

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 201

CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF
EXPERIENCE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOHAMMED V DE RABAT
A PROPOS DE 52 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Moad BELOUAD

Né le 23 Avril 1992 à Ouled Teima

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer du sein – Triple négatif – Facteurs pronostiques –
HER 2.

JURY

Mr. M. ICHOU

Professeur d'Oncologie Médicale

Mr. J. KOUACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. M. EL MARJANY

Professeur de Radiothérapie

Mr. H. SIFAT

Professeur de Radiothérapie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. T. KEBDANI

Professeur d'Oncologie et de Radiothérapie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

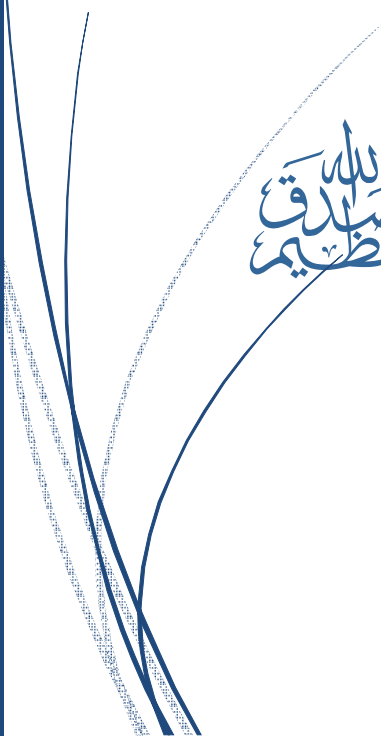
JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



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 ALAOU
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 Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
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. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
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 *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
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. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 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. KHARMAZ Mohamed
 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. ALLALI Fadoua

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 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
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 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 Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 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
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

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



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

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

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*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

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



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 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
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. 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*

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

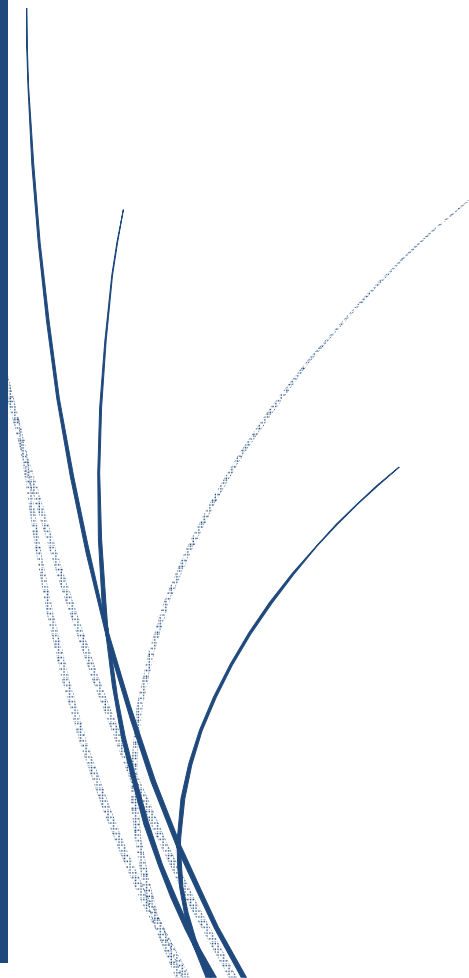
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général

des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE HÉRITIER

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed Abbar

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Khalid SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelouahed BAITÉ

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect

A la mémoire de mes grands parents

Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour. Vous êtes dans mon cœur.

À mon père

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprend, qui m'a transmit cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai chère père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A ma tendre mère

Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.

Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protéger. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci. احبك

A mon petit frère

Tu es la fleur de notre famille...

*Je me rappelle très bien encore du jour de ta
naissance...*

C'était le plus beau jour pour nous tous...

Je t'aime Rabie...

A tous mes très chers amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Anas Hadari ,Otman ouled lghwagha ,founas benamar

Chiguer morad ,ismail belhaouz, Fakri ahmed

Badr oubaaz, Ayoub idrissi ,Ajarcif abdelkrim

Khalil Hassan nachet ,hamza chamssi

Zakaria ait said,

À mes tantes et mes oncles

Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes que nous avons partagé,

Je vous remercie aussi pour tous les voyages que nous avons fait et que nous ferons ensemble...

Au PR, Tariq Mahfoud

Professeur assistant en oncologie medical

Pour ton aide dans l'élaboration de ce travail.

Je te prie d'accepter le témoignage de mes remerciements.

A tous les membres de ma famille,

petits et grands

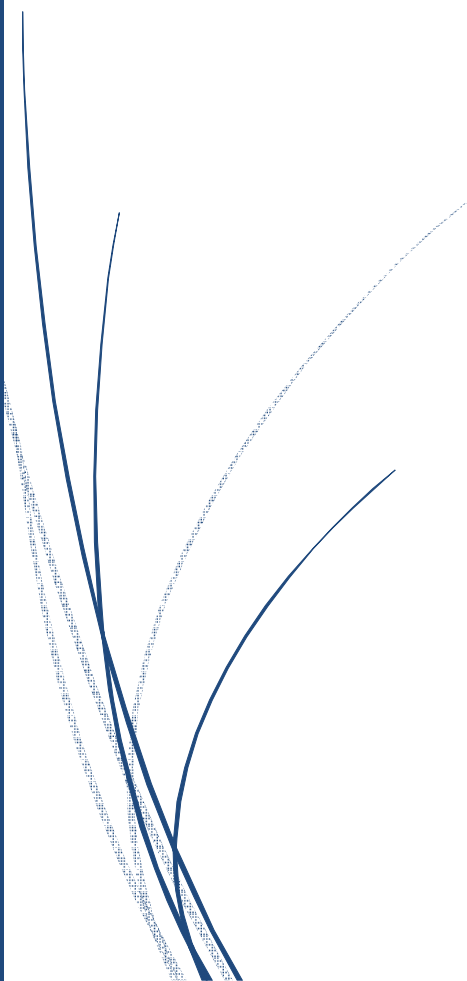
*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection
la plus sincère.*

A tous mes proches et tous mes miens

Je dédie ce modeste travail



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur Mohammed Ichou

Professeur d'oncologie médicale

Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury de cette thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Jaouad Kouach

Professeur de Gynécologie –Obstétrique

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Mohammed Elmarjany

Professeur de Radiothérapie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Hassan Sifat
Professeur de Radiothérapie

Nous sommes particulièrement heureux et honorés que vous avez bien accepté de juger notre thèse.

Nous avons été particulièrement touché par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.

Permettez nous de vous exprimer notre profond respect et vive reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse
Mr le Professeur Mohammed Oukabli
Professeur d'Anatomie-pathologique

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

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

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

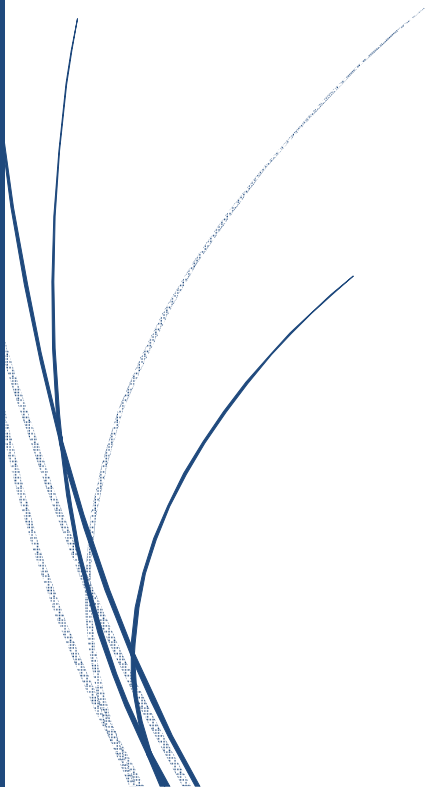
À notre Maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Tayeb Kébdani
Professeur d'oncologie-radiothérapie

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

Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère



LISTE DES ABREVIATIONS



Abbreviations

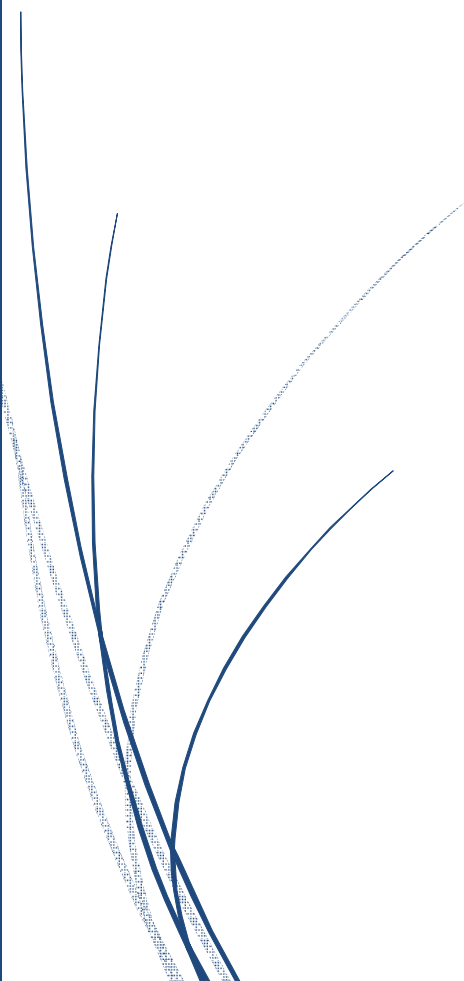
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ACR	: American college of radiology
ADN	: Acide désoxyrubonucléique
ARN	: Acide Ribonucléique
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antecedent
BL	: Basal like
BRCA1	: Breast Cancer genes 1
BRCA2	: Breast Cancer genes 2
CCI	: Carcinome canalaire Infiltrant
CCIS	: Carcinome Canalaire In Situ
CD28	: Cluster of Differentiation 28
CGH	: Comparative Genomic Hybridization
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CISH	: Chromogenic In Situ Hybridization
CK	: Cytokératine
CK7	: Cytokeratin.
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS	: Carcinome lobulaire In Situ
CMT	: Chimiothérapie
CS	: Cancer du sein
CTLA4	: Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
DCIS	: Ductal Carcinoma In Situ
EDTA	: Acide Ethylène Diamine Tetra Acétique
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ER	: Estrogen Receptor
ESR1	: Estrogen Receptor 1
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Receptors
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
GATA3	: GATA binding protein 3
GRB7	: Growth Factor Receptor Bound Protein 7
HER-2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HES	: Hématoxyline-Eosine-Safran
HNF3	: Hepatocyte Nuclear Factor 3
HT	: Hormonothérapie
IGF 1	: Insulin-like Growth Factor 1
IGF 1R	: Insulin-like Growth Factor 1 Receptor

IHC	: Immunohistochimie
IHC	: Immuno-Histo-Chimie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JQI	: Jonction des quadrants inferieur
JQS	: Jonction des quadrants supérieur
Ki-67	: Cell cycle related nuclear protein
KRT18	: Kératine 18
LCIS	: Lobular Carcinoma In Situ
MALT	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
MAP Kinase	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MIB-1	: Mindbomb Homolog 1
MUC1	: Mucine 1
MYBL2	: Myeloblastosis Like 2
MYC	: Myelocytomatosis oncogene
OMS	: Organisation mondiale de la santé
P 53	: Protéine 53
P63	: Protéine 63
PAI1	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
PARP	: Poly(ADP-ribose) polymérase
PD1	: Programmed death 1
PD-L1	: Programmed death-ligand 1

QIE	: Quadrant inféro-externe
QII	: Quadrant inféro-interne
QSE	: Quadrant supéro-externe
QSI	: Quadrant supéro-interne
RE	: Récepteur OEstrogénique
RH	: Recepteurs Hormonaux
RP	: Récepteur Progestatif
RT-PCR	: Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction
SBR	: Scarff Bloom et Richardson
TIL	: Tumor-infiltratin lymphocyte
TN	: Triple négatif
TNBC /CSTPN	: Cancer du sein triple négatif
TRAM	: Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap

LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure N°1 : Courbe de distribution de la population en fonction de l'âge.....	9
Figure n°2 : Répartition selon l'âge de la 1 ^{ère} grossesse.....	11
Figure n° 3 : Répartition des malades selon la parité	11
Figure N°4 : Répartition selon l'activité génitale.....	12
Figure N°5 : Répartition selon les circonstances de découverte	14
Figure N°6 : Répartition selon la localisation du nodule.....	15
Figure N°7 : Répartition selon le degré de grade SBR.	20
Figure N°8 : Répartition selon la taille tumorale.....	22
Figure N°9 : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire	23
Figure N°10 :Répartition selon la classification pTNM	24
Figure 11 : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie ..	27

Liste des tableaux

Tableau N°1 : Répartition selon l'âge de la 1ère grossesse.....	10
Tableau N°2 : : Répartition selon les circonstances de découverte	13
Tableau N°3 : Répartition selon la localisation du nodule	14
Tableau N°4 : : Répartition selon la classification TNM	18
Tableau N°5 : Répartition selon le degré de grade SBR	20
Tableau N°6 : Fréquence des embolies vasculaires	21
Tableau N°7 : Répartition selon la taille tumorale	22
Tableau N°8 : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire.....	23
Tableau N° 9 : Répartition selon la classification pTNM	24
Tableau 10 : Répartition des patientes selon les volumes irradiés.....	25
Tableau 11 : Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie	26
Tableau N° 12 : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie.....	27
Tableau N°13 : Répartition des patientes selon les types de rechute.....	28
Tableau N°14 : récapitulatif des marqueurs immunohistochimiques utilisés en routine dans le CS.	40
Tableau N°15 : grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis	41
Tableau 16 : Répartition des motifs de consultation dans la littérature	50
Tableau N° 17 : Comparaison des stades TNM	55

Tableau 18 :Aspects mammographiques des cancers de phénotype triple négatif	57
Tableau N° 19 : Présentation échographique des cancers de phénotype triple négatif	58
Tableau N° 20 : Aspects des masses échographiques	59
Tableau 21 : Classification histologique de l’OMS 2002-2003des tumeurs mammaires malignes.....	62
Tableau N° 22 : comparaison des types histologiques	67
Tableau N° 23 : comparaison selon le grade SBR	70

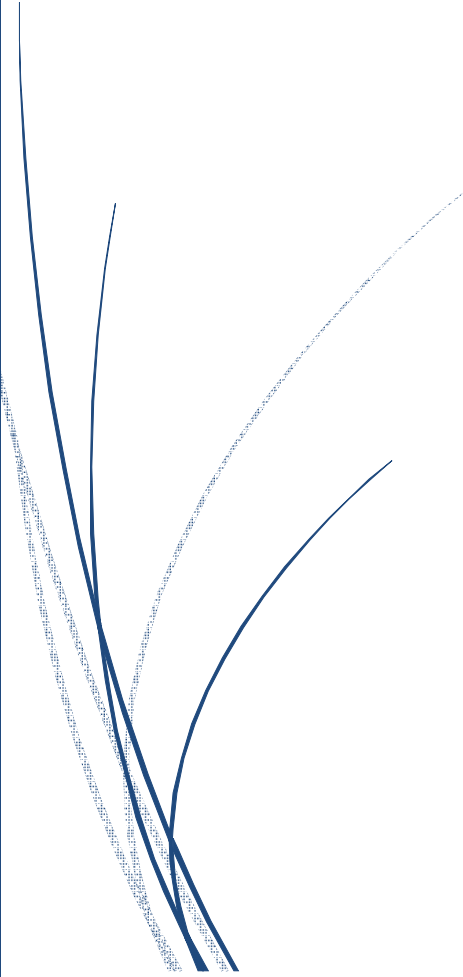
Liste des images

Image N°1: Aspect histologique d'un carcinome infiltrant de type non spécifique (HE x 40) 68

Image N°2: Aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant(HE x 40) 68



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODE	3
Matériel	4
Méthode	4
RÉSULTATS	8
I. Épidémiologie.....	9
1. fréquence du cancer du sein triple négatif.....	9
2. Age	9
3. Antécédents familiaux de cancer du sein	10
4. Antécédents personnels et Facteurs de risque	10
a. L'âge de ménarches.....	10
b. Age de la première grossesse	10
c. La parité	11
d. Contraception orale	12
e. La ménopause	12
II. Aspects cliniques	13
1. Délai de diagnostic	13
2. Circonstances de découverte	13
3. Caractéristiques des nodules diagnostiqués	14
3.1. Répartition des cancers du sein selon le côté atteint	14

3.2. Répartition des tumeurs selon la localisation du nodule	14
3.3 Examen des aires ganglionnaires.....	15
III. Examens para cliniques	16
1. Mammographie	16
2. Histologie.....	16
3. La biologique	16
4. Le bilan d'extension.....	16
a. La radiographie du thorax	16
b. L'échographie abdominale	17
c. TDM thoraco-abdominal.....	17
d. scintigraphies osseuses.....	17
5. Résultats du bilan d'extension	17
IV. Traitement.....	19
1. La chirurgie	19
2. Résultats de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires	19
a- type histologique.....	19
b- Taille	19
c- Grade histopronostique de SBR	19
d-Emboles vasculaires néoplasiques	20
e-Le curage ganglionnaire axillaire	21
f-Les limites d'exérèse	21

g- Composante intra-canalalaire.....	21
h-Index de prolifération Ki 67	22
i-Classification pTNM	22
3-Radiothérapie.....	25
a. Indications et délais	25
b. Schémas	25
c- Doses d'irradiation	26
d- Etalement	26
e-Complications	26
4-Chimiothérapie (CTH)	26
a. Indications et délais	26
b. Protocoles et nombre de cures	27
V-Evolution	27
1. Suivi et surveillance	28
2. Rechutes.....	28
2.1. Rechute locorégionale (RLR).....	28
2.2. Rechute métastatique.....	28
3. Survie.....	29
DISCUSSION	30
I. Rappel sur la classification moléculaire	31
1. Caractérisation des cancers du sein par immunohistochimie	31

A. Récepteurs hormonaux	31
a- Récepteurs aux estrogènes (RE)	31
b- Récepteur à la progestérone (RP)	31
B. Statut HER2	31
C. Ki67	32
2. Bases de la classification moléculaire.....	33
A. Tumeurs basal-like (BL)	33
B. Tumeurs de phénotype apocrine	34
C. Description morphologique	34
D. Description moléculaire et tumeurs de type basal-like et claudin-low	35
E. Mutation de BRCA1 et tumeurs BL/TN	38
F. Tumeurs BL/TN sporadiques	39
II. Aspects épidémiologiques.	42
1-Fréquence	42
2- Facteurs de risque.	43
2.1. Age	43
2.2. Sexe	43
2.3. Facteurs hormonaux	44
2.4. Facteurs liés à la reproduction	45
2.5. Facteurs génétiques	46
2.6. Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement.....	46

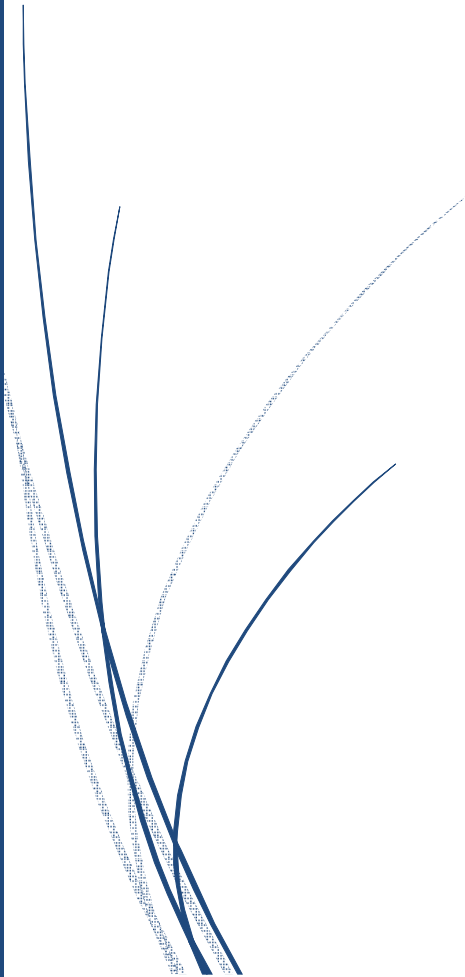
III- Caractéristiques cliniques	49
1- Délai de diagnostic	49
2- Symptomatologie révélatrice	49
3- Examen clinique	50
4. Classification clinique	52
IV-Paraclinique	56
1- Radiologie	56
a. La mammographie	56
b- Echographie.....	57
c-IRM	59
2- Etude anatomopathologique.....	60
2.1.Moyens diagnostiques	60
2.2. Types histologiques.....	61
2.3. Envahissement ganglionnaire	69
2.4. Grading histo-pronostique	69
2.5.Les récepteurs hormonaux	70
2.6 Etude de l'oncogène HER2/neu(Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)	71
V- Bilan d'extension	73
1-Exploration du squelette	73
2- Exploration du foie	73

3. Exploration du thorax.....	73
4. Recherche d'autres localisations.....	74
5. Marqueurs tumoraux seriques	74
VI-Traitement	75
1-Chirurgie	76
a-La chirurgie de la tumeur mammaire.....	76
b-Le Geste ganglionnaire	79
c- La reconstruction mammaire RM.....	80
d- La chirurgie preventive	80
2- La radiothérapie (RTH).....	80
a- indications de la radiothérapie	81
b. Information et éducation thérapeutique du patient	83
3-Traitement médical	83
VII—Facteurs pronostiques	95
1-Facteurs epidemio-cliniques.....	95
1.1. L'âge.....	95
1.2. Poussée évolutive.....	95
1.3. Stade évolutif.....	95
2- Facteurs histologiques.....	96
2.1.Type histologique.....	96
2.2.Grading histo-pronostique (SBR)	96

2.3. Envahissement ganglionnaire histologique	97
2.4. Emboles vasculaires	97
2.5. Composante intra-canalair	98
3- Facteurs biologiques	98
3.1. BRCA1 et BRCA2	98
3.2 Protéine 53	98
VIII—Complications.....	99
1_ Complications après chirurgie	99
2- Complications après radiothérapie	100
3-Complications après chimiothérapie	101
IX- Surveillance	104
1- Surveillance locorégionale	104
2- Surveillance générale	105
CONCLUSION	106
RESUMES	108
REFERENCES	112



INTRODUCTION



Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde et la première cause de mortalité féminine par cancer. Au Maroc, il a la particularité d'affecter la femme jeune et représente par son incidence progressivement croissante un véritable problème de santé publique [1, 2] Il est caractérisé par l'hétérogénéité sur tous les plans : clinique, histologique et moléculaire expliquant la diversité des présentations, des réponses aux traitements et du pronostic[2] .

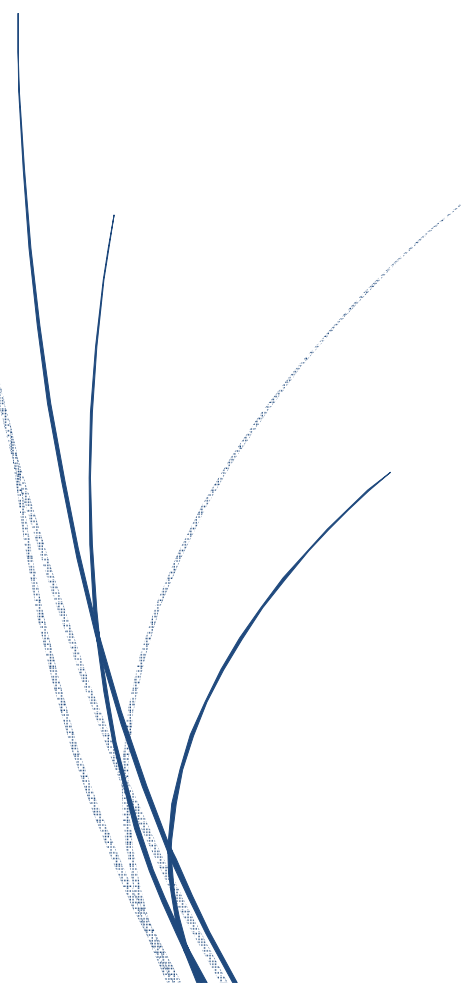
Cependant, les techniques d'immunohistochimie ont permis au clinicien de distinguer trois principaux types de cancer du sein : (1) ceux qui expriment les récepteurs aux oestrogènes (70 % des cas); (2) ceux qui expriment le facteur de croissance HER-2 (20 % des cas); et (3) les cancers du sein «triple négatifs» (12–17 %) des cas) [3]car ils n'expriment ni les récepteurs aux œstrogènes (RO), ni les récepteurs à la progestérone (RP) et l'absence de surexpression et d'amplification d'HER2. Le cancer du sein «triple négatif» ne bénéficie actuellement d'aucun traitement ciblé et la seule thérapeutique systémique validée est la chimiothérapie de même que la chirurgie et les techniques habituelles de radiothérapie.

