

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 32

CANCER DU SEIN
ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 120 CAS
SUR UNE PERIODE DE 5 ANS
(DU JANVIER 2010 A DECEMBRE 2014)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Ihab YOUSSEF

Né le 14 Février 1990 à Souk El Arbâa

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Cancer – Sein – Anatomopathologie – Chimiothérapie –
Radiothérapie.

JURY

Mme. A. KHARBACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. RAGALA OUAZANI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. S. AMRANI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. M. YOUSFI MALKI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. K. FATHI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. CHENGUITI ANSARI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie

Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

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

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

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

Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne

Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL
---------------------	-----

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie

Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdelouhab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie

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

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie

Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*

Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

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

Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
<u>Décembre 2007</u>	
Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
<u>Décembre 2008</u>	
Pr. ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
<u>Mars 2009</u>	
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique

Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSghIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie

Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

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

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé
Je dédie cette thèse



A mon père et à ma mère

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur
tout le respect, la reconnaissance et l'amour que je vous porte.*

*Vous m'avez entouré d'une grande affection,
et vous avez été toujours pour moi un grand support
dans mes moments les plus difficiles.*

*Je voudrais vous remercier pour tous les efforts
et les sacrifices, que vous m'avez consenti
pour votre générosité, votre aide et vos prières,
pour votre soutient*

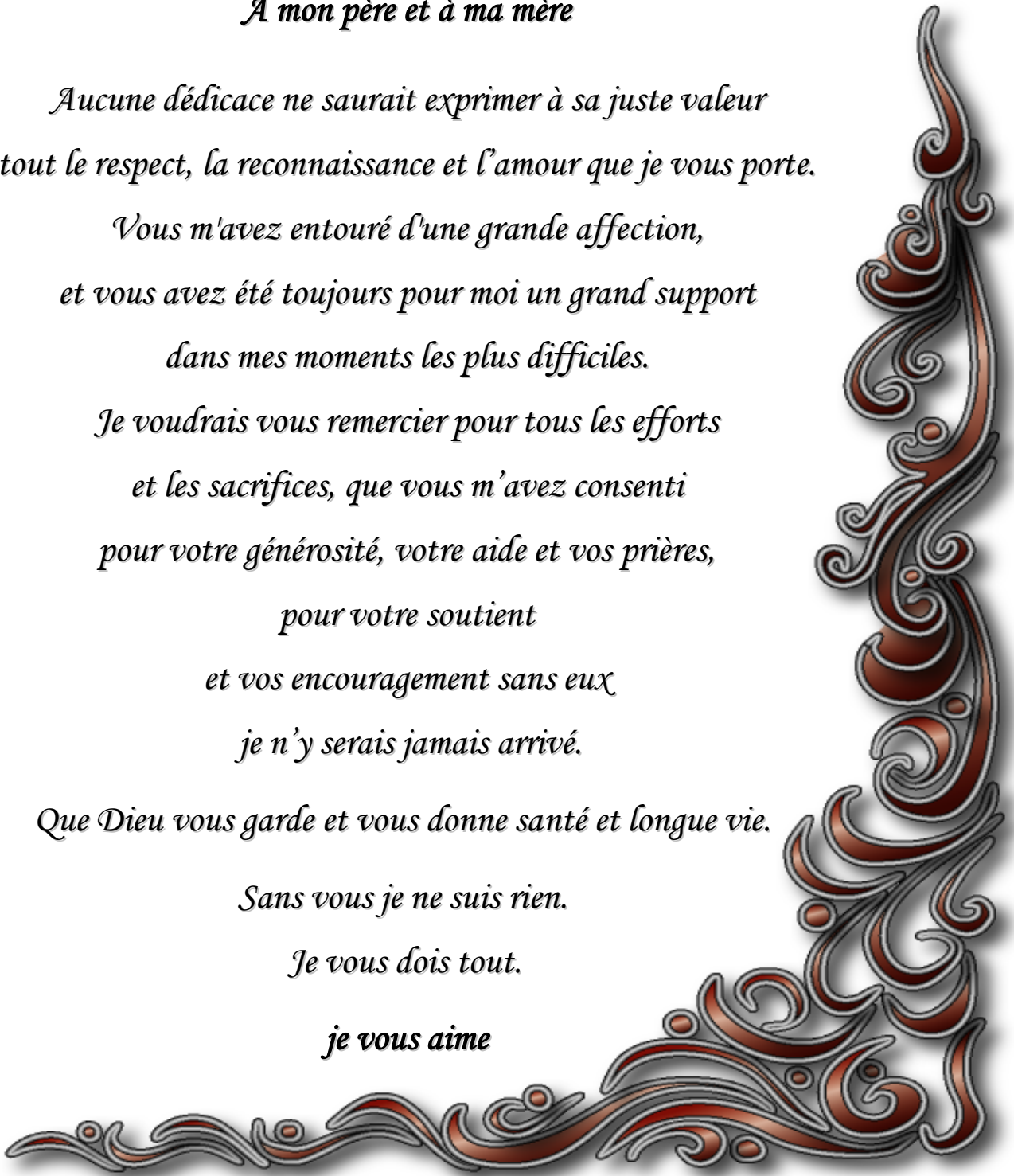
*et vos encouragement sans eux
je n'y serais jamais arrivé.*

Que Dieu vous garde et vous donne santé et longue vie.

Sans vous je ne suis rien.

Je vous dois tout.

je vous aime



A Mon Adorable et tendre Epouse

Manal STITOU

*Aucun mot ne saurait exprimer
mes sentiments les plus profonds envers toi.*

*Je remercie Dieu. Le clément de m'avoir offert
une âme sœur amoureuse, compréhensive et indulgente.*

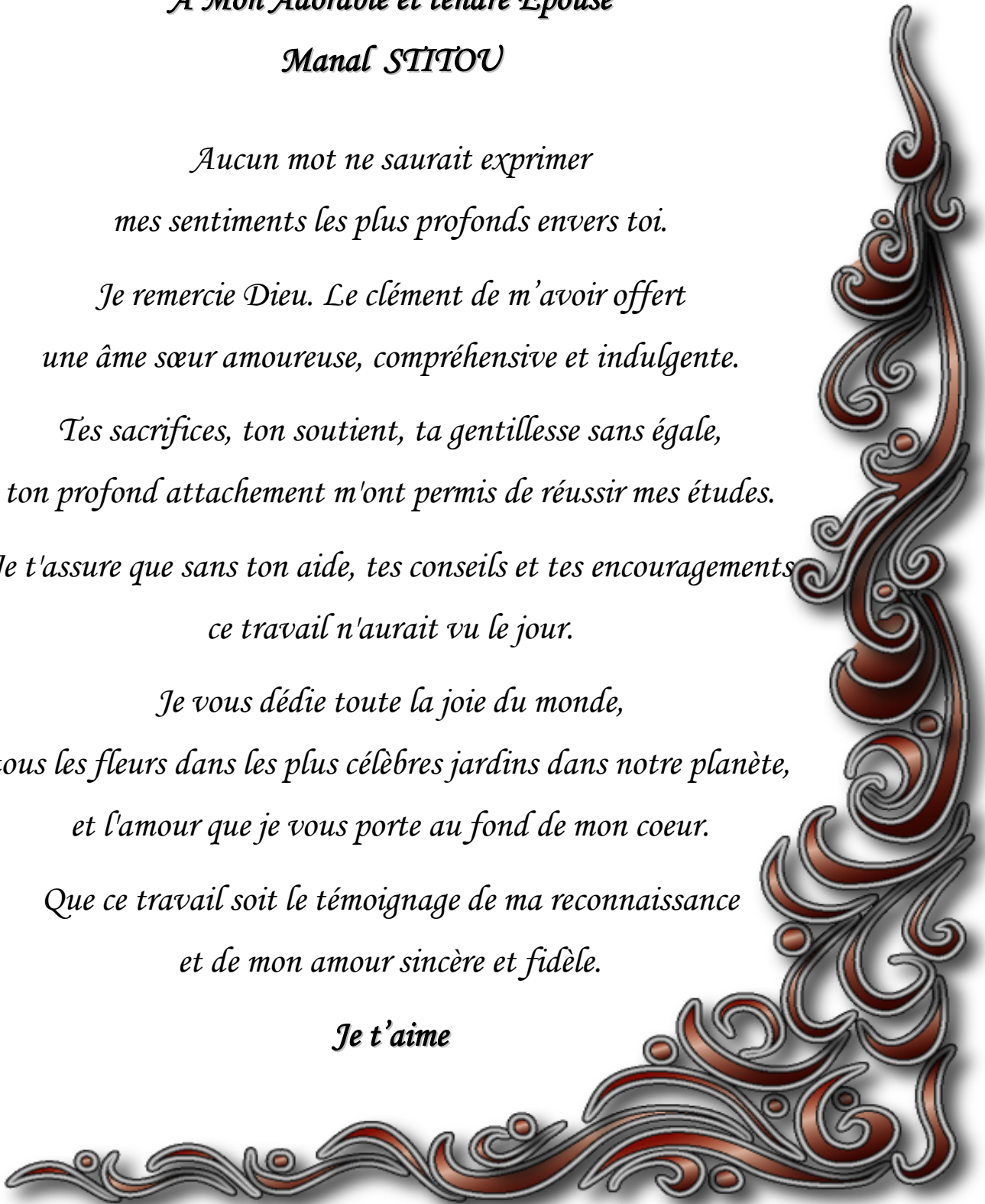
*Tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans égale,
ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements
ce travail n'aurait vu le jour.*

*Je vous dédie toute la joie du monde,
tous les fleurs dans les plus célèbres jardins dans notre planète,
et l'amour que je vous porte au fond de mon cœur.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour sincère et fidèle.*

Je t'aime

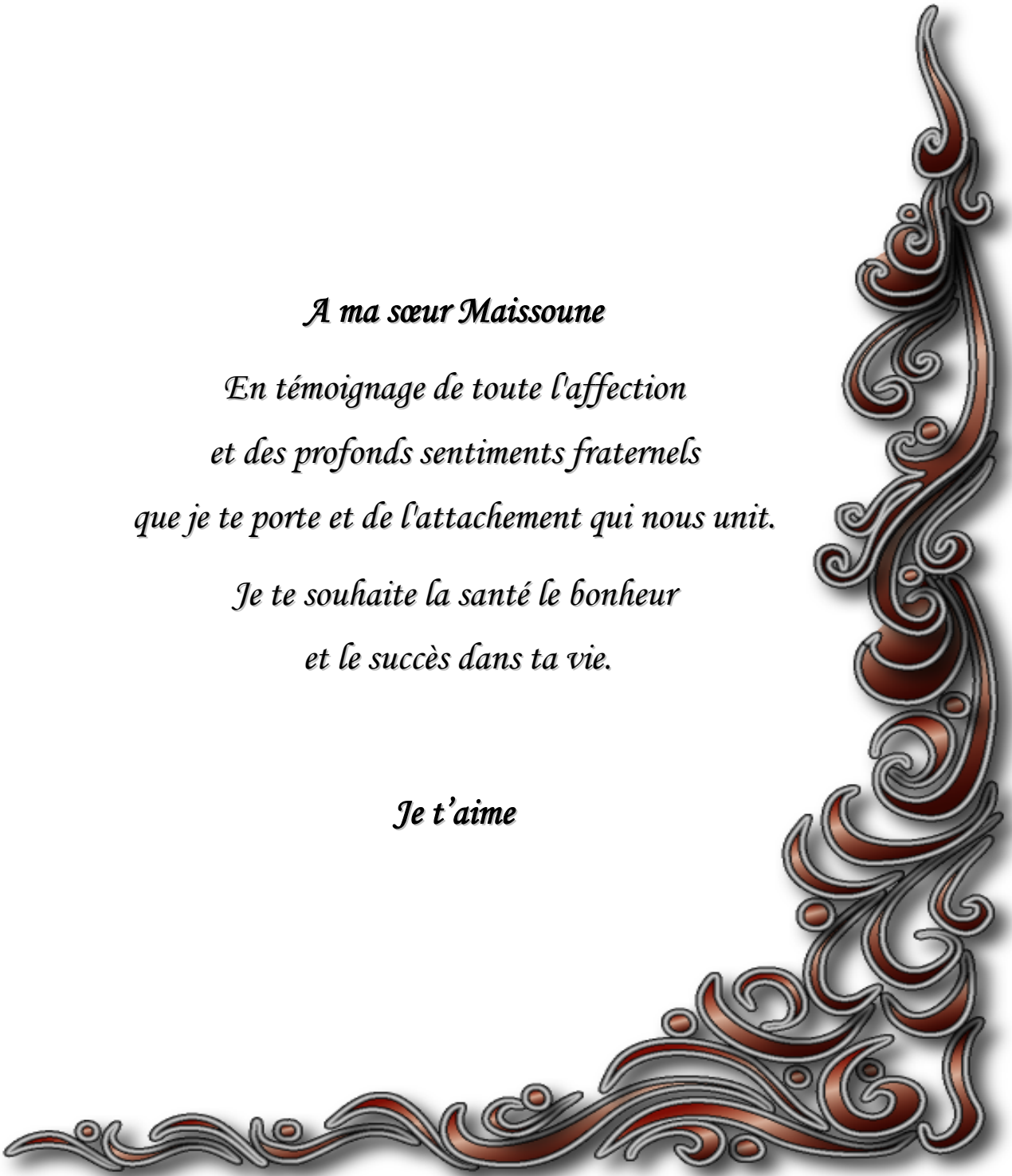


A ma sœur Maisoune

*En témoignage de toute l'affection
et des profonds sentiments fraternels
que je te porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je te souhaite la santé le bonheur
et le succès dans ta vie.*

Je t'aime



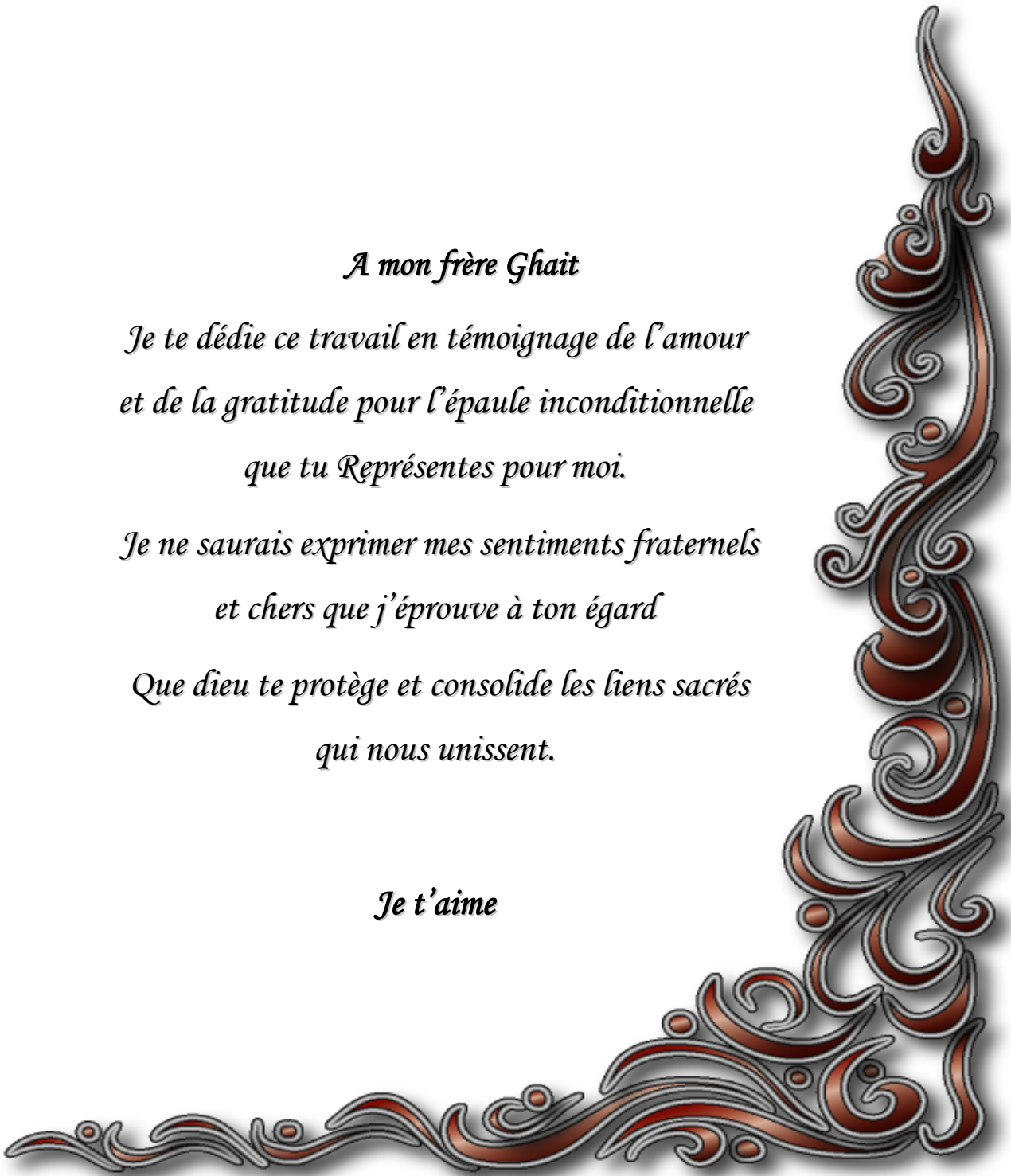
A mon frère Ghait

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

*Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels
et chers que j'éprouve à ton égard*

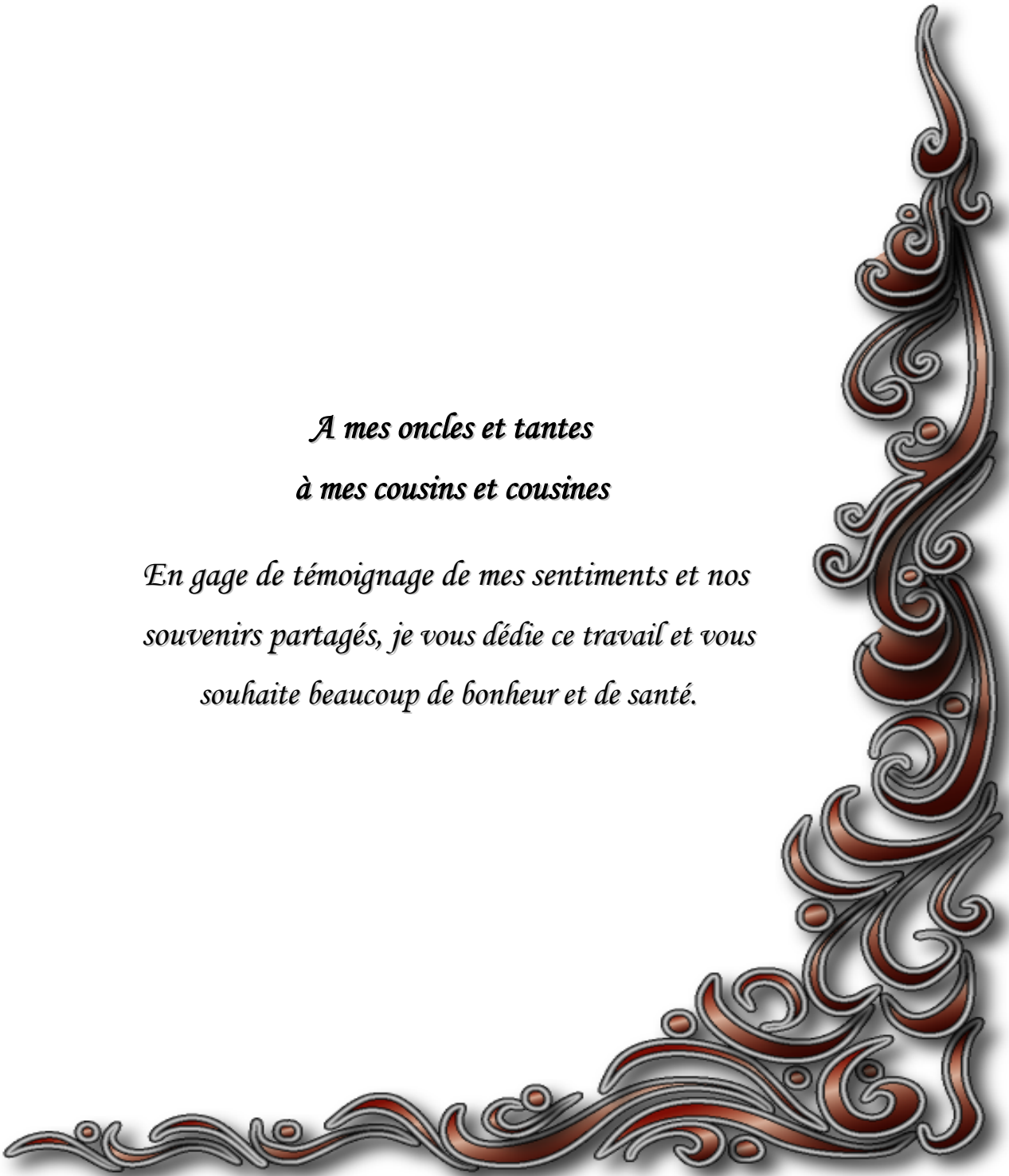
*Que dieu te protège et consolide les liens sacrés
qui nous unissent.*

Je t'aime



*À mes oncles et tantes
à mes cousins et cousines*

*En gage de témoignage de mes sentiments et nos
souvenirs partagés, je vous dédie ce travail et vous
souhaite beaucoup de bonheur et de santé.*



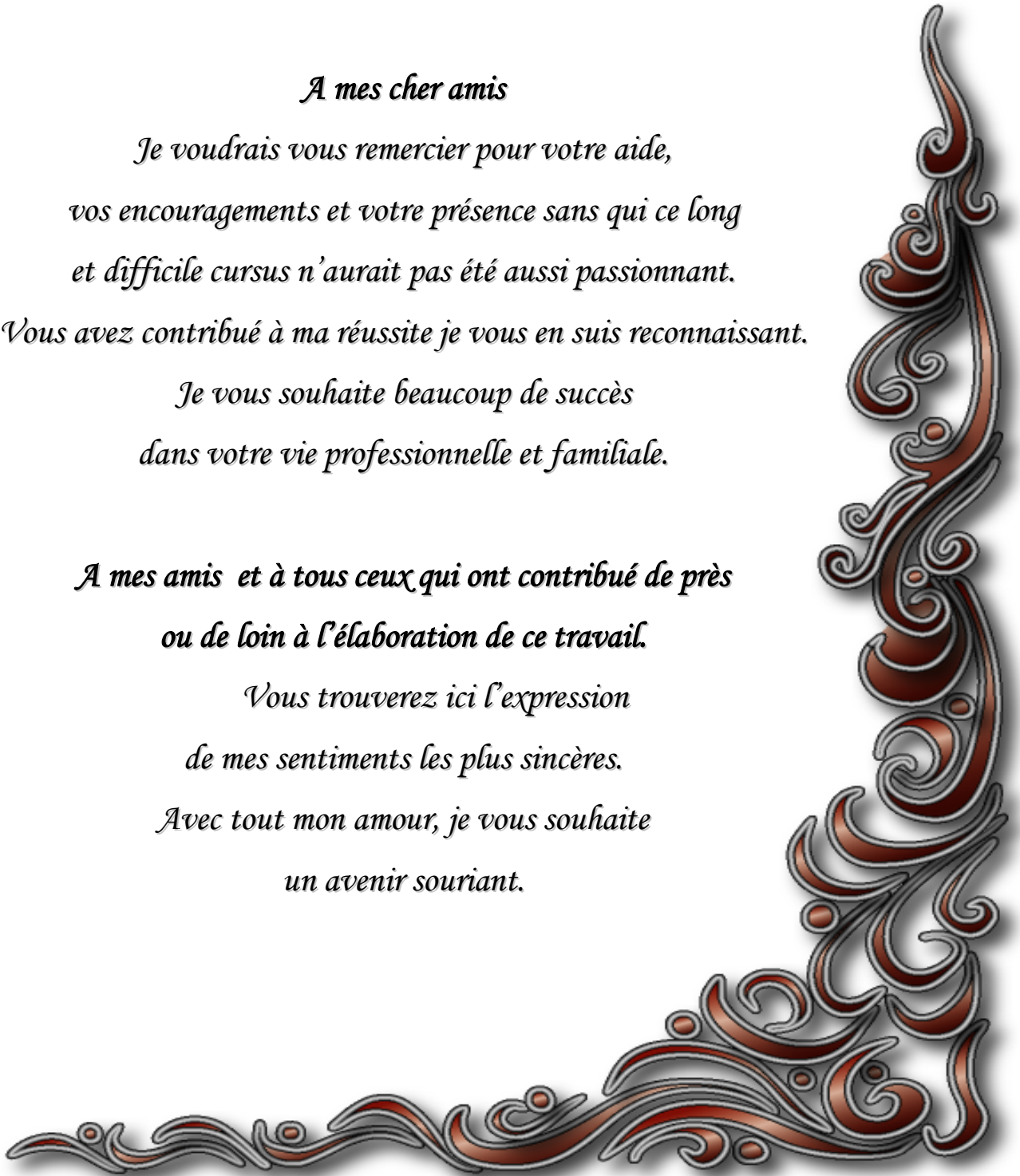
A mes cher amis

*Je voudrais vous remercier pour votre aide,
vos encouragements et votre présence sans qui ce long
et difficile cursus n'aurait pas été aussi passionnant.
Vous avez contribué à ma réussite je vous en suis reconnaissant.*

*Je vous souhaite beaucoup de succès
dans votre vie professionnelle et familiale.*

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

*Vous trouverez ici l'expression
de mes sentiments les plus sincères.
Avec tout mon amour, je vous souhaite
un avenir souriant.*



Remerciements

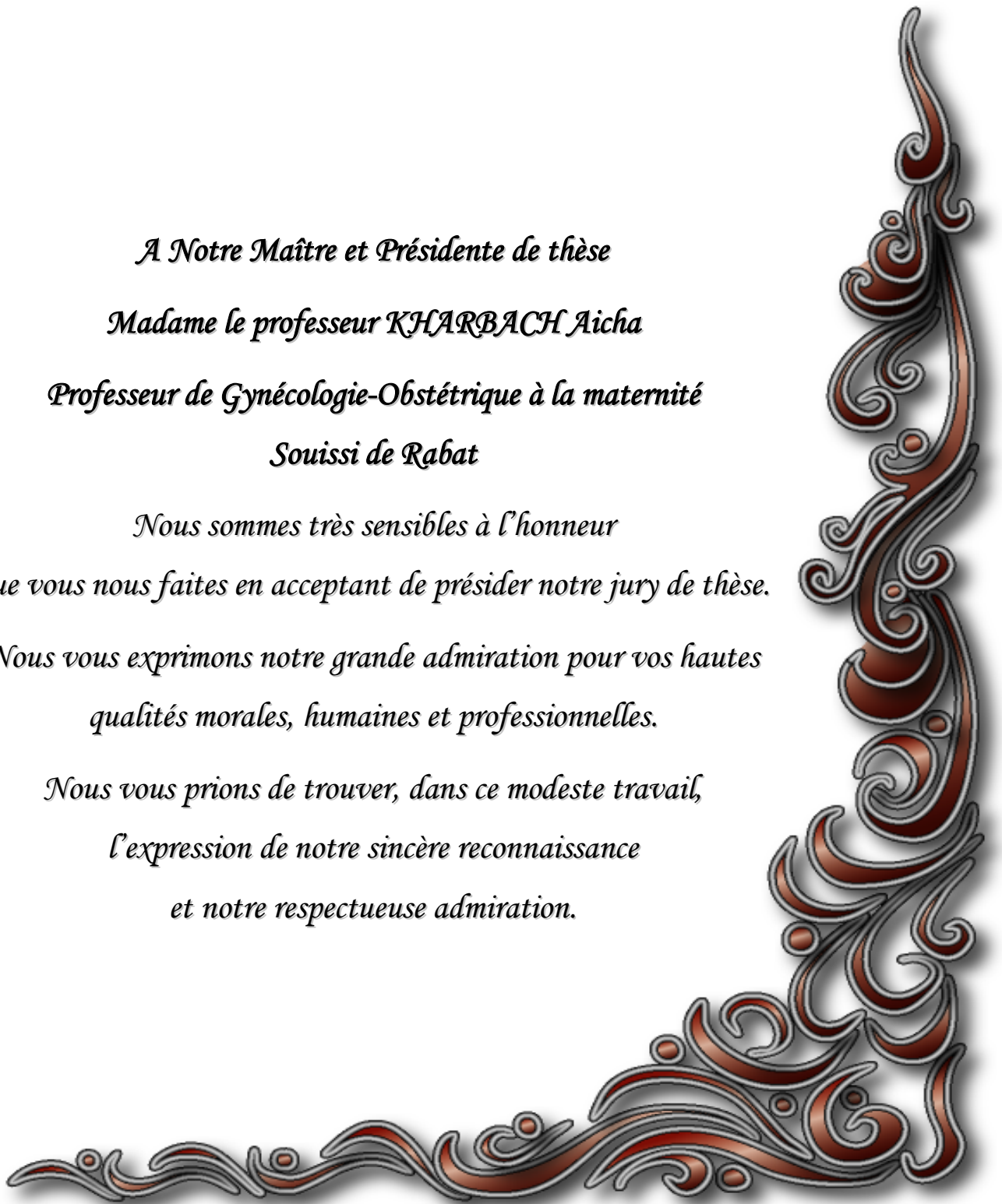


A Notre Maître et Présidente de thèse
Madame le professeur KHARBACH Aicha
Professeur de Gynécologie-Obstétrique à la maternité
Souissi de Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes
qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail,
l'expression de notre sincère reconnaissance
et notre respectueuse admiration.



A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Le Professeur Ragala Ouazzani Abdelhak,

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

à la maternité Souissi de Rabat

*Tout au long de cette thèse, vous n'avez ménagé ni votre temps,
Ni vos efforts, malgré les multiples charges qu'impliquent vos
Fonctions, en vous préoccupant des moindres détails de ce travail.*

Votre modestie, votre dynamisme, vos qualités humaines et votre

Esprit scientifique restent toujours présents en mémoire.

Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable,

Dont la présence rassure et la parole apaise.

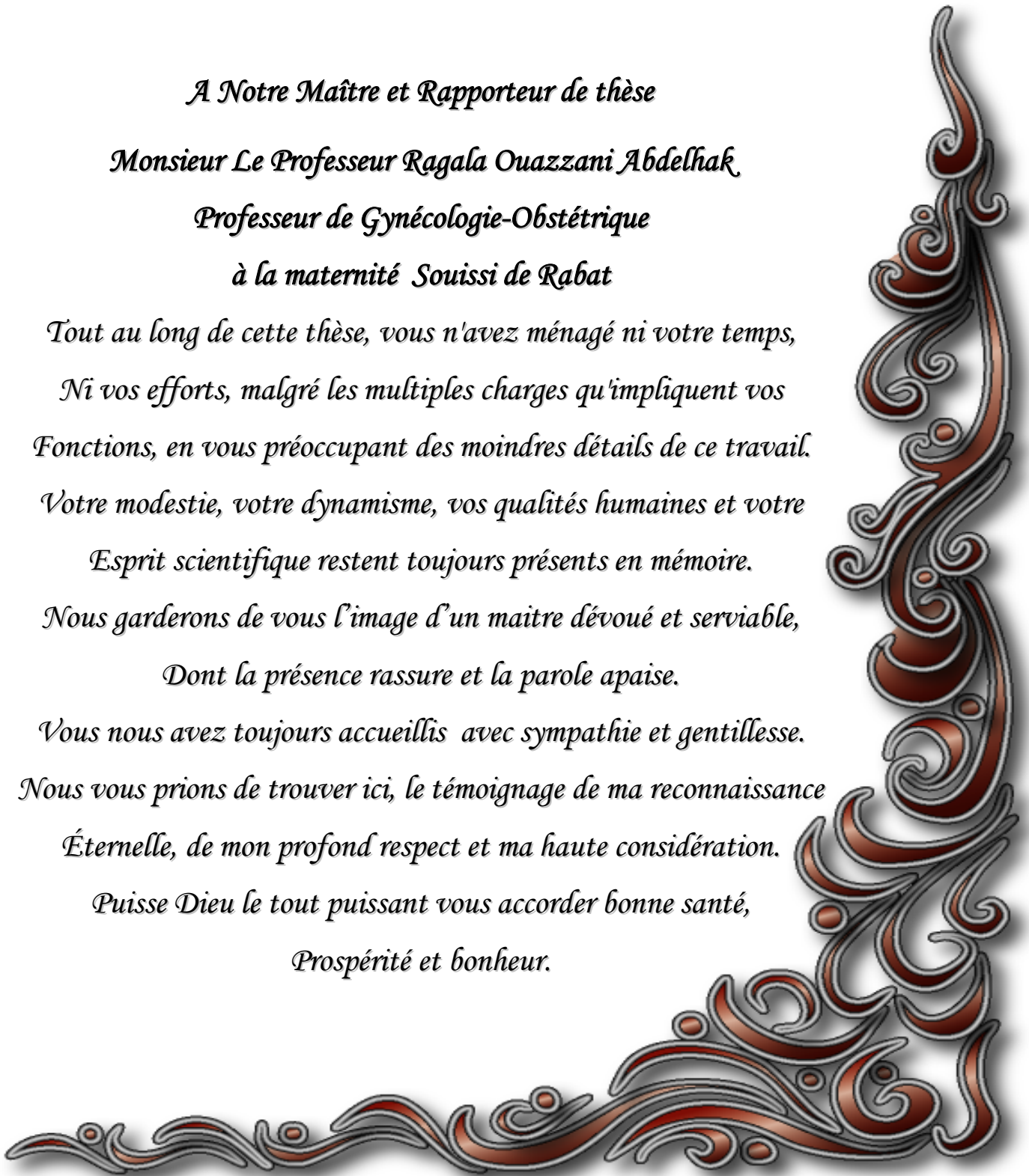
Vous nous avez toujours accueillis avec sympathie et gentillesse.

Nous vous prions de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance

Éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,

Prosperité et bonheur.



A Notre Maître et juge de thèse

Madame Le Professeur Sabah. AMRANI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

à la maternité Souissi de Rabat

Vous avez accepté de juger ce travail avec

Une spontanéité et une simplicité émouvante.

