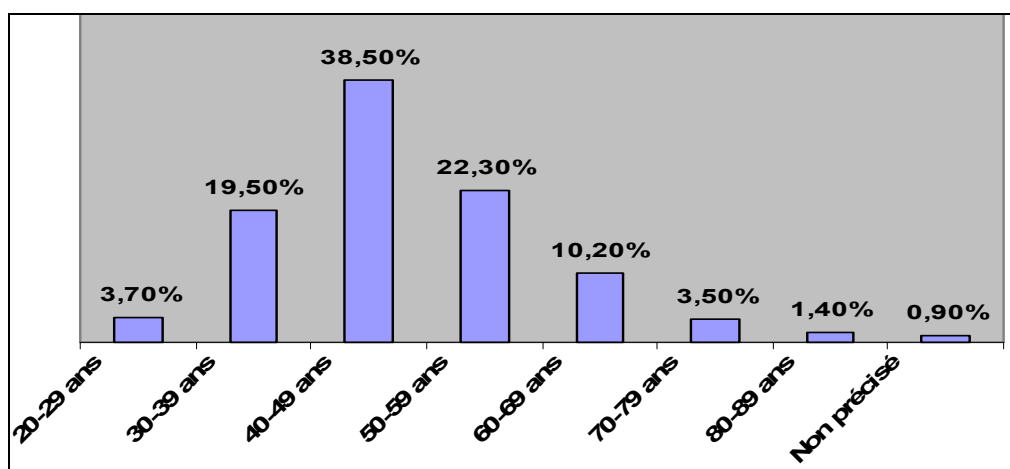


Figure 11 : Répartition des malades atteints de cancer du sein par tranches d'âge

La répartition des malades par tranche d'âge montrait que la tranche la plus touchée par le cancer du sein était celle de 40-49 ans soit 38,5% des cas.

5- Répartition des cancers selon le sexe :

Dans notre série le cancer du sein a été diagnostiqué chez 423 femmes et 8 hommes

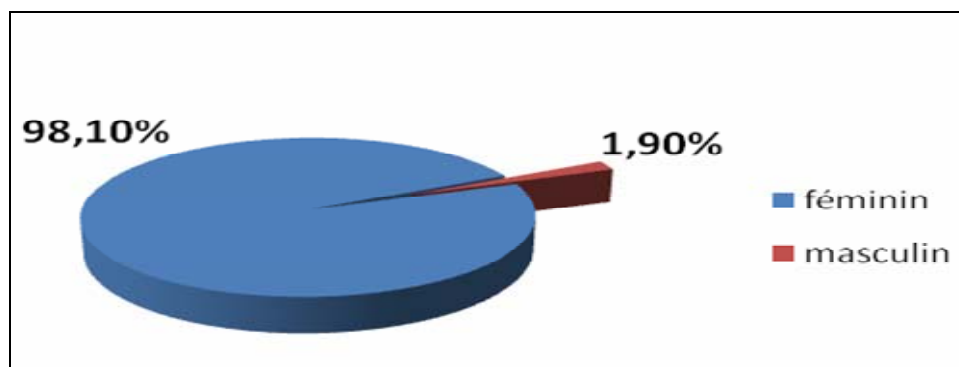


Figure 12 : Répartition des cancers du sein selon le sexe

6- Répartition des cancers du sein selon l'âge de ménarche:

Tableau IV: Répartition des malades selon l'âge de ménarche.

Age de ménarche	Effectif	Pourcentage
≤ 12 ans	122	28,9%
> 12 ans	226	53,4%
Non précisé	75	17,7%
Total	423	100,0%

Plus de la moitié de nos patientes avaient un âge de ménarche supérieur à 12 ans.

7- Répartition des cancers du sein selon l'âge de la première grossesse:

Tableau V : Répartition des malades selon l'âge de la première grossesse

Age de la 1ere grossesse	Effectif	Pourcentage
≤30ans	224	53%
>30ans	87	20,5%
Pas de grossesse (nullipares)	87	20,5%
Non précisé	25	6%
Total	423	100%

L'âge de la première grossesse était inférieur à 30 ans chez 53% cas.

8- Répartition des cas selon la parité:

Parmi les 423 femmes, 229 femmes étaient multipares. Elles constituaient la majorité avec un taux de 54,1%. Quatre-vingt sept femmes étaient nullipares soit environ 20,5% et quatre-vingt six femmes étaient paucipares (≤ 2 pares) soit 20,3%. Alors que chez 21 femmes la parité n'a pas été précisée.

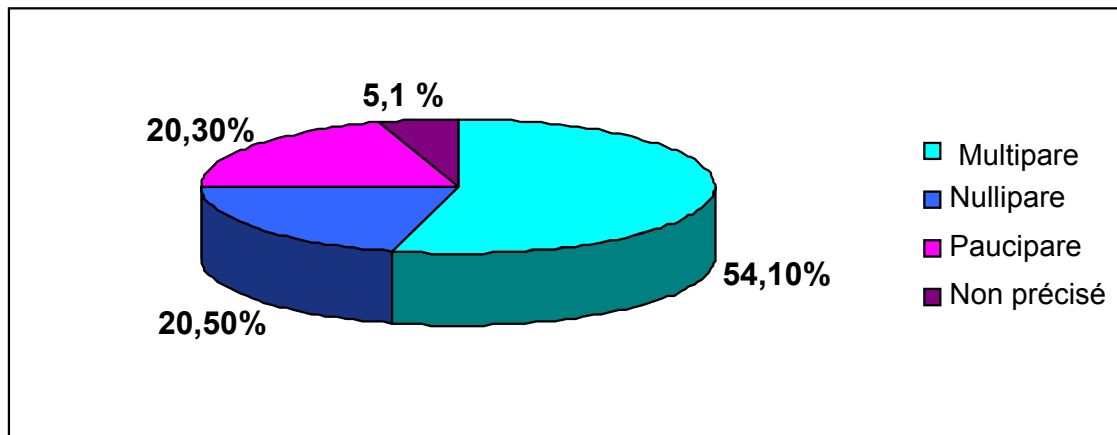


Figure 13: Répartition des malades selon la parité

9- Nombre d'avortements :

Ce nombre a été précisé chez 398 femmes. La moyenne des avortements était de 0,37 avec des extrêmes allant de 0 à 10 avortements.

10- Répartition des cancers du sein selon l'antécédent d'allaitement au sein et sa durée :

Parmi 423 femmes, deux cent quatre vingt femmes allaitaient au sein (67,1%), cent dix-sept femmes n'avaient pas allaité au sein soit 27,6%. Alors que chez 22 femmes (5,3% des cas) cette notion n'a pas été précisée.

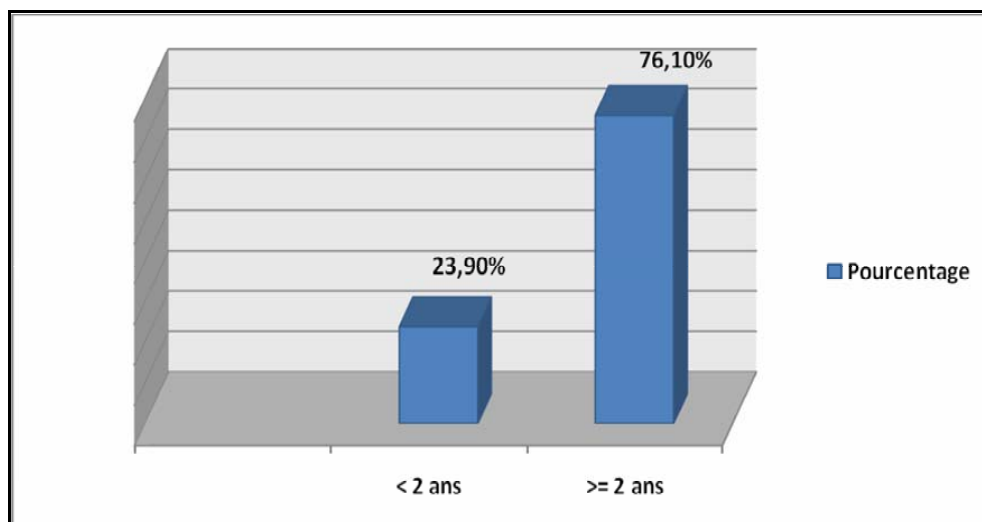


Figure 14 : Répartition selon la durée d'allaitement au sein

Parmi les 284 femmes allaitantes; 216 avaient allaité une durée supérieure à 2 ans (76,1%) alors que cette durée était inférieure à 2 ans chez 68 femmes soit 23,9%.

La moitié de nos patientes ont allaité au sein pendant une durée prolongée supérieure à 2 ans soit environ 51% de la série des femmes.

11 – Répartition des cancers du sein selon la prise de contraception orale et sa durée :

Cent quatre-vingt trois des femmes étaient sous contraception orale soit 43,2 % alors que 208 femmes ne prenaient pas de contraceptifs oraux (49,1 %). Chez 32 femmes cette notion n'a pas été précisée (7,7% des cas)

La durée moyenne de prise de contraceptifs oraux était estimée à environ 8ans et 3mois avec une médiane de 6ans et des extrêmes allant de 1an à 30ans.

12– Répartition des cas selon l'âge de la ménopause:

Deux cent quarante neuf de nos femmes atteintes de cancer du sein étaient ménopausées soit 58 ,8 % alors que chez 4 cas (1,1%) d'entre elles ce statut n'a pas été précisé.

Parmi les femmes ménopausées l'âge moyen de ménopause était de 50 ans avec des extrêmes allant de 40 à 59 ans.

Soixante-dix femmes parmi celles ménopausées avaient une ménopause tardive (>55ans) soit environ 16,5% de la série des femmes.

13- Répartition des cas selon la prise du traitement hormonal substitutif :

Parmi les femmes ménopausées il n'y a que 0,5% de prise du traitement hormonal substitutif (THS) avec un taux de non prise du THS estimé à 67,8%. Alors que chez 31,7% des cas cette notion n'a pas été précisée.

14- Les antécédents personnels médicaux:

14-1 Répartition selon l'antécédent de tumeur du sein:

Tableau VI: Répartition des cancers du sein selon la présence d'antécédents personnels de tumeur du sein

ATCD de tumeur du sein	Effectif	Pourcentage
Absent	404	93,8%
Présent	20	4,6%
Non précisé	7	1,6%
Total	431	100%

Vingt cas de nos malades avaient présenté un antécédent personnel de tumeur du sein. Ces malades se répartissaient comme suit :

-10 cas de tumeurs bénignes dont 4 adénofibromes et 3 tumeurs phyllodes. Le type histologique des trois cas restant n'a pas été précisé.

-10 cas de tumeurs malignes dont 2 cas de carcinome intracanaire, 2 cas de sarcome mammaire et 6 cas de carcinome canalaire infiltrant.

14-2 Répartition selon l'antécédent de mastopathie non tumorale :

Tableau VII: répartition des malades selon l'antécédent (ATCD) de mastopathie non tumorale

ATCD de mastopathie	Effectif	Pourcentage
Présent	7	1,6%
Absent	10	2,3%
Non précisé	414	96,1%
Total	431	100%

Pour les sept cas rapportés d'antécédents de mastopathie non tumorale il s'agissait de 4 cas d'abcès mammaire, 2 cas de kyste du sein et un cas de Mastopathie fibrokystique non spécifiée (Maladie de RECLUS)

14-3 Répartition selon les antécédents de cancer de l'ovaire et du colon :

Dans notre série on a trouvé 5 cas de cancer de l'ovaire (1,2% des cas) et aucun antécédent de cancer colique.

14-4 Répartition selon l'antécédent d'irradiation :

Tableau VIII : Répartition des malades selon l'ATCD d'irradiation

ATCD d'irradiation	Effectif	Pourcentage
Présent	10	2,3%
absent	8	1,9%
Non précisé	413	95,8%
Total	431	100%

Parmi les 10 cas ayant un antécédent d'irradiation ; 4 malades avaient un ATCD de tuberculose pulmonaire. Ils ont subi une irradiation à visée diagnostique par des radioscopies répétées dans la surveillance de leur tuberculose. Les 6 cas restant avaient un ATCD de cancer du sein traité de façon complémentaire par radiothérapie avec une mauvaise compliance aux doses prescrites.

14-5 L'obésité :

13,9% de la population d'étude était obèse dont 9,2% d'obésité avant la ménopause et 4,7% d'obésité post ménopausique.

14-6 Les habitudes toxiques :

Il s'agissait de tabagisme et/ou d'alcoolisme. Ces habitudes toxiques ont été rapportées chez 1,9% de la population d'étude.

14-7 L'association cancer du sein-grossesse :

Cette association a été observée chez 6 femmes (1,4% des cas)

15-Les antécédents familiaux:

15-1 Cancer du sein, de l'ovaire et du colon:

Les cas familiaux de cancer du sein ont été rapportés chez 27 cas, soient 6,3% dont 18 cas de premier degré et 9 cas de deuxième degré.

Les cas familiaux de cancer de l'ovaire ont été trouvés chez 4 cas, ce qui correspond à 0,9% des cas.

Aucun cas familial de cancer colique n'a été rapporté dans notre série.

15-2 Notion de mutation BRCA1 ou BRCA2:

La recherche de la mutation BRCA1 et BRCA2 a fait l'objet d'un travail réalisé dans le laboratoire d'anatomie pathologique et le service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech en collaboration avec le centre d'oncogénétique de CLERMONT FERROND en France. Les résultats sont en cours. Ils vont être publiés incessamment.

II. Aspects cliniques :

1- Le délai de consultation clinique :

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

Dans notre étude ce délai était en moyenne 10 mois avec un minimum de 15 jours et un maximum de 180 mois.

2- Les circonstances de découverte :

Tableau IX: répartition des cas selon le motif de consultation

Le motif de consultation	Effectif	pourcentage
Nodule	396	91,9%
Ecoulement mamelonnaire	19	4,4%
mastodynie	16	3,7%
Total	431	100%

La découverte d'un nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent dans cette série.

Parmi les 19 malades présentant un écoulement mamelonnaire; 7 cas avaient un écoulement séreux, 7 cas avaient un écoulement sanglant et 5 cas avaient un écoulement séro-sanglant.

3-Répartition des cancers du sein en fonction des poussées inflammatoires :

Tableau X : Répartition des cas en fonction des poussées inflammatoires

Sein inflammatoire	Effectif	Pourcentage
localisé PEV 2	59	13,7%
diffus PEV 3	33	7,7%
sein non inflammatoire	339	78,6%
Total	431	100%

Parmi nos malades porteurs de cancer du sein 21,4% des cas avaient un sein inflammatoire au moment du diagnostic.

4-Répartition des cas de cancer du sein en fonction des anomalies cutanées :

Tableau XI: Répartition des malades selon la présence d'anomalies cutanées

Anomalie de la peau en regard	Effectif	Pourcentage
Absente	279	64,8%
Présente	148	34,3%
non précisé	4	0,9%
Total	431	100%

Les anomalies cutanées (148 cas) révélées à l'examen du revêtement cutané du sein se répartissaient de la manière suivante :

- œdème cutané observé chez 31 cas soit 7%
- peau d'orange observée chez 72 cas soit 16,9%
- nodules de perméation observés chez 20 cas soit 4,6%
- ulcérations cutanées observées chez 25 cas soit 5,8%

5- Répartition des cas de cancer en fonction des anomalies mamelonnaires :

Tableau XII: Répartition des cas selon la présence d'anomalie du mamelon

Anomalie du mamelon	Effectif	Pourcentage
Absente	318	73,8%
présente	109	25,3%
non précisé	4	0,9%
Total	431	100%

Parmi les 109 cas présentant des anomalies mamelonnaires la répartition de ces anomalies était la suivante :

- œdème aréolaire observé chez 11 cas soit 2,5%
- rétraction du mamelon observé chez 52 cas soit 12%
- éczématisation du mamelon observée chez 18 cas soit 4%
- ulcération du mamelon observée chez 28 cas soit 6,8%

6- Caractéristiques des nodules diagnostiqués:

6-1 Répartition des cancers du sein selon le côté atteint:

Tableau XIV: Répartition des tumeurs selon le côté atteint

Le côté atteint	Effectif	Pourcentage
Droit	193	44,8%
Gauche	224	52%
Bilatéral	4	0,8%
non précisé	10	2,4%
Total	431	100%

Le sein gauche était le plus atteint avec une fréquence de 52%.

6-2 Répartition des tumeurs selon la localisation du nodule:

A l'examen clinique, sept cas parmi les malades consultant pour un écoulement mamelonnaire et tous les cas consultant pour une mastodynie avaient un nodule du sein associé.

Tableau XIII: Répartition des cas selon la localisation de la tumeur dans le sein par ordre décroissant

Siège de la tumeur	Effectif	Pourcentage
QSE	160	37,1%
rétroaréolaire	53	12,3%
QSI	52	12,1%
UQS	36	8,4%
QIE	31	7,2%
QII	21	4,9%
Tous les quadrants	21	4,9%
UQE	15	3,5%
UQ Int	11	2,6%
UQ Inf	6	1,4%
prolongement axillaire	4	0,9%
non précisé	9	2,2%
Pas de nodule palpable	12	2,7%
Total	431	100%

QSE : quadrant supéro-externe, QSI : quadrant supéro-interne, QII : quadrant inféro-interne

QIE : quadrant inféro-externe, UQE : union des quadrants externes,

UQS : union des quadrants supérieurs, UQInt : union des quadrants internes

UQInf : union des quadrants inférieurs

Le QSE était le plus touché dans 37,1%, suivi de la région rétroaréolaire (12,3%) puis du QSI (12%).

6-3 La taille tumorale:

La taille tumorale a été évaluée au moment du diagnostic. Elle a été évaluée au grand diamètre de la tumeur.

La taille tumorale moyenne était de 5,65 cm avec des extrêmes allant de 1 à 35 cm.

Tableau XV: Répartition de la taille tumorale clinique
selon la classification TNM de l'UICC [annexe I]

Taille tumorale	Effectif	Pourcentage
T0	12	2,8%
T1	45	10,4%
T2	182	42,2%
T3	76	17,6%
T4	105	24,4%
Taille non précisée	11	2,6%
Total	431	100%

T0(tumeur non palpable), T1(tumeur ≤ 2 cm), T2(tumeur >2 cm et ≤ 5 cm), T3(tumeur > 5 cm), T4(tumeur de toute taille avec extension à la paroi thoracique ou à la peau)

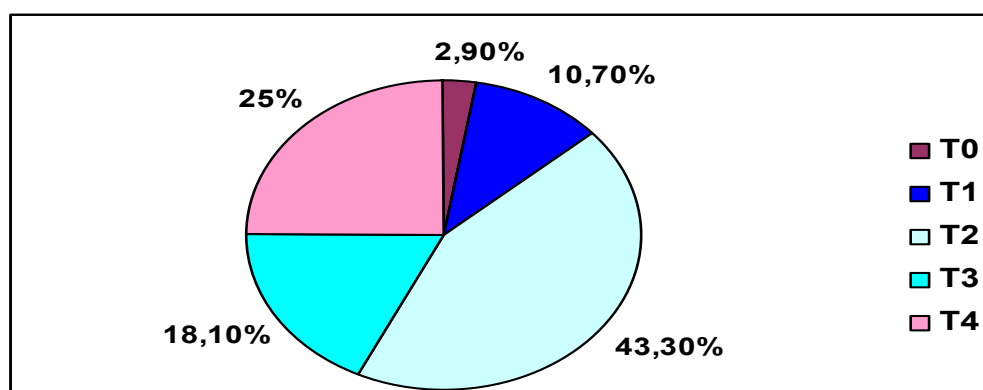


Figure 15 : Répartition de la taille tumorale selon la classification TNM parmi les cas précisés

6-4 Les limites de la tumeur:

Tableau XVI: Répartition des cas selon les limites tumorales à l'examen clinique

Limites de la tumeur	Effectif	Pourcentage
Irrégulières	362	84%
Régulières	53	12,3%
non précisées	4	1%
Pas de tumeur palpable	12	2,7%
Total	431	100%

A l'examen clinique 84% des tumeurs diagnostiquées étaient à contour irrégulier.

6-5 La mobilité de la tumeur:**Tableau XVII : Répartition des malades selon la mobilité de la tumeur à l'examen clinique**

Mobilité de la tumeur	Effectif	Pourcentage
Tumeur fixe au plan superficiel	93	21,6%
Tumeur fixe au plan profond	47	10,9%
Tumeur fixe aux 2 plans	92	21,3%
Tumeur mobile	187	43,5%
Pas de tumeur palpable	12	2,7%
Total	431	100%

Les tumeurs diagnostiquées étaient fixées chez à peu près la moitié des cas (53,8%).

6-6 La focalité :

Le nombre de nodule variait de un à trois nodules.

Trois cas avaient 3 nodules soit 0,7%. Dix-neuf cas avaient 2 nodules soit 4,8%, alors que la majorité des cas (374) avaient un seul nodule soit 94,5%.

7- Examen des aires ganglionnaire :**7-1 Adénopathies axillaires :**

A l'examen clinique, 203 cas n'avaient pas d'adénopathies axillaires soit 47%. Alors que 36,6% des cas (158 cas) avaient des adénopathies axillaires et dans 16,3% (70 cas) le statut ganglionnaire n'a pas été précisé.

Parmi les 158 cas présentant des adénopathies axillaires à l'examen clinique, 155 cas avaient des adénopathies axillaires homolatérales au sein atteint. Alors que 3 cas avaient des adénopathies axillaires bilatérales.

Le nombre clinique des adénopathies axillaires variait de 1 à 5 adénopathies. Dans 20 cas le nombre des adénopathies n'a pas pu être précisé car il s'agissait de magma ganglionnaire axillaire.

7-2 Adénopathies sus claviculaires :

Tableau XVIII : Répartition selon la présence d'adénopathies sus claviculaires

Adénopathies sus claviculaire	Effectif	Pourcentage
Absentes	418	96,9%
Présentes	13	3,1%
Total	431	100%

Les 13 cas d'adénopathies sus claviculaires étaient associées à des adénopathies axillaires.

Tableau XIX : Répartition des cas selon le stade N clinique de la classification TNM [annexe I]

Stade N clinique selon TNM	Effectif	Pourcentage
N0	203	47,26%
N1	102	23,6%
N2	43	9,9%
N3	13	3%
NP	70	16,24%
Total	431	100%

N0 (pas d'adénopathie), N1 (adénopathie axillaire homolatérale mobile)

N2 (adénopathie axillaire fixe), N3 (adénopathie sus claviculaire)

Tableau XX : Distribution des malades selon la classification TNM (annexe I)

TNM	N0	N1	N2	N3	Non précisé	Total	%
T0	4	3	3	–	2	12	2,8%
T1	28	10	1	1	5	45	10,4%
T2	93	41	11	1	36	182	42,2%
T3	40	14	4	4	14	76	17,6%
T4	35	29	23	6	12	105	24,4%
Non précisé	3	5	1	1	1	11	2,6%
Total	203	102	43	13	70	431	
%	47,26%	23,6 %	9,9 %	3%	16,24%		100%

NP (statut ganglionnaire non précisé)

8- Anomalies du sein controlatéral :

Tableau XXI : Répartition des cas selon les anomalies du sein controlatéral

Sein controlatéral	Effectif	Pourcentage
normal	416	96,5%
anormal	15	3,5%
Total	431	100%

Parmi les 15 cas ayant une anomalie du sein controlatéral ; 10 malades avaient un nodule soit 2,3%, trois cas avaient un sein inflammatoire et 2 cas avaient une mastodynie.

9- Signes généraux :

Tableau XXII : Répartition selon la présence de signes généraux.

Signes généraux	Effectif	Pourcentage
Absents	376	87,2%
Présents	55	12,8%
Total	431	100%

Parmi les cas ayant des signes généraux, on a trouvé 6 cas de signes digestifs ,15 cas de signes osseux, 7 cas de signes respiratoires, 8 cas de signes neurologiques et 34 cas avaient une altération de l'état général.

IV. Aspects radiologiques :

1- La mammographie :

Le document mammographique a été retrouvé Chez 263 cas soit 61%.

Parmi les documents mammographiques disponibles, les signes radiologiques de suspicion de malignité se répartissaient comme suit :

- Opacité stellaire retrouvée chez 193 cas (44,7%)
- Microcalcifications suspectes retrouvées chez 104 cas (24,1%)
- Opacité nodulaire à limites irrégulières retrouvée chez 153 cas (35,4%)

-Epaississement cutané en regard retrouvé chez 67 cas (15,5%)

-Désorganisation architecturale retrouvée chez 42 cas (9,7%)

Tandis que chez 21 cas soit 7,9% des mammographies disponibles l'image radiologique était d'allure bénigne (opacité nodulaire à contour régulier).

Aspects mammographiques du cancer du sein dans notre série

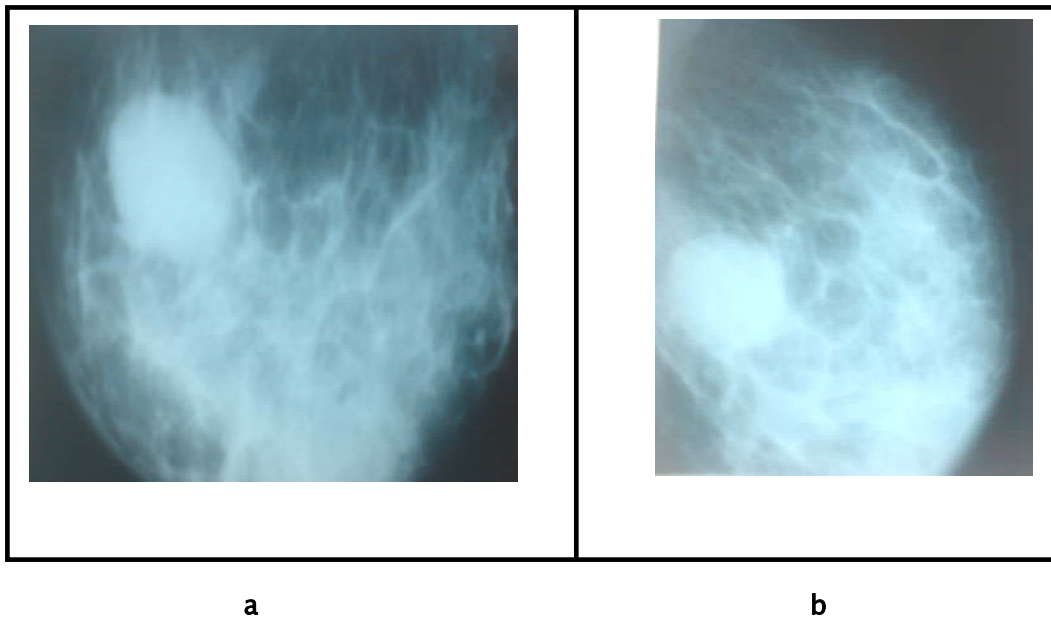


Figure 15:

- Clinique : patiente âgée de 41ans qui présente un nodule du QIE du sein droit bien limité sans autre signe associé.
- Mammographie du sein droit en incidence de face (a) et de profil (b) : opacité du QIE du sein droit ovale de contours réguliers partiellement effacés.
- Histologie : **carcinome médullaire**

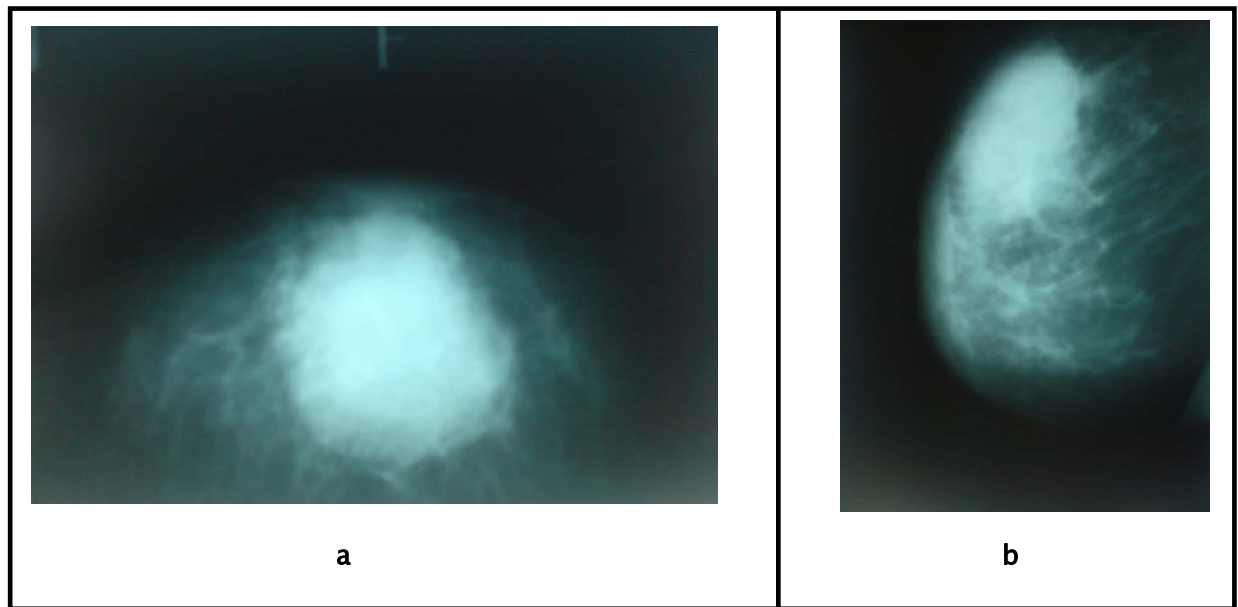


Figure 16 :

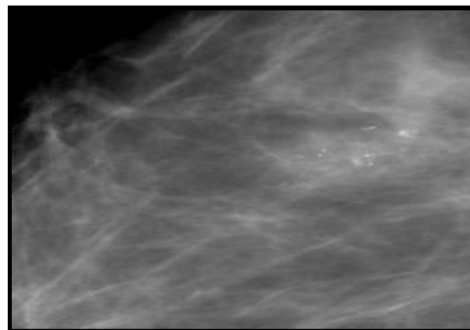
- Clinique : patiente âgée de 55 ans qui présente un nodule du sein gauche de 8x6cm mal limité avec des adénopathies axillaires homolatérales.
- Mammographie du sein droit en incidence de face (a) et de profil (b) : volumineuse opacité du sein gauche à cheval sur les quadrants supérieurs de contours mal définis sur la plus grande partie de la masse. Présence d'un épaissement cutané en regard sans microcalcifications associées.
- Histologie : **carcinome canalaire infiltrant**



a

Figure 17 :

- Clinique : patiente âgée de 39 ans qui présente un nodule du sein gauche rétroaréolaire mal limité avec rétraction cutanée en regard.
- Mammographie du sein gauche en incidence de profil (a) : opacité rétro-mamelonnaire, de contours irrégulier et spiculés, s'accompagnant d'une rétraction cutanéomamelonnaire (opacité stellaire)
- Histologie : **carcinome canalaire infiltrant**



a

Figure 18 :

- Clinique : patiente âgée de 42 ans qui présente un écoulement mamelonnaire séro-sanglant sans masse palpable
- Mammographie du sein gauche en incidence de profil localisé agrandi (a) : foyer de microcalcifications polymorphes suspectes.
- Histologie : **carcinome canalaire in situ**

2- L'échographie mammaire :

Le document échographique a été retrouvé Chez 191 cas soit 44,3%.

Parmi les 191 cas disposant d'un document échographique, les signes de suspicion de malignité se répartissaient de la manière suivante :

-Masse tissulaire hypoéchogène irrégulière a été notée chez 162 cas (37,6% de la totalité de l'échantillon)

-Le caractère hypoéchogène hétérogène de la masse a été retrouvé chez 143 cas (33,2%)

-Association à une composante kystique observée chez 16 cas (3,7%)

-L'atténuation postérieure des échos a été notée chez 90 cas (20,9%)

-La présence d'adénopathies axillaires a été notée chez 64 cas (14,8%)

L'image d'une masse tissulaire hypoéchogène hétérogène était la traduction radiologique la plus retrouvée chez nos malades atteints de cancer du sein.

Une masse tissulaire d'allure bénigne à l'échographie était retrouvée chez 23 cas soit 5,3% (une masse hypoéchogène homogène à limites régulières sans atténuation postérieure des échos).

Aspects échographiques du cancer du sein dans notre série



a

Figure 19 :

- Clinique : patiente de 47 ans qui présente un nodule du QSE du sein gauche mesurant 3x2cm
- Echographie du sein gauche (a) : image du QSE du sein gauche hypoéchogène hétérogène de contours irrégulier avec un discret renforcement postérieur.
- Histologie : **carcinome canalaire infiltrant**



a

Figure 20 :

- Clinique : patiente de 38 ans qui présente un nodule à l'union des quadrants supérieurs du sein gauche mesurant 9x8cm.
- Echographie du sein gauche (a) : image des quadrants supérieurs du sein gauche hypoéchogène de contours irréguliers, mesurant 74,6x71,9 mm avec un discret renforcement postérieur.
- Histologie : **carcinome canalaire infiltrant**

3- Le couple mammographie-échographie :

Les documents du couple mammographie-échographie ont été retrouvés chez 177 cas. Ce couple était suspect chez 168 cas soit 95%.

Le taux des documents radiologiques manquants des dossiers médicaux pourrait être expliqué par le fait que les malades les ramènent avec eux en sortant de l'hôpital.

(Voir figure 21)

4- La galactographie :

Parmi les 19 malades présentant un écoulement mamelonnaire, six malades ont bénéficié d'une galactographie soit 1,4% dont 3 cas avaient une image irrégulière d'amputation soit 0,7%.

(Voir figure 22)

Aspect écho-mammographique du cancer du sein chez une patiente de 58ans présentant un
nodule du QSE du sein droit de 2cm

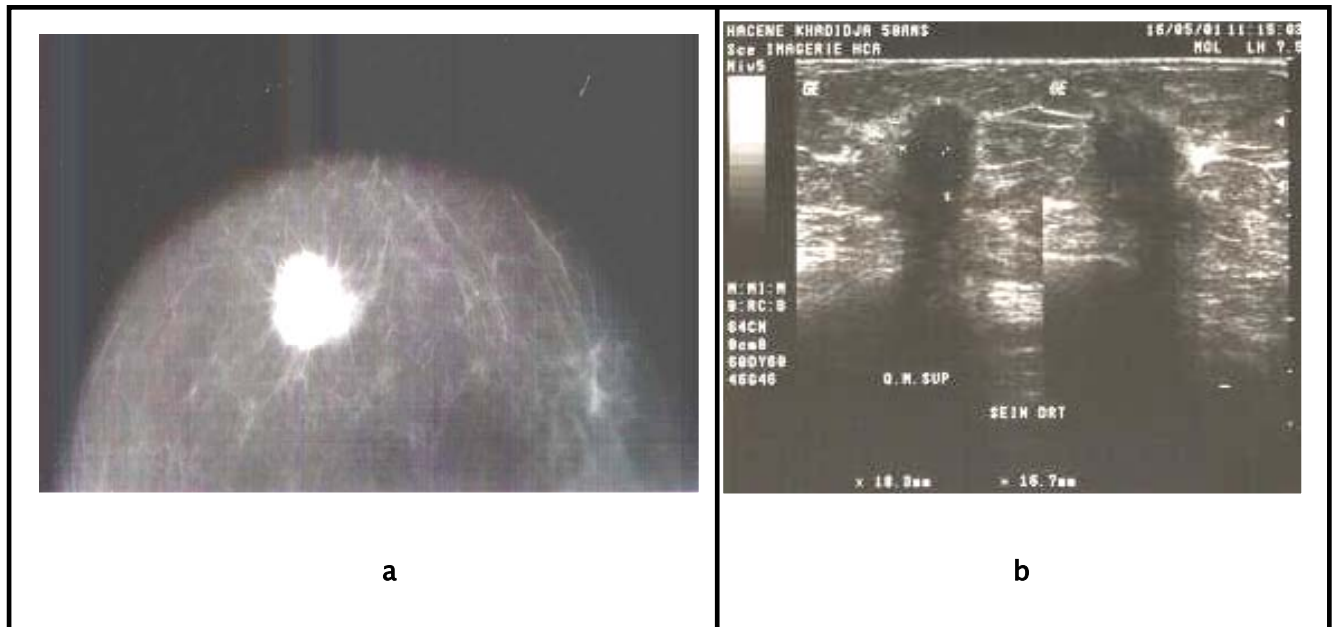


Figure 21 :

- Mammographie du sein droit en incidence de face (a) : opacité dense du QSE du sein droit de contours irréguliers spiculés d'allure suspecte.
- Echographie du sein droit (b): image hypoéchogène de contours mal définis siégeant au niveau du QSE du sein droit mesurant 16,7x16,2mm avec atténuation postérieure des échos.
- Histologie : **carcinome canalaire infiltrant**

Aspect du cancer du sein sur une galactographie faite chez une patiente de 43ans qui présente un écoulement mamelonnaire séro-sanglant sans nodule associé.



a

Figure 22 :

- Galactographie (a) : dilatation du canal galactophore siège d'une image lacunaire arrondie de contours partiellement irréguliers
- Histologie : **carcinome intracanalalaire de type papillaire**

5- L'IRM du sein :

L'IRM a été faite chez 3 malades dans le cadre du suivi pour évaluer les récides locales.