Malgré l'utilisation des schémas thérapeutiques récents, le pronostic reste sombre [4]. Il est associé à un risque plus élevé de récurrences précoces, de métastases et de décès, plus particulièrement dans les 5 premières années du suivi [4] .

A travers l'analyse d'une série de 52 cas de CSTN colligés au service de gynécologie obstétrique de l'HMIMV sur une période de 6ans, allant de janvier 2010 au décembre 2015 avec un recul d'au moins 2 ans et une revue de la littérature nous allons mettre le point sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques de ce sous-groupe de histo-pronostique.



MATERIEL ET METHODE



Matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de gynécologie obstétrique de l'hôpital militaire d'instruction MED V et portant sur 323 patientes, admises pour la prise en charge du cancer du sein durant une période de 6 ans allant de janvier 2010 à décembre 2015 inclus.

Le but de notre étude est d'analyser les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques pour en tirer des conclusions par rapport au cancer du sein triple négatif.

Méthode :

Après consultation de tous les dossiers des patientes hospitalisées pour pathologies mammaires au sein du service :

☐ Critères d'inclusion :

- Les patientes ayant un cancer du sein confirmé par l'histologie pendant la période de l'étude.
- Récepteur hormonaux négatifs : RE -; RP –
- Pas d'expression ni amplification HER2

☐ Critères d'exclusion :

- Les patientes qui n'ont pas fait d'analyse histologique complète,
- Celles qui n'étaient pas des cas de cancers,
- Le sexe masculin.

- Les dossiers cliniques non exploitables.
- Les patientes perdues de vue
- Les patientes traitées hors HMIMV

Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation détaillées pour chaque patiente.

Une fiche d'exploitation fut établie comme suit :

EPIDEMIOLOGIE :

- Le NOM :
- Le NUM de dossier :
- Le NUM TEL :
- AGE :
- Ménarche :
- Age de 1ère grossesse :
- Geste/Parité :
- CO :
- Ménopause :
- ATCD kc familiaux :

HDM :**Le délai de diagnostic :****Les circonstances de découverte :**Fortuite ☐ Dépistage ☐ Autopalpation / Nodule ☐Signes infl ☐ Ecoulement ☐Mastodynie ☐ Autres : ☐**Examen :**Sein : Droit ☐ Gauche ☐ Bilat ☐

Quadrant : Taille :

APD : Axillaire ☐ susclav ☐**Mammo-Echo :**

Taille : BIRADS :

Histologie :

La date :

Moyen : - biopsie ☐ - extemporané ☐**Bilan d'extension :**Rx thorax : oui ☐ non ☐Etat : normal ☐ métastase ☐Echo hépatique : oui ☐ non ☐Etat : normal ☐ métastase ☐TDM TAP : oui ☐ non ☐Etat : normal ☐ métastase ☐P ☐ ie ☐SO : oui ☐ non ☐Etat : normal ☐ métastase ☐**Bilan biologique :** ca15-3 : HB avant RTH :**Classification :** TNM :

STADE :

Traitement :**Chirurgie :** date :Type : conservateur ☐ patey ☐

Curage gg :

GS :

Anapath :

date:

type histo :

taille:

SBR:

EV:

Curage : GA ☐ GT ☐CIC: oui ☐ non ☐ % type histo :Limites :saines ☐ tumorales ☐

RH : RE %

RP %

HER : + / -

Ki67 :

PTNM:

ypTNM:

Chimiothérapie :**Modalité :** néoadjuvante ☐ Adjuvante ☐

Délai Chir/chimiothérapie :

Protocole :

Nombre de cure :

Radiothérapie :

Délai chimio/radiothérapie :

Délai Chir/radiothérapie :

Volume cible :

Lit tumoral ☐ Lit tumoral + GG ☐

Dose totale :

Etalement :

Boost : photon ☐ ectron ☐

Date de fin de traitement :

Toxicité aigüe:

radioepithélite : G0 ☐ G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐Dysphagie : oui ☐ Non ☐**Hormonothérapie :**oui ☐ non ☐Tamoxifène ☐ Anti Aromatase ☐ switch ☐

Durée :

Herceptine : oui ☐ non ☐**Evolution :**

Date dernière consultation :

Recul en mois :

Evènement:

BCLR ☐

Rechute :

Locale Locale et regionale ☐Systémique : P ☐ foie ☐ Os ☐

Intervalle Fin du traitement Rechute :

Décédé/ date :

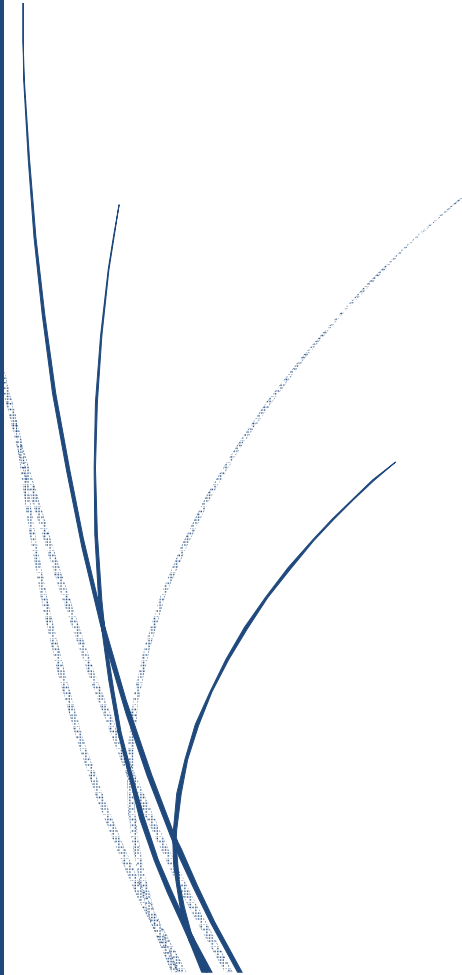
Perdu de vue :

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

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 24.



RÉSULTATS



I. Épidémiologie

1. fréquence du cancer du sein triple négatif:

Durant une période de 6 ans allant de 2010 à 2015 inclus, les dossiers de 323 femmes atteintes de cancer du sein étaient exploitables.

Parmi les patientes, 52 femmes étaient atteintes de CSTPN, soit une fréquence de 16.09 % du nombre global de cancer du sein.

2. Age:

La moyenne d'âge de nos patientes était de 48,58 ans avec des âges extrêmes de 23 à 74 ans. La tranche de 45 à 50 ans était la plus touchée.

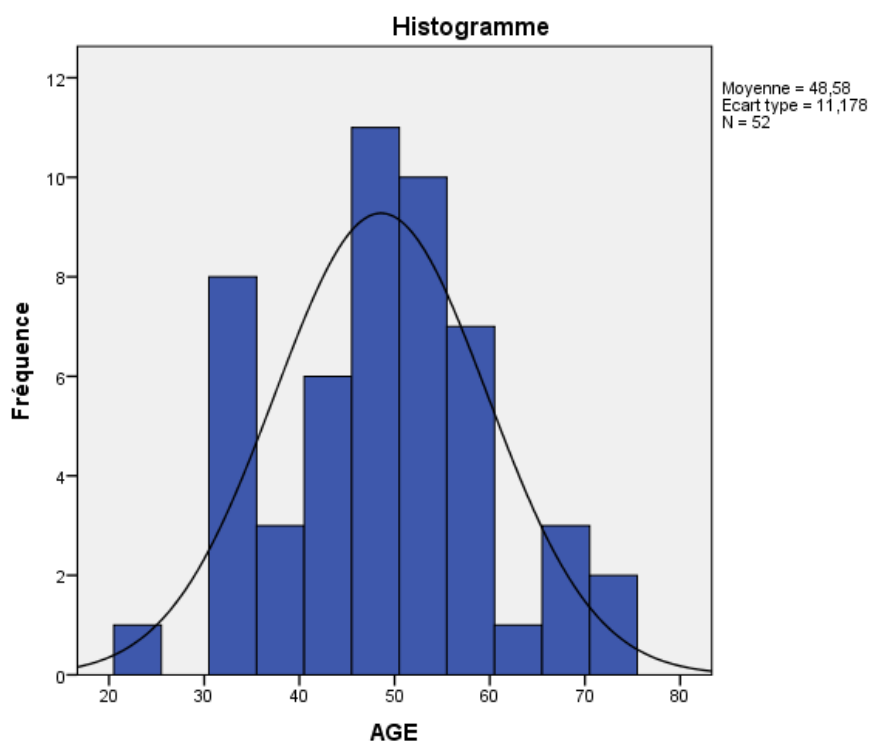


Figure N°1 : Courbe de distribution de la population en fonction de l'âge.

3. Antécédents familiaux de cancer du sein:

Les antécédents familiaux de cancer du sein ont été rapportés chez 7cas, soit 13,5 % de nos patientes. Sachant que nous ne pouvons pas dire qu'il s'agissait des formes familiales du cancer du sein car aucune recherche n'a été faite dans notre région en ce qui concerne la mutation des gènes BRCA1 et BRCA2.

4. Antécédents personnels et Facteurs de risque :

a. L'âge de ménarches

L'âge des premières règles chez nos patientes variait de 10 à 16 ans avec une moyenne de 12,9 +/-1,59 ans.

b. Age de la première grossesse

L'âge moyen de la 1ère grossesse était précisé chez **12** femmes seulement, il était de 22 ans avec des extrêmes de 16 et 34 ans.

Tableau N°1 : Répartition selon l'âge de la 1ère grossesse.

L'âge de 1ere grossesse	Effectif	%
>30ans	2	12
<=30ans	10	59
Pas de grossesse	5	29
Total	17	100

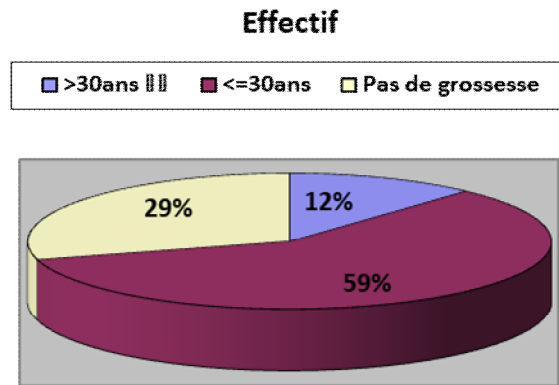


Figure n°2: Répartition selon l'âge de la 1^{ère} grossesse.

c. La parité :

La parité de nos patientes a varié entre 0 à 6 enfants et la majorité sont des multipares : 43 patientes soit 89,6% des cas, alors que les nullipares n'ont présenté que 5 patientes soit 10,4% des cas.

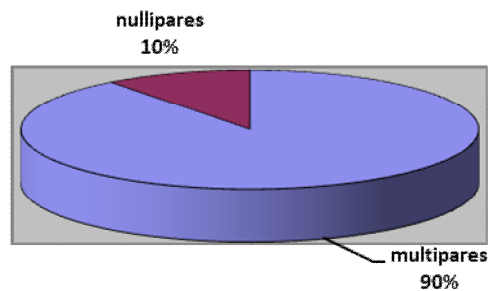


Figure n° 3: Répartition des malades selon la parité

d. Contraception orale

La prise de contraception orale a été notée chez 22 patientes soit 66 %

Car la prise n'a pas été précisée.

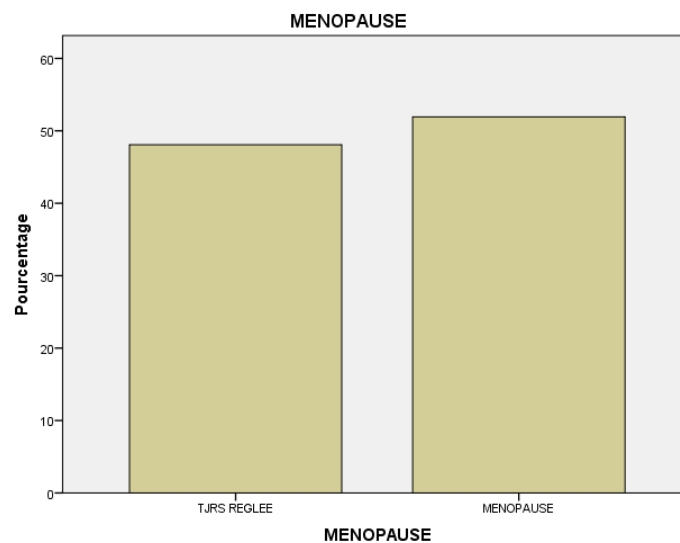
La durée a varié entre 6 et 216 mois.

Le type de la contraception orale n'a pas été précisé.

e. La ménopause :

Parmi les 52 patientes, 27 étaient ménopausées soient 51.9% et 25 femmes (soient 48,1%) étaient encore en activité génitale.

Figure N°4 : Répartition selon l'activité génitale



NB : Les paramètres : Antécédents de mastopathie, Indice de masse corporelle (IMC), Notion d'allaitement, Irradiation médiastinale et habitudes toxiques n'ont pas été étudiés.

II. Aspects cliniques :

1. Délai de diagnostic

C'est le temps écoulé entre le premier signe clinique et la date de diagnostic (clinique, échographique, histologique)

Ainsi, la médiane était de 3[1,3] mois.

Alors que la majorité a été diagnostiquée dans un délai d'un mois soit 26,2%

2. Circonstances de découverte

La découverte d'un nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent dans cette série avec 43 cas soient 82,7 %, suivie de L'écoulement mamelonnaire dans 3cas, et l'association nodule mastodynies chez 1patient

Tableau N°2: : Répartition selon les circonstances de découverte

Motif de consultation	Effectif	%
Nodule	43	82,7
Ecoulement mamelonnaire	2	3,8
Mastodynie	1	1,9
Adénopathie axillaire	1	1,9
Mammographie de dépistage	1	1,9
AUTRES	4	7,6

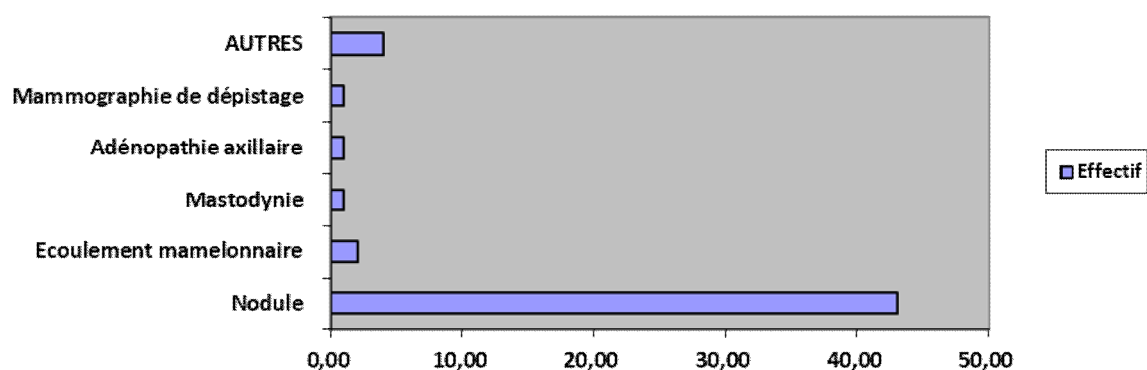


Figure N°5 : Répartition selon les circonstances de découverte

3. Caractéristiques des nodules diagnostiqués

3.1. Répartition des cancers du sein selon le côté atteint

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

3.2. Répartition des tumeurs selon la localisation du nodule

On note une nette prédominance des nodules du quadrant supéro-externe avec un pourcentage de 51,9%

Tableau N°3 : Répartition selon la localisation du nodule

<i>Siège</i>	<i>Pourcentage %</i>
<i>QSE</i>	<i>58,7</i>
<i>QSI</i>	<i>10,9</i>
<i>QIE</i>	<i>8,7</i>
<i>QII</i>	<i>4,8</i>
<i>JQS</i>	<i>8,7</i>
<i>JQI</i>	<i>8,5</i>
<i>Rétro-aréolaire</i>	<i>2,2</i>

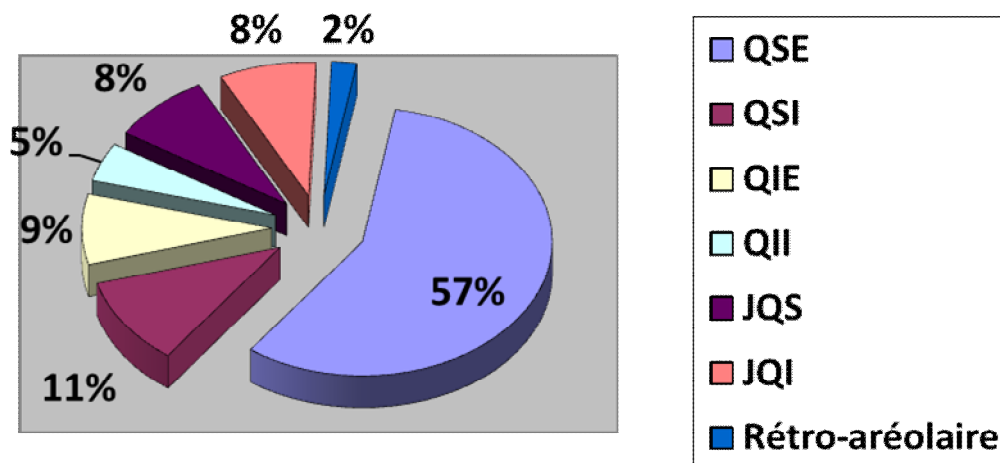


Figure N°6 : Répartition selon la localisation du nodule.

3.3 Examen des aires ganglionnaires.

L'étude clinique de l'état ganglionnaire a mis en évidence l'absence de l'atteinte ganglionnaire chez **80,8%** des patientes.

L'examen clinique des creux axillaires a conclu en la présence d'adénopathies axillaires cliniques chez 19,2% patientes.

Un cas d'adénopathie sus claviculaire était associée à des adénopathies axillaires.

III. Examens para cliniques :

1. Mammographie

La mammographie a été réalisée chez toutes les patientes avec une taille médiane de 28[15,28] mm .

Les anomalies mammographiques ont été classées selon la classification ACR (américain college of radiology). Cette classification n'a pas été précisée que pour 20 mammographies soit 38% des cas. Ces anomalies ont été classées ACR4 dans 15cas (75%) et ACR5 dans 5 cas soit 25% de nos patientes.

2. Histologie

La confirmation histologique préalable à la chirurgie a été réalisée chez nos patientes comme suit :

- La microbiopsie : réalisée chez 27patientes (soient 51,9%).
- Examen extemporané : 25 patientes ont bénéficié d'un examen extemporané soient 48,1%.

3. La biologique

Le dosage de CA15-3 a été effectué chez toutes les patientes, il était élevé chez une patiente.

4. Le bilan d'extension

a. La radiographie du thorax :

Elle a été réalisée chez 49 cas soit 94,2% et elle n'a pas montré d'anomalies.

b. L'échographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 49 cas soit 94,2%, et elle n'a pas montré de métastases hépatiques.

c. TDM thoraco-abdominal

Elle a été réalisée chez 5 patientes soit 9,6%. elle a montré 2 métastases hépatique et pulmonaire.

d. scintigraphies osseuses

Elle a été réalisée chez toutes les patientes , elle a montré une métastase osseuse.

5. Résultats du bilan d'extension :

Au terme de ce bilan, deux localisations métastatiques du cancer du sein ont été détectées, un cas avec des métastases pulmonaires et osseuses et un autre cas avec des métastases hépatiques.

Classification TNM :

Au terme de ce bilan clinique et paraclinique, toutes les patientes ont été classées selon la classification TNM de l'AJCC 2010.

Tableau N°4: : Répartition selon la classification TNM

Stade	Effectif	Pourcentage
I	12	23,1
IIA	29	55,8
IIB	6	11 ,5
IIIA	1	1,9
IIIB	1	1,9
IIIC	1	1,9
IV	1	1,9

IV. Traitement

1. La chirurgie :

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficiées d'un acte chirurgical sur le sein et les ADP axillaires :

- La chirurgie radicale modifiée type PATEY était l'opération la plus fréquemment utilisée, elle a été réalisée chez 30 patientes, soit 57,7%
- La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie avec curage ganglionnaire axillaire était pratiquée chez 22 patientes, soit 42,3%.

2. Résultats de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires :

a- type histologique

Dans notre étude le type histologique le plus fréquent est le CCI dans 36 cas soit 68,3 %, suivi de carcinome métaplasique dans 6 cas soit 11,5 % puis Carcinome Médullaire Infiltrant dans 3 cas soit 5,8 %,CLI dans 1cas soit 1,9%,C épidermoïde dans 1 cas soit 1,9 %,et autres dans 5cas.

b- Taille

La taille tumorale médiane était de 30mm avec des extrêmes de 6 et 210mm .57% des patientes avaient une taille tumorale comprise entre 2 et 5 cm.

c- Grade histopronostique de SBR :

Les cancers du sein diagnostiqués dans notre série ont été gradés selon le grading histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Il prenait en compte la différenciation cellulaire, l'anisonucléose et les mitoses permettant

ainsi de classer les tumeurs en trois grades histologiques de malignité : grade I (bas grade), grade II (grade intermédiaire) et grade III (haut grade).

Le grade histopronostique de SBR n'était précisé que chez 44 de nos patientes (84,6%).

Le grade SBR III était le plus prédominant dans notre étude.

Tableau N°5 : Répartition selon le degré de grade SBR

Grade SBR	Effectif	Pourcentage valide
Grade I	2	4,5
Grade II	17	43,2
Grade III	25	56,8

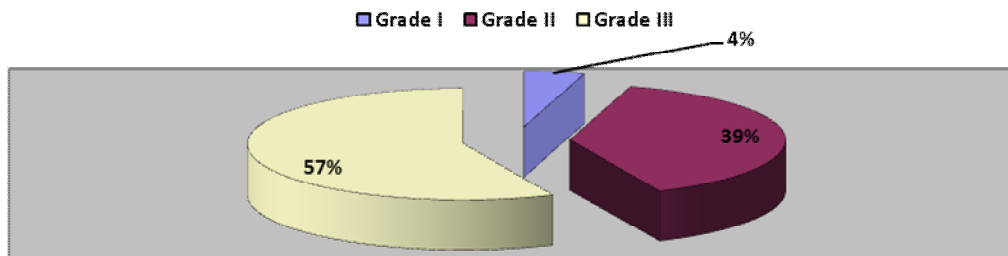


Figure N°7 : Répartition selon le degré de grade SBR.

d-Emboles vasculaires néoplasiques :

La recherche d'emboles vasculaires a été notée dans 46 comptes rendus anatomopathologiques dont 21 cas se sont avérés positives (40,4%).