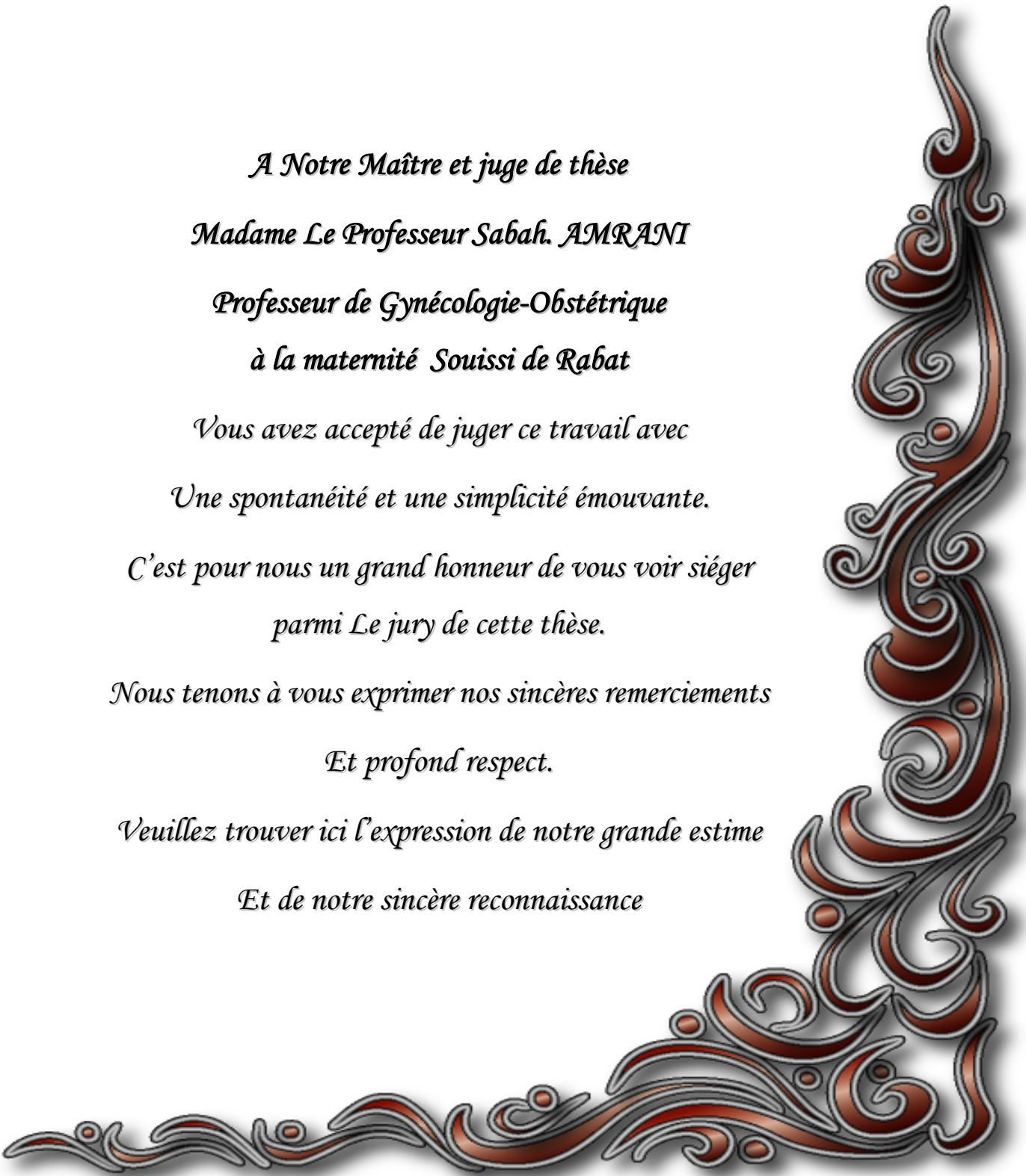
*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger
parmi Le jury de cette thèse.*

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements

Et profond respect.

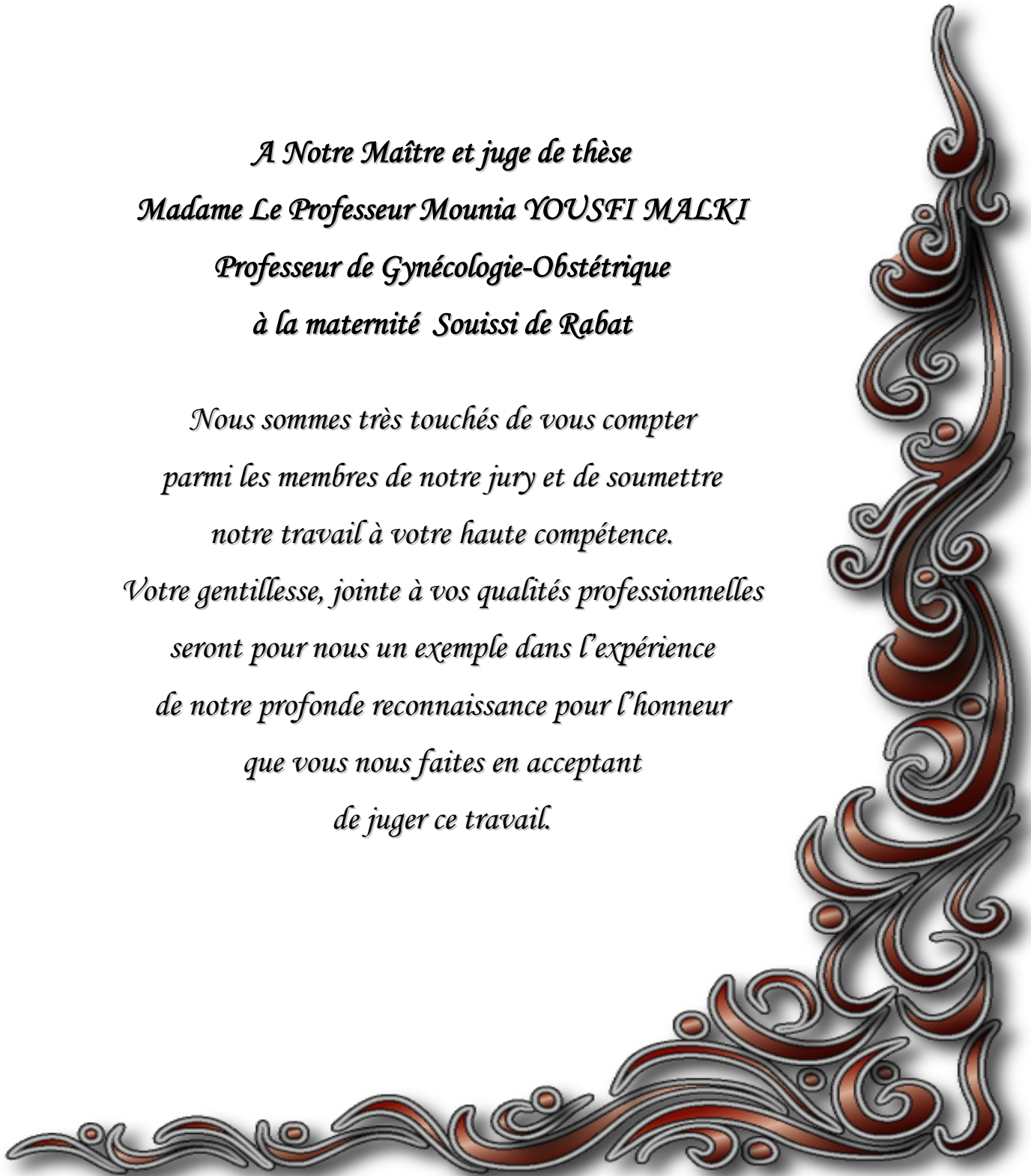
Veillez trouver ici l'expression de notre grande estime

Et de notre sincère reconnaissance



*A Notre Maître et juge de thèse
Madame Le Professeur Mounia YOUSFI MALKI
Professeur de Gynécologie-Obstétrique
à la maternité Souissi de Rabat*

*Nous sommes très touchés de vous compter
parmi les membres de notre jury et de soumettre
notre travail à votre haute compétence.
Votre gentillesse, jointe à vos qualités professionnelles
seront pour nous un exemple dans l'expérience
de notre profonde reconnaissance pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*



A Notre Maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur Anas ANSARI CHENGUITI

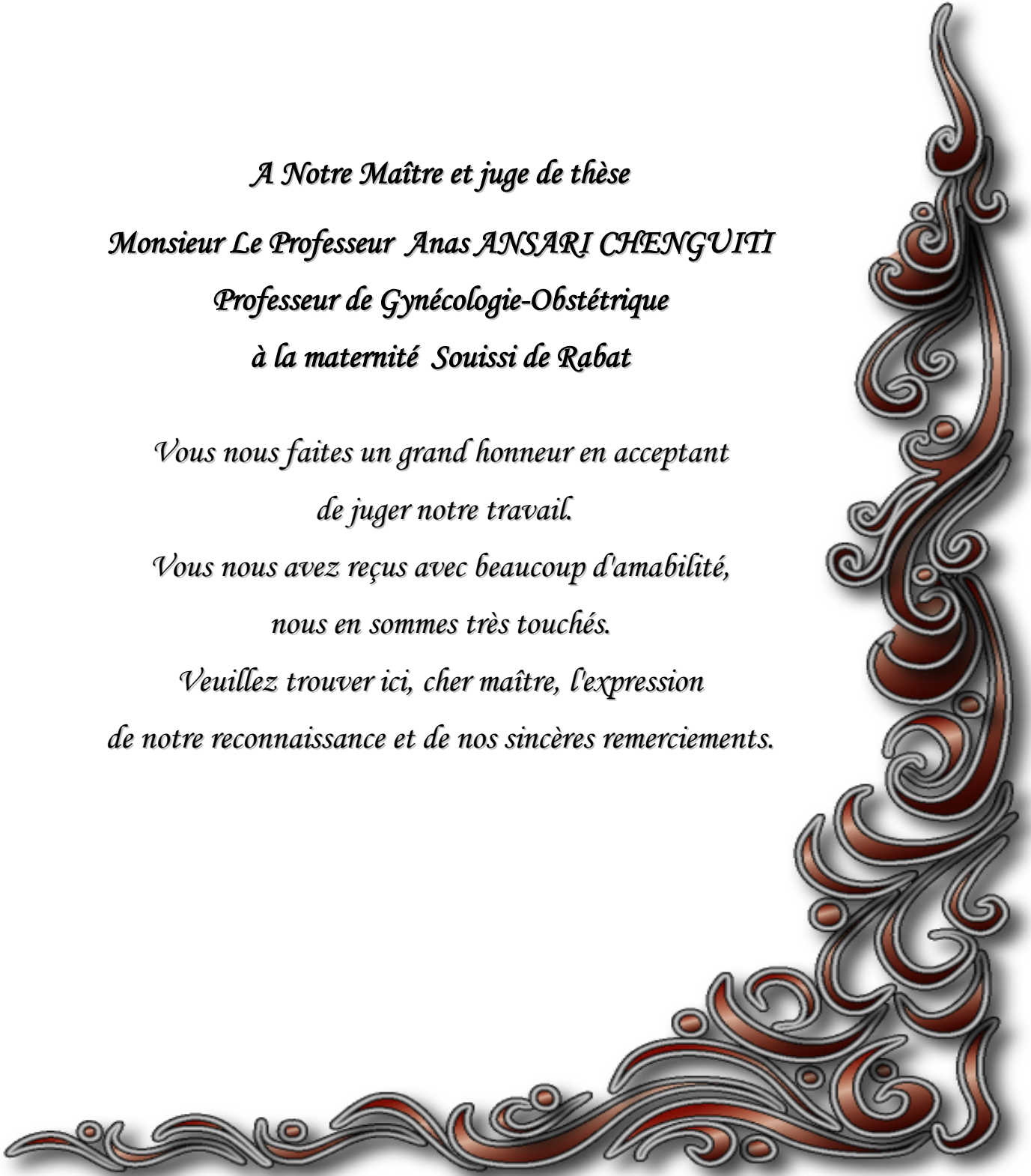
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

à la maternité Souissi de Rabat

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de juger notre travail.*

*Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité,
nous en sommes très touchés.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression
de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.*

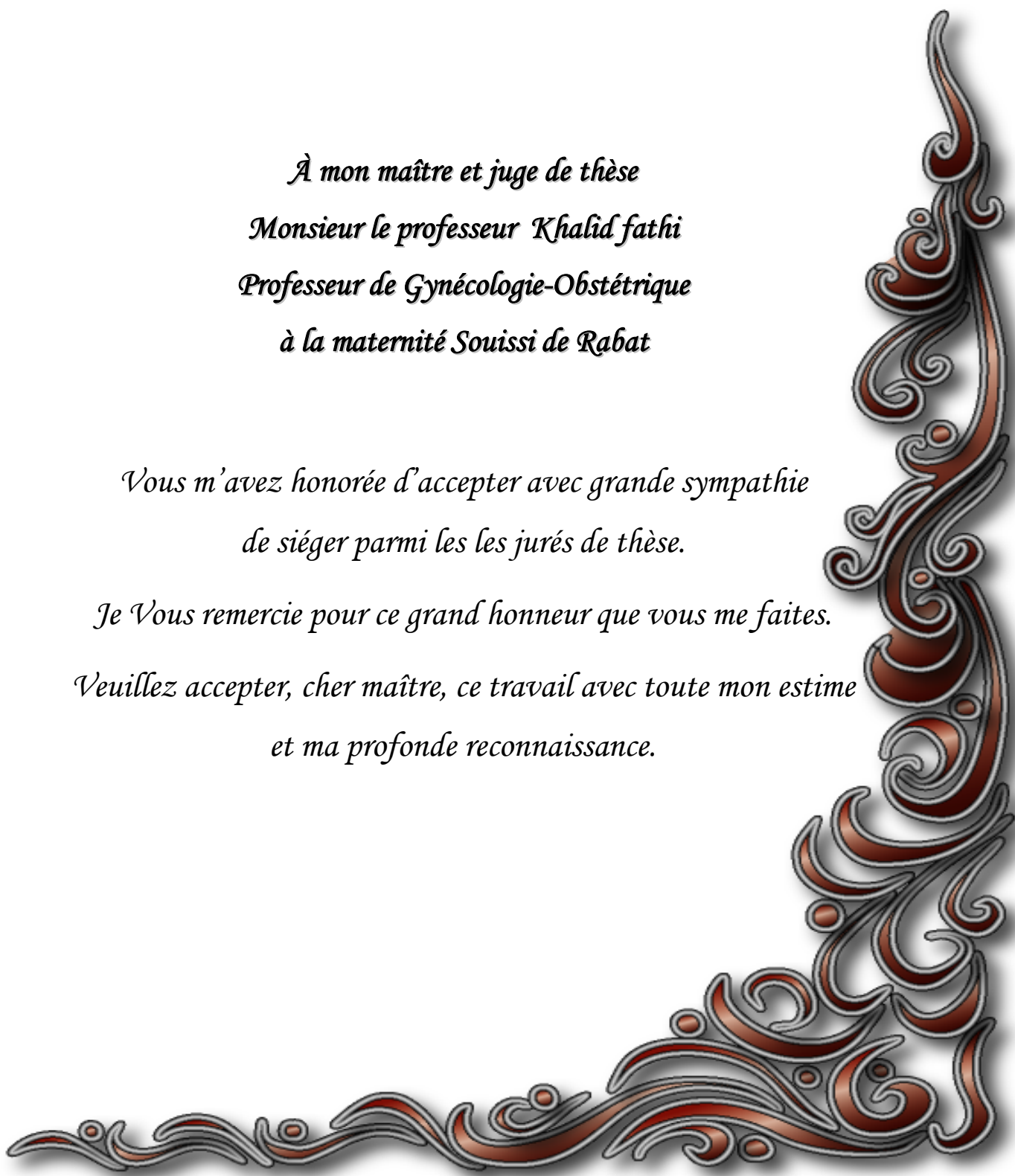


*À mon maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Khalid fathi
Professeur de Gynécologie-Obstétrique
à la maternité Souissi de Rabat*

*Vous m'avez honorée d'accepter avec grande sympathie
de siéger parmi les les jurés de thèse.*

Je Vous remercie pour ce grand honneur que vous me faites.

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime
et ma profonde reconnaissance.*



LISTE DES TABLEAUX

Tableau1 : Risque relatif de cancer du sein associé à l'utilisation d'une contraception orale : résultats de la méta-analyse d'Oxford

Tableau2 : Traitement hormonal substitutif et risque du cancer du sein

Tableau3: Evaluation du risque de cancer du sein selon les antécédents familiaux du cancer du sein

Tableau 4 : Classification des facteurs de risque en fonction du relatif

Tableau 5: Classification du cancer de sein selon le stade :

Tableau 6: Classification SBR

Tableau 7: Classification ACR des images mammographique

Tableau 8 : Avantages et inconvénients du GS

Tableau 9 : Les principaux protocoles de chimiothérapie

Tableau 10: Indications thérapeutiques du CCIS :

Tableau 11 : Répartition des cas en fonction de leurs âges

Tableau 12 : Répartition selon le statut hormonale

Tableau 13: Répartition selon la parité :

Tableau 14: Répartition selon l'âge de la première grossesse mené a terme

Tableau 15 : Répartition selon la prise des contraceptions orales :

Tableau 16: Répartition selon l'allaitement

Tableau 17: Répartition selon la ménarche :

Tableau 18 : Répartition Selon l'âge de la ménopause :

Tableau 19: Intervalle de diagnostic :

Tableau 20: Poussée évolutive :

Tableau21 : Circonstances de découverte :

Tableau 22: les signes cliniques

Tableau 23 : siège de la tumeur :

Tableau 24: Répartition par quadrants :

Tableau 25 : Taille clinique de la tumeur

Tableau 26: Ganglions cliniquement palpable :

Tableau 27: Ganglions histologiquement envahis :

Tableau 28: métastases cliniques :

Tableau 29: Dosage des récepteurs hormonaux :

Tableau 30 : Dosage du CA 15-3 :

Tableau 31 : Expression du gène HER 2

Tableau 32 : Mammographie

Tableau 33 : Cytoponction :

Tableau 34 : Type histologique :

Tableau 35: Grade de SBR

Tableau 36: Type de chirurgie

Tableau 37: Type de chimiothérapie

Tableau38 : Répartition selon la taille clinique de la tumeur en pourcentage

Tableau39 : Répartition de l'atteinte ganglionnaire en pourcentage

Tableau40: Etude comparative des métastases en pourcentage

Tableau 41 : Comparaison entre les résultats de la mammographie entre les différentes études

Tableau 42 : Types histologique du cancer de sein selon divers études

Tableau 43 : Etude comparative du grade de SBR en pourcentage

Tableau 44: Les principaux protocoles de chimiothérapies utilisées

LISTE DES FIGURES

Figure1: Coupe sagittale d'un sein montrant les différentes structures

Figure2: Vascularisation artérielle et veineuse du sein et drainage lymphatique :

Figure 3: Evolution de l'incidence et mortalité du cancer du sein entre 1975 et 2000

Figure 4: Traitement substitutif hormonale et risque de cancer du sein d'après une méta-analyse d'Oxford

Figure5: *Histoire Naturelle du cancer du sein*

Figure 6: Classification Clinique TNM (Taille)

Figure 7: Classification TNM adénopathies.

Figure 8: Ganglion sentinelle : Techniques.

Figure9: Evolution des patientes HER2+ sous tratuzumab

Figure10 : *Incidence du cancer du sein a travers le monde.*

Figure 11 : *Incidence du cancer du sein selon l'âge dans les différents pays (1998 à 2002)*

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des malades suivant les années (2010 à 2014)

Graphique 2 : Répartition Selon la tranche d'âge.

Graphique 3: Pourcentage des patiente en fonction de la parité :

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	: Amériain college of radiology
CPM	: Cyclophosphamide
EDOX	:Edoxorubicine=Epirubicine
MTX	: Methotrexate
5FU	: 5-FLUOROURACILE
DOX	: Doxorubicine
PO	: Voie orale
IV	: Intraveineuse
SBR	: Scarff-Bloom-Richardson

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
LE SEIN	4
I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN	5
A-Anatomie	5
1) Situation du sein	5
2) Structure du sein	5
a) La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire	5
b) La glande mammaire	6
c) Le tissu adipeux et conjonctif.....	8
d) Les moyens de fixation du sein.....	8
e) Vascularisation artérielle et veineuse du sein	8
f) Réseaux lymphatiques :	10
B-Physiologie	12
1) Puberté	12
2) Grossesse	12
3) Lactation	13
4) Ménopause.....	13
II. CANCER DE SEIN	14
A-Epidémiologie	14
1) Incidence	14
a-situation de la France	14

b-Situation mondial.....	15
c-situation au Maroc	16
2) Prévalence.....	16
3) Mortalité	16
B-Facteur de risque.....	17
1) Facteur hormonaux endogène	17
a-Ménarche précoce	17
b-Ménopause tardif	18
2) Facteur hormonaux exogènes	18
a-Contraception orale.....	18
b-Traitement hormonal substitutif.....	19
3) Facteurs liée à la reproduction :.....	20
a-Multiparité et l'âge précoce de la première maternité	20
b-Allaitement.....	21
4) Antécédents familiaux de cancers du sein :.....	21
a-Facteurs familiaux	21
b-Facteurs génétiques.....	22
c-Antécédents de tumeurs bénignes du sein	23
5) Facteurs alimentaires et habitudes toxiques.....	24
a-Alcool.....	24
b-Tabac.....	25
c- Les radiations.....	25
d-Autres	26

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION.....	29
A- Anatomie pathologique	29
B- Type histologique du cancer de sein	33
1-Tumeur épithéliales malignes non infiltrantes	33
2-Tumeur épithéliales infiltrantes	33
3- Maladie de Paget du mamelon	35
4-Tumeur conjonctivales et épithéliales malignes	35
5-Autres tumeurs malignes	35
6-Tumeurs malignes épithéliales non classées.....	35
7-Tumeurs métastatiques.....	35
C- Classification	36
1-Classification TNM des cancers de sein 2003	36
2-Classification selon le stade	43
3- Classification de PEV (poussée évolutif)	44
4- Facteurs pronostiques.....	44
IV. DIAGNOSTIC.....	47
A-Dépistage	47
B- La clinique.....	51
1- Circonstance de découverte	51
2- Interrogatoire	51
3- Examen clinique	52
4- Examens complémentaires	53
a-Mammographie diagnostique.....	53
b- Echographie	54
c- Galactographie	54

d- IRM :	55
e- La cytoponction	55
f- Microbiopsie stéréotaxique	55
g- Macrobiopsie (mammotome)	56
h- Microbiopsie chirurgicale	57
C- Bilan d'extension	57
1- Bilan biologique	57
2-Radiographie du poumon	57
3-Echographie hépatique	57
4-Scintigraphie osseuse	58
5-ECG et fraction d'éjection ventriculaire	58
6-TDM cérébrale, Abdominale, thoracique ou une IRM	58
D- Traitement	58
□ But	58
□ Moyens	59
1-Chirurgie.....	59
a-Exérèse de la tumeur	59
b-Chirurgie des aires ganglionnaires	60
c-Reconstitution mammaire	65
2- Radiothérapie	66
3- Chimiothérapie	67
4-Hormonothérapie	69
□ Castration	69
□ Les antieostrogène	69
□ Les inhibiteurs de l'atomatases	70

5- Trastuzumab (Herceptine).....	71
□ Indications	71
1-chirurgie	71
a- Indication de mastectomie et curage axillaire	71
b- Indication de traitement conservateur et curage axillaire	71
2- Radiothérapie	72
a- Radiothérapie du sein et de la paroi thoracique	72
b- Radiothérapie des aires ganglionnaire	72
3- Chimiothérapie	72
a- Chimiothérapie néo-adjuvante	72
b- Chimiothérapie adjuvante :	73
c- Chimiothérapie en phase métastatique :	73
4-Hormonothérapie :	74
a- Hormonothérapie adjuvante	74
b- Hormonothérapie néoadjuvante.....	75
c- Hormonothérapie en phase métastatique	75
5-Trastuzumab (Herceptine).....	76
6-Traitement complémentaire	77
E- Stratégie thérapeutique	77
1-Cancer du sein non infiltrant	77
a-Carcinome canalaire in-situ.....	77
b -Carcinome lobulaire in situ	79
2-Cancer du sein infiltrant non métastatique	80
a-Cancer du sein localement évolué	80
b- Cancer de sein inflammatoire	81

3-Cancer de sein métastatique	82
4- Cas particuliers	84
a-Cancer du sein de la femme jeune	84
b-Cancer du sein chez la femme âgée	85
c- Cancer du sein associé à la grossesse	87
d-Grossesse après cancer de sein	88
F- Surveillance post-thérapeutique	89
1- La mammographie	89
2- Echographie abdominale.....	89
3- Echographie pelvienne	90
4- Radiographie du poumon	90
5- Radiographie osseuse et scintigraphie osseuse	90
6- IRM	90
7- Biologie	90
G-Pronostic	91
1- Taux de survie	91
2- Survie à 5ans par stade	91
3- Cancer du sein métastatique.....	92
4- Cancer du sein inflammatoire :.....	92
5- Taux de suivie en fonction du grade histopronostique :.....	92
MATERIEL ET METHODE	93
RESULTATS	95
I.EPIDEMIOLOGIE	96
1. Répartition des malades suivant les années (janvier 2010 à décembre 2014).....	96

2. Age	97
3. Répartition en fonction de du statut hormonale	98
4. Répartition selon les facteurs de risque	98
a- Les antécédents	98
b- Selon la parité	99
c- âge de la première grossesse mené a terme :	100
d- Contraception orale	100
e- Allaitement.....	101
f- âge pubertaire	101
g- Age de la ménopause	102
II.ETUDE CLINIQUE	103
1-Intervalle de diagnostic	103
2- Poussé évolutive	103
3-Circonstances de découverte	104
4-Signe clinique.....	105
5. Siège de la tumeur dans le sein	105
1-Siège de la tumeur	105
2-Quadrant	106
3-Classification TNM.....	:106
a-Taille clinique de la tumeur.....	107
b- Les ganglions.....	107
c- Métastases	108
III. EXAMENS PARACLINIQUES	109
A. Biologie	109
1. Récepteurs hormonaux	109

2. Dosage du CA 15-3 :.....	109
3. HERCEPT TEST 2.....	110
B. Mammographie :.....	110
C. Cytoponction :	111
D. Anatomie pathologique :.....	111
1-Type histologique :	111
E. Le carcinome canalaire infiltrant domine largement.....	112
1.Grade histo-pronostic de Scarff-Bloom-Richardson	112
IV.TRAITEMENT	113
A-Chirurgie	113
B-Radiothérapie	113
c-Chimiothérapie	114
d-Hormonothérapie	115
DISCUSSION	116
I.ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE	117
1-Fréquence	117
2-Age	119
3-Facteur de risque	121
a-Age de la première grossesse et parité	121
b- Age de la puberté	121
c- Age de la ménopause	122
d-Contraception orale.....	122
e-Allaitement	123
f-Antécédent familiaux.....	123

II. ASPECTS CLINIQUES	124
A-Début de la maladie	124
1. Dans la littérature	124
2. Dans notre série.....	124
B-Symptomatologie révélatrice	124
C-Siege de la tumeur	125
D. Taille de la tumeur	126
E. Atteinte ganglionnaire	127
F- Métastases clinique	128
III.ETUDE PARACLINIQUE	129
A-Radiologique	129
1. Mammographie	129
2. Echographie mammaire.....	130
3. IRM.....	132
B-Biologiques	133
1. Récepteurs Hormonaux	133
2. CA-15-3	135
3. L'oncogène hercept	135
C-ANATOMOPATHOLOGIE	136
1. Cytologie.....	136
2. Types Histologiques.....	137
3. Envahissement ganglionnaire axillaire	138
4. Embols tumorales.....	139
5. Grade histopronostique de scraff-bloom-richarson	140

VI. STADIFICATION DE LA MALADIE.....	141
VII.TRAITEMENT	142
A-Chirurgie	142
1- Traitement conservateur	142
2- Mastectomie	143
B-Chimiothérapie	144
1- Dans la littérature.....	144
2- Dans notre série	145
C-Radiothérapie.....	146
D. Hormonothérapie	147
VIII. ASPECT PSYCHOLOGIQUE.....	148
A. Symptomes Psychiques:.....	148
B. L’adaptation psychologique de la femme	149
IX. SURVEILLANCE	150
A. Surveillance locoregionale.....	150
B. Surveillance générale	150
CONCLUSION	151
RESUMES	155
ANNEXES	159
BIBLIOGRAPHIE	161

Introduction



Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. L'incidence du cancer du sein progresse dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux. (1)

Bien qu'une certaine réduction des risques puisse être obtenue par la prévention, les stratégies de ce type ne permettent pas d'éliminer la majorité des cancers du sein qui apparaissent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où la maladie est diagnostiquée à des stades très avancés. Par conséquent, le dépistage précoce afin d'améliorer l'issue de la maladie et les chances de survie reste le principal moyen de lutter contre le cancer du sein. (2)

Les stratégies recommandées pour un dépistage précoce dans les pays à revenu faible ou intermédiaire sont la reconnaissance des premiers signes et symptômes et le dépistage par un examen clinique du sein dans des zones pilotes. Le dépistage par mammographie est très coûteux et n'est recommandé que dans les pays disposant d'une bonne infrastructure médicale qui ont les moyens de mettre en place un programme à long terme. (1), (3)

Avant 2010, il n'existait aucun programme de dépistage systématique au cancer du sein alors que son diagnostic est fait au stade I dans seulement 6 % des cas contre 57 % des cas au stade III et IV. (4) (5)

C'est ainsi que le Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer (PNPCC) qui a été lancé le 24 mars 2010 a retenu parmi ses priorités la détection des cancers du sein et du col de l'utérus. (6)

Ce programme intéresse les femmes et celles âgées entre 45 et 70 ans et consiste à la palpation des seins (7)

Au niveau des établissements de soins de santé de base.

Au cours de notre étude rétrospective, concernant les cas colligés au service sur une période de 5 ans notamment de 2010 2014, on va essayer de mettre en point.

Le sein



I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN :

A-Anatomie : (8) (9) (10) (11)

1) Situation du sein :

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants :

- supéro-externe,
- supéro-interne,
- inféro-externe
- inféro-interne.

2) Structure du sein :

a) La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire

- Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aérole.
- Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du Mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle. Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant.
- En période de repos, hors grossesse et allaitement, ils sont habituellement comblés de kératine.

- L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmentée. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses : les tubercules de Montgomery.

- La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme.

- Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréolo mamelonnaire.

b) La glande mammaire :

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'acinus ou alvéole. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire ou canal de Troisième ordre.

Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre).

Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre.

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

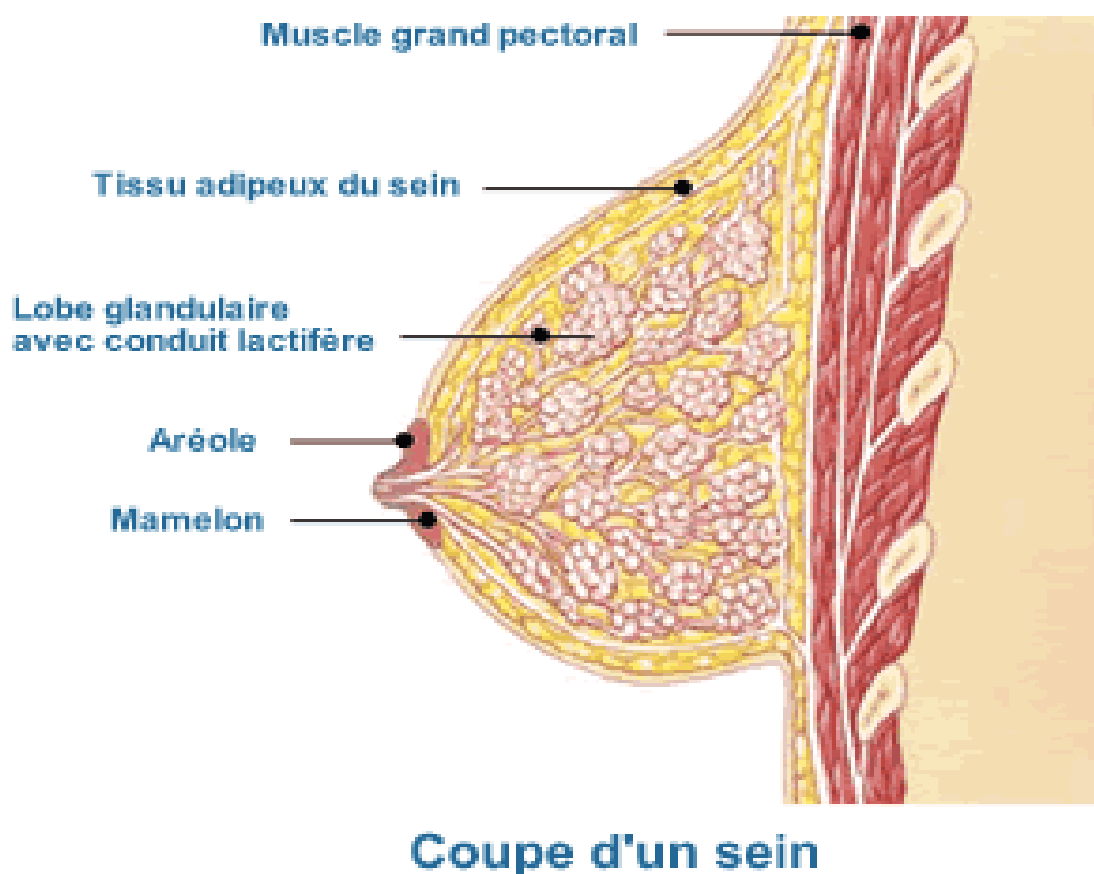


Figure1: Coupe sagittale d'un sein montrant les différentes structures

c) Le tissu adipeux et conjonctif

Etroitement liée au tissu glandulaire. On distingue deux couches graisseuses. La couche antérieure pré glandulaire n'existe pas au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Ducret.

La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif. L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral.

d) Les moyens de fixation du sein

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper).

e) Vascularisation artérielle et veineuse du sein :

La vascularisation artérielle provient de trois troncs artériels :

- L'artère thoracique interne, artère principale issue de la subclavière aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.

- L'artère axillaire vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.
- Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.
- La distribution s'effectue par :
 - Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
 - Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux :

La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie

Les veines : Le réseau veineux assure un drainage :

- médian vers les veines thoraciques internes.
- latéral vers la veine axillaire.
- postérieur vers les veines intercostales.

Le réseau superficiel péri-aréolaire et pérिमamelonnaire constituent le réseau de Haller particulièrement visible.

Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes.

f) Réseaux lymphatiques :

➤ *Le réseau lymphatique cutané* : Il existe un double réseau :

- Le plexus superficiel ou dermique
- Le plexus profond ou sous dermique. Ce réseau communique avec celui des territoires voisins.

Il y a deux types de collecteurs :

- ❖ Les collecteurs principaux se dirigent vers les ganglions axillaires
- ❖ Les collecteurs accessoires se dirigent vers les voie sus claviculaire, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.

➤ *Le réseau lymphatique glandulaire* : Il existe un réseau superficiel et un réseau profond anastomosés. Ils se drainent vers deux types de collecteurs : certains suivent les galactophores se jettent dans le plexus sous aréolaire et d'autres quittent la glande par sa périphérie.

Les collecteurs se drainent vers les nœuds axillaires et nœuds mammaires internes.

➤ *Les ganglions axillaires* : Il existe 5 groupes : inférieur, mammaire externe, scapulaire, central, sous claviculaire 10 à40 ganglions. Ils forment une masse continue.

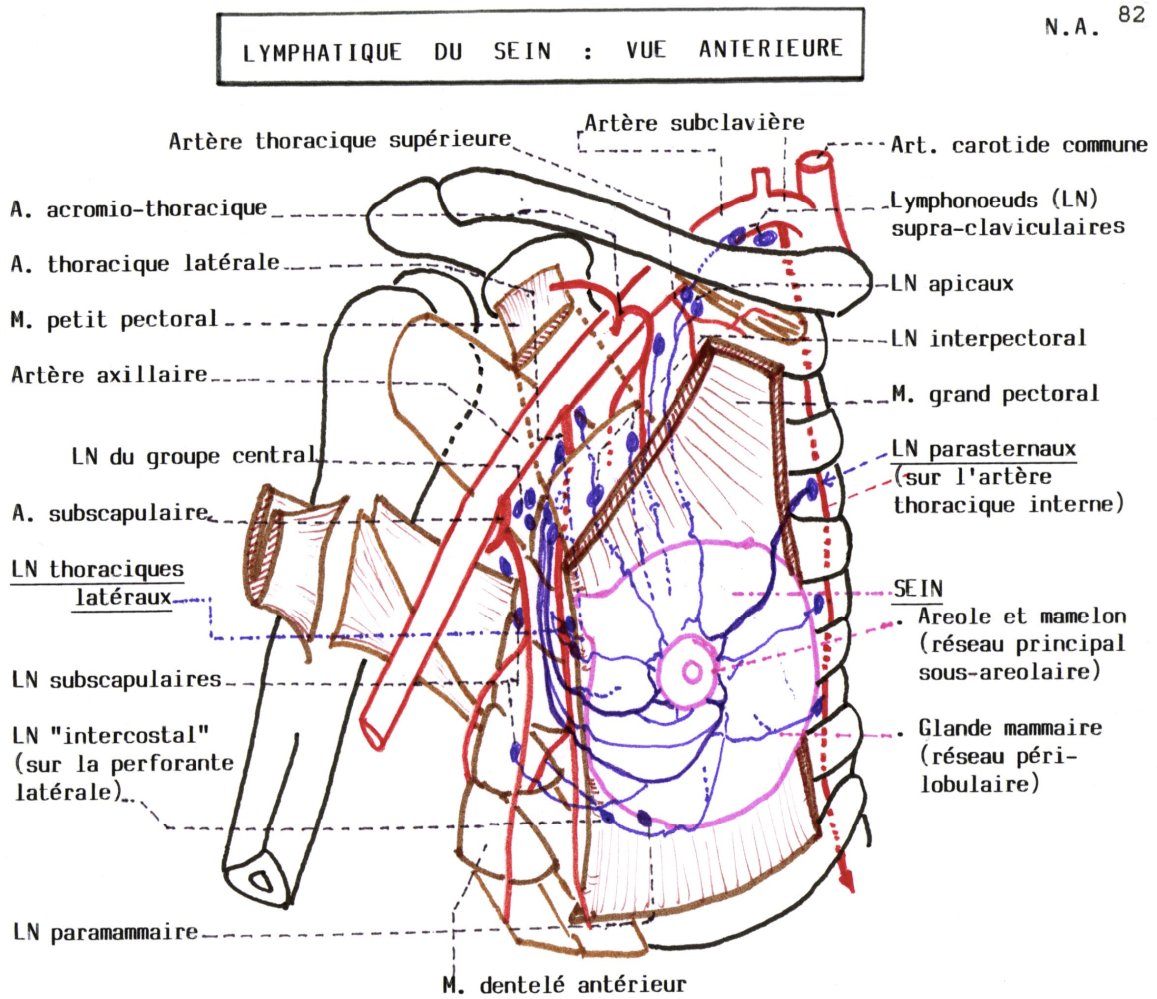


Figure2: Vascularisation artérielle et veineuse du sein et drainage lymphatique :

B-Physiologie (12) (13) (14)

La fonction mammaire est sous l'influence des hormones ovariennes, ces derniers sont sous la dépendance de la sécrétion hormonale cérébrale.