– deux cas de cancer du sein avaient bénéficié d'un traitement conservateur avec radiothérapie adjuvante. La mammographie de contrôle à 8mois avait montré une opacité douteuse, en effet une IRM mammaire a été faite pour trancher entre récide locale et opacité fibreuse. Les résultats de l'IRM étaient en faveur d'une récide locale dans les deux cas.

– le troisième cas ; il s'agissait d'un cancer du sein traité par mastectomie puis perdu de vue sans aucun traitement complémentaire. Ce cas a été revu à l'occasion d'une compagne médicale avec des nodules de perméation sur la cicatrice de mastectomie et un nodule du sein controlatéral. L'IRM mammaire a été faite pour évaluer l'extension tumorale locale et était en faveur d'une récide locale avec bilatéralisation.

6- Le bilan d'extension :

Une fois le diagnostic positif est posé ou fortement suspecté, un bilan d'extension est réalisé comprenant :

- une radiographie thoracique
- une échographie abdominale

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appel (scintigraphie osseuse, TDM cérébrale).

6-1 La radiographie du thorax :

Elle a été réalisée chez 419 cas soit 97,2% alors que dans 12 cas (2,8%) il n'y avait pas de document sur le dossier médical.

Tableau XXIII : Répartition des cas selon les résultats de la radiographie thoracique

Résultats de la radiographie du thorax	Effectif	Pourcentage
Normale	406	94,1%
Métastase	13	3%
Pas de document	12	2,9%
Total	431	100%

L'aspect radiologique des métastases pulmonaires diagnostiquées chez nos malades était :

- opacité nodulaire unique chez 6 cas.
- opacités nodulaires dont le nombre variait entre 2 et 3 nodules observées chez 3 cas.
- opacités nodulaires multiples « aspect en lâcher de ballon » chez 1 cas.
- syndrome interstitiel lobaire à opacités réticulo-nodulaires chez 2 cas. Un d'entre eux avait une pleurésie associée dont le diagnostic cytologique était en faveur de la malignité. Une TDM thoracique a été faite chez le deuxième cas confirmant le syndrome interstitiel en rapport avec une lymphangite carcinomateuse probable.
- opacité hilare avec un trouble de ventilation chez un cas, complété par une endoscopie endobronchique avec biopsie confirmant la métastase pulmonaire du cancer du sein.

6-2 L'échographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 249 malades soit 57,7%.

Tableau XXIV : Répartition des cas selon les résultats de l'échographie abdominale

Résultats de l'échographie abdominale	Effectif	Pourcentage
Normale	232	53,8%
Métastase	17	3,9%
Echographie non faite	182	42,3%
Total	431	100%

Toutes les métastases diagnostiquées à l'échographie abdominale étaient de localisation hépatique.

6-3 La scintigraphie osseuse :

Elle a été faite chez 43 malades soit 9,9%. Quinze cas avaient des signes généraux osseux et 28 cas n'éprouvaient pas de signes osseux mais ils avaient un risque élevé de dissémination métastatique (importance du volume tumoral, autres signes généraux).

Tableau XXV : Répartition des cas selon les résultats de la scintigraphie osseuse

Résultats Scintigraphie osseuse	Effectif	Pourcentage
Normale	34	7,8%
métastase	9	2,1%
Scintigraphie non faite	388	90,1%
Total	431	100%

6-4 La TDM cérébrale :

Elle a été réalisée chez 8 malades présentant des signes neurologiques soit environ 1,8 %.

Tableau XXVI : Répartition selon les résultats de la TDM cérébrale

Résultats TDM cérébrale	Effectif	Pourcentage
normale	4	0,9%
métastase	4	0,9%
TDM non faite	423	98,2%
Total	431	100%

7- Résultats du bilan d'extension :

Le bilan d'extension a objectivé 22 cas de métastases au moment du diagnostic (foie, poumon, os, cerveau) soit environ 5,10%.

Tableau XXVII : Répartition selon les métastases diagnostiquées d'emblée.

Métastase	Effectif	Pourcentage
Métastase d'emblée	22	5,10%
Absence de métastase	409	94,9%
Total	431	100,0

Tableau XXVIII : Répartition des cas métastatiques selon le site de métastase

Site métastatique	Effectif	Pourcentage
Foie + os + cerveau	4	18%
Foie + poumon	8	36,4%
Poumon + os	5	22,8%
foie	5	22,8%
total	22	100%

8- Dosage des marqueurs tumoraux :

Le dosage du CA15-3 a été fait chez 51 malades et s'est révélé élevé (≥ 30 UI/ml) chez 38 cas d'entre eux.

Tableau XXIX : Répartition des cas selon la réalisation du dosage de CA15-3

Dosage du CA15-3	Effectif	Pourcentage
faite	51	11,8%
non faite	380	88,2%
Total	431	100%

Tableau XXX : Répartition des cas selon les résultats du dosage du CA15-3

Résultats du dosage du CA15-3	Effectif	Pourcentage
Normal (<30 UI/ml)	12	23,5%
Elevé (≥ 30 UI/ml)	38	76,5%
Total	51	100%

V. Aspects anatomo-pathologiques :

1- Les moyens d'étude :

Le diagnostic anatomopathologique a été porté par l'analyse de différents types de prélèvements mammaires ainsi que des pièces opératoires mammaires et axillaires.

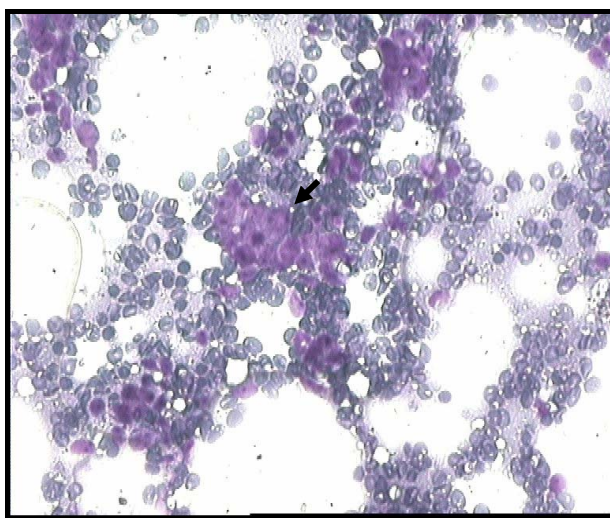
1-1 La cytoponction :

La cytoponction a été faite chez 35 cas soit 8,1%. Quinze malades parmi eux avaient une tumeur à limites nettes avec une taille tumorale allant de 2 à 5cm alors que 20 cas avaient un nodule suspect à la clinique et à l'imagerie.

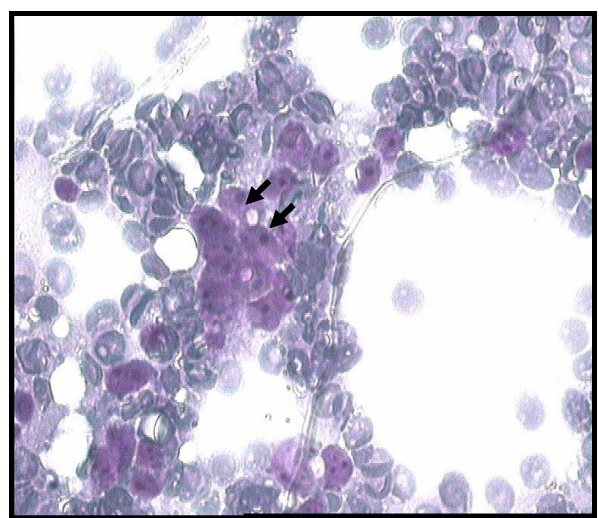
Tableau XXXI : Répartition selon les résultats de la cytoponction

Cytoponction	Effectif	Pourcentage
positive	25	5,8%
négative	7	1,6%
non concluante	3	0,7%
non faite	396	91,9%
total	431	100%

La traduction microscopique de cancer du sein sur lame de cytologie mammaire chez l'un de nos malades: (Figure 23)



(Gx100)



(Gx200)

Figure 23: Cellules carcinomateuses jointives riches en atypies cytonucléaires (coloration au bleu de toluidine)

1-2 La biopsie à l'aiguille (trucut) :

La biopsie au trucut a permis de confirmer la malignité des tumeurs chez 65 cas soit 15,5%. Trente sept des malades ayant bénéficié de ce type de prélèvement mammaire avaient un sein inflammatoire, alors que 28 cas avaient des tumeurs localement avancées (T3, T4).

Le type de guidage biopsique ; manuel ou par imagerie n'a pas été précisé.

1-3 La macrobiopsie assistée par le vide :

Elle n'a pas été pratiquée chez aucun de nos malades.

1-4 La biopsie chirurgicale simple :

Le diagnostic de malignité a été porté sur biopsie chirurgicale simple pratiquée chez 162 cas soit 38,5%. Cinquante cinq cas d'entre eux avaient un sein inflammatoire, 7 cas avaient un écoulement mamelonnaire associé à un nodule du sein. Alors que 100 cas étaient classés T1(45 cas), T2(37 cas) et T3(18 cas).

1-5 L'examen extemporané :

La biopsie chirurgicale avec examen extemporané a été réalisée chez 192 cas soit 46%. Elle a été pratiquée sur les tumeurs palpables de diamètre supérieur à 1cm. Cent quarante cinq cas de ces tumeurs étaient classées T2, quarante trois tumeurs étaient localement avancées (T3,T4).

Tableau XXXII : Répartition des tumeurs selon les résultats de l'examen extemporané

Résultats de l'examen extemporané	Effectif	Pourcentage
Carcinome infiltrant	177	92,2%
Carcinome in situ	12	6,3 %
Pas de malignité	1	0,5%
Résultat différé après fixation	2	1 %
Total	192	100%

L'étude extemporanée a montré un carcinome infiltrant dans 92,2% des cas.

1-6 Pièce de tumorectomie :

L'examen histologique était réalisé sur 51 pièces opératoires de tumorectomie mammaires faites pour des tumeurs localisées (T1, T2).

1-7 Pièce de pyramidectomie :

Le diagnostic anatomopathologique de cancer du sein était établis sur 12 pièces de pyramidectomie faites pour des cas présentant un écoulement mamelonnaire sans nodule associé.

1-8 Pièce de mastectomie :

L'analyse histologique des tumeurs diagnostiquées par un des prélèvements suscités était faite sur 351 pièces de mastectomie.

1-9 Pièce de curage ganglionnaire axillaire :

L'étude de l'envahissement ganglionnaire a été fait sur 362 pièces de curage axillaire parvenues seule ou accompagnant les pièces d'exérèse mammaires.

2- Macroscopie :

2-1 Aspect macroscopique des pièces étudiées :

L'aspect nodulaire était la forme macroscopique la plus fréquente, retrouvée dans 97% des cas.

Tableau XXXIII : répartition des tumeurs selon l'aspect macroscopique

Aspect macroscopique	Effectif	Pourcentage
Aspect nodulaire	418	97%
Placard de fibrose	3	0,7%
Pas d'anomalie macroscopique	10	2,3%
Total	431	100%

2-2 le nombre de nodule à l'examen macroscopique :

Dans 82% des pièces présentant un aspect macroscopique nodulaire, il s'agissait d'un nodule tumoral unique.

Tableau XXXIV : Répartition selon le nombre de nodule à l'examen macroscopique

Nombre de nodule	Effectif	Pourcentage
Un seul nodule tumoral	343	82%
Bifocal	40	9,5%
Plurifocal	18	4,5%
Détermination impossible	17	4%
Total	418	100%

Pour les cas dont la détermination du nombre de nodule était impossible, il s'agissait de petits prélèvements mammaires ne représentant pas le nombre réel des nodules existants.

2-3 La taille macroscopique du premier nodule :

Pour 263 cas la valeur moyenne de la taille du premier nodule était de 50,28 mm avec des extrêmes allant de 5 mm à 240 mm.

2-4 La taille macroscopique du deuxième nodule :

Pour les pièces opératoires présentant plus d'un nodule, la taille macroscopique du deuxième nodule variait entre 3 mm et 55 mm avec une moyenne de 18,7 mm.

2-5 Aspect macroscopique d'un cancer du sein parmi ceux de notre série :



Figure 24 : Néoplasme ovalaire blanc grisâtre, bien limité, occupant presque la totalité du sein de consistance élastique (mensuration du néoplasme: 20cm)

3- Microscopie:

3-1 Répartition des tumeurs en fonction du type histologique :

Tableau XXXV : Répartition selon le type histologique des cancers diagnostiqués

Type histologique en clair	Effectif	Pourcentage
Carcinome canalaire in situ (CCIS)	16	3,7%
Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	1	0,2%
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	305	70,3%
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	56	13%
Carcinome médullaire	13	3%
Carcinome mucineux	8	1,9%
carcinome papillaire	5	1,2%
carcinome tubuleux	2	0,5%
carcinome apocrine	2	0,5%
carcinome métaplasique	2	0,5%
carcinome mixte (CCI + CLI)	5	1,2%
Carcinome infiltrant indifférencié	5	1,2%
Lymphome malin non hodgkinien (LMNH)	2	0,5%
Sarcome mammaire	6	1,4%
Métastase	4	0,9%
Total	431	100%

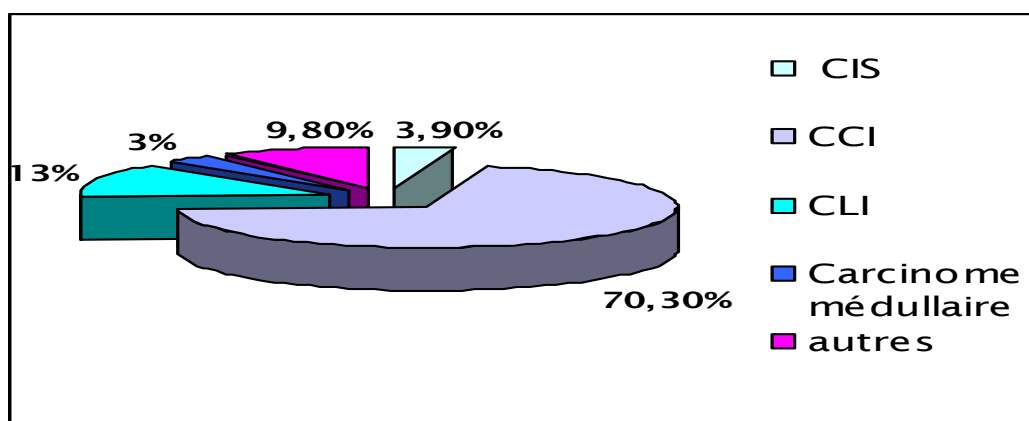


Figure 25: Répartition des cas selon le type histologique des cancers diagnostiqués

Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus prédominant.

3-2 Répartition en fonction de la différenciation :**Tableau XXXVI: Répartition des cas selon la différenciation des tumeurs diagnostiquées**

Différenciation histologique	Effectif	Pourcentage
bien différencié	12	2,8%
moyennement différencié	180	41,7%
peu différencié	190	44%
indifférencié	49	11,5%
Total	431	100%

Les cancers peu et moyennement différenciés étaient largement prédominants dans notre série (85,7%). Alors que les cancers bien différenciés ne constituaient que 2,8%.

3-3 Répartition en fonction du grade histopronostique de SBR modifié:

Les cancers du sein diagnostiqués dans notre série ont été gradés selon le grading histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Il prenait en compte la différenciation cellulaire, l'anisonucléose et les mitoses permettant ainsi de scinder les tumeurs en trois grades histologiques de malignité : grade I (bas grade), grade II (grade intermédiaire) et grade III (haut grade). Cette classification s'est appliquée à tous les carcinomes infiltrants sauf le carcinome médullaire. En effet toutes les tumeurs ne pouvant pas être gradées selon le grading SBR étaient classées non gradables.

Tableau XXXVII : Répartition des tumeurs selon le grade SBR

Grade SBR	Effectif	Pourcentage
Grade I	12	2,6%
Grade II	197	45,7%
Grade III	159	37%
Tumeurs non gradables	42	9,7%
Grade non précisé	21	5%
Total	431	100%

Les grades SBR II et III étaient les plus prédominants dans notre étude. Alors que le grade I qui est de bon pronostic ne représentait que 2,6%.

3-4 Nombre de mitoses par 10GC (x 400) :

L'activité mitotique a été spécifiée isolément pour les tumeurs diagnostiquées en outre de celle intégrée dans le grading SBR. Le nombre de mitoses a été compté sur 10 champs microscopiques au grossissement x400 (10 GC x400).

La moyenne du nombre de mitoses était de 8 mitoses avec des extrêmes allant de 1 à 20 mitoses.

3-5 Vacuoles cytoplasmiques de sécrétion :

Tableau XXXVIII : Répartition des tumeurs
selon le taux des vacuoles cytoplasmiques de sécrétion

Vacuoles cytoplasmiques de sécrétion	Effectif	Pourcentage
absent	372	86,6%
< 10%	44	10%
10 – 30%	15	3,4%
> 30%	0	0%
Total	431	100%

Sur les 64 cas de carcinomes lobulaires infiltrants et mucineux colligées dans notre série, les vacuoles cytoplasmiques de sécrétion étaient observées chez 59 cas. Leur taux était inférieur à 10% chez 44 cas soit 10%, entre 10 et 30% chez 15 cas soit 3,4%. Alors qu'aucune de ces tumeurs ne présentait un taux de vacuoles cytoplasmiques supérieur à 30%.

3-6 Répartition selon le degré de la nécrose :

Tableau XXXIX : Répartition des tumeurs selon le degré de nécrose

La nécrose	Effectif	Pourcentage
absente	273	63,3%
cellules isolées	64	14,8%
Plages de nécrose	94	21,9%
Total	431	100%

La nécrose était absente dans 63,3% des tumeurs.

3-7 Répartition selon la présence d'un infiltrat inflammatoire :

Tableau XL : Répartition des tumeurs selon la présence d'un infiltrat inflammatoire

Infiltrat inflammatoire	Effectif	Pourcentage
absent	113	26,2%
faible	119	27,6%
important	199	46,2%
Total	431	100%

L'aspect de l'infiltrat inflammatoire parmi les tumeurs étudiées se répartissait de la manière suivante :

- infiltrat inflammatoire de type lympho-plasmocytaire vu dans 33% des cas.
- infiltrat inflammatoire de type lymphocytaire vu dans 67% des cas.

3-8 Répartition des cas selon l'association à un carcinome intra canalaire (CIC) :

La composante intracanaulaire associée aux carcinomes invasifs de notre série (402 cas) a été quantifiée et scindée en quatre groupes :

- carcinome sans composante intracanaulaire associée retrouvé chez 67% des cas.
- carcinome à composante intracanaulaire minime (<10%) retrouvé chez 5,4% des cas.
- carcinome à composante intracanaulaire extensive (10-40%) retrouvé chez 19% des cas.
- carcinome à composante intracanaulaire prédominante (50-90%) retrouvé chez 8,2% des cas.
- carcinome microinvasif retrouvé chez 0,4% des cas.

Tableau XLI : Répartition des carcinomes selon l'association à un carcinome intra canalaire

Composante intracanaulaire associée	Effectif	Pourcentage
absente	270	67%
< 10%	22	5,4%
10 - 40%	76	19%
50 - 90%	32	8,2%
Carcinome microinvasif	2	0,4%
Total	402	100%

3-9 Répartition des tumeurs selon la présence d'emboles tumoraux :

Tableau XLII : Répartition des tumeurs selon la présence d'emboles tumoraux

Emboles tumoraux	Effectif	Pourcentage
Absents	297	69%
Présents	134	31%
Total	431	100%

Les emboles tumoraux étaient présents sur 31,1% des tumeurs.

3-10 La taille histologique de la tumeur :

La taille tumorale a été mesurée sur lame pour 19 cas :

- 10 cas ne présentaient pas d'anomalie à l'examen macroscopique. La moyenne de la taille histologique chez ces cas était de 35,5mm avec des extrêmes allant de 15 à 50mm.
- 9 cas avaient une taille macroscopique inférieure à celle histologique, avec une différence moyenne de 15mm et des extrêmes allant de 10mm à 25mm.

3-11 Les limites d'exérèse :

Les limites d'exérèse ont été évaluées sur 12 pièces de pyramidectomie, 51 pièces de tumorectomie et 351 pièces de mastectomie.

Tableau XLIII : Répartition des cas selon l'état des limites d'exérèse.

Limites d'exérèse	Effectif	Pourcentage
saines	352	85%
Envahies par carcinome in situ	8	2%
Envahies par carcinome infiltrant	54	13%
Total	414	100%

Dans la majorité des pièces opératoires étudiées les limites d'exérèse étaient saines.

3-12 Répartition des cas selon la présence de la maladie de Paget du mamelon :

La maladie de Paget du mamelon a été recherchée sur les pièces de mastectomie (351 pièces).

Tableau XLIV : Répartition des cas selon la présence de la maladie de Paget du mamelon

Paget du mamelon	Effectif	Pourcentage
Absente	321	91,4%
Présente	30	8,6%
Total	351	100%

3-13 Etude histologique des pièces post chimiothérapie :

Pour les cas ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (114 cas soit 26,4%) l'étude histologique des pièces opératoires en post chimiothérapie (CTH) a révélé :

Tableau XLV : Répartition des cas selon les aspects histologiques post chimiothérapie néoadjuvante

Aspect microscopique post chimiothérapie	Effectif	Pourcentage
Absence de carcinome résiduel	10	8,8%
Emboles seules	2	1,8%
Reliquat microscopique de carcinome infiltrant	8	7%
Carcinome infiltrant modifié par CTH	19	16,6%
Carcinome infiltrant non modifié par CTH	75	65,8%
Total	114	100%

La réponse mammaire à la chimiothérapie est stratifiée en deux catégories : réponse pathologique complète et absence de réponse pathologique complète (incluant donc les répondeurs presque complets, partiels et les non répondeurs). En effet le taux de non réponse pathologique à une chimiothérapie néoadjuvante était de 91,2%.

Tableau XLVI : Répartition des cas selon le type des altérations cellulaires présentes sur les pièces opératoires post chimiothérapie

Altérations cellulaires post CTH	Effectif	Pourcentage
Absentes	37	32,5%
Présentes	62	54,3%
Monstruosité nucléaire	15	13,2%
Total	114	100%

Il n'existe pas de standardisation quant à l'évaluation histologique de la réponse à la Chimiothérapie néoadjuvante. Les procédures d'analyse et les classifications varient selon les équipes. Les classifications de CHEVALIER et de SATALLOF intégrant les reliquats histologiques mammaires et ganglionnaires étaient utilisées dans notre série dès leur adoption en 2004.

Parmi les 87 cas ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante durant la période 2004-2007 :

*La classification de CHEVALIER a été précisée pour 6 cas :

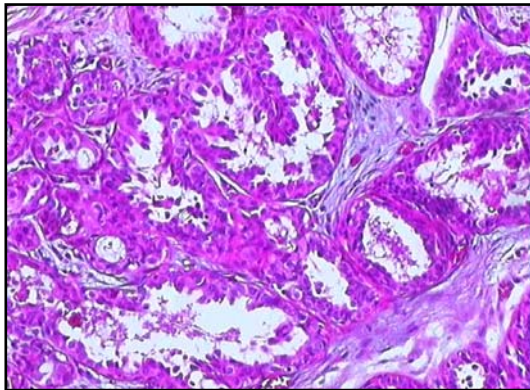
- trois cas étaient classés G3 (G3 : présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales comme de la sclérose et de la fibrose)
- deux cas étaient classés G4 (G4 : peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur)
- un cas était classé G2 (G2 : présence de carcinome in situ dans le sein, sans cellule tumorale invasive et pas de métastase axillaire)

*La classification de SATALLOF a été précisée pour 5 cas :

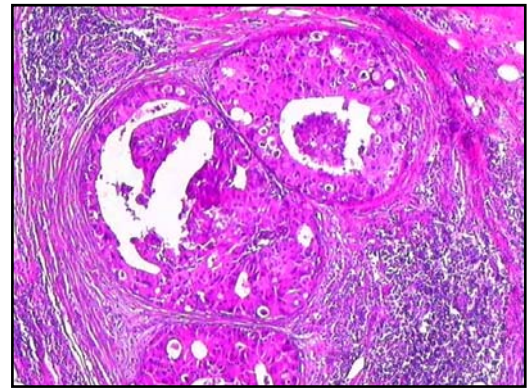
- un cas était classé TB NC (TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total/ NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente)
- un cas était classé TC ND (TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique/ ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique)
- un cas était classé TC NB (TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique/ NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique)
- deux cas étaient classés TB NB (TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total/ NB: pas de métastase ou d'effet thérapeutique)

4- Aspects anatomo-pathologiques des cancers du sein de notre série

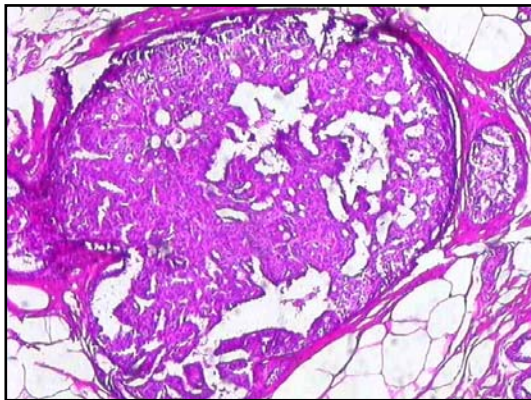
4-1 le carcinome canalaire in situ :



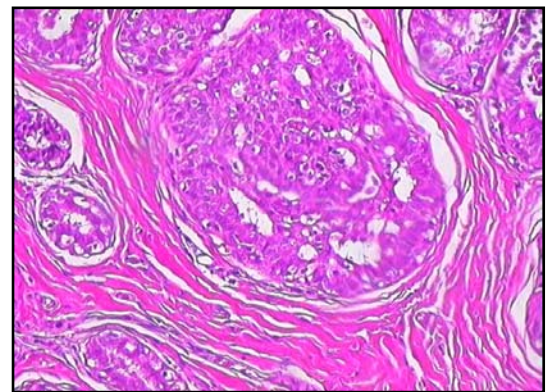
(A) (HEx200)



(B) (HEx100)



(C) (HEx100)



(D) (HEx200)

Figure 25 :

- (A) : Carcinome canalaire in situ de bas grade de type micro papillaire
- (B) : Carcinome canalaire in situ de bas grade de type micro papillaire et cribriforme
- (C) et (D) : Carcinome canalaire in situ de type Crampon

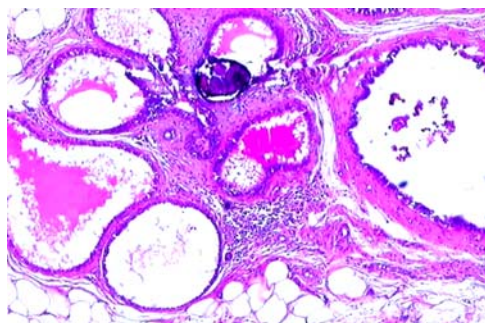
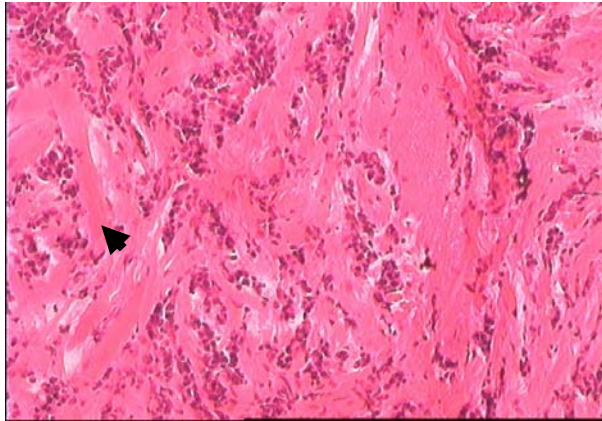
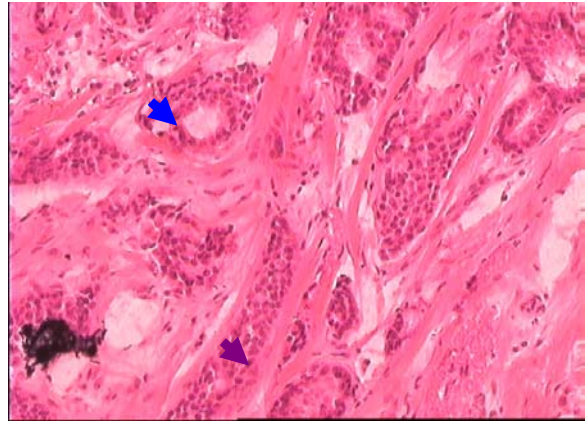


Figure 26 : Traduction histologique des Micro calcifications radiologiques au cours des carcinomes canaux in situ (HEx100)

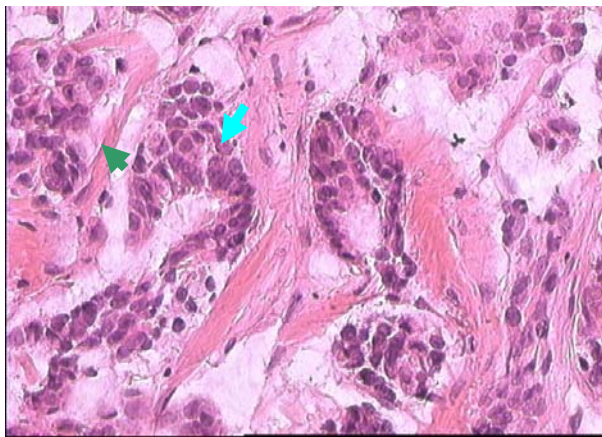
4-2 le carcinome canalaire infiltrant :



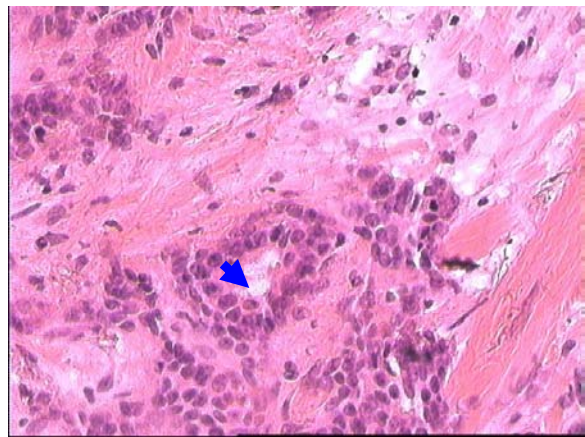
(HESx40)



(HESx100)



(HESx200)



(HESx200)

Figure 27 : prolifération carcinomateuse infiltrante faite de cellules tumorales disposées en tubes, en travées et en lobules montrant des noyaux anisocaryotiques hyperchromes siège de mitoses anormales.

- ➡ : Organisation en tube
- ➡ : Organisation en travée
- ➡ : Organisation en lobule
- ➡ : Cellules à noyau anisocaryotique hyperchrome
- ➡ : Cellules siège de mitoses anormales

4-3 le carcinome lobulaire infiltrant :

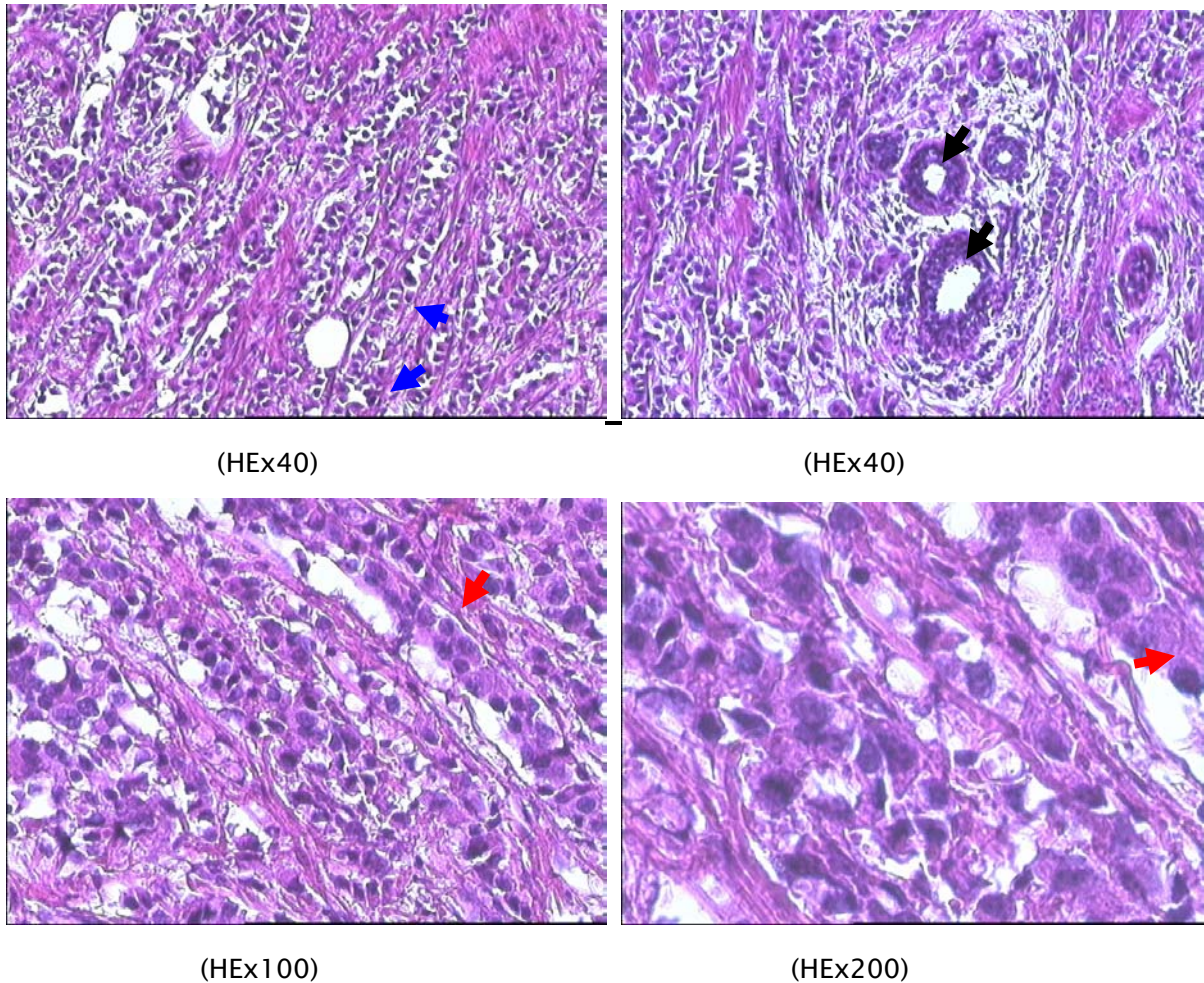
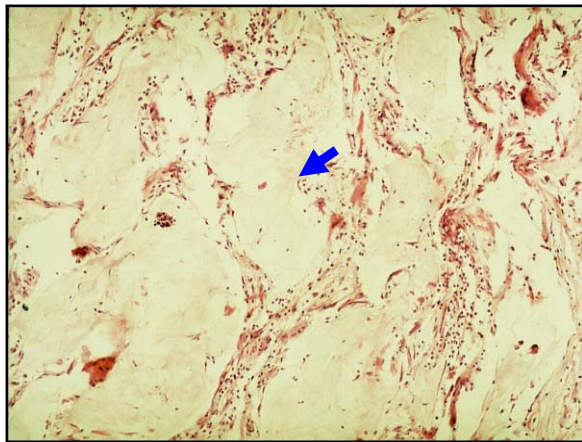


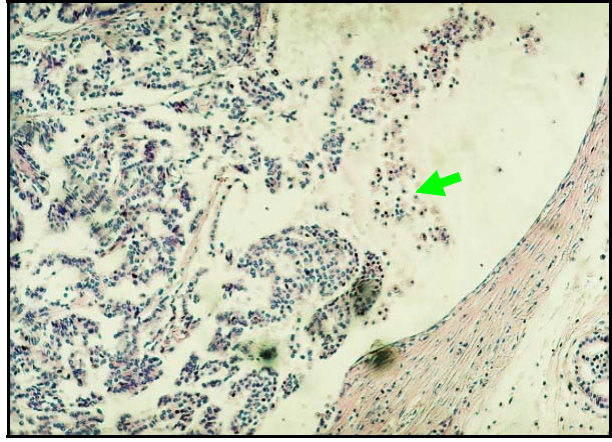
Figure 28 : prolifération carcinomateuse infiltrante organisée en travées faites de cellules carcinomateuses en « fil indienne », groupées de façon concentrique autour des canaux. Les cellules sont de petite taille à noyau rond, à cytoplasme réduit.