Tableau N°6 : Fréquence des embolies vasculaires

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	PAS EV	25	48,1	54,3
	EV	21	40,4	45,7
	Total	46	88,5	100,0
Manquant		6	11,5	
Total		52	100,0	

e-Le curage ganglionnaire axillaire :

L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 28 patientes, soit 54%. Alors que 24 patientes, soit 46% avaient des ganglions histologiquement sains.

Cet envahissement touchait 4 ganglions ou plus chez 11 patientes, alors que dans 17 cas, était inférieur à 4 ganglions.

f-Les limites d'exérèse :

Les limites d'exérèse ont été évaluées sur 52 pièces opératoires.

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

g- Composante intra-canalair

La composante intracanalair associé au carcinome infiltrant était notée chez 9 patientes, mais le pourcentage et le type n'étaient notés que chez 5 patientes : 3 cribriformes et 2 comédo

h-Index de prolifération Ki 67

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 4 patientes seulement dont 1 avait un taux $\leq 14\%$ alors que les 3 autres avaient un taux $> 14\%$.

i-Classification pTNM

-Taille tumorale pT :

Tableau N°7 : Répartition selon la taille tumorale

	Fréquence	Pourcentage
pT1	10	19,2
pT2	31	59,6
pT3	7	13,5
pT4	2	3,8

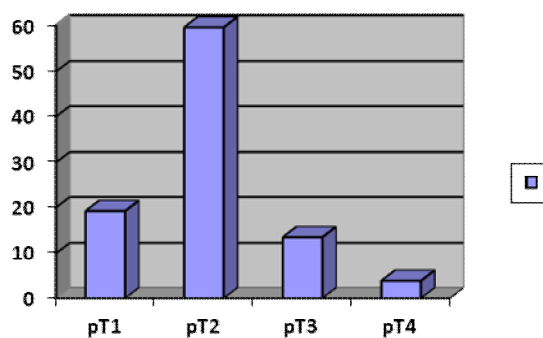


Figure N°8 : Répartition selon la taille tumorale.

-pN :

Tableau N°8: Répartition selon l'envahissement ganglionnaire

	Fréquence	Pourcentage
N0	24	46,2
N1	16	30,8
N2	9	17,3
N3	2	3,8
NX	1	1,9

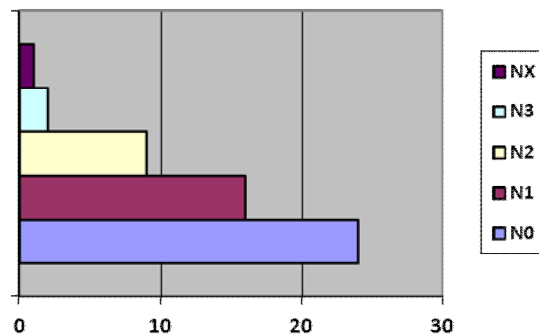


Figure N°9 : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire

A l'issue de l'étude anatomopathologique, la classification pTNM a pu être établie. Ainsi, 50 patientes avaient des tumeurs classées M0 et 2 patientes M2 (un cas de métastases pulmonaire et osseuse et un cas de métastase hépatique)

-Stades :

Tableau N° 9 : Répartition selon la classification pTNM

	Fréquence	Pourcentage
Manquant	2	3,8
1	4	7,7
2A	20	38,5
2B	10	19,2
3A	11	21,2
3B	2	3,8
3C	2	3,8
4	1	1,9

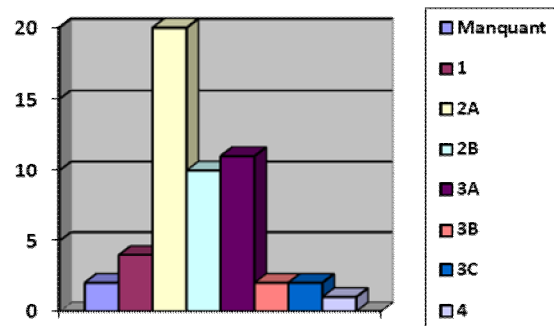


Figure N°10 : Répartition selon la classification pTNM

3-Radiothérapie

Dans notre série, parmi les 52 patientes ayant subi une chirurgie carcinologique, 52 ont bénéficié d'une radiothérapie externe par accélérateur linéaire.

a. Indications et délais

La radiothérapie a été utilisée à titre curatif chez 52 patientes soit 100 %. Les délais entre chirurgie et radiothérapie variaient entre 1 mois et 12 mois avec une moyenne de 5,3 +/- 1,9 mois.

b. Schémas

Les volumes cibles ont différé d'un cas à l'autre et étaient représentés par lit tumorale (sein ou paroi thoracique) associés ou non à une ou plusieurs aires ganglionnaires : l'aire axillaire, le creux sus claviculaire et la chaîne mammaire interne (CMI) (Tableau XV).

Tableau 10 : Répartition des patientes selon les volumes irradiés

Volumes irradiés	Effectif	Pourcentage (%)
Lit tumorale	23	44,2
Lit tumorale + Aires ganglionnaire	29	55,8

Un boost sur le lit tumoral a été administré chez 18 patientes. Avec une dose de 16 Gy.

c- Doses d'irradiation :

Une dose de base de 50 Grays a été délivrée

d- Etalement :

L'étalement était en moyenne de 35jours +/-2, 31

e-Complications

Des complications propres à la radiothérapie ont été notées chez 17 patientes soit 28,8% des cas, et ont consisté en une radiodermite grade 1 chez 9 patientes, radiodermite grade 2 chez 5 patientes, radiodermite grade 3 chez 2 patientes et un cas de dysphagie.

4-Chimiothérapie (CTH) :

a. Indications et délais

Sur l'ensemble des patientes, 48 ont bénéficié d'une chimiothérapie, Ainsi, cette chimiothérapie a été indiquée en adjuvant chez 45patientes, soit 86,5% des cas, alors que 5,8% l'ont reçue en néo-adjuvant.

Tableau 11 : Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie

Indications	Effectif	Pourcentage (%)
Adjuvante	45	86,5%
Néo-adjuvante	3	5,8%

Les délais entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante variaient entre 1 mois et 6 mois avec une moyenne de 2,3 mois.

b. Protocoles et nombre de cures

Les patientes ont bénéficié de différents protocoles de chimiothérapie à base d'anthracyclines, de taxanes ou des deux. Le nombre de cures variaient entre 6 et 8 en cas de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.

Tableau N° 12 : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie

Protocoles	Effectif	Pourcentage (%)
FEC+TXT	37	77,1
AC+TXT	5	10,4
EC	1	2
FEC	2	4,2
TXT	2	4,2
MANQUANT	1	2

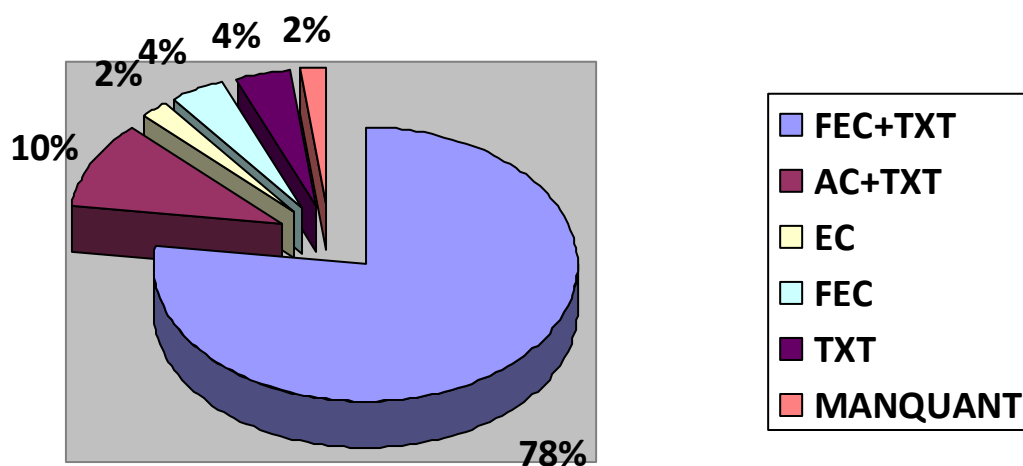


Figure 11 : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie

V-Evolution

1. Suivi et surveillance

Dans notre série, les patientes ont été suivies jusqu'au mois de Janvier 2018. La moyenne du suivi était de 36,49+/-20,7 mois avec .

Pendant cette période, la surveillance était assurée tous les 3 à 6 mois durant les 3 premières années qui ont fait suite à la fin du traitement, puis tous les 6 mois durant les 2 années suivantes et 1 fois/an durant toute la vie de la patiente .

2. Rechutes

2.1. Rechute locorégionale (RLR)

Dans notre série, 2 cas de rechute locorégionale chez toutes les patientes

2.2. Rechute métastatique

9 cas de rechutes métastatiques ont été enregistrés soit 17,3% des cas.

Tableau 13 : Répartition des patientes selon les types de rechute

Site de métastase	Effectif	Pourcentage(%)
Poumon	3	5,7
Foie	1	1,9
Os	2	3,8
Cerveau	1	1,9
Poumon + os	2	3,8

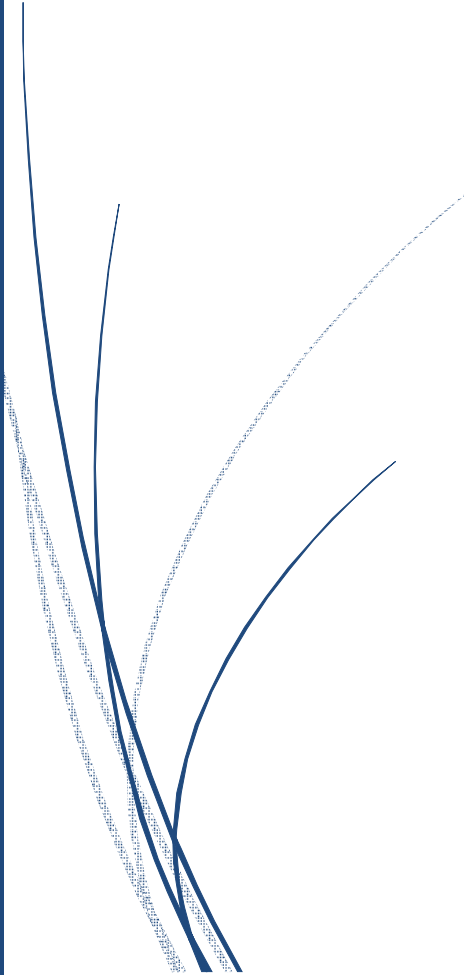
3. Survie

Afin de mieux apprécier les résultats thérapeutiques et leur relation avec la survie sans rechute et la survie globale, nous avons essayé de contacter l'ensemble des patientes ayant disparu au cours ou directement après la fin du traitement, 4 d'entre elles restaient injoignables.

Ainsi, 76,9% des patientes étaient en vie, tandis que 15,4% étaient décédées.



DISCUSSION



I. Rappel sur la classification moléculaire

1. Caractérisation des cancers du sein par immunohistochimie

A. Récepteurs hormonaux

a- Récepteurs aux estrogènes (RE)

Dans les années 1970, Mc Guire et al ont montré l'importance clinique de la quantification des RE comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le CS. De nombreuses publications ont confirmé que le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RE a une valeur pronostique et prédictive importante : la survie globale, la survie sans récidence et la réponse à l'hormonothérapie sont positivement corrélées au taux de RE [5, 6].

b- Récepteur à la progestérone (RP)

L'expression des RP est également un élément important dans l'évaluation du CS. En effet, plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP et la survie globale, la survie sans récidence et la réponse à l'hormonothérapie [7, 8] et ceci, indépendamment de l'expression des RE [5, 9].

B. Statut HER2

HER2 appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance épidermiques. Il existe un score semi-quantitatif permettant de classer le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+. Une recherche d'amplification par hybridation in situ est nécessaire lorsque le score est 2+ [10].

La surexpression d'HER2, retrouvée dans 10 à 30% des cas, est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récidive et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques connus [11, 12].

Le trastuzumab, anticorps monoclonal murin humanisé, a démontré en 2001 son efficacité en situation métastatique avec un bénéfice important en survie globale [13] puis, en situation adjuvante [14, 15], pour les CS surexprimant l'HER2.

L'HER2 est de ce fait prédictif d'une réponse à un traitement ciblé anti-HER2, de même que d'autres molécules anti-HER2, apparues depuis.

C. Ki67

Le Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0 [16, 17]. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en IHC. En effet, son niveau d'expression est directement corrélé à l'index mitotique et la prolifération tumorale dans un CS.

Plusieurs études ont validé la valeur pronostique du Ki67 dans le CS avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse [18, 19]. Par ailleurs, le Ki67, en association avec l'analyse de l'expression des RE, des RP et de HER2, permet de proposer une classification moléculaire des CS en pratique clinique. En effet, Cheang et al. [20] ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec la signature PAM50 et le sous-type moléculaire luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé) avec un seuil discriminant de 13,25 % [20].

Toutefois, sa valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie (CMT) n'est pour autant pas établie. En effet, si en situation néoadjuvante, le Ki67 est positivement corrélé à un taux de réponse clinique ou histologique complète [21, 22], en situation adjuvante, sa valeur prédictive est plus floue [23, 24].

Il persiste toutefois des difficultés concernant la standardisation des techniques d'IHC, ainsi que la définition d'un seuil de Ki67 du fait de sa variabilité avec une hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle et une variabilité de son analyse IHC intra- et inter-observateur et inter-laboratoire [25]. Dans ce contexte, des recommandations internationales [20] ont été formulées en 2015 recommandant d'adapter le seuil de 20 % au niveau médian de Ki67 [26].

2. Bases de la classification moléculaire

En France, les seuils de négativité retenus sont de moins de 10 % de cellules marquées pour les récepteurs hormonaux (RH), et un marquage membranaire d'HER2 de score 0 ou 1+ ou bien 2+ mais sans amplification en FISH pour ERBB2. Cependant, il paraît important de rappeler ici, à l'instar des recommandations de plusieurs groupes internationaux [27], que la définition retenue pour les CSTN correspond bien à une parfaite négativité des RH (absence de toute cellule marquée) et à l'absence d'expression ou d'amplification de HER2.

A. Tumeurs basal-like (BL)

Les tumeurs BL sont habituellement RO-négatives, RP-négatives et HER2-négatives et expriment un ou plusieurs des marqueurs spécifiques basaux (CK5/6, CK14, CK17 et EGFR) [28]. Les tumeurs ainsi identifiées comme BL

par l'immunohistochimie constituent un groupe très hétérogène et il faut distinguer 2 sous-groupes :

- les BL de phénotype BL pur exprimant les cytokératines basales,
- les BL de phénotype myoépithélial exprimant la P63, l'actine muscle lisse ou la PS100.

En pratique les tumeurs BL sont souvent assimilées aux CSTN et sélectionnées à partir de ce groupe, or ces 2 groupes ne sont pas synonymes [29]. En effet, il semble plus exact de dire que la majorité, et non la totalité, des tumeurs TN ont un phénotype BL et que la majorité, et non la totalité, des tumeurs BL ont un phénotype TN. Les études extrapolant les résultats et les conclusions portant sur des CSTN aux tumeurs BL ou inversement sont maintenant perçues comme inexactes. Les derniers chiffres de la littérature internationale montrent que 80 % des tumeurs TN ont un phénotype BL [30], qu'environ 80 % des tumeurs BL sont des tumeurs TN [31] et qu'au moins 20 % des tumeurs BL expriment les RO ou surexpriment HER2, ces chiffres pouvant aller de 18 % à 40 % [32].

B. Tumeurs de phénotype apocrine

Si un CSTN n'exprime ni les cytokératines de haut poids moléculaire, ni EGFR, ni c-KIT, on retient un phénotype apocrine [33] se définissant par une positivité aux récepteurs aux androgènes (RA).

C. Description morphologique

Le cancer du sein triple négatif ne correspond pas à une maladie mais à un statut immunohistochimique commun à un ensemble de tumeurs avec une carte d'identité tumorale et une évolution clinique différentes.

Ainsi, si ces tumeurs, environ 17 % des cancers du sein, sont majoritairement constituées de carcinomes canalaire infiltrants classiques de haut grade, on y retrouve aussi une concentration importante de types rares de cancer du sein dont le pronostic est moins péjoratif comme les carcinomes sécrétants juvéniles, les carcinomes adénoïdes kystiques, les carcinomes médullaires, les carcinomes métaplasiques et dans une moindre mesure les carcinomes apocrines [34].

D. Description moléculaire et tumeurs de type basal-like et claudin-low

L'apparition de la classification intrinsèque moléculaire des cancers du sein basée sur leur profil d'expression génique, issu d'études sur puces à ADN, décrite pour la première fois par l'équipe de Perou et Sorlie en 2000 [35] et explicative de la classification phénotypique, a permis de dégager des profils différents, au-delà des critères classiques décrits précédemment. Elle a ainsi aidé à mieux comprendre les différentes formes de présentation clinique et profils de rechute, de métastases ou de survie.

La classification initiale distingue cinq sous-groupes :

- profil luminal A : caractérisé par une très forte expression de tous les gènes associés aux récepteurs aux oestrogènes (RO) et par une stabilité du génome ;
- profil luminal B : expression plus faible des gènes précédents, le génome tumoral est plus instable, on peut retrouver quelques amplifications (dont HER2) et délétions et mutations (comme P53) ;

- profil HER2 « enrichi » : ERBB2 est amplifié, de nombreuses autres amplifications et délétions sont retrouvées en *array* CGH (aCGH) ;
- profil *basal-like* (BL) : n'exprime ni RO, ni HER2, présente quasiment toujours des altérations de P53, une grande instabilité génétique, une forte prolifération et l'expression variable de EGFR, du récepteur aux androgènes supposant des sous-groupes biologiques ;
- profil *normal-like* : il correspond au profil d'expression de gènes non épithéliaux. Il s'agit en fait d'un artefact lié à l'étude génétique de tumeurs paucicellulaires dont les gènes tumoraux ont été dilués par les gènes du stroma. Il n'a aucune signification clinique. Ainsi cette nouvelle classification des cancers mammaires est basée sur l'expression par la tumeur de nombreux gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation. Ces gènes sont, avant tout, régulés différemment selon l'expression ou non d'ESR1, le gène codant pour les récepteurs aux oestrogènes et ensuite selon la surexpression ou non du gène ERBB2 codant pour les récepteurs HER2. Ces 2 gènes sont des gènes majeurs de la carcinogénèse mammaire [35]. Dans ces profils d'expression, on retrouve également les gènes différenciant les 2 principales couches cellulaires du tissu mammaire normal, d'une part les cellules luminales, et d'autre part les cellules basales/myoépithéliales et des gènes de la prolifération cellulaire.

- Tumeurs de type BL

Les tumeurs BL, issues des cellules basales/myoépithéliales, se caractérisent par :

- la sous-expression de gènes de la signature luminaire correspondant aux gènes des RO ou des RP ainsi qu'une sous expression des gènes GATA3, LIV1 ou BCL2 ;
- l'absence de surexpression du gène HER2 ;
- une forte expression des gènes des CK de haut poids moléculaire, dites basales (CK5/6, 14 et 17), des gènes EGFR, CKIT, FABP7, cavéolines 1 et 2. Le gène de la P-cadhérine est également fortement exprimé ;
- l'expression forte de gènes de prolifération comme STK6, BUB1 et TOPOIsomérase 2alpha. Du point de vue génomique, une mutation de P53 est mise en évidence dans 95 à 100 % des carcinomes BL [36]. Il existe aussi très souvent des pertes d'expression ou des altérations du gène PTEN avec activation de la voie AKT/mTOR [37]. Les analyses par puces d'hybridation génomique comparative (aCGH) ont montré des remaniements du génome très variés et nombreux, représentés par des anomalies de nombres des chromosomes liés à des gains ou des pertes mais peu d'amplifications géniques majeures [38].

- Tumeurs de type claudin-low

Très récemment, un nouveau sous-groupe moléculaire bas en claudine a été mis en évidence, appelé *claudin-low* [39]. Les tumeurs de type *claudin-low* expriment faiblement les protéines des jonctions intercellulaires et se caractérisent par une expression basse ou absente des marqueurs de

différenciation luminale [39]. Par ailleurs, elles expriment fortement les marqueurs de transition épithélio-mésenchymateuse, les gènes de la réponse immunitaire et les marqueurs des cellules souches cancéreuses (ALDH1...). Il s'agit du sous-type moléculaire le moins fréquent (12-14 %) avec des tumeurs typiquement de haut grade [39, 40] souvent richement infiltrées par des lymphocytes. La plupart des tumeurs *claudin-low* sont des carcinomes canauxiaux infiltrants auxquels s'ajoutent de fréquents carcinomes médullaires et métaplasiques [39].

Finalement, au sein des CSTN, les deux sous-types moléculaires les plus fréquemment identifiés seraient d'une part le type *claudin-low*, proche du phénotype des cellules souches, correspondant à la première étape de différenciation d'une cellule tumorale, et d'autre part le type BL, plus tardif dans la carcinogénèse, secondaire à l'altération du gène BRCA1. Ce groupe récent *claudin-low* n'est pas admis par tous et est encore largement discuté.

E. Mutation de BRCA1 et tumeurs BL/TN

En plus du phénotype BL, il existe un recouvrement entre tumeurs TN et mutations germinales de BRCA1. Ainsi parmi les tumeurs survenant chez des patientes porteuses de mutations germinales de BRCA1, 80 % sont des CSTN et 80 à 90 % sont des tumeurs BL. Parmi les CSTN, 10 % sont diagnostiqués chez des patientes présentant des mutations germinales de BRCA1 [41].

Un lien très fort est donc décrit entre la voie BRCA1 et les cancers du sein TN ou BL.

F. Tumeurs BL/TN sporadiques

Les cancers du sein BL sporadiques et ceux survenant chez des patientes porteuses de mutation BRCA1 ont des profils génétiques moléculaires proches mais ils diffèrent par l'absence de mutations BRCA1 dans le groupe des tumeurs BL sporadiques. Cependant, il existe dans ces tumeurs un important dysfonctionnement de BRCA1 par d'autres mécanismes qu'une mutation germinale. Un dysfonctionnement de la voie BRCA1 est présent dans la majorité des cancers du sein BL sporadiques. Un niveau d'expression significativement plus faible de la protéine BRCA1 est retrouvé dans les tumeurs de phénotype BL, mais aussi dans les tumeurs de haut grade (SBR3) ou n'exprimant pas les récepteurs hormonaux [42].

Les tumeurs BL sporadiques ont une inactivation somatique (c'est à- dire intratumorale, acquise) de BRCA1. Concernant les mécanismes d'inactivation de BRCA1 dans les tumeurs sporadiques, des hypothèses de sous-régulation médiée par des mécanismes épigénétiques ont été envisagées [43] à type de méthylation de gènes promoteurs et/ou de transcription silencieuse de BRCA1. Les mutations de BRCA1 entraînent la perte de la fonction de réparation, et une grande instabilité génomique (perte d'hétérozygotie, mutation de gènes tels que P53...) au sein de la tumeur [44].

L'ensemble des similitudes morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires entre les carcinomes des patientes porteuses de mutations BRCA1 et les carcinomes BL sporadiques pourrait presque inciter à parler de « carcinomes *BRCA1-like* » [45].

En pratique clinique, le phénotype BL ou TN d'un cancer du sein doit faire évoquer la possibilité d'une mutation du gène BRCA1 surtout s'il s'agit d'une

patiente jeune avec des antécédents familiaux ; une enquête oncogénétique doit être à envisager.