1) Puberté :

Pendant la puberté on assiste à des variations du volume et de la forme des seins. Ces derniers sont sous l'influence des hormones ovariens. On distingue deux principales phases :

a) La phase proliférative : Première partie du cycle sous l'influence de l'Œstrogène.

Dominé par la multiplication des cellules épithélial et la réduction de la lumière des acini ainsi qu'une augmentation de l'afflux des lymphocytes dans le tissu conjonctif.

b) La phase lutéal :Deuxième moitié du cycle sous l'effet du progestérone.

Dominé par la dilatation de la lumière des acini, un épithélium quiescent, Vacuolisation des cellules myoépithélial et un oedème du tissu conjonctif.

2) Grossesse :

Pendant la grossesse on va assister à une variation du volume des seins ainsi que l'induction d'une activité sécrétoire importante sous l'influence de plusieurs hormones (progestérone, estrogène, prolactine, hormone lactogène placentaire), ces variations structurales sont surtout lobulaire.

a) Durant la première moitié de la grossesse : Le nombre d'acini par lobule augmente avec une accumulation du matériel sécrétoire au sein des cellules épithéliales lobulaire débutant généralement pendant le deuxième trimestre l'activité prolifératif prédomine pendant les 20 premières semaines

b) Durant la deuxième moitié de la grossesse : L'activité prolifératif diminue alors que l'activité sécrétoire augmente nettement du fait de l'expansion des lobules hyperplasique , le tissu conjonctive inter-lobulaire devient apparent , le matériel sécrétoire s'accumule au seins des lobules qui sera a l'origine du premier lait Colostrum

3) Lactation :

Après l'accouchement la disparition des effets inhibiteurs de l'oestrogène et de la progestérone sur la prolactine induit la lactation.

Les acini sont distendu par un matériel de sécrétions a la fois dans les cellules et dans les unité ductulo lobulaire

Une fois produites au niveau de ces unités le lait conduit au mamelon par les conduits galactophores, la sécrétion du lait cesse dans 7 à 10 jours s'il n'y a pas de stimulation des mamelons par la succion.

Les glandes retrouvent leur état de repos 3 à 4 mois après arrêt de lactation.

4) Ménopause

Au cours de la ménopause, les seins subissent une involution caractérisée par une régression des éléments parenchymateux suite à une chute du taux de la progestérone et d'estrogène, les cellules épithéliales et myoépithéliales s'atrophient alors que la membrane basale s'épaissit. Le tissu conjonctif subit alors une évolution avec altération des fibres de collagène et élastique aboutissant à une ptose mammaire.

II.CANCER DE SEIN :

A-Epidémiologie : (15)

1) Incidence :

Il s'agit de la fréquence d'apparition des nouveaux cas de cancer. Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers dans le monde entier.

Au Maroc, et dans les pays occidentaux, il occupe également le premier rang.

a-situation de la France: (15) (16)

En 2000, 42000 cas de cancer de sein ont été diagnostiqués. Le taux d'incidence brut est de 135 pour 100.000 femmes, et le taux d'incidence standardisé sur la population est de 89 pour 100.000 femmes

L'incidence de cancers de sein a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies. Entre 1980 et 2000, le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de +2,42%. Le nombre de nouveaux cas a pratiquement doublé en 20 ans

France: Evolution incidence mortalité (entre 1975 et 2000)

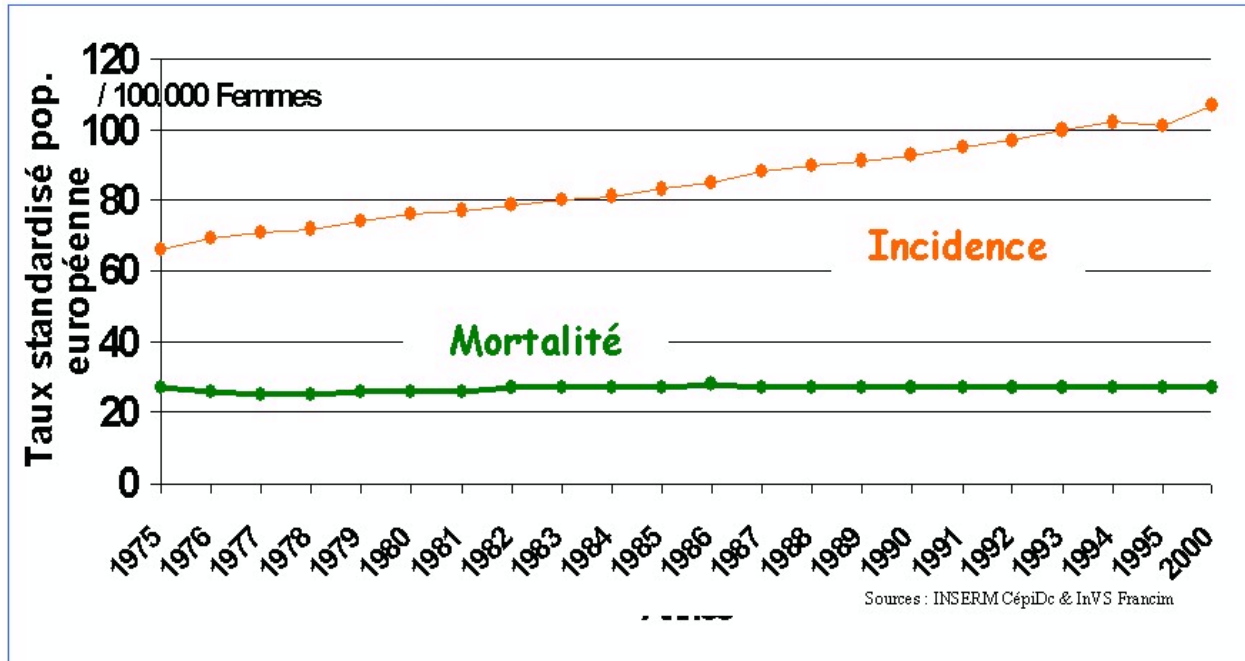


Figure 3: Evolution de l'incidence et mortalité du cancer du sein entre 1975 et 2000

b-Situation mondiale : (17) (18)

Tous les ans, le cancer de sein est nouvellement diagnostiqué chez plus qu'un million de femmes.

En 2000, dans le monde, le cancer de sein représente 22% de tous les cas de cancers des femmes, le mettant au premier rang des cancers féminines, aussi bien dans les pays sous développés où le taux d'incidence augmente de 5% par ans.

c-situation au Maroc : (19)

Le cancer de sein représentait avant l'an 2000, la deuxième localisation cancéreuse gynéco-mammaire soit 16% du recrutement totale, et 42% des cancer gynéco mammaire (registre wilaya de Casablanca).

A partir de 2000 le cancer de sein a pris la première place des cancers devant le cancer du col utérin. (20)

Selon les statistique de l'INO sur une période de 14 ans (de 1985 à 1999 le cancer de sein occupe la premier rang des cancer de la femmes suivie du cancer du col et des autres cancer gynécologique, le recrutement annuel s'estime a 1000 cas/ans (50% du recrutement national).

2) Prévalence:

La prévalence est définie par le développement de la maladie par rapport à l'incidence, c'est le nombre de personnes atteint par la maladie à un moment donné.

Dans le monde il y'a 4,4 millions de femmes chez qui le cancer de sein a été dans les 5 dernières années (20)

Actuellement en France, 310 000 femmes sont atteints par le cancer du sein.

3) Mortalité : (22) (23)

La mortalité est le nombre de décès de cancer de sein

Le taux de mortalité est le nombre de décès par 100 000 habitants par an dans une population définie.

a-situation en France (15) (21)

Le cancer de sein est la première cause de mortalité chez les femmes par cancer.

En France le nombre de cancer de sein en 2000 est de 11637. Le taux brut de mortalité est de 38,5 pour 100 000 habitants et le taux de mortalité standardisé sur la population mondial est de 19,7 pour 100 000.

Entre 1980 et 2000, La mortalité est restée relativement stable, avec un taux annuel moyen d'évolution de 0,42%. Le nombre de décès est passé de 8629 en 1980 à 11632 en 2000.

b-situation mondiale (15)

Le cancer du sein occupe la cinquième cause de mortalité et c'est la première cause de mortalité chez la femme par cancer (parmi les 411 000 causes de décès annuel 14% représentent des décès féminine par cancer).

B-Facteur de risque

1) Facteur hormonaux endogène :

a-Ménarche précoce : (15) (24) (25)

Plusieurs études ont incriminé l'Age des premières menstruations comme un facteur de risque Plus que les règles sont survenu plutôt plus que le risque est augmenté.

Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires.

b-Ménopause tardif : (15)(26)

Un âge avancée à la ménopause est aussi incriminé par un mécanisme qui semble due à une production prolongée des hormones ovarien.

2) Facteur hormonaux exogènes :

a-Contraception orale

Le risque est aussi élevé que l'âge de la première utilisation est précoce ainsi pour une utilisation avant l'Age de 20 ans le risque relatif de cancer de sein est de 1,59 alors qu'il est de 1,24 pour l'ensemble des femmes.(26)

Chez les femmes qui ont arrêté la contraception orale le risque diminue progressivement, après 10 ans les anciennes utilisatrices sont au même risque relatif à la non utilisatrice

Le risque de cancer de sein ne change pas avec la durée d'utilisation ni avec le type d'oestrogène ou la combinaison des préparations utilisées. (25)

Tableau1 : Risque relatif de cancer du sein associé à l'utilisation d'une contraception orale : résultats de la méta-analyse d'Oxford (26)

Modalités d'utilisation	Risque relatif de cancer de sein	
	Première utilisation avant l'âge de 20 ans	Ensemble des femmes
Utilisatrices actuelles Ancienne utilisatrices	1,59+0,093	1,24+_0,038
-1-4 ans	1,49+0,093	1,16+-0,032
-5-9 ans	1,07+0,070	1,07+-0,024
-10-14 ans	1,13+-0,072	0,98+_0,022
-+15 ans	1,14+-0,077	1,03 +_0,025

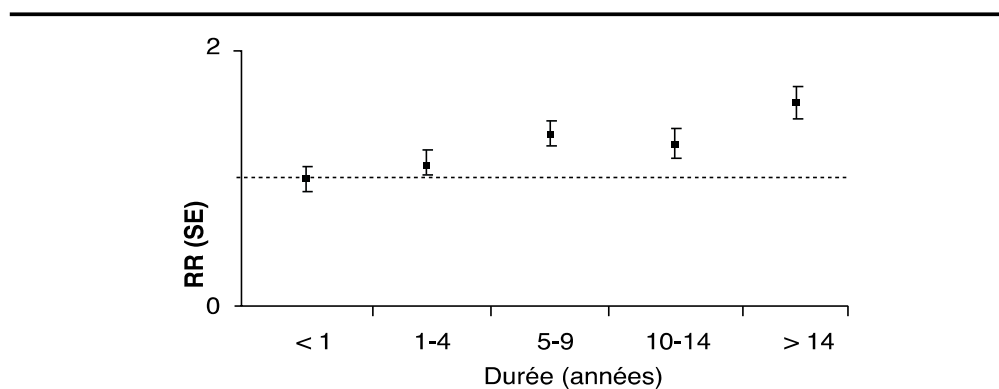
b-Traitement hormonal substitutif :

Le THS est indiqué dans le but du traitement symptomatique des signes climatiques qui entourent la ménopause (27)

Les femmes ayant bénéficiée de THS présente un risque plus élevé de cancer de sein que les femmes qui n'ont jamais bénéficié, ce risque augmente avec la durée d'utilisation. (28)

Le risque attribue diminue dès l'arrêt du traitement , par contre il 'a été démontré que chez les femme ayant recours au THS a l'âge de 50 ans et qu'il ont poursuivie pour 5 , 10 et 15 ans le risque est respectivement de 2, 6 , 12 pour 1000.

Le risque varie également en fonction du produit utilisé il est plus élevé chez les patientes sous oestrogène plus progestérone que chez les patientes sous oestrogène seul. (29)



12 *Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein, d'après la méta-analyse d'Oxford ^[15]. RR : risque relatif.*

Figure 4: Traitement substitutif hormonale et risque de cancer du sein d'après une méta-analyse d'Oxford(26)

Tableau2 : Traitement hormonal substitutif et risque du cancer du sein synthèse des quarts études épidémiologiques récentes (26)

Auteur/ année	Type d'étude	Pays	Nombre de femmes	Oestrogène RR	Oestrogène +Progestatif
Magnusson et al 1999	Cas-témoins	Suède	Cas : 3345 Témoins : 3454	2,70 (1,47-4,95)	2,95(1,84-4,72)
Persson et al 1999	Cohorte	Suède	10472(KS=198)	1,1 (0,7-1,7)	1,7 (1,1-2,6)
Schairer et al 2000	cohorte	Etats-Unis	46355(KS=2082)	1,1(1-1,3)	1,2(1-1,5)
Ross et al 2000	Cas-témoins	Etats-unis	Cas : 1897 Témoins : 1637	1,24(181 mois)	1,51(>120 mois)

3) Facteurs liée à la reproduction :

a-Multiparité et l'âge précoce de la première maternité :

Les femmes qui ont mené une grossesse a terme avant l'âge de 30 ans présentent un risque de cancer de seins moins de 25% par rapport au femmes multipares, l'effet protecteur de la multiparité semble augmenté au fur à mesure des nombre d'accouchement.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la protection de la multiparité contre le cancer de sein, la période de productivité semble jouer un double rôles le risque est accrue immédiatement après l'accouchement puis diminue progressivement, la grossesse provoque une différenciation accéléré du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium (25).

b-Allaitement :

Concernant l'allaitement, une méta-analyse de 2002 étudiant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quelque soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12mois d'allaitement (30). (31)

4) Antécédents familiaux de cancers du sein :

a-Facteurs familiaux :

20 à 30 % des femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale, mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques [32] (33). Un antécédent matri ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune ou qu'il était bilatéral. OFFIT et BROWN [11] ont démontré que les risques relatifs estimés sont dépendants du degré et du type de parenté, du caractère pré ou post ménopausique, de la bilatéralité et de l'âge d'apparition chez l'apparente.

Tableau3: Evaluation du risque de cancer du sein selon les antécédents familiaux du cancer du sein (32)

Apparente atteinte	Risque relatif
Mère	1,7 – 4
Sœur	2-3
Sœur atteinte avant la ménopause	3,6 – 5
Sœur atteinte après la ménopause	2
Sœur atteinte bilatérale avant 40ans	11
Sœur et mère	2,5 – 14
Sœur et mère atteintes avant la ménopause et bilatérale	39
Apparentés au 2 ^{ème} degré	1,4 – 2
Apparenté au 3 ^{ème} degré	1,3 – 5

b-Facteurs génétiques :

5 à 10% des cancers peuvent être liés directement à des facteurs génétiques, ce qui représente environ 2000 nouveaux cas par an.

Dix gènes sont connus comme étant associés à un risque accru de cancer du sein, quand ils portent des mutations. Parmi eux, neuf sont liés au système de réponse aux dommages de l'ADN. Le dixième code une protéine qui inhibe l'action de l'enzyme AKT1 (enzyme dont l'inhibition joue aussi un rôle dans les cancers non- génétiques).

Les premières gènes identifiées étaient des mutations situées au niveau des gènes p53. Parmi les troubles liés à ces mutations et repris dans le syndrome de Li FRAUMENI [12], on observe une augmentation de l'incidence des cancers du sein, mais aussi des sarcomes ostéogéniques, des leucémies et des tumeurs cérébrales (34) (35)

Deux de ces dix gènes (dits BRCA1 et BRCA2) découverts au début des années 1990, sont à eux-seuls responsables de la moitié des cancers du sein familiaux. La transmission de ces gènes se fait selon un mode autosomique dominant (35)

La présence du gène n'implique pas forcément l'apparition du cancer, il en augmente le risque. Chez la femme, le risque de développer un cancer du sein, est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 [35].

Cependant la prévalence de ces mutations reste faible chez les patientes ayant un cancer du sein, moins de 4% pour BRCA1, même si elle est double chez les juives ashkénazes [35].

c-Antécédents de tumeurs bénignes du sein :

Les ATCD de pathologie bénigne du sein à type de mastose fibrokystique ou d'hyperplasie lobulaire et surtout les mastopathies prolifératives et atypiques s'accompagnent d'une augmentation du risque de cancer chez la femme jeune de 4,4 [36] (37).

5) Facteurs alimentaires et habitudes toxiques

Aucune étude épidémiologique n'a jusqu'à présent mis en évidence de lien direct entre les graisses alimentaires et le cancer du sein. Il ressort cependant de quelques études prospectives que la consommation de graisse saturée et animale surtout celle contenue dans la viande rouge en pré ménopause augmenterait le risque de cancer du sein [37]. Dans le même sens l'étude WINS a montré qu'une réduction de 30% de la consommation en graisse permettrait de diminuer significativement le risque de récurrence du cancer du sein de 24% [36] (38).

a-Alcool :

La consommation d'alcool a été identifiée comme l'un des rares, facteurs de risque connus du cancer du sein. Les données de 53 études épidémiologiques ont été ré- analysées, ce travail a permis de montrer que la consommation d'alcool augmentait le risque de cancer et que ce risque était en fonction de la quantité d'alcool consommée [39]. Par rapport aux femmes abstinentes. Les femmes ayant eu un cancer du sein et consommant au moins une boisson alcoolisée par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 à 40% par rapport à celle qui ne boivent pas d'alcool [40].

Une hypothèse a été formulée pour expliquer cet effet de l'alcool : l'alcool provoquerait une augmentation des hormones sexuelles dans le sérum et une production accrue des facteurs de croissance IGF. Les IGF agissent comme des agents mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmenterait le risque de cancer du sein surtout avant la ménopause [40].

b-Tabac :

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque du cancer du sein.

Certains auteurs ont trouvés que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont néanmoins rapporté une augmentation du risque associé au tabagisme.

L'effet protecteur de la cigarette serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti œstrogène du tabac.

Des études récentes suggèrent que les femmes ayant des ATCD familiaux de cancer du sein et qui fument ont un risque plus élevé de développer ce cancer (41). Contradictoirement, d'autres auteurs rapportent un effet protecteur du tabac contre le carcinome mammaire, en effet, dans une étude cas-témoins menée par BRUNET sur les femmes ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2, les non fumeuses ont développé plus de cancer du sein que les fumeuses [41].

c- Les radiations :

Le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes qui ont été exposées à de fortes doses de radiations ionisantes au niveau du thorax. Le rôle néfaste des radiations semble surtout important quand l'irradiation a eu lieu dans l'enfance ou l'adolescence, par contre l'exposition aux radiations après l'âge de 30 ans ne semble pas avoir d'effet cancérigène significatif au niveau mammaire [42].

Cet effet a été noté en cas d'irradiation du thymus ou dans le cadre d'irradiations en mantelet pour une maladie d'hodgkin voir même dans le cadre d'irradiation pendant l'enfance d'hémangiome [42]. Une augmentation de l'incidence du cancer du sein controlatéral liée à l'irradiation du premier sein a également été retrouvée [43].

Le risque lié à l'exposition aux rayons X a été aussi étudié. Dans les années 70, la dose moyenne d'une mammographie était estimée à 20mGy, elle est actuellement de l'ordre de 1mGy, cette exposition pourrait encore être réduite par l'utilisation de récepteurs d'images numériques. De nombreuses études ont analysé le risque de cancer du sein induit par la mammographie. Toutes ces études sont concordantes sur le faible risque de cancers radio induits au cours des mammographies de dépistage, qui débutent à 50 ou 40 ans [43].

d-Autres :

- Facteurs socioéconomiques (44): Une étude récente cas témoins nord-américaine a démontré que les femmes vivant dans un milieu socio-économique élevé ont un risque majoré de 20% d'être atteintes d'un cancer du sein par rapport aux femmes ayant un faible niveau socioéconomique. De même, les femmes vivant en milieu urbain présentent également un risque supérieur de 17% par rapport aux femmes vivant en milieu rural. D'autres études se sont intéressées à la survie en fonction du niveau socioéconomique. Il en ressort que si les femmes à faible niveau socioéconomique sont moins touchées, leur taux de survie est par contre moindre et que celles-ci ont un risque supérieur de cancer à un stade avancé

- **Obésité:** (45) L'obésité, définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30, augmente le risque de cancer du sein en post ménopause. Cependant, celle-ci n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kilos à 18ans, présentent après la ménopause un risque de cancer du sein multiplié par 2 (46).
- **Activité physique:** L'activité physique relative exercée à un âge jeune pourrait réduire le risque de survenue du cancer du sein (46).

Tableau 4 : Classification des facteurs de risque en fonction du relatif(26)

Facteur de risque	Haut risque	Faible risque
<i>Risque relatif >4</i>		
Age	Femme âgée	Femme jeune
Pays de naissance	Europe du Nord Amérique du Nord	Asie, Afrique
Mère et sœurs atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause.	oui	Non
Mastopathie bénigne avec atypies cellulaires	Oui	Non
Risque relatif compris entre 2,1 ET 4,0		
Mère ou sœur atteints d'un cancer de sein.	Oui	NON
Mastopathie proliférant sans atypies cellulaires	Oui	Non
Signes mammographiques	Seins denses > 75% du volume mammaire	Seins essentiellement graisseux
Irradiation thoracique	oui	non
Risque relatif compris entre 1,1 et 2		
Statut socio-économique	Haut	Faible
Ovariectomie avant 40ans	Non	oui
Nulliparité	Oui	Non
Age de la première grossesse	>30 ans	<20 ans
Age de ménarche	<11ans	>15 ans
Age de la ménopause	>55ans	<45ans
Antécédent personnel de cancer de l'endomètre ou des ovaires	oui	non

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION

A- Anatomie pathologique :

Le cancer de sein apparaît au niveau des parties terminales des canalicules. Une série de lésion bénigne a été décrite : Une hyperplasie simple c'est à dire une augmentation modéré du nombre d'assis cellulaire, une hyperplasie atypique c'est a dire une augmentation net de l'épaisseur des lésions s'ajoutant des anomalies cytologiques le cancer in situ c'est à dire une prolifération cellulaire avec respect de la membrane basale puis l'étage finale qui est le cancer invasif.

Le franchissement de la membrane basal est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs, au stade du cancer in situ le risque métastatique est vraiment nul.

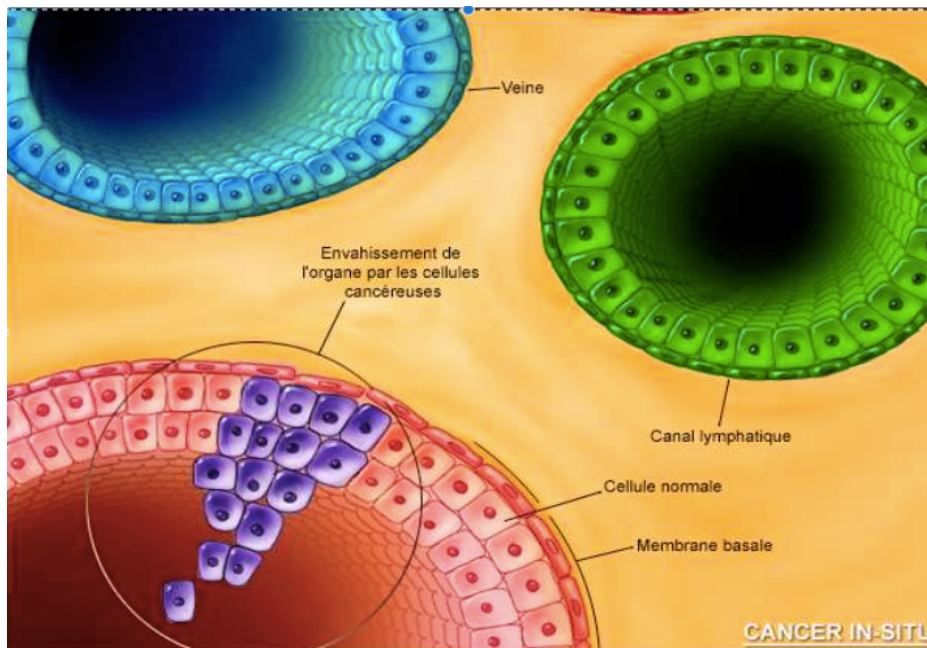


Figure5: Histoire Naturelle du cancer du sein (48)

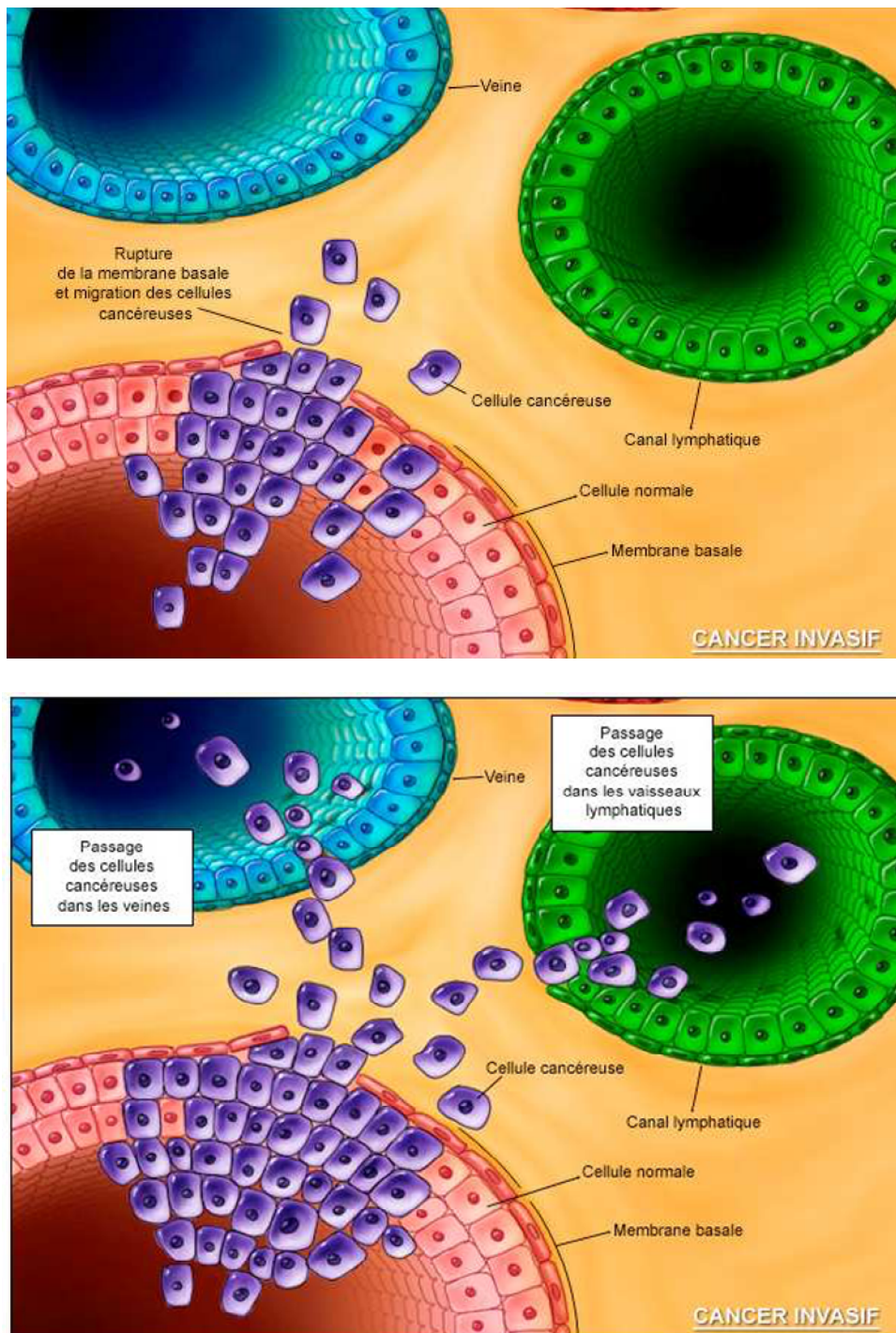


Figure5': Histoire Naturelle du cancer du sein (48)

Les récents progrès de la biologie moléculaire permettent de considérer actuellement le cancer du sein, de même que la plupart des autres cancers, comme une maladie génétique somatique complexe impliquant une accumulation clonale d'altérations géniques conférant aux cellules concernées un avantage de prolifération sélectif [48].

Ces anomalies génomiques peuvent être soit spontanées, soit liées à l'action d'agent mutogènes, et aboutissent à une rupture de l'équilibre tissulaire physiologique existant entre prolifération, différenciation et mort cellulaire.

La tumorigenèse résulte d'une cascade d'événements génétiques, s'étalant sur plusieurs générations cellulaires, pour aboutir à une prolifération sélective et non contrôlée du clone tumoral. Contrairement à la cancérogenèse colique, la séquence exacte de ces événements successifs et cumulatifs n'est pas connue pour le cancer du sein. Cependant, on a pu identifier certaines des altérations géniques permettant aux cellules tumorales d'échapper aux mécanismes régulateurs propres à la cellule normale et à l'environnement cellulaire : ces étapes consistent en des altérations d'un ou plusieurs gènes-clés du fonctionnement cellulaire normal, appelés oncogènes et anti-oncogènes [49].

Oncogènes: Ils peuvent schématiquement se définir comme des gènes normaux dominants dont l'activité excessive confère à la cellule concernée un avantage prolifératif sélectif. Les mécanismes chromosomiques impliqués dans l'activation excessive d'un oncogène peuvent être: une translocation, une mutation ponctuelle, une amplification génique et une surexpression [49].

Anti-oncogènes:Ce sont des gènes dont l'activité doit être inhibée pour contribuer à la progression tumorale. De la même façon, l'inactivation des anti-oncogènes est le plus souvent liée à une délétion génique, ou à une mutation d'un ou plusieurs allèles.

Les travaux réalisés ces vingt dernières années en biologie du cancer du sein ont permis d'identifier un grand nombre d'acteurs moléculaires participant aux grandes fonctions qui définissent le phénotype cancéreux : autonomie de croissance, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, dysfonction du processus de mort cellulaire programmée ou apoptose, néoangiogénèse, potentiel de réplication sans limite, invasion et pouvoir métastatique [50].

Les principaux gènes et anomalies géniques impliquées dans le cancer du sein sont:

- L'oncogène MYC situé sur la région chromosomique 10q26 : code pour une protéine membranaire, qui régule l'expression de nombreux autres gènes ; il est amplifié dans plus de 30% des cancers du sein [49].
- L'oncogène ErbB2 situé sur 8q12 : code pour un récepteur de facteur de croissance ; il est amplifié et surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein [49].
- L'anti-oncogène p53 situé sur la région 17q13:c'est un gène suppresseur de tumeurs ; présente une mutation dans 20 à 40% des cancers du sein [49].
- L'anti-oncogène RB situé sur 13q14 : code pour une protéine qui intervient dans la réplication de l'ADN ; dans 15 à 30% des cancers du sein ce gène présente des délétions et des mutations [49].

Les gènes BRCA et BRCA2 situés respectivement au niveau des loci 17q21 et 13q12 sont des gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein: codent pour des protéines dont les fonctions ne sont pas encore connues, et jouent probablement un rôle fondamental dans la carcinogenèse mammaire [51] (52) . La connaissance de certaines de ces anomalies a déjà permis des avancées majeures sur les plans du diagnostic, du pronostic et de la thérapeutique. Aujourd'hui, les nouvelles technologies d'analyse moléculaire à grande échelle qui étudient plusieurs milliers de molécules simultanément dans un échantillon en une seule expérience permettent pour la première fois d'aborder la complexité moléculaire des cancers. Les retombées attendues devraient être importantes sur l'amélioration de la prise en charge des patients [53].