- ➡ : Disposition des cellules tumorales en travée
- ➡ : Groupement concentrique des cellules autour des canaux
- ➡ : Cellules tumorales à noyau rond

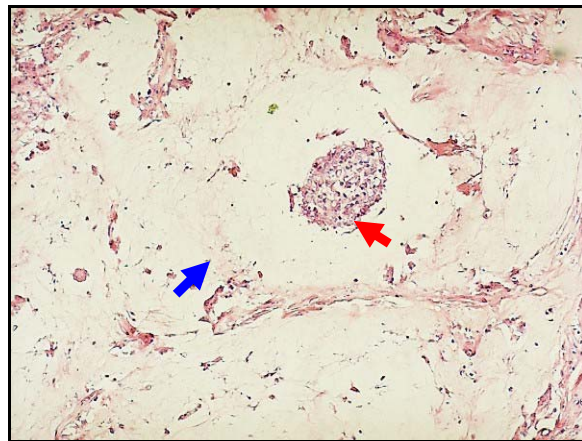
4-4 le carcinome mucineux ou colloïde muqueux :



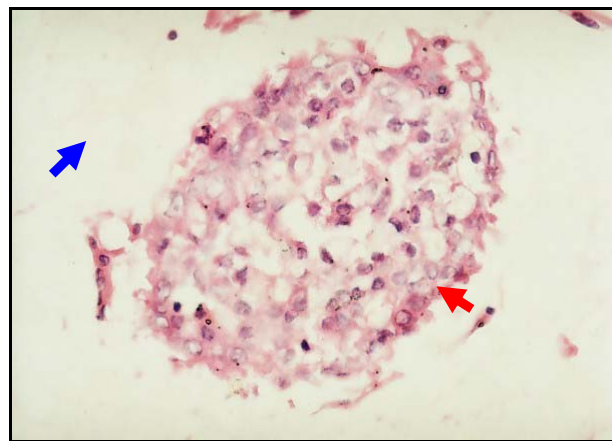
(PASx40)



(Bleu Alcianx40)



(HEx40)

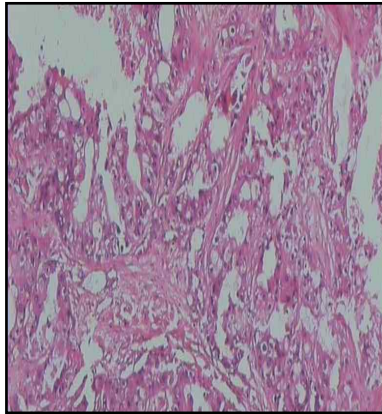


(HEx200)

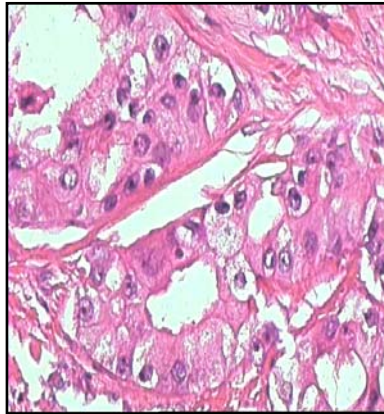
Figure 29 : Prolifération carcinomateuse infiltrante agencée en travées, en lobules et en cellules isolées baignant dans des flaques de mucus (HE x 40).

-  : Flaques de mucus
-  : Cellules carcinomateuses isolées
-  : Organisation en lobules

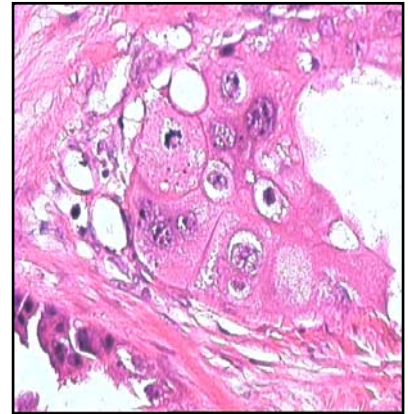
4-5 le carcinome apocrine :



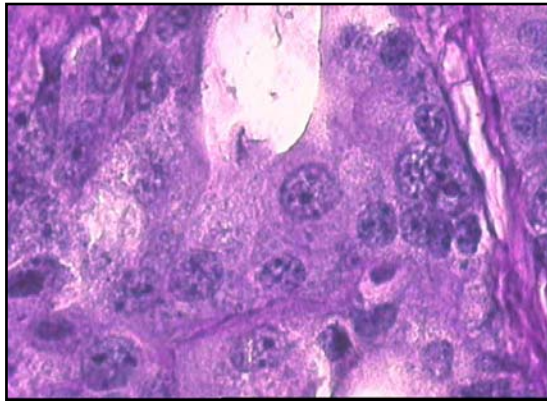
(A)



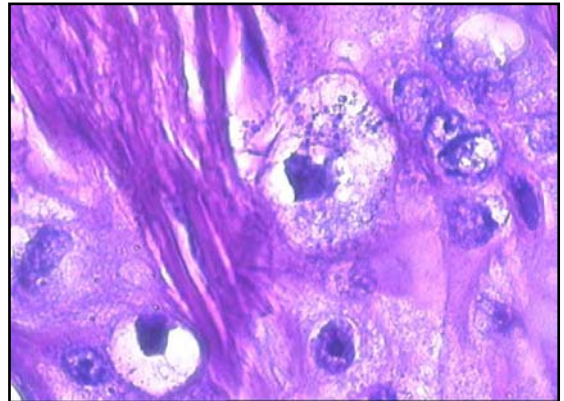
(B)



(C)



(D)

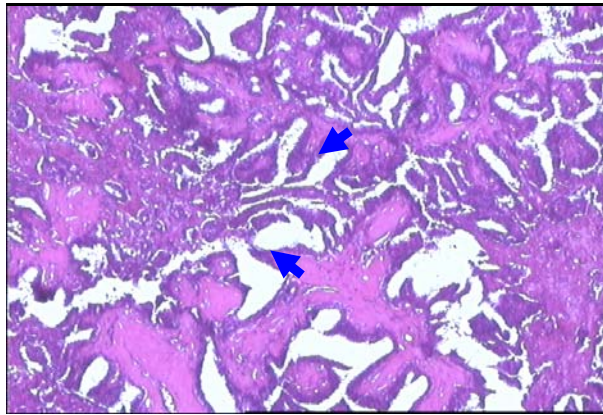


(E)

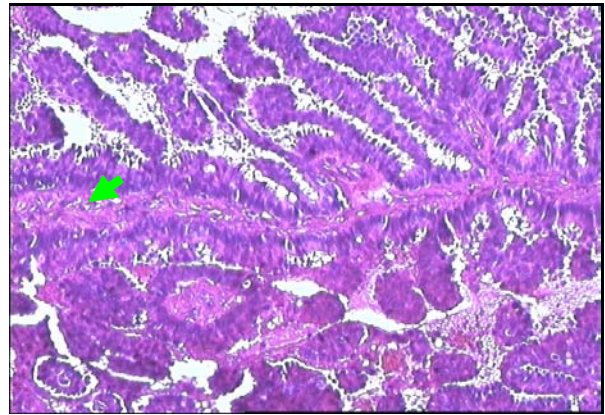
Figure 30 :

- (A) : Prolifération carcinomateuse infiltrante agencée en cordons, en travées et en nappes (HEx100)
- (B) : Prolifération tumorale maligne riche en atypies cytonucléaires (HEx200)
- (C) : Les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile, granuleux, clair ailleurs (HEx200)
- (D) : coloration au PAS diastase, granulations intra cytoplasmiques (Gx400)
- (E) : colorations au bleu de toluidine, granulations intra cytoplasmiques (Gx400)

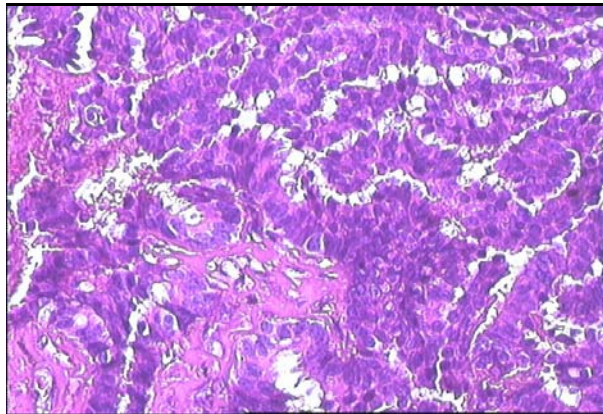
4-6 le carcinome papillaire :



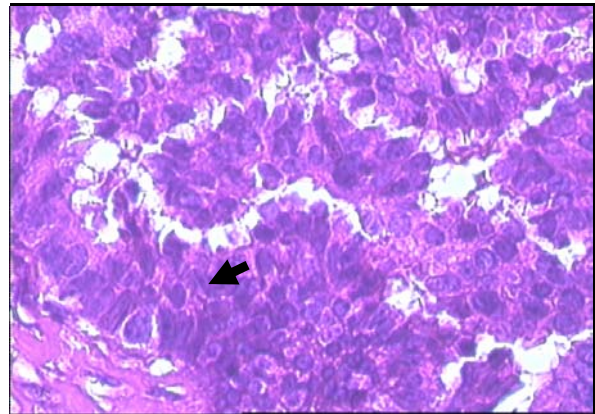
(HEx40)



(HEx60)



(HEx100)

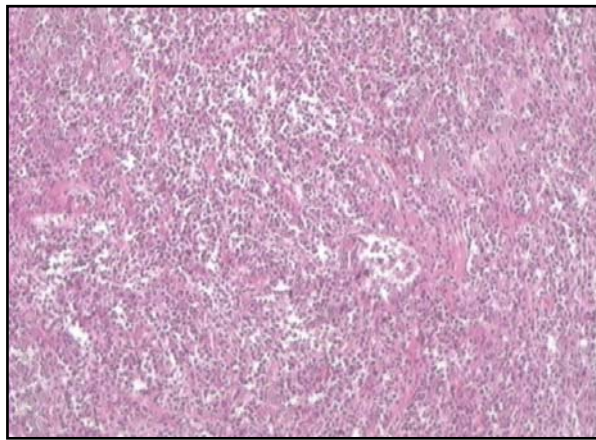


(HEx200)

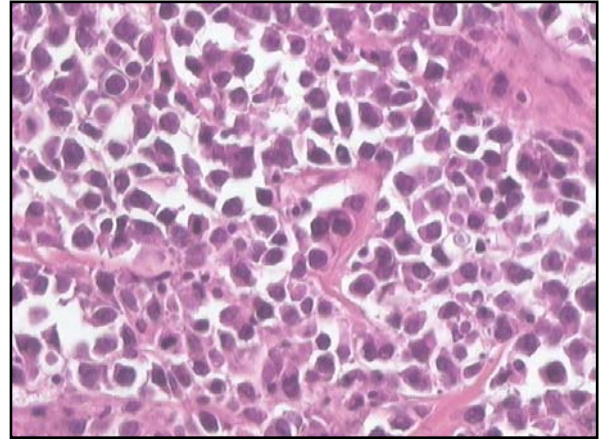
Figure 31 : prolifération carcinomateuse infiltrante faite d'amas de cellules carcinomateuses d'architecture papillaire avec un axe conjonctivo-vasculaire. Les cellules sont à noyau irrégulier hyperchrome avec des mitoses et des atypies cytonucléaires.

- ➡ : architecture papillaire
- ➡ : axe conjonctivo-vasculaire
- ➡ : atypies cytonucléaires

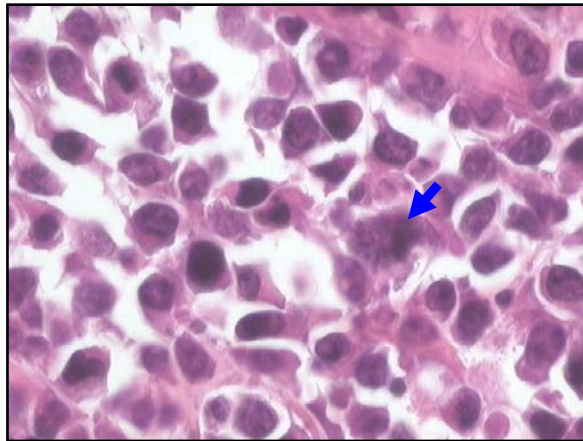
4-7 Lymphome malin non hodgkinien:



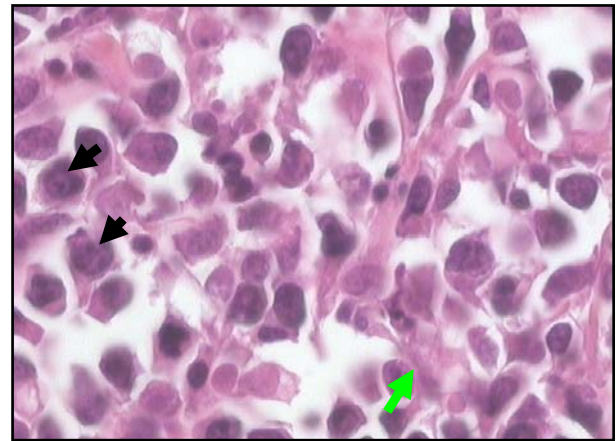
(HE x 40)



(HE x 100)



(HE x 200)



(HE x 200)

Figure 32 : Prolifération tumorale maligne à cellules rondes, organisées en nappes diffuses avec renforcement nodulaire. Les cellules tumorales sont de grande taille, à noyau ovalaire nucléolé, à cytoplasme abondant, non jointif, avec des mitoses anormales.

- ➡ : noyaux ovalaires nucléolés
- ➡ : mitoses anormales
- ➡ : cytoplasme abondant

4-8 Sarcome phyllode:

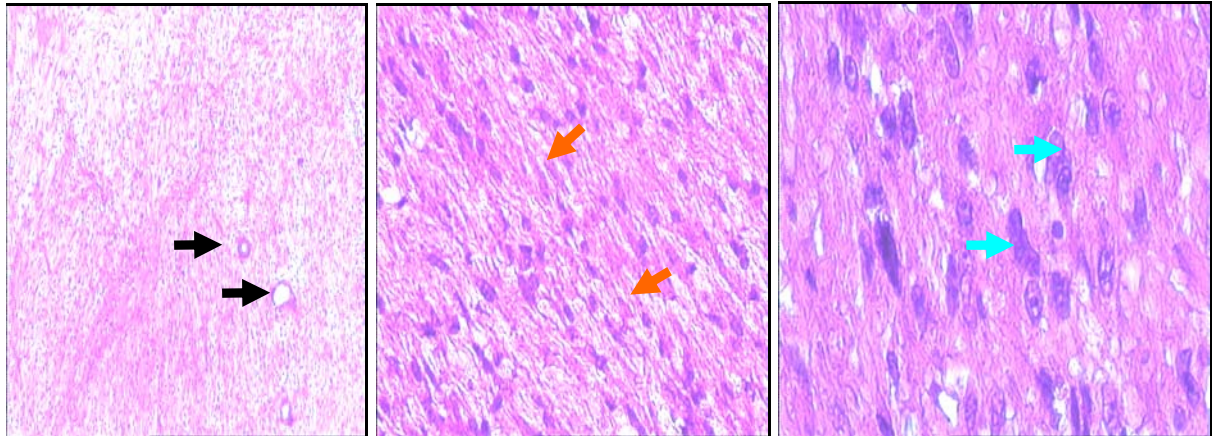


Figure 33 : Prolifération fuso-cellulaire maligne faite de faisceaux de cellules tumorales entrecroisés au dépend du contingent mésenchymateux, les lumières tubulaires sont réduites.
Les cellules tumorales présentent des atypies et des mitoses anormales.

- ➡ : lumières tubulaires réduites
- ➡ : prolifération fuso-cellulaire
- ➡ : mitoses anormales

5- Le curage ganglionnaire axillaire :

Le curage axillaire n'a pas été pratiqué pour 69 cas soit 16% dont 17 cas de carcinome in situ, 4 cas de carcinome mucineux, 2 cas de lymphome malin non hodgkinien, 17 cas de tumeurs non opérables métastatiques d'emblée et 29 cas ayant une taille tumorale inférieure à 2cm sans adénopathie axillaires cliniques.

La technique du ganglion sentinelle a été faite pour un cas de carcinome canalaire in situ qui s'est révélée négative.

Le nombre moyen de ganglions examinés pour les 362 curages réalisés était de 15 ganglions par curage.

5-1 Le nombre de ganglions examinés par curage :

Le curage ganglionnaire significatif correspond à un nombre de ganglions prélevés supérieur ou égal à 10. Il est non significatif lorsque ce nombre est inférieur à 10 ganglions.

Tableau XLVII : Répartition des cas selon le taux des curages ganglionnaires significatifs

Curage ganglionnaire	Effectif	Pourcentage
Significatif	303	70,3%
Non significatif	59	13,7%
total	362	100%

5-2 Répartition des métastases ganglionnaires selon la classification TNM:

Tableau XLVIII : Répartition des cas selon le stade pN de la classification TNM.

Stade pN	Effectif	Pourcentage
pN0	119	33%
pN1	110	30,4%
pN2	80	22%
pN3	53	14,6%
Total	362	100%

pN0 (absence d'envahissement ganglionnaire), pN1(métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions), pN2 (métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions), pN3 (métastase ganglionnaire axillaire dans au moins 10 ganglions)

Les métastases ganglionnaires étaient absentes dans 33% des tumeurs de notre série.

5-3 Répartition des ganglions métastatiques selon l'effraction capsulaire:

Tableau XLIX : Répartition des ganglions métastatiques selon la présence d'effraction capsulaire.

Effraction capsulaire	Effectif	Pourcentage
Absente	278	76,7%
Présente	84	23,3%
Total	362	100%

6- L'immunohistochimie :

6-1 L'immunohistochimie à but diagnostique :

L'immunohistochimie (IHC) a été utilisée dans un but diagnostique pour 9 cas :

- deux cas de lymphome malin non hodgkinien confirmés par l'IHC en montrant une positivité des cellules tumorales à l'anticorps anti CD20 avec leur négativité à l'anti CD3.
- Cinq cas de carcinomes mammaires indifférenciés montrant une positivité de l'anticorps anti-cytokératine avec négativité de l'anti CD20, de l'anti CD30 et de l'anti CD15.
- deux cas de métastase mammaire de mélanome cutané montrant une positivité de l'anticorps anti HMB45.

6-2 L'immunohistochimie à but pronostique et thérapeutique :

*L'évaluation des récepteurs hormonaux par immunohistochimie dans un but pronostique et thérapeutique a été faite pour 300 cas de carcinomes.

Tableau L : Répartition des tumeurs selon l'expression des récepteurs hormonaux.

Récepteurs hormonaux	Effectif	Pourcentage
positif	156	52%
négatif	144	48%
Total	300	100%

* L'évaluation de l'expression de l'HER2 (HercepTest) a été faite pour 83 cas. Chez 76 cas ce test a été demandé mais n'a pas été fait par ces patientes pour des raisons économiques.

Tableau LI : Répartition des tumeurs selon l'expression de l'HER2.

Dosage HER2	Effectif	Pourcentage
Positif	56	13%
Négatif	27	6,3%
Non fait	348	80,7%
Total	58	100%

6-4 Exemples d'aspects immunohistochimiques du cancer du sein dans notre série :

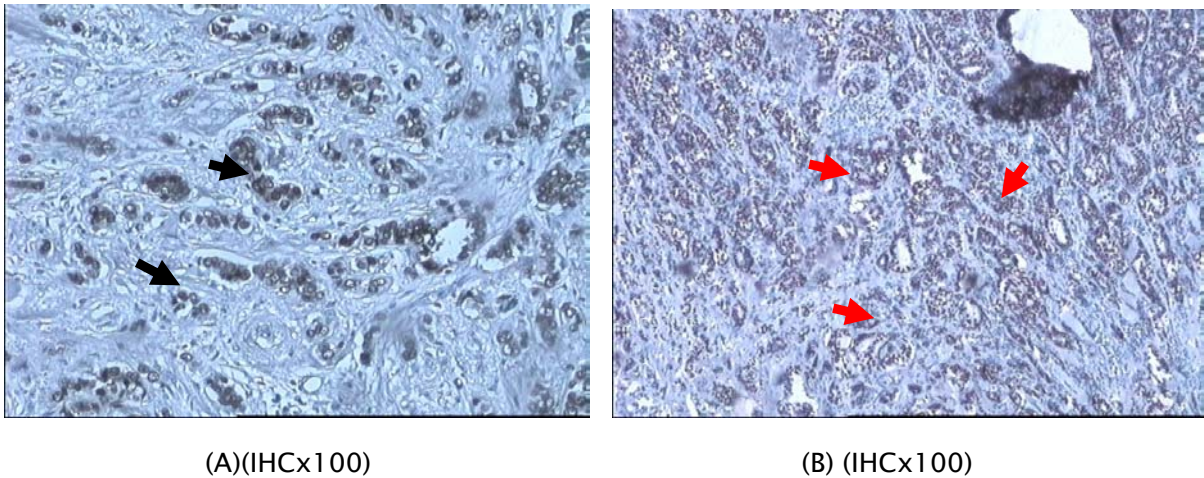


Figure 34 :

-(A) : prolifération carcinomateuse infiltrante montrant une expression nucléaire des récepteurs progéstéroniques (➡)

-(B) : prolifération carcinomateuse infiltrante montrant une expression nucléaire des récepteurs oestrogéniques (➡)

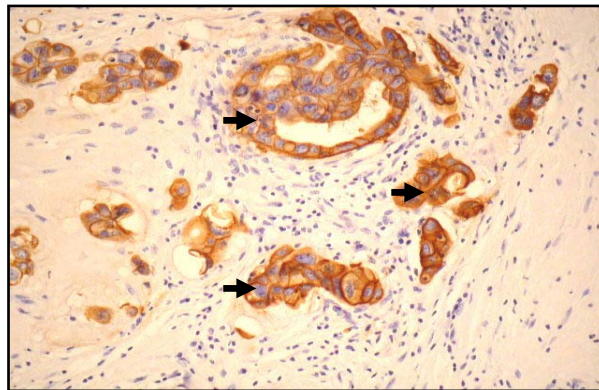


Figure 35 : Expression membranaire intense et complète de plus de 30% des cellules carcinomateuses infiltrantes du récepteur de l'HER2. Score Her2 (3+) (IHC x 200)

VI. Le traitement:

1- Le traitement chirurgical :

- Le traitement chirurgical conservateur a été pratiqué chez 63 cas dont 6 tumeurs étaient classées stade 0 de la classification TNM, 28 tumeurs classées stade I et 29 tumeurs classés stade IIa.
- Le traitement radical par mastectomie a été pratiqué chez 351 cas dont 33 tumeurs étaient classées stade IIa, 81 tumeurs classées stade IIb, 142 tumeurs classées stade III, 5 tumeurs classées stade IV. Alors que pour 80 cas le stade TNM n'a pas pu être précisé car la taille tumorale et/ou le statut ganglionnaire n'étaient pas mentionnés.
- Aucun traitement chirurgical n'a été fait pour 17 cas qui étaient classés stade IV. Car l'extension métastatique du cancer n'a permis qu'une simple biopsie.

Tableau LII : Répartition des cas selon le type d'intervention chirurgicale réalisée.

Le traitement chirurgical	Effectif	Pourcentage
Traitement conservateur	63	14,6%
Patey	351	81,5%
aucun traitement	17	3,9%
Total	431	100%

L'intervention de type Patey était largement pratiquée chez nos malades soit 71,9% des cas.

2- Le traitement complémentaire :

2-1 la chimiothérapie :

Le traitement par chimiothérapie n'a pas été indiqué chez 47 malades. Il s'agissait de 17 cas de carcinomes in situ et 30 cas de tumeurs infiltrantes N- (pas de métastases ganglionnaires) de taille tumorale inférieure à 2cm.

Le nombre de cures de chimiothérapie administrées chez nos malades était de 6 cures selon les protocoles suivants :

- CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5 fluorouracile)
- FEC (5 fluorouracile, Endoxan, Cyclophosphamide)
- FAC (5 fluorouracile, Adriamycine, Cyclophosphamide)
- TC (Taxotere, Cyclophosphamide)
- FUV (5 fluorouracile, Vinorelbine)

Tableau LIII : Répartition des malades selon le traitement par une chimiothérapie

Chimiothérapie	Effectif	Pourcentage
Néo adjuvante	114	26,4
Adjuvante	205	47,5%
Palliative	17	4%
Non faite	47	10,9%
Non précisée (NP)	48	11,2%
Total	431	100%

2-2 La radiothérapie :

La radiothérapie locorégionale a été faite chez 71,3% des cas. Alors que celle administrée en situation métastatique (métastases osseuses et cérébrales) représentait 2%.

Les malades ont été irradiés selon le schéma suivant :

- 45Gy pendant 5 semaines fractionnée en 1,8Gy/jour à raison de 5jour/semaine
- 50Gy pendant 5 semaines fractionnée en 2Gy/jour à raison de 5jour/semaine

Tableau LIV : Répartition des malades selon le traitement par radiothérapie

Radiothérapie	Effectif	Pourcentage
Adjuvante	307	71,3%
Palliative	9	2%
Non faite	69	16%
Non précisé (NP)	46	10,7%
Total	431	100%

2-3 Le traitement par hormonothérapie et anticorps monoclonaux :

- Le traitement par hormonothérapie a été administré chez les patients exprimant les récepteurs hormonaux à l'immunohistochimie.

Tableau LV : Répartition des malades selon le traitement par hormonothérapie.

Hormonothérapie	Effectif	Pourcentage
Non faite	217	50%
faite	156	36%
Non précisé (NP)	58	14%
Total	431	100%

- Le traitement par anticorps monoclonaux (l'herceptine®) a été indiqué chez 56 patients exprimant l'HER2 à l'immunohistochimie.
- Parmi les cancers évalués par immunohistochimie 13 cas ont bénéficié d'un traitement par hormonothérapie et anticorps monoclonaux (herceptine®) car ils exprimaient à la fois l'HER2 et les récepteurs hormonaux. Dix malades d'entre eux n'ont pas pu suivre leur traitement par herceptine® par manque de moyens.

Le traitement complémentaire (chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) n'a pas été précisé (NP) pour les malades dont les dossiers de suivi en oncologie n'ont pas été trouvés (patients suivis en dehors du CHU ou perdus de vue).

VII. L'évolution :

Le suivi de nos patients avait révélé 279 patients en vie, 13 cas de décès, 77 malades ont consulté 1 à 3 fois en post opératoire puis perdus de vue. Pour les 62 cas restants (malades à évolution non précisée), il s'agissait de malades non suivis au CHU de Marrakech et ceux dont le recul ne dépassait pas un mois. Pour les 279 malades qui étaient en vie, 159 cas d'entre eux ont évolué favorablement. Alors que 120 cas avaient une évolution défavorable (métastase à distance, récurrence locale et bilatéralisation de cancer).

Tableau LVI : Répartition des malades selon les aspects évolutifs

Evolution	Effectif	Pourcentage
bonne	159	36,9%
récurrence locale	33	7,6%
bilatéralisation	10	2,3%
métastase à distance	77	17,8%
décès	13	3,2
Perdu(e) de vue	77	17,8%
non précisée	62	14,4%
Total	431	100%



DISCUSSION

I. Epidémiologie du cancer du sein :

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique. L'élaboration d'un programme rationnel de lutte contre ce cancer passe par la bonne connaissance de son épidémiologie.

L'épidémiologie se définit par l'étude quantitative des problèmes de santé dans une population donnée et de leurs causes. Son objectif est de fournir des indicateurs aux professionnels de santé, qui en tireront des démarches pour la politique de santé et pour la prise en charge des citoyens (avant la maladie) et des patients.

L'épidémiologie recouvre trois champs, on distingue :

- L'épidémiologie descriptive : étude statistique fondée sur les données des registres des cancers. On y étudie l'incidence, la prévalence et le taux de mortalité.
- L'épidémiologie analytique : étudie les causes et recherche les facteurs de risque des cancers.
- L'épidémiologie d'intervention : concerne la mise en œuvre d'action de prévention à travers le dépistage [24].

1-Epidémiologie descriptive :

1-1 Situation mondiale :

Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme partout dans le monde. C'est le deuxième cancer (10,4 %) par ordre de fréquence après celui du poumon (12,3%) pour les deux sexes réunis. C'est la première cause de mortalité par cancer chez la femme entre 40 et 59 ans [25].

Chaque année plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans le monde. Mais son incidence (nombre de nouveaux cas par 100 000 habitants et par an) reste variable selon les pays. Les régions à haut risque sont celles d'Amérique du nord (78 /100000 femmes) et d'Europe occidentale alors que celles d'Asie et d'extrême orient présentent des taux faibles (22/100000 femmes au Japon) [26].

Dans tous les pays l'incidence reste plus élevée en zone urbaine qu'en zone rurale [27].

On en déduit une différence significative de cette incidence entre deux types de régions l'une riche où le niveau de vie est élevé et l'autre pauvre est sous développée [26, 27]. (Figure 36).

Les taux de mortalité ont commencé à baisser (en 2000, dernière année pour laquelle on dispose de statistiques mondiales). En Amérique du nord, en Europe occidentale et en Australie principalement en raison de l'amélioration du dépistage et des traitements par chimiothérapie et hormonothérapie [26, 27]. (Figure 37)

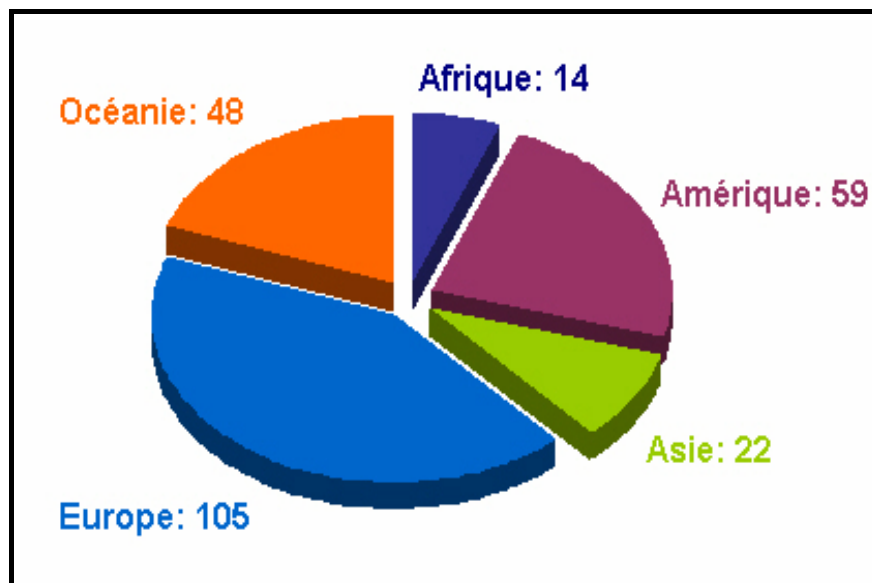


Figure 36 : l'incidence du cancer du sein (/100 000 habitant) sur les cinq continents, pour l'année 2000. [25]

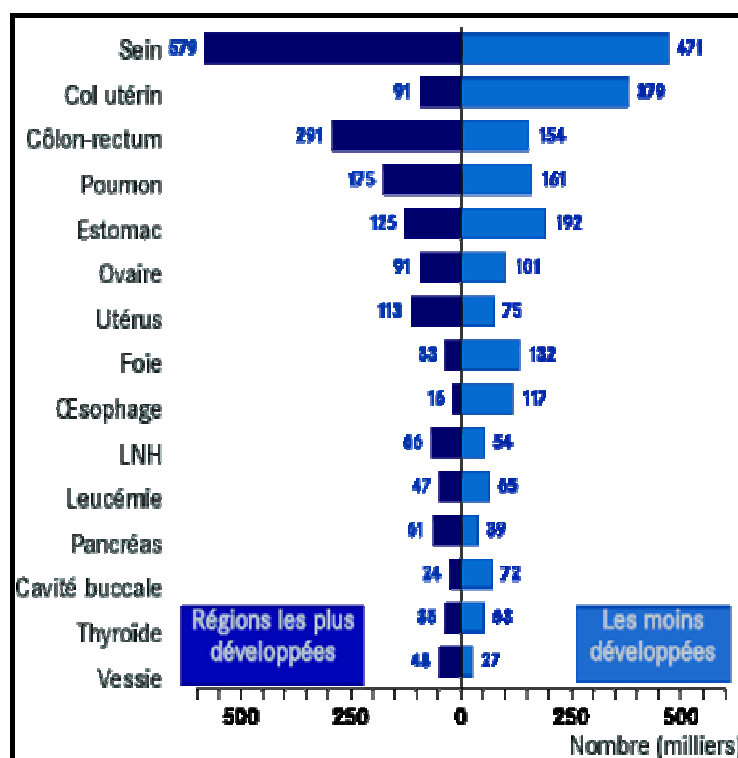


Figure 37 : Comparaison de l'incidence des cancers entre les pays les plus développés et les moins développés pour l'an 2000. [26]

1-2 Situation en France :

En France le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins. Il représente 35.7 % des cancer féminins. Les dernières estimations publiées faites en 2000 ont montré que l'incidence du cancer du sein est de 138.5 par 100000 femmes ce qui représente 41845 nouveaux cas diagnostiqués en France. (Figure 38)

Le nombre des décès la même année est de 11637 cas, donc le taux de mortalité brute est de 38,5 par 100 000 femmes [28, 31].

En comparaison avec les données de 1990. L'incidence du cancer du sein était meilleure. Elle était estimée à 63 pour 100 000 femmes. Cependant la mortalité dans la même année bien que faible ne différait qu'assez peu de celle mesurée en 2000. (Figure 39)

Ce contraste observé entre l'augmentation de l'incidence et la stabilité de la mortalité est expliquée par l'amélioration du traitement et du diagnostic précoce [28, 29].

Le taux d'incidence de cancer du sein n'évolue pas de la même façon dans toutes les tranches d'âge. Il augmente de façon importante et régulière entre 30 et 60 ans et atteint un plateau pour la tranche 60 à 80 ans puis diminue au-delà de 85 ans [30, 31]. (Figure 40)

Il existe aussi de grandes divergences entre les différents pays de l'Europe tant au niveau de l'incidence que la mortalité par cancer du sein. Ainsi les pays nordiques présentent des taux d'incidence et de mortalité très élevés par rapport au pays européens du Sud. La France se situe parmi les pays ayant des taux élevés [32].

Ces contrastes géographiques sont aussi observés entre les différents départements français.

Ce clivage nord/sud constaté entre les pays de l'Europe et au sein de la France ne fait que conforter un fait déjà noté dans la situation mondiale et admis par la plupart des auteurs :

Le niveau socio économique et le mode de vie sont en relation certaine avec le cancer de sein [26].