Tableau N°14 : récapitulatif des marqueurs immunohistochimiques utilisés en routine dans le CS.[46]

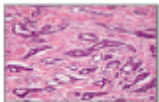
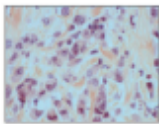
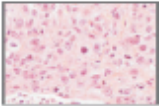
Outils moléculaires	Rôle dans la caractérisation des CS	Interprétation du résultat en IHC	Classes moléculaires des CS selon les marqueurs en IHC
RO	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	RO- si < 10 % de cellules marquées RO+ si ≥ 10 % de cellules marquées	<i>Luminal A</i> RO+, RP+ (≥ 20 %) HER2-
RP	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	RP- si < 10 % de cellules marquées RP+ si ≥ 10 % de cellules marquées	Ki67 ≤ 14-20 % Évolution lente, grande sensibilité à l'hormonothérapie
HER2	Marqueur pronostique et prédictif : surexpression inversement corrélée à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse aux thérapies ciblées	Score évalué selon le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage (en cas de score 2+ : complément d'analyse par hybridation in situ) HER2- si score 0, 1+ ou 2+ sans amplification en HIS HER2+ si score 2+ avec amplification en HIS ou 3+	<i>Luminal B</i> RO+, RP+ (< 20 %) et/ou Ki67 > 14-20 % HER2 variable <i>Luminal B HER2+</i> ^a RO+, HER2+, Ki67 variable <i>Luminal B HER2-</i> RO+, HER2- Réponse variable à l'hormonothérapie <i>HER2+</i> HER2 score 2+ avec amplification en HIS ou 3+
Ki67	Marqueur pronostique : taux inversement corrélé à un pronostic favorable Marqueur prédictif flou : en néoadjuvant, taux corrélé à une réponse clinique ou histologique complète ; valeur floue en situation adjuvante. Intérêt dans la distinction entre les CS luminal A et luminal B	Seuil fixé à 14 % en 2011 puis à 20 % en 2013 (Saint-Gallen) Valeur à confronter à la médiane observée dans le laboratoire	RO- et RP- Évolution naturelle agressive, bonne réponse aux thérapies ciblant HER2 <i>Triple négatif</i> RO-, RP- et HER2- Ki67 quel qu'il soit Évolution agressive, pas de thérapeutique spécifique ^b

HER2 : *human epidermal growth factor 2* ; HIS : *hybridation in situ* ; RO : récepteur aux estrogènes ; RP : récepteur à la progestérone.

^a Traitement systématique par chimiothérapie, et hormonothérapie.

^b Cas des triples négatifs de bon pronostic : carcinome adénoquameux de bas grade ; carcinome adénoïde kystique ; carcinome sécrétant juvénile ; carcinome médullaire.

Tableau N°15 : grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis[47]

Différenciation architecturale		Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire		Atypies nucléaires
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
Mitoses		Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
Grade histopronostique		Score total obtenu en additionnant les 3 items
I		3 à 5 Pronostic favorable
II		6-7 Pronostic intermédiaire
III		8-9 Pronostic défavorable

II. Aspects épidémiologiques.

1-Fréquence

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Il représente 1,7 million de nouveaux cas par an et 522.000 décès par an [48].

Au Maroc, le cancer du sein est devenu le premier cancer féminin .Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) pour les années 2005, 2006 et 2007. Cette incidence grimpe à 43,4 nouveaux cas / 100.000 habitants par an selon le registre de Rabat pour les années 2006, 2007 et 2008 [49].

L'incidence du cancer du sein au Maroc est relativement plus élevée que dans les autres pays du Maghreb, mais elle reste nettement inférieure aux incidences retrouvées dans les pays occidentaux où les taux d'incidence sont supérieurs à 80 pour 100.000 personnes [50].

Le cancer du sein « triple négatif » représente quant à lui 10 à 17 % des cancers du sein [51]. Ce pourcentage dépend du seuil de positivité des récepteurs hormonaux et de la technique de détection de HER-2. Par exemple, une tumeur mammaire est positive pour les récepteurs hormonaux si ceux-ci sont exprimés sur plus de 10% des cellules tumorales [27]. Dans notre étude la fréquence de CSTPN était de 16.09 % du nombre global de cancer du sein.

2- Facteurs de risque.

2.1. Age

L'âge est un des facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendant : plus l'âge augmente, plus le risque augmente.

Ainsi, le risque de faire un cancer du sein est de l'ordre de 0,54 % avant l'âge de 40 ans, de 1,8 % entre 40 et 49 ans, de 2,52 % entre 50 et 59 ans et de 5,25% entre 60 et 79 ans. A partir de 50 ans, une femme sur 10 aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui reste à vivre ; environ 64% des femmes ont plus de 55 ans lors du diagnostic de leur cancer [52].

Les CSTPN sont plus fréquemment associés à un âge au diagnostic plus jeune et à un statut génital préménopausique , dans les études américaines, les CSTPN sont plus fréquents chez les Afro-Américaines, notamment avant la ménopause [53].

Dans notre série, l'âge moyen était 48 ,58 ans avec des extrêmes allant de 23 à 74 ans, en comparaison à une étude faite au CHU Oujda PAR O Al jarroudi et al, qui trouve un âge moyen de 46.5 ans avec des extrêmes allant de 26 à 87 ans [54] .Alors que, dans l'étude de Leonel et al [55]l'âge médian était de 48 ans sur une série de 1711cas.

2.2. Sexe

Le cancer du sein survient de manière quasi-exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme dans environ 1% des cas [1].

Dans notre série, l'étude n'a inclus que les femmes.

2.3. Facteurs hormonaux

a- Ménarche

L'âge au moment de la ménarche constitue un risque, de nombreuses études ont montré que la survenue des menstruations avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [56], Ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux œstrogènes.

Dans notre série, la majorité de nos patientes (soient 36,7 %) avaient eu leurs premières règles à 12 ans, dont 50 % l'avaient à un âge plus de 12ans.

b- Ménopause tardive

Un âge avancé à la ménopause (après 55 ans) ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein [57].

Dans notre étude 51,9% des patientes étaient ménopausées.

Ces résultats concordent avec celles de la littérature et que la ménopause semble être un facteur de risque de cancer de sein.

c- Contraceptifs oraux

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 où aucune élévation du risque n'a été rapportée [58].

Dans notre série, 66 %des patientes ont utilisés des contraceptifs oraux et ce pour une durée moyenne de 8,16 ans.

2.4. Facteurs liés à la reproduction

a-Age à la première grossesse :

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Ce risque est élevé quand la première grossesse est tardive et il semble diminuer si cette première est menée avant 30ans[59].

Dans notre étude une seule patiente avait sa première grossesse après 30 ans, avec une moyenne de 22 ans et des extrêmes de 16 et 34 ans.

b- Parité

Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements, présentent un risque réduit d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [60].

Dans notre série, le risque lié à la multiparité paraît faible puisque 10,4% des cas étaient nullipares.

c- L'allaitement :

L'allaitement prolongé est associé à un risque réduit de cancer invasif. La plupart des études épidémiologiques faites dans ce but ont trouvé une relation inversée entre la durée d'allaitement et le risque du cancer du sein. Ainsi, une méta-analyse faite en 2002 incluant 47 études cas témoins et cohortes a conclu que le risque de cancer du sein diminue de 4.3 % tous les 12 mois d'allaitement et que cette diminution n'est pas influencée par les autres facteurs de risque [61].

2.5. Facteurs génétiques

a. Antécédents de tumeurs bénignes du sein

Les antécédents personnels de mastopathie bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein. En revanche, les lésions prolifératives sans atypies multiplient le risque par 2 et les lésions hyperplasiques avec atypies augmentent ce risque d'au moins 4 fois. Dans notre série, les antécédents de mastopathie n'ont pas été retrouvés.

b. Antécédents familiaux de cancer du sein

Les facteurs génétiques interviennent dans 5 à 10% des cancers du sein. Ils sont surtout responsables des cancers qui surviennent avant 40 ans [62].

Les gènes les plus impliqués sont les gènes BRCA1 et BRCA 2, mais dans la majorité des cas on ne retrouve pas la cause de la prédisposition à ces cancers [62].

Dans l'étude faite au CHU Oujda 20.7% des patientes ont des ATCD familiaux de cancer du sein[54] alors que pour notre étude les antécédents familiaux de cancer du sein ont été rapportés chez 7 cas, soit 13,5 % de nos patientes. Malheureusement la recherche de mutation BRCA1/2 n'a pas été réalisée.

2.6. Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement

a. Radiations

Le lien entre rayonnements ionisants et cancer du sein chez la femme est clairement établi. Le temps de latence observé pour l'apparition du risque varie

entre 5 ans et 10 à 13 ans [63]. Ce risque est augmenté chez les femmes qui ont été exposées à de fortes doses de radiations ionisantes au niveau du thorax(>100-200cGy) et le rôle néfaste des radiations semble surtout important quand l'irradiation a eu lieu dans l'enfance ou l'adolescence [63]

b-Obésité :

L'obésité augmente le risque de cancer du sein en post ménopause. Cependant celle-ci n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause [64].

c-Activités physiques :

L'activité physique relative exercée à un âge jeune pourrait réduire le risque de survenue du cancer du sein[64] .

d-Facteurs alimentaires :

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 augmenterait le risque de cancer du sein [65].

e-Alcool :

La consommation d'alcool a été identifiée comme l'un des rares facteurs de risque connus du cancer du sein. 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[66].

Dans note étude ce facteur n'a pas été étudié .

f-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 associée au tabagisme [56, 67] .

Dans note étude ce facteur n'a pas été étudié .

g-Les conditions socioéconomiques :

Le niveau de vie élevé et la vie urbaine semblent augmenter l'incidence du cancer du sein. Toutes les études statistiques prouvent que ce cancer frappe nettement plus les pays industrialisés que les pays en voie de développement ou sous-développés ou le niveau de vie est abaissé[68].

Dans note étude ce facteur n'a pas été étudié .

III- Caractéristiques cliniques :

1- Délai de diagnostic :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques constatés par la patiente et la date de la première consultation diffère d'un cas à l'autre et d'un pays à l'autre.

En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires, sans toutefois épargner les pays développés où le retard serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer ainsi qu'une fréquence élevée des autres affections bénignes du sein. Ce délai, était supérieur à 3 mois dans 45% des cas, et supérieur à 1 an dans 12% des cas pour BLACK HOUSE [69] ,alors que la série de PAILLOCHER [70] rapporte un délai moyen de diagnostic de 6.6 mois.

Dans notre série, le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic était de 3mois

2- Symptomatologie révélatrice

Les motifs de consultation sont résumés dans le tableau, selon leur fréquence retrouvée dans la littérature [71]. (Tableau N° 16)

Tableau 16 : Répartition des motifs de consultation dans la littérature

Motif de consultation	pourcentage
Tumeur	80%
Douleur	1-15%
Modifications cutanées et aréolo-mamelonnaires	5-7%
Ecoulement mamlonnaire	2-10%
Hématome, ecchymose spontanée	< 1%
Adenopathies axillaires isolées	< 1%
Gros bras	< 1%

Les CSTPN sont plus souvent diagnostiqués au stade de tumeur cliniquement détectable que lors d'une découverte mammographique [72]. Ainsi, ils sont surreprésentés dans les cancers d'intervalle (cancers diagnostiqués entre deux mammographies de dépistage) [73] .

Nos résultats rejoignent celles de la littérature car la consultation pour nodule du sein constituait 82,7 des motifs.

3- Examen clinique

Huit éléments cliniques sont à rechercher à l'examen physique de la patiente [74] :

1. La taille de la tumeur mesurée en millimètre.

2. La topographie que l'on pourra indiquer sur un schéma.
3. La mobilité de la tumeur par rapport au plan superficiel et profond.
4. L'examen du revêtement cutané. Le simple accrochage cutané en regard de la tumeur ne signe pas une infiltration tumorale. En revanche un œdème localisé, une rigidité localisée, une perméation nodulaire parfois ulcérée ou hémorragique signent la présence d'une tumeur localement évoluée.
5. L'examen du mamelon et de l'aréole. Une rétraction progressive et irréductible du mamelon ou de l'aréole ainsi qu'une galactorragie ou une ulcération torpide sont des signes cliniques très évocateurs du cancer.
6. La poussée évolutive et les signes inflammatoires. La triade rougeur, chaleur et douleur peut s'accompagner parfois d'œdème localisé ou diffus, ou de congestion du réseau veineux superficiel.
7. L'examen des aires ganglionnaires satellites fait partie intégrante de l'examen clinique. Elles sont classées N1 si elles sont mobiles et N2 si elles sont fixées. Les ADP sus claviculaires sont considérées non pas comme une extension régionale mais comme des métastases.
8. L'examen du sein controlatéral qui doit être réalisé de façon systématique.

Dans notre étude, 52% des patientes avaient une tumeur du sein gauche. On a noté une prédominance au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) : 51,9%

4. Classification clinique :

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM".

Tumeur Primaire T

T_x	la tumeur primitive ne peut pas être évaluée	
T₀	la tumeur primitive n'est pas palpable	
	· Tis : carcinome <i>in situ</i>	Tis (DCIS) : carcinome canalaire <i>in situ</i>
	Tis (CLIS) : carcinome lobulaire <i>in situ</i>	Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T₁	tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension	
	T_{1mic} : micro-invasion < 1 mm dans sa plus grande dimension	T _{1a} : 1 mm < tumeur < 5 mm dans sa plus grande dimension
	T _{1b} : 5 mm < tumeur < 1 cm dans sa plus grande dimension	T _{1c} : 1 cm < tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension
T₂	2 cm < tumeur < 5 cm dans sa plus grande dimension	
T₃	tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension	
T₄	tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)	
	T _{4a} : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral	T _{4b} : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
	T _{4c} : T _{4a} + T _{4b}	T _{4d} : cancer inflammatoire.

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx	l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).	
N0	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées	
	N0(i-) : étude immunohistochimique négative (IHC)	N0(i+) : IHC positive, avec des amas cellulaires <0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
	N0(mol-) : biologie moléculaire négative(RT-PCR : <i>reverse transcriptase polymerase chainreaction</i>)	N0(mol+) : biologie moléculaire positive(RT-PCR)
N1mi	: micrométastases > 0,2 mm et < 2 mm	
N1	envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglionsentinelles sans signe clinique	
	N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires	
	N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique	
	N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)	
N2	envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire	
	N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm	N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	: envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sous-claviculaires homolatéraux	
	N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire >2 mm)ou envahissement des ganglions sous-claviculaires	
	N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique	
	N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux	

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3N2 M0

IIIB T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC Tous T N3 M0

IV Tous T Tous N M1

Au terme du bilan clinique les tumeurs étaient classées selon la classification TNM

Tableau N° 17: Comparaison des stades TNM

Stade Pourcentage %	O Al jarroudi et al Oujda[54] .	Notre série
Stade I	3.4	23,1
Stade IIA	33.6	55,8
Stade IIB	19.0	11 ,5
Stade IIIA	12.1	1,9
Stade IIIB	10.4	1,9
Stade IIIC	6.0	1,9
Stade IV	15.5	1,9

IV-Paraclinique

1- Radiologie

a. La mammographie :

Examen essentiel, réalisé dans les 10 premiers jours du cycle, la mammographie a une excellente performance dans le diagnostic aussi bien des tumeurs infra cliniques que dans les tumeurs palpables. Ses limites sont bien connues. Ce sont les seins denses : seulement 10% sont difficilement interprétables ; les localisations extrêmes en bordure de la glande ou dans les régions peu accessibles au mammographe.

. *Sémiologie typique :*

- Opacité stellaire : à centre dense, opaque souvent plus petite que la masse palpable, les prolongements spéculaires traduisant des phénomènes de fibrose péri-canalaire au sein de laquelle peuvent exister d'autres cellules tumorales.

- Les microcalcifications : isolées ou associées à une opacité.

- Signes d'accompagnement : ils peuvent se présenter sous forme d'un tractus fibreux traversant le tissu graisseux sous-cutané et d'une rétraction cutanée se traduisant par un rétrécissement pariétal correspondant souvent à une infiltration de la peau par le phénomène tumoral.

. *Sémiologie atypique :*

- Opacité ronde traduisant un carcinome colloïde, mucineux ou médullaire
- Distorsion architecturale se caractérisant par une perte de l'homogénéité de l'architecture glandulaire .

- Gradient de densité : difficile à étiqueter, il est l'apanage des cancers lobulaires.

Tableau 18 :Aspects mammographiques des cancers de phénotype triple négatif

Tableau	Aspects mammographiques des cancers de phénotype triple négatif.					
	Nombre de cas	Mammo normale	Masse	Masse et micros	Microcalcifications isolées	Distorsion architecturale ou asymétrie focale
Wang et al. 2008	33	18 %	48 %	12 %	9 %	12 %
Yang et al. 2008	38	13 %	74 %	13 %	0	0
Dogan et al. 2010	43	9,3 %	53,5 %	4,7 %	7 %	7,6 %
Kojima et al. 2010	85	9,4 %	62,4 %	0	11,8 %	16,4 %
Ko et al. 2010	87	0	49 %	21 %	7 %	23 %
M Boisserie-Lacroix	73	15,9 %	59,3 %	10,2 %	13,6 %	16,9 %

[75-81]

Le rôle de mammographie est essentiel dans l'approche chirurgicale conservatrice ou radicale par l'appréciation de l'étendue des images tumorales ou des microcalcifications. La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification de BI-RADS l'ACR (American College of Radiology)[82]

Selon M Boisserie-Lacroix et al[81], la classification BI-RADS retenue était ACR 2 dans 15,1 % des cas, ACR 3 dans 1,4 % (un cas), ACR 4 dans 56,2 % et ACR 5 dans 27,4 %.

Dans notre série, les tumeurs étaient classées ACR4 dans 15cas (75%) et ACR5 dans 5 cas soit 25% de nos patientes.

b- Echographie

Lorsque les seins sont denses, notamment chez les femmes jeunes, l'utilisation de l'échographie à haute résolution comme complément à la mammographie est d'un apport précieux[83].

HOUSSAMI [84] a trouvé dans une étude que la sensibilité de l'échographie chez les femmes jeunes était significativement meilleure que la mammographie. Ces résultats sont appuyés par l'étude de FOXCORT [85] où l'échographie a détecté des anomalies dans 92.2% des cas chez des femmes de moins de 40 ans et dans 95.5% des femmes de plus de 40 ans.

La lésion échographique la plus commune était une formation hypoechogène à contours irréguliers et à long axe perpendiculaire à la paroi thoracique.

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 ou biopsique [85].

Selon M Boissérie-Lacroix et al[81], L'échographie était normale dans 5,5%. Les anomalies étaient à type de masse dans 92,8 % des cas et de non masse (plage d'échostructure modifiée, mal systématisée) dans 7,2 %. Les 64 masses toutes hypoéchogènes étaient de forme ovale dans 49,2 %, ronde dans 15,9 % et irrégulière

dans 34,9 %.

Tableau N° 19 : Présentation échographique des cancers de phénotype triple négatif [76-81]

Tableau	Présentation échographique des cancers de phénotype triple négatif.				
	Nombre de cas	Échographie normale	Masse	Masse et calcifications	Non-masse
Wang et al. 2008	19	21%	79%	0	0
Dogan et al. 2010	44	6,8%	86,4%	4,5%	2,3%
Kojima et al. 2010	80	0	92,5%	0	7,5%
Ko et al. 2010	87	0	6%	0	14%
M Boissérie-Lacroix	73	5,5%	92,8%	0	7,2%

Tableau N° 20 : Aspects des masses échographiques [76-81]

Tableau	Aspects des masses échographiques.					
	Nombre de masses	Masse ronde/ ovale/lobulée	Masse irrégulière	Contour circonscrit	Contour microlobulé	Contour indistinct, anguleux, spiculé
Wang et al. 2008	15	46 %	54 %	27 %	33 %	40 %
Dogan et al. 2010	41	?	?	?	?	?
Kojima et al. 2010	74	70,2 %	29,7 %			8,1 %
Ko et al. 2010	75	17 %	83 %	57 %	9 %	33 %
M Boisserie-Lacroix	73	65,1 %	34,9 %	7,9 %	39,7 %	52,4 %

Dans notre serie l'échographie a était utilisée en **complément à la mammographie** comme moyen de diagnostic.

c-IRM

Enfin, l'IRM mammaire qui n'a pas encore sa place en pratique courante, elle a été recommandée par certains auteurs comme examen diagnostique pré-chirurgical chez les patientes destinées à subir une chirurgie conservatrice du sein [86] Elle occupe également une place importante dans le diagnostic des récidives après traitement conservateur [1]

On retrouve la prédominance de la présentation à type de masse dans 77,3% à 97 % dans la littérature [76, 87], avec Un hypersignal T2 dans la moitié des masses, cet hypersignal a été attribué par Dogan et al. [76, 87] à des foyers de nécrose, mais il n'y a pas eu de corrélation histologique.

L'existence d'une nécrose centrale est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, corrélé à une diminution de l'intervalle libre sans récive, à une dissémination métastatique précoce, et une augmentation de la mortalité (quelque soit le statut ganglionnaire) [88, 89].

Dans notre série l'IRM mammaire n'a pas été utilisée utilisée comme moyen de diagnostic

2- Etude anatomopathologique

2.1.Moyens diagnostiques

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un prélèvement obtenu par ponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire. Cette cytoponction permet une analyse cellulaire de la lésion [85]. Le pourcentage des lésions palpables malignes identifiées par cytologie est proche de 90%, le taux de faux négatifs est de 5%, quant aux faux positifs, ils sont de l'ordre de 0.3% [90]. Toutefois, cet examen ne permet pas d'affirmer le caractère in-situ ou infiltrant d'une prolifération maligne [90].

Cependant, la ponction des ganglions satellites (axillaires, sus claviculaires) apporte une information supplémentaire dans le cadre du bilan pré-thérapeutique lorsqu'elle met en évidence la présence d'une métastase ganglionnaire.

Histologie

La certitude diagnostique du cancer du sein est apportée par l'examen histologique. Pour une tumeur palpable, cet examen est effectué par la biopsie chirurgicale (l'examen extemporané) mais aussi par forage biopsique par l'emploi d'un Tru-Cut, ou à l'aide du repérage stéréotaxique [91].

L'examen extemporané est une technique anatomo-pathologique comprenant un examen macroscopique et un examen microscopique. Il se déroule dans des conditions particulières per-opératoires en raison de la nécessité d'un diagnostic immédiat, la réponse rapide est destinée à modifier le déroulement de l'intervention et donc à adapter le geste chirurgical. Cette

réponse préliminaire doit être confirmée par une étude définitive du reste de la pièce opératoire [92]

L'indication principale de l'examen extemporané est de fournir un diagnostic histologique rapide de la tumeur, afin de réaliser un curage axillaire en cas de nature néoplasique et élargir éventuellement le geste mammaire [93].

Cependant, la place de cet examen en pathologie mammaire a été modifiée depuis quelques années en raison de l'avènement des techniques récentes de prélèvements mammaires assistées par la stéréotaxie.

Dans notre études, une confirmation histologiquea été réalisée chez 48,1% patientes par biopsie et dans 48,1% des cas par examen extemporané,avec 2 cas non précisés

2.2. Types histologiques

La classification des cancers du sein est basée sur l'étude du type histologique de ces cancers. Selon la nouvelle classification de l'OMS de 2002-2003 qui tient compte des donnéesmorphologiques et immunohistochimiques, on définit 21 entités de carcinomes infiltrants [94]

Tableau 21: Classification histologique de l'OMS 2002-2003 des tumeurs mammaires malignes

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

a- Les Carcinomes mammaires :

Ils représentent 98% des tumeurs malignes du sein. Il s'agit d'adénocarcinomes. On distingue :

a-1. Carcinomes infiltrants :

Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :

Cette forme représente 70 à 80% des cancers infiltrants. Il se traduit dans la majorité

Des cas par une tumeur palpable. L'âge moyen est de 57 ans. La bilatéralité est de 5 à 8 % et les métastases ganglionnaires axillaires sont présentes dans 40 à 50 % [95]

Macroscopiquement, il s'agit le plus souvent d'une tumeur à contours étoilés; Blanchâtre et dure à la coupe [68].

Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :

Cette forme représente 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il peut se traduire par une Tumeur palpable et/ou une opacité mammographique, mais un caractère particulier du CLI est sa présentation quasi muette sur le plan clinique et/ou radiologique. Il s'en suit une découverte à un âge plus avancé avec une plus grande taille. La bilatéralité varie selon les séries de 8 à 19%, la multicentricité de 14 à 31% [95]

Sur le plan macroscopique, l'examen attentif ne permet pas toujours de trouver une tumeur. Le carcinome lobulaire infiltrant se définit par l'absence d'architecture glandulaire et par des cellules rondes et régulières. Le CLI est associé à un CLIS dans le sein homo ou controlatéral dans environ 70 % des cas [95]

Autres :

- Cancer mucineux ou colloïde :

Il représente 2 à 4% des cancers invasifs. Les cancers colloïdes purs ont un excellent pronostic puisque l'envahissement ganglionnaire et les métastases sont très rares. La survie est bien meilleure que celle des cancers canalaux invasifs. Le traitement est souvent conservateur [96]

- Cancers tubulaires :

Ils simulent l'aspect normal des canaux du sein. Les anomalies cytonucléaires (Grade SBRI) et l'invasion ganglionnaire (10% environ) rendent compte d'une évolution peu agressive et d'un pronostic excellent. Le traitement est en principe conservateur [96]

- Cancers médullaires :

Dans les formes typiques respectant les critères définis par RIDOLFI et al [96] le pronostic est, paradoxalement à son aspect histologique, excellent dépassant les 90% de survie sans récurrence; même en cas de tumeurs volumineuses. Certaines séries font état de résultats moins favorables car ils incluent des formes atypiques qu'il convient de reconnaître[96].

Dans tout carcinome infiltrant, il existe des faits histologiques à préciser [95]:

- La taille.
- Le grade histologique de malignité.
- Les embolies vasculaires.
- La composante in situ.

- Les limites de l'exérèse.
- Le nombre total de ganglions examinés.
- Le nombre de ganglions métastatiques.

a-2 Carcinomes non infiltrant :

Carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Les CCIS représentent 15 à 25% de l'ensemble des cancers du sein. Le diagnostic est évoqué devant des microcalcifications localisées dans une partie plus ou moins étendue d'un sein [37]. L'âge moyen de découverte est de 54 ans [95]

Environ 30% des CCIS non traités deviendraient des carcinomes invasifs [95]

Au stade in situ, le cancer est strictement intracanaire, sans envahissement du chorion.

Les études cliniques et biologiques suggèrent que le comédocarcinome est la forme la plus agressive. L'aspect cytologique montre un polymorphisme nucléaire, de nombreuses mitoses et un taux significatif de nécrose. Au plan biologique, les taux de récepteurs hormonaux (inférieur à 50% versus 90%), la surexpression de c-erbB-2 (80% versus 10%) et de p53 (40% versus 10%) confirme le potentiel de malignité. Le CCIS de type comédien représente un stade plus avancé dans la progression vers le cancer invasif [96]

Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Cette entité a été décrite en 1941 par FOOT et STEWART [97]. Le CLIS n'est pas décelable par l'examen clinique ou la mammographie. Il est toujours de découverte fortuite sur une biopsie mammaire effectuée pour contrôle d'opacités ou de microcalcifications détectées par mammographie. Environ 1% des biopsies du sein révèlent un CLIS chez des femmes entre 40 et 54 ans [96]

La preuve a été faite de la fréquence de la multicentricité (70%) et de la bilatéralité (30%), de cette lésion. Un cancer infiltrant (lobulaire ou canalaire) peut se développer dans l'un ou l'autre sein après diagnostic de néoplasie lobulaire dans 10 à 20 % des cas, dans un délai qui peut être très long et arrivé jusqu'à 20 ans. Aucun facteur prédictif de transformation en carcinome infiltrant n'a encore fait réellement sa preuve [95]

Le CLIS est considéré davantage comme un marqueur histologique de risque qu'un véritable précurseur de cancer lobulaire invasif. Le cancer lobulaire in situ est un marqueur de risque du cancer du sein. Le RR est estimé entre 5,4 et 12,0 (10 fois) par rapport à une population comparable de femmes saines [96]

b. Maladie de Paget :

La maladie de Paget correspond à l'extension intra épidermique mamelonnaire d'un carcinome galactophorique sous-jacent invasif ou non. La prolifération est constituée de cellules isolées, claires au sein de l'épiderme [98]

c. Lésions mammaires malignes primitives non épithéliales :

Les tumeurs malignes non épithéliales du sein sont rares. Elles représentent environ 1% de l'ensemble des cancers mammaires. Il faut distinguer 4 entités particulières[98]

- Sarcomes phyllodes.
- Sarcomes mésenchymateux.
- Angiosarcomes.
- Lymphomes malins non hodgkiniens primitifs.

Si la plupart du temps, les CSTPN sont de type canalaire infiltrant sans autre spécification, il est important de noter que certains CSTPN correspondent à des types histologiques spéciaux, dont certains sont d'excellent pronostic comme les carcinomes adénoïdes kystiques ou cylindrome et les carcinomes sécrétants juvéniles [45]. Appartiennent également aux CSTPN, les carcinomes médullaires, qui sont également considérés comme de bon pronostic malgré leur caractère hautement prolifératif et faiblement différencié [99] et les carcinomes métaplasiques qui sont eux de plus mauvais pronostic, notamment en cas de haut grade [100]. Les cancers apocrines, qui expriment le AR sont également des CSTPN [33]

Dans notre série, le type histologique a été précisé chez toutes les patientes, celui-ci était dominé par le carcinome canalaire infiltrant qui était nettement le plus fréquent puisqu'on l'a retrouvé chez 67,3 % des cas, suivi par le carcinome métaplasique dans 11,5 % des cas .

Tableau N° 22: comparaison des types histologiques

	Notre serie	LAHMADI[101]	O Al jarroudi et al
CCI	67,3 %,	91,01%	75.9 %
CM	11,5 %	---	6.9%
CLI	1,9 %	1,12%	6%
AUTRES	19,3 %	7,89%	11.2%

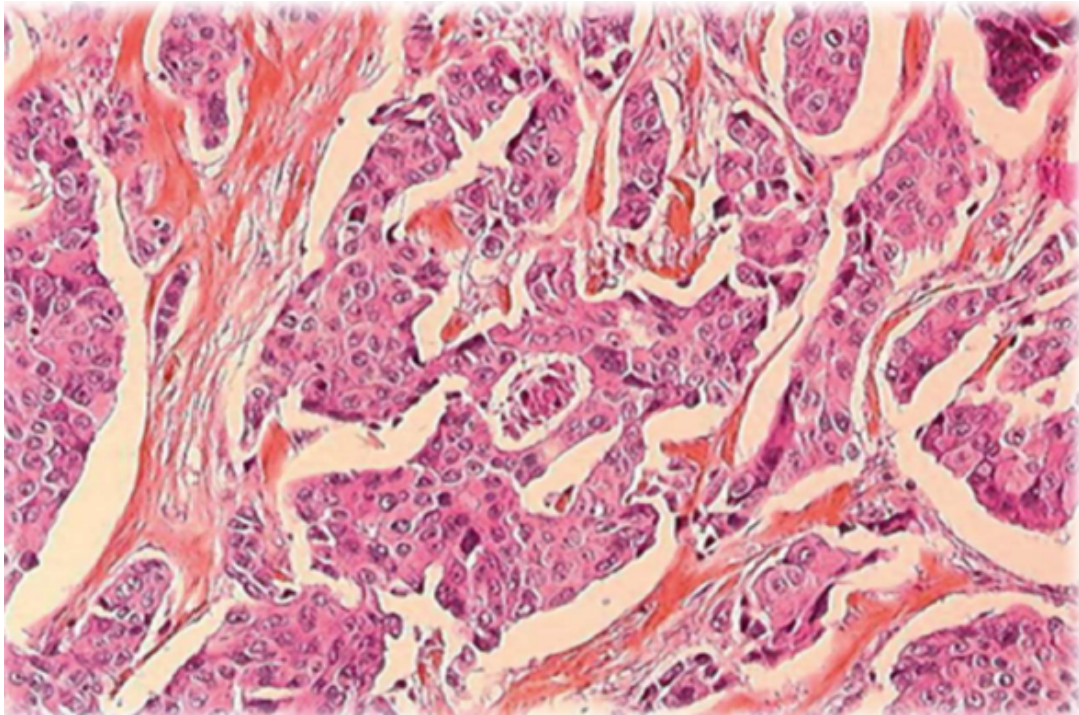


Image N°1: Aspect histologique d'un carcinome infiltrant de type non spécifique (HE x 40)

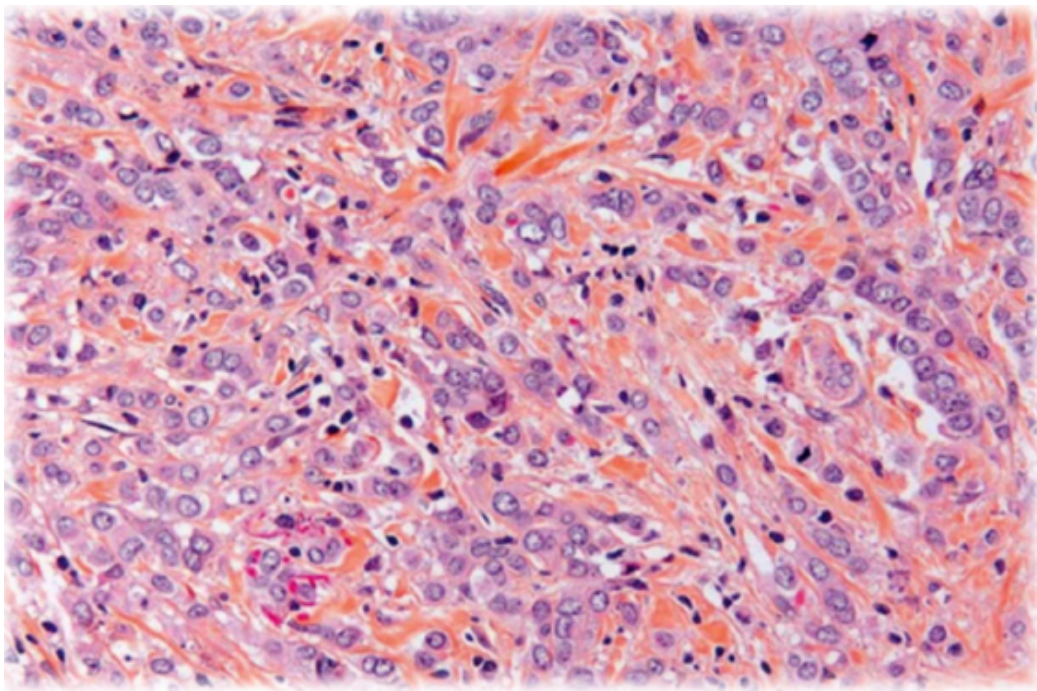


Image N°2: Aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant(HE x 40)

2.3. Envahissement ganglionnaire

Plus de la moitié des cancers du sein atteignent les ganglions lors du diagnostic[102];

De nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. De manière globale, la survie à dix ans est de 70% quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions[103]

Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis et plus particulièrement le nombre de ganglions atteints et le rapport de nombre de ganglions atteints sur celui de ganglions prélevés[102, 103]. Plus grand est le nombre, moins longue est la survie. Cet élément histopathologique que constitue l'envahissement ganglionnaire est repris dans la classification pTNM.

O Al jarroudi a trouvé un envahissement ganglionnaire dans 56.2 % des cas

Dans notre série, l'envahissement ganglionnaire était retrouvé chez 54% des cas.

L'atteinte a touché moins de 4 ganglions dans 17 cas, 4 ou plus ganglions dans 11 cas.

2.4. Grading histo-pronostique

Ce grade prend en compte la formation de structures tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses. Le score déterminé par ces facteurs détermine les grades I, II et III d'agressivité croissante. Il est actuellement recommandé d'utiliser le grade proposé par Elston et Ellis en 2001, système SBR modifié, de valeur pronostique équivalente, et de reproductibilité

supérieure. Ce grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants, sauf aux carcinomes médullaires. Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement corrélés au grade, quel que soit le système de grading utilisé, ainsi le grade III est de mauvais pronostic par rapport au grade I et II.

Le grade SBR est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie; les tumeurs grade III répondent mieux que celles classées grade I ou II [104]

Dans notre série, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR III, soit 56,8.% des cas, suivi d'un SBR II dans 43,2%. Tandis que le SBR I n'était retrouvé que dans chez 4,5% des cas.

Tableau N° 23 : comparaison selon le grade SBR

Grade SBR	O Al jarroudi et al Oujda	LAHMADI [101]	NOTRE SERIE
I	1.7 %	6,74%	4,5%
II	41.4 %	30,33%	43,2%
III	50.9 %	58,42%	56,8%

2.5.Les récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux oestrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux oestrogènes [105].

Soixante dix pour cent des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux oestrogènes positifs, leur stimulation induit une augmentation de l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGF α ...), stimulation de l'activité nucléaire et des voies de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la de synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire. Les récepteurs hormonaux aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal [105]

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

Le proto-oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; c-erbB-2) est issu d'une glycoprotéine transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase au niveau de son domaine cytoplasmique. Cette protéine de surface est de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques, eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire, contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule[106].

Ce gène est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein, la recherche de ce gène se fait par une technique immuno-histochimique ou par une technique d'immuno-fluorescence (FISH). La surexpression de Her2 confie une résistance tumorale à certains produits de chimiothérapie et à l'hormonothérapie type TAMOXIFENE et une sensibilité aux taxanes et aux anti-aromatases [105, 107].

La découverte d'un anticorps monoclonal humanisé (trastuzumab) dirigé contre ce récepteur a permis d'améliorer le pronostic en métastatique ainsi qu'en adjuvant dans les cancers du sein HER2 positifs. La connaissance du statut HER2 est indispensable pour le pronostic et pour orienter la stratégie thérapeutique et le choix de la chimiothérapie et l'hormonothérapie [105]

V- Bilan d'extension

1-Exploration du squelette

La méthode la plus sensible pour détecter les métastases osseuses est la scintigraphie osseuse [108]. A défaut ou quand la SO n'est pas concluante, une radiographie, une TDM ou une IRM localisées peuvent être réalisées [74].

Pour notre étude la SO était réalisée chez toutes les patientes; et a montré des métastases dans un seul cas.

2- Exploration du foie

Les méthodes diagnostiques sont la clinique, l'échographie hépatique, TDM/IRM et la biopsie hépatique [74].

L'échographie est l'examen de première intention. Il est réalisé de façon systématique dans le bilan d'extension du cancer du sein [109] .

L'examen scannographique n'est pas proposé comme examen de première Intention [74].

L'échographie hépatique était normale pour toutes nos patientes .

3. Exploration du thorax

La radiographie pulmonaire standard est l'examen de première intention

Le scanner thoracique, la fibroscopie bronchique et la ponction pleurale ne seront réalisés qu'en cas d'anomalie sur les radiographies simples du thorax [80].

La radiographie thoracique était normale pour toutes nos patientes .

4. Recherche d'autres localisations

Elles sont variables selon le site. En cas de forte suspicion, il faut privilégier la méthode d'imagerie la plus performante. La TDM pour l'abdomen et l'encéphale et l'IRM encéphalique dans des cas sélectionnés [80].

LA TDM TAP n'a montré de métastases que dans 2 cas : une hépatique et 1 autre pulmonaire et osseuse.

5. Marqueurs tumoraux sériques

- CA 15-3

C'est un antigène associé aux tumeurs mammaires humaines reconnu et dosé à l'aide de 2 anticorps monoclonaux 1155 D8 et DF3 [110]. L'antigène reconnu à la fois par les anticorps monoclonaux est une glycoprotéine de haut poids moléculaire présente à des niveaux élevés dans le sérum des patientes atteintes d'une tumeur mammaire [111].

Le seuil de positivité le plus utilisé, en dosage immuno-radiométrique est de 25 à 30 μ /ml [110].

Il y'a une corrélation entre le taux de CA 15-3 et le stade, ainsi, le taux de CA15-3 est de 43 μ /ml pour le stade IV, et de 17 μ /ml pour les stades I et II [110].

Dans notre série la CA15-3 a été demandé toutes les patientes avec un minimum de 5 μ /ml et un maximum de 33 μ /ml.

- A.C.E

L'ACE est positif dans 15% des tumeurs localisées. Il est corrélé au stade de la maladie. Une valeur normale reflète une tumeur non sécrétante au volume tumoral faible. Tandis qu'une valeur élevée indique une importante masse tumorale avec un pronostic péjoratif [110] .

VI-Traitement

Le traitement du cancer du sein est adapté à chaque cas et décide dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire entre chirurgien, anatomopathologiste, radiologue, radiothérapeute et oncologue médical.

La chirurgie reste le traitement de base, associé à un traitement adjuvant locorégional par radiothérapie, et un traitement systémique par chimiothérapie, dans le but d'obtenir la plus grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un préjudice fonctionnel esthétique, une qualité de vie, et a un cout financier le plus réduit possible.

***Buts**

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant et une qualité de vie à un cout financier le plus réduit possible. Ainsi, il aura pour but [112]:

- Un contrôle locorégional pour éviter les rechutes au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
- Un contrôle de la maladie générale pour éviter les rechutes métastatiques.
- Un contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
- Un contrôle des effets secondaires des traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité.

1-Chirurgie :

*Buts [112]:

- Assurer le diagnostic.
- Réunir des éléments pronostiques (l'information sur l'état ganglionnaire reste dépendante de l'évidement chirurgical).
- Participer au traitement locorégional du cancer.
- Conserver et restaurer la morphologie du sein.

Dans notre série, les indications du traitement conservateur étaient principalement liées aux facteurs suivants :

- la taille tumorale par rapport à la taille du sein,
- l'obtention d'un résultat carcinologique
- l'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant,
- la possibilité d'une bonne surveillance à moyen et à long terme.

Le traitement conservateur était réalisé chez 42,3 des patientes

Modalités techniques [113]

a-La chirurgie de la tumeur mammaire

a1-La chirurgie conservatrice

Doit impérativement être in sano et s'accompagner de bons résultats esthétiques.

***Incisions**

Fondamental, car doit permettre une exérèse carcinologique, la possibilité de conversion en mastectomie avec éventuellement conservation de l'étui cutané et doit éviter de décolleté. En général ; elle est arciforme dans le quadrants supérieurs, radiaire dans le quadrants inférieures, et peut être periaréolaire ou sous mammaire .

***Exérèse de la tumeur**

L'exérèse de la tumeur doit être complète, non fragmentée de la peau jusqu'au muscle grand pectoral, avec des limites saines et marges adéquates. Les marges chirurgicales minimales selon le 14th St Gallen international breast cancer conference (2015) sont l'absence de composante invasive au niveau des berges de résection. Selon l'étude du Danish breast cancer cooperative group (11900 patientes Bodilsen SABCS 2015), le taux de récurrence est de 2,4% à 5 ans et augmente si les berges sont positives si l'âge est jeune et si plus de ganglions sont envahis.

Certains auteurs préconisent des recoups glandulaires systématiques au niveau du lit tumoral (cavity shave margins).L'analyse en examen extemporané des limites de la résection permet de vérifier la qualité de la résection qui doit assurer une berge macroscopique de 1cm.En cas de berges insuffisantes il faut faire des recoups .

Le remodelage glandulaire est nécessaire pour combler le defect glandulaire et fait appel à des lambeaux glandulaires mobilisés par décollements postérieur et antérieur de la glande

a2- la chirurgie oncoplastique

Permet d'améliorer la qualité du résultat esthétique, d'élargir les indications du traitement conservateur à certaines tumeurs de plus de 2cm .

***Oncoplastie « mineure » ou niveau 1**

Oncoplastie de type 1 associe après tumorectomie un remodelage glandulaire à une centralisation de la PAM par désépidermisation périaréolaire du cote oppose à la tumorectomie.

***Oncoplastie « étendue » ou niveau 2**

Pour les résections importantes (20 à50%),et nécessite l'utilisation de techniques élaborées de chirurgie plastique. Un geste de symétrisations controlatéral peut être effectuée de manière immédiate. Il est différé si le risque de multifocalité ou d'atteinte des berges est important comme dans les formes lobulaires par exemple.

***Résultats de la chirurgie oncoplastique**

Les taux de récurrences locales sont comparables à ceux de la chirurgie classiques.

a 3- les mastectomies

Gardent des indications en cas de tumeur multicentriques ;en cas de carcinome intra canalaire et en cas de carcinome inflammatoire préalablement traité par chimiothérapie.

Les tumeurs retro aréolaires ;une taille supérieure à 3 cm et des lésions plurifocales sont actuellement traitées par chirurgie oncoplastique .plusieurs types de mastectomies ont été décrites :

- Mastectomie totale élargie ou intervention de Halsted :

Decrite en 1882 elle consiste en l'ablation en "monobloc" de la glande mammaire, des muscles pectoraux (grand et petit) et du tissu cellulolympathique de l'aisselle jusqu'au contact de la veine axillaire qui est mise à "nu". Elle n'est plus indiquée du fait du préjudice fonctionnel et esthétique [114].

- Mastectomie radicale type Patey :associe une resection du muscle petit pectoral à un curage des 2 etages de berge.Cette intervention est d'utilisation exeptionnelle .

- Mastectomie radicale modifiée selon MADDEN :

Elle comporte une mastectomie avec curage axillaire [115].C'est l'intervention la plus pratiquée en particulier pour les tumeurs de grande taille, essentiellement dans notre contexte ou les patientes consultent tardivement.

b-Le Geste ganglionnaire

b1- le curage axillaire

Ni la radiologie ni le TEP 18F FDG n'ont détroné le curage axillaire. Le curage axillaire consiste à prelever tous les ganglions situés en dessous de la vien axillaire entre le bord du grand dorsal et la paroi thoracique longee par le nerf grand dentele. Il doit respecter les structeurs vasculo-nerveuses tel que le nerf long thoracique ;le nerf thoraco dorsal ;les nerfs perforants inter costaux et le pedicule arterio-veineux du grand dorsal .Le curage ganglionnaire est souvent infra et retro pectoral (niveaux 1 et 2 de berg) et doit prelever 10 ganglions .

b2-Le ganglion sentinelle (GS) : [116] le GS est défini comme le premier relais ganglionnaire dans lequel se draine les tumeurs primitives. L'utilisation de traceurs objectivant ce drainage préférentiel couplée à une

chirurgie de prélèvement sélectif du ou des relais ainsi détectés, définit la technique dite « ganglion sentinelle ».

Toutes nos patientes ont bénéficiées d'un curage ganglionnaire classique, aucun cas de ganglion sentinelle n'a été réalisé faute de moyens techniques.

c- La reconstruction mammaire RM

la reconstruction mammaire fait actuellement partie intégrante du traitement du cancer du sein. Elle doit être évoquée dès la première consultation, La RM peut être immédiate ou différée. Au cours d'une RM immédiate, on peut conserver l'écou cutané ou même la plaque areolo mamelonnaire. La RM peut être faite par implant prothétique dans une loge entièrement rétro musculaire, comme elle peut être faite par des lambeaux myocutanés : grand fessier, grand dorsal, grand droit de l'abdomen TRAM.

d- La chirurgie préventive

la mastectomie prophylactique réduit de 95% le risque de cancer dans les formes génétiquement transmissibles (mutations BRCA1 et BRCA2).