B- Type histologique du cancer de sein : (54)

1-Tumeur épithéliales malignes non infiltrantes :

- ❖ Carcinome canalaire in situ
- ❖ Carcinome lobulaire in situ

2-Tumeur épithéliales infiltrantes :

- ❖ Carcinome canalaire de type non spécifique :
 - carcinome de type mixte
 - carcinome pléomorphe
 - carcinome à cellules géantes ostéoclastiques
 - carcinome avec aspect choriocarcinomateux
 - carcinome avec aspects mélanocytaires

- ❖ Carcinome lobulaire infiltrant
- ❖ Carcinome tubuleux
- ❖ Carcinome cribiforme infiltrant
- ❖ Carcinome médullaire :
 - carcinome mucineux (ou colloïde)
 - carcinome à cellules en bague de chaton
 - cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
- ❖ Tumeur neuroendocrine du sein :
 - Carcinome neuroendocrine de type solide
 - Carcinoïde atypique
 - Carcinome à petites cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- ❖ Carcinome papillaire infiltrant
- ❖ Carcinome micro papillaire infiltrant
- ❖ Carcinome apocrine
- ❖ Carcinome métaplasique :
 - Carcinome métaplasique de type épithélial pur carcinome épidermoïde :
 - Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiforme
 - Carcinome adénoquameux
 - Carcinome mucoépidermoïde

- Carcinome métaplasique mixte à composante épithélial et conjonctival
- ❖ Carcinome à cellules riches en lipides
- ❖ Carcinome sécrétant
- ❖ Carcinome oncocytique
- ❖ Carcinome adénoïde kystique
- ❖ Carcinome à cellules acineuse
- ❖ Carcinome à cellules claires
- ❖ Carcinome sébacé
- ❖ Carcinome inflammatoire

3- Maladie de Paget du mamelon

4-Tumeur conjonctivales et épithéliales malignes :

- ❖ Cystosarcome phyllode malin
- ❖ Carcinosarcome

5-Autres tumeurs malignes :

- ❖ Sarcomes des tissus mous
- ❖ Tumeurs malignes de la peau
- ❖ Lymphomes malins

6-Tumeurs malignes épithéliales non classées

7-Tumeurs métastatiques

C- Classification :

1-Classification TNM des cancers de sein 2003 : (55)

Tumeur primitive (T)

- **Tx** : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
- **T0** : Pas de tumeur primitive décelable
- **Tis** : Carcinome in situ
 - Tis (DCIS) Carcinome canalaire in situ
 - Tis (LCIS) Carcinome lobulaire in situ
 - Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
- **T1** : Tumeur inférieur à 2 cm dans son plus grand axe
 - T1mic : Micro-invasion inférieur à 0,1cm dans son plus grand axe
 - T1a : Entre 0,1 cm et 0,5 cm dans son plus grand axe
 - T1b : Entre 0,5cm et 1cm dans son plus grand axe
 - T1c : Entre 1cm et 2cm dans son plus grand axe
- **T2** : Tumeur entre 2cm et 5cm dans son plus grand axe
- **T3** : Tumeur supérieur à 5cm dans son plus grand axe

- **T4** : Tumeur de toute taille avec extension à la paroi thoracique (a) où à la peau (b)
 - T4a : Extension à la paroi thoracique sans inclusion du muscle pectorale
 - T4b : oedème (y compris la peau d'orange) ou une ulcération de la peau du sein ou nodule de perméation cutanée localisé sur le même sein
 - T4c : Association T4a et T4b
 - T4d : Carcinome inflammatoire

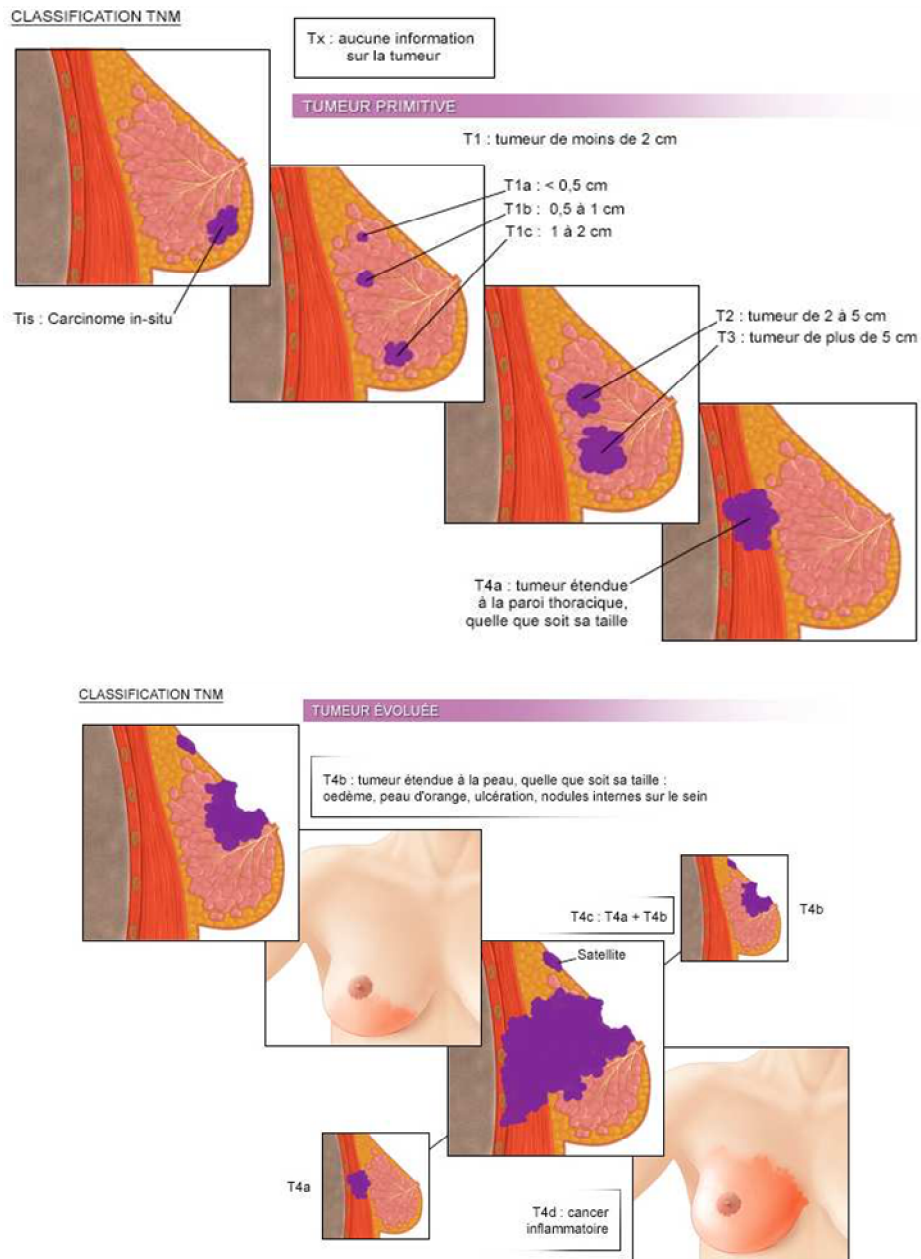
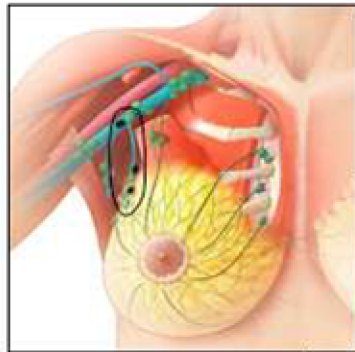


Figure 6: Classification Clinique TNM (Taille)(48)

Adénopathies régionales (N)

- **NX** : Les adénopathies régionales ne peuvent pas être évaluées
- **N0** : Pas d'adénopathies régionales métastatiques
- **N1** : Adénopathie (s) axillaire(s) homolatérale mobile(s)
- **N2** :
 - N2a : Adénopathies métastatiques axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure
 - N2b : Adénopathies métastatiques mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes sans adénopathies axillaires cliniques
- **N3** :
 - N3a : Adénopathies métastatique infra claviculaires homolatérales avec adénopathies métastatiques axillaires
 - N3b : Adénopathies métastatiques mammaires interne homolatérales avec adénopathies métastatiques axillaires
 - N3c : Adénopathies métastatiques supra claviculaires homolatérales.

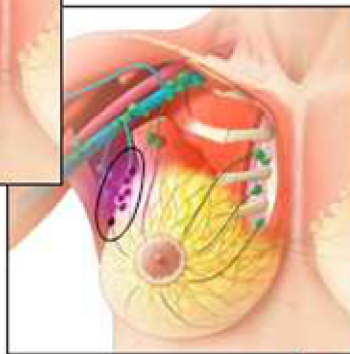
CLASSIFICATION TNM



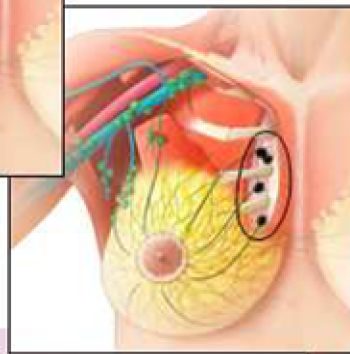
Nx : aucune information sur les adénopathies
N0 : pas d'adénopathie régionale

N1 : adénopathie homolatérale mobile

ADÉNOPATHIES RÉGIONALES



N2 : adénopathie homolatérale fixée



N3 : adénopathie
mammaire interne
homolatérale

MÉTASTASES À DISTANCE

Mx : aucune information
sur les métastases
M0 : pas de métastases

M1 : métastase(s) à distance
(y compris adénopathie
sus-claviculaire)

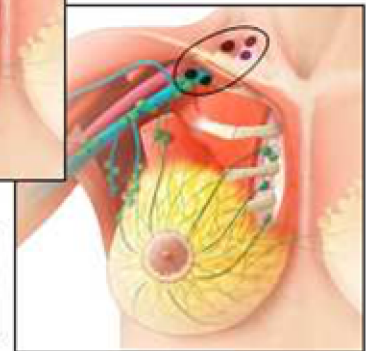


Figure 7: Classification TNM adénopathies.

Métastases à distances (M)

- **Mx** : Les métastases à distance ne peuvent pas être évalués
- **M0** : Absence de métastases à distances
- **M1** : Existence de métastases à distances
- b-classification histo-pathologique (pN) : (56)
- **pT** : Tumeur primitive .Elle correspond à la classification T.
- **pN** : Adénopathies régionales :
 - pNnx : les adénopathies régionales ne peuvent pas être évaluées
 - pN0 : Pas d'adénopathies régionale métastatique histologiquement démontrée, pas d'examen complémentaire des cellules tumorales isolées.
 - pN(i-) : Pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée (immuno-histochimie négatif).
 - pN(i+) : Pas d'adénopathie régionales métastatique histologiquement démontrée (HIC positif mais absence de groupe HIC supérieur à 2mm.
 - pN (moi-) : Pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée : technique moléculaire négatif (RT-PCR).
 - pN(moi+) : pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée : technique de biologie moléculaire positif(RT-PCR).

- **pN1** : Métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement :
 - pN1mi : micrométastases entre 0.2 mm et 2mm
 - pN1a : Métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires
 - pN1b : Métastases atteignant les ganglion mammaire interne avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement
 - pN1c : Métastases atteignant 1 à 3 ganglionnaires axillaires et mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement
- **pN2** : Métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires et mammaires internes sans atteinte des ganglions axillaires
 - pN2a : Métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaire (avec au moins un foyer tumorale supérieur à 2 mm)
 - pN2b : Métastases atteignant les ganglions mammaires internes de façon cliniquement apparente sans atteinte métastatique des ganglions axillaires
 - pN3 : Métastases atteignant au moins 10 ganglions axillaires :
 - pN3a : Atteinte métastatique supérieur à 10 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumorale supérieur à 2 mm) où métastatiques des ganglions infraclaviculaires

- pN3b : Métastases cliniquement apparentes des ganglions mammaires interne homolatéraux avec présence au moins d'un ganglions axillaire positif ou métastases atteignant plus de 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires interne avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente.
- pN3c : Métastases atteignant les ganglions supraclaviculaires homolatéraux.

2-Classification selon le stade : (57)

Tableau 5: Classification du cancer de sein selon le stade :

Stades	Taille tumorale	Adénopathies régionales	métastases
Stade 0	T0	N0	M0
Stade 1	Tis	N0	M0
Stade 2A	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Stade 2B	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stade 3A	T0 T1 T2 T3	N2 N2 N2 N1 ou N2	M0 M0 M0 M0
Stade 3B	T4 Tout T	Tout N N3	M0 M0
Stade 4	Tout T	Tout N	M1

3- Classification de PEV (poussée évolutif) (58)

- ✓ PEV0 : Pas de poussée évolutif
- ✓ PEV1 : Doublement de la tumeur en 6 mois
- ✓ PEV2 : Aspects inflammatoire et peau d'orange localisé
- ✓ PEV3 : Aspect inflammatoire et peau d'orange généralisé

4- Facteurs pronostiques : (59)

Les facteurs pronostiques reconnus dans cette pathologie sont essentiellement :

- Age
- La taille tumorale
- L'envahissement ganglionnaire axillaire
- La croissance rapide et/ou caractère inflammatoire
- Le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) il correspond à un score établie sur 3critère (60) :
 - Le degré de la différenciation de la tumeur.
 - L'irrégularité de la taille des noyaux.
 - Le nombre de mitoses.

Tableau 6: Classification SBR

<i>Différenciation tubulo-glandulaire</i>	cote
Sup à 75% tumeur bien différenciée	1
Entre 10% et 75% Moyennement différenciée	2
Inf à 10% tumeur peu différenciée	3
Pléomorphisme nucléaire : degrés d'atypie	
Noyaux réguliers, petits et uniforme	1
Pléomorphisme modéré	2
Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (Au grossissement fois 400)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
Supérieur à 12 mitoses	3
TOTALE	
Grade1	3, 4,5
Grade2	6,7
Grade 3	8,9

- Les récepteurs hormonaux
- L'oncogène ERBB2 (ou HER2 ou c-erbB-2) : son amplification semble significativement associé à une évolution défavorable en terme de rechutes métastatiques (61) (62)
- p53 : Gène suppresseur de tumeur à fonction pléiotrope muté dans 50% des cancers de sein

- Bcl-2 : Protéine régulant négativement l'apoptose dont la suppression semble corrélée à la réceptivité hormonale et semble donc associé à une évolution plus favorable.
- Les cyclines D1 et E qui participent à la régulation du cycle cellulaire
- Les éléments du système activateur plasminogène, uPA et PAI-1 impliqués dans l'invasion et la migration cellulaire
- Le niveau de la néo angiogenèse intra-tumorale
- La détection de micro métastase au sein des ganglion axillaire ou au niveau de la moelle osseuse

IV. DIAGNOSTIC :

A-Dépistage :

- ***Dépistage individuel : (63)***

Le dépistage individuel par mammographie est réalisé dans les conditions suivantes :

- La découverte par la femme d'une anomalie à l'autopalpation
- La découverte par le médecin dans un examen clinique d'une anomalie
- Femmes présentant des antécédents familiaux de cancers de sein : Dans ce cas une surveillance clinique trimestrielle dès l'âge de 20 ans, et annuel clinique dès l'âge de 30 ans (65)

- ***Dépistage en masse : (64)***

Il consiste à proposer à une population de femmes, qui n'ont pas toutes été examinées cliniquement, une mammographie destinée à faire le tri entre celles qui n'ont pas de signe de cancer et celles qui ont un « signal d'alarme », auxquelles on propose une procédure de diagnostic. On extrait ainsi de la population cible une population à plus haut risque d'avoir un cancer du sein. Le but de la démarche est de réduire la mortalité par cancer du sein dans cette population cible. Le DO s'adresse à l'ensemble de cette population selon un rythme défini. Le DO représente un surcoût qui ne se conçoit que dans le cadre d'un budget spécifique, le meilleur programme étant celui qui évite le plus de décès par cancer du sein avec le budget disponible. L'examen utilisé est une mammographie standardisée. L'examen clinique n'est pas systématique. L'échographie est insuffisamment performante dans le diagnostic des petits cancers pour être utilisée comme examen de dépistage. (66)

La définition protocolaire de la mammographie de dépistage est basée sur l'assurance de qualité, la formation des intervenants et l'évaluation des résultats. (67)

Les expériences de dépistage organisé aux États-Unis et en Europe ont démontré que, dans des conditions optimales de qualité et sous réserve d'une évaluation permanente(68), les bénéfices du dépistage sont supérieurs à ses inconvénients pour les femmes de plus de 50 ans auxquelles il est proposé. (69)

L'expérience française a la particularité d'utiliser les structures publiques et privées existantes. Ce modèle est adapté au système de soins français (70), mais l'assurance qualité, le contrôle et l'évaluation y sont plus difficiles à mettre en place que dans les systèmes centralisés, et doivent y être d'autant plus rigoureux. Les acquis permettent d'envisager la fusion du dépistage spontané et du DO dans une action programmée de santé publique, afin d'offrir à l'ensemble des femmes exposées au risque un outil performant pour le diagnostic précoce des cancers du sein, au prix d'effets délétères contrôlés et limités dont elles doivent être parfaitement informées. (71)

Classification en six catégories des images mammographies en fonction du degrés de suspicion : correspondance avec le système Bi-Rads de l'américain college of radiology (ACR) proposé par l'ANAES : (72)

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents ultérieur, des incidences supplémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement des micro calcifications

ACR1 : Mammographie normale

ACR2 : Existences d'anomalie bénigne ne nécessitant ni surveillance ni examens complémentaires :

- Opacité ronde avec micro calcification (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion mammaire
- Opacité (s) ronde (s) correspondant à un kyste typique à l'échographie
- Image de densité grasseuse ou mixte
- Cicatrice connu ou calcifications sur matériel de suture
- Microcalcifications sans opacité
- Calcification cutanée, punctiforme régulière et diffus
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées rhomboédriques

ACR3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour la quel une surveillance rapproché est conseillée :

- Microcalcifications rondes et punctiformes régulières ou pulvérulente peu nombreuses en petits amas rond isolés
- Petit amas(s) rond (s) ou ovale (s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcifications d'un adénofibrome
- Opacité (s) bien circonscrite (s), rond (s) ovale (s) ou discrètement polycyclique (s) sans lobulation , non calcifiées ,non liquidiennes à l'échographie
- Asymétrie focale de densité à limite concave et/ou mélangée à la graisse

ACR4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières, nombreuse, et/ou groupées en amas aux contours ni rond ni ovale
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.
- Microcalcifications irréguliers, polymorphes ou granuleuses peu nombreuses.
- Image spiculée sans centre dense.
- Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés ou masqués, ou ayant augmenté de volume.
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie ou surcroît de densité localisé à limite convexe ou évolutif.

ACR5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Des microcalcifications vermiculaires ou irrégulières, polymorphes ou granuleuses, nombreuses et groupées
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leurs morphologie dont leurs topographie est galactophorique
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturel ou opacité

- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspecte
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
- Opacité spiculée a centre dense

B- La clinique (73)

1- Circonstance de découverte :

- Mammographie de dépistage
- Autopalpation d'un nodule ou d'une adénopathie axillaire
- Examen médical systématique
- Ecoulement mamelonnaire
- Anomalie du mamelon ou de l'aréole
- Signe en faveur de métastases : Douleur osseuse dyspnée, douleur hépatique, toux.

2- Interrogatoire (74) (75) : Il recueille :

- L'âge de la patiente
- La date des dernières règles
- Le motif de la consultation : Mastodynie, Ecoulement mamelonnaire, Nodule, inflammation, adénopathie axillaire

- Les antécédents personnels de la patiente :
 - La ménarche
 - Nombre de grossesses
 - Age de la première grossesse
 - Contraception
 - Allaitement pendant au moins 12 mois
 - Ménopause
 - Traitement hormonal
- Les antécédents familiaux de la patiente : en particuliers notion de cancer de sein, du colon et de l'ovaire chez la famille

3- Examen clinique :

L'examen clinique des sein est plus performant lorsqu'il est réalisé à la première période du cycle lorsque la femme n'est pas encore réglée

Il doit être systématique de face et également en décubitus dorsal, bras ballants et bras relevés sans négligé la zone haute du sein pré-thoracique mal visible sur la mammographie.

- Inspection : Elle note l'aspect de la peau, oedème, la peau d'orange, le degré d'inflammation, une rétraction mamelonnaire
- Palpation (patiente assise puis debout)

Elle apprécie le caractère d'un nodule, sa dureté, ses limites, sa mobilité par rapport au à la peau et au plans musculaires, sa topographie. Dans le cadre d'un cancer le nodule est généralement dur, adhérent celle ci est recherché au niveau de la peau en refoulant tumeur et en la pinçant entre le pouce et l'index, on voit apparaître alors un plis cutané, une ride, une cupule ou (capiton provoqué) qui devient spontanée par la suite ce signe sémiologique est très évocateur d'un cancer, elle est recherché également au niveau profond par la manœuvre contrariée de Tillaux.

- Exploration des aires ganglionnaires : Les parois et le fond axillaire doivent être palpés systématiquement, Chaîne mammaire externe sur la paroi interne, chaîne scapulaire inférieure sur la paroi postérieure, chaîne axillaire sur la paroi interne de long de la veine et puis chaîne sous claviculaire très haute situées
- Examen du sein opposé
- Examen général : L'examen se terminera par un examen clinique générale à la recherche d'éventuelles métastases osseuses ou hépatiques en particuliers

4- Examens complémentaires :

a-Mammographie diagnostique (76):

Réalisée au cours des 10 premiers jours du cycle afin de limiter le risque liée à une grossesse débutante elle a pour objectif de poser le diagnostic final en un seul temps et déterminer la conduite à tenir grâce à une lecture immédiate du cliché .(77)

La sensibilité est proche de 90% on estime que 10 à 15% des cancer sont pas détecté par la mammographie soit du fait de leur topographie soit du fait de leur indétectabilité dans un sein dense la sensibilité diminue lorsque la densité augmente(78) .

b- Echographie :

Malgré son apport indiscutable pour l'étude des seins dense, où elle peut mettre en évidence des lésions infraclinique, ce n'est pas un examen de dépistage mais un complément à la mammographie et à l'examen clinique. Elle présente d'autre avantage de guider la cytoponction ou une microbiopsie. (79)

Par ailleurs même si la lésion initiale est découverte par la mammographie, l'échographie peut préciser ou de chercher des d'autre localisation (caractère bifocale) et détecté d'éventuelle adénomegalie axillaires

La forme typique du cancer de sein est une image hypoéchogène, hétérogène de contours mal définie irréguliers, de grand axe vertical, avec atténuations du faisceau ultra sonore en profondeur, une mauvaise visibilité du mur postérieur de la lésion, un contenu échogène une hyper échogénicité de la graisse sous cutanée, l'architecture du sein paraît alors désorganisée. (80)

c- Galactographie :

Basée sur l'opacification par un produit de contraste hydrosoluble du galactophore concerné par un écoulement unipore, sanglant ou non

Elle a pour but la localisation du siège d'une lacune intra galactophorique dont seul l'histologie déterminera la nature bénigne ou maligne de la lésion (81)

d- IRM :

L'IRM dynamique avec injection de sels de gadolinium est la technique la plus sensible de la détection d'une lésion maligne du sein mais avec une spécificité modérée (82)

C'est la technique la plus performante en imagerie mammaire notamment dans le bilan d'extensions de cancer de sein localement avancé ou dans le bilan de récurrence après tumectomie dans l'appréciation de la réponse tumorale après chimiothérapie (83) (84)

e- La cytoponction :

Consiste à analyser le prélèvement cellulaire obtenu à l'aide d'une aiguille de petit calibre. Elle a le mérite d'être simple rapide et peu coûteuse. Deux techniques sont possibles : Avec aspiration et sans aspiration

Les résultats de la cytoponction sont interprétés en tenant compte des aspects cliniques et de l'imagerie ils sont sensibles de 66% à 99% et spécifiques de 82% à 99%, des faux positifs et des faux négatifs sont faiblement rapportés. (85)

f- Microbiopsie stéréotaxique :

Les microcalcifications en foyer éventuellement suspectes représentent à l'heure actuelle 85% des images infracliniques dépistées par la mammographie systématique. Ces images étant inaccessibles à la cytologie guidée, des aiguilles de microbiopsies ont été proposées dans les années 90 (86)

- Technique : Le prélèvement est fait sous anesthésie locale, une radiographie de ces prélèvements sera effectuée vérifier la présence de l'image recherchée.
- Résultats : Leur sensibilité varie entre 85% à 95% en terme de diagnostic de cancer si l'on élimine les prélèvements insuffisants de l'ordre de 10% à 20%

La spécificité des microbiopsies avoisine les 100% et permet donc d'orienter la conduite .

g- Macrobiopsie (mammotome) : (87)

Le seul appareillage homologué à l'heure est le mammotome.

- Technique : elle est réalisée sous guidage échographique. L'inconvénient principale est l'inaccessibilité de certains localisation : prolongement axillaire retro-aréolaire
- Résultats : Ils sont fiables en raison de la taille des pièces (qui peuvent atteindre les 1500g).

L'intérêt de la méthode est double :

- Visée diagnostic dans les images ACR3 avec facteur de risque associé du cancer de sein
- Visée stratégique devant les images ACR 4 et 5 multifocale dans un sein traité ultérieurement permettant un geste opératoire curatif en un seul temps

h- Microbiopsie chirurgicale : (87)

Cette technique a l'avantage de ne nécessiter aucun matériel et permet un abord direct à la lésion. Elle est réalisée sous anesthésie générale au bloc opératoire, le chirurgien retire la totalité du tissu de la zone suspecte

Ainsi le diagnostique du cancer de sein est à la fois clinique, radiologique et anatomo-pathologique (88)

C- Bilan d'extension : (89)

Le bilan d'extension comprends :

1- Bilan biologique :

Il comporte : Les transaminases, Gamma-GT, une calcémie, Les phosphatases alcaline sont utiles car leur augmentation se voie lors des métastases osseuses et hépatiques

Ca 15.3 constitue un facteur pronostique reconnu un taux de CA 15.3 > 50 UI/L est un bon indicateur du risque métastatique motivant un bilan d'extension plus élargie. (90)

2-Radiographie du poumon

3-Echographie hépatique :

Elle constitue l'examen de première intention en cas d'anomalie clinique ou biologique.

4-Scintigraphie osseuse :

Son intérêt est à discuter, car le taux de métastases osseuses lors du diagnostique est de 0,9% .Elle est réalisé en cas de signe d'appelle ou de tumeurs évoluées.

5-ECG et fraction d'éjection ventriculaire

Elle est réalisée lorsque un traitement par les anthracyclines est envisagé

6-TDM cérébrale, Abdominale, thoracique ou une IRM :

Réalisées qu'en présence de signes d'appel et d'insuffisance d'examen de première intention .

D- Traitement :

➤ But : (89)

Les objectives de la prise en charge du cancer de sein comportent 4 point essentiel pour obtenir la guérison et une bonne qualité de vie :

- Le contrôle locorégional : Eviter la rechute au niveau de la tumeur initiale ou de la glande mammaire adjacente ainsi qu'au niveau régional dans les territoires de drainage axillaire, mammaire interne et sus-claviculaire.
- Le contrôle de la maladie générale qui a pour but d'éviter les rechutes métastatiques
- Le contrôle des résultats fonctionnel et esthétique
- Le contrôle des effets secondaire des différents traitements proposés.

➤ **Moyens :**

1-Chirurgie :

a-Exérèse de la tumeur (89) :

- Chirurgie conservatrice : Selon le type d'exérèse glandulaire, 4 types d'interventions sont décrits :

✓ La quadrantectomie :

Elle consiste à enlever la tumeur avec une marge d'exérèse de 2 cm au minimum, ce qui correspond le plus souvent à l'ablation d'un cadrant.

L'ablation de la peau et de l'aponévrose du grand pectoral en regard de la tumeur est facultative (91).

✓ La mammectomie partiel ou tumectomie :

Cette technique vise à enlever la tumeur entouré d'une marge suffisante du tissu sain son objectif est de laisser un sein sans déformation.

La zone reséqué comporte en son centre la lésion maligne est orienté par des fils et adressée à l'anatomopathologiste. Celui ci peut vérifier par un examen extemporané le diagnostic de malignité et contrôler l'épaisseur du tissu sain en périphérie de la tumeur (92)

✓ La pyramidectomie :

C'est un geste diagnostique réaliser pour un écoulement mamelonnaire. Elle consiste à enlever la plaque aréolo-mamelonnaire lors de la tumorectomie.

✓ La zonectomie :

Elle consiste à réséquer une (zone) du sein où siège une tumeur non palpable.

➤ Chirurgie radicale :

✓ Intervention de Patey :

Cette intervention également appelée mastectomie radicale modifiée peut être considérée comme le standard actuel des traitements chirurgicaux du cancer de sein, C'est une mastectomie totale associé à un curage axillaire complet. Le muscle grand pectoral est conservé.

✓ Intervention d'Halsted :

C'est une mastectomie totale associée à l'ablation monobloc de 2 muscles pectoraux et un curage axillaire. Cette intervention est rarement utilisée.

b-Chirurgie des aires ganglionnaires:

➤ Modalité de l'extension ganglionnaire : (89)

L'extension ganglionnaire des cancers du sein se fait au niveau axillaire, mammaire interne et sus-claviculaire.

✓ Ganglions axillaires :

Ils restent la première voie de drainage de la tumeur mammaire. On distingue trois niveaux dans l'aisselle, dont l'atteinte est généralement progressive, ces niveaux sont appelés les étages de Berg :

Le niveau 1 : Correspond à l'étage axillaire inférieur qui comprends les ganglions situés en dehors du bord externe du muscle petit pectorale.

Le niveau 2 : Correspond à l'étage axillaire moyen qui comprends les ganglions situés derrière le petit pectorale.

Le niveau 3 : Correspond à l'étage axillaire inférieur qui comprends les ganglion du sommet de l'aisselle en dedans et au dessus du petit pectorale. Il se projeté dans la régions sous claviculaire.

Leur extension se fait ensuite vers les ganglions sus claviculaires.

La qualité optimale de l'évidement axillaire correspond à l'exérèse d'au moins 10 ganglions. Cet objectif est généralement atteint par l'évidement des deux premiers étages de Berg.

✓ Chaîne mammaire interne :

Le risque d'atteinte de la chaîne mammaire interne est corrélé à l'atteinte ganglionnaire axillaire, la taille de la tumeur et le jeune âgée. La topographie de la tumeur ne semble pas jouer un rôle déterminant

➤ Ganglions sus claviculaires :

L'atteinte sus-claviculaire homolatérale a longtemps été considérée comme métastatique .Elle est fréquemment associée à d'autres localisations secondaires.

➤ Curages ganglionnaires :

✓ Curage mammaire interne : (89)

Autrefois pratiqué pour les tumeurs interne ou centrales, il est actuellement abandonné. La radiothérapie est aujourd'hui le traitement de référence pour traiter un envahissement potentiel de la chaîne mammaire interne.

✓ Curage axillaire : (89)

Encore appelé évidemment axillaire, il reste un geste de stadification essentiel dans le cancer de sein. C'est un élément important de contrôle locorégional. Il a une valeur pronostique et thérapeutique.

L'évidement axillaire en monobloc est la technique de référence. En cas de traitement conservateur l'incision est la plus souvent séparée de celle de la tumectomie.

Les indications sont :

- Les tumeurs N0 : Evidement des deux premières étage de Berg
- Les tumeurs N1 et N2 : curage des 3 étages

Les complications tardives du curage axillaire sont surtout le lymphoedème, les douleurs ou une raideur de l'épaule.

✓ Ganglions axillaire sentinelle : (93)

La technique du ganglion sentinelle consiste à rechercher les premiers relais ganglionnaire de l'aire de drainage lymphatique d'une tumeur avec un taux de détection de 90% à 95% dans un but diagnostique afin d'établir un statut histologique. (94)

Elle permet une meilleure analyse anatomopathologique et une diminution significative des séquelles en absence de curage.

Techniques : (95) (96)

- Détection radio-isotopique au Tc-99 du GS
- Détection colorimétrique au bleu
- Méthode combinée (radio-isotopique + bleu) : taux de détection + élevé (95%) et 1 à 3 ganglions prélevés en moyenne

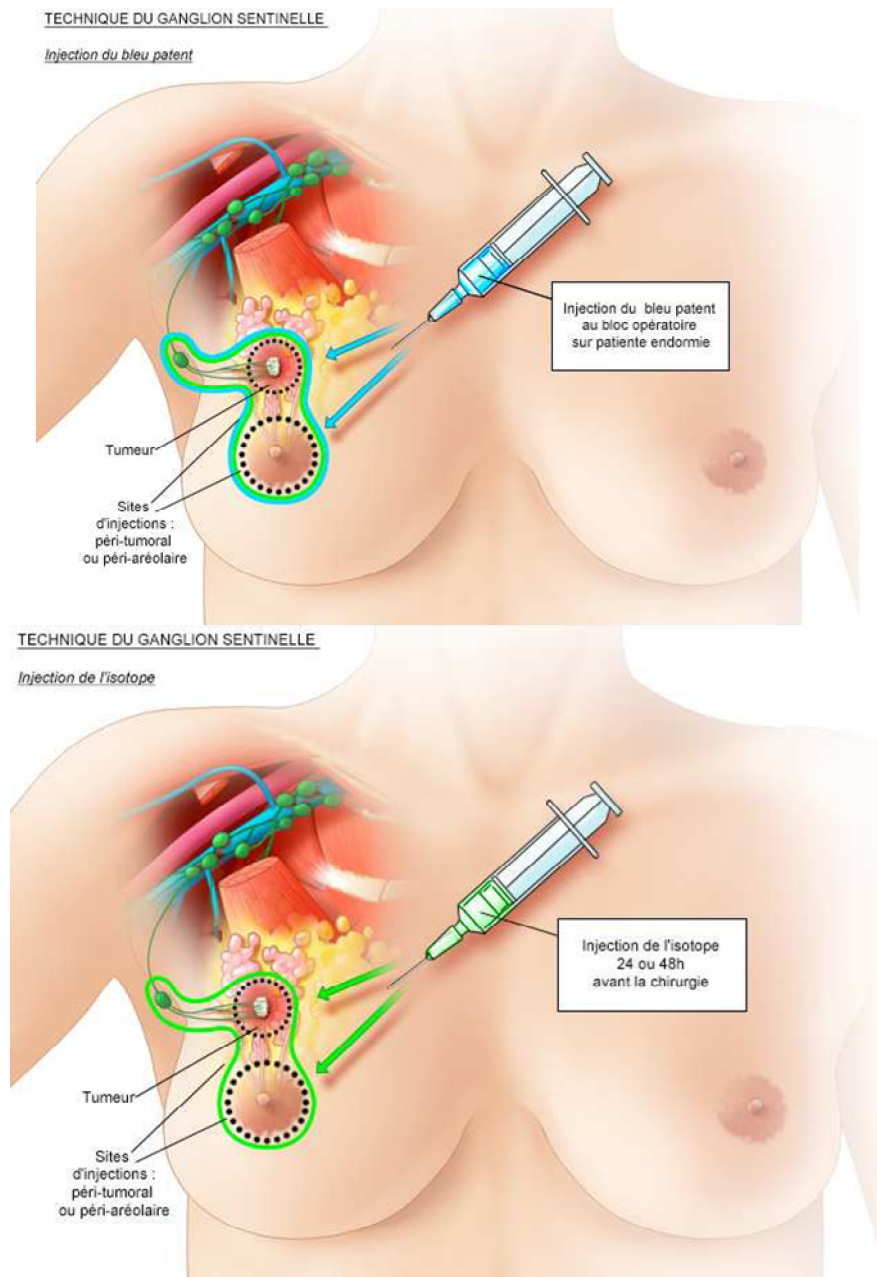


Figure 8: Ganglion sentinelle : Techniques.

Les indications de cette technique sont : (97) (98)

- Les cancers invasifs ou micro-invasifs (taille du foyer invasif inférieur à 1mm) T1 (taille échographique) N0 M0, unifocaux sans traitement préalable avec preuve histologique.
- Les cancers infracanalaires relevant d'une mastectomie totale.

L'avantage de cette technique est surtout d'éviter aux patientes N0 un curage et la morbidité associée. On estime que le taux de lymphocèle est réduit à 3, les douleurs de 2 à 3, le risque du web syndrome est de 3, le risque de réduction de la morbidité du membre supérieur est de 3 et le risque de lymphoedème est de 4 à 5.

L'inconvénient est le risque de faux négatif qui avoisine (5 à 10%)

La découverte d'une adénopathie axillaire palpable lors de l'examen clinique, Chirurgie mammaire ou axillaire antérieure, Cancer avancé et chimiothérapie néoadjuvante, Taille tumorale > 3 cm, Tumeurs multifocales et multicentriques, CCIS, âge et Grossesse constituent les principaux contre-indications. (99)

Tableau 7 : Avantages et inconvénients du GS (100) (101)

Avantages	Inconvénients
Connaissance de l'état ganglionnaire sans réaliser de curage. la morbidité du curage. > 70% de curages inutiles car N négatif	Contrainte de la technique Choc anaphylactique au bleu Tatouage du sein pendant 4 à 6 mois Faux négatifs : 5 à 10% Risque de 2 ^e chirurgie

c-Reconstitution mammaire : (102) (103)

La perte d'un sein ou sa déformation, secondaires à une chirurgie du cancer du sein, altère souvent l'image corporelle et la perception que l'on a de soi-même.

C'est pourquoi une reconstitution mammaire doit être proposée une fois que la patiente le désire quel soit immédiate ou différée après les traitements carcinologiques.

La proposition immédiate de reconstitution mammaire est devenu une option thérapeutique séduisante.

L'association de chirurgie oncologique et chirurgie plastique permet de faire des progrès considérable dans le traitement du cancer du sein d'où la nouvelle terminologie de : Chirurgie oncoplastique.(104)

Les différentes techniques permettent une amélioration des résultats esthétique et tendent à élargir les indications du traitement conservateur. Il s'agit de la reconstitution mammaire par prothèse, par expansion tissulaire, par lambeau musculo-cutané du grand dorsale, par lambeau musculo-cutanée du grand droit de l'abdomen, par lambeau de l'épiploon prélevé par célioscopie.(105)

2- Radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle consiste à diriger précisément ces rayonnements (appelés aussi rayons ou radiations) sur la zone à traiter (106), tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, dits organes à risque (107), et permettant ainsi un taux élevé de contrôle locale et un risque de séquelles très faible.(108)

Un autre objectif est de permettre une réduction tumorale initiale pour des tumeurs non accessible à une chirurgie conservatrice d'emblé en raison de leur volume.

Se déroule sur plusieurs étapes :

➤ Le repérage :

L'oncologue radiothérapeute repère précisément la cible sur laquelle les rayons vont être dirigés et les organes à protéger (cœur et poumons).