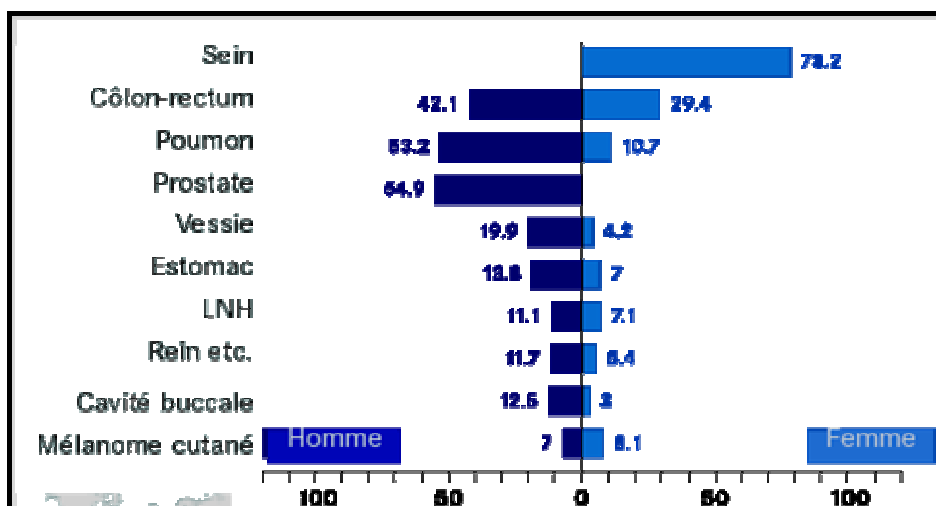


Figure 38: Incidence du cancer en Europe montrant que le cancer du sein est le 1^{er} cancer [32]

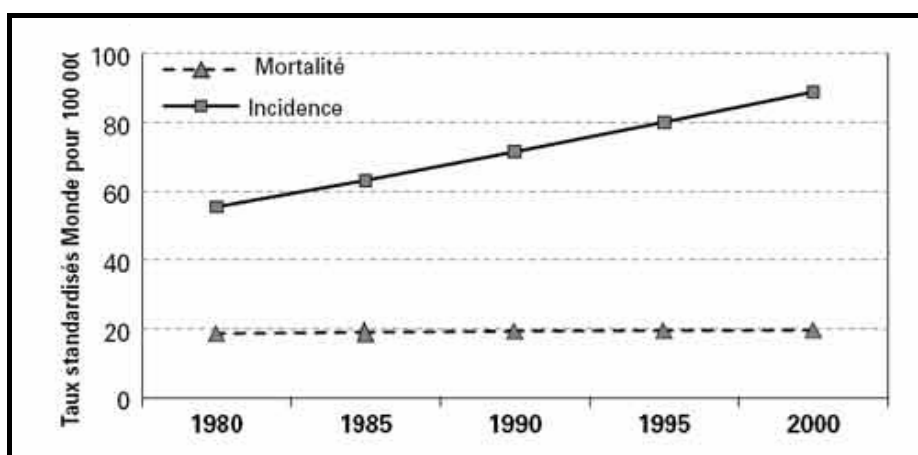


Figure 39: Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France. [29]

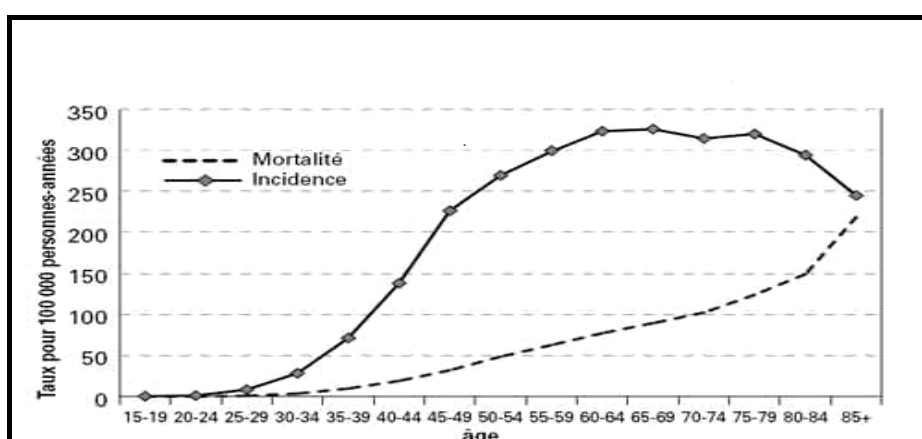


Figure 40 : Incidence et mortalité du cancer du sein estimées par âge pour l'année 2000 chez les femmes en France. [29]

1-3 Situation au Maghreb :

Le cancer du sein est devenu une pathologie fréquente dans tous les pays du Maghreb. En Tunisie, le cancer du sein est le premier cancer féminin, loin devant les autres localisations. Son incidence selon le registre national des cancers pour la période 2000–2002 est de 28/100 000 [30].

En Algérie, ce cancer occupe le premier rang parmi les cancers féminins. Son incidence est de 26/100 000 durant la période 1993–1997, avec ascension de la courbe d'incidence vers l'âge de 35ans [34].

Au Maroc à partir de l'an 2000 le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme avec une incidence (27,69 / 100000 femmes) relativement proche de celle des pays du Maghreb [35]. Selon les statistiques de l'institut national d'oncologie (INO) de Rabat, le cancer du sein représente 55% des cancers gynécologiques et 17% de tous les cancers (tableau LV) [36].

Les dernières statistiques correspondantes aux résultats du premier registre de cancer de la région du grand Casablanca fournies en Novembre 2007 ont montré que l'incidence standardisée globale du cancer (toute localisation) est de 101,7/100 000 par an. Le cancer du sein figure en première position avec une incidence 36,12 (662 cas) suivi du cancer du poumon puis du cancer du col utérin [37].

Nous soulignons le fait que l'incidence du cancer du sein a augmenté au fil des années. Ceci pourrait être expliqué par l'influence des facteurs sociodémographiques. Mais en l'absence d'un registre de cancer national, l'approche d'une incidence paraît difficile à faire.

En se référant aux registres de décès de la population dans les municipalités Marocaines. Nous constatons que le cancer du sein occupe la première position avec 4500 cas de décès annuel [35].

Bien que notre échantillon soit non représentatif à l'échelle nationale, nos résultats sont concordants avec les données épidémiologiques du Maghreb et de la France sur le fait que le cancer du sein est le premier cancer féminin. Quoiqu'il occupe la première position dans notre étude, sa fréquence reste beaucoup moins élevée par rapport à celle de la France. Cette différence de fréquence s'expliquerait par la sous estimation des cancers du sein dans notre

contexte liée d'une part à l'absence d'un registre de cancer national et d'autre part à l'absence du dépistage actif.

Tableau LV: Recrutement à l'INO (1991–2003)
montrant que le cancer du sein est le 1^{ier} cancer [36]

Type de cancer	nombre	Pourcentage
Sein	9794	17%
Gynécologiques	9717	16,8%
Digestifs	5525	10,25%
Peau	4165	7,7%
ORL	3646	6,75%
Poumon	3458	6%
Lymphomes	3074	5,7%
nasopharynx	3067	5,65%

2–Epidémiologie analytique :

2-1 L'âge :

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. Le pic de fréquence se situe entre 50 et 70 ans (WHO 1990) avec une moyenne située à 61ans. Cependant les cancers diagnostiqués avant 50ans représentent environ 15 à 20% des cas. C'est parmi ces cancers que la fréquence d'une mutation chromosomique de type BRCA1 ou BRCA2 est la plus fréquente [38, 39].

Dans notre étude, la distribution selon l'âge a montré que ce cancer était fréquent chez la femme jeune. Les plus grandes fréquences ont été observées surtout entre 40 et 59 ans avec un pic entre 40 et 49ans. L'âge moyen de nos malades était de 47ans. Ceci n'est pas superposable aux données de la littérature.

Or 75% des cancers du sein surviennent chez la femme de plus de 50ans et 1% avant 30ans [40]. Dans notre série il était de 37,4% chez les femmes de plus de 50ans et de 3,7% chez celles de moins de 30ans.

Le rôle des hormones ovariennes dans l'étiopathogénie du cancer du sein pourrait expliquer la fréquence élevée de ce cancer chez les femmes en pleine activité génitale.

2-2 Le sexe :

Le cancer du sein est quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme (moins de 1% de l'ensemble des cancers). Pourtant ce risque est multiplié par 2,8 chez

un homme apparenté au premier degré à une femme porteuse d'un cancer du sein .Il est plus élevé en cas de BRCA2. [38, 41]

Dans notre série, le taux d'atteinte masculine par le cancer du sein (1,9%) était discrètement supérieur à celui de la littérature. Cette constatation s'expliquerait par la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein chez un groupe parmi les hommes de notre série.

2-3 Facteurs hormonaux :

a- Age des premières règles (ménarche) :

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque : plus les règles surviennent tôt (<12ans) plus le risque de cancer du sein est augmenté. Pour chaque deux ans de retard à la puberté, le risque de cancer du sein diminuerait de 10 %.

Cependant certaines études récentes ne retrouvent aucune relation entre l'âge de survenue des premières règles et le risque de cancer. En effet ce facteur joue un rôle faible. Il n'apparaît cliniquement significatif que pour les écarts importants [38, 42].

Dans notre série plus de la moitié de nos patientes (53,4%) ont eu leur règles après l'âge de 12ans.

b- Age à la première grossesse :

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Ce risque est élevé quand la première grossesse est tardive et il semble diminuer si cette première est menée avant 30 ans.

La méta analyse d'Ewertz a conclu qu'une femme qui avait présenté sa première grossesse après 35 ans avait un risque relatif de 1.5 par rapport à la femme qui l'avait présenté à 20 ans.

Ce qui explique l'augmentation de l'incidence de ce cancer ces 30 dernières années [38, 43].

Le risque lié à la première grossesse tardive (>30ans) n'était présent que chez 20,5% de nos patientes. Cela pourrait se comprendre par l'âge jeune du mariage chez les femmes Marocaines ce qui augmente la probabilité d'avoir la première grossesse à un âge jeune.

c- Le nombre de grossesses :

Le nombre d'enfant semble également avoir un rôle protecteur d'autant que la patiente les a eus jeunes.

Comparées aux nullipares, les femmes qui ont eu au moins une grossesse à terme ont en moyenne une réduction du risque de cancer du sein de 25 %. La protection augmenterait avec le nombre de grossesses à terme et surtout plus l'âge de la grossesse est précoce plus la protection est grande (RR de 0.75 à 0.25) [38].

A l'INO le taux de nulliparité était de 28% et de 13,4% d'après une étude rétrospective sur 729 patientes faite en 2002 en Tunisie [44, 45].

Dans notre série le risque lié à la nulliparité paraît faible puisque la majorité des femmes étaient multipares soit 54,1%. La fréquence de la multiparité dans notre étude serait liée à un contexte socio-culturel particulier et à l'absence de planification familiale surtout dans le milieu rural.

d- Le rôle des avortements :

Les études concernant les fausses couches spontanées ou provoquées sont contradictoires ; PIKE et al (1981) ont retrouvé un risque augmenté de cancer du sein en cas de fausse couche pendant le premier trimestre de la grossesse si elle est survenue avant une première grossesse menée à terme. Ce résultat n'a pas été confirmé par une étude de cohorte scandinave et une étude cas témoins (1997) qui ne retrouvent pas de risque de cancer du sein lié aux avortements et que ce risque n'est présent que chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein [38]. De récents résultats (2004) ont conclu que Les grossesses interrompues n'entraînent que peu ou pas de modifications du risque de cancer mammaire (RR=1,12) [46].

Dans notre série le nombre de femmes ayant eu des avortements était réduit ainsi que le nombre moyen des avortements. Ceci est sans nul doute lié aux causes religieuses qui interdisent les avortements provoqués expliquant ainsi l'élévation de la parité chez nos femmes.

e- L'allaitement :

L'allaitement prolongé est associé à un risque réduit de cancer invasif de sein et ce même chez les patientes porteuses de la mutation BRCA1.

La plupart des études épidémiologiques faites dans ce but ont trouvé une relation inversée entre la durée d'allaitement et le risque du cancer du sein. Ainsi une méta analyse faite en 2002 incluant 47 études cas témoins et cohortes a conclu que le risque de cancer du sein diminue de 4.3 % tous les 12 mois d'allaitement et que cette diminution n'est pas influencée par les autres facteurs de risque [47, 48].

Plusieurs hypothèses ont été avancées concernant les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la réduction de risque du cancer chez la femme allaitante à savoir la diminution du nombre de cycle ovulatoires, la différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire pendant la lactation et l'excrétion d'agents carcinogène par le lait [38].

La majorité de nos femmes avaient allaité au sein (67,1%). Le caractère prolongé (>2ans) de l'allaitement a été rapporté chez 76,1% d'entre elles. Cette constatation pourrait s'interpréter par l'idée qu'ont la plupart femmes Marocaines sur le fait que l'allaitement au sein est moins cher que celui artificiel surtout que leur niveau de vie socio-économique est abaissé.

f- La contraception orale :

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé globalement d'élévation du risque de cancer du sein lié à la contraception orale. Selon la méta analyse du « collaborative group on hormonal factors in breast cancer » qui a porté sur 54 études épidémiologiques, le risque associé à la prise de contraception orale est très faible ($RR= 1,07 \pm 0,017$) et disparaît 10 ans après la fin de la prise. En revanche on note dans cette méta analyse une augmentation du risque de cancer du sein chez les jeunes femmes (<20ans) avec des prises prolongées avant leur première grossesse ou chez les nullipares($RR=1,3$)[49].

Une étude récente (2002) de type cas témoin a été conduite par les chercheurs américains du Centre de prévention et de contrôle des maladies (Center for Disease Control and Prevention) et de l'Institut national de Santé (National Institute of Health) sur un échantillon de 4575 femmes atteintes de cancer du sein. Ils ont conclu que 77 % des femmes prenaient ou

avaient pris la pilule. Cette étude indique à nouveau que le risque de cancer du sein est élevé chez les femmes qui ont pris la pilule contraceptive pendant plusieurs années [50].

Nos résultats ne sont pas comparables à ceux de cette dernière étude puisque seulement 42,5% de nos patientes prenaient la pilule pendant une durée prolongée (8ans et 3mois en moyenne) alors que 48,3% ne l'ont pas pris.

Néanmoins la contraception orale a d'autres bénéfices entre autre la protection des grossesses non désirées et l'amélioration de la qualité de vie des femmes. Ces bénéfices l'emportent largement et cette contraception n'est à discuter que chez les femmes et les familles à risque de cancer du sein [50].

j- Age à la ménopause :

Un âge avancé à la ménopause (après 55 ans) ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein, là encore les résultats sont contradictoires et le risque faible n'apparaît que pour la comparaison des situations extrêmes. BRINTON a retrouvé une diminution du risque de 20 % en comparant la survenue de la ménopause après 45 ans à celle survenant avant 45 ans [38].

D'autres études montrent que le risque de cancer du sein semble augmenter de 3 % par année de retard à la ménopause, l'importance de cet effet est similaire que la ménopause soit naturelle ou artificielle.

A la ménopause l'augmentation de l'incidence des cancers du sein s'infléchit contrairement à celle d'autres cancers tel que le cancer colique [51].

L'âge moyen à la ménopause de nos patientes était de 50ans. 58,8% des patientes étaient ménopausées et 16,5% d'entre elles présentaient un risque lié à l'âge avancé à la ménopause (>55ans).

h- Le traitement hormonal substitutif (THS) :

Les résultats relatifs au cancer du sein concernant le THS divergent entre trois études :

La CR (collaborative group 1997) : a rapporté une augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices du THS de plus de 5 ans. Alors que dans l'étude MWS (million women study), il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer un an ou plus après l'arrêt du THS.

L'étude WHI (women's health initiative) a confirmé les résultats de la CR avec un risque relatif (RR) de 1,26 [52, 53].

L'association oestro-progestative augmente le risque de cancer du sein plus que l'oestrogénothérapie seule selon les résultats de la méta analyse d'oxford (1997).

En effet, il a été recommandé de restreindre l'utilisation du THS aux femmes présentant des troubles climatiques invalidants et de préconiser une prescription limitée à 2-3 ans en moyenne après information des patientes sur le rapport bénéfice-risque.

S'agissant des effets du THS sur l'incidence du cancer du sein, les seules preuves épidémiologiques sont insuffisantes, d'où la nécessité de recherches histo-pathologiques sur les effets des hormones vis-à-vis du tissu mammaire [52, 53].

Dans notre contexte ce facteur ne semble pas avoir une influence sur l'incidence du cancer du sein. Car la quasi-totalité des femmes ménopausées marocaines n'ont pas recours à cette thérapeutique hormonale substitutive. Dans notre étude le taux de prise du THS était de 0,5%.

Au total notre série est caractérisée par la diminution du risque lié aux facteurs hormonaux, vu que la majorité de nos patientes n'ont pas eu leurs premières règles tôt, avec un âge jeune à leur première grossesse, chez lesquelles le nombre de grossesses était élevé avec un allaitement prolongé et une ménopause non tardive. Toutefois le taux de prise de contraception orale quoique inférieur à ceux de la littérature, reste le plus important par rapport aux autres facteurs de risque de notre série.

2-4 Facteurs mammaires :

a- Antécédent de tumeur bénigne :

Pour l'adénofibrome, il survient essentiellement chez la femme jeune et classiquement n'augmente pas le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Cependant d'autres auteurs dont les plus récents en 1992 ont noté que le RR lié à un fibroadénome est de 1,7. Or une étude plus récente montre que le RR de survenue d'un cancer du sein est de 3,8 lorsqu'il s'agit d'un fibroadénome avec au voisinage une mastopathie proliférante. Ce RR est de 3,72 lorsqu'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein associés au fibroadénome.

Pour le kyste mammaire les études récentes ne retrouvent pas de corrélation entre l'existence de kyste sans autre lésion associée et la survenue ultérieure de cancer du sein et ceci quelque soit leur taille. Mais en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein ce risque sera augmenté.

Les hyperplasies atypiques s'accompagnent d'une élévation importante du risque de cancer du sein (RR de 2,6 à 13) [54, 55, 56].

Dans notre série 3,9% d'antécédents personnels de tumeur bénigne et de mastopathie non tumorale ont été rapportés ne comportant pas d'hyperplasie atypique incriminée dans l'élévation du risque de cancer du sein.

b- Antécédent de néoplasie lobulaire in situ :

Les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) sont des tumeurs qui sont généralement découvertes de manière fortuite à l'occasion d'une biopsie d'une zone mastosique ou devant des microcalcifications qui ne sont d'ailleurs pas spécifiques. Cette lésion est considérée par certains comme un simple marqueur de risque d'un cancer ultérieur et que l'évolution vers l'invasion n'est pas obligatoire. Le risque cumulé est d'un peu moins de 1% par an. Cependant le carcinome intracanalair évolue vers l'invasion et se considère comme un véritable carcinome microinvasif [55].

Les antécédents de carcinome intracanalair ont été rapportés chez 2 cas de notre série. Alors qu'aucun antécédent de CLIS n'a été rapporté.

c- ATCD personnel de cancer du sein :

L'existence d'un antécédent personnel de cancer du sein traité et guéri constitue également un facteur de risque de même qu'un antécédent personnel de cancer de l'ovaire ou du colon.

Notre série présente 2,3% d'antécédents personnels de cancer du sein traité et guéri, 1,2% de cancer de l'ovaire sans aucun cas de cancer colique [57].

2-5 Facteurs environnementaux :

a- L'origine ethnique et géographique :

L'incidence du cancer du sein est 4 à 6 fois supérieure dans les pays occidentaux par rapport aux pays en voie de développement. Lorsqu'il y a migration de population, le taux de cancer du sein rejoint celui des femmes autochtones en 2 ou 3 générations. Cette différence est observée aussi entre le milieu rural et urbain.

Ces données d'une valeur descriptive importante n'ont pas à elles seules de poids explicatif mais sont sans doute liées au mode de vie dont les éléments seront repris de manière plus analytique par la suite[30, 38].

L'origine ethnique et géographique ainsi que celle urbaine ou rurale n'ont pas pu être précisés dans notre étude.

b- Les conditions socio économiques :

Le niveau de vie élevé et la vie urbaine semblent augmenter l'incidence du cancer du sein. Toutes les études statistiques prouvent que ce cancer frappe nettement plus les pays industrialisés que les pays en voie de développement ou sous-développés où le niveau de vie est abaissé [25].

c- Les facteurs alimentaires :

L'obésité chez les femmes ménopausées augmente le risque de cancer du sein par contre chez celles non ménopausées elle n'a pas d'effet sur ce risque. Chez l'homme l'obésité est l'un des facteurs de risque prédominant de cancer du sein.

Ceci ne concorde pas avec nos résultats, puisque parmi les 13,9% de cas d'obésité observée dans notre échantillon : 9,2% n'étaient pas ménopausées alors qu'il y avait seulement 4,7% d'obésité post ménopausique.

De même la consommation de graisses saturées d'origine animales augmenterait le risque de cancer du sein. Au contraire les graisses d'origine végétales, une alimentation riche en fibres ainsi que la consommation importante de légumes et de fruits diminuerait ce risque [38, 58].

d- Les habitudes toxiques :

Pour l'alcool, une association positive est démontrée dans de multiples études. Alors que la revue de certaines études cas témoins ne retrouve d'association au cancer du sein que pour des doses supérieures à 40 g/j [38, 60].

En ce qui concerne le tabac, selon une étude faite en 2004, il n'y avait pas de lien entre le tabagisme et le cancer du sein. Cependant une méta analyse faite sur 19 études en 2005 montre un risque associé essentiellement au tabagisme passif de 1,27 à 1,68 pour les cancers du sein survenant avant la ménopause [59].

Au Maroc ces habitudes toxiques (tabac et alcool) étaient quasi exclusive de l'homme. Mais ces dernières années leur taux commence à augmenter parmi la catégorie féminine. Ce taux chez nos malades était estimé à 1,9%.

e- Antécédent d'irradiation :

L'irradiation médicale ou accidentelle à dose cumulée supérieure à quelques centaines de milligray peut avoir un effet mutagène. Les femmes ayant été irradiées avant l'âge de 20 ans ont un haut risque de cancer du sein du même ordre qu'une femme mutée BRCA1 (RR de 2 à 6). La médiane de survenue après la fin de l'irradiation est autour de 18 ans.

L'irradiation nucléaire constitue un risque élevé de cancer du sein, comme en témoignent les études effectuées sur les survivantes japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki.

Le taux des antécédents d'irradiation parmi nos malades était de 1,9%. En fait ce taux ne reflète pas la réalité puisque cette notion n'a pas été précisée chez 95,8% des cas [38, 61].

f- La sédentarité :

La sédentarité augmente le risque de cancer du sein. Cependant un exercice physique régulier (30min de marche par jour au minimum) diminuerait ce risque (RR=0,70). Cette réduction est aussi observée chez les femmes ménopausées prenant un THS [30, 38].

2-6 Facteurs génétiques et familiaux :

Un antécédent familial matri ou patri linéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune ou qu'il était bilatéral [38].

Le cancer du sein est héréditaire dans 5 à 10% des cas. L'estimation du risque familial et individuel peut être un apport déterminant à la prise en charge de ces patients par la pratique de dépistage ou d'une prévention adaptée [62].

Les prédispositions les plus connues sont BRCA1 : Breast cancer 1 (sein et ovaire) et BRCA2 : Breast Cancer 2 (sein homme et femme, ovaire et prostate). En effet BRCA1 et BRCA2 sont deux gènes de prédisposition héréditaire localisées respectivement sur le bras long du chromosome 17 et 13 [38, 63].

L'identification de ces deux gènes a permis une meilleure compréhension des formes familiales de cancer du sein. Le syndrome de prédisposition au cancer du sein est transmis selon le mode autosomique dominant [62].

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire, et dans 60% des formes familiales de cancer du sein seul [63].

La fréquence des mutations de ces deux gènes est de l'ordre de 0,2%. Ainsi, une personne sur 500 serait porteuse d'une altération d'un gène BRCA1 ou BRCA2 [62, 63]

D'autres gènes responsables de syndromes génétiques rares confèrent un risque héréditaire de cancer du sein, ces gènes sont PTEN, TP53 et STK11, ainsi que d'autres gènes encore inconnus et qui sont probables [55]. En outre de ces gènes les recherches se poursuivent pour définir dans les familles à risque de nouveaux gènes de susceptibilité, récemment 4 nouveaux gènes de susceptibilité sont proposés dont un récepteur du FGF [64].

Les caractères principaux des cancers héréditaires sont leur bilatéralité, leur apparition à un jeune âge avant la ménopause, en moyenne 15 ans plutôt, leur transmission verticale et parfois leur association à d'autres cancers. En cas de cancer héréditaire, le risque est plus grand pour la ou les sœurs de la patiente que pour la mère [65].

Une consultation d'oncogénétique devant une histoire familiale de cancer du sein est indiquée si :

- cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentés au 1^{er} ou au 2^{eme} degré dans la même branche parentale.

• 2 cas de cancer du sein chez des apparentés au 1^{er} degré et avec au moins l'un des critères suivants :

- cancer de survenue précoce avant 40 ans ;
 - cancer bilatéral ;
 - cancer multifocal ;
 - cancer multifocal ;
 - cancer du sein et cancer de l'ovaire chez la même patiente ;
- 2 membres de la famille atteints d'un cancer du sein âgés de plus de 50 ans ;
 - Cancer du sein < 35 ans sans histoire familiale ;
 - Cancer du sein chez un homme (penser à une mutation de BRCA2) ; [65]

Notre série a été marquée par un taux des antécédents familiaux de cancer du sein estimé à 6,3%. Ce taux est comparable à celui de l'INO (7%) [44]. Alors qu'il est inférieur à celui de la Tunisie (14%) [45].

Le taux des antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire parmi nos malades était de 7,2% ce qui concorde avec les données de la littérature puisque le taux des cancers mammaires survenant dans un contexte de prédisposition héréditaire constitue 5% à 10% [62]. Chez ces malades la recherche d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 était indiquée. Dans ce sens un travail a été mené dans le laboratoire d'anatomie pathologique et le service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech en collaboration avec le centre d'oncogénétique de CLERMONT FERRONT en France, les résultats seront publiés incessamment.

Tableau LVI : Tableau récapitulatif montrant la répartition des malades de notre série selon l'exposition aux facteurs de risque de cancer du sein

Facteur de risque de cancer du sein	Taux d'exposition au risque dans notre étude
Puberté précoce (<12ans)	28,9%
Ménopause tardive (>55ans)	16,5%
Nulliparité	28%
Pauciparité	20,3%
Première grossesse tardive	20,5%
Absence d'allaitement	27,6%
Allaitement <2ans	16%
Prise de contraception orale	42,5%
Prise de THS	0,5%
ATCD personnel de mastopathie	3,9%
ATCD personnel de cancer l'ovaire	1,2%
ATCD personnel de cancer du colon	aucun
ATCD d'irradiation	1,9%
Origine urbaine	Non étudiée dans notre série
niveau de vie élevé	Non étudié dans notre série
Surcharge pondérale	13,9%
Habitudes toxiques	1,9%
sédentarité	Non étudiée dans notre série
ATCD familiaux de cancer (sein, ovaire, colon)	7,2%

On en conclut que les facteurs de risque « classiques » de cancer du sein n'étaient pas prédominants dans notre série :

- taux de nulliparité faible (plus de 70% étaient multipares) ;
- taux de puberté précoce faible ;
- première grossesse tardive n'est rapportée que chez 20,5% des cas ;
- l'absence d'allaitement au sein retrouvée chez 27,6% des cas ;
- seulement 16,5% des femmes étaient ménopausées tardivement ;
- la prise du THS constituait moins de 1% ;

L'enquête a révélée des antécédents familiaux de cancer présents chez 7,2% des cas. La comparaison indique que l'hormonothérapie (la pilule) était la plus utilisée (42,5%) pendant une durée importante (8 ans en moyenne).

L'analyse des facteurs de risque de survenue du cancer du sein nous montre qu'une prévention primaire n'est actuellement pas possible pour les facteurs hormonaux et seule une prévention secondaire doit être envisagée dans la région de Marrakech à travers l'instauration de programme de dépistage systématique.

II. Pathogénie du cancer du sein :

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

Les cancers du sein naissent bien avant leur émergence clinique et leur diagnostic. Dans cette vie cachée du cancer ou phase préclinique, les cellules cancéreuses acquièrent la plus grande partie des propriétés qui influencent l'évolution ultérieure et l'avenir des malades [66, 67].

Le cancer est une maladie de la cellule. Il touche le matériel génétique du noyau et induit des troubles de la division et de la différenciation terminale des cellules. En effet, il naît à partir d'une cellule, d'un lobule sécrétoire ou d'un canal galactophore. Le temps de doublement est estimé à 3 mois en moyenne avec des extrêmes allant d'une semaine à un an. On considère qu'il faut en moyenne 10 ans avec des extrêmes de 1,5 à 20 ans avant que la tumeur devienne cliniquement palpable, soit 1 cm environ.

La tumeur fait un milliard et 3 millions de cellules cancéreuses déversées dans le sang ou la lymphe toutes les 24 heures. Ce fait explique que les métastases soient en place au moment du diagnostic clinique, mais trop petites pour être détectables (métastase occultes) [67, 68].

Les progrès de la biologie moléculaire ont mis en lumière un certain nombre de gènes impliqués dans le processus cancéreux. L'indentification de ces gènes de prédisposition est une avancée importante de ces dix dernières années pour la prise en charge clinique des cas familiaux. Mais les corrélations entre les précurseurs histologiques et les modifications du génotype sont en cours de description [63].

1 – Maladie locale :

Il y a passage du stade d'hyperplasie simple à celui d'hyperplasie atypique, puis carcinome in situ et enfin carcinome invasif par rupture de la membrane basale et invasion du tissu conjonctif sous jacent. Cette séquence n'est pas toujours retrouvée et ne semble pas obligatoire.

La bilatéralisation dont l'incidence varie de 2 à 15% [68], peut être présente d'emblée (délai d'apparition entre les deux tumeurs inférieur à 24mois), ou survenir ultérieurement [66, 67].

2 – Maladie régionale :

L'envahissement ganglionnaire est le reflet du potentiel métastatique de la tumeur, ce qui lui confère un important caractère pronostique. Il est fonction du siège de la tumeur : axillaire pour les tumeurs externes, de bas en haut avec atteinte successive des trois étages de Berg, puis vers le creux sus claviculaire, mammaire interne pour les tumeurs centrales ou internes [66, 67].

Les envahissements ganglionnaires de moins de 2mm sont définis comme des micrométastases. Les données sur la valeur pronostique de ce facteur sont encore contradictoires [69]. Certaines études, comme celle de « Ludwig Breast Cancer Study Group » suggèrent une valeur pronostique. D'autres auteurs ne retrouvent pas de signification pronostique de ce facteur [70]. Plus récemment, la notion de micrométastases ganglionnaires a été étendue grâce à l'immunohistochimie. Elle permet une détection supérieure par rapport à l'histologie standard. La signification pronostique de cette forme d'atteinte ganglionnaire reste encore incertaine [69].

3 – Maladie générale :

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 [66].

La plupart des métastases apparaissent plus ou moins longtemps après le traitement initial. Les îlots cellulaires disséminés dans l'organisme qui sont à l'origine des métastases constituent la maladie résiduelle infra clinique [66]. En effet, la précocité des métastases, souvent à un stade infra clinique, témoigne du caractère généralisé du cancer du sein (emboles lymphatiques et vasculaires) [67].

Ce concept de cancer de sein, maladie générale, soutient l'utilité de traitements adjuvants mis en œuvre depuis une quinzaine d'années, qui ont permis une amélioration réelle des malades ayant un cancer du sein [66]. De nouvelles perspectives sur le champs thérapeutique générées par la découverte de récepteurs aux chimiokines impliqués dans la survenue de métastases de cancer du sein et la possibilité d'administration d'inhibiteurs spécifiques pour s'opposer au phénomène de métastases de ces cancers [71].

Les sites métastatiques les plus fréquents par ordre décroissant sont : le foie, l'os, les poumons et la plèvre, les glandes surrénales, la peau et le cerveau [66, 67].

III. Le diagnostic du cancer du sein :

Le diagnostic de cancer du sein repose sur le trépied : examen clinique, imagerie, examen cyto-anatomo-pathologique décrit par VERHAGHE et CORNILLLOT il y a plus de vingt ans. Si ce triplet est concordant (tumeur cliniquement maligne+mammographie typique+cytologie positive), le diagnostic de cancer du sein est fiable dans 99% des cas. Si ce triplet est discordant la vérification histologique s'impose [72, 73].

1 – Le diagnostic clinique :

Cette étape diagnostique est essentielle puisque la précocité du diagnostic améliore le pronostic de ces cancers .D'où l'intérêt d'un interrogatoire minutieux et d'un examen clinique mené de façon rigoureuse. La palpation des seins devrait être intégrée dans tout examen

clinique réalisé par le praticien puisque aucun matériel n'est exigé. L'anamnèse devrait déterminer la date de découverte de la masse et, éventuellement, les modifications observées depuis le début. Elle devrait préciser les antécédents personnels notamment de biopsie ou de cancer du sein ainsi que les antécédents familiaux de la patiente. Il convient aussi de consigner les facteurs de risque de cancer du sein, mais la présence ou l'absence de tels facteurs ne devrait pas influencer sur la décision de faire pratiquer des examens complémentaires.

1-1 Les circonstances de découverte :

Il peut s'agir de :

- Un nodule dur mal limité, indolore, à contour irrégulier découvert par la patiente elle-même ou lors d'un examen médical systématique.
- Un écoulement mamelonnaire sanglant et/ou séreux.
- Une anomalie du mamelon : maladie de Paget (ulcération, prurit, lésion eczématiforme), rétraction du mamelon.
- Déformation du sein par une masse tumorale ou par le capiton d'une attraction cutanée, voire une tumeur infiltrant ou ulcérant la peau.
- Sein inflammatoire (rougeur, oedème, chaleur, peau d'orange).
- Une adénopathie axillaire ou une métastase à distance.
- Une gêne fonctionnelle (mastodynies).
- Mammographie systématique (lésion infra clinique) ou de dépistage.
- Rarement par une métastase à distance [74,75].

1-2 Examen clinique :

a- Signes fonctionnels :

❖Le nodule:

C'est le motif de consultation le plus fréquent. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes. Environ 90% des tumeurs sont découvertes par la patiente et seulement 10 % par le médecin [74]. À l'INO ce motif a représenté 70% des motifs de consultation [44] et 80% en Tunisie [45].

Nos résultats rejoignent celles de la littérature car la consultation pour nodule du sein constituait 91,9% des motifs.



Figure 41: volumineux nodule du sein avec ecchymose cutanée en regard [76]

❖ **La mastodynie :**

C'est le deuxième motif de consultation. Le caractère douloureux isolé se trouve aussi bien dans la littérature Européenne qu'Africaine [77]. Sa fréquence est de 5 à 10 % [78]. En effet 1 % à 15% des cancers du sein sont révélés par une douleur du sein. La douleur ou la mastodynie peut aussi être associée à un nodule du sein [78, 79]

Nos résultats concordent avec celles de la littérature puisque le caractère douloureux était présent chez 3,7%.

❖ **L'écoulement mamelonnaire :**

Il représente 2,3% des motifs de consultation. C'est un motif recouvrant un cancer dans 10% des cas. La nature de l'écoulement, les circonstances d'apparition et les signes associés doivent être pris en compte. Un écoulement suspect est typiquement uniorifical séro-sanglant et unilatéral. L'étude cytologique du liquide qui confirmera la malignité [80, 81].

Dans notre série, le cancer du sein s'est manifesté par un écoulement mamelonnaire dans 4,4% des cas, dont l'aspect était séreux chez un tiers d'entre eux. Ce qui n'est pas superposable aux données de la littérature.

❖ **Les signes somatiques :**

Se voient à un stade évolué à type de douleurs osseuses, de manifestations neurologiques, respiratoires ou autres.

b- Signes physiques :

Si la patiente est encore réglée, il est préférable de faire l'examen physique pendant la première phase du cycle.

❖ **L'inspection:**

C'est le premier temps de l'examen. Sous un bon éclairage, la femme est dévêtue jusqu'à la ceinture, assise face à l'examineur, les bras le long du corps puis les bras levés.

L'inspection se fait de face et de profil tout en modifiant l'éclairage pour obtenir une lumière à jour frisant.

On apprécie le volume des seins et leur symétrie, les anomalies aréolo-mamelonnaires. Les lésions doivent être notées en les rapportant sur un schéma pour les reconnaître sur la mammographie [82, 83].

• **Les signes inflammatoires** : L'érythème cutané, l'œdème cutané ou la peau d'orange, l'augmentation de la chaleur locale, la douleur et la rougeur avec dilatation des trajets veineux superficiels. Ceux sont les signes cliniques caractérisant le cancer du sein inflammatoire. La tumeur dans un sein inflammatoire est difficilement palpée et paraît toujours plus volumineuse qu'elle ne l'est radiologiquement. La patiente est apyrétique.