La prévention repose sur la mastectomie prophylactique associée à la salpingo-ovariectomie bilatérale. La reconstruction du sein est souvent immédiate avec prothèse.

2- La radiothérapie (RTH):

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[117]

L'objectif de La radiothérapie est de réduire le taux de rechute locorégionale et d'augmenter la survie

La radiothérapie sur le sein ou la paroi thoracique et les aires ganglionnaires pose un certain nombre de difficultés techniques :

- *la nécessité de traiter les volumes cibles parfois volumineux
- *la proximité d'organes critiques
- *les variations anatomiques importantes d'une patiente à l'autre

D'où la nécessité d'utiliser des moyens modernes d'imagerie, d'effectuer une dosimétrie individualisée et de définir avec précision les volumes à traiter

Actuellement trois nouvelles techniques sont utilisées pour traiter les patientes :

- *La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC 3D)
- * La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

a- indications de la radiothérapie :

*En l'absence de CMT adjuvante ,le délai de mise en route de la radiothérapie ne doit pas dépasser 8 semaines après chirurgie

*Après une CMT adjuvante ,le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie est de 20-24 semaines .Délai de 3 semaines après la CMT

*les indications sont définies selon qu'il y ait un traitement conservateur ou non

a1- après traitement conservateur

La radiothérapie est systématique après traitement conservateur, avec une surimpression du lit tumoral pour les tumeurs infiltrantes (le boost est discutable au-delà de 60 ans)

a2-apres mastectomie totale

Irradiation pariétale si N+, pT3-pT4 $T_m \leq 5\text{cm}$ et N- tenir compte des facteurs pronostiques :

- *Emboles vasculaires
- *Haut grade histologique
- *Limites marginales
- *Multicentricité importante
- *Age jeune
- *Nombre de ganglion <10

a -3- irradiation ganglionnaire :

- Creux sus claviculaire :

Atteinte sus claviculaire clinique

A partir de p N1 axillaire

- Creux axillaire :

N – et curage suffisant : jamais de radiothérapie axillaire

Radiothérapie du creux axillaire discutée en RCP : GS + sans reprise du curage axillaire

CA insuffisant :

N+ : tenir compte du ratio ganglions atteints / prélevés

N- : tenir compte du nombre total de ganglions prélevés et des autres facteurs pronostiques locaux et généraux

●Chaine mammaire interne (CMI) :

En cas d'envahissement clinique et radiologique sur le bilan initial.

b. Information et éducation thérapeutique du patient :

- Expliquer au patient :

. Pourquoi la radiothérapie (justification du traitement).

. Les différentes étapes de la radiothérapie et la durée du traitement.

. Préciser également que le traitement est indolore.

. Les effets aigus et complications tardives possibles.

. Nécessite de ne pas interrompre la RT ainsi que ses éventuels effets indésirables.

. Existence d'une surveillance hebdomadaire tout le long du traitement.

3-Traitement médical

a- Chimiothérapie adjuvante et neoadjuvante

En situation adjuvante et neoadjuvante, le traitement de référence est une association avec des anthracyclines et des taxanes en séquentielle ou en concomitant : 3 à 4 cycles de FEC100 (5 fluoro-uracile, épirubicine, cyclophosphamide) ou AC60 (adria-mycine, cyclophosphamide) suivi de 3 à 4 cycles de docetaxel ou 12 cycles de paclitaxel hebdomadaire[118]

Malgré une chimiosensibilité plus importante des tumeurs TN comparées aux tumeurs lumineales (taux de pCR 2 à 3 fois plus élevé dans les tumeurs TN versus lumineales), les taux de survie sans récidence et de survie globale sont significativement plus faibles .[119]

De nombreux essais ont évalué d'autres agents cytotoxiques, seuls ou en association (sels de platine, capécitabine, gemcitabine. . .) que ce soit en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique .[120, 121]

b- Thérapies ciblées

De même, compte tenu du grand nombre d'altérations moléculaires dont certaines pourraient représenter des cibles thérapeutiques potentielles, un certain nombre de thérapies ciblées ont été évaluées[122] :

- ✚ inhibiteur de PARP (iniparib, olaparib, niraparib, veliparib) ;
- ✚ anti-angiogéniques (bévacizumab, sunitinib, sorafenib) ;
- ✚ inhibiteur d'EGFR (cétuximab, erlotinib, panitumumab) ;
- ✚ inhibiteur de Src (dasatanib, bosutinib, saracatinib. . .) ;
- ✚ anti-androgènes (bicalutamide, acétate d'abiratéronne).

Cependant, les résultats de l'ensemble de ces essais sont décevants.

La grande hétérogénéité des tumeurs TN et l'absence de bio marqueurs prédictifs spécifiques de l'efficacité pour chacune des thérapies développées expliquent en grande partie l'impasse dans laquelle nous nous trouvons.

Inhibiteurs de PARP: iniparib, olaparib, niraparib, veliparib.

O'Shaughnessy et al. Ont rapporté les résultats très prometteurs d'un essai de phase 2 randomisé comparant chez 123 tumeurs TN métastatiques un

schéma carboplatine et gemcitabine versus carboplatine et gemcitabine et iniparib. Le taux de bénéfice clinique était de 56 % versus 34 % dans le bras sans iniparib. De même, la survie sans progression était de 5,9 mois versus 3,6 mois et la survie globale de 12,3 mois versus 7,7 mois dans le bras sans iniparib. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés en phase 3 sur un essai randomisé de 519 tumeurs TN en 1re, 2e et 3e lignes métastatiques (taux de réponse et survie globale non statistiquement différents) [123, 124].

Ces résultats discordants sont une illustration parfaite des difficultés de développer des thérapies ciblées dans un groupe aussi hétérogène que les tumeurs TN. Il est indispensable d'identifier des cibles et surtout des biomarqueurs prédictifs de la réponse. Ainsi, dans la phase 3 citée plus haut, seulement 25 % des tumeurs TN avait un profil transcriptomique BL (étude post- hoc) et il n'y avait pas d'étude du statut BRCA. Par ailleurs, l'Iniparib a une faible activité anti-PARP (inhibiteur non compétitif de la poche NAD : bnicotinamide adenine dinucleotide de PARP1 et 2) qui ne serait pas son mécanisme d'action principal [125].

L'olaparib est un puissant inhibiteur sélectif de PARP1 et 2. Les résultats des phases 1 et 2 sont encourageants mais uniquement pour les patientes ayant une mutation germinale de BRCA [126, 127].

C'est dans ce contexte qu'est actuellement ouverte une étude (Olympia) de phase III, multicentrique, randomisée en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par olaparib comparé à un placebo chez des patients présentant un cancer du sein primitif avec mutation germinale de BRCA1/2 et HER2-négatif à haut risque ayant entièrement terminé leur

traitement local et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Le niraparib ou encore le veliparib sont également en cours d'évaluation [128, 129].

Anti-angiogéniques : bévacicumab, sunitinib, sorafenib.

L'utilisation de thérapies anti-angiogéniques repose sur le rationnel que les tumeurs TN ont un taux plus élevé de VEGF circulant. André et al. Ont montré qu'il existait un gain génomique de VEGF-A dans 30 % des cas [130].

Concernant le bévacicumab (anti-VEGF), Miles et al ont montré, dans une méta-analyse de 3 essais randomisés (E2100, RIBBON-1, AVADO) en 1^{ère} ligne métastatique de tumeurs non- HER2, que le bévacicumab, dans la population des tumeurs TN, apportait un bénéfice en survie sans progression (8,1 mois versus 5,4 mois ; HR = 0,63 ; IC95 % : 0,52–0,76) mais pas en survie globale (18,9 mois versus 17,5 mois ; HR = 0,96 ; IC95 % : 0,79–1,16). Les taux de survie à 1 an étaient de 71% dans le bras chimiothérapie + bévacicumab versus 65 % dans le bras chimiothérapie seule [131, 132]

En situation néoadjuvante, le bénéfice du bévacicumab en termes de pCR a été évalué dans deux études par von Minckwitz et al. et Bear et al, publiées en même temps dans le New England Journal of Medicine avec des résultats opposés, y compris dans le groupe des tumeurs TN [133, 134].

En adjuvant, il n'a pas été montré de bénéfice du bévacicumab en association aux anthracyclines et/ou taxanes (étude BEATRICE) en termes de survie sans maladie et de survie globale [135].

Concernant le sunitinib (anti-VEGFR-1 et 2, PDGF-Rb, cKit, FLT3 et Ret), un essai de phase 2 n'a pas montré de différence en termes de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale [93]. Pour le sorafenib

(anti-VEGFR-2 et 3, PDGF-Rb, cKit, FLT3, B-Raf, C-Raf), il n'y a pas d'étude spécifique pour les tumeurs TN. Actuellement, des études sont en cours afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs : COMET, MERiDiAN (taux plasmatique du VEGF-A).

Inhibiteur de l'EGFR : cétuximab, erlotinib, panitumumab.

Dans une étude de phase 2 randomisée (cisplatine + cétuximab versus cisplatine seul) chez 173 tumeurs TN, Baselga et al ont montré un intérêt du cétuximab en termes de survie dans progression (3,7 mois versus 1,5 mois, $p = 0,032$) mais pas en termes de réponse objective (20 % versus 10 % ($p = 0,11$)) ni de survie globale (12,9 mois versus 9,4 mois, $p = 0,31$) [94]. Il n'y avait pas de sélection des patients selon le statut EGFR, ce qui une fois de plus limite considérablement l'intérêt de cette étude. Là encore, il est impératif de pouvoir disposer de biomarqueurs spécifiques de la réponse aux thérapies anti-EGFR. Ils peuvent être de 3 sortes, surexpression de l'EGFR en immunohistochimie, amplification de l'EGFR en FISH, mutation de l'EGFR, ce qui complique encore les concepts. D'autres essais de phase 2 ont été publiés avec le cétuximab ou l'erlotinib [136-138].

Dans un essai de phase 2 en néoadjuvant évaluant l'association d'une CNA par 4 cycles de FEC100 suivi de 4 cycles de docetaxel associés au panitumumab (anticorps anti-EGFR), Nabholz et al ont montré que le taux de pCR était de 46,8 % (IC95 % : 32,5–61,1 %) selon la classification de Chevallier (i.e. disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle).

Le point important est que les auteurs ont identifié des biomarqueurs permettant de prédire une réponse à` cette thérapie ciblée : i) association d'un taux élevé d'EGFR et d'une faible expression de CK 8/18 dans les cellules tumorales, d'une part, et ii) d'un taux élevé d'EGFR-1 dans les cellules tumorales et d'une quantité importante de lymphocytes CD8+ dans le microenvironnement tumoral d'autre part. Ainsi, le taux de pCR était de 10 % si la tumeur présentait un faible taux d'EGFR et une forte expression de CK 8/18 versus 86 % en cas de taux élevé s d'EGFR et d'une faible expression de CK 8/18 ($p = 0,0002$) [139].

Les tumeurs du sein présentant des anomalies du récepteur à l'EGF (EGFR) pourraient bénéficier de thérapies spécifiques, notamment par inhibiteur de tyrosine kinase. Cependant, par analogie avec d'autres cancers en particulier bronchiques, des études complémentaires doivent être réalisées en sélectionnant les tumeurs qui pourraient bénéficier de ces traitements. En effet, si une surexpression d'EGFR est rapportée comme fréquente dans les cancers du sein TN et encore plus fréquente dans les cancers BL, il existe plusieurs techniques de détection de l'EGFR mesurant des éléments différents : la protéine est mise en évidence par IHC, les copies de gènes (amplification) par technique d'hybridation in situ et les mutations par PCR. Ainsi, une surexpression de la protéine EGFR est retrouvée en IHC dans 30 à 52 % des tumeurs TN et dans près de 70 % des tumeurs BL ; une amplification en FISH a été détectée dans 16% des tumeurs TN ; quant aux mutations du gène de l'EFGR, elles sont nombreuses : mutations des exons 18 à 21 avec différents types de délétions (exon 19) d'inversion (exon 19) ou encore de substitutions (exon 21). De plus,

Teng et al ont montré qu'il n'y avait pas de lien entre la présence de mutation et l'expression de la protéine l'EGFR [140].

Le développement des thérapies anti-EGFR dans les tumeurs TN suppose donc l'identification de biomarqueurs spécifiques de réponse à ces thérapies [139, 140]

Anti-androgène : bicalutamide, acétate d'abiratéron. L'identification des tumeurs qui pourraient bénéficier des traitements anti-androgène est difficile car il existe une grande hétérogénéité dans la définition de tumeurs RA-positif. Les tumeurs moléculaires apocrines (8 à 24 % des cancers du sein en analyse génomique) sont définies par l'absence d'expression des RO, l'expression des RA et l'expression des gènes luminaux et basaux. Elles correspondraient au sous-type LAR de la classification de Lehmann et al. qui ne représente qu'environ 10 % des tumeurs TN. Cependant, en IHC, 8 à 50 % des tumeurs TN expriment les RA[141, 142] .

Dans une phase 2 évaluant le bicalutamide chez 26 patientes RO-/RP-/RA+, Gucalp et al ont rapporté 19 % de bénéfice clinique [105–107].

Actuellement, un essai de phase 2 est en cours (CADUSEIM, promotion Unicancer) évaluant l'efficacité de l'acétate d'abiratéron associé à de la prednisone sur l'activité anti-tumorale, chez des patientes ayant un cancer du sein non-HER2 de sous-type moléculaire apocrine. Le sous-type apocrine est défini par IHC (RO < 10 %, Rp < 10 %, absence de surexpression/amplification d'HER2 et RA > 10 %) avec toutes les limites que cela suppose.

Autres :

Les inhibiteurs de PI3K :

Mutations affectant les régions 'hotspot' du gène PIK3CA, qui code pour le catalyseur PI3K (sous-unité α), sont les mutations activatrices les plus fréquentes de ce gène dans TNBC (10,2%)[143]

Des études précliniques de la combinaison d'un ADN agent dommageable avec les inhibiteurs de PI3K ont fourni une justification de l'utilisation des inhibiteurs de la PI3K dans les non-LAR tumeurs en démontrant que, en plus de réguler la croissance cellulaire, le métabolisme et la survie, PI3K également stabilise les ruptures double brin en interagissant avec le complexe de recombinaison homologue et la création d'un état similaire à BRCA1 / 2-déficient[129]

Inhibiteurs de MEK :

Un grand nombre de lignées cellulaires dérivées de TNBC et BLBC sont sensibles à l'inhibition MEK in vitro; Les lignées cellulaires BLBC ont une plus grande sensibilité à MEK inhibiteurs que pour les inhibiteurs de PI3K[144]

Inhibiteurs de la population de cellules souches cancéreuses :

les cellules souches cancéreuses de sein, représentent une sous-population dynamique de cellules tumorales qui conservent les propriétés des cellules souches mammaires et, plus notamment, la capacité de repeupler une tumeur hétérogène (avec compartiments luminal et basal cytokératine) à partir d'une seule cellule .[145]

La population de cellules souches représente généralement une petite fraction de la tumeur globale et peut être identifiée ou enrichi par des méthodes à

base de marqueurs, en tant que mesures de l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase (Test ALDEFLUOR) [145, 146] .

Évaluant l'expression de récepteurs de l'intégrine, ou la capacité d'exclure le transporteur ABC substrats [147, 148]. Les premiers résultats suggèrent que cette population de cellules pourrait représenter le sous-ensemble de cellules tumorales qui, épargnées par la chimiothérapie, contribuent à la résistance et la récurrence accélérée après traitement traditionnel[149], et constitueraient ainsi une cible idéale nouvelle découverte thérapeutique en combinaison avec la chimiothérapie.

Les cellules souches du cancer du sein sont soutenues par un grand nombre de preuves précliniques et cliniques, les voies qui contribuent au maintien de cette population cellulaire ne sont pas clairement définis.

Les données provenant d'indépendants études ont montrés que le Ras / MAPK116, JAK / STAT130, Les voies Wnt131, TGF- β 132, Hedgehog133 et Notch134 peuvent tous contribuent au maintien du cancer des cellules souches .

En tant que tel, pas d'inhibiteurs clairement définis des cellules souches ont été établies.

c- Immunothérapie :

Le rôle clé du système immunitaire dans le cancer a été reconnu depuis des décennies[150]

Notre compréhension de l'interaction complexe entre le cancer et le système immunitaire s'est considérablement amélioré en passant du concept de «surveillance immunitaire» [151]à celle de "immuno-crédit" [152]

Un terme qui décrit trois phases: élimination, équilibre et fuite .

La phase d'élimination dans l'hypothèse immuno-éditante correspond à la fonction de surveillance immunitaire.

Dans la phase d'équilibre, bien que le système immunitaire n'a pas réussi à éliminer toutes les tumeurs cliniquement détectées, il peut être activement et efficacement engagé pour garder le tumeur sous contrôle, par exemple en réduisant le risque de propagation métastatique[153]

Un exemple d'immuno-immunisation tumorale dans CSTPN est fourni par la présence de mutations CASP837, qui peuvent abroger la mort induite par les lymphocytes T CD8 + cytolytiques, et a été décrit comme un mécanisme commun d'échappement immunitaire dans de nombreuses tumeurs solides[154].

Les sous-types de cancer du sein ont différents degrés de L'infiltration immunitaire et les études ont montré que les cancers du sein TNBC et Her2 positifs sont les plus fréquemment associé aux TIL par rapport à autre type de cancer. Par la suite l'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients, Surtout ceux avec TNBC qui expriment haut niveaux de TIL, pourrait conduire à une meilleure réponse thérapeutique. (84 ,85,81)

Des études récentes ont révélé qu'un niveau plus élevé de TIL (> 50%) étaient associés à un marqueur de prolifération Ki-67 élevé et envahissement ganglionnaire positif mais paradoxalement, il était associé à une meilleure réponse thérapeutique dans le néoadjuvant. (81)

Le TNBC avait des taux plus élevés de L'infiltration de cellules T CD8 +, qui était prédictive de Bon pronostic. (125) de même, les cellules B intra tumorales Ont été trouvés associées à des résultats favorables Dans le cancer du

sein. En revanche, les cellules CD4T, y compris les macrophages associés aux tumeurs et les cellules T-régulatrices, ont été associées à un mauvais pronostic.

L'analyse de l'expression génique de Lehman et ses collègues (124) a identifié six sous-types TNBC, parmi ses sous type, Le sous-type IM composé de Composants activés par l'immunité et de la signalisation associée a contribué à la fois à la tumeur et à l'Infiltrant les lymphocytes. Ce sous-type était associé avec un meilleur résultat (survie sans rechute) en comparaison avec d'autres sous-types TNBC.

La même analyse a révélé que le sous-type IM se caractérise par une Expression plus élevée de PDL1, PD1 et CTLA4 qui peut être des cibles attrayantes pour le point de contrôle Inhibiteurs qui augmentent la Réponse anti tumorale immunitaire en bloquant la régulation immunitaire des protéines qui régulent négativement le système immunitaire. CTLA4 joue un rôle crucial dans l'immunologie normale en régulant les réponses immunitaires Au début de l'activation des cellules T. Ensuite, son inhibition par Ipilimumab ne permet pas à la cellule T d'interagir avec le récepteur via CD28 sur sa surface cellulaire. CTLA4 améliore l'activité anti tumorale de CD8 (128)

Le PD1 régule négativement l'activité des cellules T en Bloquant les cellules T et modulant la réponse immunitaire à différentes phases. Évaluation de la recherche l'expression de PD1 dans différents sous-types de cancer a révélé que PD1 était plus Fréquemment exprimé dans TNBC par rapport à Les autres sous-types. (86, 87)

PD1 interagit avec deux Ligands, PDL1 et PDL2, et l'interaction entre PD1 et PDL1 agit pour supprimer L'immunité antitumoral en exerçant un règlement négatif Sur les cellules T, sur l'activité cytolytique et la production de Cytokine.

(88) nombreux essais clinique sont en cours pour évaluer le rôle d'immunothérapie dans le TNBC:Un agent anti-PDL1 : Avelumab a été récemment Évalué et l'étude a révélé des résultats attractifs Dans le sous-groupe TNBC. Avelumab a produit une amélioration la réponse clinique chez les patients avec une expression de PDL1 sur les cellules immunitaires estimée à 44,4% contre 2,6% en l'absence d'expression.¹³². (81)

Les patientes de notre étude n'ont bénéficié d'aucun traitement néo adjuvant. Par ailleurs, elles ont toutes été mises sous radiothérapie et chimiothérapie adjuvantes.

VII—Facteurs pronostiques

1-Facteurs epidemio-cliniques

1.1. L'âge

Le pronostic chez les patientes âgées de moins de 35 ans, semble être moins favorable que celui des patientes plus âgées[155, 156] et cette constatation a été utilisée par plusieurs auteurs comme facteur pronostique[157]

L'influence de ce facteur est toutefois mal définie. Ainsi, le jeune âge est souvent associé à des paramètres de mauvais pronostic comme des ADP plus fréquentes [158]; une taille tumorale plus importante[86, 159] un haut grade histologique[160, 161] et des récepteurs oestrogénique volontiers négatifs .

Dans notre serie une seule femme agée de 32 ans a presentée une métastase cérébrale au cours de l'évolution

1.2. Poussée évolutive

Les formes en poussée évolutive représentent un facteur de mauvais pronostic. Ainsi l'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés à une signification péjorative très marquée [162]

Dans son étude, à propos de 223 cancers inflammatoires, LERBOURS a montré que le pronostic redoutable de ces cancers est lié à la fréquence élevée d'envahissement ganglionnaire [163]

Dans notre série,on a pas noté de formes inflammatoires

1.3. Stade évolutif

Il est bien connu que le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport à celui des formes avancées. La taille tumorale, paramètre principale de la classification TNM, a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus grande [164].

La survie à 10 ans est de l'ordre de 40% lorsque cette taille est comprise entre 5 et 7 cm, et de 65% si le volume tumoral est de 2 cm ou moins [162] .

A propos de nos patientes ,aucune patiente avec stade I n a présentée des métastases au cours de l'évolution

2- Facteurs histologiques

2.1.Type histologique

Les carcinomes canalaire, lobulaires et médullaires sont de pronostic identique, sauf pour les carcinomes tubuleux ou colloïdes qui ont un pronostic légèrement plus favorable [165].

Les carcinomes in-situ sont globalement de meilleur pronostic que les carcinomes infiltrant [1].

Dans notre etudes ,on a trouvé que les carcinomes lobulaires et métaplasiques sont les plus métastatiques .

2.2.Grading histo-pronostique (SBR)

Le grade histo-pronostique a une influence sur la survie puisque les formes classées grade I ont un taux de survie sans métastases à 5 ans de l'ordre de 90%, celles de grade II à 80% et enfin les grades III ont une survie encore plus basse de 70% [162].

Le haut garde SBR III représente un facteur de mauvais pronostic ; il est corrélé à un haut risque d'extension métastatique vers des sites de mauvais pronostic, comme le foie et les poumons [166]

Ainsi JAMES [108] a trouvé une fréquence élevée de métastases osseuse chez les patientes avec un haut grade SBR.

Le grade histologique influence également le taux de rechute tumorale intra-mammaire. D'après KURTZ[158]], le risque de rechute tumorale à 5ans,après tumorectomie et RTH post-opératoire, serait de 2.9% dans les grades I, 9% dans les grades II, et de 17% dans les grades III.

Dans notre etude, 44% des métastases chez les patientes avec grade SBR III

2.3. Envahissement ganglionnaire histologique

C'est le facteur pronostic le mieux connu et le plus important [139].

Selon NAMER[105],la survie sans rechute, la survie sans métastases et la survie globale sont inversement proportionnelles au nombre de ganglions atteints, et le groupe de patientes sans atteinte ganglionnaire est celui qui a le meilleur pronostic.