➤ La dosimétrie

Outre la dimension et l'orientation des faisceaux, l'étape de dosimétrie consiste à déterminer, par une étude informatisée, la distribution (autrement dit la répartition) de la dose de rayons à appliquer à la zone à traiter. Avec l'oncologue radiothérapeute, le physicien et le dosimétriste optimisent ainsi l'irradiation de façon à traiter au mieux la tumeur tout en épargnant les tissus sains voisins.(109)

➤ Le traitement

En cas de radiothérapie complémentaire d'une chirurgie conservatrice, le traitement en lui-même dure en moyenne 5 semaines, à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine. Cela permet de délivrer une dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy.

Dans certaines situations précises, la radiothérapie peut être administrée sur une plus courte période, pendant 3 semaines par exemple. C'est ce que l'on appelle un schéma hypofractionné.

Dans certains cas, une dose supplémentaire de 16 Gy peut être délivrée au niveau du lit tumoral en 1 à 2 semaines. Ce complément de dose (appelé boost ou surimpression) est parfois délivré par curiethérapie. (108)

➤ Effets secondaires locaux :

Œdème du sein, douleur, rougeur, perte de souplesse, Télangiectasies,....

3- Chimiothérapie : (110) (111)

La chimiosensibilité dans le cancer du sein n'est plus à démontrer elle varie entre 20 à 50% en première intention et de 15 à 30% en deuxième ligne métastatique

Les principaux médicaments sont :

- ✓ Les alkylans : le cyclophosphamides (ENDOXON)
- ✓ Les antimétabolites : Le 5-Fluorouracile (5-FU), la capécitabine (XELODA) le méthotrexate (Méthotrexate) et la gemcitabine (Gemzar)

- ✓ Les anthracyclines de première génération : doxorubicine (Adriamycine) épirubicine (Farmorubicine).
- ✓ Les anthracyclines encapsulée moins cardiotoxique (Myocet).
- ✓ Les agents tubulo-affins : vincristine (Oncovin), Vinorelbine (Navelbine) les taxans (pactitaxel ou Taxol et docétaxel ou Taxotère).

En dehors des Taxanes l'usage en monothérapie peut être discuté, la pratique fait intervenir une association de chimiothérapie de classes différentes.

Tableau 8 : Les principaux protocoles de chimiothérapie : (111)

Protocole	Rythme	Voie	Risques	Indications
FAC	3semaines	IV	Aplasia Cardiotoxicité	Adjuvante, Métastatique
FEC	3semaines	IV	Aplasia Cardiotoxicité	Adjuvante Métastatique Néoadjuvante
AT ou ET	3semaines	IV	aplasie	Adjuvante, Métastatique
FUN	3semaines 5-Fu perfusion de 5J	IV	Aplasia Mucite	métastatique
Taxol	Hebdomadaire	IV	Neurotoxicité	métastatique
xeloda	14J/21J	P.O	Mucite	métastatique

4-Hormonothérapie : (111)

Le cancer du sein hormonosensible. L'hormonothérapie n'est envisagée qu'en cas de récepteurs positifs (RE+ et/ou RP+)

L'objectif thérapeutique est de priver le tissu tumoral d'estrogène soit en supprimant la production centrale (ovariectomie, agoniste LH-RH) soit la synthèse intra-tissulaire (inhibiteur de l'aromatase) soit en occupant le site de liaison intracellulaire (Selective estrogen receptor modulators, SREMs)

➤ Castration :

Initialement chirurgicale par ovariectomie bilatérale, voire radiothérapeutique, elle peut également être obtenue par voie chimique. Les effets secondaires sont ceux de la ménopause.

Les principaux produits utilisés sont : Goséreléline (Zoladex), Triptoréline (Décapepty), Leuproréline (Enantone)

➤ Les antiestrogènes :

La Tamoxifène (Nolvadex) est un antagoniste au niveau tumoral, mais aussi un agoniste parfois utile (notamment sur l'os protégeant partiellement de la déperdition osseuse)

Il provoque une hyperplasie endométriale aboutissant dans quelque cas à des adénocarcinomes de l'endomètre.

Il peut être utilisé à tout âge mais nécessite avant la ménopause l'association à une contraception non oestrogénique car c'est un inducteur de l'ovulation.

Sa durée d'utilisation n'est pas limitée en situation métastatique, mais en adjuvant, elle est limitée à 5 ans en absence de preuve au-delà la dose unique est de 20 mg/j.

Il est contre indiqué dans les situations de risque de thrombose veineuse ou artérielle.

Le fulvestrant (Faslodex) est un antagoniste pur sur tous les tissus grâce à son action bloquante sur les deux sites d'activation du récepteur. Il n'est disponible que par voie injectable à raison d'une injection par mois, ses effets secondaires sont mineurs.

Les autres SREMs tels que le Torémifène (fareston) sont peu utilisés. Le Ralixifène (Evista) peut être utilisé dans la prévention de l'ostéoporose même après cancer de sein. Son action anti-tumorale est plus fiable que le Tamoxifène mais reste en cours d'expérimentation.

➤ Les inhibiteurs de l'aromatases :

Ils sont utilisés seulement chez les femmes ménopausées.

On distingue deux principales familles :

- Agents non stéroïdiens réversibles: Anastrozole (Arimidex), létrozole (Féméra).
- Agents stéroïdiens :Exémestane (Aromacine).

Ils diminuent considérablement le taux d'oestrogènes circulants et intra-tumoraux d'ou l'intérêt d'association avec les biphosphonate (Risque Oestropénique au long court)

Ces produits sont en train de prendre au Tamoxifène sa place comme traitement de première intention(112)

5- Trastuzumab (Herceptine) :

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque le fonctionnement du récepteur HER2 pour limiter les effets de sa surexpression. Cet anticorps monoclonal humanisé est indiqué en monothérapie après une à deux lignes de chimiothérapie.(113)(114)

Son principal effet secondaire reste la cardiotoxicité.

Toutes les 3 semaines pour durée 6 à 12 mois.(115) (116)

➤ **Indications : (89)**

1-chirurgie :

a- Indication de mastectomie et curage axillaire :

Multicentricité (différents cadrant)

Récidives après traitement conservateur.

Taille tumoral supérieur à 3 cm

Tumeur de siège centrale

b- Indication de traitement conservateur et curage axillaire :

- Taille inférieur à 3 cm (117)
- Taille tumorale initialement supérieure à 3cm avec réponse à une chimiothérapie néoadjuvante. (118)
- Tumeur centrales superficielles avec ablation de la plaque aréolomamelonaire : Lorsque la résection passe en zone saine.
- Tumeur unifocale.

2- Radiothérapie :

a- Radiothérapie du sein et de la paroi thoracique :

L'irradiation peut être délivrée, soit dans la paroi thoracique après mastectomie, soit dans la glande mammaire dans le cadre d'un traitement conservateur du sein.(107)

Une récente conférence du consensus (St Gallen, EUSOMA) (119) a recommandé une radiothérapie locorégionale après mastectomie en complément de traitement systématique en cas d'atteinte de plus de trois ganglions ou de tumeur classé T3 ou T4, elle est également systématique si le curage ganglionnaire est incomplet (moins de 10 ganglions prélevé). (107)

b- Radiothérapie des aires ganglionnaire : (107)

L'objectif principal de l'irradiation des aires ganglionnaires est de diminuer au maximum le risque de récurrence régionale de la maladie.

3- Chimiothérapie :

a- Chimiothérapie néo-adjuvante : (110) (120)

Il s'agit d'une chimiothérapie première réalisée avant le geste chirurgicale et après une biopsie qui aura permis de poser le diagnostic.

Le rôle de la chimiothérapie a beaucoup évolué ces vingt dernières années, depuis l'époque où elle était réservée aux tumeurs de sein au stade avancées. Elle est maintenant utilisée dans les tumeurs opérables mais non accessibles au traitement conservateur. La chimiothérapie néoadjuvante pourrait permettre un traitement conservateur en cas de réponse à la chimiothérapie initiale.

Les grandes études évaluant l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante ont confirmé que la réponse histologique complète est un excellent facteur prédictif de la survie sans rechute et de la survie globale.

b- Chimiothérapie adjuvante :

Elle vise à traiter les micro-métastases non détectables qui ont pu se développer avant le traitement chirurgical de la tumeur primaire. Son but est de diminuer la fréquence des rechutes métastatique et d'allonger les délais de survenu de ces rechutes surtout avant la ménopause. Par contre il n'y a pas de preuve d'efficacité après 70 ans.

En France c'est le protocole FEC qui est considéré comme le traitement de référence. La première cure doit être administrée précocement et si c'est possible à la troisième semaine du post-opératoire.

Pour les sujets agée ou présentant une contre indication cardiaque à l'usage des anthracyclines ont utilise d'autre protocoles comme CMF.

Indications : (89)

- ✓ Patiente N+
- ✓ Pour la plupart des N- ayant un facteur de risque de récidence (RH-, Grade 2 ou 3 SBR, âge <35 ans, Taille > 2cm)

c- Chimiothérapie en phase métastatique :

Les Protocoles les plus utilisés sont l'association FAC ou FEC

Aux Etats-Unis, La doxorubicine est la plus souvent utilisé à la place de l'épirubicine dans le protocole AC (121) .Bien d'autres associations sont

utilisés dans le traitement du cancer du sein métastatique notamment l'association (doxorubicine/docétaxel) l'association (capécitabine/docétaxel) ou l'association (doxorubicine/vinorelbine).

A cet effet, un traitement combiné associant la capécitabine au docétaxel s'avère être une bonne stratégie coût efficacité comparé à l'utilisation du docétaxel seul dans le traitement du cancer du sein métastatique ou localement avancé en France après échec d'une chimiothérapie antérieure par les anthracyclines (122).

4-Hormonothérapie :

a- Hormonothérapie adjuvante :

Le Tamoxifène administré en traitement adjuvant pendant 5 ans (123) chez les patientes opérées pour cancers de sein ayant des récepteurs hormonaux positif était jusqu'à présent le traitement standard internationale reconnu depuis plus de 20 ans. Ce traitement réduit de 25% le risque de décès, ce qui se traduit par une amélioration des valeurs absolues de 10% à 10 ans chez les patientes ayant une atteinte ganglionnaire et de 5 ans chez les patientes sans envahissement ganglionnaire.(124)

Chez les femmes en période d'activité génitale, on y associe une castration obtenu par les analogues LHRH dont l'effet est réversible soit en moyen d'une castration radique ou chirurgicale définitive (125). En effet en absence cet castration le tamoxifène entraine une hyperactivité ovarienne par rétrocontrôle.

Chez les femmes ménopausées, l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène est toujours instaurée, même en absence de récepteurs hormonaux. Cependant le mode d'action du tamoxifène reste complexe, car il conserve une activité agoniste non négligeable, sa tolérance est parfois moyenne et un nombre de patientes finissent par développer une résistance au cours de leurs traitements.(124)

Les inhibiteurs de l'aromatase, sont comme les progestatifs, ont été développer dans l'objectif de défier l'efficacité du tamoxifène (126). Les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération (essentiellement l'anastrazole) sont à ce titre sur le point de détrôner le tamoxifène de sa première position. (127)

b- Hormonothérapie néoadjuvante :

Parallèlement à la chimiothérapie l'hormonothérapie est également testée. Cette attitude permet en effet d'augmenter le taux de conservation mammaire. Cela permet également d'apprécier la réponse histologique au traitement. Cependant la durée de traitement en néoadjuvant n'est pas encore définie, et en cas de volumineuse tumeur la chimiothérapie reste la référence. (128)

c- Hormonothérapie en phase métastatique :

L'hormonothérapie est le traitement reconnu des formes métastatiques lorsque la tumeur initiale ou les métastases contiennent des récepteurs hormonaux. Elle fait appelle chez les femmes non ménopausées à l'association du tamoxifène et une suppression ovarienne (129). L'intérêt de la castration médicale dans les formes métastatique a été démontré depuis longtemps. (126)

Chez les femmes ménopausées les inhibiteurs de l'aromatases sont en première ligne d'hormonothérapie avec des taux de réponses supérieur au tamoxifène avec une durée de réponse plus longue. (129)

5-Trastuzumab (Herceptine)

La place du Trastuzumab dans le traitement néoadjuvant est en cours d'évaluation. (120)

Des études internationaux randomisées concernant le trastuzumab en situation adjudante dans les formes avec atteinte ganglionnaire en association concomitante avec une chimiothérapie ou une hormonothérapie sont on court. (130)

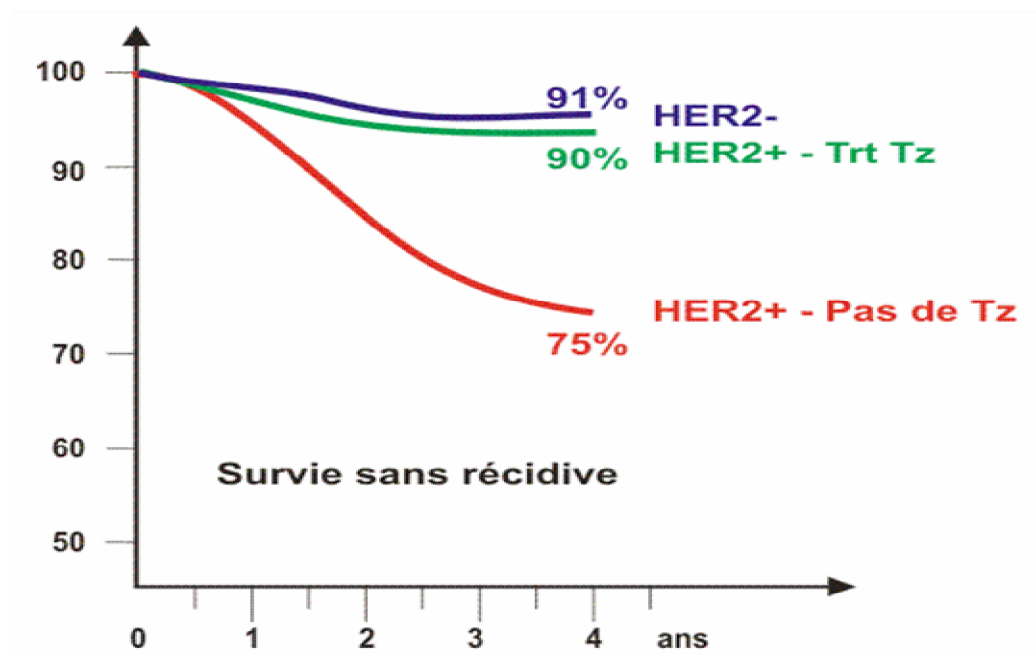


Figure9: Evolution des patiente HER2+ sous tratuzumab

6-Traitement complémentaire :

Les Antiémétique pour lutter contre les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie.

Les facteurs de croissances en cas de réserve médullaire limité ou en cas d'un protocole de chimiothérapie intensifié.

Administration des biphosphonate (131) dans le traitement des ostéolyses malignes, et d'hypercalcémie sévère.

La radiothérapie antalgique des métastases osseuse, ou décompressive des localisations cérébrales.

Une laminectomie pour une compression médullaire métastatique, ou ostéosynthèse pour une fracture pathologique.

E- Stratégie thérapeutique :

1-Cancer du sein non infiltrant

a-Carcinome canalaire in-situ

La fréquence de découverte des CCIS a considérablement augmenté avec la pratique du dépistage systématique. On estime que le risque d'évolution naturelle des CCIS vers le cancer invasif représente 11 fois celui de la population générale entre 50 et 70 ans (132).

Le but du traitement du CCIS est d'assurer aux patientes le maximum de chance de guérison au prix de séquelles thérapeutique les moins important possible. La mastectomie longtemps considéré comme le traitement de référence, reste recommandé dans certain situation, dans les autres cas un

traitement conservateur peut être effectuer à condition d’assurer l’exérèse complète des microcalcifications par mammographie post-opératoire et en cas de biopsie exérèse il faut avoir des marge saine de 10 mm au moins.

La place de la radiothérapie reste en discute pour les tumeurs moins de 1 Cm, ce d’autant que qu’elles sont de bas grade et que la marge d’exérèse est sain. (133)

Le tamoxifène a été évalué, en complément du traitement radio-chirurgicale, dans un essaie randomisé (132). Il existe un bénéfice en terme de réduction du risque d’évènement controlatérale qui reste faible.

Il n’y’a pas donc de consensus concernant les différents indications thérapeutique, voici celle proposé lors de conférence de l’Anaes :

Tableau 9: Indications thérapeutiques du CCIS : (133)

Taille histologique de la tumeur	Bas grade et grade intermédiaire	Haut grade
PT>2,5 cm	Mastectomie (Le traitement conservateur est en court d’évaluation	Mastectomie +/- curage axillaire limité
1<Pt<2,5cm	Chirurgie conservatrice +radiothérapie	Chirurgie conservatrice +radiothérapie+/- curage axillaire limité
Pt<1cm	Chirurgie conservatrice+/- Radiothérapie	Chirurgie conservatrice + Radiothérapie

b -Carcinome lobulaire in situ : (134)

L'incidence des cancers lobulaire in situ est en augmentation surtout chez les femmes ménopausées. (135)

Longtemps considéré comme un simple facteur de risque de la survenu d'un cancer infiltrant antérieur, il présente plutôt un état précancéreux (136) dont la transformation infiltrant antérieur n'est pas obligatoire.

La majorité des auteurs s'accorde pour une surveillance régulière devant une biopsie ayant mise en évidence un carcinome lobulaire in situ. Soixante-dix pour cent des patientes ne développeront pas de cancer infiltrant et cette attitude leur évitera une chirurgie mutilante. La mammographie n'est pas par ailleurs toujours parlante et fiable surtout chez les femme jeune où le diagnostique est réputé d'être fournis étant donné l'absence de signes spécifique. Dans l'étude d'Ottesen il faut noter a cet égard qu'au dépit d'une surveillance attentive, les huit cancers infiltrant secondaires ont été diagnostiqué alors qu'elle été palpable, la mammographie de dépistage n'était pas contributive dans la majorité des cas.

La mastectomie associé ou non à une biopsie controlatérale est donc l'alternative à la biopsie surveillance. Elle peut être envisagée en cas de facteurs pronostique défavorable, de facteurs de risque, de la possibilité du suivie, et en fonction du choix de la patiente.

La radiothérapie n'as pas été étudié dans cet indication mais l'étude de pièces de mastectomie chez les patientes antérieurement irradié ne semble pas montré l'efficacité de celle ci au niveau des lobules.

Les patiente porteuse de CLIS ont été inclus dans l'essai américain de prévention de cancer de sein par le Tamoxifène à la dose de 20mg/j. Avec un recul de 5 ans, la réduction du risque de cancer de sein est de 49%. (132)

2-Cancer du sein infiltrant non métastatique :

a-Cancer du sein localement évolué : (137)

Il s'agit d'un carcinome mammaire de présentation classique mais dont le traitement est retardé par la patiente elle même. La tumeur déformant le galbe du sein, voire infiltrant la peau est volontairement caché par la patiente craignant le diagnostique et la prise en charge de la maladie.

La chimiothérapie première (Néoadjuvant) suivie d'un traitement locorégional, soit par chirurgie, soit par irradiation, soit par une association radio chirurgicale(138), est devenue le standard thérapeutique pour les patientes atteintes de cancers de sein localement avancé. La chronologie et les modalités thérapeutiques locorégionales restent controversées. Dans deux études randomisées, après une chimiothérapie première, les résultats d'une chirurgie seule ont été comparé a ceux d'une radiothérapie seule, aucune différence au terme de survie n'as été observé. Cependant après une chimiothérapie première, il semble que le contrôle tumoral local soit meilleur après une association radio chirurgicale qu'après chirurgie seule ou radiothérapie seule.

Malgré le pronostique défavorable des cancers localement avancés non inflammatoires résistants à une chimiothérapie première, une stratégie thérapeutique locorégionale agressive associant une radiothérapie préopératoire une mastectomie avec curage axillaire offre une possibilité de survie à long

terme avec un taux de rechute locale faible chez des patientes sans atteinte ganglionnaire locorégionale étendue. En revanche un taux de rechute tumorale locale semble élevé en cas de réponse tumorale partiel après une chimiothérapie première et un traitement conservateur associant une irradiation préopératoire et une tumectomie large.

b- Cancer de sein inflammatoire : (138)

Le cancer de sein inflammatoire constitue une entité clinique rare. Sa fréquence est estimée de 2 à 5% des cancers de sein et semble en augmentation dans les dernières études nord-américaines, l'âge moyen de survenu n'est différent des cancers de sein classique, contrairement à ce qui a longtemps été rapporté, il n'est pas plus fréquent chez les femmes jeunes.

Le diagnostic de la lésion inflammatoire repose avant tout sur la clinique et sa prise en charge doit être pluridisciplinaire.

Le premier et seul traitement a longtemps été la chirurgie qui avait acquis la réputation d'aggraver la maladie. Actuellement le premier choix thérapeutique repose sur une polychimiothérapie à bas des anthracyclines.

Les essais d'intensification de dose avec greffes de moelle osseuse ont été décevants, les taxanes actuellement en évaluation donnent des résultats encourageants.

Une série de quatre à six cures est généralement délivrée avec évaluation de la réponse clinique qui peut être très rapide, en particulier sur le versant inflammatoire.

La place des traitements locaux est discutée en fonction du stade initiale métastatique ou non, et la réponse à la chimiothérapie initiale.

La chirurgie radicale reste la règle associant une mastectomie totale avec curage axillaire complet. La chirurgie conservatrice peut être discuté en fonction du stade clinique initiale (PEV2), du souhait de la patiente et du pronostique générale.

La radiothérapie complétera le traitement locorégional

L'hormonothérapie est instauré si les récepteurs hormonaux sont positifs ce qui est rarement le cas.

3-Cancer de sein métastatique : (57)

Le cancer de sein métastatique étant une maladie incurable, les effets secondaires et la toxicité du traitement fait partie des éléments déterminants de la discision thérapeutique. De ce fait, la bonne tolérance de l'hormonothérapie et la possibilité parfois d'obtenir des réponses d'excellente qualité sans aucune toxicité cumulative, font préférer le traitement hormonele quand la maladie est hormonosensible.

En cas de bonne réponse à la première ligne (actuellement, une anti-aromatases chez les femmes ménopausées) une deuxième ligne serait prescrite lors de l'évolution. Cette deuxième ligne pourrait être du tamoxifène ou un progestatif. Si possible en cas de ²& maladie lentement évolutive, une troisième ligne est réalisée avant de débiter une chimiothérapie.

La chimiothérapie serait prescrite d'emblée seulement lorsque les récepteurs hormonaux de la tumeur sont négatifs ou lorsqu'on se trouve devant une maladie rapidement évolutive. Dans ce derniers cas une hormonothérapie d'entretien pourra être introduisent après l'obtention d'une bonne réponse sous chimiothérapie. Enfin tout les malades même celles dont la maladie est très hormonosensible a répondu à plusieurs ligne d'hormonothérapie, se verront proposé une chimiothérapie quand leurs maladie échapperas finalement à la manipulation hormonale.

L'intérêt de la chimiothérapie sur les malades présentant un cancer du sein métastatique est probable mais difficile à évaluer au vu des données de la littérature. En revanche il est claire que les traitements améliorent sensiblement les symptômes du malade, ce qui se traduit par une amélioration de la qualité de vie ce ci malgré la toxicité du traitement.

En pratique, les attitudes types en première ligne sont les suivantes :

- ✓ Pour les patientes HER+ : traitement par le Trastumuzab (HERCEPTINE) associé à une Taxanes. (140)
- ✓ Pour les patientes HER- :
 - Bon état général, maladie agressive : association taxane-anthracyclines
 - Mauvais état général : monochimiothérapie par taxane, anthracyclines ou capécitabine (Xeloda)

Après échec de ces traitements les attitudes sont les suivant :

- ✓ Pour les patiente HER+ : traitement par le trastuzumab associé à une autre drogue en général la vinorelbine (141)
- ✓ Pour les patiente HER- : Monochimiothérapie ou en association en fonction de l'état général et les traitement déjà reçus. En pratique quasiment toutes les patientes recevront au cours de leur évolution des taxanes, une anthracycline, de la capécitabine, de la vinorelbine.

Ainsi, les formes métastatiques d'emblée nécessitent un traitement chimiothérapie associé le plus souvent à une radiothérapie locorégionale et une hormonothérapie. Cependant au décours de traitement, il peut être nécessaire de réaliser une mastectomie que l'on nomme une mastectomie de propreté, dont l'objectif n'est pas de guérir la malade, mais de prolonger la survie dans les meilleurs conditions, notamment lorsque la lésion initiale n'a pas répondu à l'irradiation ou récidive après une phase de réponse.

4- Cas particuliers

a-Cancer du sein de la femme jeune : (143)

Malgré l'incidence de croissance à travers le monde, le cancer du sein reste essentiellement la maladie de la femme ménopausée. Il touche rarement les femmes entre 30 et 40 ans (6,5%) et encore moins fréquemment les femmes moins de 30 ans, le taux d'incidence étant estimé dans ce cas à 1% de tous les carcinomes mammaires.

Il est souvent retrouvé une plus grande prédisposition génétique et surtout un pronostic locale et général globalement moins favorable que chez les femmes ménopausées. Une grossesse associée rend l'évolution cancéreuse plus péjorative. (142)

La chimiothérapie adjuvant a apporté un bénéfice certain chez les femmes non ménopausées, qu'il y ait ou non une atteinte ganglionnaire axillaire. Kroman et al (144) ont retrouvé une augmentation significative du risque de décès par cancer chez les femmes moins de 35 ans que chez les femmes ménopausées quand lorsque elles sont traitées par les protocoles CMF, en particuliers quand les tumeurs ont des récepteurs ostrogéniques. Cela laisse supposer l'intérêt d'une hormonothérapie adjuvante lorsque la tumeur est hormonosensible.

Ainsi, une amélioration du pronostic pourrait être faite par une détermination plus rigoureuse d'un traitement locale mais aussi d'une chimiothérapie et une hormonothérapie adjuvantes adaptées aux facteurs pronostiques. Des études contrôlées évaluant la chirurgie prophylactique du sein controlatérale et le bénéfice de l'ovariectomie ont tout leur intérêt surtout les chez les femmes avec un risque familiale ou porteuse de mutation de gènes BRCA1/BRCA2.(145)

b-Cancer du sein chez la femme âgée :

L'âge est le principal facteur de risque pour la plupart des cancers. Plus de la moitié des cancers surviennent après l'Age de 60 ans. Le cancer du sujet âgé est donc un problème de santé public dont il convient de s'occuper avec une certaine urgence.

Chez les personnes âgées la maladie est diagnostiquée à un stade plus avancé que les sujets jeunes, le bilan est réduit et les traitements sont allégés.

L'approche décisionnelle en cancérologie des sujets âgés doit suivre une ligne rigoureuse permettant de délivrer le traitement approprié dans les meilleures conditions. (146)

Il n'y a pas une contre indication au traitement conservateur chez les patientes âgées porteuse de tumeur de petite taille.

Cependant le recours à la mastectomie même pour les tumeurs de petite taille est très fréquent. Les règles de l'utilisation de la chirurgie sont, dans la majorité des cas, les même que celle de la femme jeune.

Le traitement doit être carcinologiquement satisfaisant : radicale en cas nécessité, conservateur si la radiothérapie est possible, le curage axillaire doit être pratiqué, sauf pour certains cas si la tumeur est de petite taille.

La radiothérapie adjuvante est parfois difficile du fait de la comorbidité associé. (147)

Les indications de la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante chez les femmes de plus de 70 ans sont pour l'instant exceptionnelles car porteuses de toxicité importante et réservé pour les formes de mauvais pronostic N+ ou inflammatoire. Le protocole le plus souvent utilisé est le CMF pour le N+ T2 T3 ou les N- à haut risque de récurrence (RH- Grade 3 de SBR). Les régimes contenant les anthracycline ont montré leur efficacité pour les (N+ T4 RE-).

Chez les patientes de bon pronostic (N- RH+) la place de la chimiothérapie est très discutée. (148)

Le traitement locorégionale, gage du contrôle de la maladie primitive, nécessite une approche pluridisciplinaire tenant compte des comorbidités et de possibilité technique de son application. Le traitement en phase adjuvante comme en phase métastatique repose sur l'utilisation du tamoxifène chez les patientes porteuses de tumeurs hormonosensibles.

La place de la chimiothérapie en phase adjuvante comme en phase métastatique chez les femme âgées demande une discision pluridisciplinaire pour apprécier le bénéfice potentiel comme les effets secondaires prévisibles.

c- Cancer du sein associé à la grossesse

Les indications thérapeutiques doivent tenir compte de l'état de grossesse et de l'évolution de la maladie. Le traitement repose sur la chimiothérapie et la chirurgie. La radiothérapie est contre indiquée pendant toute la grossesse compte tenu du risque tératogène pendant le premier trimestre et de la proximité fœtale du champ à irradier durant le deuxième et troisième trimestre.

La chirurgie durant la grossesse consistera en une mastectomie associé à un curage ganglionnaire, tout traitement chirurgicale conservateur impliquant une radiothérapie complémentaire, sera proscrite. La chimiothérapie est souvent utilisée en connaissant la modification de la pharmacocinétique des médicaments utilisés. Cette chimiothérapie ne devra pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse, mais pourrais l'être durant le deuxième et le troisième avec un nombre de séances de chimiothérapies aussi basse que possible. (149) (150) (151) (152) (153)

d-Grossesse après cancer de sein : (153) (154) (155)

Les traitements adjuvant du cancer de sein sont à l'origine d'une insuffisance ovarienne. On estime que la fertilité après chimiothérapie baisse de 8% avant 40 ans, 11% avant 35 ans. Il semble que la survenu d'une grossesse après cancer de sein de bon pronostic et correctement pris en charge n'en aggrave pas le pronostic. (156)

Le délai optimal entre cancer du sein et grossesse est discuté et varie entre 1 ans pour les cancers in situ de 3 à 5 ans pour les cancers invasifs (157)

Les interruptions thérapeutique de grossesse ne doivent pas être proposé que dans deux situations : Lorsque le pronostic maternelle est très défavorable et en cas d'évolution si les thérapeutique nécessaire sont agressives pour le fœtus. (156)

Ces grossesses doivent être planifiées : Avant l'autorisation de grossesse, une contraception fiable doit être mise en place et tout accord sera précédé d'un avis spécialisé pluridisciplinaire, qui s'appuiera essentiellement sur les donnée pronostique du cancer initiale.(158)

F- Surveillance post-thérapeutique :

L'objectif de la surveillance du sein traité est de faire le plus

Rapidement possible le diagnostic d'une récurrence locorégionale potentiellement curable, ainsi que les cancers contralatéraux et la sphère gynécologique.

Cette surveillance doit en outre permettre de prendre en charge les effets secondaires du traitement et d'assurer un accompagnement psychologique.

L'ASCO recommande depuis 1999 de surveiller les patientes en insistant sur l'interrogatoire et l'examen clinique, avec une visite tout les quatre mois pendant trois ans, puis tout les six mois pendant deux ans, puis une fois par ans. (159) (160)

Les examens réalisés pour la surveillance sont : (161)

1- La mammographie :

Un premier contrôle doit être effectuer 6 à 12 mois après fin du traitement puis tous les ans (162). Cette surveillance sera poursuivie au delà de 10 ans. Elle est complétée par une échographie mammaire.

2- Echographie abdominale :

Elle est réalisée à la recherche de métastases en particuliers hépatiques uniquement en cas de symptomatologie digestif pouvant être évocateur.

3- Echographie pelvienne :

Elle a pour but de rechercher un cancer de l'endomètre en cas de symptomatologie (métorragie). Le risque d'un adénocarcinome de l'endomètre est multiplié par 2 à 3 chez les patientes sous tamoxifène (163)

4- Radiographie du poumon :

Elle recherche la présence de métastases pulmonaire en cas de signes d'appels

5- Radiographie osseuse et scintigraphie osseuse :

Elles ne sont pratiquées qu'en cas de signe d'appels osseux

6- IRM :

Chez les femmes présentant une mutation génétique BRCA1 ou BRCA2, L'IRM doit être fait annuellement en alternance semestrielle avec à l'échographie et la mammographie. (164)

7- Biologie :

Il n'y a pas d'examen biologique à réaliser systématiquement. Certains examens ne seront pratiqués qu'en cas de symptômes ou de signes anormaux décrits par la patiente ou mis en évidence par le médecin (hémogramme, bilan hépatique, marqueurs).

La question de l'utilisation du CA 15.3 dans la surveillance du cancer non métastatiques traités reste un sujet controversé. La sensibilité du CA 15.3 est variable en fonction du site métastatique. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et épanchements pleuraux. Viennent ensuite la

métastase osseuse et pulmonaire. La sensibilité du CA 15.3 est médiocre pour les métastases cérébrales. La sensibilité du CA 15.3 varie en fonction de la présence ou l'absence de récepteur de l'estradiol dans la tumeur.

Si l'on veut utiliser le CA 15.3 comme un marqueur de suivi, il est indispensable de disposer d'une valeur basale spécifique du patient plutôt que de se référer aux valeurs usuelles. Ceci implique de disposer d'un dosage avant tout traitement, particulièrement en présence de facteurs pronostiques péjoratifs.(165)

G-Pronostic (166)

1- Taux de survie :

- Survie à 5 ans : 83%.
- Survie à 10 ans : 73%
- Survie à 20 ans : 64%

2- Survie à 5ans par stade :

- pT1 : 94%
- pT2 : 80%
- pT3 : 65%
- pT4 : 54%
- N0 : 93%
- N+<4 : 84%
- N+>4 :60%

3- Cancer du sein métastatique

- Survie à 5 ans : 20%

4- Cancer du sein inflammatoire :

- Survie à 5 ans : 50% (15% avant la chimiothérapie)

5- Taux de suivie en fonction du grade histopronostique :

- Grade 1 de SBR : 90%
- Grade 2 de SBR : 80% si N+ 60-70%
- Grade 3 de SBR : 70%

Matériel et méthode



Il s'agit d'une série de 120 cas de cancer du sein pris en charge au service de gynéco-obstétrique M2 du CHU Ibn Sina entre Janvier 2010 à Décembre 2014.

Tout d'abord, nous avons ressorti tous les dossiers des patientes hospitalisées pour cancer du sein des archives des services qui étaient au nombre de 120 dossiers.

Nous avons recueilli les données sociodémographiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques, et d'en tirer des conclusions caractérisant le carcinome du sein.

Ces données ont été recueillies d'une façon manuelle sur des fiches d'exploitation détaillées et remplies soigneusement pour chaque patiente (voir la fiche d'exploitation en annexe).

Les tumeurs ont été classées selon la classification TNM de l'UICC 2003.

Afin de compléter les informations sur nos malades, nous avons consulté les dossiers des patientes adressées à l'institut national d'oncologie de Rabat. Nous nous sommes heurtés dans l'étude des dossiers à certaines difficultés notamment :

L'absence de certains examens complémentaires par manque de moyen (notamment Récepteurs hormonaux recherche de surexpression de HER).

L'évolution de la maladie car la plupart des patientes sont perdues de vue

L'insuffisance d'informations sur le dossier.