Cette inflammation est d'apparition et de progression rapides. Elle peut apparaître d'emblée ou Survenir sur une tumeur négligée.

Le cancer du sein inflammatoire représente 2% à 5% de tous les cancers du sein. Aux USA 1% à 6% des cancers du sein sont de type inflammatoires [84, 85].

Il convient de signaler la notion de PEV « poussée évolutive » qui a été proposée initialement par l'Institut Gustave Roussy. Cette notion n'est pas reconnue par les auteurs anglo-saxons et n'est pas intégrée dans la classification TNM.

○ PEV 1 : est caractérisée par le doublement du volume tumoral en moins de six mois, sans autre signe clinique. Cette notion subjective découle le plus souvent de l'interrogatoire. Cette croissance tumorale rapide peut être objectivée sur des mammographies ou des examens cliniques comparatifs si la patiente a différé le traitement de son cancer [86].

Les PEV 2 et 3 correspondent aux cancers du sein inflammatoires (T4d) :

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

○ PEV 3 : inflammation diffuse à l'ensemble de la glande réalisant l'aspect classique de la « mastite carcinomateuse » [86]. (figure 42)

Notre série est caractérisée par un taux élevé des cancers inflammatoires soit 21,4% mais ce taux est comparable à celui de l'étude Tunisienne (23%) [45]. Cette fréquence des formes inflammatoires dans notre série pourrait s'expliquer par le fait que toute inflammation du sein, quelle que soit son étendue, aurait été considérée comme un carcinome inflammatoire (PEV2 ou

PEV3) ; alors qu'elle pouvait correspondre à des cancers localement évolués (œdème, y compris peau d'orange).

• **Les modifications du mamelon et de l'aréole** : doivent être recherchées, par comparaison avec le côté opposé ; un œdème aréolaire, une déformation ou une rétraction mamelonnaire, une fixation du mamelon à la tumeur sous-jacente, soit une lésion eczématiforme prurigineuse rouge suintante avec érosion du mamelon traduisant la maladie de Paget nécessitant une biopsie pour le diagnostic (figure 43) [79, 87].

Selon les séries 0,5 à 2,6% des cancers du sein sont associés à une maladie de Paget.

Dans 90% à 100% la maladie de Paget s'accompagne d'un carcinome mammaire sous jacent [74].

Enfin il faut vérifier la symétrie de la hauteur des mamelons à l'élévation des bras.

Tous les aspects d'anomalies mamelonnaires ont été rapportés dans notre série. Elles étaient observées chez un quart des cas (25,3%).



Figure 42 : aspect clinique d'une mastite carcinomateuse (cancer inflammatoire) [76]



Figure 43 : aspect eczématiforme du mamelon en faveur de la maladie de Paget [76]

• **Les modifications cutanées** : il est un temps capital pour l'établissement d'une suspicion de malignité d'une tumeur, mais il l'est également pour la recherche de critères de non opérabilité. Ceux-ci sont un érythème cutané en regard de la tumeur occupant au moins le tiers du revêtement cutané, un œdème en regard de la tumeur (il se manifeste par la sensation d'épaississement cutané). Au niveau de la peau, on peut mettre également en évidence des nodules de perméation, une infiltration cutanée, une ulcération, un bourgeonnement, une simple dépression cutanée en regard de la tumeur ou une rétraction massive (glande mammaire totalement fixée et rétractée sur le grand pectoral)[74, 87].

Les modifications cutanées au moment du diagnostic étaient retrouvées chez 34,3% de nos malades.

Ce taux élevé d'anomalies cutanées et aréolo-mamelonnaires chez nos malades pourrait s'expliquer par le retard diagnostic et le recours aux méthodes traditionnelles mutilantes entre autres les points de feu.

L'inspection peut mettre en évidence d'autres signes comme des ecchymoses, une modification de la circulation veineuse superficielle avec apparition d'une circulation veineuse collatérale, la saillie de volumineuses adénopathies axillaires, sus claviculaires ou l'existence d'un gros bras[71].

❖ **La palpation:**

Il faut toujours palper les seins et les aires ganglionnaires.

La palpation des seins doit être douce, méthodique et comparative. Elle doit être éventuellement guidée par les données recueillies lors de l'interrogatoire ou de l'inspection.

La palpation doit se faire sur une patiente assise, puis couchée.

On effectue des petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts avec une légère pression de la glande sur le gril costal. On débute par la région médiane, en appréciant la mobilité du mamelon, son épaisseur. On se méfie du rebord glandulaire au niveau de l'aréole qui donne parfois une fausse impression de tumeur. L'exploration se poursuit en rayon de soleil jusqu'au bord inférieur de la clavicule en haut, plusieurs centimètres en dessous du sillon sous mammaire en bas et jusqu'aux régions latérales du sein (les prolongements axillaires) [83].

Lorsqu'une tumeur est reconnue, il faut préciser ses caractéristiques ;

- **Le côté atteint** : 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. Selon l'INO l'atteinte du sein gauche représente 56% de même que l'étude tunisienne faite en 2002 avec un taux de 51,2%. La bilatéralité a été observée chez 1% des cas selon l'INO [44, 45].

L'atteinte du sein gauche était légèrement prédominante dans notre série. La bilatéralité était rapportée chez 0,8% des cas. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

- **Le site tumoral** : il est schématisé par son siège, à l'intérieur des cinq régions les plus souvent envahies : quatre quadrants (supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe, inféro-interne) et région centrale, auxquelles s'ajoutent les régions périphériques du sein (prolongement axillaire, région para sternale, sillon sous mammaire).

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe avec une fréquence estimée à 38,5% d'après HAAGENSON sur une série de 1007 patientes. Ceci a été aussi rapporté dans l'étude LARRA avec une fréquence de 50%, suivi de la région centrale dans 29% selon HAAGENSON. Les autres quadrants sont moins souvent atteints (tableau LVII). Cette topographie s'explique par la quantité de tissu glandulaire plus présent dans la partie centrale et supéro-externe [66].

Tableau LVII: répartition topographique des cancers du sein (d'après Haagensen sue une série de 1007 patientes) [66]

siège	Pourcentage d'atteinte
Quadrant supéro externe (QSE)	38,5%
Région rétro aréolaire	29%
quadrant supéro interne (QSI)	14,2%
Quadrant inféro externe (QIE)	8,8%
Quadrant inféro interne (QII)	5%
Localisation para sternale	2,7%
Localisations indéterminées	1,8%

A l'INO le QSE constituait le siège préférentiel des tumeurs (39,5%). L'étude faite en Tunisie rejoint celle de l'INO avec un taux d'atteinte du QSE de 46% [44, 45].

Les résultats de notre étude concernant la localisation des tumeurs vont dans le même sens que celles de la littérature. Le site tumoral le plus touché était le QSE (37,1%) suivi de la région rétroaréolaire (12, 3%) puis le QSI (12,1%).

• **La taille** : elle est évaluée, la patiente étant en décubitus dorsal, bras homolatéral relevé. Elle est mesurée à l'aide d'un double décimètre ou d'un pied à coulisse et permet de recueillir la taille de la tumeur et d'avoir le premier élément de la classification dans le système TNM. Cette taille est particulièrement difficile à établir dans les tumeurs rétro aréolaires ou dans les tumeurs accompagnées d'œdème [74].

La mesure de la taille tumorale aussi bien clinique que macroscopique constitue un important élément pronostic nécessaire à la prise en charge thérapeutique. Pour les lésions infracliniques, la taille tumorale est estimée à l'étude microscopique du cancer.

Les résultats de la taille tumorale selon la classification TNM de notre étude sont comparables à ceux de l'étude tunisienne (tableau LVIII).

Tableau LVIII : comparaison de la taille tumorale clinique selon la classification TNM [44, 45]

Classification TNM (T)	INO	Tunisie	Notre étude
Tx	30%	–	–
T0	–	1,5%	2,9%
Stades localisés (T1 – T2)	26%	52,8%	54%
Stades avancés (T3 –T4)	44%	45,7%	43,1%

La taille tumorale moyenne au diagnostic dans notre étude était importante. Elle était de l'ordre de 5,65cm pratiquement conforme à celle macroscopique (50,28mm en moyenne). Ceci pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif dû à l'absence de compagne de dépistage, mais également, et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur) ou parfois un sentiment de peur, car le cancer est toujours considéré au Maroc comme un mythe souvent rattaché à la mutilation et à 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 adopté au Maroc grâce à l'association lalla Salma de lutte contre le cancer.

• **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 papillaires peuvent avoir des limites très nettes [83].

Nos résultats concordent avec celles de la littérature puisque 84% des cancers diagnostiqués étaient à limites irrégulières.

• **La consistance** : est le meilleur indicateur de la nature lésionnelle d'une tumeur :

- Une tumeur dure, saillante, anguleuse évoque souvent un cancer.
- Un cancer colloïde ou médullaire est souvent de consistance molle.

• **La mobilité** : elle s'apprécie par rapport aux plans superficiel cutané et profond. La manœuvre de Tillaux (abduction contrariée du bras) 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 [79].

Plus de la moitié des tumeurs diagnostiquées dans notre série étaient fixées témoignant encore une fois du caractère avancé de ces cancers.

• **La focalité** : la découverte d'une lésion tumorale dans un quadrant ne doit pas faire négliger l'exploration des autres quadrants. Certaines tumeurs sont en effet multiples. On réserve le terme de multifocalité à l'existence de plusieurs tumeurs siégeant dans le même quadrant. La multicentricité désigne la présence des tumeurs dans des quadrants différents [79, 83].

La multiplicité des nodules à l'examen clinique (multifocalité et multicentricité) ont été notées dans 5% des cas de notre série.

• **Les aires ganglionnaires** :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quelque soit les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est

incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de faux négativité.

Il permet de recueillir l'existence de ganglions rénitents, voire symétriques, ou d'adénopathies dures, asymétriques et suspectes, d'en noter le nombre, la dureté et la mobilité pour recueillir les éléments descriptifs du système TNM. Selon la classification TNM de l'UICC. Toute autre extension lymphatique, comprenant les ganglions sus claviculaires, cervicaux ou mammaires internes controlatéraux, est codée comme métastase à distance (M1) [74, 78]. Le taux des adénopathies clinique à l'INO était de 41% alors qu'en Tunisie ce taux était de 49,7% [44, 45].

Le taux des adénopathies axillaires chez nos patients (36,6%) était légèrement inférieur à ceux de l'INO et de la Tunisie. Toutefois ce taux ne renseigne pas sur le nombre réel des métastases ganglionnaires axillaires puisqu'il était loin du taux des métastases axillaires diagnostiquées à l'étude histologique des pièces de curage de nos malades (67%).

Au total, la confrontation des données cliniques (la taille tumorale, les adénopathies axillaires, les formes inflammatoires) à l'âge a permis de conclure que les formes PEV2-PEV3 et T3-T4 et le statut N+ s'observaient surtout chez la tranche d'âge 40-59 ans de nos malades. Ceci ne concorde pas avec la littérature qui qualifie le cancer du sein comme étant de mauvais pronostic chez les patientes de moins de 35 ans.

• **Examen somatique** : il faut toujours compléter par un examen somatique complet y compris l'examen gynécologique pour rechercher d'éventuelles localisations secondaires.

Dans notre série 12,8% des cas avaient des signes somatiques (osseux, respiratoires, digestifs et neurologiques) au moment du diagnostic. Ce qui souligne l'importance d'un examen somatique complet appareil par appareil même en l'absence de signes fonctionnels d'appel.

Ces aspects cliniques de cancer du sein dans notre série -l'importance de la taille tumorale, les anomalies cutané-mamelonnaires, le caractère fixé des nodules, la fréquence des formes inflammatoires, les adénopathies axillaires et l'association à des signes généraux- serait sans nul doute le résultat d'un retard diagnostique. Ce qui en témoigne le délai de consultation clinique tardif chez nos malades (10 mois en moyenne).

2- Le diagnostic par imagerie :

Le diagnostic radiologique est essentiellement basé sur la mammographie dont la sensibilité est de l'ordre de 80% [78]. L'échographie a, actuellement, une place privilégiée dans cet arsenal. D'autres techniques (Doppler couleur, IRM...) doivent trouver leur place dans la stratégie diagnostique.

2-1 La mammographie :

La mammographie permet souvent de préciser la nature de la lésion et de déceler, dans l'un ou l'autre sein, des lésions occultes à l'examen clinique. C'est la technique la plus efficace pour le dépistage systématique du cancer du sein.

Sa technique doit être parfaite avec des clichés des deux seins (face et profil) et des clichés centrés 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'imprégnation hormonale de la femme. La lecture comparative des clichés des deux seins est donc indispensable [88].

Les signes radiologiques de malignité :

- **Opacité stellaire :**

C'est la traduction mammographique la plus classique du cancer du sein. Elle est constituée d'un centre dense associé à une collerette de spicules plus ou moins longues. Il peut s'y associer des microcalcifications, un halo clair péri lésionnel, un épaissement et/ou une rétraction cutanée en regard de la lésion ou bien une désorganisation architecturale.

- **Microcalcifications :**

Elles peuvent être associées à une opacité tumorale ou, à l'inverse, isolées. Elles sont alors le seul marqueur radiologique d'un cancer infra clinique.

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 à sommet mamelonnaire.

Moins de 20% des microcalcifications sont d'origine maligne.

- **Opacité nodulaire :**

Arrondie ou ovale, à contours irréguliers. Elle peut parfois être régulière simulant une lésion bénigne (carcinome médullaire).

Une opacité à limites apparemment nettes doit faire rechercher des signes évocateurs de malignité : densité élevée, perte partielle du contour, microcalcifications dans ou au voisinage de l'opacité.

Une opacité circonscrite sans aucun contexte clinique correspond dans 10% des cas à une lésion maligne.

Au delà de 60 ans, 60 à 70% de ces opacités circonscrites correspondent à des carcinomes souvent de type canalaire.

- **Désorganisation architecturale :**

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 % [89, 90, 91].

Chez nos malades, la mammographie était suspecte dans 92,2% des cas et l'anomalie radiologique la plus retrouvée était l'opacité stellaire (44,7%). Par contre 7,8% des cas avaient une image radiologique à la mammographie d'allure bénigne. Ceci rejoint les données de la littérature qui estiment que le diagnostic mammographique isolé du cancer n'est pas exact dans 10 à 15%.

Pour homogénéiser la présentation des résultats des mammographies, les experts de l'Américain College of radiology (ACR) ont mis au point une classification validée par l'agence

nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (l'ANAES). La lésion mammaire doit être décrite et classée en fonction de ces caractères les plus inquiétants. Les catégories sont les suivantes :

ACR 0 : L'évaluation mammographique est incomplète ; nécessite une évaluation additionnelle (ou complémentaire) en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison.

ACR 1 : Aucune anomalie

ACR 2 : Constatations bénignes

ACR 3 : Anomalie probablement bénigne (– de 2 % de risque de malignité) : proposition d'une surveillance initiale à court terme.

ACR 4 : Anomalie suspecte – une biopsie doit être envisagée

- ACR 4A : nécessite un geste interventionnel mais probabilité faible de malignité.
- ACR 4B : probabilité intermédiaire de malignité – corrélation radio-pathologique précise.
- ACR 4C : anomalies à risque modéré mais non classique de malignité.

ACR 5 : Haute probabilité de malignité (≥ 95 %) – une action appropriée doit être entreprise (presque certainement malin).

ACR 6 : Résultat de biopsie connu – Malignité prouvée – Une action appropriée doit être entreprise [92].

2-2 La mammographie numérisée :

La mammographie numérisée n'en est qu'à ses débuts et présente déjà des performances au moins équivalentes à celles de la mammographie conventionnelle. Elle présente en outre tous les avantages immédiats de l'imagerie numérique. Les performances de cet outil améliorent le taux de détection des cancers par le radiologue en première lecture de l'ordre de 20% [93].

2-3 L'échographie :

L'échographie mammaire est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie. C'est dans les zones de densité accrue que l'échographie apporte plus de renseignements.

L'échographie mammaire est indiquée en cas d'anomalies mammographiques de type ACR3 ou ACR4. En cas d'anomalie ACR5 elle permet de mettre en évidence les lésions multifocales uni ou bilatérales latentes par ailleurs. Alors qu'elle n'est pas indiquée en cas d'anomalie ACR2.

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. Cependant, l'échographie dépend beaucoup de l'opérateur, elle ne visualise pas les foyers isolés de microcalcifications, elle est de spécificité médiocre dans les seins adipeux. Elle permet souvent de réaliser une ponction échoguidée [91, 94].

L'expression échographique du cancer chez nos malades était superposable à celle décrite dans la littérature dans 94,7% des cas. De même le couple mammographie échographie était suspect dans 95% des cas.

2-4 L'IRM :

La place de cet examen n'a pas beaucoup évolué ces dernières années. Sa sensibilité dans la détection d'un cancer infiltrant est élevée alors que sa spécificité varie de 50% environ pour les microcalcifications isolées et autour de 85% pour les nodules solides. C'est la technique la plus sensible pour la détection d'une multifocalité ou d'une multicentricité. L'IRM garde actuellement ses indications dans l'étude des récidives, l'évaluation du suivi des plasties mammaires et le dépistage des patientes à haut risque génétique de cancer du sein [95, 96, 97]. (Figure 44)

Dans notre série l'IRM n'a été faite que chez 3 cas dans le cadre du suivi pour la recherche de récurrence tumorale.

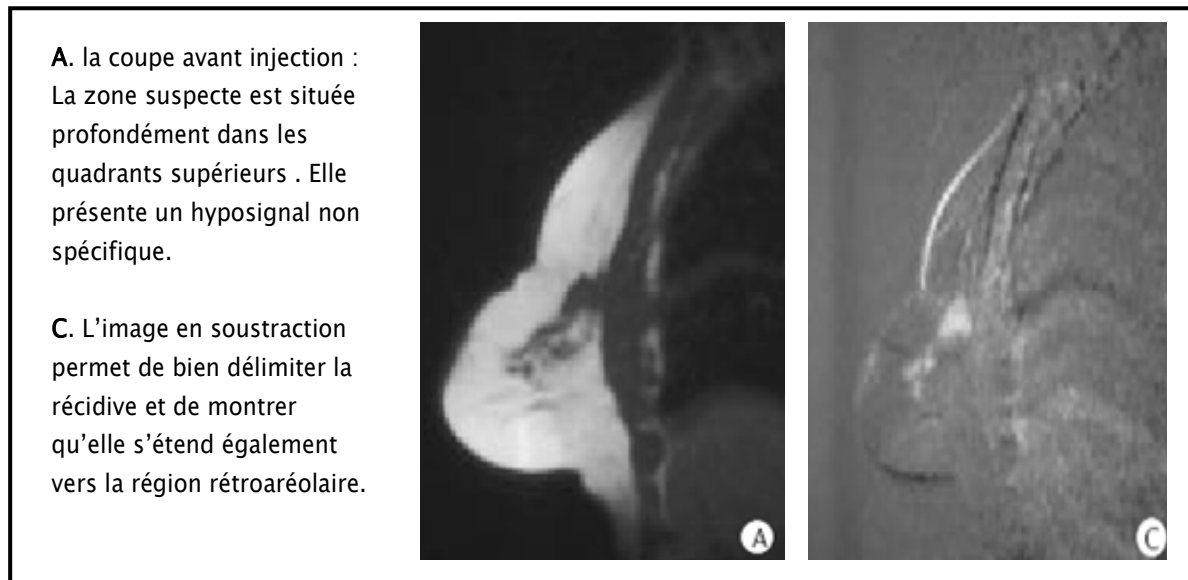


Figure 44 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire en faveur d'une récurrence locale de cancer du sein [95]

2-5 La galactographie :

C'est l'opacification du galactophore par un produit iodé. Elle est indiquée devant tout écoulement uni-orificiel spontané ou provoqué à la recherche d'un refoulement, d'une lacune irrégulière ou d'une amputation d'un galactophore pouvant révéler un cancer. Sa capacité de diagnostiquer un cancer est de 60%. L'intérêt essentiel de la galactographie est le repérage pré chirurgical du secteur drainé par le galactophore dans sa topographie et son étendue [95].

La galactographie était suspecte chez trois cas parmi six cas de nos malades qui en ont bénéficié.

2-6 Autres examens :

a- Tomodensitométrie :

Par son absence de spécificité. Elle ne présente aucune indication pour le diagnostic de la lésion elle-même. Son rôle est limité à la recherche d'une extension à la paroi thoracique, d'une extension ganglionnaire (chaîne mammaire interne) et une recherche de métastases à distance [98].

b- Le doppler couleur :

Actuellement, cette méthode est toujours en phase d'évaluation .Le doppler couleur permet de détecter les vaisseaux. Leur présence au centre de la tumeur est évocatrice de malignité .les carcinomes étant généralement plus vascularisés que les tumeurs bénignes [95].

c- La kystographie :

Elle consiste à injecter de l'air stérile dans un kyste dont le liquide a préalablement été aspiré par ponction. La kystographie a pour but de rechercher un épaissement pariétal ou des végétations intrakystiques (papillome, cancer). Elle est en règle abandonnée car l'échographie permet une analyse tout aussi complète des kystes et de leur contenu [98].

3- le diagnostic cyto-anatomo-pathologique :

L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire.

Elle est indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Elle permet en outre, de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser le grading histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) et enfin d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux [75].

3-1 Matériel d'étude:

Il peut s'agir de prélèvement cytologique, biopsique, de pièce de tumorectomie ou de pièce de mastectomie associées ou non à un curage axillaire. Les méthodes de prélèvements tissulaires se sont considérablement développées ces dernières années, permettant des microprélèvements mammaires capables de poser le diagnostic préthérapeutique aussi bien d'une lésion palpable que d'une lésion infraclinique. Le choix de ces techniques dépend de nombreux facteurs : disponibilité de l'équipement, type d'image radiologique, morphologie mammaire et localisation de l'anomalie.

a- La cytologie mammaire :

a-1 intérêt et limites:

La cytologie mammaire fait partie intégrante du bilan sénologique, avec l'examen clinique et la mammographie, dans le cadre du triplet diagnostique.

L'intérêt de cette méthode a été démontré grâce à de nombreuses études. La cytologie par ponction a pour atout son caractère faiblement invasif, sa rapidité de réponse, son faible coût, sa grande spécificité vis-à-vis du diagnostic de malignité. Sa fiabilité représente une spécificité supérieure à 95% et une valeur prédictive positive de cancer de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10% de faux négatifs).

Ses limites résident dans une sensibilité diversement évaluée selon les études (allant de 66 à 100%), en rapport avec son caractère fortement opérateur et lecteur dépendant. Elle est limitée aussi par son incapacité à distinguer les lésions infiltrantes de celles in situ et de son impossibilité de réalisation en cas de lésion infraclinique [99, 100, 102].

a-2 diagnostic de malignité :

Le diagnostic de malignité peut être porté sur un prélèvement cytologique d'un écoulement mamelonnaire, des produits de grattage en cas de maladie de Paget ou par ponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire. La nature maligne est affirmée en recherchant les critères cytologiques de malignité qui sont:

- La densité cellulaire élevée.
- Les groupements cellulaires irréguliers.
- Les cellules épithéliales isolées du même type, à cytoplasme conservé.
- L'absence de petits noyaux nus de type bénin.
- Le pléomorphisme nucléaire, la variation en taille et en forme dans 90 % des cas, le rapport N/C (nucléocytoplasmique) élevé [99, 100, 102].

Dans notre contexte l'utilisation de cette technique semble encore limitée puisqu'elle n'a été pratiquée que chez 8,1% des cas de notre série.

Le taux des faux négatifs était estimé à 20%, ce qui est supérieur aux données de la littérature (5 à 10%). Ceci est probablement lié à une insuffisance technique pendant les prélèvements.

b- La biopsie par forage:

La biopsie par forage ou biopsie percutanée au Trucut est devenue une alternative à la biopsie chirurgicale diagnostique dans les pays qui l'ont développée depuis une dizaine d'années. Mais l'utilisation optimale de cette technique passe par un recrutement suffisant pour disposer d'une équipe médico-technique performante, dans les deux domaines de la radiologie et de l'anatomie pathologique. Qu'elle soit guidée par l'examen clinique ou des techniques d'imagerie, elle permet généralement de poser ou d'exclure le diagnostic de malignité. Cette intervention permet de recueillir de 1 à 6 échantillons cylindriques minces de tissu suffisants pour un diagnostic histologique. Elle permet de distinguer initialement un cancer in situ et un cancer invasif et de procéder au dosage des récepteurs hormonaux.

Toutefois, il existe des limites liées à la taille, à la localisation et à l'aspect de la lésion. Par ailleurs, le diagnostic anatomopathologique est parfois difficile du fait de l'exiguïté des prélèvements. Car la microbiopsie ne permet pas un diagnostic formel dans les lésions probablement bénignes (l'adénose sclérosante, l'adénose microglandulaire, la cicatrice radiaire, l'hyperplasie atypique). De même le diagnostic d'un carcinome in situ doit être réévalué sur une biopsie chirurgicale vu la possibilité d'association à une composante infiltrante. [101, 102, 103].

c- Macrobiopsie :

Les macrobiopsies (large core vacuum assisted biopsy): permettent de recueillir des prélèvements plus volumineux par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 « carottes », parfois plus. Ce sont pour l'anatomopathologiste de véritables pièces histologiques permettant de réduire les discordances avec le diagnostic final ainsi que les exérèses chirurgicales pour des lésions bénignes. La macrobiopsie est indiquée en cas d'images radiologiques indéterminées ou suspectes. [103, 104, 105].

Ces deux techniques de prélèvement mammaire rendent difficiles les notions fondamentales anatomo-pathologiques de marges d'exérèses chirurgicales, qui déterminent le risque réel de récurrence locale des cancers.

d- La biopsie chirurgicale:

C'est un prélèvement chirurgical, avec ou sans stéréotaxie, en ambulatoire et sous anesthésie, d'une pièce cylindrique qui enlève totalement la lésion en monobloc.

Depuis l'avènement des techniques de micro prélèvement mammaire, on observe une diminution très importante du nombre de biopsies chirurgicales à visée diagnostique et une inversion du rapport biopsies bénignes/biopsies malignes. Toutefois la non représentativité de ces microprélèvements impose parfois de recourir à une biopsie chirurgicale [103].

Malgré le développement des techniques de microprélèvements mammaires, la biopsie chirurgicale reste la technique la plus répondue dans notre contexte comme en témoignent les résultats de notre étude 40,4% de biopsies chirurgicales versus 15,1% de biopsies au Trucut. Ceci est le résultat d'une insuffisance des conditions matérielles et techniques dans nos structures de soin mais aussi de l'incapacité des malades à fournir le matériel nécessaire à ces prélèvements.

e- L'examen extemporané:

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

L'examen extemporané est indiqué lorsqu'il peut modifier l'attitude chirurgicale. Il n'est pas effectué en cas de lésion infraclinique ou de tumeurs mesurant moins de 10mm. Parfois la fiabilité du résultat histologique final peut être compromise par la perte ou l'altération du matériel tissulaire dues à la congélation. D'où l'intérêt de compléter par un examen histologique après conditionnement de la pièce mammaire.

L'utilisation des examens extemporanés a été marquée par une diminution significative depuis l'avènement des techniques de microprélèvements, en raison du changement du mode de

présentation des lésions mammaires. Mais il faut intégrer le coût et les difficultés de ces techniques ainsi que les délais occasionnés par leur réalisation et l'interprétation histologique parmi les inconvénients de la gestion actuelle des cancers du sein [106, 107].

L'examen extemporané était réalisé dans 44,5% des cas de notre série. Dans 98,46% cet examen a permis de confirmer le caractère malin des tumeurs examinées, mais dans 0,5% des examens extemporanés la réponse était en faveur de la bénignité. Ceci pourrait être dû à l'altération des prélèvements par la congélation.

f- Les pièces opératoires:

Les pièces de tumorectomie et de mastectomie associées ou non à un curage axillaire permettent en outre du diagnostic du type histologique, la précision de l'état des berges d'exérèse ainsi que les autres facteurs histopronostiques nécessaires à la prise en charge thérapeutique ultérieure [107].

Les pièces de mastectomie avec curage axillaire étaient le matériel d'étude le plus sollicité dans notre série par rapport aux pièces d'exérèse limitées. Ceci pourrait s'expliquer par l'importance des formes évoluées à cause du diagnostic tardif.

g- Le ganglion sentinelle:

Le ganglion sentinelle (GS) est le premier relais ganglionnaire de l'aisselle. Son exérèse sélective est une alternative au curage axillaire complet. L'analyse anatomo-pathologique permet d'éviter un curage axillaire en cas d'absence de métastase dans ce ganglion. L'examen histologique du ganglion sentinelle peut se faire en extemporané ou après fixation. Selon les recommandations de l'ADASP (Association of Directors of anatomoc and Surgical pathology) le GS peut être examiné en extemporané si le résultat de l'analyse permettrait le curage axillaire dans le même temps opératoire. L'analyse après fixation permet de retrouver un taux élevé des micrométastases dont la valeur pronostique et prédictive reste discutée.

La standardisation de la méthode d'analyse du ganglion sentinelle dépendra des résultats des essais randomisés qui sont en cours d'évaluation [108].

Vu que la technique du ganglion sentinelle n'est pas recommandée en pratique. Car elle nécessite un environnement multidisciplinaire et une période d'apprentissage pour chacun des intervenants. Elle n'a été pratiquée que chez un seul cas de notre série.

3-2 le conditionnement des prélèvements et des pièces mammaires :

Toutes les pièces opératoires et les prélèvements mammaires doivent être acheminés rapidement au laboratoire d'anatomie pathologique. Il faut les disposer dans un fixateur tissulaire dans les plus brefs délais. Un retard ou une mauvaise fixation nuisent à la qualité morphologique des coupes histologiques. Il faut respecter la proportion quantité du tissu/volume de fixateur (1/10). Les pièces opératoires doivent être ouverte (découpées en feuillet de livre) pour permettre la pénétration du fixateur. La durée de fixation varie selon le fixateur utilisé ; elle est de 24h pour les pièces d'exérèse partielles et de 48h pour les mastectomies fixées au formol tamponné. Après fixation les pièces opératoires sont découpées en réalisant des prélèvements au niveau de la tumeur, des berges d'exérèse et du mamelon en cas de mastectomie ensuite ces prélèvements sont inclus en paraffine. Les prélèvements biopsiques et les pièces de curage axillaire doivent être inclus en totalité. Finalement Le produit d'inclusion est découpé, fixé sur lame et coloré [109].

3-3 Les aspects anatomo- pathologiques du cancer du sein:

Plusieurs classifications ont été proposées. La classification de l'OMS datant de 1981, définissait sur un plan purement morphologique 14 entités différentes de carcinomes infiltrants. Actuellement une nouvelle classification 2002-2003 tient compte des données morphologiques et immunohistochimiques. Elle définit 21 entités de carcinomes infiltrants (tableau VLIX).

Tableau LVIX : Classification histologique de l'OMS des tumeurs mammaires malignes [110]

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

a- Les carcinomes mammaires :

Les carcinomes ou épithéliomas sont les tumeurs malignes du sein les plus fréquentes. Ils représentent 98% des cancers mammaires. Ils naissent du revêtement épithélial des canaux galactophores et des lobules [110].

a-1 le carcinome in situ :

❖Le carcinome canalaire in situ (CCIS) :

C'est un carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin. Il naît le plus souvent dans l'unité terminale ductulolobulaire comme l'ont montré WELLINGS et coll. Sa fréquence est en augmentation avec la pratique du dépistage systématique. Il représente 15 à 20% des carcinomes mammaires.

Macroscopiquement seules les lésions de comédocarcinome sont identifiables à l'oeil nu. Les autres types n'ont pas de traduction macroscopique.

Microscopiquement selon la classification traditionnelle, le carcinome canalaire in situ est scindé en quatre types architecturaux: la forme massive, la forme comédonienne, la forme papillaire et celle cribriforme qui peuvent s'associer au sein de la même tumeur avec prédominance de l'un ou de l'autre. Cette classification a montré des insuffisances sur le plan pronostique. Actuellement l'OMS recommande une classification en trois grades selon les aspects nucléaires. Les CCIS de bas grade sont constitués d'une population cellulaire dotée de noyaux monomorphes, à chromatine fine et sans nucléole. Les CCIS de haut grade présentent un important pléomorphisme, avec des nucléoles et des mitoses. Le grade intermédiaire correspond à un aspect n'appartenant pas aux deux autres catégories.

La taille des lésions de CCIS est un élément important pour la décision thérapeutique. Cependant l'appréciation de la taille lésionnelle est souvent complexe et nécessite une confrontation des données radiologiques, macroscopiques et microscopiques. La plupart des lésions de CCIS n'ont pas de traduction macroscopiques et même en cas de lésion palpable, les lésions histologiques s'étendent souvent au-delà des limites macroscopiques lésionnelles. En effet la taille du foyer lésionnel sera estimée en multipliant le nombre de tranches de sections pathologiques par l'épaisseur moyenne des tranches. Il est donc préférable de parler d'une appréciation de la taille plutôt que d'une mesure précise de la lésion.

Le CCIS est une pathologie unicentrique, avec un mode d'extension le plus souvent continu, mais parfois discontinu surtout pour les lésions de bas grade. Sur le plan immunohistochimique les CCIS expriment les récepteurs hormonaux dans 75% des cas et surexpriment l'HER2 dans 30% des cas.

Le CCIS de bas grade pose un problème de diagnostic différentiel avec les hyperplasies épithéliales atypiques [111, 112].

❖ **Le carcinome lobulaire in situ (CLIS):**

Le carcinome lobulaire in situ est selon l'OMS un carcinome intéressant les canalicules intra lobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Il représente 2,5% des carcinomes mammaires.

N'ayant ni traduction macroscopique ni mammographique, le CLIS est généralement de découverte fortuite à l'occasion d'une exérèse pour une autre raison.

A l'histologie il présente un aspect en « sac de billes » avec une extension pagétoïde sans nécrose ni calcification.

Actuellement l'OMS a regroupé le CLIS sous le terme de néoplasies lobulaires (LIN). Cette classification permet de distinguer les lésions de CLIS des hyperplasies lobulaires atypiques. Ces lésions sont divisées en trois grades (LIN1, LIN2, LIN3=CLIS). Cette appellation est pratique puisqu'elle évite d'avoir recours à l'interprétation subjective et qu'elle est moins sujette à conduire à un sur traitement des patientes.

Le carcinome lobulaire in situ est multicentrique dans 70% des cas, bilatérale dans 30% des cas. Le CLIS n'est pas considéré comme lésion préneoplasique mais son existence augmente le risque d'un carcinome infiltrant, le risque de survenue de lésion infiltrante est de 10 à 20% selon les séries [113, 114].

Seulement 3,7% des cas de cancers du sein diagnostiqués dans notre série étaient des carcinomes canalaire in situ et 0,2% étaient des carcinomes lobulaires in situ. Ces chiffres sont inférieurs à ceux de la littérature. Toutefois, cette fréquence est sous estimée puisque un bon nombre de carcinomes in situ infracliniques sont sous diagnostiqués du fait de l'absence d'un système de dépistage organisé au Maroc.

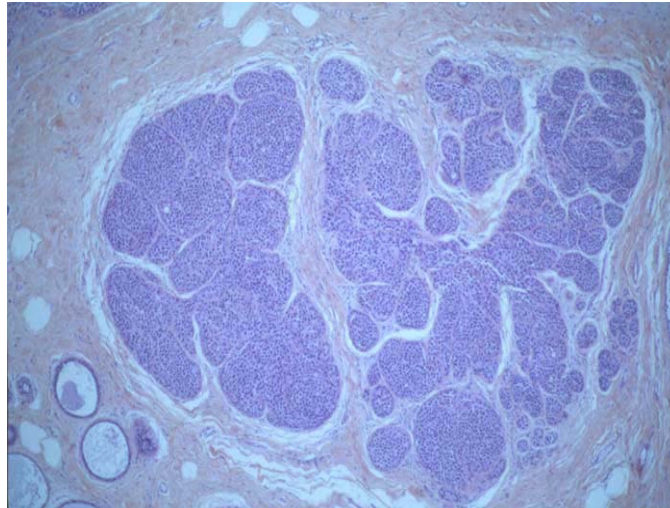


Figure 45 : carcinome lobulaire in situ [151].

a-2 les carcinomes infiltrants :

❖ **Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) de type non spécifique:**

Le CCI de type non spécifique ou sans autre indication est la forme la plus fréquente des cancers du sein soit 70% à 85%.