La plupart des auteurs, admettent un seuil au-delà de 3 N+ permettant de classer les patientes à pronostic péjoratif, la survie passe de 96.3% en l'absence d'atteinte ganglionnaire à 45.5% s'il y a envahissement ganglionnaire. Ce taux diminue en fonction du nombre de ganglion envahi. Ainsi, les patientes avec 4 N+ ont un pronostic plus mauvais comparées à celles avec N+ inférieur ou égal à 3[167, 168].

Dans notre serie, 36% des patientes avec envahissement ganglionnaire avec 4 N+ou plus ont présentées des récidives systémiques .

2.4. Emboles vasculaires

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire [165].

Selon VOOGD [169].ce facteur augmente le risque de rechutes locales.

MASCOREL [170]a trouvé à son tour que la présence d'emboles vasculaires favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie.

Dand notre etudes 66% des patientes avec récidence ont des emboles vasculaires

2.5. Composante intra-canalair

La présence d'une composante intra-canalair dans un cancer du sein infiltrant, est un facteur de mauvais pronostic, lorsqu'elle est supérieur à 25% le risque de récides est plus important [162].

3- Facteurs biologiques

3.1. BRCA1 et BRCA2

Sont des gènes supresseurs, qui tiennent leur dénomination des premières lettres de Breast Cancer, dont les mutations prédisposent au cancer du sein ou de l'ovaire [171, 172]. Une perte d'expression du gène BRCA1 aurait un rôle dans la croissance tumorale chez la femme jeune puisqu'elle est significativement liée à un grand volume tumoral [173].

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales du cancer du sein et de l'ovaire, et dans 65% des cancers du sein seuls [174].

3.2 Protéine 53

La présence de la protéine 53 est significativement liée à un très haut grade histologique et à des métastases ganglionnaires nombreuses [175].

VIII—Complications

1_ Complications après chirurgie

a-Post-opératoires immédiates

- *Lymphorrhée* : elle est habituelle, et ne constitue une complication que quand elle se prolonge. Aucune mesure préventive n'est certaine. Elle peut imposer des ponctions après ablation des drains[74].

- *Infections pariétales* : selon LEFRANC[176], le taux d'infections pariétales représente 3%. Dans notre série, 2 cas d'infection de la plaie ont été noté, soit 3.8%.

- *Des faisceaux nerveux* peuvent être lésés au cours de l'opération, et certaines femmes peuvent ressentir des fourmillements ou une insensibilité de la zone pectorale, de l'aisselle, du bras ou de l'épaule. Ces troubles disparaissent généralement au bout de quelques semaines, mais une insensibilité localisée peut être définitive [74].

b-Post-opératoires tardives

- *Lymphoedème* : l'ablation d'un grand nombre de ganglions lymphatiques axillaires ralentit la circulation de la lymphe dans le bras. La lymphe peut alors s'accumuler dans le bras ou la main, ce qui provoque un lymphoedème. La stagnation lymphatique provoquée par l'ablation des ganglions empêche l'organisme de lutter correctement contre les infections. Les patientes doivent prendre soin d'éviter tout traumatisme (prise de sang, de tension, blessure, piqûre) au bras ou à la main du côté traité [177].

Le lymphoedème peut affecter tout le bras ou seulement une partie, comme la main, le poignet, la zone située sous le coude ou, plus rarement, la zone au dessus du coude. Il peut également se développer dans la poitrine[177].

Il est plus fréquent en cas d'association radio-chirurgicale sur le creux [178].

-Lymphangite déclenchée par une blessure du membre supérieur. Elle doit être traitée sans retard [177, 178].

- Raideur de l'épaule et trouble des mouvements de l'élévation. En cas de mastectomie radicale, l'affaiblissement musculaire peut être définitif, mais dans la plupart des cas, la limitation du mouvement est passagère[178] .L'aide d'un kinésithérapeute permettra de retrouver progressivement toute sa mobilité[178].

- La chirurgie conservatrice du sein pose aussi un problème esthétique, aboutissant à des déformations mineures, voire majeures du sein [177].

- Enfin la chirurgie du cancer du sein peut également entraîner des séquelles psychologiques par atteinte de l'intégrité corporelle, de la féminité et de la sexualité[177].

2- Complications après radiothérapie

Il importe de souligner tout d'abord que les effets secondaires peuvent être très différents d'une personne à l'autre. Ils diffèrent aussi selon la dose administrée et selon les champs d'irradiation [179].

L'irradiation du sein provoque souvent un léger gonflement et une augmentation de la sensibilité et une impression de tension.

Après quelques séances, il apparaît une irritation de la peau (radiodermite) et des muqueuses (mucite)[179].

A distance de l'irradiation, surtout si la dose a été forte et s'il y a eu un curage ganglionnaire, il peut apparaître des problèmes de circulation lymphatique.

Cependant, la fréquence du lymphoedème (ou "gros bras") a beaucoup diminué avec les progrès de la chirurgie et de l'irradiation.

L'irradiation a aussi des effets indésirables généraux : les malades décrivent un manque d'appétit, des nausées, des maux d'estomac. Il est rare que ces effets soient réellement sérieux [179].

KAHLAIN [180]a estimé le taux de dermite induit par la RTH à 6% et le taux de mucite à 8%.

Dans notre étude on a noté : radiodermite grade 1 chez 9 patientes , radiodermite grade 2 chez 5 patientes ,radiodermite grade 3 chez 2 patientes.

3-Complications après chimiothérapie

Il y a des conséquences immédiates et des conséquences différées. Il est difficile d'en donner la liste complète, car chaque produit a ses caractéristiques propres.

Les conséquences immédiates les plus fréquentes sont les troubles digestifs: les nausées et les vomissements sont cependant aujourd'hui prévenus de façon efficace, ou au moins fortement atténués, grâce à des médicaments dits antiémétiques[181].

Les conséquences différées de quelques semaines sont liées à l'effet des médicaments anticancéreux sur les cellules qui se divisent rapidement. Il en est ainsi la chute de cheveux qui survient dans les semaines qui suivent le traitement dans 8% des cas [182]. L'alopécie n'est pas obligatoire, elle dépend des médicaments utilisés. Cette chute de cheveux peut être prévenue par l'utilisation d'un casque réfrigérant posé avant la perfusion et maintenu pendant toute sa durée: en refroidissant le cuir chevelu, il provoque la constriction des vaisseaux et empêche le médicament d'y circuler [178].

Il peut apparaître dans les suites du traitement une atteinte des muqueuses (mucite) dans 10 à 25% des cas représentée par des aphtes buccaux ou des diarrhées. Vu la grande sensibilité de la moelle osseuse à la CTH on retrouve souvent une anémie (pâleur, essoufflement et fatigue) ainsi qu'une augmentation du risque d'infection due à la neutropénie voire l'aplasie induite par les médicaments [181, 183-185].

Enfin, la chimiothérapie a des effets sur les cellules reproductrices et sur la fertilité, et peut s'accompagner d'anomalies du cycle menstruel. Il faut rappeler à ce sujet que la chimiothérapie est formellement contre indiquée chez la femme enceinte [181, 186].

Il peut apparaître dans les suites du traitement une atteinte des muqueuses (mucite) dans 10 à 25% des cas représentée par des aphtes buccaux ou des diarrhées.

Vu la grande sensibilité de la moelle osseuse à la CTH on retrouve souvent une anémie (pâleur, essoufflement et fatigue) ainsi qu'une augmentation du risque d'infection due à la neutropénie voire l'aplasie induite par les médicaments [181, 186].

Enfin, la chimiothérapie a des effets sur les cellules reproductrices et sur la fertilité, et peut s'accompagner d'anomalies du cycle menstruel. Il faut rappeler à ce sujet que la chimiothérapie est formellement contre indiquée chez la femme enceinte [181, 186].

Dans notre série, ont été rapportés : quatre cas d'anémie, trois cas de neutropénie, deux cas d'aplasie médullaire et quatre cas d'alopecie.

IX- Surveillance

L'intérêt et le mode de la surveillance des malades traitées constituent un problème non résolu en pathologie mammaire [178]. Selon BAKKALI [185], la surveillance intensive d'un cancer du sein ne permet pas toujours de détecter plus précocement les récidives et surtout n'améliore pas la survie par rapport à une surveillance légère, car dans les 3/4 des cas, les récidives sont découvertes par les patientes elles-mêmes[185].

Cette surveillance paraît surtout être intéressante pour le confort psychologique de la patiente [178].

1- Surveillance locorégionale

La plus utile car elle est susceptible d'améliorer la survie, elle repose essentiellement sur l'examen clinique et la mammographie[178] :

La réalisation d'un examen clinique trois fois par an la première année et tous les six mois ensuite, cet examen porte sur les deux seins, la paroi thoracique et les aires ganglionnaires satellites.

La pratique de l'auto examen, ce qui impose une éducation de la patiente, en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose.

La réalisation de la première mammographie à six 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 chez la femme jeune [185].

2- Surveillance générale

Elle vise à rechercher d'éventuels symptômes de métastases, plus de la moitié des métastases sont découvertes par l'examen clinique et l'interrogatoire [178].

Les examens paracliniques à réaliser en cas de symptômes[178]:

- Osseux : une scintigraphie osseuse
- Pulmonaire : une radiographie du poumon
- Hépatique : une échographie hépatique
- Neurologique : une TDM cérébrale

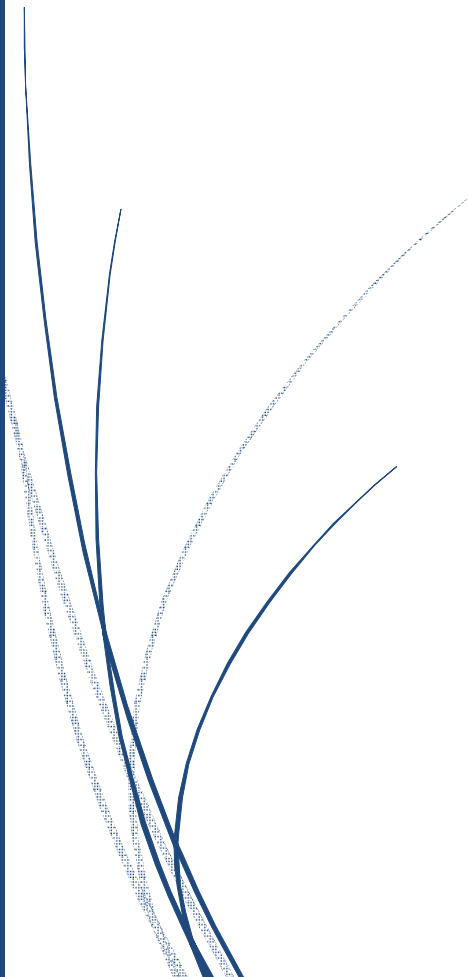
Quant aux marqueurs tumoraux, ils permettent de détecter précocement des métastases infra-cliniques, mais leur impact sur la survie n'est pas clairement démontré [110].

Pour BOUKERCHE [187]avec un suivi médian de 61 mois (14 à 116 mois), il a été observé 26 rechutes (63%), 3 récurrences locorégionales (12 %), 17 rechutes métastatiques (65 %), 4 atteintes contralatérales (15%), une récurrence locorégionale avec rechutes métastatique (6%) et une atteinte contralatérale avec rechute métastatique (4%). Les taux de survie à 5 ans sans récurrence locorégionale et sans rechute étaient respectivement de 88 %, 45 % et 73 %.

Dans notre série, 2 cas de rechute locorégionale, 9 cas de rechutes métastatiques ont été enregistrés soit 17,3% des cas, aucun cas d'atteinte contralatérale.



CONCLUSION

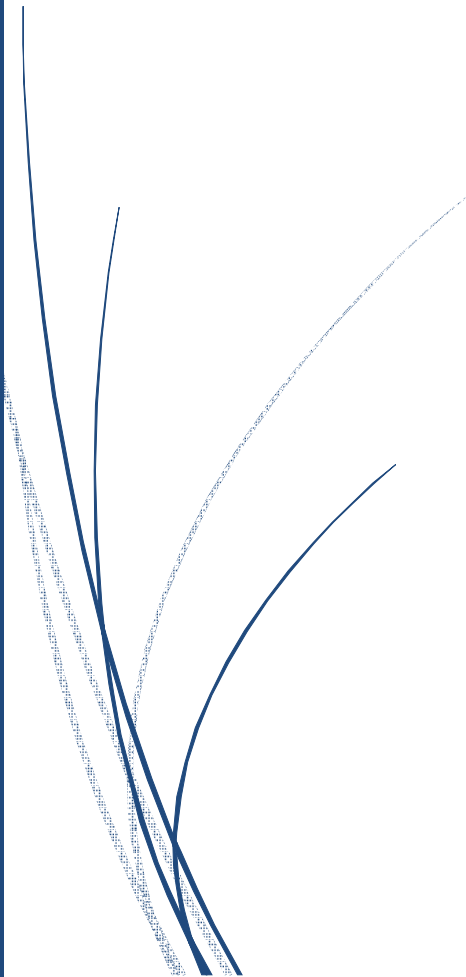


Les tumeurs TN représentent un sous-groupe de cancers du sein associé à un mauvais pronostic. Elles sont définies en immunohistochimie par l'absence d'expression des récepteurs estrogènes, de la progestérone et les récepteurs HER2. Vu la non réponse des TNBC à l'hormonothérapie, la chimiothérapie reste le seul traitement systémique de ces tumeurs. A travers l'analyse des résultats de notre étude et des données de la littérature, le cancer du sein triple négatif se caractérise par une agressivité plus marquée du point de vue clinique et une évolution défavorable malgré l'emploi de la chimiothérapie.

Alors que ce sous type présentent une réponse fréquente à la chimiothérapie néo-adjuvante, le pronostic de ces patientes reste sombre ; il est donc nécessaire de se doter de stratégies plus agressives et de développer des signatures moléculaires associées à des thérapies ciblées. Une telle approche ne peut être réalisée sans une caractérisation biologique optimale, permettant de comprendre la complexité de ce sous-groupe de tumeurs. Cela nécessite une collaboration internationale dans des essais cliniques impliquant anatomo-pathologistes, oncologues et chercheurs fondamentaux.



RESUMES



RESUME

Titre : Cancer du sein triple négatif, expérience de l'hôpital militaire MED V Rabat : à propos de 52 cas.

Auteur : BELOUAD Moad

Mots-clés : Cancer du sein - triple négatif - Facteurs pronostiques HER2

Le cancer du sein triple-négatif représente un groupe particulier de carcinomes du sein définis en immunohistochimie par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et absence de surexpression du récepteur HER2. Ce groupe de tumeurs qui ont le pronostic le plus défavorable ne bénéficie actuellement d'aucun traitement ciblé et la seule thérapeutique systémique validée est la chimiothérapie.

Notre travail consiste en une étude rétrospective menée à l'hôpital militaire d'instruction Med v rabat entre janvier 2010 et décembre 2017 ayant porté sur 52 cas de carcinome mammaire invasifs à phénotype triple négatif .

Sur le plan épidémio-clinique : on a noté un pic de fréquence entre 45 et 50 ans, et 48,1% des patientes toujours en activité génitale.

Sur le plan anatomo-pathologique:le carcinome canalaire infiltrant est le type le plus prédominant représentant 68,3 % des cas avec une taille moyenne des tumeurs de 30mm. Les grades histopronostiques II et III représente chacun 43,2% et 56,8% des cas.

Sur le plan thérapeutique : plus de 42,3% ont bénéficié d'un traitement conservateur et 57,7% ont subi une intervention chirurgicale radicale du type Patey .

Une chimiothérapie systémique adjuvante était administrée chez 86,5% des cas et 5,8% ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante

Sur le plan évolutif , 17,3% soit 9 cas ont développé des métastases systémiques avec prédilection pour les poumons.

Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité chez la femme. Les classifications cliniques et histologiques actuelles ne permettent pas d'établir totalement les paramètres pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements.

SUMMARY

Title: triple negative breast cancer, experience of military hospital rabat: about 52 cases

Author: Moad Belouad

Keywords : Breast Cancer - triple negative –Prognostic factors –HER2

Triple-negative breast cancer represents a particular group of breast carcinomas defined in immunohistochemistry by the absence of the expression of hormone receptors and the absence of overexpression of the HER2 receptor. This group of tumors with the worst prognosis currently has no targeted treatment, and the only validated systemic therapy is chemotherapy.

Our work consists of a retrospective study carried out at the Med V Rabat military training hospital between January 2010 and December 2017, involving 52 cases of invasive mammary carcinoma with triple-negative phenotype.

Epidemiologically: a peak frequency of 45 to 50 years was observed. and 48.1% of patients still in genital activity.

Anatomopathologically: infiltrating ductal carcinoma is the most predominant type, representing 68,3 % of cases with an average tumor size of 30mm. Histoprognostic grades II and III each representing 43,2% and 56,8 % of cases.

Therapeutically: more than 57,7% have undergone a radical Patey's surgery of the type and 42,3% have benefited from conservative treatment.

Adjuvant chemotherapy was administered in 86,5% of cases and 5,8% benefited from neo-adjuvant chemotherapy.

On the evolutionally, 17,3% is 9 cases developed systemic metastases with predilection for lung .

Despite advances in treatment and the emergence of targeted therapies, breast cancer remains the leading cause of women's death. The current clinical and histological classifications do not allow to fully establish the prognostic and predictive parameters of response to the treatments.

ملخص

العنوان: سرطان الثدي الثلاثي السلبي ، تجربة المستشفى العسكري محمد الخامس الرباط: حوالي 52 حالة

من طرف: معاد بالعواد

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي- الثلاثي السلبي -(ه.ر 2).-العوامل الإنذارية -

يمثل سرطان الثدي الثلاثي السلبي مجموعة معينة من سرطان الثدي المحدد في كيمياء الأنسجة المناعية بعدم وجود مستقبلات هرمون الأستروجين والبروجسترون وغياب مستقبلات هذه المجموعة من الأورام التي لديها أسوأ التكهات لا تتلقى علاجاً مستقبلياً والعلاج النظامي الوحيد هو العلاج الكيميائي.

يتكون عملنا من دراسة استعادية أجريت في مستشفى التدريب العسكري الميداني محمد الخامس الرباط بين يناير 2010 وديسمبر 2017 وشملت 52 حالة من سرطان الثدي الغازي من النوع الثلاثي السلبي على المستوى الوبائي والسرييري: ذروة التردد بين 45 و 50 عاماً ، و 48.1 % من المرضى لا يزالون في النشاط التناسلي

مرضيا ، السرطان القنوي الغازي هو الأكثر شيوعاً مع 68.3 % من الحالات متوسط حجم الاورام هو 30مم. الدرجات النسيجية الثانية والثالثة كل يمثل 43.2 % و 56.8 % من الحالات.

على المستوى العلاجي: أكثر من 42.3% تلقون العلاج المحافظ و 57.7 % من الحالات خضعت لعملية جراحية جذرية من نوع باتي.

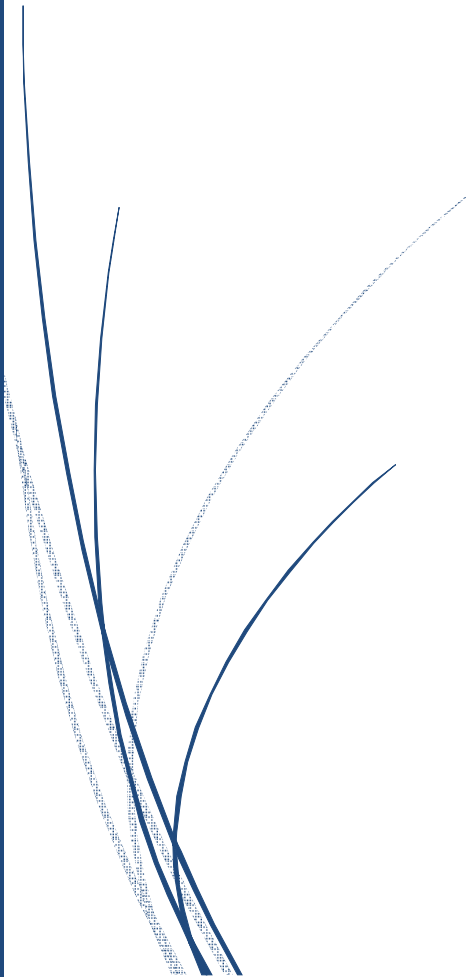
العلاج الكيماوي المساعد استعمل في 86.5 % من الحالات و 5.8 % تلقت العلاج الكيميائي المساعد الجديد

على المستوى التطوري ، 17.3 % أو 9 حالات اظهرت انبثاث عام مع ميل للرئتين.

سرطان الثدي لا يزال قائماً، على الرغم من التقدم في العلاج و ظهور العلاجات المستهدفة ، ويمثل السبب الرئيسي للوفاة في النساء. لا تجعل التصنيفات السرييرية والنسيجية الحالية من الممكن تحديد المعلمات التنبؤية للاستجابة للعلاج بشكل كامل



REFERENCES



- [1] Benider, A., et al., *Registre des cancers de la région du Grand Casablanca année 2004*. 2007.
- [2] Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
- [3] Millikan, R.C., et al., *Epidemiology of basal-like breast cancer*. Breast cancer research and treatment, 2008. **109**(1): p. 123-139.
- [4] Turner, N.C. and J.S. Reis-Filho, *Tackling the diversity of triple-negative breast cancer*. 2013, AACR.
- [5] Barnes, D., et al., *Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients*. British journal of cancer, 1996. **74**(9): p. 1445.
- [6] Harvey, J.M., et al., *Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer*. Journal of clinical oncology, 1999. **17**(5): p. 1474-1481.
- [7] Elledge, R.M., et al., *Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: A Southwest Oncology Group study*. International journal of cancer, 2000. **89**(2): p. 111-117.
- [8] Yamashita, H., et al., *Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer*. Breast cancer, 2006. **13**(1): p. 74-83.

- [9] Ogawa, Y., et al., *Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy*. Breast cancer, 2004. **11**(3): p. 267.
- [10] Penault-Llorca, F., et al. *Update of the GEPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France*. in *Annales de pathologie*. 2010.
- [11] Slamon, D.J., et al., *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. Science, 1989. **244**(4905): p. 707-712.
- [12] Seshadri, R., et al., *Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group*. Journal of Clinical Oncology, 1993. **11**(10): p. 1936-1942.
- [13] Slamon, D.J., et al., *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(11): p. 783-792.
- [14] Perez, E.A., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831*. Journal of clinical oncology, 2014. **32**(33): p. 3744.
- [15] Goldhirsch, A., et al., *2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial*. The Lancet, 2013. **382**(9897): p. 1021-1028.

- [16] Lopez, F., et al., *Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes*. Cytometry Part A, 1991. **12**(1): p. 42-49.
- [17] Starborg, M., et al., *The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression*. Journal of cell science, 1996. **109**(1): p. 143-153.
- [18] Stuart-Harris, R., et al., *Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients*. The Breast, 2008. **17**(4): p. 323-334.
- [19] Luporsi, E., et al., *Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review*. Breast cancer research and treatment, 2012. **132**(3): p. 895-915.
- [20] Cheang, M.C., et al., *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2009. **101**(10): p. 736-750.
- [21] Fasching, P.A., et al., *Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment*. BMC cancer, 2011. **11**(1): p. 486.
- [22] Yerushalmi, R., et al., *Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential*. The lancet oncology, 2010. **11**(2): p. 174-183.