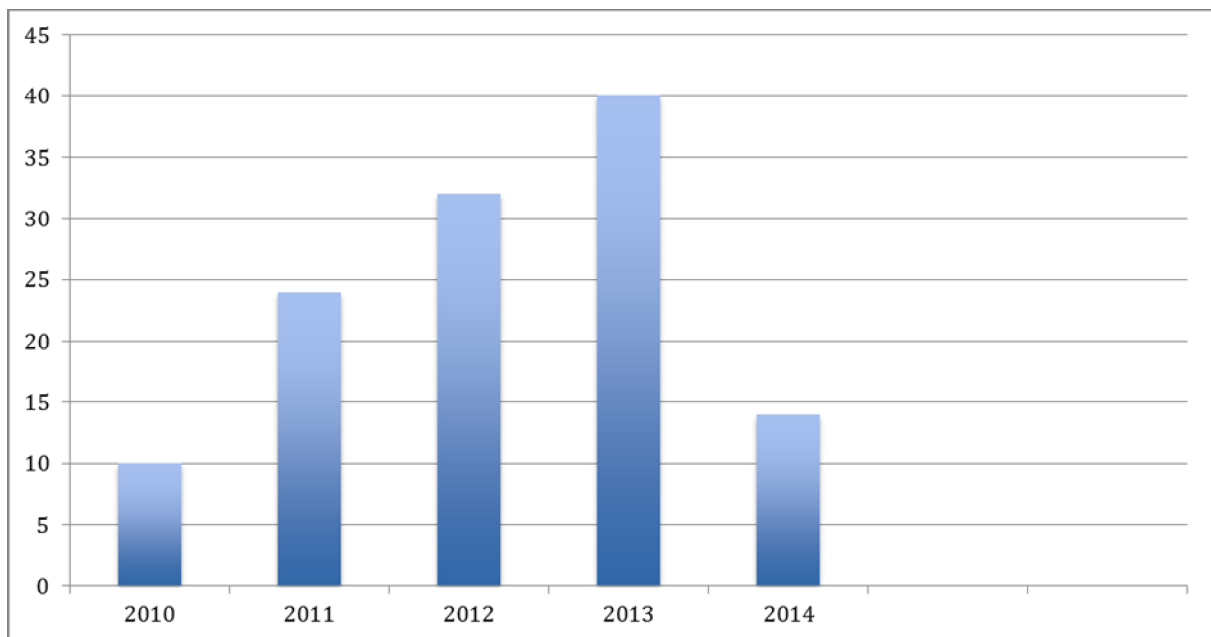
Résultats



I.EPIDEMIOLOGIE :

1. Répartition des malades suivant les années (janvier 2010 à décembre 2014) :

Du 1^{er} janvier 2010 au décembre 2014 nous avons colligés 120 cas de cancer de sein



Graphique 1 : Répartition des malades suivant les années (2010 à 2014)

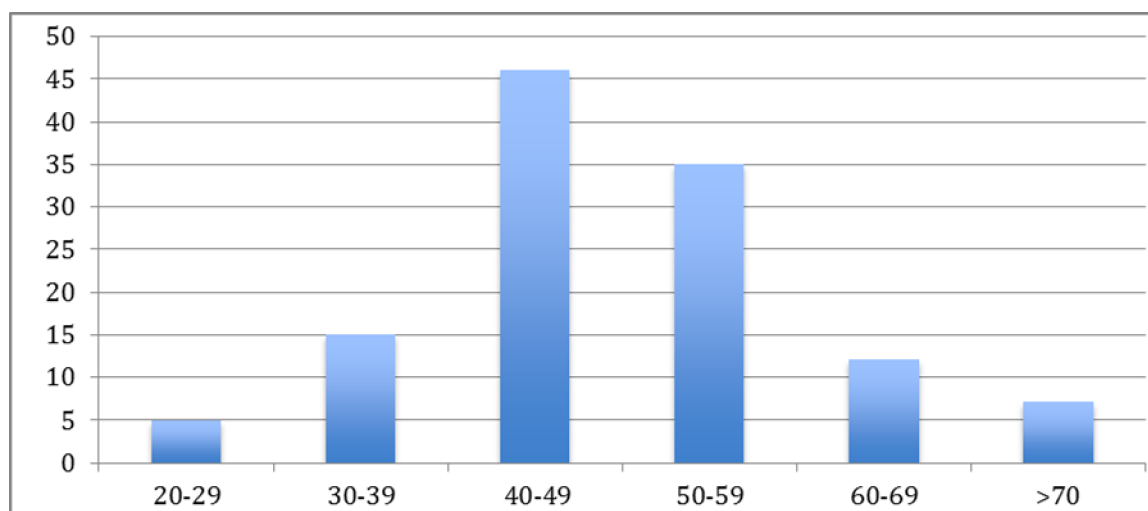
On a enregistré un pic de fréquence des malades hospitalisés pour le cancer de sein pendant l'année 2013 avec 40 patientes tandis que 10 cas en 2010.

2. Age :

Tableau 10 : Répartition des cas en fonction de leurs âges

Age en années	Nombre de cas	Pourcentage
26-29 ans	5	4,1%
30-39 ans	15	12,5%
40-49 ans	46	38,3%
50-59 ans	35	29,1%
60-69 ans	12	10%
>70 ans	7	5,3%

Les âges extrême de nos patientes sont de 20 ans à 90 ans avec une moyenne d'âge a 44 ans



Graphique 2 : Répartition Selon la tranche d'âge.

Le pic de fréquence se trouve entre 40 et 49 ans qui représente environ 38,3% des cas colligés.

On constate l'âge jeune de patiente >80% ont l'âge inférieur à 60 ans.

3. Répartition en fonction de du statut hormonale :

Tableau 11 : Répartition selon le statut hormonale

Statut hormonale	Nombre de cas	Pourcentage
Non ménopausée	57	47,5%
Ménopausée	55	45,8%
Peri-ménopause	8	6,6%
Totale	120	100%

On note une légère prééminence des patiente non ménopausée

4. Répartition selon les facteurs de risque :

a- Les antécédents :

Sur l'échantillon de 120 patientes on note 26 patientes avec des antécédent personnels/ familiaux soit un pourcentage de 21,6% qu'on peut repartir selon le plan suivant :

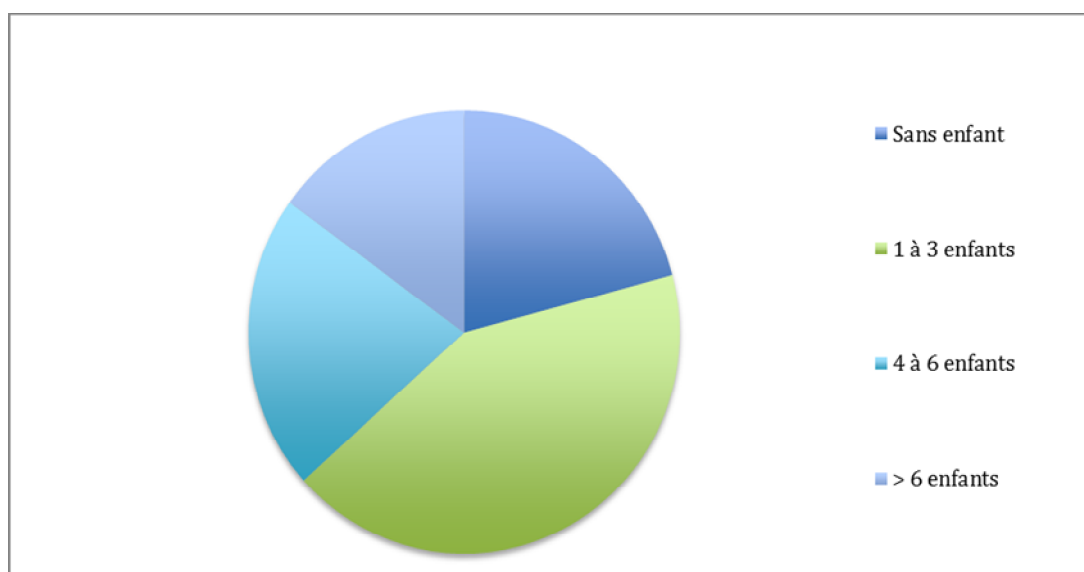
- Quatre patientes avec des antécédents personnels de mastopathie bénigne soit un pourcentage de 3%
- Quatre patientes avec des antécédents personnels malignes. Soit un pourcentage de 3,3% (2 Cas de carcinome thyroïdien 1cas leucémie et un cas de lymphome).
- Trois patientes avec des antécédents familiaux bénins. Soit un pourcentage de 2,5%.
- Quinze patiente avec des antécédents familiaux malignes (12,5%) dont la localisation mammaire est la plus répandue (10 cas soit 8,3%) et dont le 1^{er} degrés (mère et sœur) représente 6 cas et de 2^{ème} degrés (cousines) représente 4 cas.

b--Selon la parité :

Tableau 12: Répartition selon la parité :

Grossesse	Nombre de cas	Pourcentage
Sans enfant	25	20,8%
1 à 3 enfants	51	42,5%
4 à 6 enfants	26	21,6%
> 6 enfants	18	15%
Totale	120 cas	

Les nullipare représente 20,8% de l'échantillon étudié, les Pauci pare représente la majorité avec un pourcentage de 42,5%.



Graphique 3: Pourcentage des patiente en fonction de la parité :

c- âge de la première grossesse mené a terme :

Tableau 13: Répartition selon l'âge de la première grossesse mené a terme

Age de la 1ère Grossesse.	Nombre de cas	Pourcentage
<30 ans	70 cas	73,6%
>30 ans	25 cas	26,3%
Totale	95 cas	

On note une prédominance des malades ayant accouché avant l'âge de 30 ans à un pourcentage avoisinant les 73,6%

d- Contraception orale :

Tableau 14 : Répartition selon la prise des contraception orale :

Contraception orale	Nombre de cas	Pourcentage
oui	54	45%
non	66	55%
Totale	120	

Les patientes n'ayant pas prise de contraception orale prédominent à un pourcentage de 55% (nullipares inclus)

e- Allaitement :

Tableau 15: Répartition selon l'allaitement

Allaitement	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	66	55%
Non	54	45%
Totale	120	

Les patientes ayant allaité représentent le plus grand pourcentage avec 55% (Nullipare inclus).

f- âge pubertaire :

Tableau 16: Répartition selon la ménarche :

Age de la puberté	Nombre de cas	Pourcentage
10 ans	5	4,1%
11 ans	7	5,8%
12 ans	12	10%
13 ans	50	41,6%
14 ans	30	25%
15 ans	9	7,5%
16 ans	7	5,8%

Environ 20% des patientes ont leurs pubertés avant 12 ans, avec un pic de fréquence à 13 ans (41,6%).

g- Age de la ménopause :

Tableau 17 : Répartition Selon l'âge de la ménopause :

Age de la ménopause	Nombre de cas	Pourcentage
40-45 ans	9	16,3%
46-50 ans	27	49%
51-55 ans	16	29%
56-60 ans	3	5,4%
Totale	55	

Des 55 femmes ménopausées, ceux qui ont eu leurs ménopauses avant l'âge de 50 ans prédominent avec un pourcentage de 49%.

g-Situations particulière :

Durant notre étude, on constate trois patientes qui représentent un cancer de sein associé à une grossesse (de un mois à six mois du post partum).

II. ETUDE CLINIQUE

1- Intervalle de diagnostic :

Tableau 18: Intervalle de diagnostic :

Intervalle de diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage
<3 mois	43	35,8%
3 à 6 mois	27	22,5%
6 à 12 mois	17	14,1%
>12 mois	33	27,5%

L'intervalle de diagnostic a été précisé chez les 120 patientes, La consultation a eu lieu dans 56% avant 6 mois et 45% après 6 mois dès la constatation de l'anomalie mammaire. Avec des délais extrême de 10 jours à 10 ans.

2- Poussé évolutive :

Tableau 19: Poussée évolutive :

Poussée évolutif	Nombre de cas	Pourcentage
PEV 0	77	64,1%
PEV1	19	15,8%
PEV 2	14	11,6%
PEV 3	10	8,3%
Totale	120	100%

On note 24 cas de cancers inflammatoires PEV2-PEV3 soit un pourcentage 19,9%.

3-Circonstances de découverte :

Tableau20 : Circonstances de découverte :

Signes clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Autopalpation d'un nodule	85	70,8%
Autopalpation d'un nodule et mastodynie	8	6,6%
Adénopathie axillaire	2	1,6%
Ecoulement ou galactorragie	9	7,5%
Mastodynie	5	4,1%
Examen médical	5	4,1%
Ulcération du sein	3	2,5%
Rétraction cutanée	3	2,5%

L'autopalpation d'un nodule est retrouvée dans la quasi totalité des cas. C'est le signe qui amène le plus souvent des cas la patiente à consulter.

4-Signe clinique :

Tableau 21: les signes clinique

Signes cliniques	Nombre de Cas	Pourcentage
Rétraction cutanée	43	35%
Peau d'orange	10	8,3%
Ulcération	5	4,1%
Rougeur	13	10,8%
Asymétrie du sein	8	6,6%
Nodule du sein	111	92,5%
Cicatrice d'intervention chirurgicale	1	0,8%
Ecoulement mamelonnaire	10	8,3%
Examen du sein normale	1	0,8%

On constate la prééminence des nodules de sein à 92,5 pour cent par rapport aux autres signes tardif chez nos patientes étudié.

5. Siège de la tumeur dans le sein :

1- Siège de la tumeur :

Tableau 22 : siège de la tumeur :

Siège de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage
Sein gauche	58	48,3%
Sein droit	61	50,8%
Bilatérale	1	0,8%

La tumeur siège dans une plus grande proportion au niveau du sein droit, on note également un cas de cancer de sein bilatérale.

2- Quadrant :

Tableau 23: Répartition par quadrants :

Siège	Nombre de cas	Pourcentage
QSE	48	40%
QSI	13	10,8%
QIE	8	6,6%
QII	7	5,8%
A cheval sur les quadrant inférieurs	4	3,3%
A cheval sur les quadrants supérieur	15	12,5%
A cheval sur les quadrants interne	1	0,8%
A cheval sur les quadrants externe	5	4,1%
Centrale ou retroaréolaire	12	10%
Tout le sein	6	5%

Le cancer de sein prédomine dans le quadrant supéro-externe dans notre série.

3- Classification TNM :

Nous étudierons successivement les différents éléments qui constituent la classification TNM c'est-à-dire :

- La tumeur.
- Les adénopathies.
- Les métastases.

a-Taille clinique de la tumeur :

Tableau 24 : Taille clinique de la tumeur

Taille clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Tis	1	0,8%
T1	23	19,1%
T2	68	56,6%
T3	21	17,5%
T4	7	5,8%

Les T2 prédomine à 56,6%.

b- Les ganglions

Ganglions cliniquement palpables :

Tableau 25: Ganglions cliniquement palpable :

Adénopathies	Nombre de cas	Pourcentage
N0	84	70%
N1	21	17,5%
N2	11	9,1%
N3	4	3,3%

On note la prédominance des N0.

➤ Ganglions histologiquement envahis :

Tableau 26: Ganglions histologiquement envahis :

0N+	1-3 N+	4-6N+	6-10N+	>10N+	Non précisé
61	25	8	8	10	8
50,8%	20,8%	6,6%	6,6%	8,3%	6,6%

49,2% des patientes représentent des ganglions envahis, de ces 59 patientes 28 cas d'effraction capsulaire et 20 cas de présence d'emboles tumoraux.

c- Métastases :

Tableau 27: métastases cliniques :

Métastases clinique	Nombre de cas	Pourcentage
M0	113	94 ,1%
M+ OS : 0 Foie : 2 Poumon 1 Ganglion sus-claviculaire : 3 Foie et Poumon : 1	7	5,8%

On note la prédominance du M0 à 94,1%. Les métastases sont surtout lymphatique et hépatique.

A noter que les cancers de sein non opérable (Localement avancé ou d'emblé métastatiques) sont pris en charge par l'Institut nationale d'oncologie dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein.

III. EXAMENS PARACLINIQUES :

A. Biologie :

1. Récepteurs hormonaux :

Tableau 28: Dosage des récepteurs hormonaux :

Récepteurs hormonaux	Nombre de cas	Pourcentage
RE+ et RP+	51	70,8%
RE- et RP-	14	19,4%
RE+ et RP-	6	8,3%
RE- et RP+	1	1,3%

Les récepteurs hormonaux ont été dosé chez 72 des patientes atteints de cancer de sein, on note que environ les deux tiers des malades représentent les deux récepteurs hormonaux positifs.

2. Dosage du CA 15-3 :

Tableau 29 : Dosage du CA 15-3 :

Ca 15-3	Nombre de cas	Pourcentage
Taux normal	86	84,3%
Taux élevé	16	15,7%

Le CA 15-3 a été dosé chez 102 patientes avec un taux normal de 84,3%.

3. HERCEPT TEST 2

Tableau 30 : Expression du gène HER 2

Expression	Nombre de cas	Pourcentage
Absence	27	40,2 %
HER +1	14	20,9%
HER +2	21	31,3%
HER +3	5	7,4%

Le dosage de l'HER 2 a été réalisé chez 69 patientes. On note la dominance de l'absence d'expression à 40,2 %

B. Mammographie :

Les signe retrouvé dans notre série :

- La taille radiologique inférieur à la taille clinique.
- Densité supérieure au reste du parenchyme.
- Présence de microcalcifications.

La mammographie est considérée comme concluante si ces trois signes sont présents :

Tableau 31 : Mammographie

Mammographie	Nombre de cas	Pourcentage
Concluante	104	86,6%
Non concluante	16	13,3%

Dans notre série la mammographie est concluante dans 86,6% des cas.

C. Cytoponction :

Tableau 32 : Cytoponction :

Cytoponction	Nombre de cas	Pourcentage
Concluante	78	79,5%
Non concluante	20	20,5%

Dans notre étude la Cytoponction a été faite chez 98 patientes. Même si elle n'a pas de valeur que si elle est positive, elle est révélatrice à 79,5%.

D. Anatomie pathologique :

1-Type histologique :

Tableau 33 : Type histologique :

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Carcinome lobulaire in situ	1	0,8%
Carcinome canalaire infiltrant	68	56,6%
Carcinome lobulaire infiltrant	13	10,3
Carcinome intracanalair	5	4,1%
Comédocarcinome.	3	2,5%
CCI avec composante intra-canalair.	20	16,6
Adénocarcinome mucineux	3	2,5%
Carcinome papillaire kystique	2	1,6%
Carcinome adénoïde kystique	1	0,8%
Carcinome épidermoïde néoplasique	1	0,8%
Carcinome infiltrant à différenciation apocrine.	1	0,8%
Sarcome de haut grade de malignité	1	0,8%
Lymphome non hodchkinien type B	1	0,8%

E. Le carcinome canalaire infiltrant domine largement

1. Grade histo-pronostic de Scarff-Bloom-Richardson :

Tableau 34: Grade de SBR

Grade	Nombre de cas	Pourcentage
Grade1	7	5,9%
Grade2	57	48,7%
Grade 3	53	45,2%

Dans notre étude on note la dominance du Grade 2 48,7%

IV.TRAITEMENT :

A-Chirurgie

Tableau 35: Type de chirurgie

Type	Nombre de cas	Pourcentage
Tumectomie et curage ganglionnaire	4	3,3%
Patey	102	85%
Mastectomie de propreté	7	5,8%
Pas de traitement chirurgicale	7	5,8%

114 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgicale, l'intervention de patey a été la plus pratiqué.

B-Radiothérapie :

Fait partie du traitement locorégional et participe essentiellement au contrôle locorégional de la maladie.

➤ Radiothérapie externe :

Elle a été réalisée chez 95 patientes soit 79,16 % des cas.

- Source d'irradiation : Toutes nos malades ont bénéficié d'une irradiation par le cobalt 60.
- Volumes cibles : Représentés par : Le sein lors de la chirurgie conservatrice et la paroi thoracique au décours de la chirurgie radicale.
- Les 3aires ganglionnaires suivantes : L'aire axillaire. Le creux sus claviculaire. La chaîne mammaire interne.

- Doses d'irradiation : Une dose de base de 45 à 50 Grays a été délivrée à raison de 5 Grays par séance et 2 jours par semaine.
- Complications : Cette radiothérapie externe a été responsable d'un cas de nécrose de la paroi

➤ La curiethérapie :

Utilise l'Iridium 192 et s'applique en 2 temps :

- Un 1er temps non radioactif où des tubes vecteurs sont placés dans le lit tumoral.
- Un 2ème temps radioactif où des fils d'Iridium sont introduits au niveau des vecteurs.

Cette curiethérapie a été réalisée chez 8 patientes soit 0,6% en délivrant une dose de 20 Grays.

c-Chimiothérapie :

La chimiothérapie a été administrée chez 113 patientes, soit 82,5% des patientes.

Les indications étaient celles qui présentaient des facteurs de mauvais pronostic :

Grade SBR élevé (2 ou 3)

Envahissement ganglionnaire axillaire.

Age jeune (<35 ans).

Tumeur Volumineuse.

Tumeur inflammatoire.

Sarcome de haut grade de malignité et un cas de LNH type B

La chimiothérapie n'a pas été administrée chez 7 patientes, Il s'agit essentiellement :

- Tumeur <2cm ou in situ
- SBR 1
- N-
- RH positifs
- Age > 35 ans

Tableau 36: Type de chimiothérapie

Type de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Chimiothérapie néoadjuvante	13	11,5%
Chimiothérapie adjuvante	90	79,6%
Chimiothérapie néoadjuvante+adjuvante	10	8,8%
Totale	113	

Dans notre série la chimiothérapie a été surtout comme adjuvante au traitement chirurgical. La chimiothérapie Néoadjuvante a été indiquée pour les patientes qui présentent une tumeur volumineuse, inflammatoire ou localement avancée.

Les protocoles utilisés au sein du service sont surtout CMF et FAC.

d-Hormonothérapie :

Indiquée chez 30 patientes, il s'agissait d'une hormonothérapie par traitement anti-ostrogénique type Tamoxifène (Nolvadex*) a dose de 20mg par jour en une seule prise.

Discussion



I.ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE :

1-Fréquence :

L'incidence et la mortalité de cancer du sein changent considérablement par région du monde (22).

Plus de la moitié des cas du cancer de sein à travers le monde se retrouve dans les pays industrialisés à savoir 361 000 en Europe 230000 cas en Amérique du nord.

Les taux d'incidence sont plus élevé dans les pays développés du monde (excepté au Japon ou le cancer du sein occupe la troisième position après le cancer colorectal et le cancer de l'estomac) avec l'incidence la plus élevé au pays d'Amérique du Nord. L'incidence est dite modeste dans les pays de l'Europe de l'est, en Amérique du sud, en Afrique austral et en Asie occidentale mais le cancer du sein est le cancer le plus commun chez les femmes de ces régions.

En revanche des taux bas (moins de 30 pour 100000) sont trouvés dans les populations africaines et asiatiques bien qu'ils augmentent. L'incidence la plus basse est retrouvée en Afrique centrale avec un taux de 16,5 pour 100000 cas.

Dans notre étude et selon les statistique de l'INO sur une période de 14 ans (de 1985 à 1999 le cancer de sein occupe la premier rang des cancer de la femmes suivie du cancer du col et des autres cancer gynécologique, le recrutement annuel s'estime a 1000 cas/ans (50% du recrutement national) (20).

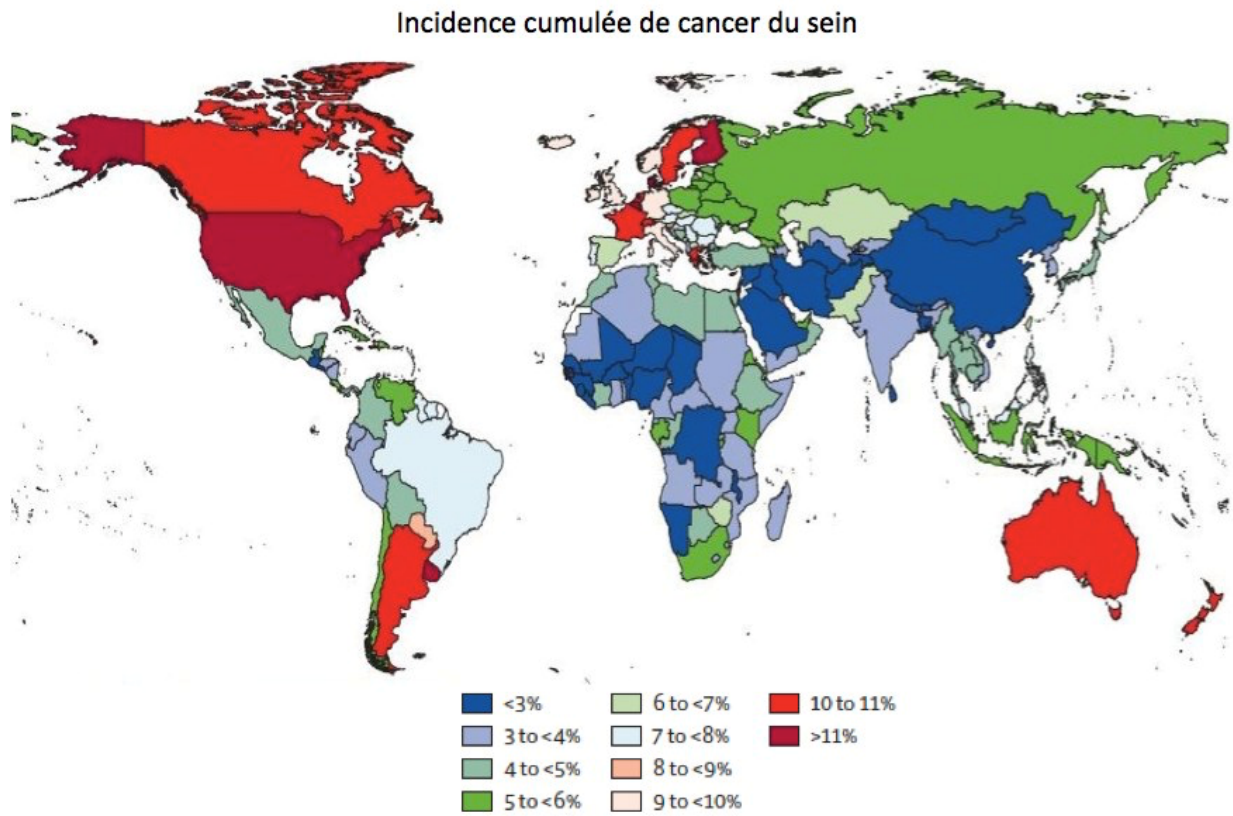


Figure10 : Incidence du cancer du sein à travers le monde.

2-Age :

Le risque qu'a une femme de développer un cancer de sein augmente avec l'Age comme l'as démontré MARC EPSIE, BERTAND TOURNANT. (22)

En France $\frac{3}{4}$ des femmes ayant présenté un cancer de sein ont plus de 50 ans au moment du diagnostic.

Cette maladie est rare chez la femme moins de 35 ans et reste exceptionnel chez les femmes moins de 20 ans (143).

Dans le monde les femmes avant l'Age de 30 ans représentent 0,3% des cas de cancers de sein, les femmes de la trentaine représentent 3,5% des cas, 95% des cas surviennent après l'âge de 40 ans : Environ 17% entre 40 et 49 ans, 22% entre 50 et 59 ans 22% entre 70 et 79 ans et 10% au delà de 80 ans. (166).

NKONDJOCK ANDRE rapporte que plus des deux tiers des cas au Canada surviennent entre 50 et 75 ans (25)

Dans l'étude de BENAHMED en Tunisie (167) l'âge moyenne des patientes est de 50 ans avec un pic de fréquence entre 41 ans et 50 ans.

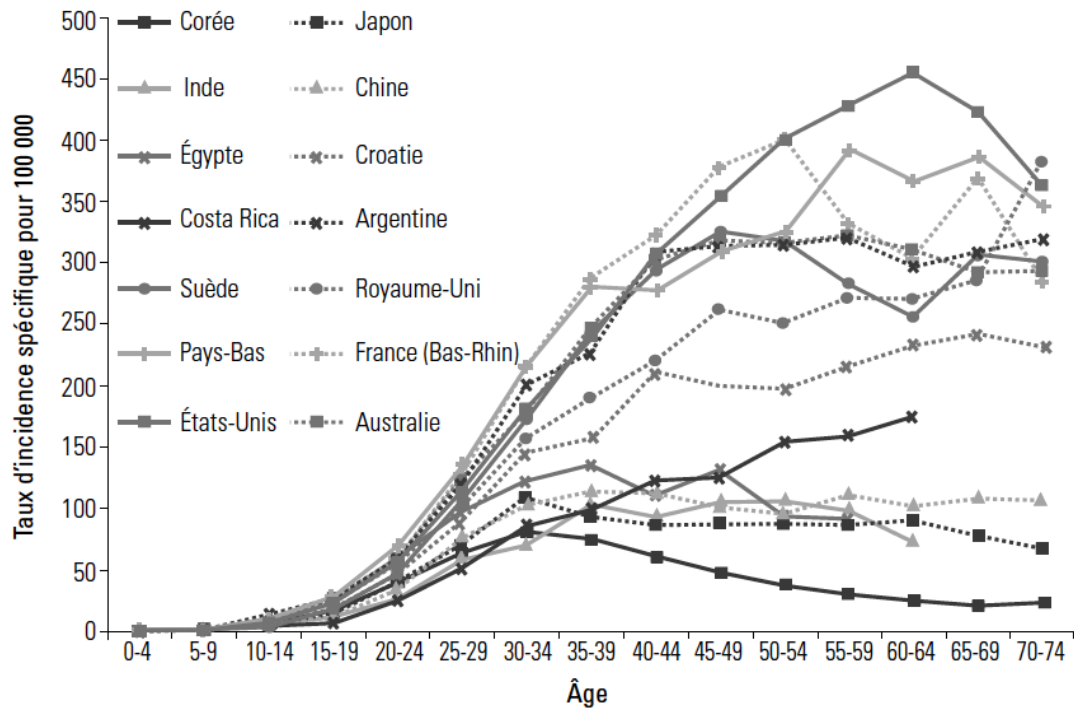


Figure 11 : Incidence du cancer du sein selon l'âge dans les différents pays (1998 à 2002) (169)

Dans notre série de cas l'âge moyen est de 44 ans avec un pic de fréquence entre 40 et 49 ans (38% des cas). On constate que plus des deux tiers des cas de dépasse pas les 60 ans avec des âges extrême de 20 ans à 90 ans.

Ces données sont proches de celle observé par BOUZIANI qui a trouvé dans une étude réalisée à l'INO avec une moyenne d'âge de 46 ans avec un pic de fréquence entre 36 ans et 50 ans (168).

Par ailleurs notre série est plus jeune par rapport à la population occidentale.

3-Facteur de risque :

a-Age de la première grossesse et parité :

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

Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette grossesse est menée avant 30 ans.(22)

Le nombre d'enfants, ce d'autant que la patiente les a eu jeune semble également avoir un rôle protecteur. HINKULA M. PUKKALA E. KYRONEN P rapportent que les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30%, en comparaison avec celle qui ont eu cinq accouchements. (170)

Dans notre série les nullipare représente 20,8% de l'échantillon étudié, les Pauci pare (1 à 3 enfants) représentent la majorité avec un pourcentage de 42,5%.

On note également une prédominance des malades ayant accouché avant l'âge de 30 ans à un pourcentage avoisinant les 73,6%.

b- Age de la puberté :

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque du cancer de sein. (22)

Il semble que la première année d'installation de vie productive soit tout à fait importante dans la genèse du cancer de sein. Les différences observé en fonction de ce critère ne sont pas en tout état de cause très importantes et ce facteur semble relativement marginal, si l'ont tient pas compte des extrême.

Certaines études ne retrouvent aucune relation entre âge de survenue des première règles et risque de cancer, peut-être en raison d'un effectif insuffisant et en raison de faible différence dans l'âge de survenu. (23)

Dans notre étude seulement 20% des patientes ont eu leurs ménarche avant l'âge 12 ans.

c- Age de la ménopause :

Les femmes qui ont eu leurs ménopauses après l'âge de 50 ans représentent un risque accru du cancer de sein en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer de sein augmente annuellement de 3% pour chaque année supplémentaire. (22)

Dans notre série, les femmes ménopausées avant l'âge de 50 ans prédominent avec un pourcentage de 49%.

d-Contraception orale :

Le rôle de la contraception orale dans la survenue du cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée ou aucune élévation du risque n'a été rapportée (171).

Reste à signaler que le risque de survenue du cancer mammaire chez les femmes utilisant la contraception orale est d'autant plus élevé que la femme est porteuse du gène BRCA1 et BRCA2 [20].

Pour BAKKAL (171), il a trouvé un antécédent de prise de contraceptifs oraux chez 83% des patientes.

Dans notre série les patientes n'ayant pas prise de contraception orale prédominent à un pourcentage de 55% (nullipares inclus)

e-Allaitement :

Concernant l'allaitement, une méta-analyse de 2002 étudiant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quelque soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12mois d'allaitement. (22)

Dans notre série, les patientes ayant allaité représentent le plus grand pourcentage avec 55% (Nullipare inclus).

f-Antécédent familiaux :

20 à 30% des femmes qui ont un cancer de sein présentent des antécédents familiaux, mais seulement 10% des cancers trouvent leurs origines dans des mutations génétiques (22).

Pour BOUAMAMA 9% des patientes avait des antécédents familiaux de cancer du sein (172) Pour WONSHIK et ESCOUTE (173,174) ce taux respectivement de 8,7% et 8,5%; alors que pour KHANFIR il est de 21% (175).

Selon notre étude et sur un échantillon de 120 patientes on note 26 patientes avec des antécédents personnels/ familiaux soit un pourcentage de 21,6%.

II. ASPECTS CLINIQUES

A-Début de la maladie :

1. Dans la littérature :

Le retard de la prise en charge thérapeutique constitue un facteur pronostic de la maladie. Richard a montré dans une méta-analyse de 87 études, que les patientes pour lesquelles le délai était supérieur à trois mois avaient un taux de survie de 12% inférieur à celui des femmes prise en charge plus rapidement (176). Dans 13 études ce délai est corrélé avec un stade plus avancé de la tumeur. L'étude de RAMIREZ montre qu'à coté facteurs propre à la patiente, des erreurs de stratégie médicale peuvent augmenter notablement le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la prise en charge thérapeutique (177).

2. Dans notre série :

L'intervalle de diagnostic a été précisé chez les 120 patientes. La consultation a eu lieu dans 56% avant 6 mois et 45% après 6 mois.

Néanmoins Elle consultent quand les signes deviennent alarmants, augmentation du volume tumorale, rougeur, ulcération, douleur.

B-Symptomatologie révélatrice :

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mammelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein (22).

Selon CHAN (178), 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes dans 10% des cas.

Dans l'étude effectuée par FOXCORT (179) la tumeur était découverte suite à l'autopalpation d'un nodule dans 72% ; alors que pour MINTZER (180) ce taux est de 87%.

D'après BAKKALI et BOUAMAMA (171, 172), la forme nodulaire était également la plus fréquente et représentait 90% des cas. Pour BEN AHMED ce taux est de 80% (167).

L'autopalpation d'un nodule du sein a été le mode de découverte le plus important des tumeurs dans notre étude, avec 70% des cas, conformément aux données de la littérature.

C-Siege de la tumeur

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche. Pour PERSAND (181) la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 60,3%, 37,9% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1,7%. Pour BEN AHMED (167) la tumeur siège du côté gauche dans 52%, 46,5% du côté droit et bilatérale dans 1,5%

Dans notre série le siège de la tumeur concerne le plus souvent le côté droit dans 50,8%, 48,3% du côté gauche et dans un seul cas on a retrouvé une localisation bilatérale de la tumeur.

Si l'on considère le siège tumoral au niveau mammaire selon les différents quadrants pouvant être atteints, on note que le quadrant supéro-externe est le plus souvent atteint, cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présent dans la partie centrale et supéro-externe.

Pour PERSAND (181), le cancer siège dans ce quadrant dans 37,6% des cas, ce taux est de 34,5% pour BAKKAL (171) Dans notre série taux est de 25% des cas.

Dans notre série on retrouve la notion classique de la prédominance tumorale du sein dans le quadrant supéro-externe avec 40% des cas par rapport aux autres localisations.

D. Taille de la tumeur :

Dans notre série les tumeurs T2 sont les plus fréquentes avec un pourcentage de 56,6%. Même remarque concerne les statistique française (IGR) tandis qu'on trouve une prédominance des tumeur T4 selon les statistiques algériennes.

On note également la rareté des patientes vue au stades in situ, un seul cas dans notre série (0,8%) tandis que l'étude française trouve un taux de 4%, ceci est en rapport au Maroc et plus globalement au Maghreb avec le manque d'information et de moyens de dépistage.

La taille de la tumeur est une des éléments pronostique les plus important : bien évidemment, plus le T est élevé plus bas est le taux de survie sans rechute.

Tableau37 : Répartition selon la taille clinique de la tumeur en pourcentage

Etudes	Tis	T1	T2	T3	T4
Algérie (182)	1,9	0,6	28,8	17,3	43
France (183)	4	28	48	5	14
Notre étude	0,8	19,1%	56,6%	17,5%	5,8%

On note également une prédominance des tailles supérieures à 30mm, et la taille moyenne était de 58,7 mm.