Il survient généralement avec deux pics d'âge : pré et post- ménopausique. Le quadrant supéro- externe est la zone de prédilection

Macroscopiquement, la tumeur est étoilée ou irrégulière, elle est circonscrite ou lobulée.

Microscopiquement, les cellules carcinomateuses se disposent en lobules, en travées ou elles forment des tubes. Les aspects microscopiques sont nombreux, variés et conditionnent le pronostic. La morphologie des cellules tumorales ainsi que le nombre des mitoses est variable et est rapporté dans le grading histopronostique de SBR (SCARFF-BLOOM et RICHARDSON) ou encore le grade SBR modifié par ELSTON et ELLIS (tableau). Le stroma est d'abondance variable selon l'aspect macroscopique. Fréquemment il existe des foyers de carcinome intracanaire et/ou intralobulaire associé. On peut avoir un CCI avec composante intracanaire prédominante. Dans ce cas il s'agit d'un carcinome essentiellement intracanaire présentant des foyers d'infiltration du tissu conjonctif. La classification de l'OMS propose de réserver cette nomination aux cas où la proportion de carcinome intracanaire est au moins 4 fois plus importante que celle de la composante infiltrante. Toutefois le CCI avec composante intracanaire prédominante

doit être séparé du carcinome microinvasif. Car chacune de ces lésions a des implications pronostiques et thérapeutiques variables. Le carcinome microinvasif est défini comme une tumeur constituée de façon prédominante par un CCIS mais dans lequel existe un ou plusieurs petits foyers infiltrants dont le diamètre n'excède pas 1 mm.

Les métastases ganglionnaires axillaires sont fréquentes soit 40 à 50%.

A l'immunohistochimie, 70 à 80% des CCI expriment les récepteurs à l'oestrogène. Alors que l'HER2 est surexprimé dans 15 à 30% des CCI [110, 115].

Tableau LX : Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis [116]

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

Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent soit 70,3% souvent classés grade II ou III de SBR. Une composante intracanaulaire était associée dans 43% des cas. Les métastases ganglionnaires étaient présentes dans 67% des cas. Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 52% des cas, alors que l'HER2 était surexprimé dans 14% des cas.

❖ **Le carcinome lobulaire infiltrant :**

Il est beaucoup moins fréquent que le carcinome canalaire infiltrant (4–12% des cancers du sein).

Macroscopiquement, il est caractérisé par un placard nodulaire mal limité.

A l'histologie, c'est un carcinome infiltrant formé de cellules régulières ressemblant à celles du carcinome lobulaire in situ et ayant en général un faible taux de mitoses. La forme typique est caractérisée par des cellules isolées en « fil indienne », groupées concentriquement autour des canaux. Ces cellules sont régulières avec inclusions cytoplasmiques de mucus. Il est associé dans 70 % des cas à un C.L.I.S

Le carcinome lobulaire infiltrant est caractérisé aussi par un aspect très particulier des métastases ganglionnaires sous forme « pseudo réticulaire » rendant souvent impossible leur détection sur les coupes histologiques.

Les carcinomes lobulaires infiltrants expriment les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone dans 70 à 95% des cas. La surexpression de l'HER2 est généralement faible (de 0 à 27%) [115, 117].

Dans notre série 13% des cancers colligés étaient des carcinomes lobulaires infiltrants dont les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques étaient superposables à celles décrites dans la littérature.

❖ **Le carcinome colloïde ou mucineux :**

Il est rare, il représente 2% des cancers du sein, survenant plutôt chez la femme âgée et généralement de bon pronostic dans sa forme pure. La cytologie pose un problème de diagnostic différentiel avec le Mucocèle et le cystadénocarcinome.

Macroscopiquement, il est bien limité, translucide et filant sous le bistouri.

Microscopiquement les cellules tumorales sont disposées en lobules ou réalisant des tubes au sein de plages de substance mucoïde. Des cellules avec vacuoles intra cytoplasmiques de mucus sont également observées. Une composante intracanaulaire est associée dans 70% des cas. L'envahissement ganglionnaire est faible (4 à 15% des cas). Les récepteurs hormonaux sont

exprimés dans 70% des cas, alors que l'HER2 est négatif. Les formes mixtes et hypercellulaires sont de moins bon pronostic [110, 118].

Parmi les cancers colligés dans notre série ; 1,9% étaient des carcinomes mucineux. Ils étaient caractérisés par un faible taux de métastases ganglionnaires soit 12%. L'expression des récepteurs hormonaux et l'HER2 n'étaient pas évalués pour ces cas pour des raisons économiques. Ces résultats concordent avec la littérature.

❖Le carcinome médullaire :

Le carcinome médullaire du sein représente 1 à 7 % des carcinomes mammaires. Il a été décrit en 1949 par Moore et Foote comme un carcinome à stroma lymphoïde à pronostic favorable. Mais ce n'est qu'en 1977 que Ridolfi affirme la spécificité du carcinome médullaire typique répondant à cinq critères histologiques :

- *Circonscription histologique complète ;
- *Architecture syncytiale prédominante (supérieure à 75% de la surface tumorale) ;
- *Absence de différenciation tubuliforme ;
- *Infiltrat lymphoïde diffus modéré ou marqué ;
- *Pléomorphisme nucléaire modéré ou marqué.

Les formes ne répondant pas à ces critères sont classées atypiques et de pronostic défavorable.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le CCI sans autre indication de haut grade à stroma inflammatoire. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans moins de 10% des carcinomes médullaires typiques (voir figure 46).

L'HER2 est rarement surexprimé. Le gène P53 est exprimé dans 60 à 87% des carcinomes médullaires. La mutation BRCA1 est présente chez 8 à 13% des patients atteints de carcinome médullaire [119, 120].

Nos résultats étaient concordants avec les données de la littérature. Puisque Le carcinome médullaire représentait 3% parmi les cancers diagnostiqués.

❖ **Le carcinome tubuleux :**

Il représente moins de 2% des carcinomes mammaires.

Macroscopiquement, cette tumeur est de petite taille (< 1 cm de diamètre).

Microscopiquement, c'est une tumeur bien différenciée. Les cellules sont régulières, disposées en tubules bien structurées et ne présentent pas de mitoses. Les cellules myo-épithéliales sont absentes. Ce carcinome est souvent associé à une composante intracanaulaire de bas grade. Les métastases ganglionnaires sont moins fréquentes (voir figure 47).

Son profil phénotypique est caractérisé par une expression des récepteurs hormonaux dans 70 à 90% des cas avec une faible surexpression de l'HER2.

Le carcinome tubuleux est de bon pronostic.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec les adénoses qui à l'inverse du carcinome tubuleux comportent une assise de cellules myo-épithéliales. Le carcinome canalaire infiltrant bien différencié peut aussi simuler un carcinome tubuleux. De même pour la cicatrice radiaire qui a une architecture typique avec une fibrose centrale, une architecture tubulaire et une couche myo-épithéliale [110, 121].

Le carcinome tubuleux était diagnostiqué chez 0,5% de nos patients. Une composante intracanaulaire y était associée dans 100% des cas. Ceci concorde avec les données de la littérature. Pourtant la recherche de récepteurs hormonaux et de la surexpression de l'HER2 n'était pas faite chez ces patients par manque de moyens.

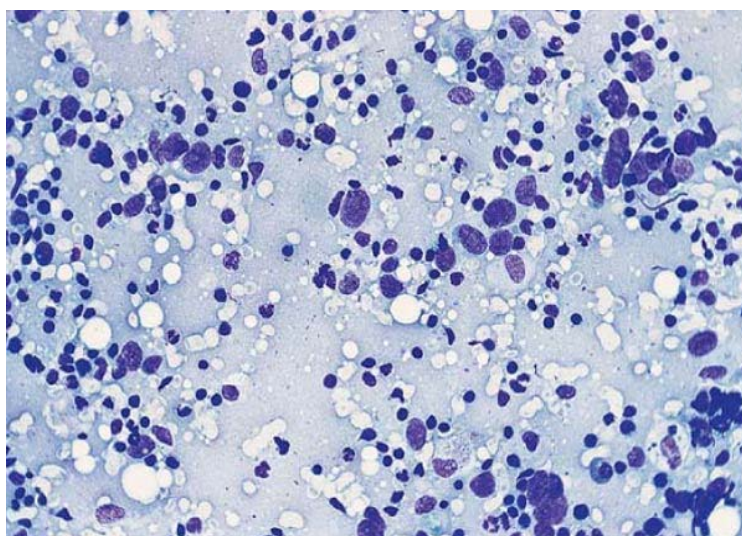


Figure 46 : aspect microscopique d'un carcinome médullaire [151].

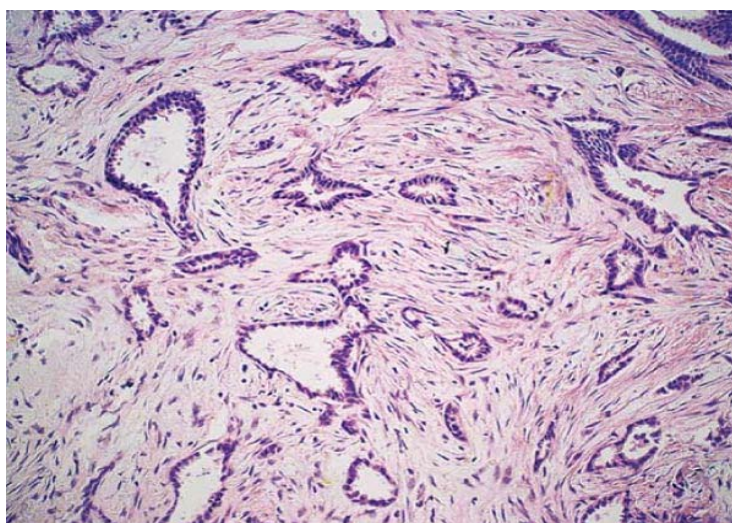


Figure 47 : aspect microscopique d'un carcinome tubulaire [151].

❖ **Le carcinome papillaire :**

C'est une tumeur très rare. Elle représente 1 à 2% des cancers mammaires. Elle est de pronostic relativement bon.

Macroscopiquement, il s'agit d'une lésion bien circonscrite, friable, siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques.

A l'histologie, l'architecture est papillaire avec un caractère infiltrant des cellules tumorales. Les noyaux des cellules tumorales sont de grade intermédiaire. Le stroma tumoral n'est pas abondant dans la majorité des cas. Les microcalcifications sont fréquentes. L'association à un carcinome in situ se voit dans 75% des cas. Les emboles tumorales sont présents dans un tiers des cas.

La majorité des carcinomes papillaires expriment des récepteurs hormonaux [110].

Cinq cas parmi nos malades avaient un carcinome papillaire soit 1,2% des cancers diagnostiqués. Une composante intracanaulaire leur était associée dans 80% des cas. Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 60% des cas. Ces résultats vont dans le même sens que celles de la littérature.

❖ **Le carcinome micropapillaire :**

C'est une entité rare. Elle représente moins de 2% de toutes les tumeurs malignes du sein. L'âge de survenue est identique à celui des CCI sans autre indication. Les présentations cliniques et radiologiques sont non spécifiques.

En macroscopie, c'est une tumeur lobulée.

En microscopie, il est défini par des amas ou « morules » à polarité inversée de cellules carcinomateuses cubiques ou cylindriques, entourées d'un espace clair de rétraction les séparant du stroma avoisinant. Ce stroma est riche en collagène et non desmoplasique. Il n'y a pas d'axe conjonctivo-vasculaire au milieu des cellules tumorales. Ce carcinome est caractérisé par la présence d'emboles carcinomateux dans 60 à 70% des cas. Il est souvent classé grade II ou III selon le grading de SBR. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 72 à 95% des cas.

C'est une entité agressive de mauvais pronostic.

Une surexpression de l'HER2 est notée dans 44 à 100% des cas [110, 122].

Du fait de sa rareté, aucun cas n'est retrouvé dans notre étude.

❖ **Le carcinome apocrine :**

C'est une variété rare. Elle représente 0,3 à 4% des carcinomes mammaires.

Macroscopiquement, cette tumeur est blanc- grisâtre, mal limitée et de consistance ferme à dure.

A l'histologie, le carcinome apocrine du sein est formé de plus de 90% de cellules à cytoplasme éosinophile comparable aux cellules apocrines métaplasiques. L'architecture est variable, elle peut être canalaire, tubulaire, médullaire, papillaire, neuroendocrine ou lobulaire. Les cellules carcinomateuses sont de deux types ; les cellules de type A caractérisées par un pléomorphisme nucléaire et un cytoplasme abondant granuleux et éosinophile. Les cellules de type B qui sont à cytoplasme vacuolaire clair ressemblant aux cellules histiocytaires et sébacés.

Sur le plan phénotypique, il est caractérisé par l'expression de la protéine GCDFP-15. Les récepteurs hormonaux sont souvent négatifs.

Les études concernant le pronostic de ce type histologique sont discordantes [110].

Cette entité histologique représentait 0,5% des cancers de notre série. Ce qui est superposable à ce qui rapporté dans la littérature.

❖ **Le carcinome cribriforme :**

Il représente 0,8 à 2,5% des carcinomes infiltrants. C'est une tumeur de pronostic très favorable.

Microscopiquement, elle est faite de travées infiltrantes d'architecture cribriforme avec atypies légères. Les mitoses sont rares. Le stroma est fibroblastique et abondant. Des lésions de CCIS de type cribriforme sont associées dans 80% des cas. Comme ils peuvent s'associer à un contingent minoritaire de carcinome tubuleux. L'envahissement ganglionnaire se voit dans 14% des cas.

Les récepteurs hormonaux sont positifs dans 70 à 100% des cas [110, 119].

❖ **Le carcinome métaplasique :**

C'est une entité histologique rare représentant moins de 5% des cancers mammaires. L'âge moyen de survenue est de 55ans.

Macroscopiquement, c'est une tumeur arrondie bien limitée, parfois kystisée.

Histologiquement, il s'agit d'un groupe de tumeurs hétérogènes comportant des zones adénocarcinomeuses intriquées à des territoires prédominant de remaniements métaplasiques (de type épidermoïde, à cellules fusiformes, à cellules chondroïdes). Les carcinomes métaplasiques sont caractérisés par leur grande taille liée à la croissance rapide, par la rareté des métastases ganglionnaires et un mauvais pronostic.

Sur le plan immunohistochimique, les carcinomes métaplasiques n'expriment pas les récepteurs hormonaux. Avec positivité de la cytokératine.

Le diagnostic différentiel se pose avec un angiosarcome mammaire, un carcinome cutané ou une métastase d'un carcinome épidermoïde [110, 122].

❖ **Le carcinome adénoïde kystique:**

Ce type est très rare soit 0,5% des cancers mammaires. Son aspect histologique est comparable aux tumeurs de même type des glandes salivaires. Son pronostic est bien meilleur que celui des CCI.

Macroscopiquement c'est une tumeur à contours assez nets, dure à la coupe.

Microscopiquement ce carcinome est caractérisé par un contingent de cellules basaloïdes (positivité de la vimentine) et un contingent de cellules épithéliales (positivité de la cytokératine). L'agencement architectural se fait selon un mode cribriforme, tubulaire, trabéculaire ou massif. Les métastases ganglionnaires sont exceptionnelles.

Les récepteurs hormonaux sont rarement positifs [110].

❖ **Le carcinome sécrétant juvénile:**

C'est une tumeur rare, de pronostic favorable. Habituellement rapportée chez l'enfant.

Macroscopiquement, il s'agit d'un nodule bien limité, de couleur blanc grisâtre ou jaunâtre, de taille allant de 0,5 à 12cm.

Histologiquement, les cellules sont pâles avec une activité sécrétoire intense à cytoplasme PAS positif sans atypies ni mitoses. L'association à un carcinome intracanalair est rare. Les métastases ganglionnaires sont retrouvées dans 15% des cas.

Les récepteurs hormonaux ne sont pas exprimés. Le pronostic de ce cancer est favorable chez l'enfant et l'adolescent et il devient défavorable avec l'âge [110].

❖Le carcinome à cellules riches en lipides:

C'est un carcinome rare. Il représente moins de 1% des cancers du sein. Son pronostic est défavorable.

Macroscopiquement, c'est un nodule tumoral dont a taille varie de 1,2 à 15cm.

A l'histologie, c'est une variété histologique qui se caractérise par la présence de plus de 75% de cellules carcinomateuses à cytoplasme riche en lipides. La majorité ces carcinomes à cellules riches en lipides sont classés grade III. Une composante intra-canalair peut être associée.

A l'immunohistochimie, ce carcinome est caractérisé par la négativité des récepteurs hormonaux [110].

D'autres types de carcinomes infiltrants sont très rares dont le pronostic ne peut de ce fait être précisé. On distingue le carcinome à cellules riches en glycogène, le carcinome neuroendocrine, le carcinome à cellules oncocytaires, à cellules acineuses, à cellules sébacées et le carcinome à cellules en bague à châton posant un problème de diagnostic différentiel avec les cancers gastriques [119].

Ces entités histologiques très rares ne figuraient pas parmi celles diagnostiquées dans notre série.

a-3- La maladie de Paget du mamelon:

Elle est présente dans 2 à 4% des cancers du sein qu'ils soient canalaire ou lobulaire. Macroscopiquement elle se présente comme étant un eczéma du mamelon.

Histologiquement cet eczéma correspond à des éléments carcinomateux isolés ou en amas, migrés dans l'épaisseur de l'épiderme mamelonnaire à partir d'un carcinome sous jacent.

Ce sont des cellules à cytoplasme abondant et clair, leur noyau est volumineux et peut être repoussé à la périphérie de la cellule. Elle est souvent associée à un carcinome in situ.

En immunohistochimie, les cellules de Paget expriment la cytokératine et les antigènes de différenciation glandulaire (EMA et ACM). L'expression des récepteurs hormonaux dépend du type de carcinome associé.

Le pronostic de la maladie de Paget est celui du carcinome sous-jacent [110, 123].

La maladie de Paget du mamelon était diagnostiquée chez 8,6% des cas de notre série. Le carcinome sous-jacent associé était un carcinome in situ dans 10% des cas, un carcinome canalaire infiltrant dans 74%, et un carcinome lobulaire infiltrant dans 14%. La fréquence de la maladie de Paget dans notre étude était élevée par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature. Ceci pourrait être le résultat d'un biais de recrutement.

b- Autres tumeurs malignes du sein :

b-1 les sarcomes du sein :

Ils représentent environ 1% des cancers du sein. Ils forment un ensemble hétérogène de néoplasies prenant naissance directement du tissu conjonctif de la glande mammaire soit indirectement à partir du contingent mésenchymateux d'une tumeur bénigne préexistante.

L'âge moyen de survenue est de 48ans. Ces tumeurs se caractérisent par l'importance de la taille tumorale et la fréquence des signes inflammatoires. On distingue :

❖les sarcomes phyllodes :

C'est une entité histologique rare. C'est une tumeur phyllode de grade III.

Macroscopiquement, il se présente sous forme d'un nodule de grande taille avec des remaniements hémorragiques et kystiques.

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération fibro-épithéliale à contingent stromal prédominant. Le stroma est caractérisé par aspect infiltrant de l'interface entre la tumeur et le parenchyme adjacent, par la présence de mitoses, d'atypies des cellules stromales, de foyers de nécrose. Une différenciation sarcomateuse hétérologue peut être observée. L'extension ganglionnaire est exceptionnelle.

L'évolution est globalement marquée par la survenue de récurrence locale (20 à 30%) et de métastases à distance (10%) [110, 124].

❖ les sarcomes stromaux :

Elles sont rares (< 1 %), ils peuvent survenir à tout âge et il n'existe pas de terrain prédisposant tant sur le plan des lésions mammaires préexistantes que des facteurs hormonaux. Elles sont de bon pronostic en terme de survie sans récurrence.

L'aspect macroscopique est comparable à celui des sarcomes phyllodes.

Microscopiquement, le contingent stromal est prédominant sarcomateux. Dominés par les fibrosarcomes et les fibrohistiocytes malins.

La dissémination se fait par voie hématogène. L'envahissement ganglionnaire est exceptionnel.

Le diagnostic différentiel se pose avec les sarcomes phyllodes [110, 124].

❖ Les angiosarcomes :

L'angiosarcome du sein est aussi appelé hémangiosarcome, hémangio-endothéliosarcome, angioblastome, hémangiome malin. C'est Schmidh en 1887 qui attira l'attention le premier sur une tumeur du sein à caractère vasculaire. Ce sont des tumeurs malignes faites de cellules endothéliales qui tapissent la lumière des vaisseaux sanguins. Il représente 0,03 à 0,05 % de l'ensemble des tumeurs malignes du sein. Les angiosarcomes du sein constituent un groupe hétérogène par leurs circonstances de survenue, leurs aspects anatomo-pathologiques et leur pronostic. On distingue les angiosarcomes primitifs, radio-induits et les angiosarcomes post-mastectomie (syndrome de Stewart-Treves).

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur de grande taille, molle spongieuse avec des foyers hémorragiques et kystiques.

Microscopiquement, Donnel et al regroupent ce spectre histologique en trois groupes : bien différencié, moyennement différencié et peu différencié. Il propose une classification histopronostique en trois grades basée sur le degré de nécrose, l'hémorragie et les mitoses.

L'immunohistochimie montre une positivité de l'anti-facteur VIII, de l'anticorps UEA 1 (ultra european agglutinine I), de l'anti CD31 (molécule d'adhésion endothéliale) et du VEGF (vascular endothelial growth factor).

Le pronostic des angiosarcomes est sévère [110,124, 125].

Du fait de leur rareté, les sarcomes mammaires étaient diagnostiqués dans 1,4% des cas.

b-2 les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) du sein :

Les lymphomes mammaires malins, qu'ils soient primitifs (d'origine mammaire) ou secondaire par extension d'un lymphome connu à la glande mammaire, sont très rares. Ils représentent 0,12 à 0,53 % de tous les cancers mammaires. La bilatéralité est plus fréquente. L'atteinte du sexe masculin est exceptionnelle. La discordance clinico-radiologique est évocatrice.

Les LMNH primitifs du sein selon Wiseman et Liao sont tous les lymphomes de localisation mammaire isolée associée ou non à des ganglions axillaires homolatéraux se caractérisant par :

- Évaluation pathologique adéquate
- Absence de maladie évolutive associée
- Absence de diagnostic antérieur de lymphome extra mammaire
- Bilan d'extension négatif

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur bien limitée, blanc grisâtre, molle, de taille variable allant jusqu'à 20cm. Avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques.

Histologiquement, Les lymphomes malins à grandes cellules de type B sont les plus prédominants. Ils se présentent sous forme d'une prolifération tumorale maligne à cellules rondes, de grande taille, en nappes diffuses. Les cellules sont à noyau ovalaire nucléolé et à cytoplasme abondant.

L'étude immunohistochimique montre une positivité au CD20.

Le traitement fait appel à la chimiothérapie, la chirurgie radicale est discutée. Le pronostic est lié au type histologique du lymphome et au stade de la tumeur lors du bilan d'extension [126, 127].

Deux cas parmi les cancers diagnostiqués dans notre série étaient des lymphomes malin non hodgkinien primitif soit 0,5% des cas. Un de ces deux cas est survenu chez un homme. Les particularités histologiques et phénotypiques de ces lymphomes étaient identiques à celles décrites dans la littérature.

b-3 les métastases mammaires :

Elles sont exceptionnelles. Les tumeurs d'origine le plus souvent rencontrées sont le mélanome, le cancer pulmonaire, les cancers digestifs, uro-génitaux et thyroïdiens. Chez l'homme le cancer prostatique est connu comme pouvant donner des métastases mammaires. Le principal problème est de distinguer la tumeur primitive surtout en l'absence de signes cliniques ou paracliniques orientateurs. Le recours à l'immunohistochimie peut résoudre ce problème dans certains cas [110, 119].

Quatre cas de métastases mammaires ont été diagnostiqués parmi nos malades dont une était d'origine thyroïdienne, une d'origine cutanée (mélanome) alors que pour les deux autres cas l'origine primitive n'a pu être précisée.

c- Cas particuliers :

❖cancer du sein de l'homme :

Ce cancer est rare (1% des cancers mammaires et moins de 1% des cancers masculins). Il peut survenir dans un contexte familial avec des mutations de BRCA2 d'où la nécessité d'une enquête familiale devant ces cas.

Les circonstances de diagnostic sont surtout l'autopalpation. Ces tumeurs siègent fréquemment dans la région rétroaréolaire avec une atteinte cutanée et/ou pectorale.

Les types histologiques du cancer du sein chez l'homme sont similaires à ceux de la femme. Le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent (>80%). Les autres variétés sont moins fréquentes que chez la femme, en particulier le type lobulaire très rare du fait que la glande masculine est dépourvue de lobules. La maladie de paget est également rare. La surexpression de l'oncogène HER2 est faible chez l'homme. Le pronostic est déterminé par les mêmes facteurs pronostiques que pour le cancer du sein de la femme [41, 110].

Le cancer du sein de l'homme représentait 1,9% des cancers diagnostiqués dans notre série. Un tiers de ces patients avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Ce qui explique la fréquence élevée de ce cancer chez l'homme dans notre série par rapport à la littérature. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus prédominant chez ces patients, soit 62,5% des cas.

❖Le cancer du sein inflammatoire :

Entité clinico-pathologique rare qui représente 5 à 10% des cancers du sein. Elle se distingue par sa présentation clinique particulière (œdème, érythème diffus, peau d'orange..) et par l'infiltration des lymphatiques dermiques. Il est classé T4d dans la classification TNM. Cette tumeur agressive possède des caractéristiques moléculaires spécifiques impliquées dans sa pathogénie en particulier ; l'hyperexpression du gène Rhoc (ras homolog gene family, member C) et la perte du gène supresseur Wisp3 (WNT1 inducible signaling pathway protein 3). La surexpression de l'E-Cadhérine, de l'apomucine MUC1et également les processus d'angiogénèse.

Seul l'examen histologique après biopsie permet le diagnostic, les examens radiologiques sont d'un apport faible.

En microscopie, l'infiltration des lymphatiques dermiques est caractéristique mais il n'y a pas d'aspect histologique caractéristique du carcinome invasif sous jacent. Le plus souvent il s'agit d'un carcinome canalaire peu différencié associé à un CIC de haut grade.

A l'immunohistochimie, il est caractérisé par une surexpression de l'HER2 rapportée dans 38 à 60% des cas. La négativité des récepteurs hormonaux est rapportée dans 56 à 83% des cas. Le traitement fait appel à la chimiothérapie première puis chirurgie.

Le pronostic est péjoratif, la mort survient dans 18 à 24 mois après le diagnostic [84, 128].

Le taux des cancers inflammatoires était élevé dans notre série soit 21,4% des cancers diagnostiqués. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les carcinomes localement évolués ont été considérés comme des carcinomes inflammatoires. Le CCI était le type histologique le plus

fréquent parmi ces carcinomes inflammatoires soit 74% des cas. Les récepteurs hormonaux étaient négatifs dans 60% des cas. Ce qui est concordant avec la littérature.

En conclusion, notre étude comportait presque tous les types histologiques. Leur répartition a révélée une large majorité de carcinomes canauxaires infiltrants (70,3%). Les autres formes invasives étaient rares. Ces données concordent avec celles de la littérature et avec celle faites à l'INO [44] et en Tunisie [45].

3-4 L'immunohistochimie (IHC) :

L'immunohistochimie (IHC) est une technique ayant pour objet la mise en évidence d'antigènes in situ sur des préparations tissulaires. Elle est utilisée en routine et s'applique principalement à des prélèvements fixés et inclus en paraffine. En sénologie l'IHC a pour objectif la confirmation diagnostique de certains types de cancers ainsi que la détermination de l'expression des récepteurs hormonaux et de la protéine ERBB2 (c-erbB-2) qui est la cible du trastuzumab. Cette détermination est importante tant pour l'information pronostique apportée que pour la valeur prédictive de réponse au traitement par hormonothérapie lorsque l'un des récepteurs hormonaux est positif. La principale particularité du récepteur à l'œstrogène consiste en la régulation de son propre gène, la transcription étant augmentée en présence d'œstrogènes. Une autre cible transcriptionnelle mérite d'être mentionnée ; l'expression du récepteur à la progestérone qui est sous contrôle œstrogénique. L'expression de ce récepteur peut donc constituer une indication de bon fonctionnement du récepteur à l'œstrogène (Figure 48).

Le taux de positivité des RE rapporté dans la littérature varie de 59 à 81 %, tandis que le taux de positivité des RP varie de 52 à 71 %.

Selon des études pilotes, 20% des cancers du sein surexpriment La protéine ERBB2. La valeur pronostique de la surexpression de c-erbB-2 reste controversée, mais souvent de moindre importance par rapport aux facteurs pronostiques classiques. Il n'est donc pas justifié de déterminer le statut de c-erbB-2 de façon systématique [129, 130, 131].

L'IHC a été faite chez 69,6% de nos malades. Le taux de positivité des récepteurs hormonaux (RH) était de 52%, alors que celui du c-erb-2 était de 13%. Ces taux sont discrètement proches de ceux rapportés dans la littérature.

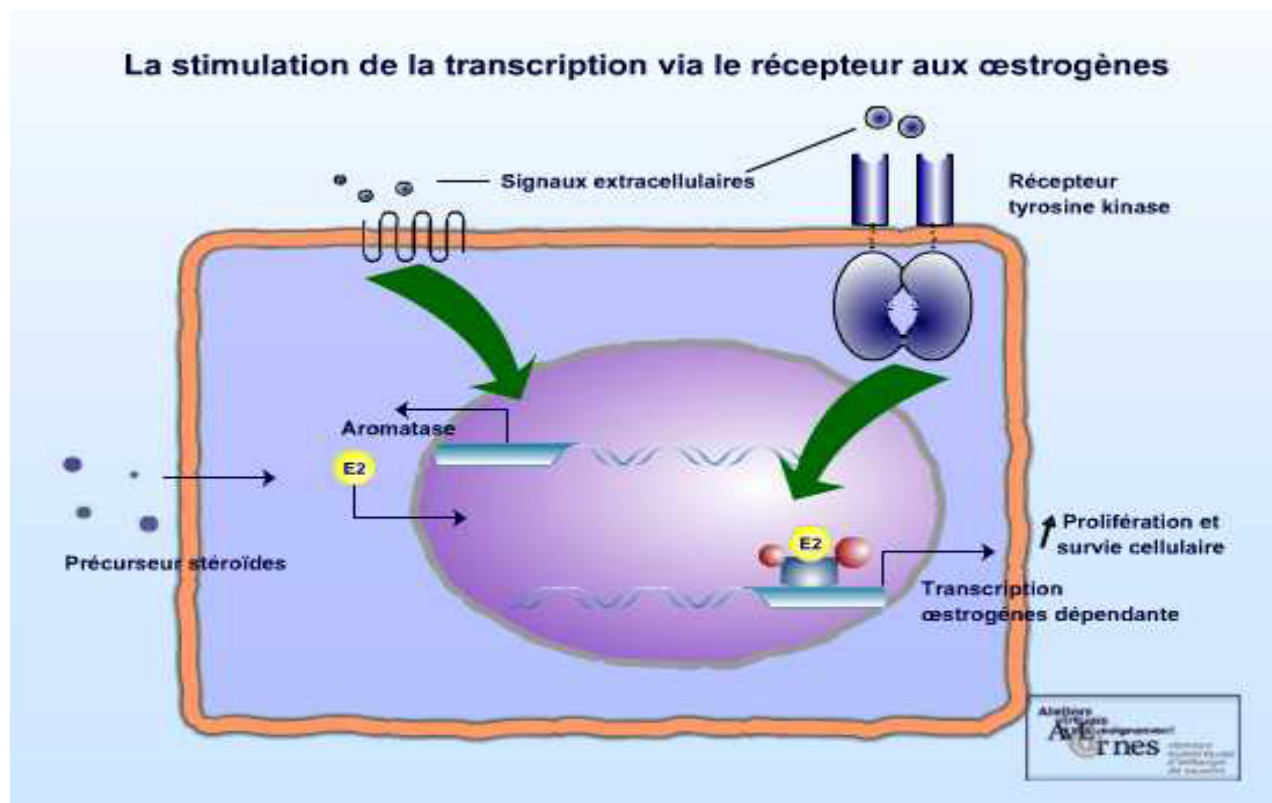


Figure 48 : La fixation de l'oestradiol sur le récepteur provoque l'activation transcriptionnelle dont le résultat est l'expression de nombreux gènes qui favorisent la prolifération et la survie cellulaire [132].

IV. Le diagnostic différentiel :

Certaines affections peuvent simuler un cancer du sein mais la fréquence des tumeurs malignes doit inciter à bien analyser les caractéristiques cliniques et radiologiques de toute anomalie du sein et d'avoir recours à l'histologie au moindre doute.

Devant une lésion nodulaire du sein, il peut s'agir d'une tumeur bénigne à savoir:

❖**Adénofibrome** : souvent ferme et lobulé. Il s'observe surtout chez la jeune femme. A la mammographie, on découvre une opacité dense homogène avec parfois des macro calcifications. L'échographie mammaire montre une image homogène et solide (hyperéchogène).

❖**Tumeur phyllode** : l'aspect clinique et radiologique est identique à celui du fibroadénome sauf que les tumeurs phyllodes sont un peu plus volumineuses avec une grande fréquence des récidives et une évolution parfois maligne ;

❖**kyste solitaire du sein** : surtout dans la période de la pré ménopause. C'est une tumeur de croissance rapide, mobile, régulière, rénitente et spontanément douloureuse ;

Devant des signes inflammatoires du sein il peut s'agir d'une mastite aigue bénigne le plus souvent d'origine infectieuse.

Un écoulement mamelonnaire peut être aussi la manifestation clinique d'une ectasie canalaire sécrétante ou de papillomes intracanaux.

A l'étape radiologique, certaines microcalcifications peuvent poser un problème diagnostique. Les calcifications bénignes sont typiquement grosses, peu nombreuses, éparses mais relativement groupées. Lorsqu'elles sont petites elles peuvent engendrer le doute.

Néanmoins, il faut garder à l'esprit que le cancer du sein peut simuler toutes ces formes ou y être associé. Ainsi, toute anomalie du sein doit faire l'objet d'une exploration minutieuse et complète pour écarter une suspicion de malignité [67, 75, 79].

V. Bilan pré thérapeutique et Classification :

1 – Le bilan pré thérapeutique :

1-1 Bilan d'extension :

La plupart des recommandations proposent actuellement un bilan d'extension comportant une radiographie thoracique, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse (pour les tumeurs de plus de 1 cm) avec, éventuellement, une TDM cérébrale ou corps entier selon les signes d'appel. L'objectif de ce bilan est la recherche de métastases susceptibles de modifier l'attitude thérapeutique. Des données américaines plus récentes du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), portant sur 93 600 cas, entre 1989 et 1995, montrent que 6 % des cancers sont métastatiques d'emblée. En France, 8 à 12 % des cancers du sein traités actuellement sont déjà métastatiques au moment du diagnostic [75, 133].

Malgré que le couple radiographie thoracique/échographie abdominale soit recommandé chez les malades ayant un nodule du sein suspect, le taux de réalisation d'une échographie abdominale chez nos patients était estimé à 57,7%. En effet ce taux ne reflète pas la réalité car certains patients ramènent leurs bilans avec eux en sortant de l'hôpital. Alors que la scintigraphie osseuse et la TDM cérébrale ont été faites respectivement chez 9,9% et 1,8% des cas.

Le bilan d'extension de notre série avait révélé 22 cas de métastases de cancer du sein (toutes localisations confondues), soit 5,1% de métastases d'emblée ce qui rejoint les statistiques de la littérature.

1-2 Marqueurs tumoraux :

Sur le plan biologique, il est préférable de doser le marqueur tumoral CA 15-3 qui peut renseigner sur la présence d'éventuelles métastases infracliniques s'il est élevé. Il permet aussi de suivre l'évolution du cancer du sein lorsqu'il est effectué de façon répétée. Sa spécificité est de 91,2 % pour une sensibilité de 21,7 %. Il en est de même pour le taux d'antigène carcino-embryonnaire (A.C.E.) Sa sensibilité varie de 15 à 25 % et sa spécificité de 88 à 100 % [75, 133].

Le dosage du CA15-3 n'a été fait que chez 51 cas parmi nos malades, avec un taux de négativité de 74,5%. Le faible taux de réalisation de ce dosage chez nos malades s'expliquerait encore une fois par le manque de moyens.