- [23] Dumontet, C., et al., *BCIRG001 Molecular Analysis: Prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy*. Clinical Cancer Research, 2010: p. clincanres. 0079. subyr.
- [24] Polley, M.-Y.C., et al., *An international Ki67 reproducibility study*. Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(24): p. 1897-1906.
- [25] Coates, A.S., et al., *Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015*. Annals of oncology, 2015. **26**(8): p. 1533-1546.
- [26] Zemmouri, Y., et al., *Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2016. **44**(5): p. 285-292.
- [27] Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Annals of oncology, 2011. **22**(8): p. 1736-1747.
- [28] Rakha, E., et al., *Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression*. Histopathology, 2007. **50**(4): p. 434-438.
- [29] Rakha, E.A., et al., *Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous?* Breast cancer research, 2007. **9**(6): p. 404.
- [30] Weigelt, B. and J.S. Reis-Filho, *Molecular profiling currently offers no more than tumour morphology and basic immunohistochemistry*. Breast Cancer Research, 2010. **12**(4): p. S5.

- [31] Foulkes, W.D., I.E. Smith, and J.S. Reis-Filho, *Triple-negative breast cancer*. New England journal of medicine, 2010. **363**(20): p. 1938-1948.
- [32] Bertucci, F., et al., *Prognostic classification of breast cancer and gene expression profiling*. Medecine sciences: M/S, 2008. **24**(6-7): p. 599-606.
- [33] Farmer, P., et al., *Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis*. Breast Cancer Research, 2005. **7**(2): p. P2. 11.
- [34] Yerushalmi, R., M. Hayes, and K. Gelmon, *Breast carcinoma—rare types: review of the literature*. Annals of oncology, 2009. **20**(11): p. 1763-1770.
- [35] Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000. **406**(6797): p. 747.
- [36] Manié, E., et al., *High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors*. Cancer research, 2009. **69**(2): p. 663-671.
- [37] Marty, B., et al., *Frequent PTEN genomic alterations and activated phosphatidylinositol 3-kinase pathway in basal-like breast cancer cells*. Breast Cancer Research, 2008. **10**(6): p. R101.
- [38] Bergamaschi, A., et al., *Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer*. Genes, Chromosomes and Cancer, 2006. **45**(11): p. 1033-1040.
- [39] Prat, A., et al., *Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer*. Breast cancer research, 2010. **12**(5): p. R68.

- [40] Prat, A. and C.M. Perou, *Deconstructing the molecular portraits of breast cancer*. Molecular oncology, 2011. **5**(1): p. 5-23.
- [41] Mavaddat, N., et al., *Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2012. **21**(1): p. 134-147.
- [42] Abd El-Rehim, D.M., et al., *High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses*. International journal of cancer, 2005. **116**(3): p. 340-350.
- [43] Reis-Filho, J. and A. Tutt, *Triple negative tumours: a critical review*. Histopathology, 2008. **52**(1): p. 108-118.
- [44] Venkitaraman, A.R., *Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2*. Cell, 2002. **108**(2): p. 171-182.
- [45] Vincent-Salomon, A., et al., *Identification of basal-like carcinomas in clinical practice: "triple zero/BRCA1-like" carcinomas*. Bulletin du cancer, 2010. **97**(3): p. 357-363.
- [46] Hugh, J., et al., *Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial*. Journal of clinical oncology, 2009. **27**(8): p. 1168.

- [47] Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. Histopathology, 1991. **19**(5): p. 403-410.
- [48] Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
- [49] Tazi, M.A., A. Er-Raki, and N. Benjaafar, *Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008*. Ecancermedicalsecience, 2013. **7**: p. 338.
- [50] *Cancer incidence in five continents. Volume IX*. IARC Sci Publ, 2008(160): p. 1-837.
- [51] Reis-Filho, J.S. and A.N. Tutt, *Triple negative tumours: a critical review*. Histopathology, 2008. **52**(1): p. 108-18.
- [52] Morrow, M. and V.C. Jordan, *Managing breast cancer risk*. 2003: PMPH-USA.
- [53] Carey, L.A., et al., *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2492-502.
- [54] Abda, N., S. Brahmi, and S. Afqir, *Triple Negative Breast Cancer at the University Hospital Mohammed VI–Oujda*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2017. **18**(1): p. 195.
- [55] Hernandez-Aya, L.F., et al., *Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(19): p. 2628.

- [56] GHERBAOUI, M., *Le cancer du sein au Maroc: épidémiologie descriptive*. 2000, Edition.
- [57] Investigators, W.G.f.t.W.s.H.I., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. *Jama*, 2002. **288**(3): p. 321-333.
- [58] Tardivon, A. and C. Malhaire, *Cancer du sein (I). Épidémiologie, facteurs de risque, imagerie*. EMC-RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE: Génito-urinaire-Gynéco-obstétricale-Mammaire, 2009: p. 1-30.
- [59] Layde, P.M., et al., *The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer*. *Journal of clinical epidemiology*, 1989. **42**(10): p. 963-973.
- [60] Hinkula, M., et al., *Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland*. *Cancer causes & control*, 2001. **12**(6): p. 491-500.
- [61] Espie, M., et al., *MASTOPATHIES BÉNIGNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN I*. Centre des Maladies du Sein, Hôpital St Louis, Paris, 2002. **2**.
- [62] Courtillot, C. and P. Touraine. *Management of families at high risk for hereditary breast-ovarian cancers: The endocrinologist's point of view*. in *Annales d'endocrinologie*. 2008.

- [63] Cancer, C.G.o.H.F.i.B., *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease*. The Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1389-1399.
- [64] Boetes, C., et al., *The role of MRI in invasive lobular carcinoma*. Breast cancer research and treatment, 2004. **86**(1): p. 31-37.
- [65] Sangaré, M.F.R., *Etude des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gynécologiques et mammaires au centre de santé de référence de la Commune V du district de Bamako*. 2003.
- [66] MAUROIS, B. and P. KAMINA, *Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes*. Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq, 2007.
- [67] Oestreich, A.E., *Mammographie et Échographie Mammaire: de l'Image au Diagnostic [Mammography and breast ultrasound: from image to diagnosis]*. Radiology, 1989. **172**(2): p. 472-472.
- [68] Loh, S.Y., *Self management Intervention for Malaysian women with breast cancer: Enabling Quality of Life and Participation*. 2008, Curtin University.
- [69] Backhouse, C., et al., *Carcinoma of the breast in women aged 35 or less*. BJS, 1987. **74**(7): p. 591-593.
- [70] Paillocher, N., et al., *Cancer du sein infiltrant chez les femmes de moins de 25 ans: À propos de 13 cas*. La Presse Médicale, 2006. **35**(1-12): p. 1642-1648.

- [71] Buchanan, C.L., et al., *Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer*. Annals of surgical oncology, 2005. **12**(12): p. 1045-1053.
- [72] Dent, R., et al., *Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence*. Clinical cancer research, 2007. **13**(15): p. 4429-4434.
- [73] Collett, K., et al., *A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2005. **14**(5): p. 1108-1112.
- [74] DORIDOT, V. and K.B. CLOUGH, *Cancers du sein: Épidémiologie, anatomie pathologique, dépistage, diagnostic, évolution, principes du traitement*. La Revue du praticien, 2001. **51**(11): p. 1239-1245.
- [75] Yang, W.-T., et al., *Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women*. Breast cancer research and treatment, 2008. **111**(3): p. 405-410.
- [76] Dogan, B.E., et al., *Multimodality imaging of triple receptor–negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI*. American Journal of Roentgenology, 2010. **194**(4): p. 1160-1166.
- [77] Kojima, Y. and H. Tsunoda, *Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer*. Breast Cancer, 2011. **18**(3): p. 146-151.
- [78] Ko, E.S., et al., *Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings*. European radiology, 2010. **20**(5): p. 1111-1117.

- [79] Wang, Y., et al., *Estrogen receptor–negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression*. Radiology, 2008. **246**(2): p. 367-375.
- [80] Boisserie-Lacroix, M., et al., *Explorations et pathologie du sein de la jeune femme avant 35 ans: particularités par rapport à la femme adulte*. Feuilles de radiologie, 2002. **42**(5): p. 363-373.
- [81] Boisserie-Lacroix, M., et al., *Aspects radiologiques des cancers du sein triple négatifs: à propos de 73 cas*. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 2012. **93**(3): p. 196-203.
- [82] Committee, A.C.o.R.B.-R., *Breast imaging reporting and data system*. 1998: American College of Radiology.
- [83] Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations*. Radiology, 2002. **225**(1): p. 165-175.
- [84] Houssami, N., et al., *Sydney Breast Imaging Accuracy Study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms*. American Journal of Roentgenology, 2003. **180**(4): p. 935-940.
- [85] Foxcroft, L., E. Evans, and A. Porter, *The diagnosis of breast cancer in women younger than 40*. The breast, 2004. **13**(4): p. 297-306.
- [86] Conrad, C., et al., *Pre-operative MR-mammography in breast cancer patients*. European journal of surgical oncology, 1999. **25**(2): p. 142-145.

- [87] Uematsu, T., M. Kasami, and S. Yuen, *Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings*. Radiology, 2009. **250**(3): p. 638-647.
- [88] Fisher, E.R., et al., *Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project protocol B-06 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants*. Cancer, 1993. **71**(8): p. 2507-2514.
- [89] Jimenez, R.E., T. Wallis, and D.W. Visscher, *Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior*. The American journal of surgical pathology, 2001. **25**(3): p. 331-337.
- [90] Vielh, P., *Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein*. Gynécologie obstétrique & fertilité, 2005. **33**(7-8): p. 543-545.
- [91] Cutuli, B., et al., *Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience*. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 2002. **53**(4): p. 868-879.
- [92] Black, D. and B.L. Smith, *Surgical treatment options in young women with breast cancer*. Breast disease, 2006. **23**(1): p. 37-45.
- [93] Michy, T., et al., *Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein?* Gynécologie obstétrique & fertilité, 2006. **34**(2): p. 115-119.
- [94] Travis, W.D., et al., *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*, 2004. **10**: p. 179-84.

- [95] Trijani, M. and G. Mac Grogan, *Anatomie pathologie du sein. Encycl. Med. Chir.* 1998, Elsevier, Paris), Gynécologie.
- [96] Cabarrot, E., *Histoire naturelle des cancers du sein.* Encycl Med Chir Gynécologie, 2000.
- [97] Easton, D.F., et al., *Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci.* Nature, 2007. **447**(7148): p. 1087.
- [98] Saglier, J., *Cancer du sein: questions et réponses au quotidien.* 2009: (DEPRECIATED).
- [99] Jacquemier, J., et al., *Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype.* The Journal of pathology, 2005. **207**(3): p. 260-268.
- [100] Weigelt, B., B. Kreike, and J.S. Reis-Filho, *Metaplastic breast carcinomas are basal-like breast cancers: a genomic profiling analysis.* Breast cancer research and treatment, 2009. **117**(2): p. 273-280.
- [101] NABILA, L., *CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF NON MÉTASTATIQUE.* 2017.
- [102] Belaid, A., et al., *Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire.* Cancer/radiothérapie, 2010. **14**: p. S136-S146.
- [103] Galant, C., et al., *Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein.* Imagerie de la Femme, 2010. **20**(1): p. 9-17.
- [104] Treilleux, I., et al., *Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer.* Clinical Cancer Research, 2004. **10**(22): p. 7466-7474.

- [105] Namer, M., et al., *Cancer du sein: Compte-rendu du 12e cours supérieur francophone de cancérologie-Nice• Saint-Paul-de-Vence 19-22 Janvier 2011*. 2012: Springer Science & Business Media.
- [106] Yarden, Y. and M.X. Sliwkowski, *Untangling the ErbB signalling network*. Nature reviews Molecular cell biology, 2001. **2**(2): p. 127.
- [107] Riedinger, J.-M., *Intérêt des marqueurs tumoraux: quelle place pour l'ACE et le CA 15-3?* Médecine Nucléaire, 2010. **34**(1): p. 44-51.
- [108] James, J., et al., *Bone metastases from breast carcinoma: histopathological–radiological correlations and prognostic features*. British journal of cancer, 2003. **89**(4): p. 660.
- [109] Gillett, D., C. Kennedy, and H. Carmalt, *Breast cancer in young women*. ANZ Journal of Surgery, 1997. **67**(11): p. 761-764.
- [110] Sainsbury, R., *THE BIOLOGY OF BREAST-CANCER IN THE UNDER 40S*. PATHOLOGIE BIOLOGIE, 1991. **39**(9): p. 839-839.
- [111] Foo, C.S., et al., *Breast cancer in young Asian women: study on survival*. ANZ journal of surgery, 2005. **75**(7): p. 566-572.
- [112] Raudrant, D., F. GOLFIER, and P. Unger, *Le traitement des carcinomes in situ du sein*. Revue française de gynécologie et d'obstétrique, 1990. **85**(2): p. 91-96.
- [113] smc, *manuel de cancerologie*. 2017.
- [114] Demange, L., B. Nzengu, and C. Rigaud, *Tumorectomie limitée associée à la curiéthérapie per-opératoire pour le traitement conservateur du cancer du sein*. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction, 1992. **21**(5): p. 479-483.

- [115] Daly-Schveitzer, N., *Cancérologie clinique*. 2008: Elsevier Masson.
- [116] Hasan, Y., et al., *Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates for the lumpectomy cavity*. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 2008. **70**(2): p. 619-625.
- [117] Freyer, G. and P. Romestaing, *Places respectives de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein: intérêt théorique et faisabilité de la chimioradiothérapie*. Cancer/Radiothérapie, 1998. **2**(6): p. 723-731.
- [118] Group, E.B.C.T.C., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials*. The Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-444.
- [119] Kennecke, H., et al., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(20): p. 3271-3277.
- [120] Goldhirsch, A., et al., *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*. Annals of oncology, 2013. **24**(9): p. 2206-2223.
- [121] Verma, S., L. Provencher, and R. Dent, *Emerging trends in the treatment of triple-negative breast cancer in Canada: a survey*. Current Oncology, 2011. **18**(4): p. 180.
- [122] Metzger-Filho, O., et al., *Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer*. Journal of clinical oncology, 2012. **30**(15): p. 1879-1887.

- [123] Clark, O., et al., *Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Core evidence, 2014. **9**: p. 1.
- [124] O'shaughnessy, J., et al., *Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(3): p. 205-214.
- [125] Liu, X., et al., *Iniparib non-selectively modifies cysteine-containing proteins in tumor cells and is not a bona fide PARP inhibitor*. Clinical Cancer Research, 2011: p. clincanres. 1973.2011.
- [126] Fong, P.C., et al., *Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(2): p. 123-134.
- [127] Tutt, A., et al., *Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial*. The Lancet, 2010. **376**(9737): p. 235-244.
- [128] Sandhu, S.K., et al., *The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial*. The lancet oncology, 2013. **14**(9): p. 882-892.
- [129] Ibrahim, Y.H., et al., *PI3K inhibition impairs BRCA1/2 expression and sensitizes BRCA-proficient triple-negative breast cancer to PARP inhibition*. Cancer discovery, 2012. **2**(11): p. 1036-1047.

- [130] Linderholm, B., et al., *Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer*. Annals of oncology, 2009. **20**(10): p. 1639-1646.
- [131] Miles, D., et al., *First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients*. Annals of oncology, 2013. **24**(11): p. 2773-2780.
- [132] Robert, N.J., et al., *RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative, locally recurrent or metastatic breast cancer*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(10): p. 1252-1260.
- [133] von Minckwitz, G., et al., *Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(4): p. 299-309.
- [134] Bear, H.D., et al., *Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(4): p. 310-320.
- [135] Cameron, D., et al., *Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial*. The lancet oncology, 2013. **14**(10): p. 933-942.

- [136] Carey, L.A., et al., *TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer*. Journal of clinical oncology, 2012. **30**(21): p. 2615.
- [137] Kim, Y.J., et al., *MET is a potential target for use in combination therapy with EGFR inhibition in triple-negative/basal-like breast cancer*. International journal of cancer, 2014. **134**(10): p. 2424-2436.
- [138] Brand, T.M., et al., *Nuclear epidermal growth factor receptor is a functional molecular target in triple-negative breast cancer*. Molecular cancer therapeutics, 2014.
- [139] Nabholz, J., et al., *Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with an anthracycline/taxane-based chemotherapy in operable triple-negative breast cancer: identification of biologically defined signatures predicting treatment impact*. Annals of oncology, 2014. **25**(8): p. 1570-1577.
- [140] Teng, Y.H.-F., et al., *Mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in triple negative breast cancer: possible implications for targeted therapy*. Breast Cancer Research, 2011. **13**(2): p. R35.
- [141] Safarpour, D., S. Pakneshan, and F.A. Tavassoli, *Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified?* American journal of cancer research, 2014. **4**(4): p. 353.
- [142] Shah, P.D., A. Gucalp, and T.A. Traina, *The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer*. Women's health, 2013. **9**(4): p. 351-360.

- [143] Network, C.G.A., *Comprehensive molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2012. **490**(7418): p. 61.
- [144] Barretina, J., et al., *The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity*. Nature, 2012. **483**(7391): p. 603.
- [145] Charafe-Jauffret, E., et al., *Breast cancer cell lines contain functional cancer stem cells with metastatic capacity and a distinct molecular signature*. Cancer research, 2009. **69**(4): p. 1302-1313.
- [146] Huang, E.H., et al., *Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis*. Cancer research, 2009. **69**(8): p. 3382-3389.
- [147] Pontier, S.M. and W.J. Muller, *Integrins in mammary-stem-cell biology and breast-cancer progression—a role in cancer stem cells?* Journal of cell science, 2009. **122**(2): p. 207-214.
- [148] Britton, K., et al., *Breast cancer, side population cells and ABCG2 expression*. Cancer letters, 2012. **323**(1): p. 97-105.
- [149] Creighton, C.J., et al., *Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(33): p. 13820-13825.
- [150] Ehrlich, P., *Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Vortrag gehalten vor den Studenten der Amsterdamer Universitaet, Vereinigung fuer wissenschaftliche Arbeit 1 June 1908. Printed in: P. Ehrlich. Beitrage zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1909: p. 118-164.*

- [151] Burnet, F., *An immunological approach to ageing*. The Lancet, 1970. **296**(7668): p. 358-360.
- [152] Schreiber, R.D., L.J. Old, and M.J. Smyth, *Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion*. Science, 2011. **331**(6024): p. 1565-1570.
- [153] Pusztai, L., et al., *New strategies in breast cancer: immunotherapy*. Clinical Cancer Research, 2016. **22**(9): p. 2105-2110.
- [154] Rooney, M.S., et al., *Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity*. Cell, 2015. **160**(1-2): p. 48-61.
- [155] Batori, M., et al., *Breast cancer in young women: case report and a review*. European review for medical and pharmacological sciences, 2006. **10**(2): p. 51.
- [156] de Lara, C.T., *Carcinome canalaire in situ (CCIS) chez les femmes de moins de 40 ans: une prise en charge particulière?* Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2008. **36**(5): p. 499-506.
- [157] Yildirim, E., T. Dalgıç, and U. Berberoğlu, *Prognostic significance of young age in breast cancer*. Journal of surgical oncology, 2000. **74**(4): p. 267-272.
- [158] Touboul, E., et al., *Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer*. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 1999. **43**(1): p. 25-38.

- [159] Xiong, Q., et al., *Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis*. Cancer, 2001. **92**(10): p. 2523-2528.
- [160] Gajdos, C., et al., *Stage 0 to stage III breast cancer in young women*. Journal of the American College of Surgeons, 2000. **190**(5): p. 523-529.
- [161] Vanlemmens, L., et al., *Age as a prognostic factor in breast cancer*. Anticancer research, 1998. **18**(3B): p. 1891-1896.
- [162] Rouesse, J., et al., *Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein*. La Revue du praticien, 1990. **40**(10): p. 885-889.
- [163] Lerebours, F., et al., *Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes*. Clinical cancer research, 2003. **9**(11): p. 4184-4189.
- [164] Jmor, S., et al., *Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival*. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh, 2002. **47**(5): p. 693.
- [165] Namer, M., et al., *Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique du cancer du sein: Cancer du sein*. La Revue du praticien, 1998. **48**(1): p. 45-51.
- [166] Rapiti, E., et al., *Prognosis of breast cancer in young women: a population-based study*. European Journal of Cancer Supplements, 2004. **2**(3): p. 185.
- [167] Vinh-Hung, V., et al., *Functional form of the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer*. International journal of oncology, 2003. **22**(3): p. 697-704.

- [168] Vinh-Hung, V., et al., *Effect of the number of uninvolved nodes on survival in early breast cancer*. *Oncology reports*, 2003. **10**(2): p. 363-368.
- [169] Voogd, A.C., et al., *Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials*. *Journal of clinical oncology*, 2001. **19**(6): p. 1688-1697.
- [170] De Mascarel, I., et al., *Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers*. *European journal of cancer*, 1998. **34**(1): p. 58-65.
- [171] Schrag, D., et al., *Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations*. *Jama*, 2000. **283**(5): p. 617-624.
- [172] Haas, J.A., et al., *An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience*. *The cancer journal from Scientific American*, 1998. **4**(5): p. 308-315.
- [173] Özer, E., et al., *BRCA1, C-erbB-2, and H-ras gene expressions in young women with breast cancer: an immunohistochemical study*. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2000. **8**(1): p. 12-18.
- [174] Delaloge, S. and H. Marsiglia, *Bases génétiques de la radiosensibilité des cancers du sein*. *Cancer/Radiothérapie*, 2005. **9**(2): p. 77-86.
- [175] Pratap, R. and S. Shousha, *Breast carcinoma in women under the age of 50: relationship between p53 immunostaining, tumour grade, and axillary lymph node status*. *Breast cancer research and treatment*, 1998. **49**(1): p. 35-39.

- [176] Lefranc, J., et al., *Cancer du sein: controverses et convergences*(Paris, 20-22 octobre 1999).
- [177] Delay, E., et al. *Séquelles thérapeutiques du sein après traitement conservateur du cancer du sein.* in *Annales de chirurgie plastique esthétique*. 2008. Elsevier.
- [178] Lansac, J. and A. Diouf, *Surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein: Cancer du sein.* La Revue du praticien, 1998. **48**(1): p. 71-76.
- [179] BOBIN, J.-Y. and P. Romestaing, *Traitement locorégional du cancer du sein: chirurgie et radiothérapie: Cancer du sein.* La Revue du praticien, 1998. **48**(1): p. 53-59.
- [180] Olivetti, L., et al., *Is mammography useful in the detection of breast cancer in women 35 years of age or younger?* La Radiologia medica, 1998. **95**(3): p. 161-164.
- [181] Pouillart, P., *[Chemotherapy and hormonotherapy of breast cancers]*. Rev Prat, 1998. **48**(1): p. 60-6.
- [182] Albain, K.S., D.C. Allred, and G.M. Clark, *Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials?* Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 1994(16): p. 35-42.
- [183] PICCART, M., *Cancer du sein chez la femme jeune: faut-il intensifier les doses de la chimiothérapie?* Pathologie et biologie, 1991. **39**(9): p. 843-844.
- [184] Aebi, S., *Special issues related to the adjuvant therapy in very young women.* The Breast, 2005. **14**(6): p. 594-599.

- [185] Bakkali, H., et al., *Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins*. Cancer/Radiothérapie, 2003. **7**(3): p. 153-159.
- [186] Pritchard, K.I., *Adjuvant therapy of the very young woman*. The Breast, 2007. **16**: p. 136-146.
- [187] Boukerche, A., et al., *Le cancer du sein chez la jeune femme dans l'Ouest algérien: à propos de 41 cas*. Cancer/Radiothérapie, 2008. **12**(6-7): p. 713-714.

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 أبقرار

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

سرطان الثدي الثلاثي السلبي

تجربة المستشفى العسكري محمد الخامس - الرباط بصدد 52 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد: معاد بالعواد

المزاد في: 23 يناير 1992 بأولاد تايمة

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي - الثلاثي السلبي - هر 2 - العوامل الإنذارية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: محمد إيشو

أستاذ في الأورام الطبية

السيد: جواد الكواش

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيد: محمد المرجاني

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: حسن صفات

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: محمد أوقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد: طيب كبداني

أستاذ في طب الأورام والمعالجة بالأشعة