E. Atteinte ganglionnaire :

La présence d'une atteinte ganglionnaire constitue le deuxième facteur pronostique par ordre d'importance, de façon globale et dans chaque stade T, le pronostic vraie en effet selon qu'il existe ou non un envahissement ganglionnaire et même selon le degrés de cet envahissement : en absence d'adénopathie palpé (N0) le taux de survie sans rechute à 5 ans est de 80%, il est de 65% en cas de ganglions palpable mais mobile N1 et de 40% si les adénopathies sont fixées N2. (184).

Tableau38 : Répartition de l'atteinte ganglionnaire en pourcentage

Etude	N0	N1	N2 et N3
Algérie (182)	27	62	11
France (183)	54	42	4
Notre série	70	17,5	12,4

F- Métastases clinique :

Les métastases osseuses sont les plus fréquentes. Le deuxième site métastatique est le poumon et la plèvre le troisième est la peau (Les nodules de pénétration). L'atteinte du foie est système nerveux centrale reste exceptionnel. (73)

Les cancers de sein en phase métastatiques constituent une population hétérogène : Les localisations cérébrale ont une médiane de survie de trois mois tandis que les localisations osseuses présentent une durée de survie beaucoup plus longue. (167)

Dans notre série, la localisation ganglionnaire est la plus fréquente, suivie de la localisation hépatique ce qui est une contradiction avec la littérature. Cette notion est probablement due au manque de suivi régulier et bilanté. Donc le chiffre est probablement erroné.

A noter que les cancers de sein non opérable (Localement avancé ou d'emblé métastatiques) sont pris en charge par l'Institut nationale d'oncologie dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein.

Tableau 39: Etude comparative des métastases en pourcentage

Etudes	M0	M+
Tunisie (167)	77,9	22,1
Algérie (182)	86	14
France (183)	95,6	4,4
Notre étude	94,2	5,8

III.ETUDE PARACLINIQUE :

A-Radiologique :

1. Mammographie :

Examen essentiel, réalisé dans les 10 premiers jours du cycle, elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, de profil, des prolongements axillaires, et au besoin complément par des clichés centrés agrandis. Son interprétation est parfois difficile chez les femmes jeunes (seins denses) et pour les tumeurs très postérieures ou du prolongement axillaire.

Chez la femme âgée de 30 à 35ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80 %, alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60% . Malgré ces limites chez la femme jeune en raison de la densité du sein en cet âge, la mammographie reste un bon moyen de diagnostic du cancer du sein.

Dans l'étude faite par KHANFIR (175), la mammographie a contribué au diagnostic en montrant, des opacités suspectes dans 50% des cas, des opacités associées à des microcalcifications dans 31% des cas, et elle a été normale dans 13% des cas. Ces résultats sont concordants avec les résultats de ZADELIS [185] et SHAW [186]

Les signes retrouvés dans notre série :

- La taille radiologique inférieure à la taille clinique.
- Densité supérieure au reste du parenchyme.
- Présence de microcalcifications.

La mammographie est considérée comme concluante si ces trois signes sont présents :

La mammographie a été réalisée pour toutes les patientes ; dans le tableau ci-dessous nos résultats sont comparés à ceux de la littérature.

Tableau 40 : Comparaison entre les résultats de la mammographie entre les différentes études

Etude	Concluante	Non concluante
ZADELIS (185)	81	19
SHAW (186)	84	16
KHANFIR(175)	87	13
Notre Etude	86,7	13,3

2. Echographie mammaire :

Examen de complément indispensable de la mammographie dès lorsqu'il existe une anomalie clinique, radiologique ou une suspicion de cancer, elle permet une meilleure définition chez la femme jeune aux seins denses.

L'échographie à la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée (80).

Les indications de l'échographie sont envisagées (80):en première intention: très jeune femme, femme enceinte, syndrome inflammatoire après une mammographie anormale : pour mieux définir les caractéristiques d'une image après une mammographie normale : pour la détection d'un cancer dans les seins denses.

Les limites de cet examen sont évoquées devant : les faux négatifs de certains cancers et les faux positifs de mastopathies bénignes avec fibrose (80)

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et présentant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales (à grand axe vertical). Il existe parfois des végétations à l'intérieur d'une tumeur nécrosée d'aspect kystique (80)

L'échographie reste un bon complément à la mammographie. Ainsi, l'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein chez la femme jeune associée au moindre doute à une ponction cytologique.

Pour KHANFIR (175), l'échographie a montrée des images suspectes dans 75% des cas, des images sans critères de malignité dans 20% des cas, et 5% d'échographie normale. Pour MINTZER (187), l'échographie a objectivée des images suspectes dans 60% des cas, des images sans critères de malignité dans 28% des cas, et non concluante dans 12% des cas; alors que pour PERSAND (181), l'échographie a objectivée des images suspectes dans 75% des cas

Dans notre série l'échographie mammaire a objectivée dans 89,5% des cas des images tissulaires suspectes de malignité, et dans 8,5% des images sans critère de malignité alors qu'elle été normale dans 2% des cas. On constate que l'échographie a pu objectivée plus d'image suspecte dans notre étude.

3. IRM :

L'IRM est une technique non traumatisante et non ionisante permettant une approche physiopathologique tissulaire des tumeurs du sein .Elle permet l'étude de la vascularisation tumorale, avec la mise en évidence d'une néoangiogénèse anormale (76).

L'IRM est la technique la plus sensible pour la détection d'un cancer du sein et ce, quelle que soit la densité mammaire. Plusieurs études multicentriques récentes ayant analysé l'IRM retrouvent une sensibilité et une spécificité supérieure à de 90% de ce fait l'IRM est indiquée devant (82):

- Dépistage de cancer du sein chez les Patientes a risque génétique prouvé, il s'agit de patientes porteuses de mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 .
- Recherche d'un cancer primitif mammaire chez des patientes présentant des métastases ganglionnaires ou métastases évocatrices d'un primitif du sein, l'IRM permet dans 50% des cas de détecter un cancer du sein lorsque la mammographie est normale.
- L'IRM est l'examen le plus sensible pour détecter des lésions additionnelles en comparaison avec la mammographie et l'échographie
- Détection d'un cancer controlatéral, occulte en imagerie standard, survenant chez 4 à 6% de la patiente.
- La détection d'une composante in situ intramammaire dans la maladie de Paget du mamelon

- La planification chirurgicale dans le cadre d'un cancer du sein connu. Il semble que le diamètre tumoral mesuré à l'IRM a une corrélation plus étroite que ceux mesurés sur la mammographie et l'échographie avec les mesures histologiques.
- Lorsqu'un traitement néo adjuvant doit être entrepris, l'IRM reste la technique d'imagerie la plus pertinente pour évaluer la taille du résidu tumoral avant la chirurgie
- Enfin, l'IRM est utilisée comme moyen de surveillance, après traitement chirurgical, à la recherche de récurrence locale

L'IRM a donc de nombreuses indications mais reste un examen cher et peu disponible, ce qui tend à limiter ses indications, d'ailleurs aucune de nos 120 patientes n'a bénéficié d'une IRM.

B-Biologiques :

1. Récepteurs Hormonaux :

Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone (RE et RP) peuvent être recherchés sur des fragments congelés de tumeur transmise à l'état frais par des méthodes biochimiques (Dosage par radioligand ou par enzymo-immunométrie) et sur des coupes histologiques de tumeurs fixées (immunohistochimie).(188) (189)

Environ 70% des tumeurs représentent des récepteurs d'œstrogène positifs, et environ 50% expriment des récepteurs de progestérones positives. (26)

Les récepteurs hormonaux ont une faible valeur pronostic mais sont des facteurs prédictifs important dans la réponse à l'hormonothérapie. (188)

D'après C. ALLEMANI et COLL (190), Les patientes présentant des tumeurs positives pour les récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone ont un meilleur taux de survie que celle n'en ayant pas.

Ont observe une réduction de 10% du taux de récives métastatiques à 5 ans chez les patientes N-, RE+ par rapport au patientes N-, R-. On note une diminution de 20% des taux de rechutes métastatiques et de mortalité chez les patientes RE+ recevant une hormonothérapie adjuvante et un taux global de réponse clinique de 60% chez les patientes RE+ avec diffusion métastatique.

La valeur prédictive des RE pour la réponse à la chimiothérapie adjuvante est plus controversée.

Le taux de réponse clinique à la chimiothérapie serait plus important chez les patientes RE- non ménopausées, en situation adjuvante, et chez les patientes RE- en situation néoadjuvante. Les récepteurs progestatifs pourraient avoir une valeur pronostique plus forte que les RE, mais ceci est essentiellement observé dans les séries cliniques où les patientes ont été traitées par chimiothérapie adjuvante.

Dans notre série, les récepteurs hormonaux ont été dosé chez 72 des patientes atteints de cancer de sein, on note que environ les deux tiers des malades représentent les deux récepteurs hormonaux positifs contrairement à 40% en Tunisie. (167)

2. CA-15-3 :

La fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) a publié des séries standards, options, et recommandation (SOR) sur les marqueurs tumoraux dans le cancer du sein en 2000 et plus récemment sur les cancers de sein infiltrant non métastatiques. Ces recommandations se superposent à celles de l'ANAES. En effet au stade diagnostique, le CA-15-3 ne doit pas être utilisé en raison de sa faible sensibilité. A un stade plus avancé, son taux est souvent élevé, cependant le CA-15-3 n'as aucun intérêt diagnostique. (165)

Le CA 15-3 a été dosé chez 102 patientes avec un taux normal de 84,3%.

3. L'oncogène hercept :

Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du cancer du sein a permis de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles. L'une de ces cibles est l'oncoprotéine HER2. Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des facteurs de croissance épidermique de type tyrosine kinase. Le gène qui code pour cette protéine est amplifié dans 20 à 30 % des cancers du sein. Cette amplification qui conduit à une surexpression de la protéine HER2 est associée à un pronostic clinique défavorable pour la patiente (195)

Le dosage de l'HER 2 a été réalisé chez 69 patientes. On note la dominance de l'absence d'expression à 40,2 % contrairement à 30% en Tunisie.

C-ANATOMOPATHOLOGIE :

1. Cytologie :

Intéressante en cas de tumeur palpable, de nodule mammographique et surtout échographique, elle est réalisée par ponction à l'aiguille fine de la masse. Sa fiabilité représente une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 % et une valeur prédictive positive de cancer de 99 %. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10 % de faux négatif). Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique (80). Toutefois l'examen cytologique ne permet pas de déterminer le caractère infiltrant ou in situ d'une prolifération maligne.

Dans le cas des écoulements mammelonnaires ou des maladies de Paget du mamelon, le diagnostic de malignité peut également être réalisé sur l'examen cytologique de l'écoulement ou du produit de grattage du mamelon (77).

En cas de négativité des examens cytologiques, les investigations doivent être poursuivies si les examens cliniques ou mammographiques sont en faveur de la malignité.

Dans la série de MINTZER la cytologie était très évocatrice de malignité dans 78% des cas (187). Pour BEN AHMED (167) ce taux était de 75% ; alors que pour PERSAND (181) ce taux était de 77,5%

Dans notre série, conformément aux données de la littérature, la cytologie a été évocatrice de la malignité dans 79,5% des cas.

2. Types Histologiques :

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien chez les femmes jeunes que celles plus âgées.

Certain types histologiques du carcinome infiltrant du sein ont fait preuve de leurs bon pronostic, tels les carcinomes tubuleux, mucineux, adénoïde kystique, papillaire et cribiforme (121).

Les carcinomes lobulaire infiltrant ont globalement le meme pronostique que les carcinomes canauxaires infiltrants. Mais il existe des différences selon les variant morphologiques du carcinome lobulaire infiltrant. Ainsi les CLI typiques se comporte comme le carcinome canalaire infiltrant grade 2, les CLI tubulolobulaires ont un très bon pronostic semblable à celui des carcinomes tubuleux, les CLI massifs et pléomorphes ont un moins bon pronostique et se comporte comme un CCI grade 3 de SBR. (20)

Les carcinomes médullaires ont une fausse réputation d'avoir un excellent pronostic. En fait, ces tumeurs ont un pronostique légèrement meilleurs que les CCI Grade 3 avec les quelles elles partagent le même caractère indifférencié, la présence d'atypie nucléaires marquées et l'index de mitoses élevé.

Moins le carcinome est indifférencier moins le pronostique est bon. (192) Plusieurs auteurs ont signalé la fréquence d'une composante intracanaulaire diffuse associée chez les femmes jeunes, ce qui reflète une forme de croissance tumorale locale dépendante des hauts niveaux d'œstrogène circulant.

Selon plusieurs auteurs, le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 90% des carcinomes mammaire ; alors que pour CHEK (191) et BOUAMAMA (172) ce taux est respectivement de 74,3% et 83%.

Dans notre série le taux du carcinome canalaire infiltrant est de 73,1%. Dans le tableau ci-dessous nos résultats comparés a ceux de la littérature.

Tableau 41 : Types histologique du cancer de sein selon divers études

Etudes	Carcinome canalaire infiltrant %	Carcinome lobulaire infiltrant %	Carcinome médullaire infiltrant %	Autres types plus rares %
CHEK SIANG (191)	74,3	2,9	2,9	19,9
BAKKALI (171)	90	3	7	0
BEN AHMED (167)	90	2,1	3,7	4,2
BOUAMAMA (172)	83	5	2	10
Notre série	73,1	11,1	0	15,8%

3. Envahissement ganglionnaire axillaire :

Il constitue le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes. Pour qu'il soit correctement établi, un nombre minimal de 10 ganglions axillaire doit être prélevé.

De nombreuse étude ont montré que les patientes ayant un envahissement des ganglions locorégionaux prouvé histologiquement ont un pronostique plus

défavorable. La survie globale de 10 ans passe de 75% pour les patientes dites N- à 25-30% pour les patientes dite N+. Le nombre des ganglions axillaires envahis est important à considérer puisque le taux de rechute métastatique passe de 25% en absence d'atteinte ganglionnaire à 65% pour un à trois des ganglions positifs et à 86% pour plus de quatre des ganglions axillaires positifs.

L'envahissement axillaire histologique a été noté dans 49,2% des patientes dont 23,4% avec effraction capsulaire, contre 77% des cas à l'INO (168) et 59% en Tunisie (167).

4. Embols tumorales

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie (193). Elle constitue un facteur de risque de récurrence locale.

Pour KOLLIAS (193), cette fréquence est de 35% chez les jeunes patientes alors qu'il est de 21 % chez leurs homologues âgées; alors que pour JI HOON KIM (194) cette fréquence est de 32,2% chez les patientes âgées moins de 35ans et 16,1% chez les patientes de 35ans et plus. Cette fréquence est de 26,6%, Selon BAKKALI (171), et 30% selon BOUAMAMA (172).

Dans notre série, les emboles vasculaires ont été trouvées chez 20 malades soit 16,6% des cas, ce qui est presque concordant aux données de la littérature.

5. Grade histopronostique de scraff-bloom-richarson :

Cette classification analyse le degré de différenciation de la tumeur, le degré d'anisonucléose et le nombre de mitoses, elle permet de définir 3 grades : 1, 2, 3

- Le grade 1 : Bon pronostic
- Le grade 2 : de pronostic moyen
- Le grade 3 : Pronostic péjoratif

Le grade histopronostique a été réalisé chez les 120 patientes avec une prédominance du grade 2 de bon pronostic moyen.

Tableau 42 : Etude comparative du grade de SBR en pourcentage

Etudes	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Tunisie (167)	10	53	37
France (183)	15	59	26
Notre série	5,9%	48,7%	45,2%

VI. STADIFICATION DE LA MALADIE

Le diagnostic est souvent fait à un stade localisé, 49.8% selon KHANFIR (175) 67% selon PERSAND (181), et 89% pour WONSHIK (173)

T : taille de la tumeur

Dans notre série, on a inclut des patientes suivi pour cancer du sein localisé non métastatique.

Le stade T a été précisé chez 120 patientes, on note une prédominance des tumeurs classées T2 qui étaient les plus fréquentes, elles représentaient 68 cas de notre série, soient 56,6% Les tumeurs T1 représentaient 23 cas, T3 étaient chez 21 patiente et 7 cas T4.

N : L'envahissement ganglionnaire était comme le suivant :

- 84 de nos patientes avaient un statut N0
- 21 cas étaient classés N1 (17%).
- 11 patientes avec statut N2 (11,5%)
- 4 patientes étaient N3 (6,7%)

VII.TRAITEMENT

Le traitement du cancer du sein localisé est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : La chirurgie, La chimiothérapie, La radiothérapie et l'hormonothérapie.

Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extensions, et des facteurs histo-pronostiques de la tumeur. La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire, associant plusieurs spécialistes. Ainsi sont décidées la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie premières) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement). (110) (111)

Le traitement du cancer du sein localisé a deux buts : d'une part contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional, d'autre part traiter une éventuelle dissémination infra-clinique à distance, c'est le traitement général.

A-Chirurgie :

1- Traitement conservateur :

- Dans la littérature : (110)

Le traitement conservateur du cancer du sein associe une exérese chirurgicale de la tumeur et de la glande adjacente. Le curage ganglionnaire axillaire et une irradiation du sein conservé. Les indications initiales du

traitement conservateur étaient limitées aux tumeurs de moins de 3 cm, unis focaux et non inflammatoires. Actuellement la généralisation du dépistage des petites lésions permet à un nombre plus important des cas de bénéficier d'une conservation mammaire.

Par ailleurs l'utilisation de traitement préopératoire (Chimiothérapie, Radiothérapie et Hormonothérapie) permet d'étendre les indications du traitement conservateur à des tumeurs plus volumineuses.

Une autre approche consiste à réaliser des exérèses chirurgicales élargies avec des remplacements homologues (muscle du grand dorsal, le muscle fessier ou l'épiploon) ou hétérogène (prothèse siliconées).

L'équivalence, en terme de survie entre le traitement conservateur et la mastectomie est formellement démontrée pour les tumeurs jusqu'à 4cm et 5cm.

- Dans notre série :

Quatre patientes ont bénéficié de ce type de traitement soit 3,3%

Dont une patiente au stade Tis N0 M0 et trois autre patientes stade T1 N0 M0, elles ont bénéficié également d'une radiothérapie et une hormonothérapie.

Deux patientes n'ont pas eu de récurrences (contrôle de 6 mois après l'acte chirurgical), les deux autres sont perdus de vue.

2- Mastectomie : (110)

L'intervention de HALSTED décrite en 1907 (Mastectomie radicale élargie) avec ablation des pectoraux et un large évidement axillaire. Elle est actuellement abandonnée.

PATEY a décrit alors en 1948 la mastectomie conservant le grand pectoral mais réséquant le petit pectoral et réalisant un curage ganglionnaire des trois étages de berg.

C'est MADDEN en 1972 qui proposera la mastectomie tels qu'elle est pratiquée aujourd'hui, c'est à dire la conservation des pectoraux et la réalisation d'un curage des deux premiers étages de BERG. (117)

Durant notre série 102 patientes ont bénéficié de Mastectomie radicale avec curage ganglionnaire soit 85% qui reste le traitement de référence.

B-Chimiothérapie :

1- Dans la littérature : (118) (120)

Les protocoles les plus utilisés dans la pratique courante sont CMF, FAC, et FEC. Pour être efficace le traitement doit être commencé précocement au plus tard un mois après le traitement locorégionale.

Tableau 43: Les principaux protocoles de chimiothérapies utilisées

<i>Sigle</i>	<i>Agent</i>	<i>Voies d'administration</i>	<i>Dose et modalité d'administration</i>	<i>Espacement entre les cycles</i>
CMF	CPM	IV OU PO	500-600mg/m J1 et J8 ou J1	3 ou 4
	MTX	IV	100mg/m J1 et J8 ou J1	
	5FU	IV	40-60mg/m J1 et J8 ou J1	
FAC	5FU	IV	400-600 mg/m ² j1 et j8	3 ou 4
	DOX	IV	30-50 mg/m ² en j1	
	CPM	IV	400-600 mg/m ² j1 et j8	
FEC	5FU	IV	400-600 mg/m ² j1 et j8	3 ou 4
	EDOX	Iv	50-75 mg/m ² J1	
	CPM	IV	400-600 mg/m ² j1 et j8 ou J2	

2- Dans notre série :

Les principaux protocoles utilisés dans le service sont le FEC et CMF

CMF :

Les doses utilisées sont :

- ENOXON 500mg/m²
- Méthotrexate 50mg/m²
- 5FU 500 mg/m²

Ces drogues sont administré toute les trois semaine pendant au moins 6 Cycles.

FEC :

Les doses utilisées sont :

- FARMORUBUCINE 100mg/m²
- 5FU 500 mg/m²
- ENOXON 500mg/m²

La FARMORUBUCINE 100mg/m² 5FU 500 mg/m² sont administré les premiers jours

En ce qui concerne l'endoxon la moitié de dose est prise le premier jour et la seconde moitié le deuxième jour

Dans notre série la chimiothérapie a été surtout comme adjuvante au traitement chirurgical. La chimiothérapie Néoadjuvante a été indiquée pour les patientes qui présentent une tumeur volumineuse, inflammatoire ou localement avancée.

C-Radiothérapie :

La radiothérapie agit en complément du geste chirurgical. Elle participe à la pérennité du contrôle local et confère un bénéfice en survie.

Elle réduit la mortalité de ce cancer, mais exige une technique irréprochable afin de réduire l'irradiation des tissus sains pouvant entraîner une surmortalité par pathologie cardio-vasculaire.

L'irradiation des chaînes ganglionnaires (axillaire, sus claviculaire et mammaire interne), est en fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomo-pathologique des ganglions. (108) (109)

Dans la série de WONSHIK (173) 80% des radiothérapie, alors que dans les séries de BEN AHMED (167) ce taux été de 70%. Dans notre série ce taux est de 79,16%.

D. Hormonothérapie :

Dans environ deux tiers des cancers du sein, les cellules cancéreuses présentent des récepteurs hormonaux en excès. La tumeur est alors dite hormonosensible car les œstrogènes stimulent la prolifération cancéreuse par l'intermédiaire de ces récepteurs. Dans le cancer du sein les traitements hormonaux agiront soit en diminuant le taux d'œstrogènes dans le sang et donc la stimulation des récepteurs hormonaux (castration, anti-aromatases), soit en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-œstrogènes) (129)

c'est une thérapie qui a prouvé son efficacité indépendamment de l'âge et de l'atteinte ganglionnaire, l'analyse de différentes études randomisées a montré une réduction du taux de récives de 6%, de même, le risque de décès a été réduit de 6,3% (129)

L'hormonothérapie a été prescrite chez 39,5% des patientes dans la série de WONSHIK (173), et 41% dans la série de KHANFIR (175) alors que ce taux est de 25% dans notre étude.

VIII. ASPECT PSYCHOLOGIQUE :

Le diagnostic et les traitements du cancer du sein représentent un traumatisme émotionnel et physique dont le retentissement psychologique et socio-familial peut s'étendre sur plusieurs années. Le réel espoir de guérison offert par l'amélioration du dépistage et des traitements n'empêche pas la confrontation à l'angoisse de mort et à la vulnérabilité. Ces difficultés sont particulièrement importantes chez la femme jeune du fait de l'importance des investissements socio- familiaux et professionnels à cet âge de la vie [82]

A. Symptomes Psychiques:

On estime à un quart le nombre de patientes présentant des symptômes de détresse psychologique sévère, quel que soit le type de traitement proposé. La prévalence des symptômes émotionnels est variable selon les origines socioculturelles et ethniques, ce qui est à rapporter entre autres aux particularités culturelles des modes de soutien socio-familial. À sévérité de la maladie égale, le niveau de détresse psychologique des patientes jeunes apparaît plus important que celui des patientes plus âgées (151)

Les symptômes d'anxiété les plus fréquemment retrouvés (196) sont à type de pensées intrusives centrées sur la maladie (pouvant aller jusqu'à des états de stress post-traumatiques), d'anxiété anticipatoire avec ou sans évitement, de préoccupations anxieuses au sujet d'une rechute éventuelle. Un syndrome dépressif majeur est mis en évidence chez environ 10 % des patientes. Il doit être systématiquement recherché devant des troubles du sommeil, des troubles cognitifs, une asthénie persistante (196).

La traduction comportementale d'affects anxieux ou dépressifs est également possible, surtout chez les patientes très jeunes, avec apparition de comportements inadaptés (mauvaise compliance, difficultés relationnelles, modification du comportement sexuel, prises de risque...)

B. L'adaptation psychologique de la femme :

Le travail d'adaptation psychologique a pour but de préserver au mieux l'intégrité physique et psychologique du sujet devant la maladie. Cette adaptation semble dépendre de plusieurs facteurs :

Facteurs médicaux : pour ceux-ci, le retentissement fonctionnel de la maladie et de son traitement compte plus que son type, d'où le risque accru durant la phase active du traitement et en cas de chimiothérapie adjuvante. L'existence de difficultés de santé antérieures ou surajoutées est également un facteur de risque d'une moins bonne adaptation psychique (196).

Facteurs psychologiques (197):type et richesse des stratégies d'adaptation utilisées par la patiente ; l'adaptation active, par recherche d'informations et de partenariat, paraît la plus favorable en termes de diminution de la détresse psychologique, mais son retentissement en termes de survie ne peut être considéré comme établi .antécédents psychiatriques, notamment dépressifs, qu'il faudra rechercher.

Facteurs psychosociaux, parmi lesquels l'adaptation des ressources financières et le soutien socio-familial, dont le rôle est majeur. Chez les femmes jeunes, le support social est d'autant moins disponible que leurs époux sont actifs professionnellement, et leurs enfants trop jeunes pour acquérir leur autonomie ou leur apporter un soutien.

Les femmes divorcées ou vivant seules apparaissent plus vulnérables, le nombre d'enfants à charge est également un facteur de risque.

IX. SURVEILLANCE (159)

Le but de la surveillance est de déceler une éventuelle récurrence locale ou à distance de la tumeur, le plus précocement possible.

A. Surveillance locoregionale :

La plus utile car elle est susceptible d'améliorer la survie, elle repose essentiellement sur l'examen clinique et la mammographie.

La réalisation d'un examen clinique 3 fois par an la première année et tous les 6 mois ensuite, cet examen porte sur les 2 seins, la paroi thoracique, les aires ganglionnaires satellites. La pratique de l'auto-examen, ce qui impose une éducation préalable de la patiente, en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose.

La réalisation de la 1^{ère} mammographie 6 mois après la fin du traitement, elle est ensuite répétée tous les ans, elle doit concerner aussi le sein controlatéral vu la fréquence des cancers controlatéraux surtout chez les femmes jeunes .

B. Surveillance générale :

Vise à rechercher d'éventuels symptômes de métastases, plus de la moitié des métastases sont découvertes par l'examen clinique et l'interrogatoire, la radiographie thoracique sera réalisée chaque année ainsi qu'un dosage des marqueurs tumoraux. Les autres examens para cliniques à réaliser en cas de symptômes sont:

- Osseux : une scintigraphie osseuse.
- Hépatiques : une échographie hépatique, bilan hépatique
- Quant aux marqueurs tumoraux, elles permettent de détecter précocement des métastases infra cliniques, mais leur impact sur la survie n'est pas clairement démontré.
- Neurologiques : une TDM cérébrale.

Conclusion



La précocité du diagnostic améliore le pronostic des cancers du sein, un diagnostic précoce conduit à un traitement simple et non mutilant.

La nécessité d'un diagnostic précoce justifie alors les initiatives des campagnes de dépistage clinique visant à initier les femmes à pratiquer l'auto-examen de leurs seins.

Cependant, le diagnostic clinique par l'auto-examen est souvent tardif, car le plus souvent pour qu'une tumeur soit palpable par la patiente, son diamètre doit se situer aux environs de 2 cm. Comme il existe une relation directe entre la taille tumorale, le risque d'atteinte ganglionnaire et la survie, on comprend l'intérêt du diagnostic précoce fait par les mammographies de dépistage qui peuvent mettre en évidence des images anormales, alors qu'il n'existe aucune anomalie clinique à l'examen.

Pour les femmes jeunes, le dépistage mammographie n'est préconisée que pour les femmes à très haut risque génétique notamment celles ayant une histoire familiale de cancer du sein, on estime qu'à l'âge de 50 ans 40 % des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ont développé un cancer du sein.(33) (34) (35)

De ce fait le cancer du sein doit être dépisté chez toute femme ayant des antécédents familiaux de ce cancer :

Une consultation en oncogénétique s'impose pour évaluer le risque et chercher une éventuelle mutation des gènes BRCA, chez toute femme ayant un risque familial .Une IRM de dépistage qui a comme avantage par rapport à l'écho- mammographie d'être plus sensible dans la détection d'un cancer et non ionisante

Chez les patientes génétiquement prédisposées, l'échographie est réalisée de façon annuelle jusqu'à 30 ans, associée éventuellement à une IRM. Chez les patientes plus âgées, l'échographie est couplée à la mammographie (33)

Des études faites à l'étranger apportent la confirmation d'une réduction globale de la mortalité d'environ 30% en cas de pratique de mammographie de dépistage, ainsi l'efficacité du dépistage a été confirmée à grande échelle dans la population générale suédoise sur une période de 29ans, le taux de décès des femmes a été abaissé de 63% entre la période sans dépistage et l'époque actuelle. Les femmes âgées de 40 à 49 ans ayant un carcinome du sein et qui bénéficient régulièrement de dépistage ont des cancers plus favorables que les femmes atteintes d'un carcinome du sein qui ne subissent pas de dépistage régulier. A noter que malgré son efficacité indéniable, le dépistage mammographique et clinique n'apporte pas une sécurité diagnostique suffisante pour les seins denses, L'échographie complémentaire augmente significativement la détection des petits cancers (33).

De ce fait, on déduit qu'il est fondamental d'organiser des campagnes de dépistage car de cette démarche dépendra la diminution ou non du risque de décès. Ce dépistage, pour l'instant et vu notre contexte, est loin d'être à la portée de toute la population féminine.

Il faudra donc poursuivre les efforts dans ce domaine, cette tâche n'incombe pas seulement aux organismes de santé responsables de l'organisation des campagnes de dépistage, mais appartient aussi à chaque médecin en particulier qui doit savoir évaluer pour chacune de ces patientes les facteurs de risque qu'elle présente par rapport à cette pathologie et définir ainsi la stratégie de surveillance qui lui paraît la plus appropriée.

C'est à cette condition que l'on pourra espérer obtenir une amélioration du pronostic vital, dans l'attente de nouvelles découvertes dans le domaine du dépistage génétique, imagerie et thérapeutique de cette maladie, ce qui autorisera alors, vraisemblablement, la possibilité d'une prévention ou d'une intervention encore plus précoce

Résumés



RESUME

Titre : Cancer de sein : Etude rétrospective à propos de 120 cas sur une période de 5 ans (du janvier 2010 a decembre 2014)

Auteur : Youssef Ihab

Mots clés : cancer sein anatomopathologie chirurgie chimiothérapie radiothérapie

Ce travail rétrospectif avait pour but d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein service de maternité SUISSI.

La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 40 et 49 ans avec un âge moyen de de 44 ans.

Le délai moyen d'évolution a été de 8,4 mois et le mode de révélation le plus fréquent a été l'autopalpation d'un nodule du sein trouvé chez 70,8% des cas. La taille moyenne de ce nodule a été de 58mm. Les adénopathies axillaires ont été retrouvées chez 36 malades et 7 patientes présentaient une extension métastatique au moment du diagnostic.

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent noté dans 73,1% cas, le grade SBR III a été noté dans 45,2% des cas, et le SBR II dans 48,7% des cas alors que le grade SBR I ne représente que 5,9% des cas.

L'envahissement ganglionnaire histologique a été retrouvé chez 49,2% des patientes dont 23,4% avec effraction capsulaire, les embolies vasculaires ont été trouvées chez 20 malades soit 16,6% des cas et environ les deux tiers des malades représentent les deux récepteurs hormonaux positif.

Sur le plan thérapeutique 102 patientes ont bénéficié de Mastectomie radicale avec curage ganglionnaire soit 85% et d'une chirurgie conservatrice dans quatre cas.

La radiothérapie était délivrée chez 79,16% des patientes et la chimiothérapie prescrite chez 82,5% des malades

Les facteurs pronostiques survie sont : le diagnostic tardif à des stades avancés, une tumeur en poussée évolutive, l'existence de métastases, un grade SBR III et l'existence d'envahissement ganglionnaire histologique.

SUMMURY

Title : Breast cancer : retrospective study about 120 cases over a period of five years

Author : Ihab YOUSSEF

Keywords : Cancer Breast Radiotherapy chemotherapy surgery

From January 2010 to December 2014, 120 cases of breast cancer have been admitted at the department of gynecology and obstetrics of the university hospital AVICENNE RABAT.

The aim of this study was to evaluate epidemiological, clinical, pathological and therapeutic characteristics of breast cancer.

The age group most affected is between 40 and 49 years with a rate of 50% of cases. The mean age has been 44 years old.

The mean delay of evolution has been 8, 4 months and the nodule has been a constant revealing sign in 70, 8%, the average size of this nodule has been 58 mm. The axillary lymph nodes have been noticed in 36 patients, and 7 patients presented metastases at the time of the diagnosis.

About the anatomopathological aspect, the invasive ductal carcinoma has been the most frequently noticed in 73,1% cases and the stage SBR III has been founded in 48,7% % of the cases., and SBR II in 48,7% % cases, while the SBR grade I represents only 5,98% of cases.

The histological nodal involvement has been founded in 49,2% of the cases, the vascular invasion has been noticed in 20 cases and the hormonal receptors were positive in 2/3 of the Cases.

About the therapeutic plan, 102 patients benefited from a surgical act, it was radical surgery in 85% of cases and conservative surgery in 4 cases

The radiotherapy has been practiced in 79, 16% patients and the chemotherapy is prescribed for 82, 5%

Prognostic factors influencing the survival were: late diagnosis in advanced stages, a tumor exacerbation the existence of metastases, degree SBR III and the existence of lymph node involvement.

ملخص

العنوان: سرطان الثدي دراسة استرجاعية بصدد 120 حالة على مدة 5 سنوات من يناير 2010 الى

دجنبر 2014

من طرف: إيهاب يوسف

الكلمات الأساسية: سرطان - ثدي - جراحة - تشريح مرضي - علاج كيماوي علاج بالأشعة
من يناير 2010 إلى دجنبر 2014 ، 120 حالة سرطان الثدي عند المرأة تم استشفائها بمصلحة أمراض
النساء والتوالد للمركز الإستشفائي الجامعي ابن سينا الرباط
هدف هذا البحث كان هو دراسة المميزات الوبائية ، السريرية، التشريحية والعلاجية لسرطان الثدي عند
المرأة

تردد سرطان الثدي عند المرأة بلغ 50% من مجموع حالات السرطان عند المرأة حسب سجلات المعهد
الوطني للتكنولوجيا

الشريحة العمرية الأكثر تعرضا للمرض هي الفئة من 40 إلى 49 سنة ، مع متوسط السن 44 سنة .
متوسط حجم العقيدة كان 58 ملم، و لوحظت العقيدات الإبطينية عند 36 مريضة، بينما تم اكتشاف 7 حالة
انبثاقات سرطانية مزمنة للتشخيص .

من الناحية التشريحية المرضية فقد كان سرطان القناة الإرتشاحية هو النوع الأكثر ترددا 73,1% حسب
تصنيف SBR : 48,7% SBR II ، : 45,2% SBR III و فقط SBRI 2 , 9 ; 5% الغزو العقيدي
النسيجي وجدة عند 49,2% من مجموع الحالات، بينما سجلت 20 حالة انضما مات وعائية ووجدت
المستقبلات الهرمونية عند 2/3 من المرضى .

