

ANNEE: 2013

THESE N°: 185

CARCINOMES DU SEIN DITS DE BON PRONOSTIC
(A PROPOS DE 17 CAS DE L'INO)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Radouane CHOUIBA

Né le 20 Août 1987 à Khouribga

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Carcinomes – Sein – Pronostic – Traitement – Evolution.

JURY

Mr. Z. EL HANCHI

Professeur de Gynécologie

PRESIDENT

Mr. H. HACHI

Professeur de Chirurgie Générale

RAPPORTEUR

Mme. L. JROUNDI

Professeur de Radiologie

Mr. T. KEBDANI

Professeur Agrégé de Radiothérapie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً و قلباً خاشعاً و شفاه

من كل داء و سقم



17 JUIN 2013

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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

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

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
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*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
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*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOUCI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou	ORL
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhousain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. AZENDOUR Hicham*

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. KADI Said *

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 *

Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Anesthésie Réanimation

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

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Microbiologie

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

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

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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

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

**Enseignants Militaires*

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces



A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A mes très chers affectueux parents

*Aux deux êtres qui m'ont prodigué tant d'amour,
d'affection et de bonheur, qui ont fait tant de sacrifice pour
mon éducation et mes études, qui m'ont comblé par leur soutien et leur
générosité durant toute mon existence et qui continuent toujours
à m'entourer de leur ample affection.*

*Puisse dieu, tout puissant, vous garder, mes chers parents,
et vous procurer santé et bonheur.*

*Cher papa, Chère maman, aucune dédicace ne pourra traduire ma
profonde reconnaissance et mon grand amour.*



A ma très chère sœur AMAL,

Tu es ma sœur, mon amie et ma confidente, tu as toujours su m'encourager. Chère sœur, à toi tout mon amour.

Je vous souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès, et que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mon très cher frère YOUNES,

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

Avec tout l'amour que je te porte, je te souhaite bonheur et succès.



A la mémoire de ma grande mère

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse
en ton absence...*

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

*Je te remercie pour tous les beaux moments
que nous avons partagé en famille...*

*Je te remercie pour m'avoir appris
à prendre des décisions dans la vie...*

Je te remercie pour ton grand amour...

Tu me manques beaucoup grande mère...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fière de moi grande mère...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...

A la mémoire de mes grands parents

Nous prions tous pour vous et que votre âme repose en paix...



A ma chère Sara Fadili

*Je te remercie infiniment pour ton aide,
sans toi, ma thèse n'aurait pas vu le jour...*

*Je te remercie aussi pour tous les moments de rire, de folie et de ton
amour immense...*

*Et j'espère que l'avenir sera plein de belles choses
pour nous tous...*

Je t'aime ma vie ...



A tous les membres de ma grande famille.

A tous mes amis et camarades de promotion

Ismail, Taher, akram, amine, Mounir, Youssef, Mohammed,...

A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.

Que notre amitié demeure pour toujours.

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.





Remerciements



A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur EL HANCHI ZAKI

Professeur de Gynécologie

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.

Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.

Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur HACHI HAFID

Professeur Agrégé en chirurgie générale.

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame IROUNDI LAILA

Professeur de RADIOLOGIE

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur KEBDANI TAYEB
Professeur Agrégé de radiothérapie*

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous avons toujours été marqué par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

ABREVIATIONS :

ATCD	: Antécédent.
CM	: Carcinome médullaire.
CAK	: Carcinome adénoïde kystique.
CC	: Carcinome colloïde
CNE	: Carcinome neuroendocrine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IHC	: immunohistochimie
RH	: Récepteurs Hormonaux
RE	: Récepteurs d'estrogènes
RP	: Récepteurs de progestérone
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant
CCI-SAI	: Carcinome canalaire infiltrant sans autre indication
gamma GT	: Gamma glutamyl transférase
PAM	: Plaque aréolomamelonnaire.
RM	: Reconstruction mammaire
RMI	: Reconstruction mammaire immédiate
RMS	: Reconstruction mammaire secondaire
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridization
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL THEORIQUE	3
I. ANATOMIE, DRAINAGE LYMPHATIQUE ET VASCULARISATION DU SEIN	4
A. Structure générale.....	4
1. Le lobule.....	5
2- La cellule épithéliale.....	7
2-1 Aspect morphologique.....	7
2-2 Aspect immunohistochimique.....	8
3- La cellule myoépithéliale.....	10
3-1 Aspect morphologique.....	10
3-2 Aspect immunohistochimique.....	10
4- La membrane basale.....	10
5- Le tissu palléal.....	11
B- Drainage lymphatique du sein.....	12
1. Réseau lymphatique cutané.....	12
2. Réseau lymphatique glandulaire.....	14
C. Vascularisation.....	19
II.ONCOGENESE	21
III. FACTEURS DE RISQUE	24
1. Antécédents familiaux de cancers du sein.....	24
1.1-Facteurs familiaux.....	24
1.2-Facteurs génétiques.....	24
1.3-Antécédents de tumeurs bénignes du sein.....	25
2. Facteurs hormonaux.....	25
2.1-Parité et statut hormonal.....	25
2.2-Prise de contraceptifs oraux.....	26
3. Facteurs de risque divers.....	26
3.1-Allaitement.....	26