2- La classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002) : [134]

Tumeur primitive (T)

(cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomo-pathologique)

Tx : Détermination de la tumeur primitive impossible

T0 : Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)

Tis : Carcinome in situ : carcinome intracanalair, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable

Tis : (CCIS) Carcinome canalaire in situ

Tis : (CLIS) Carcinome lobulaire in situ

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

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

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic: micro-invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension

T1a : Tumeur $> 0,1$ cm et $\geq 0,5$ cm dans sa plus grande dimension

T1b : Tumeur $> 0,5$ cm et ≥ 1 cm dans sa plus grande dimension

T1c : Tumeur > 1 cm et ≥ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur > 2 cm et ≥ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

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

T4a : extension à la paroi thoracique

T4 b : oedème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.

T4c : à la fois 4a et 4b

T4d : carcinome inflammatoire

Cas particulier :

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

–La micro-invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que du plus grand pour la classification.

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

Adénopathies régionales (N)

(Déteçtées à l'examen clinique ou radiologique)

Nx : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles

N2 : ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires.

N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés

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

N3 : ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux

N3b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects

N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Adénopathies régionales (étude anatomopathologique pN)

(Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micrométastases)

pNx : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)

pN0 : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées

pN0 (i-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie

pN0 (i+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement $\geq 0,2$ mm

pN0 (mol-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative

pN0 (mol+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive

pN1 : métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique.

pN1Mi : présence de micrométastases ($> 0,2$ mm, aucune > 2 mm).

pN1a : métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires.

pN1b : métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement.

pN1c : métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la

technique du ganglion sentinelle sans signe clinique.

pN2 : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

pN2a : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)

pN2b : métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire

pN3 : métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire.

pN3a : Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire.

pN3b : Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaire avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique.

pN3c : Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

Métastases (M) :

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Regroupement par stade :**Tableau LXI : regroupement par stade [134]**

Stades	Taille tumorale	Adénopathies	Métastases à distance
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade 1	T1	N0	M0
Stade IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 – N2	M0
Stade IIIb	T4	Tout N	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

VI. Le traitement du cancer du sein :**1 – But du traitement :**

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant et une qualité de vie à un coût financier le plus réduit possible.

2- Les moyens thérapeutiques :

On distingue le traitement chirurgical et le traitement complémentaire

2-1 La chirurgie :**❖ La chirurgie radicale :**

La chirurgie non conservatrice, est représentée par la mastectomie simple type Patey. Associée à une exérèse des pectoraux, l'intervention prend le nom de Halstedt. La mastectomie simple est maintenant souvent associée à une reconstruction mammaire [135 136].

❖ **La chirurgie conservatrice :**

Le terme habituellement utilisé est celui de tumorectomie ou quadrantectomie pour signifier qu'on enlève la tumeur et pas le sein. Dans cette intervention on enlève en fait la tumeur plus une partie de tissu sain autour car les limites effectives de la tumeur ne coïncident pas avec les limites macroscopiques de la tumeur. De même en cas d'écoulement mamelonnaire une chirurgie conservatrice est indiquée consistant en une pyramidectomie [135,136, 137].

❖ **Le curage axillaire :**

Il est associé à la mastectomie ou à la tumorectomie. Il est inutile en cas de carcinome in situ ou en cas de tumeur infiltrante $\leq 0,5$ cm. Pour les malades T1N0 l'utilisation de la technique du ganglion sentinelle permet de repérer le 1^{er} ganglion de drainage du relai inférieur et d'en faire l'exérèse et l'examen anatomopathologique. S'il est négatif on ne pratique pas de curage. Cette technique a montré sa fiabilité puisque elle a permis d'éviter 70% des curages axillaires itératifs [136 138].

Sur le plan thérapeutique, la chirurgie radicale a été largement indiquée chez nos malades (81,5%) du fait de l'importance du volume tumoral au diagnostic. ce taux à l'INO était de 85% [44] et de 85,5% en Tunisie [45].

La chirurgie conservatrice a été faite chez 14,6% de nos cas, malgré qu'actuellement plusieurs études randomisées aient démontré que la conservation du sein est licite pour des tumeurs allant jusqu'à 5cm [137].

Chez 3,9% de nos malades aucune chirurgie n'a été entreprise car l'extension néoplasique et son retentissement sur l'état général n'avaient permis qu'une simple biopsie (malades très évolués avec des métastases à distance → traitement palliatif sans chirurgie). Le curage axillaire a été fait chez 83,9% des cas. La technique du ganglion sentinelle, quoique c'est une méthode réduisant la morbidité du curage axillaire, elle n'a été faite que chez un seul cas dans notre série. Ceci s'explique par le fait que cette méthode n'a pas été validée localement.

2-2 le traitement complémentaire :

❖La radiothérapie :

Elle réduit la mortalité par cancer du sein mais elle exige une technique irréprochable afin de réduire l'irradiation des tissus sains pouvant entraîner une surmortalité par pathologie cardio-vasculaire. On distingue les radiothérapies sur le sein de celles portant sur les aires ganglionnaires.

- En cas de chirurgie conservatrice, une radiothérapie doit toujours être réalisée car elle diminue significativement le risque de récurrence locale. La radiothérapie sera d'autant plus importante que la femme est jeune.
- En cas d'ablation totale du sein, la radiothérapie est indiquée, dans certains cas, pour diminuer le risque de récurrence locale.
- L'irradiation des chaînes ganglionnaires est fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomo-pathologique des ganglions [139].

La radiothérapie est indiquée dans un but palliatif en cas de métastases osseuses et cérébrales.

La radiothérapie adjuvante a été indiquée chez 71,3% des cas de notre étude. Cette indication large nous informe sur l'importance du nombre des tumeurs jugées à haut risque de récurrence locale chez nos malades.

❖La chimiothérapie :

Elle consiste à administrer des médicaments anti-cancéreux, à un intervalle fixe, en général toutes les 3 semaines. Le nombre de cures de chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein est entre 4 et 6. Les avantages des chimiothérapies adjuvantes par rapport au traitement chirurgical sans chimiothérapie sont une réduction significative de la mortalité et un taux de récurrence moindre. En cas de tumeur avancée ou inflammatoire, il est parfois nécessaire de débiter le traitement par une chimiothérapie (chimiothérapie néo-adjuvante) pour diminuer la taille tumorale et permettre éventuellement une chirurgie conservatrice. Elle peut être faite dans un but palliatif chez les malades avec métastases à évolution rapide ou échappant à l'hormonothérapie [140].

Dans notre série, la chimiothérapie a été indiquée en situation néoadjuvante chez 26,4%, en situation adjuvante chez 47,5% et dans un but palliatif dans 4%.

❖L'hormonothérapie :

Elle s'adresse aux cancers du sein dits hormonosensibles (50 à 60% des cas) elle n'est envisagée qu'en cas de récepteurs hormonaux positifs (RE+ et/ou RP+). L'hormonothérapie en situation adjuvante a pour but d'augmenter la survie sans récurrence et la survie globale tout en préservant la qualité de vie des patients. Pourtant son but en situation métastatique est l'amélioration de la survie avec le maintien d'une qualité de vie adéquate [140,141]. Les cancers hormonosensibles dans notre série (RH+) avaient bénéficié d'une hormonothérapie soit 36% des cas.

❖ Immunothérapie (Anticorps monoclonaux) :

Ce traitement est indiqué pour les carcinomes surexprimant l'HER2 définie par immunohistochimie ou par des techniques d'amplification génique. Comme toute thérapie ciblée ce traitement est inefficace en l'absence du récepteur de l'HER2. Le traitement par anticorps monoclonaux ou encore Trastuzumab bloque les récepteurs pour limiter les effets de leur surexpression [141,142].

Dans notre série, le traitement par anticorps monoclonaux (Herceptine®) a été administré chez les cas ayant surexprimé l'HER2 soit 13%.

Vu qu'une partie de nos malades étaient perdus de vue, nos résultats concernant le traitement complémentaire à la chirurgie ne reflètent pas la réalité. Car les produits anticancéreux qui coûtent très chers sont à la charge du malade. Par conséquent une partie de nos patients n'a pas réellement suivi le protocole mentionné

2-3 Les indications :

Les indications thérapeutiques chirurgicales dépendent du stade TNM de la tumeur et du bilan d'opérabilité du malade. L'association à une radiothérapie ou à un traitement systémique par chimiothérapie ou hormonothérapie dépend en outre du stade TNM, des données histopathologique de la tumeur. Parfois La stratégie thérapeutique est élaborée après une

concertation pluridisciplinaire spécialisée avec le radiologue, le chirurgien gynécologue, l'anatomopathologiste et l'oncologue radiothérapeute [107].

a-cancer du sein in situ (stade 0):

Ce sont des cancers découverts, le plus souvent, à l'occasion d'une mammographie de dépistage. Leur fréquence est aujourd'hui en augmentation.

❖Le CLIS nécessite une abstention thérapeutique avec une surveillance médicale rapprochée. Car le CLIS est un facteur de risque de développer ultérieurement un cancer invasif. Le suivi comprend une mammographie annuelle avec examen clinique des deux seins.

Un traitement chirurgical par mastectomie peut être envisagé chez les malades présentant un risque héréditaire dans le but de prévenir la survenue d'un cancer invasif.

❖Le CCIS indique un traitement conservateur s'il est de petite taille avec un bas grade histologique. Pour les CCIS de grande taille ou multicentriques ou de haut grade, un traitement par mastectomie est indiqué. La reconstruction mammaire peut se faire de manière différée ou immédiatement. Le curage ganglionnaire n'est pas nécessaire. Une radiothérapie du sein est entreprise en traitement complémentaire en cas de traitement conservateur ou de refus de mastectomie par la patiente [139, 140, 143].

b- Petites tumeurs (stades I et IIa):

Le traitement de référence est la tumorectomie avec curage axillaire. Un simple prélèvement du ganglion sentinelle peut être utilisé à la place du curage standard. La chirurgie conservatrice est suivie systématiquement d'une radiothérapie adjuvante.

Un traitement systémique adjuvant est systématiquement indiqué sauf pour les tumeurs de taille inférieure à 1cm classées grade I de SBR sans métastases ganglionnaires exprimant des récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas l'HER2. Une chimiothérapie adjuvante suivie d'une hormonothérapie peut être indiquée pour les tumeurs de taille supérieure à 1cm à récepteurs hormonaux positifs.

Toutefois, un traitement radical peut être indiqué d'emblé en cas de tumeur rétroaréolaire ou multicentrique, et secondairement quand les marges d'exérèse sont non saines ou trop limites [107,136, 138].

c-Tumeurs volumineuses (stades IIb et III):

Le traitement chirurgical par mastectomie avec curage axillaire est le traitement de choix. Mais actuellement plusieurs études randomisées ont démontrées que la conservation du sein est licite pour des tumeurs allant jusqu'à 5cm de diamètre avec un taux de récurrence locale non significatif.

Le traitement chirurgical doit être suivi d'une chimiothérapie adjuvante et d'une radiothérapie du sein et des aires ganglionnaires. Le traitement par hormonothérapie ou anticorps monoclonaux est proposé selon le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2. Pour les tumeurs de grande taille, une chimiothérapie néoadjuvante peut être administrée. Elle permet d'obtenir une régression tumorale afin de pouvoir réaliser un traitement conservateur [107,136, 137].

d-Cancers métastatiques (stades IV):

Deux situations peuvent se présenter : métastases au diagnostic ou rechute métastatique après une première phase de traitement.

Les situations métastatiques impliquent un traitement palliatif dont l'objectif est de réduire au maximum les symptômes de la maladie et d'allonger la durée de vie dans les meilleures conditions possibles.

Seuls les traitements systémiques sont efficaces, utilisant la chimiothérapie associée ou suivie d'une hormonothérapie ou immunothérapie. Le traitement par radiothérapie palliative est réservé pour les métastases osseuses et cérébrales. Les traitements par chirurgie n'étant plus la priorité [140, 144].

e-Les cancers inflammatoires:

Le premier temps thérapeutique repose sur une polychimiothérapie à base d'anthracycline pouvant être associée à un taxane. Puis une mastectomie avec curage

ganglionnaire après disparition des signes inflammatoires sera entreprise, suivie d'une radiothérapie portant sur la paroi et les chaînes ganglionnaires [140].

f- Le cancer du sein chez la femme âgée:

Le cancer du sein de la femme âgée doit être considéré comme aussi grave que celui de la femme jeune. Le cancer du sein, chez la femme âgée, présente certaines caractéristiques : il est souvent sous-stadifié, riche en récepteurs hormonaux et faiblement prolifératif. Sur le plan chirurgical, le sujet âgé présente une augmentation du risque de morbidité lors de l'anesthésie ou de la chirurgie. Le pourcentage de décès après mastectomie atteint 3,5 % après 80 ans contre 1 à 2 % avant 75 ans. Il n'existe pas de donnée concernant la radiothérapie, cependant on peut proposer une irradiation hypo-fractionnée. Sur le plan médical, l'hormonothérapie est le plus souvent employée chez des patientes âgées autant en adjuvant qu'en phase métastatique. Cependant la chimiothérapie représente dans certains cas une alternative thérapeutique aussi bien en phase néoadjuvante qu'adjuvante ou métastatique avant d'en avoir évalué les bénéfices et les risques potentiels [146].

g- Le cancer du sein de l'homme:

Les protocoles de traitement obéissent en règle générale aux mêmes règles que chez la femme. Les traitements loco-régionaux (chirurgie et radiothérapie) sont réalisables selon les mêmes techniques que chez la femme. Néanmoins, le siège souvent central, en raison du faible volume glandulaire, explique la fréquence de l'atteinte ganglionnaire principalement mammaire interne et justifie l'association à un traitement adjuvant général (chimiothérapie et hormonothérapie). Les indications de ce traitement systémique sont en général similaires à celles de la femme [41, 146].

h-Cancer du sein et grossesse:

Le principe et les méthodes de traitement d'un cancer du sein ne doivent pas être modifiés en cas de grossesse concomitante. Par contre, la chronologie des traitements doit être adaptée à l'âge de la grossesse. L'interruption de grossesse n'améliore pas le pronostic de cancer. De même, une chimiothérapie après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée est sans risque pour la mère et l'enfant.

Néanmoins, une décision pluridisciplinaire incluant les deux parents est indispensable [48, 136].

2-4 La surveillance après traitement :

La surveillance après traitement du cancer du sein permet de rassurer les patientes, mais reste sans valeur préventive ou thérapeutique.

Cette surveillance doit être focalisée sur l'évaluation des résultats du traitement, le dépistage précoce des rechutes ou d'un cancer controlatéral, l'évaluation avec prise en charge des éventuelles séquelles du traitement et la réinsertion psychoaffective et socioprofessionnelle des malades. Elle implique en fait une approche pluridisciplinaire ayant pour but l'amélioration de la qualité de vie des malades.

Elle est assurée par la pratique trimestrielle la première année puis annuelle d'examens cliniques de contrôle, de bilans radiologique et biologique.

Il convient d'informer les patientes traitées pour cancer du sein que la contraception orale et le traitement hormonal substitutif sont contre-indiqués et qu'une grossesse ne peut être programmée qu'après un délai de 3mois après la fin du traitement complémentaire [147].

VII. Evolution et pronostic :

L'évolution du cancer du sein est souvent déroutante, de nombreuses études basées sur de grandes séries de malades ont permis de déterminer les paramètres pronostiques significatifs pour la durée de survie globale. Les aspects évolutifs dépendent étroitement de ces paramètres. Selon les données de la littérature le taux des récidives locorégionales, des métastases à distance et de décès par cancer du sein ont nettement diminué dans les pays développés grâce au dépistage et au suivi régulier contrairement aux pays sous développés ayant encore des possibilités limitées de dépistage et de suivi [77].

Le suivi de nos patients a permis de révéler 36,9% des cas de bonne évolution. Mais cette notion de « bonne » n'est que relative, car la survie sans complication pour le cancer du sein doit être exprimée dans un délai de 5 voire 10 ans au minimum [148]. L'évolution était défavorable

(métastase à distance, récurrence locale, bilatéralisation et décès) chez 31%, ce qui est supérieur à celui retrouvé à l'INO (13%) [44].

A peu près un tiers de nos malades (24%) étaient perdus de vue rendant donc le suivi impossible. Ceci est lié à la non sensibilisation des femmes Marocaines vis-à-vis de ce cancer, mais aussi à la pesanteur socio économique engendrée quand une famille a une femme porteuse de cancer du sein.

1 – Les facteurs pronostiques cliniques :

1-1 L'âge :

Avant la ménopause le pronostic est d'autant plus défavorable que la patiente est jeune (<35 ans) [58]. Pour Lee et al, la survie des femmes de moins de 30 ans à 5, 10 et 30 ans est inférieure de 10 à 20% à la survie des femmes de plus de 30 ans. Après la ménopause le risque de décès augmente après 70 ans [148, 149].

Le groupe de malades de notre série présentant l'âge comme facteur de mauvais pronostic (<35ans et >70ans) constituait une minorité dont 23,4% étaient non ménopausées âgées de moins de 35ans et 4% de femmes étaient ménopausées âgées de plus de 70ans.

1-2 Le délai de prise en charge :

Le retard à la prise en charge thérapeutique peut aggraver le pronostic du cancer du sein. Richards a montré, dans une méta analyse de 87 études, que les patientes pour lesquelles ce délai était supérieur à 3 mois avaient un taux de survie de 12 % inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement. Car ce délai est corrélé avec un stade plus avancé de la tumeur [69].

Le délai de consultation clinique dans notre série était tardif (10 mois en moyenne). En effet ce délai ne fait qu'aggraver le pronostic en retardant la prise en charge thérapeutique du malade.

1-3 La localisation dans le sein :

Les localisations internes ou centrales sont jugées de mauvais pronostic du fait de l'envahissement de la chaîne mammaire interne sachant que les essais randomisés ne montrent pas d'effet du curage mammaire interne sur la survie [69].

Les localisations de mauvais pronostic (quadrants internes et région rétroaréolaire) constituaient 31,73% dans notre série.

1-4 Le stade TNM :

Les groupes de cancers de mauvais pronostic sont ceux classés selon TNM stade IV et IIIb [69]. La survie à 5 ans des tumeurs avec métastases à distance est < 10% [148].

Les cancers du sein de notre série classés stade III et IV de la classification TNM constituaient 38%.

1-5 La réponse à une chimiothérapie première :

Une bonne réponse à une chimiothérapie première est un facteur de bon pronostic. En effet le taux de survie après 5 ans pour les cancers infiltrants PEV2 et PEV3 passe de 15 à 50% après chimiothérapie première. Les taux de réponse histologique à une chimiothérapie première rapportés vont de 3 à 20% suivant les études. Plusieurs de ces études ont clairement montré que la réponse histologique complète et l'absence d'envahissement ganglionnaire sont les paramètres pronostiques forts après chimiothérapie néoadjuvante [150].

Le taux de réponse histologique à une chimiothérapie première dans notre série (17,6%) était superposable aux données de la littérature.

1-6 La grossesse :

Environ 0,2 à 4 % des cancers du sein évoluent lors d'une grossesse ou dans l'année qui suit cette grossesse. La probabilité d'un cancer du sein est estimée de 1 à 3 pour 10 000 grossesses. Les cancers mammaires gestationnels ont pour la plupart un pronostic défavorable, lié à l'âge jeune des patientes, l'agressivité des tumeurs, les retards au diagnostic et au traitement et la grossesse elle-même. Mais pour certains auteurs, le pronostic est meilleur en cas de découverte au premier trimestre alors qu'il est défavorable en cas de découverte en fin de grossesse [69].

Nos résultats correspondent à ce qui est décrit dans la littérature puisque 1,4% des femmes avaient une association cancer du sein et grossesse.

2- Les facteurs pronostiques histologiques:

2-1 La taille tumorale :

La taille tumorale est classiquement corrélée au pronostic. Le risque métastatique augmente proportionnellement avec la taille tumorale. Selon que la taille est inférieure à 15 mm, comprise entre 15 et 30 mm ou supérieure à 30 mm. La survie à 5ans passe de 90 à 75 puis à 70% [69, 148].

La taille tumorale moyenne dans notre série était grande 50,28 mm. Ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic chez nos patientes.

2-2 L'envahissement ganglionnaire axillaire:

Il reste le facteur essentiel. Le nombre de ganglions métastatiques est déterminant pour le pronostic et l'attitude thérapeutique.

La plupart des auteurs admettent l'existence de trois groupes pronostiques : moins de 3 ganglions envahis, de 3 à 10 et plus de 10 ganglions métastatiques. Le pronostic s'aggrave avec le nombre de ganglions métastatiques. D'autres éléments tels que la taille ganglionnaire, l'importance de l'envahissement et la rupture capsulaire sont aussi des facteurs à prendre en considération. Actuellement, beaucoup d'équipes s'intéressent au caractère micro métastatique de l'envahissement déterminé par immuno-marquage [69, 149].

Les métastases ganglionnaires étaient diagnostiquées chez 67,1% des cas de notre série (pN1: 30,4%, pN2: 22,1%, pN3: 14,6%). Tandis que le groupe de bon pronostic n'ayant pas de métastases ganglionnaires (PN0) constituait 32,9%. Quant à l'effraction capsulaire qui est un facteur pronostic moins important, elle a été remarquée chez 23,3% des cas ayant des métastases ganglionnaires.

2-3 Le grade histopronostique de SBR:

Le plus utilisé est celui de Scarff, Bloom et Richardson. Ce grade prend en compte la formation de structures tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses. Le score déterminé par ces facteurs détermine les grades I, II et III d'agressivité croissante. Il est actuellement recommandé d'utiliser le grade proposé par Elston et Ellis en 2001, système SBR modifié, de

valeur pronostique équivalente, et de reproductibilité supérieure. Ce grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants (y compris les carcinomes lobulaires) sauf aux carcinomes médullaires. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ.

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement corrélées au grade, quel que soit le système de grading utilisé. La survie à 7 ans sans rechute est respectivement pour le grade I, II et III, de 90%, 65% et 55%.

Le grade SBR est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie; les tumeurs grade III répondent mieux que celles classées grade I ou II [69, 148].

La proportion des tumeurs de mauvais pronostic classées grade III et II dans notre série étaient prédominante (III: 31,6%, II: 40,1%).

2-4 L'index mitotique :

L'index mitotique reste le moyen le plus simple d'apprécier la prolifération cellulaire. Cet index est intégré dans le grade histopronostique sous forme de score. Parmi les trois composantes du grade histopronostique, il est le facteur pronostique le plus important pour prédire la survie. Son évaluation selon la méthode d'Elston et Ellis permet une meilleure discrimination pour le pronostic que par la méthode de Scarff-Bloom-Richardson. L'activité mitotique peut être évaluée plus précisément par le nombre exact de mitoses dénombrées sur 10 champs au grossissement 400, éventuellement rapporté au volume cellulaire [69, 148]. L'index mitotique était élevé (>12 mitoses par 10 GC au fort grossissement) dans 17,6% des tumeurs.

2-5 Le type histologique :

Plus les tumeurs sont indifférenciées (différente des structures épithéliales normales) plus elles sont agressives. A l'inverse plus une tumeur est différenciée (exemple : carcinome tubuleux) plus son évolution est favorable. Il en est de même pour certaines formes histologiques particulières telles que les carcinomes papillaire et mucineux. Cependant le carcinome médullaire est une exception, il est de bon pronostic s'il est typique même s'il est indifférencié et de moins bon pronostic s'il est atypique [69].

Les types histologiques de bon pronostic étaient rares dans notre série (7,3%).

2-6 Les embols vasculaires tumoraux :

La présence d'embols tumoraux est un facteur pronostique important aussi bien dans le groupe des patients sans envahissement, où il est un facteur de prédiction des rechutes métastatiques et de survie globale, que dans le groupe des patientes avec envahissement ganglionnaire, où il est un facteur indépendant pour prédire les récides locales [69, 148]. Un tiers des tumeurs de notre série présentaient des embols tumoraux.

2-7 Les marges d'exérèse :

Si l'envahissement des marges d'exérèse est un facteur de récide locale après traitement conservateur du sein, il l'est également pour certains auteurs un facteur de risque métastatique [69].

Les marges d'exérèse de nos tumeurs étaient saines dans 80% des cas.

2-8 La composante intracanalalaire:

Un carcinome canalaire infiltrant est à composante intracanalalaire extensive, lorsqu'il est composé de carcinome intracanalalaire en périphérie de la tumeur. Une composante intracanalalaire extensive est souvent associée au cancer invasif. C'est un facteur important de récides locales [69, 148]. Un tiers des cancers invasifs de notre série étaient associés à une composante intracanalalaire extensive.

2-9 Les récepteurs hormonaux (RH):

La première étude de valeur pronostique des récepteurs d'oestrogènes est celle publiée par Knight en 1977 indiquait une fréquence de récide nettement plus importante pour les patientes RH négatifs que pour les malades RH positifs. Donc le dosage des récepteurs hormonaux permet de distinguer les tumeurs de bon pronostic RH positifs de celles de mauvais pronostic RH négatifs. Les récepteurs hormonaux sont, par ailleurs, des témoins de l'hormonosensibilité de la tumeur mammaire et de ses métastases [69, 148].

Presque la moitié des cancers de notre série n'exprimaient pas de récepteurs hormonaux (RH- : 48%)

2-10 L 'expression du gene HER2/neu (c-erb B2):

Le produit du gène c-erb B2 est un proto-oncogène. L'amplification et la surexpression de HER 2/neu serait un facteur de mauvais pronostic surtout pour les tumeurs N+ mais les résultats des différentes études sont encore contradictoires [142].

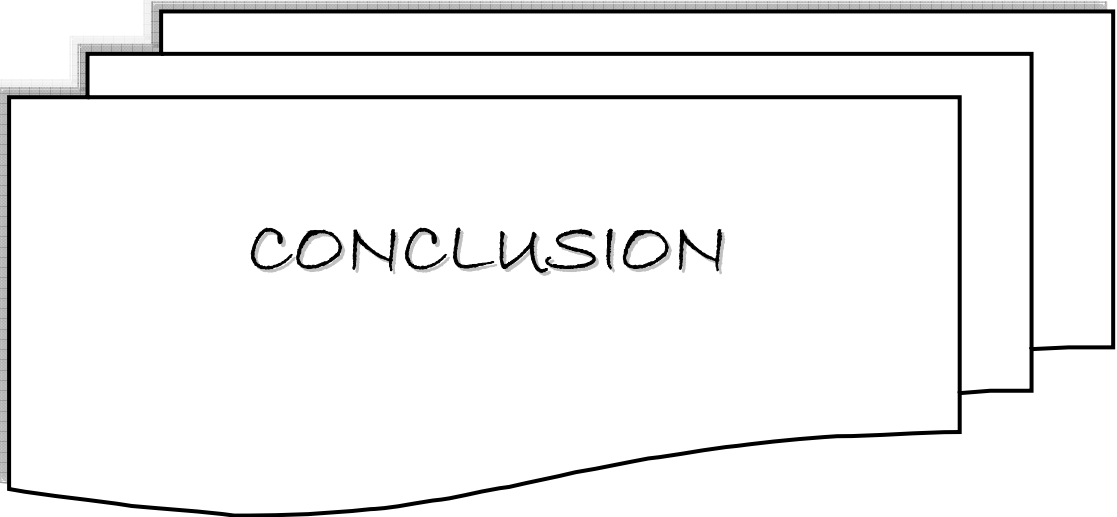
Cet oncogène a été surexprimé dans 13% des tumeurs de notre série.

2-11 Autres facteurs :

La nécrose tumorale est un facteur de mauvais pronostic. Elle se voit souvent dans les carcinomes canauxaux infiltrants de haut grade SBR.

Les marqueurs de prolifération (phase S, Ki 67, MIB-1), l'expression du gène P53 et du gène c-myc, l'angiogénèse tumorale sont tous des facteurs assez étudiés pour démontrer leur valeur pronostique [69, 148].

Au total, certains paramètres de mauvais pronostic étaient prédominants chez nos cas de cancer du sein à savoir : le délai de consultation tardif, la taille tumorale élevée, les formes inflammatoires, les métastases initiales, l'atteinte ganglionnaire axillaire, le grade SBR élevé et l'expression des récepteurs hormonaux. Ce qui souligne l'importance du diagnostic précoce dans l'amélioration du pronostic de ce cancer chez les femmes Marocaines.



CONCLUSION

Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme aussi bien dans le monde qu'au Maroc. Il constitue donc un grand problème de santé publique. Dans nos contrées, cette pathologie est grave vu son âge de survenue chez la femme adulte en pleine activité génitale et l'importance des formes tardives, ce qui explique les difficultés d'une prise en charge adéquate et le mauvais pronostic.

La prévention primaire du cancer du sein paraît difficile étant donné son étiologie multifactorielle. Il importe donc que les cancers du sein soient inclus dans les politiques nationales de santé. Ceci par la mise en place de politique de dépistage à coût abordable par la population, 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. Car l'efficacité d'un programme de santé publique dépend non seulement de la performance mais également de l'acceptation des stratégies adoptées. De même, la mise en place d'un registre de cancer national permettra de préciser l'information sanitaire dans ce domaine et constituera un support à la recherche épidémiologique et clinique.

Au terme de notre étude nous pouvons conclure que le cancer du sein dans la région de Marrakech a les particularités suivantes :

- Le risque de cancer du sein existe aussi chez l'homme avec une incidence très faible (1,9%).
- la diminution du risque lié aux facteurs hormonaux à l'exception de l'hormonothérapie (pilule) qui était largement utilisée pendant une durée importante (8ans en moyenne).
- le délai de consultation tardif (10 mois en moyenne) et l'importance de la taille tumorale au diagnostic (5,65cm en moyenne).
- l'importance des formes inflammatoires (21,4%), la fréquence des métastases ganglionnaires (67,1%) et le grade (SBR) avancé des tumeurs (71,7% de grade II et III).
- l'indication large de la chirurgie radicale (81,5%).



ANNEXES

ANNEXE I

La classification TNM (UICC)

Volume de la tumeur

- T₀ : pas de tumeur palpée
- T_{is} : carcinome in Situ
- T₁ : T ≤ 2cm
- T₂ : 2cm < T < 5cm
- T₃ : T > 5cm
- T₄ : quelle que soit la taille de la tumeur avec extension directe à la peau et ou la paroi thoracique.
 - T_{4a} : extension à la paroi thoracique
 - T_{4b} : œdème, infiltration ou ulcération cutanée
 - T_{4c} : extension à la peau et à la paroi
 - T_{4d} : carcinome inflammatoire

Ganglions

- N₀ : pas d'adénopathie
- N₁ : adénopathie axillaire homo-latérale mobile
 - N_{1b} : considérée cliniquement non envahie
 - N_{1b} : considérée cliniquement envahie
- N₂ : adénopathie axillaire homo-latérale fixée
- N₃ : adénopathie sus-claviculaire homo-latérale et œdème du bras.

Métastases

- M_x : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M₀ : pas de métastase décelable
- M₁ : métastases à distance

Regroupement du symbole TNM en stades

Stade 0 : T_{is} N₀ M₀

Stade I : T_{1a} N₀M₀ T_{1a} N_{1a} M₀

Stade II : T_{1a} N_{1b} M₀, T_{1b} N_{1b} M₀, T_{2a} N₀ M₀, T_{2a} N_{1a} M₀
T_{2b} N₀ M₀, T_{2b} N_{1a} M₀, T_{2a} N_{1b} M₀, T_{2b} N_{2b} M₀

Stade III : T₃ tout N M₀, T₄ tout N M₀, tout T N₂M₀, tout T N₃ M₀,

Stade IV : tout T tout N M₁

Classification histologique de l'OMS des tumeurs mammaires malignes

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

ANNEXE II

FICHE D'EXPLOITATION

Aspects anatomo-clinique et épidémiologiques des cancers du sein

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

L'IDENTITE :

Nom du malade :

Date d'entrée :

Numéro de dossier :

Age :

Sexe : Masculin ☐ Féminin ☐

LES ANTECEDENTS

*personnels :

- | | | | | |
|--|---|---|---|---------------------------------------|
| -Tumeur du sein : | non : ☐ | oui : ☐ | (bénigne : ☐ | maligne : ☐) |
| -notion d'irradiation itérative : | oui : ☐ | non : ☐ | | |
| -autre mastopathie: | oui: ☐ | non: ☐ | | |
| -âge à la 1 ^{ere} grossesse : | ≤ 30ans ☐ | >30ans ☐ | | |
| -âge de ménarche : | ≤12ans ☐ | >12ans ☐ | | |
| -parité : nullipare (0pares): ☐ | paucipare (≤2pares): ☐ | multipare (≥3pares): ☐ | | |
| -nombre d'avortements : | | | | |
| -allaitement maternel : | non : ☐ | oui : ☐ | (durée : <2ans : ☐ | ≥2ans : ☐) |
| -contraception orale: | non : ☐ | oui : ☐ | (durée :an) | |
| -ménopausée : | non : ☐ | oui : ☐ | (âge à la ménopause :an) | |
| -prise de THS : | non : ☐ | oui : ☐ | | |
| -autres cancers gynécologiques : | non : ☐ | oui : ☐ | (ovaire: ☐ | endomètre: ☐) |
| -cancers coliques : | non : ☐ | oui : ☐ | | |

*familiaux :

- | | | | | |
|---------------------------------|--|--------------------------------|---|---------------------------------------|
| -cancer du sein : | non: ☐ | oui: ☐ | | |
| | Degré de parenté : 1 ^{ier} degré : ☐ | | 2 ^{eme} degré : ☐ | |
| -autres cancers gynécologiques: | non : ☐ | oui : ☐ | (ovaire: ☐ | endomètre: ☐) |

-mutation BRCA1 ou BRCA2 connue : oui : ☐ non : ☐

*** autres antécédents :**

Obésité : oui : ☐ non : ☐

Tabac et/ou alcool : oui : ☐ non : ☐

Grossesse en cours : oui : ☐ non : ☐

EXAMEN CLINIQUE

▪ Nodule : oui : ☐ non : ☐

-nombre :

▫ ***Caractéristiques du 1^{er} nodule :***

-le côté atteint : droit : ☐ gauche : ☐ bilatéral : ☐ non précisée : ☐

-le siège : QSE ☐ QSI ☐ QIE ☐ QII ☐

UQS ☐ UQE ☐ UQInt ☐ UQInf ☐

rétroaréolaire ☐ prolongement axillaire ☐ non précisé ☐

-la taille tumorale:.....x.....x.....cm

-mastodynie : oui : ☐ non : ☐

-anomalie peau en regard : non : ☐ oui : ☐ (type d'anomalie :))

-anomalie du mamelon : non : ☐ oui : ☐ (type d'anomalie :))

-durée d'évolution (délai entre découverte et consultation):.....mois

-limites : nette : ☐ irrégulière : ☐

-mobilité : fixe au plan superficiel : ☐ fixe au plan profond : ☐

fixe aux 2plans : ☐ mobile : ☐

▪sein inflammatoire : non : ☐ oui : ☐ (localisé PEV2 : ☐ diffuse PEV3 : ☐

▪écoulement mamelonnaire : non : ☐ oui : ☐ (serreux : ☐ sanglant : ☐ sérosanglant : ☐

▪adénopathies axillaires : non : ☐ oui : ☐

-Unilatérales : ☐ bilatérales : ☐

- fixée(s) : ☐ mobile(s) : ☐

- nombre :

▪adénopathies sus claviculaires : non : ☐ oui : ☐

▪sein controlatéral : normal : ☐ anormal : ☐

- l'anomalie: nodule : ☐ inflammation : ☐ mastodynie : ☐

▪signes somatiques :

- osseux : non : ☐ oui : ☐

- respiratoires : non : ☐ oui : ☐

-digestifs : non : ☐ oui : ☐

-neurologiques : non : ☐ oui : ☐

-gynécologiques : non : ☐ oui : ☐

-altération de l'état général: non : ☐ oui : ☐

- 173 -

▪ **Immunohistochimie :**

*RH : positifs : ☐ négatifs : ☐
*HER2 : positifs : ☐ négatifs : ☐
*CD20-CD30 : positifs : ☐ négatifs : ☐
*cytokératine : positifs : ☐ négatifs : ☐
*non faite : ☐

TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE :

*CTH néoadj : oui: ☐ non: ☐

Classification de chevalier : G1 : ☐ G2 : ☐ G3 : ☐ G4 : ☐ non précisée ☐

Classification de satallof : T-A : ☐ T-B: ☐ T-C: ☐ T-D: ☐ non précisée: ☐
 N-A: ☐ N-B: ☐ N-C: ☐ N-D: ☐

*CTH adj : oui : ☐ non : ☐

*CTH palliative : oui : ☐ non : ☐

*RTH adj : oui : ☐ non : ☐

*Hormonothérapie : oui : ☐ non : ☐

EVOLUTION :

-bonne : oui : ☐ non : ☐

-récidive locale : oui : ☐ non : ☐

-bilatéralisation : oui : ☐ non : ☐

-métastase à distance : oui : ☐ non : ☐

-malade perdue de vue : oui : ☐ non : ☐

-décès : oui : ☐ non : ☐

-non précisée : ☐



RESUMES

Résumé

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique à la fois dans le monde et au Maroc. Il représente le premier cancer féminin par ordre de fréquence. Ce travail a pour objectif de préciser les aspects épidémiologiques et anatomo-cliniques des cancers du sein recensés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Cette étude rétrospective porte sur 431 patients atteints de cancers mammaires confirmés histologiquement, diagnostiqués et traités entre janvier 2003 et décembre 2007. L'âge moyen des patients était de 47ans le pic de fréquence était entre 40–49ans. L'atteinte du sexe masculin constituait 1,9%. On a noté une diminution du risque lié aux facteurs hormonaux, la majorité des patientes avait une ménarche après 12ans, une parité élevée, une première grossesse précoce avec un allaitement prolongé. Néanmoins la prise de pilule constituait 43,2% pendant une durée moyenne de 8ans et 3mois. Les antécédents familiaux de cancer gynécologique ont été rapportés chez 7,2%. Au plan clinique, notre série était caractérisée par un délai moyen de consultation tardif (10mois), une taille tumorale moyenne au diagnostic de 5,5cm, l'importance des formes inflammatoires (21,4%), l'atteinte élective du sein gauche (52%) et du quadrant supéro externe (37,1%). Les métastases au diagnostic représentaient 5,1%. L'étude histologique montrait que la majorité des tumeurs était des carcinomes canalaire infiltrants (70,3%) avec un grade histopronostique SBR souvent élevé (II et III :82,7%), accompagnés de métastases ganglionnaires dans 77,1%, d'embolies vasculaires dans 31,1% et de nécrose tumorale dans 36,6%. La positivité des récepteurs hormonaux était notée dans 52% cas. La chirurgie radicale était la plus pratiquée dans 81,5%. L'évolution était marquée par 17,8% de métastases à distance, 9,9% de récives locales et 36,9% d'évolution favorable. Ces résultats pourraient s'expliquer par le diagnostic tardif. D'où la nécessité d'une politique nationale de dépistage précoce pour lutter contre ce problème.