من الناحية العلاجية استفادت 102 مريضة من عمليات جراحية كان منها 85% عمليات استئصال بينما
تم إجراء عمليات احتفاظية لأربع مريضات

المعالجة الكيماوية خصت 82,5% من مجموع الحالات منها بينما استفاد 25% من المرضى من
علاجات هرمونية بينما 79% استفاد من العلاج بالأشعة

العناصر الإندارية التي أثرت على هاته النسب هي : التشخيص المتأخر في الحالات متقدمة من المرض،
وجود انبثاقات سرطانية مزمنة، تطور نحو المضاعفة 2 (و) 3، ورم من درجة SBR III ، ووجود غزو عقدي
نسيجي .

Annexes



Annexe

Fiche d'exploitation : Etude de cas du cancer de sein sur 5 ans de 2010 à 2014 au sein de la maternité Suissi sous l'encadrement du Pr Ragala				
NOM		Date		
AGE		Numéro d'entrée :		
Antécédents	MÉDICAUX			
	CHIRURGICAUX			
	Gynécologique obstétricale	MÉNARCHE		
		RÉGULIER		
		GROSSESSE		
		PARITÉ		
		CONTRACEPTION ORALE		
	ALLAITEMENT			
TOXIQUE				
FAMILIAUX				
Circonstance de découverte	MASSE			
	ADP			
	MASTODYNIE			
Para clinique	MAMOGRAPHIE	G		
		D		
	ECHOGRAPHIE	G		
		D		
Biopsie				
Bilan d'extension	RX DE POU MON			
	Ca15.3			
	SINTIGRAPHIE OSSEUSE			
	ECHOGRAPHIE ABDOMINALE			
TRAITEMENT	Chimiothérapie	ADJUVANTE		
		NEO ADJUVANTE		
	Hormonothérapie		CONSERVATRICE	
	Chirurgie		PATEY	
Anatomopathologie				

Bibliographie



[1] Site officiel de organisation mondial de la santé :

<http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/>.

[2] IARC (2008). :

World cancer report 2008. Lyon, International Agency for Research on Cancer.

[3] Coleman MP et al. (2008) :

Cancer survival in five continents : a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*, 9, 730–56.

[4] WHO (2007) :

Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes : early detection

[5] Peto J. (2001) :

Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*, 411, 390–5.

[6] IARC (2002) :

Breast cancer screening, IARC handbooks for cancer prevention, volume 7, Lyon, International Agency for Research on Cancer, IARCpress.

[7] Yip CH et al. (2008) :

Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries : early detection resource allocation. *Cancer*, 113, 2244–56.

- [8] **DRAKE, Richard L. VOGL, A. Wayne. MITCHELL, Adam W. M :**
Gray's anatomie pour les étudiants. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010. 1103 p. ISBN 978-2-8101-0151-1
- [9] **KAMINA.P :**
Anatomie gynécologique et obstétricale Ed MALOINES 1996
- [10] **NETTER, Franck :**
Atlas d'anatomie humaine. 4^e édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007. 548 p. ISBN 978-2-294-08042-5
- [11] **BRETTE JP :**
Cancer du sein Ed MASSON PARIS 2007-384p
- [12] **Torora Derrikson :**
Principes d'anatomie ET de physiologie 4^eme Ed Masson. 1191p
- [13] **G. Gremmo-Féger :**
Actualisation des connaissances concernant la physiologie de l'allaitement El sevier masson 13 mai 2013
- [14] **PASCAL PUJOL, THIERRY MAUDELONDE :**
Physiologie et physiopathologie de la glande mammaire
Elsevier SAS 1997, Endocrinologie-nutrition.
- [15] **15-M. Espié, A.-S. Hamy, S. Eskenazy, C. Cuvier, S. Giacchetti :**
Épidémiologie du cancer du sein 2013 Elsevier Masson SAS840-A-15

[16] TRETTARRE B., GUIZARD AV FONTAINE D :

Cancer du sein chez la femme : incidence ET mortalité, France 2000, bulletin épidémiologique hebdomadaire 2004 : 209-210p

[17] MARTIJIN T. GROOT, ROB BALTUSSEN ET COLL :

Costs and health effects of breast cancer interventions in epidemiologically different regions of Africa, North America and Asia.

The breast journal 2006, 81p

[18] WORLD HEALTH ORGANISATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER :

Breast cancer screening edition IARC press, Lyon 2002 : 1-24p

[19] BENIDER A :

Le Cancer au maroc : 24ème congress medical national (18-19 novembre 2005).

[20] SANDRINE LOKO :

Capécitabine : Nouvelle molécule dans le traitement de cancer du sein métastatique, Expérience de l'INO.

Thèse de médecine, Rabat 2005 92p

[21] MAXWELL PARKING D. LETICIA M.G. FERNANDEZ :

Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. Breast Journal 2006 70-80p

[22] MARC EPSIE, BERTAND TOURNANT ET COLL :

Epidémiologie des lésions malignes du sein

Elsevier SAS 2001, Gynécologie 840p

[23] KEY TJ, VERKASOLO PK, BANKS E.

Epidemiology of breast cancer. Lancet oncology 2001 ; 133-140p

[24] BRIGETTE SERADOUR :

Cancer du sein : Un dépistage désormais généralisé en France.

La revue du praticien 2004 (54, 830-6)

[25] NKONDJOCK ANDRE, GHADIRIAN PARVIZ :

Facteur de risque de cancer du sein

Médecine sciences 2005 21 175-180p

[26] G Plu-Bureau P Touraine F Kuttann :

Sein et hormones, EMC, 840-A-10.

[27] BEAUFILS M :

Risque et bénéfices du traitement hormonal substitutif

NPG, Neurologie, psychiatrie, Gériatrie, 2004 , 23 : 49-53.

[28] WRITING GROUPE FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATIONS :

Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women principal results from the women's health initiative randomized controlled trial JAMA 2002 288 321 33p.

[29] THIS P.GHEYFFIER F. CORNU C et Al.

Le traitement hormonal substitutif et risque de cancer de sein

La Revu du praticien 2005 , 55, 377-412p

[30] COLLOBORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTRORS IN BREAST CANCER :

Breast cancer and breastfeeding collaborative reanalysis of individual data form 47 epidemiological studies in 30 countries, Including 50 302 women with breast cancer and 97 973 women without the disease.

[31] FREUND C., MIRABEL L., ANNANE K., MATHELINE C :

Allaitement maternel et cancer de sein

Gynécologie obstétrique et fertilité 2005 33(10) 739-744.

[32] CONCLAVES A. VIENS P. SOBOL H. et COLL :

Altération moléculaire des cancers de sein : Application Clinique des nouveaux outils d'analyse.

[33] CHOMPRET A.

Diagnostic génétique du cancer de sein et de l'ovaire

Le sein Paris 2005 ; 15(1-2) 76-92p.

[34] Peto J,Collins N,Barfoot R et al

Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer.J Natl cancer Institut, 1999 ; 91 : 943-9.

[35] Peto J,Collins N,Barfoot R et al.

Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl cancer Institut*, 1999 ; 91 : 943-9.

[36] Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks,

Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. *Breast*, 2001 ; 10 : 399–404.

[37] Cho E SD,Hunter DJ,Chen WY,Stampfer MJ,Colditz GA. :

Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2003 ; 95(14) :1079-80.

[38] Riboli E, Norat Tet al. :

Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on risk. *Am J Clin Nutr*2003 ;78 : 559S-569S

[39] Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE.

Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165 :667 – 76

[40] Kerry W et al

Effect of Prediagnostic Alcohol Consumption on Survival after Breast Cancer in Young Women *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ;17(8) :1988–96

[41] Couch. FJ, Cerhan JR, Vierkant RA, Grabrck DM.

Cigarette smoking increases risk of breast cancer in high risk breast cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001 ; 4 : 327-32

[42] Lundell M.Mattsson A,Hakulinen T,Holm LE.

Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res*, 1996 ; 145 :225-30

[43] Sabel M,Aichinger U,Schultz-Wendtland R.

Radiation exposure in x ray mammography. *Rofö* 2001 ; 173 : 79-91

[44] Rovert SA,Strombom I,Trentham-Dietz A et al.

Socioeconomic risk factors for breast cancer/distinguishing individual-and community-level effects. *Epidemiology* 2004 ; 15 : 442-450

[45] J.-L. Schlienger , F. Luca , S. Vinzio , A. Pradignac :

La Revue de médecine interne 30 (2009) 776–782

[46] Wenten M,Gilliland FD,Baumgartner K,Samet JM.Samet JM.

Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non Hispanic white woman. *Ann Epidemiol*, 2002 ; 12 : 435-4 ;

[47] Monique trojani, Gaetin marc Grocen .

Edition scientifique et médicale elsevier 2008 *Gynecologie* 810-B-10

- [48] **A. Gonçalves ,P.Viens, H. Sobol, D. Maraninchi, F. Bertucci.**
Altérations moléculaires des cancers du sein :applications cliniques et nouveaux outils d'analyse La Revue de médecine interne 26 (2005) 470–478
- [49] **François Bertucci et al.**
Gene expression profiling of breast carcinomas Using Nylon DNA arrays
C. R. Biologies 326 (2003) 1031–1039
- [50] **Hanahan D, Weinberg RA.et al.**
The hallmarks of cancer.J Cell Sci, 2000 ; 100 :57–70.
- [51] **John EM, Miron A, Gong G et Al.**
Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups JAMA, 2007 ; 298 :2869-2876
- [52] **P. PUJOLEt al.**
PRÉDISPOSITIONS FAMILIALES AUX CANCERS DU SEIN J. Le Sein, 2004, t. 14, n° 2, pp. 141-144
- [53] **Baguet, A, et al.**
The exon-junction-complex-component metastatic lymph node 51 functions in stress-granule assembly.J Cell Sci (2007) ;120 :, 2774-2784
- [54] **AGNES LEROUX :**
Classification histologique des tumeurs malignes du sein, Organisation mondiale de la santé : www.cancer-sein.net

- [55] **ALAIN BREDMOND, BACHELOT T BONDADINA V. ET COLL :**
Maladie du sein , Pratique en gynécologie obstétrique Edition masson
2004
- [56] **EVA SINGLETARY S. GRAIG ALLRED, PANDORA ASHILY ET
COLL :**
Revision of the american joint committe on cancer stagine system for
breast cancer, journal of clinical oncology 2002, 20(7) 3628-3636p
- [57] **HENRI DE TOURRIS :**
Gynécologie et obstétrique, 7ème édition 2000 139-317p
- [58] **DALY-SCHVEITZ N.REDACTEUR**
Métastases et maladies métastatiques, Cancérologie clinique Edition
Masson 1998 97-115p
- [59] **GOLDHIRSCH A. WOOD W.C. GELBER R.D ET COLL :**
Meeting highlights : Updated international expert consensus on the
primary therapy of early breast cancer, J.Clin Oncol 2003 3357-3365p
- [60] **GENESTIE C., ZAFRANI B., FOURQUET A., ROZANI N. ET AL :**
Comparison of the pronostic value of Scraff-Bloom-Richardson and
Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer :
major importance of the mitotic Anti cancer Res 1998 571-6

[61] RAVANEL N., BRAND F.X., PASQUIER D. ET COLL

Cerb-B2 ou HER-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer
immunoanalyse et biologie spécialisée 2005 92-95p

[62] CORNEZ NATHALIE, PICCART MARTINE J :

Cancer de sein et Herceptine, Bulletin du cancer 200 847-858p

[63] SEFRIOUI O. DIOURI L. MORSAD F. MATAR N. :

Autopalpation des seins. Revues des sages femme 2001 15-17p

[64] BAKER J., KORNUGTH P. LO J.

Breast cancer : Prediction with artificial neural network based on bi-rads
standardized lexicon Radiology 1995 817-822

[65] LASSET CHRISRINE, BONDONA VALERY :

Prise en charge des femmes à gros risque héréditaire de cancer de sein :
Indication et modalité de dépistage en mammographie, bulletin de cancer
2001 677-686p

[66] B Séradour MH Dilhuydy :

Dépistage organisé des cancers du sein 2000 Editions Scientifiques et
Médicales Elsevier SAS. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 860-A-10

**[67] PAUL HENRI COTTU, CAROLINE CUVIER, PERRET F ET
COLL :**

Dépistage en masse du cancer du sein, La presse médicale 2003 32, 120-
124p

[68] MANUS J.M

Dépistage du cancer de sein : dès 50 ans ou dès 40 ans ? Gynécologie et obstétrique 2005 7-21p

[69] MOUSSEAU M. GARNIER C.

Cancer du sein : épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques, médecine nucléaire 2002 26 7-21p

[70] KOPANS D .

The breast cancer screening controversy and the national institutes of health consensus development conference on breast cancer screening for women ages 40-49. Radiology 1999, 210 4-9p

[71] Numéro thématique Dépistage organisé du cancer du sein N° 04/2003

Ministère de la santé de la famille et des personnes handicapées Institut de veille sanitaire 21 janvier 2003

[72] AGENCE NATIONAL D'ACRIDITATION EN SANTE

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de leur suspicion de leur caractère pathologique correspond avec le système bi-rads de l'Américain collège of radiology. Paris anaes 2002

[73] CAROLE MATHELINE, BEATRICE GAIRARD, JEAN-PHILIPPE BRETTE, ROBERT RENAUD :

Examen clinique du cancer de sein, ELSEVIER SAS 1997
GYNECOLOGIE 865-C-10

[74] GIRAUD J.R :

Abregés connaissance et pratique en gynécologie 4ème édition 2002
p174

[75] ROCHARD F.

Cancer de sein Gynécologie Edition ELLISES AUPLEF/UREF 1998
189-190p

[76] LAURENT LEVY, JEAN MICHELIN, GIL TEMAN ET COLL :

Technique d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique) Elsevier
Radiodiagnostic Urologie-gynécologie 34-800-A-10 2001.

[77] SABRINE DE GREY, FRANCINE PERRET, MARC ESPIE, FRIJA.J :

Imagerie mammaire et procédures biopsiques pour le diagnostic du cancer du sein, La presse médicale 2003 105-115p

[78] Bruno Cutuli, Laurent Arnould, Béatrice Barrea Angl et Jean-Pierre :

Cancer du sein in situ Octobre 2009 16-20p

[79] LE CONTE ISABELLE

Quelle est la place de l'échographie dans le cancer du sein ?? Imagerie de la femme 2006 95-100p

[80] DAVID P., GUER M.C, LECOANET C. ET COLL :

L'échographie dans le dépistage du cancer du sein , une valeur primordiale, la presse médicale 2003 1777-1824p

[81] TRAVIDON A. EL KHOURY C.MEUNIER M.THIBAUT F :

Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire, Elsevier 2003, Radiodiagnostic Urologie-Gynécologie (34-810-B-10)

[82] P TAUREL, M HOQUET-DEVAUX, F GURROS DOYON, X PRAT.

La densité mammaire change -t-elle les indication de l'IRM du sein ? Elsevier Masson Edition française de radiologie 2008.

[83] FISCHER U., KOPKA L ;, GRABBE E.

Breast carcinoma effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach, Radiology 1999 881-888p

[84] JEAN LOUIS LAMARQUE, JEAN-CLAUDE LAURENT, PRATT XAVIER ET COLL :

Imagerie par résonance magnétique du sein, Elsevier Paris 2000 Radiodiagnostic Urologie-Gynécologie (34-810-A-10)

- [85] **BISBIS W. ZINOUN N. EL MOUATACIM K. HIMMI A. :**
Cytoponction d'un nodule du sein, *Espérance médicale* 2000 207-208p
- [86] **BUSSIERS E., BARREAU B ET COLL.**
Les prélèvement mammaire en stéréotaxie : macrobiopsies avec aspiration et biopsie chirurgicales stéréotaxiques. *Gynécologie obstétrique et fertilité* 2013 256-264P
- [87] **SERROY J.Y. ANTOINE M.SCETBON F.ET COLL.**
Apport de macrobiopsies stéréotaxiques par aspiration dans la stratégie de prise en charge des microcalcifications mammaires : Première série prospective de 115 cas *gynécologie obstétrique et fertilité* 2000 806-819p
- [88] **JAQUES AMOUROUX, MARIE-PIERRE BLANC-VICENT, JAQUES BONNETERRE :**
Le cancer de sein texte de recommandation agence nationale d'accréditation et d'Evaluation en santé (ANAES), 2000 269-280p.
- [89] **CONOROY T. :**
Cancer du sein invasif question ECN n 159 *Tumeurs de sein* 2005/27p.
- [90] **CHRETIEN P :**
La prescription du CA 15.3 dans la circonscription de la caisse primaire d'assurance maladie de Roubaix, *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2003, 442-445p.

- [91] **MARIANI L. SALVADORI B. MARUBINI E. CONTI A.R ET AL :**
Ten year results of a randomised trail comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. European journal of cancer 1998, 1156-1162p
- [92] **MIGNOTTE H. BREMOND A.**
Cancer du sein opérables notions générales sur les techniques chirurgicales EMC gynécologie 840-A-20 1998
- [93] **J.-B. Olivier, J.-L. Verhaeghe, M. Butarelli, F. Marchal, G. Houvenaeghel :**
Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonœud sentinelle
- [94] **BRARD P .Y :**
La technique ganglion sentinelle et ses applications cliniques, La revue de médecine interne 2004 353-385p.
- [95] **SALMON R.J NOC C. LODJODICE F. ET COLL :**
Ganglions sentinelle et cancers opératoires du sein : Utilisation du bleu patent. Etude pilote Annale de chirurgie 2000 253-258p
- [96] **GIARDS S. CHAUVET M.P HOUPEAU ET COLL :**
Le ganglion sentinelle sans curage systématique dans le cancer du sein : Bilan d'une expérience de 1000 interventions, Gynécologie et obstétrique et fertilité 2005 213-219p

- [97] GILLES HOUVENAEGHIL, MAX BUTARELLI, ISABELLE ROSSI ET COLL :**

Le ganglion sentinelle, qu'en est il ? Le bulletin du cancer 2004 216-220p

- [98] ROBIN J.Y ; SPIRITO C. ISAAC S. :**

Le marquage lymphatique et la biopsie du ganglion sentinelle axillaire dans 243 cancers de sein sans ganglions palpable. Expérience du centre hospitalier LYON-SUD. Annales de chirurgie 2000 861-870p.

- [99] BARRANGER E. GRAHEK D. ANTOINE M. :**

Le prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : aspects technique et résultats : Annale de chirurgie 144-149p.

- [100] SCHJVEN M. VINGERHOETS A. RUTTEN H. ET AL :**

Comparaison between axiillary lymph node dissection and sentinel node biopsy EJSO 2003 341-350p

- [101] GILLES HOUVENAEGHEIL, MARC MARTINO ET COLL :**

Peut-on s'abstenir d'un curage systématique pour le cancer du sein de plus de 30 mm sans atteinte ganglionnaire sentinelle ? Le bulletin du cancer 2004 652-672p.

- [102] DELAY E. DELAPORTE T. SINNA R. :**

Alternatives aux prothèses mammaires. Annales de chirurgies plastique et esthétique 2005 652-672

[103] ROUANET P. :

Place actuelle de la reconstruction mammaire en oncologie. Gynécologie Obstétrique et Fertilité 2002 985-993

[104] ISABELLE COTHIER-SAVEY, FRANSOISE RIMAREIX, CATHERINE BELICHARD :

Principes généraux de la chirurgie oncoplastique et de la reconstitution mammaire immédiate et différée. Elsevier 2002 Gynécologie 871-A-25

[105] FOURQUET A. CUTULI B. LUPORSI ET COLL :

Immédiate breast reconstruction using a laparoscopically harvested omental flap Plast. Reconstr. Sur. 2001 1156-1163p .

[106] DILHUYDY J.M LUPORSI ET COLL :

La radiothérapie du cancer du sein. Cancer/ Radiothérapie 2003 213-221p

[107] FOURQUET A. CUTULI B. LUPORSI ET COLL :

Standards, options et recommandation 2001 pour la radiothérapie des patientes atteintes d'un cancer de sein infiltrant non métastatique, mise à jours. Cancer/ Radiothérapie 2002. 238-258p.

[108] HANNOUN-LEVY J.M , MARSIGLIA H.

Complément d'irradiation par curiethérapie dans le cancer de sein : que savons nous ? où allons nous ? . Cancer/Radiothérapie 2004 248-254.

- [109] **HANNOUN-LEVY J.M MARSIGLIA H. GABBAY J.R ET COLL :**
Irradiation partielle du sein : Pourquoi et comment ?
Cancer/Radiothérapie 2003 200-209.
- [110] **ETIENNE G.C BRAIN :**
Chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du cancer du sein.
Annales de médecine interne 2000. 215-219.
- [111] **HENRI ROCHE :**
Traitements médicaux du cancer du sein. La revue du praticien 855-864.
- [112] **PRATICIA DE CREMOUX, DIERAS V, POUPON M.F**
Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des
cancers du seins : Aspects pharmacologiques et cliniques.
Le bulletin du cancer 2004 917-927.
- [113] **BETHUNE-VOLTERS A. GUEPRATTE S .ET COLL.**
Her-2 sérique, cancer du sein et trastusumab (HERCEPTINE).
Immunoanalyse et biologie spécialisée 2004 250-254p.
- [114] **SALLY MURRAY :**
Trastusumab (Herceptine) and HER-2 positive breast cancer. The lancet
oncology 2006 21-28p.

[115] EDWARD H.ROMOND, EDITH A. PEREZ, BRYANT J ET COLL :

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer NEJM 2005 1637-1684

[116] PETER LITTLEJOHNS :

TRASTUZUMAB for early breast cancer : Evolution or revolution ? The Lancet oncology 2006 22-23p

[117] DORIDOT V. NOS C. AUCOUTURIER J.S ET COLL :

Le traitement chirurgicale conservateur du cancer du sein
Cancer/Radiothérapie 2004 21-28p

[118] ANNE MARCOLLET VIRGINE DORIDOT CLAUDE NOS :

Nouvelles approches du traitement conservateur du cancer du sein. La revue du praticien 2004 122-126p

[119] MAZERON J,-J

Compte rendu de la 23^{ème} réunion de l'European Society for therapeutic Radiology and oncology (ESTRO) Amsterdam 24-28 octobre 2004. Cancer/Radiothérapie 2005 122-126p

[120] STYLVIE GIACHETTI, CUVIER C. HAMID HOCINI :

Traitement néoadjuvant du cancer du sein : Place des nouvelles drogues.
Le bulletin du cancer 2004 232-238p.

[121] YOUSSEF BENSOU DA MOURI :

L'association doxorubicine-cyclophosphamide en situation adjuvante dans le cancer du sein à travers une étude rétrospective de 126 cas l'INO.

[122] GAEL PRIOL. FREDDERIQUE MANUREL. CLAUDE LE PEN :

Analyse coût/efficacité de l'association capécitabine-docétaxel versus un docétaxel en monothérapie du cancer du sein métastatique ou localement avancé en France. Le bulletin du cancer 2004 809-816p

[123] BOUSSEN H. BOUAOUIMA N. RAHAL F. BENNA F.

Hormonothérapie dans le cancer du sein état des lieux en 2001 ?. Tunisie médicale 2002 359-364p

[124] PATRICIA DE CREMOUX, DIERAS V. POUPON M.F ET COLL :

Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase dans les traitements du cancer du sein : Aspect pharmacologiques et cliniques. Le bulletin du cancer 2004 917-927p.

[125] SEGURA C. AVENIN D. GLIGOROV J. ET COLL :

Analogues de la LHRH : Leurs utilisation dans le traitement du cancer du sein en situations métastatiques et adjuvant. Gynécologie obstétrique et Fertilité 2005 914-919.

[126] EPSIE MARC :

Les nouveaux inhibiteurs de l'aromatases et cancer du sein. Reproduction humaine et hormones

- [127] **JEAN-PHILLIPES SPANO .DAVID KHAYAT DELOZIER T. :**
Place des inhibiteurs de l'aromatase en situation adjuvante dans le cancer du sein. Bulletin du cancer 2004 239-243p.
- [128] **NATHALIE PEREZ :**
Hormonothérapie dans le cancer de sein. Concours médicale 2005 1005-1008p
- [129] **THIERRY DELOZIER :**
L'hormonothérapie du cancer du sein : Fin du Tamoxifène ? Bulletin du cancer 2005 142-150p
- [130] **BEUZEBOC P.**
Indication de l'HERCEPTINE dans le traitement du cancer du sein. Gynécologie obstétrique et fertilité 2004 164-172p
- [131] **MARY C. GAINFORD DRANTITSARIS G. MARK CLEMONS :**
Recent developments in biphosphonates for patients with metastatic breast cancer BMJ 2005 769-773p.
- [132] **SYLVIA GIARD :**
Carcinome in situ du sein. Elsevier 2001 Gynécologie 865-A-30
- [133] **ANNE DE ROQUANCOURT. COTTU P. H CUVIER ET COLL :**
Cancer canalaire in situ. La presse médicale 2003 134-140p

[134] MARC EPSIE, HOCINI H CUVIER C ET COLL :

Cancer lobulaire in situ du sein. Particularité diagnostique et traitement.
Gynécologie obstétrique et fertilité 2004 964-969p

[135] LI CI . ANDERSSON B.O ET COLL :

Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast cancer res
2002 259-268.

[136] LANSAC J. DIOUF A.

La surveillance d'une femme traitée pour un cancer de sein. Journal de
gynécologie obstétrique et biologie de reproduction 1998 21-33p

[137] LEROUGE D . TOUBOUL E. LE FRANC J.P ET COLL :

Cancer de sein localement évolué non inflammatoire traité par
association de chimiothérapie et radiothérapie à dose préopératoire :
réactualisation des résultats chez 120 patientes. Cancer/Radiothérapie
2004, 155-167p

[138] BARNI SANDRO, MANDALA MARIO :

Locally advanced breast cancer. Current Opinion in Obstetrics and
Gynecology 2006 47-52p

[139] STANDARS, OPTION, RECOMMANDATIONS :

Cancer du sein infiltrant non métastatiques. FNCLCC EDITION John Libbey 2001.

[140] CAMPONE MARIO MERLIN JEAN-LOUIS, FUMOLEAU P :

Place de l'association trastuzumab et taxane dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein : de la préclinique à la clinique. Bulletin du cancer 2003 614-622p

[141] CAMPONE M. FUMOLEAU P. :

Vinorelvine et docétaxel : du synergisme in vitro à l'efficacité clinique dans la prise en charge du cancer du sein métastatique. Médecine et hygiène 2001 2352p

[142] BAKKALI H. MARCHAL C. LESUR-SCHAWANDER A. VERHAEGHIE J.L :

Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins
Cancer/Radiothérapie 2003 153-159

[143] AYYAD ANASS :

Cancer de sein chez la femme jeune moins de 35 ans (A propos de 48 cas). Thèse de médecine 2010 Fès.

[144] KROMAN M.J WHOLFAHRT J. MOURIDSEN H.T ET COLL :

Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer :Population based study BMJ 2000 765-776p

- [145] **ABEI S. GELBER S. GASTIGLIONE-GERTSCH M. ET AL :**
Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer ? Lancet 2000 1869-1874p
- [146] **PIGNON T. RAFARAMINO F. SCALLIET P. :**
Cancer et sujets âgés. Prise en charge. Aspects décisionnels. La revue de médecine interne 2000 765-776p
- [147] **DANIEL SERIN. MICHELLE ESCOUTE :**
Cancer du sein de la femme âgée. Elsevier, Paris 1999 Gynécologie 689-A-20
- [148] **HANNOUN-LEVY J M. :**
Irradiation du cancer du sein de la femmes âgée : rationnel, limites et perspectives Oncologie 2006 15-22p
- [149] **GIACALONE P.L LAFFARGUE F. :**
Cancer du sein en cours de grossesse. Les difficultés de la prise en charge. Le sein 2004 153-157p
- [150] **MINGNOT LAURENT :**
Cancer du sein et grossesse : Le point de vu de la sénologie. Le bulletin du cancer 2002 772-778p
- [151] **AYOUBI J.M CHARASSON T. PARENT O.ET COLL :**
Problèmes posés par l'association cancer de sein et grossesse : à propos d'une série de 12 cas. Revue française de gynécologie obstétrique 1998 393-401p
- [152] **HERMAN P . GASPARD U. :**
Grossesse et cancer de sein. Revu médicale de Liège 1997 392-397

- [153] A. LANGER , MOHALLEM H. D.STEVENS. R. ROUZIEZ F. LEREBOURS, P.CHEREL :**

Etude mono-institutionnelle de 117 cas du cancer du sein associés à la grossesse : Données cliniques, radiologiques, histo-pathologique et évolutives. Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle 2014 439-446p

- [154] VELENTGAS P. DALLING J.R MALONE K.E. ET AL :**

Pregnancy after breast carcinoma : outcomes and influence on mortality. Cancer 2003 1131-1140.

- [155] MARGULIES A.L, BERVEILLER P, MIR O, UZAN C, ROUZIER R :**

Grossesse après cancer du sein : mise à jours des connaissances. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2012 418-426

- [156] LESUR A. MALLOL N. ET COLL :**

Grossesse après cancer du sein. SFSPM 26ème journée novembre 2004 Nancy 233-242p

- [157] GASTAINGNE V. MARIE-VICTOIRE SENAT, FERNANDEZ H.**

Cancer et grossesse. Elsevier Paris Traité de médecine AKOS 1350-1405p

[158] MATHIEU E. MERVIEL P. BARRANGER E ET COLL :

Cancer de sein et grossesse : revue de la littérature Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2002 233-242p

[159] BEY P. :

Quelle surveillance après traitement du sein et guérison apparente ? La lettre du sénologue 2005 26-27p

[160] FOURQUET A. RENARD A. SAVIGNONI A. ET COLL :

Récidives locales après traitement du cancer du sein : implication pour le suivie des patientes traitées. La lettre du sénologue 2005 7-9p

[161] SEBBAN E.

Pour la surveillance intensive après traitement du cancer du sein. Gynécologie obstétrique et fertilité 2006 268-270

[162] THIERRY PETIT

Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein. La revue du praticien 2004 842-846.

[163] LHOMME C. PAUTIER P. ZAGAME L. ET COLL :

Surveillance de l'endomètre des femmes sous tamoxifène. Gynécologie obstétrique et fertilité 2003 647-656p

[164] VANNETZEL J.M :

Contre la surveillance intensive après le traitement des cancers du sein. Gynécologie obstétrique et fertilité 2006 271-273p

[165] DE LA LANDE B.

Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein.
Immunoanalyse et biologie spécialisée 2004 274-278p

[166] www.infocancer.com

[167] BEN AHMED S. ALOULOU S. LANDOLSI A ET COLL. :

Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes. Analyse d'une série hospitalière de 729 patientes.20à2 Santé public 231-241p

[168] BOUZIANI Z. SOFI N. LOUGHMANI S.ET COLL :

Aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques du cancer du sein.
Expérience de l'INO 2003. Service de Radiothérapie de Rabat.

[169] F. Molinié, L. Daubisse-Marliac, P. Delafosse, B. Tretarre

Epidemiology of breast cancer in young women.32^{es} Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010

[170] HINKULA M. PUKKALA E. KYRONEN P :

Grand multiparity and the risks of breast cancer :population based study in Finland. Cancer causes control 2001 491-500p

[171] Bakkali, C. Marchal, A. Lesur-Schwander and J. –L. Verhaeghe

Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins.Cancer/Radiothérapie . 2003, 7(3) : 153-9.

[172] I.Bouamama et al

Le cancer du sein chez la femme jeune : particularités épidémiologiques,
Génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques
Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 644 697

[173] Wonshik Han et Al

The incidence of breast cancer in young women
BMC Cancer 2004, 4, P :82

[174] Lazreqh, Hicham

Cancer du sein de la femme jeune (1996-2000) :
(À-propos de 52 cas à la maternité Lalla Meryem)
Thèse Médecine, Casablanca, 2001 ; n°261.

[175] Khanfir et al

Cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien.
Cancer /radiothérapie 2006 ; 10 :565-571

[176] RICHARDS M.A, WESTCOMBE A.M, BURGESS C.C :

Influence of delay on survival in patients with breast cancer a systemic
review Lancet 1999 1119-1926p

[177] RAMIREZ AJ, WESTCOMBE A.M LOVE S .B

Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer : a
systemic review Lancet 1999 1127-1131

[178] A.Chan, M. Pintilie, K.Vallis, C.Girourd et P.Goss.

Breast cancer in women younger than 35 years : Review of 1002 cases from a single institution. *Annals of Oncology* 2000 ; 11 : 1255-62

[179] Foxcroft, E. B. Evans and A. J. Porter,

The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast*, 2004 ; 13 (4), P : 297-306.

[180] DAVID MINTZER, JOHN GLASSBURN, BERNARD A. MASON, DAHLIA SATALOFF :

Breast Cancer in the Very Young Patient : A Multidisciplinary Case Presentation *The Oncologist* 2002 ;7 :547-554

[181] Persand Busunt Sandhya

Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins Thèse Med, Université Bordeaux 2, 1999 ; n°127

[182] YAKOUBI OUAFA :

Aspects thérapeutiques du cancer du sein Thèse de médecine Rabat 1987

[183] ARRIGADA R. CONTESSO G. PETIT J.Y SPIELMAN M. :

Le cancer du sein. Diplôme universitaire carcinologie clinique 1989

[184] UAKKAS AHMED :

Elément de pronostic du cancer du sein (à propos de 165 cas colligés à la clinique chirurgicale B CHU IBN SINA. Thèse de médecine Rabat 1993
150p

[185] Zadelis S, Houssami N.

Mammographic features of breast cancer in young symptomatic women. Australasian Radiology 2003 ;47 :404-408

[186] Shaw de Paredes E, Marsteller LP, Eden BV.

Breast cancers in women 35 years of age and younger : mammography findings. Radiology 1991 ;181 :288.

[187] DAVID MINTZER, JOHN GLASSBURN, BERNARD A. MASON, DAHLIA SATALOFF

Breast Cancer in the Very Young Patient : A Multidisciplinary Case Presentation The Oncologist 2002 ;7 :547-554

[188] BARDOU V.J ARPINO G.

Receptor status significantly improves outcome prediction over oestrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. J. Clin Oncol 2003 21 1973-1979

[189] FRONCOIS BERTUCCI, GONCALVES A MARANINCHI D.

Implications thérapeutiques des progrès réalisés dans la biologie du cancer du sein. La revue du praticien 2004,865- 870

[190] ALLEMANI C. SANT M. BERRINO F AARELEID T.

Pronostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer a population-based study. British journal of cancer 2004 1263-1268

- [191] **Chek Siang Foo, David Su, Chee Keong Chong, Hong Chee Chng, Khoon Hean Tay, Sze Chuan**

Low.Breast cancer in young Asian women: Study on survival J Surg, 2005; 75 :54-6.

- [192] **SERVICE DE LA REDACTION DE LA REVUE PRESCRIRE**

Le cancer du sein chez la femme, une évolution naturels et un pronostique très variable d'une femme à l'autre. La revue prescrire 2003 680-686

- [193] **J Kollias, CW Elston, 10 Ellis, JFR Robertson and RW Blamey**

Early-onset Breast cancer : histopathological and prognostic considerations. British Journal of Cancer (1997) 75(9), 1318-1323

- [194] **Ji Hoon Kim, et al**

Factors Affecting the Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast ConservingTherapy in Patients with T1 and T2 Tumors .J Breast Cancer 2009 December; 12(4): 324-30

- [195] **Burstein HJ,**

The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers, New Engl J Med 2005; 353: 1652-1654

- [196] **Tjemslund L, Soreide JA, Malt UF.**

Traumatic distress symptoms in early breast cancer. II:Outcome Six weeks post surgery.Psycho-oncology 1996;5:295-303

- [197] **SpiegelO,Giese-Davis J.**

Depression and cancer: mechanisms and disease progression. Biol Psychiatry 2003;54:269-82

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

سرطان الثدي

دراسة استرجاعية بصدده 120 حالة على مدى 5 سنوات
من يناير 2010 إلى دجنبر 2014

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: إيهاب يوسف

المزود في 14 فبراير 1990 بسوق الأربعاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان - ثدي - جراحة - تشريح مرضي - علاج كيميائي
علاج بالأشعة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرف

أعضاء

السيدة: عائشة خرباش

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيد: عبد الحق ركالة وزاني

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: صباح عمراني

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيدة: مونية يوسف مالكي

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيد: خالد فنحي

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيد: أناس شنكيطي أنصاري

أستاذ في طب النساء والتوليد