Abstract

Breast cancer is a great problem of public health in all over the world and in Morocco. It represents the most common cancer in females. The objective of this study is to identify the epidemiologic and anatomical-clinical aspects of breast cancers listed at the laboratory of pathological anatomy of Mohammed VI university hospital in Marrakech. This retrospective study involved 431 patients suffering from breast cancer, proven by histology, diagnosed and treated between January 2003 and December 2007. The patients' average age was 47 years. The highest frequency was seen between 40–49ans.the male breast cancers constituted 1,9%. We noted a low risk related to hormonal factors. As the majority of patients had a late ménarche (>12ans), was multiparous with early childbirth and prolonged breastfeeding. Nevertheless oral contraceptive was used by 43,2% of women during 8years and 3months on average. A family history of gynaecological cancer was reported at 7,2%. Our study was characterized by an average time of consultation late (10months), an average tumoral size at the diagnosis of 5,5cm, many inflammatory cancers (21,4%). 52% of tumours occur in the left breast and 37,2% of them occur in the upper outer quadrant of the breast. 5,1% of cases presented metastases at diagnosis. The histological study shows that most of tumours were invasive duct carcinoma with high histo-prognostic SBR grade (level II – III: 82,7%). Axillary node metastases were more common (77,1%), blood vessel invasion and tumour necrosis have been shown respectively in 31,1% and 36,6% of all tumours. 52% of cases expressed hormonal receptors. The radical mastectomy was mostly practised (81,5%). the follow-up showed 17,8% cases of away metastases, 9,9% cases of local recurrence and 36,9% cases of good progression. These results could be explained by late diagnosis. So an early national screening must be set up in order to fight against this problem.

ملخص

يشكل سرطان الثدي مشكلا كبيرا للصحة العمومية في العالم وأيضا في المغرب لكونه الورم الخبيث الأكثر انتشارا عند المرأة. الهدف من العمل الذي قمنا به هو دراسة المظاهر الوبائية والسريرية ثم التشريحية لحالات سرطان الثدي المشخصة بمختبر علم النسيج بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. هذا العمل عبارة عن سلسلة استرجاعية تضم 431 حالة إصابة بسرطان الثدي التي أثبتت بعلم النسيج وشخصت وعولجت خلال الفترة الممتدة من يناير 2003 إلى دجنبر 2007. بلغ متوسط عمر المرضى 47 سنة مع ذروة تردد بين 40 و49 سنة. كما بلغت إصابة الرجل 1.9%. نلاحظ انخفاض الخطر الناتج عن العوامل الهرمونية عند المريضات ويعزى ذلك إلى ارتفاع سن البلوغ (الحيض) إلى أكثر من 12 سنة لدى أغلبية النساء وكذا الولادة المبكرة، مع ارتفاع عدد الولادات ومدة الرضاعة. غير أن استعمال حبوب منع الحمل لوحظ عند 43.2% من الحالات خلال مدة متوسطها 8 سنوات و3 أشهر. وكانت نسبة السوابق العائلية لسرطان الثدي والمبيض 7.2%. على المستوى السريري، تميزت سلسلتنا بارتفاع الأجل المتوسط للتشخيص (10 أشهر) وكبر حجم الورم عند التشخيص (5.5سم) وكثرة السرطانات الالتهابية (21.4%) مع إصابة الثدي الأيسر والمربع العلوي الخارجي للثدي في أغلب الحالات. كما أن 5.1% من الأورام كانت نقيلة عند تشخيصها. التشخيص النسيجي أثبت أن 70.3% من الأورام عبارة عن سرطانات قنوية متسربة مع درجة إنذار نسيجي عالية (SBR II , III = 82,7%) مصاحبة ل 71,1% من حالات الاكتساح العقدي و 36,6% من حالات النخر السرطاني، ووجدت الأومبولات الوريدية في 31,1% من الأورام. كان تقدير جرعات المستقبلات الهرمونية إيجابيا لدى 52% من الحالات، وشملت عملية استئصال الثدي 81,5% من الحالات. أظهرت مراقبة تطور المرض 36,9% حالة تطور جيدة و 31% حالة تطور سيئة (17,8% حالة انتشار الورم و 9,9% حالة انتكاس الورم و 3,2% حالة وفاة). كل هذا ناتج عن التشخيص المتأخر لسرطان الثدي. مما يؤكد ضرورة تبني سياسة وطنية للتشخيص المبكر لمحاربة هذا المشكل.

BIBLIOGRAPHIE

1. **LARAF.F, ABBATUCCI.J.S, ADEDNIS.L**
Manuel de cancérologie ; Edition Doin ; 1989,282 Pages
2. **BENIBER.A**
Expérience du registre de cancer de la wilaya du grand Casablanca : Le cancer au Maroc
XXIVeme congrès médical national ; 2005 : 45-51
3. **BELGHITI.L, CHENGUITI.A.A, ELAANINE.M, ZRAIDI.M, OUZZANI.M.C**
Stratégie diagnostique du cancer du sein. Espérance médicale (89) 2002 : 618-621
4. **KAMINA.P**
Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ; Maloine ; 1984 ; 513p.
5. **BOISERIE – LACROIX. M**
Développement embryonnaire et fœtal de la glande mammaire. Ed Flammarion Médecine-
sciences (1998):183 pages
6. **PONS.J.Y**
Abrégé de sénologie – Edition Masson Paris 1985.
7. **NETTER.F.H, KAMINA.P**
Atlas d'anatomie humaine. 4^{ème} édition–Masson
8. **LAHLAIDI.A**
Anatomie topographique – Applications anatomo-chirurgicales, volume III « le thorax »
1ere édition 1986 : p57-61
9. **ROUVIERE.H, DELMAS.A**
Anatomie humaine. Masson 1992. 13eme édition, tome 2 : p332-5
10. **TRISTANT.H, BENMUSSA.M, BOKOBSA.J, ELBAZ.P**
Variations du sein normal, Aspects mammographiques et échographiques – EMC (Paris),
810.G15, 1994 : p1-8.
11. **ELBAZ.J.S**
Prothèses mammaires – Paris : MEDSI 1982, p136.
12. **CHEVREL.J.P**
Anatomie clinique : le tronc tome 2 Edit Springer ;(1994) p622

- 13. HOUDEBINE.L.M**
Action des hormones dans le développement de la glande mammaire.
Reproduction humaine et hormones, 1993 tome VI : 483-494.
- 14. SILBERNAG.S, DES POPOULOS A.**
Atlas de poche de physiologie. Médecine sciences Flammarion, 2001: 436P; 303.
- 15. PLU-BUREAU.G, TOURAINE.P, KUTTENN.F**
Sein et hormones. EMC, 810-A-10, 2002, 19p
- 16. BATTERSBY.S, ANDERSON.TJ**
Histologic changes in the breast tissue that characterize recent pregnancy.
Histopathology 1989; 15: 415-19.
- 17. CHOPIER.J, SALEM.C, BILLIERES.P, 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.
- 18. MAUVAIS-JARVAIS.P, GOMPTTEL.A**
Hormones et sein. En amont du cancer, Paris : Flammarion, Médecine–sciences. 1989
- SOBOTTA.J, WELSCH.U**
- 19.** Précis d'histologie : cytologie, histologie, anatomie macroscopique (2004) édit Lavoisier ;
592p
- 20. VOGEL.P.M, GEORGIADIS.N.G, FETTER.B.F et al**
The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle.
Am.J.pathol, 1981; 104: 23-34.
- 21. MORROW.M**
The natural history of ductal carcinoma . Implications for clinical decision making.
Cancer 1995 ; 76 : 1113-1115
- 22. MAC-GROGAN.G**
Les néoplasies mammaires non invasives et invasives: VII^{ème} journées Franco
Africaines de pathologie : Niamey, 2003 ; 9-30.
- 23. GARTNER.L.P**
Atals d'histologie en couleur. Edit Pradel (2004) ; p 476
- 24. CHAPERON.J, LE COUTOUR.X, CZERNICHOW.P**
Épidémiologie : Abrégés, connaissances et pratique. Editeur : MASSON (2001) ; p 443

- 25. FERLAY.J, BRAY.F, PISANI.P, PARKIN.D.M**
GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (IARC CancerBase No. 5), Version 2.0, IARCPress, France, 2004.
- 26. SERADOUR B., ANCELLE-PARK R.M.**
Dépistage organisé des Cancers du Sein : peut-on comparer les résultats du programme français aux résultats internationaux. J. Radiol., 2006, 87: 1009-14
- 27. MOUSSEAU.M, GARNIER.C**
Cancer du sein : épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques
Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique – 2002 – vol.26 – n°1
- 28. REMONTET.L, ESTEVE.J, BOUVIER.A.M, GROSCLAUDE.P, LAUNOY.G et al**
Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000.
Rev Epidémiol Santé Publique 2003, 51: 3-30.
- 29. REMONTET.L, BUEMI.A, VELTEN.M, JOUGLA.E, ESTEVE.J**
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Publié par les Registres des cancers français (Francim), l'Institut de veille sanitaire et l'Inserm Paris. Actis – août 2003 (217 pages)
- 30. ROCHEFORT.H, ROUESSE.J**
Incidence et prévention du cancer du sein, Rapport du groupe de travail de la commission III (cancérologie) Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 192, no 1, 161-180
- 31. TRETARRE.B, GUIZARD.A.V, FONTAINE.D**
Cancer du sein chez la femme : Incidence et mortalité, France 2000. Publié par les Registres des cancers français (Francim), l'Institut de veille sanitaire et l'Inserm Paris, BEH 44/2004 : p1
- 32. JAUZEIN.F, and the Eurocare Working Group**
Epidémiologie du cancer du sein : Situation de la France par rapport à l'Europe et au monde. Annals of oncology 14 (supplement 5): v128-v149, 2003.
- 33. SELLAMI.A, SELLAMI BOUDAWARA.T, HSAIRI.M, JLIDI.R, ACHOUR.N**
Incidence des Cancers dans le Gouvernorat de Sfax 2000-2002, Registre du Cancer du sud Tunisien édition 2007
- 34. HAMMOUDA.D, BOUHADEF.F, AIT-HAMADOUCHE.N**
Le cancer du sein à Alger : profil épidémiologique et facteurs de risque. Données du registre des tumeurs d'Alger 1993-2001

- 35. CHAOUI.A**
Evolution épidémiologique des cancers génitaux de la femme au Maroc (1980–2005).
XXIV^{ème} congrès médical national. Novembre 2005 : p107–114
- 36. BENJAAFAR.N et al.**
Epidémiologie des cancers au Maroc et à l'institut national d'oncologie,
Le cancer au Maroc. XXIV^{ème} congrès médical national. Novembre 2005 : p25–31
- 37. A.BENIDER, BENNANI–OTHMANI.M, KATOMI.M, QUESSAR.A, SAHRAOUI.S, SQALI.S**
Incidence des cancers au Maroc 2007 ; Registre des Cancers de la Région du grand
Casablanca (RCRC 2004) édition 2007
- 38. ESPIE.M, TOURNANT.B, COTTU.P.H**
Epidémiologie des lésions malignes du sein. Encyclopédie Médico–Chirurgicale.
Gynécologie ; 840–A–15, 2001 : p1–10
- 39. HILL.C et al**
Intérêt du dépistage systématique du cancer du sein chez les femmes de plus de 70 ans.
Bull cancer 2003 ; 90 (12) : 1035–7
- 40. BAKKALI.H, MARCHAL.C, LESUR–SCHWANDER.A, VERHAEGHE.J.L**
Le cancer du sein chez la femme de moins de 30 ans
Cancer/Radiothérapie 7 (2003) 153–159
- 41. BENDHIBA.T, BOUZID.T, GAMOUDI.A, BENHASSOUNA.J, KHOMSI.F et al**
Le cancer du sein chez l'homme : à propos de 123 cas colligés à l'institut Salah–Azaïz de
Tunisie de 1979 à 1999. Bull Cancer 2005; 92 (3) : 281–5
- 42. MAALEJ.M, HENTATI.D, MESSAI.T, KOCHBATI.L, ELMAY.A, MRAD.K et al**
Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative clinical and epidemiological study. Bull
Cancer. 2008 ;95(2):E5–9
- 43. ALBREKTSSEN.G, HEUCH.I, HANSEN.S, KVALE.G.**
Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births:
exploring interaction effects. British journal of cancer, 2005, 1:167–75.
- 44. BOUZIANI.Z, SOFI.N, LOUGHMARI.S, MANSOURI.A, BENAFAAR.N, EL GUEDDARI.B.K.**
Aspects épidémio–cliniques et thérapeutiques du cancer du sein: expérience de l'Institut
National d'Oncologie 2003. Service de radiothérapie INO – Rabat

- 45. BENAHMED.S, ALOULOU.S, BIBI.M, LANDOLSI.A, NOUIRA.M, et al**
Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé publique 2002, volume 14, n 3, p231–241.
- 46. BERAL.V, BULL.D, DOLL.R, PETO.R, REEVES.G.**
Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83000 women with breast cancer from 16 countries. Lancet 2004; 363(9414):1007–16.
- 47. FREUND.C, MIRABEL.L, ANNANE.K, MATHELIN.C**
Allaitement maternel et cancer du sein.
Gynécologie obstétrique & fertilité 33 (2005) 739–744
- 48. MATHELINA.C, YOUSSEFA.C, BRETTE.S.A.J.P, RIOB.M.C**
Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 449–456
- 49. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER.**
Breast cancer and hormonal contraceptives. Lancet 1996, 347: 1713–1727
- 50. PASCALE.T**
La contraception orale augmente-t-elle le risque de cancer du sein ?
Imagerie de la femme 2006; 16: 151–152
- 51. CHEVALLIER.T, DAURES.J.P, MICHELTTI.M.C, REGINSTER.J.Y et le groupe MISSION**
Méthodologie de l'enquête MISSION (Ménopause, riSque de cancer du Sein, mOrbidité et prévaleNce). J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; 34 (cahier 1) : 658–665.
- 52. SHAPIRO.S**
Effets du THS sur le risque de cancer du sein et de maladie cardiovasculaire : la validité des preuves épidémiologiques.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 32 (2004) 382 : 382–390
- 53. FOURNIER.A, HILL.C, CLAVEL-CHAPELON.F.**
Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein
Bull Cancer 2003 ; 90 (10) : 821–31
- 54. ESPIE.M, ROQUANCOURT.A.D, TOURNANT.B, PERRET.F**
Mastopathies bénignes et risques de cancer du sein. Cancer 2002; 78 :258–266.

- 55. HARTMANN.L.C, SELLERS.T.A, FROST.M.H et al.**
La pathologie mammaire bénigne et risque de cancer du sein.
The New England Journal of Medicine, 2005, 353(3): 229–37.
- 56. ROCHEFORT.H.**
Cancérogenèse hormonale chez la femme : des mécanismes de la prévention
CR. Ac. Sc. Biologie N° 2, vol. 331 : 104–113
- 57. MAC GROGAN.G**
Les néoplasies mammaires non invasives et invasives VIIe journées Franco-
Africaines de pathologie : Niamey, 2003 ; 9–30.
- 58. THIEBAUT.A, CHAJES.V, CLAVEL-CHAPELON.F, GERBER.M**
Apport en acides gras insaturés et risque de cancer du sein : revue des études
épidémiologiques. Bull Cancer 2005; 92 (7–8): 658–69
- 59. JOHNSON K.C.**
Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk.
Int. J. Cancer, 2005, 117: 619–28.
- 60. ROSENBERG.L, METZGER.L.S, PALMER.J.**
Consommation d'alcool et risque de cancer du sein : revue des études épidémiologiques.
Epidemiol Rev 1993 15: 133–44
- 61. MORRIS.E.A.**
Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions.
Radiol. Clin. North Am., 2007 Sep, 45(5): 863–80.
- 62. CHOMPRET.A**
Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire.
Le sein (Paris) vol 15 ; (n° 1–2) 2005/ p76–92
- 63. COUPIER.I, PUJOL.P**
Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques.
Gynécologie obstétrique & fertilité 33 (2005) 851–856
- 64. EASTON.D.F et al**
Nouveaux gènes de susceptibilité au cancer du sein (Genome-wide association study)
BE Finlande n°11, 2007.

- 65. TONIN.P.N**
Syndrome de prédisposition au cancer du sein et de l’ovaire : les risques tumoraux.
Bull cancer 2006, vol. 93, no 9: 841–846
- 66. CABAROT.E**
Histoire naturelle des cancers du sein.
Encyclopédie Médico Chirurgicale (édition Elsevier SAS, Paris), Gynécologie ; 865–A–10,(2000)
- 67. UZAN.S, GAUDET.R**
Cancers du sein. Gynécologie–obstétrique et médecine de la reproduction,
La revue du praticien 1998 (Paris) ; 48 : 787–796
- 68. ELHANCHI.Z, BERRADA.R, FADLI.A, FERHATI.D, BRAHMI.R et al**
Cancer du sein bilatéral, incidence et facteurs de risque.
Gynécologie obstétrique & fertilité 32 (2004) : 128–134
- 69. TREILLEUX.I, BREMOND.A**
Pronostic des cancers du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Elsevier, Paris),
Gynécologie, 865–F–20, 2002 : p7
- 70. HOUVENAGHEL.G, BUTTARELLI.M, ROSSI.I, TALLET.A, JACQUEMIER.J, VIENS.P**
Le ganglion sentinelle, qu’en est-il ? Bull Cancer 2004 ; 91 (spécial) : S216–20
- 71. ANDRE.F, SORIA.J.C, ASSI.H, DELALOGUE.S, SPILMANN.M**
Expression des récepteurs aux chimiokines par les cellules tumorales : données et implications dans le cancer du sein. Bull Cancer 2004 ; 91(spécial) : S254–6
- 72. VERHAEGHE.M, CORNILLOT.M, HERBEAU.J, VERHAEGHE.G**
Le triplet diagnostique cyto_radio–clinique dans les tumeurs du sein.
Lille médical 1978 ; 18 : p790–7
- 73. CORNILLOT.M**
Le triplet diagnostique du cancer du sein. Evaluation des moyens de diagnostic du cancer du sein. In : Paris édition JC, 1981 : p129–41
- 74. MATHELIN.C, GAIRARD.B, BRETTE.J.P, RENAUD.R.**
Examen clinique du cancer du sein.
Encyclopédie Médico Chirurgicale. Gynécologie ; 1997 ; 865 C10. 11p.

- 75. SERIN.D, ESCOUTE.M**
Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein.
La revue du praticien (Paris) 1998 ; 48 : p36-43
- 76. BAILLET.F, GENESTIE.C, AUCLERC.G, BLONDON.J, VOTADORO.A**
Cancer du sein. Cancérologie – CHU Pitié-Salpêtrière 2003 ; 153-177
- 77. DIALLO.M.S, DIALLO.T.S, DIALLO.S.B, CAMARA.N.D, DIALLO.F et al**
Les tumeurs du sein : épidémiologie, clinique, anatomie pathologique et pronostic.
Médecine d'Afrique Noire: 1996, 43 (5)
- 78. ROUËSSE.J, CONTESSON.G.**
Le cancer du sein. Paris; Herman édition ; 1985 (202 pages)
- 79. CANTIN.J, BOUCHARD.B, CAINES.J, BEAULIEU.M.D, MARK.N, MICKELSON.F, MCGREGOR.M.**
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)
- 80. CHAPUT.V, DUBE.P**
L'écoulement mamelonnaire. Rubrique : soins au féminin. Le clinicien juin 2002 : p63-72
- 81. KING.T.A, CARTER.K.M, BOLTON.J.S**
A simple approach to nipple discharge. Am Surg Oct 66(0):960, 2000.
- 82. LANSAC J, LECOMPTE P.**
Gynécologie pour le praticien. Paris ; Masson ; 1994. 554p.
- 83. EL MANSOURI.A.**
Conduite à tenir diagnostique devant un nodule du sein
Médecine du Maghreb 1992 n°33
- 84. CHEVALIER.B**
Le cancer du sein inflammatoire. Bull Cancer 1993 ; 80 :1024-34
- 85. ROUESSE J**
Le cancer du sein inflammatoire. Path Biol. Paris, 1994, 42, No1, 9, Revue du Praticien
Paris, 1992, 42, 11 : 1419-1423.
- 86. SINGLETAY.G, ALLRED.C, ASHLEY.P et al**
Revision of american joint committe on cancer staying system for breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628-36

- 87. MANSOURI.A**
Conduite à tenir devant un nodule du sein. Médecine du Maghreb 1992 n°33 :1-3
- 88. JROUNDI.L GRUMBACH.Y**
Réalisation et lecture d'une mammographie
Espérance médicale, tome 12, (116) 2005 ; p :265-267
- 89. TRISTANT.H, LEVY.L, CHICHE.C, BOKOBZA.J**
Imagerie non interventionnelle du cancer du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale, Gynécologie 865-D-10 ; 2002 :16p
- 90. TRAVADE.A, ISNARD.A, GIMBERGUES.H**
Imagerie de la pathologie mammaire. Masson 1994 : p1-4 (240 pages)
- 91. TRISTANT.H, BENMUSSA.M, ELBAZ.P**
Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses mammaires.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 810-G-21, 1998, 10 p.
- 92. ACR BI-RADS,**
Système de comptes rendus et de données d'imagerie du sein de l'ACR – Deuxième édition française (basée sur la 4ème édition américaine), traduction sous la responsabilité de la SFR et de la SOFMIS. 2003 ; 194-197.
- 93. TADIVON.A, EL KHOURY.C, THIBAUT.F, MENUNIER.M**
Quoi de neuf en imagerie du sein ? Cancer/Radiothérapie 8 (2004) : 2-8
- 94. GUIF.F, FRYDMAN.R**
Echographie mammaire : de l'image à la thérapeutique. Edition Masson 1998 ; 52 pages
- 95. LEVY.L, MICHELIN.J, TEMAN.G, MARTIN.B, DANA.A, LACAN.A, MEYER.D.**
Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique). Encycl Méd Chir (Ed Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic 34-800-A-10, 2001, 20 p.
- 96. TAOUREL.P, PRAT.X, VALMORIN.P, PUJOL.J**
Imagerie par résonance magnétique mammaire et cancer du sein.
Gynécologie obstétrique & fertilité 2001 ; 29 : 249-53
- 97. LUCIANI.A, LAPEYERE.M, DAO.T.H, BOUANANE.M, KOBEITER.H, RAHMOUNI.A**
Nouvelle imagerie mammaire : place de l'IRM.
Eurocancer 2004 (John Libbey Eurotext, Paris): p87-88

- 98. THIBAULT.F, BENAMOR.M, TARDIVON.A**
Imagerie du cancer du sein. Atlas. La revue du praticien (2004), 54 ;83-9
- 99. RANCHERE-VINCE.D, FONTANIERE.B, LABADIE.M**
Cytopathologie mammaire. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 810-F-10, 2001 : 10p
- 100. VIELH.P**
Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p543-545
- 101. Guérin.N, Treilleux.I**
Microbiopsies mammaires : techniques, indications, limites. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 810-G-50, 2002 :8p
- 102. CLOUGH.K.B**
Diagnostic des tumeurs du sein : cytoponction ou microbiopsie ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p539
- 103. BERTRAND.G**
Analyse histologique des biopsies mammaires. Le point de vue de l'anatomo-pathologiste. Le sein. Vol 11 – N° 1-2 – Juin 2001
- 104. PLANTADE.R, HAMMOU.J.C.**
Biopsies stéréotaxiques du sein par aspiration: le Mammotome. Feuillet de Radiologie. Vol 43 – N° 5 – Octobre 2003 p. 418-426
- 105. BECETTE.V, CHEREL.P, MENET.E, YACOUN.S, BRAIN.E, HAGAY.C et al**
Les macrobiopsies mammaires 11g assistées par aspiration dans les foyers de microcalcifications mammaires : rôle et difficultés du pathologiste. Ann Pathol 2003 ; 23 :496-507
- 106. WALKER.F, THOURY.A**
Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006; 34:115-119
- 107. MAURIAC.L, LUPORSI.E, CUTULI.B, FOURQUET.A, GARBAY.J.R, GIARD.S, SPYRATOS.F, SIGAL-ZAFRANI.B, DILHUYDY.J.M, ACHARIAN.V et al**
S.O.R pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein infiltrant non métastatique-Rapport abrégé/FNCLCC. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 31 (2003) : 284-315

108. MATHIEU.M.C

Analyse histopathologique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein: Expérience de l'Institut Gustave-Roussy. Ann Pathol 2003 ; 23 :508-517

109. DENOUX.Y, BLANC-VINCENT.M.P, SIMONY-LAFONTAINE.J, VERRIELE-BEURRIER.V, BRIFFOD.M et al

SOR: good practice for the management and shipment of histological and cytopathological cancer specimens ; FNCLCC
Bull Cancer. Vol 89, n° 4 (2002) :p401-9

110. FATTANEH.A, TAVASSOLI.P.D

Pathology and Genetics of tumours the breast. World Health Organisation Classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2003: p10-112

111. DAUPLAT.M.M, PENAULT-LORCA.F

Classification des lésions pré invasives et des carcinomes in situ: doutes, controverses, proposition de nouvelles classifications.
Bull Cancer 2004 ; 91(spécial) : S205-10

112. ARNOULD.L, CARON.Y, SIGAL-ZAFRANI.B

La prise en charge des carcinomes canalaire in situ par les pathologistes : question d'actualité. Ann Pathol 2003 ; 23 : 534-546

113. ESPIE.M, HOCINI.H, CUVIER.C, GIACCHETTI.S, BOURSTYN.E, ROQUANCOURT.A

Cancer lobulaire in situ du sein: Particularités diagnostiques et évolutives.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : 964-969.

114. BIBEAU.F, BORRELLY.C, CHATEAU.M.C, SAINGRA.B, LEMANSKI.C, et al

Données récentes sur les néoplasies lobulaires du sein : le point de vue du pathologiste.
Bull Cancer 2005 ; 92 (5) :453-8.

115. GUINEBRETIERE.J.M

Cancers canalaire et lobulaire : quelles différences pour le pathologiste ? Centre René-Huguenin Saint-Cloud. Bull Cancer 2005 ; 92 (5) :438-448.

116. VINCENT-SALOMON.A et al

Histological grading and prognosis in breast cancer. Histopathology, 2003; 42 :337-47.

117. ESPIE.M, HOCINI.H, CUVIER.C, GIACCHETTI.S, BOURSTYN.E, ROQUANCOURT.A

Cancer lobulaire infiltrant du sein : particularités diagnostiques et évolutives
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 (2006) : 3-7.

- 118. SOHN.J.H, KUN.L.S, CHAE.S.W, SHIN.H.S**
Fine needle aspiration cytologic fundings of breast mucinous neoplasms: differential diagnosis between mucocel like tumor and mucinous carcinoma. *Acta cytol* 2001; 45(5): 732-9
- 119. LEVY.L, SUISSA.M, CHICHE.J.F, BOKOBSA.J**
Affections rares du sein. *Encyclopédie Médico Chirurgicale* (Ed Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic- Urologie-Gynécologie, 34-800-A-20, 2005 :p3-5
- 120. KHOMSI.F, BEN BACHOUCHE.W, BOUZAIENE.H, CHARGUI.R, BEN HASSOUNA.J, et al**
Carcinome médullaire typique du sein : étude rétrospective à propos de 33 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) : p1117-1122
- 121. DIAB.S.G, CLARK.G.M, OSBORNE.C.K, LIBBY.A, ALLRED.D.C, ELLEDGER.M**
Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1442-8
- 122. MISHELLANY.F, DAUPLAT.M.M, VERNERY.F, DELATOUR.M, PENAULT-LORCA.F**
Une entité agressive de carcinome mammaire. *Ann Pathol* 2003 ; 23 : 611-2
- 123. LALANDE.L, DAVID.J, TROP,I**
La maladie de Paget du sein. *Imagerie de la femme* ; vol 16, n°1 (2006) : p40-45
- 124. MALARD.Y, TUNON-LARA.C, MACGROGAN.G, BUSSIERES.E, AVRIL.A, et al**
Sarcomes primitifs du sein. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2004 ; 33 : p589-59
- 125. Kirova.Y, Vilcoq.J.K, Asselain.B, Sastre-Garau.X , Campana.F, Dendale.F et al**
Sarcomes radio-induits après cancer du sein : expérience de l'institut Curie et revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie* 10 (2006) : 83-90
- 126. FATNASSI.R, BELLARA.I**
Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2005 ; 34 (cahier 1) : 721-724
- 127. TOPALOVSKI.M, CRISAN.D, MATTSON.J.C**
Lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of primary and secondary cases. *Am J Clin Oncol.* 2000 Aug; 23(4):334-6.

- 128. CHARAFE-JAUFFRET.E, TARPIN.C, GINESTIER.C, BERTUCCI.F, PENAULT-LORCA.F, XERRI.L et al**
Carcinome inflammatoire du sein: vers une définition moléculaire ?
Ann Pathol 2003 ; 23 : 54-9
- 129. BATALON.A, GUINEBRETIERE.J.M, PENAULT-LORCA.F**
Applications de l'immunohistochimie dans le diagnostic des lésions épithéliales malignes.
Ann Pathol 2003 ; 23 : 570-81
- 130. PENAULT-LLORCA.F.M, BALATON.A.J**
Anticorps monoclonaux en oncologie : applications diagnostiques, pronostiques et prédictives sur coupes tissulaires. Bull Cancer 2000 ; 87 (11) : 794-803
- 131. PENAULT-LLORCA.F, JACQUEMIER.J.**
Outil pronostique, thérapeutique, explorateur de la carcinogenèse : quelle place pour ERBB-2 en cancérologie mammaire. Ann Pathol 1999 ; 19 : p103-15.
- 132. MOISE.N, HERY.M, SERIN.D, SPIELMANN.M**
Classification moléculaire des cancers du sein : implications pratiques. Edition Springer ; p289-295
- 133. BALU-MAESTRO.C, CHAPELLIER.C, DARCOURT.J, ETTORE.F, RAOUST.I**
Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein.
Journal de radiologie (Paris) vol186 (11) 2005 : p1649-1657
- 134. CSEMI.G, KULKA.J**
New TNM Classification of breast tumors. Orv Hetil, 2003; 144 (32): 1563-8
- 135. ABASSI.H, ADERDOUR.M, ELMANSOURI.M, BENYHYA.B, GHAZLI.M et al**
Place de la chirurgie dans le cancer du sein. Les cahiers du médecin, tome III, (32) 2000 : p24-26
- 136. BREMONT.A**
Traitement du cancer du sein non métastatique : formes habituelles Encyclopédie Médico Chirurgicale (Elsevier, Paris) gynécologie, 870-A-10, 1997
- 137. MARCOLLET.A, DORIDOT.V, NOS.C**
Nouvelles approches du traitement conservateur du cancer du sein.
La revue du praticien 2004 ; 54 : 847-853

- 138. GIARD.S, CHAUVET.M.P, HOUPEAU.L.J, BARANZELLI.M.C, CARPENTIER.P, FOURNIER.C, BELKACEMI.Y, BONNETERRE.J**
Le ganglion sentinelle sans curage systématique. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p213-219
- 139. DILHUYDY.J.M, LUPORSI.E, LEICHTNAM-DUGARIN.L, VENNIN.P, HOARAU.H**
Radiotherapy of breast cancer. Cancer Radiother. 2003 Jun ;7(3):213-21
- 140. ROCHE.H**
Traitements médicaux du cancer du sein.
La revue du praticien (Paris).54 (2004) : 855-864
- 141. BACHELOT.T, BREMOND.A, MIGNOTTE.H, GUASTALLA.J.P**
Actualités en sénologie. Encycl Méd Chir. Ed Elsevier SAS ;
Gynécologie, 5-A-12, 2002, 4 p.
- 142. BETHUNE-VOLTERS.A, GUEPRATTE.S, LABROQUERIE.M, HACENE.K, NEUMENN.R, CARNEY.W et al**
Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique : HER2 sérique, cancer du sein et Trastazumab. Immuno-analyse & biologie spécialisée 19 (2004) : 250-254
- 143. CUTULI.B, FOURQUET.A, LUPORSI.E, ARNOULD.L, CARON.Y, CREMOUX.P et al**
SOR 2004 pour la prise en charge des carcinomes canauxaires in situ du sein : rapport abrégé/FNCLCC. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p232-265
- 144. MAGRI.K, DEMOULIN.G, MILLION.G, DUVERT.B**
Métastases au niveau des seins de tumeurs extramammaires. Caractéristiques cliniques, radiologiques et démarche diagnostique. À propos de deux cas et revue de la littérature Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, Volume 36, Issue 6, October 2007 : 602-606
- 145. SERIN.D, ESCOUTE.M**
Cancer du sein de la femme âgée. Encycl Méd Chir. Ed Elsevier, Gynécologie, 689-A-20, 1999, 6 p.
- 146. TUNON.C, GOUDY.G, MACGROGAN.G, DURAND.M, DILHUYDY.J.M, AVRIL.A**
Cancers du sein chez l'homme : à propos de 52 cas pris en charge à l'institut Bergonié de Bordeaux entre 1980 et 2004. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 386-394

147. PETIT.T

Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein
La revue du praticien (Paris), 2004 ; vol 54, n°8 : 842-846

148. BELGHITI.L, CHENGUITI-ANSARI.A, ELAANINE.M, ELAMRANI.S, OUAZZANI.M.C

Facteurs pronostiques dans le cancer du sein. Esper Med .tome 9, (89) 2002

149. ESPIE.M

Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions
Pathologie Biologie 51 (2003) : p391-392

150. PENAULT-LORCA.F, VINCENT-SALOMON.A

Le pathologiste et la chimiothérapie néoadjuvante
Ann Pathol ; 23 (2003):555-63

151. PAGE.D.L

Types spéciaux de cancer du sein infiltrants avec des implications cliniques.
AM. J. Surg.Pathol ; 27 (2003) : 832-843