3.2-Facteurs alimentaires	26
3.3-Tabac.....	27
3.4-Les radiations	28
3.5-Autres.....	28
MATERIEL ET METHODES.....	29
RESULTATS	34
I. EPIDEMIOLOGIE	35
1 – Fréquence	35
2- sexe	35
3- L'âge.....	35
4-Statut hormonal.....	36
5-Antécédents personnels	36
6- Antécédents familiaux	36
7- Geste et parité	37
8- L'âge des premières règles	38
9- L'âge d'apparition de la ménopause	38
10- L'âge à la première grossesse	38
11- Notion d'allaitement	38
12- Traitements hormonaux	38
II- ETUDE CLINIQUE	39
1-Délai de consultation	39
2- Symptomatologie révélatrice:.....	40
3. L'examen clinique:.....	40
a-Localisation du nodule	40
b- Siège	41
c- La taille de la masse	43
d- signes inflammatoires	44
e-Examen des aires axillaires	44
f- Examen du sein controlatéral.....	44
g- examen général	44

III. ETUDE PARACLINIQUE	45
1. Mammographie	45
2. Echographie mammaire	45
3. IRM	45
IV. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	46
1. Moyens d'étude	46
2. Résultats histologiques	46
a-Type histologique trouvé	46
b-Grading histo-pronostique de Scarf-Bloom et Richardson (SBR)	46
c-Envahissement ganglionnaire histologique.....	48
d-Rupture capsulaire	49
e- Embols vasculaires péri-tumoraux.....	49
f- La composante intracanaulaire associée.....	49
3. Etude immunohistochimique	49
3-1 Récepteurs hormonaux.....	49
3-2 Récepteurs aux Her2.....	51
3-3 Ki-67	52
V. BILAN D'EXTENSION GENERAL	52
1-Clinique	52
2. Par acliniques	53
3. Classification.....	53
VI. MODALITES THERAPEUTIQUES :	56
VI.1- traitement locorégional.....	56
1-Chirurgie	56
a.geste chirurgical.....	56
b.Etude de la pièce opératoire : étudié dans le chapitre anatomopathologique.	56
c.Curage ganglionnaire axillaire	56
d.Complications post-opératoires	57

2-Radiothérapie (RTH)	57
a. Les modalités	57
b. Les complications	58
c. Complications.....	59
2.2–Hormonothérapie :	60
Discussion.....	61
I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	62
1. Fréquence et âge moyen de découverte	62
a. Le carcinome colloïde ou mucineux	62
b. Le carcinome médullaire	62
c. Le carcinome adénoïde kystique:.....	63
d. Carcinome neuroendocrine primitif du sein.....	63
2- Facteurs de risque	64
2.1- antécédents familiaux.....	64
2.2- parité et statut hormonal	64
2.3- prise de contraceptifs oraux.....	65
2.4- allaitement	65
II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	66
1. Délai d'évolution.....	66
2. Symptomatologie révélatrice	66
a. Les carcinomes colloïdes	67
b. Carcinome médullaire	67
c. Carcinome adénoïde kystique	68
d. Carcinome endocrine primitive du sein	68
3. Siege de la tumeur	69
4. Taille de la tumeur.....	69

III. EXAMENS PARACLINIQUES :	71
III.1. Imagerie	71
1-- Mammographie	71
a.Carcinome colloïde	72
b.Carcinome médullaire	73
c.Carcinome adénoïde kystique	76
d.Carcinome neuroendocrine primitif du sein	77
2- Echographie mammaire	77
a.Carcinome colloïde	78
b.Carcinome médullaire	80
c.Carcinome adénoïde kystique	80
d.Carcinome neuroendocrine primitif du sein	81
3. IRM	82
III.2. Moyens de diagnostique histologique	83
1. La cytoponction échoguidée	83
2. Les biopsies percutanées : micro (18-12G) et macrobiopsie assistées par aspiration (11-8G)	83
IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	84
1. Moyens d'étude	84
1-1prélèvement	84
a. Examen extemporané	84
b. Examen macroscopique des pièces d'exérèse mammaire	84
1-2l'immunohistochimie	84
a. Détermination des Récepteurs hormonaux	85
b. Détermination du statut HER-2 :	85
c. La détermination de l'index Ki-67 et les autres marqueurs de prolifération:	86
2. L'étude analytique	87
2.1 Carcinome colloïde	87
a.Aspect macroscopique	87

b.Aspect microscopique.....	88
c.Aspect immunohistochimique.....	92
d.Diagnostic différentiel	92
2.2 Carcinome médullaire	93
2.2.1 Carcinome Médullaire Typique	93
a.Aspect macroscopique	93
b.Aspect microscopique.....	94
c.Aspect immunohistochimique	95
d.Le diagnostic différentiel.....	95
2.2.2 Carcinome médullaire atypique	95
2.3 Carcinome adénoïde kystique.....	96
2.5 Carcinome neuroendocrine	98
V. BILAN D’EXTENSION	100
1. Extension locorégionale.....	100
2. Extension générale.....	100
VI. TRAITEMENT.....	101
VI.1- Moyens	101
1.hirurgie.	101
a.Chirurgie conservatrice : Tumorectomie.	101
b.Chirurgie mutilante: Mastectomie radicale classique(Patey)	105
c.Reconstruction mammaire	106
d.chirurgie du creux axillaire	112
e.Complications du traitement chirurgical	115
2.Radiothérapie.....	115
a.Radiothérapie externe	115
b.Curiethérapie interstitielle	117

3. Chimiothérapie	117
4. Hormonothérapie	118
a. Suppression ovarienne	119
b. Tamoxifène	119
c. Anti-aromatases	119
5. Trastuzumab	120
VI.2. Stratégie thérapeutique	121
1. Chirurgie:.....	121
2. Radiothérapie	122
VII. RESULTATS CARCINOLOGIQUES	127
1. La survie globale	127
2. Les récurrences	129
3. Les métastases	129
VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES :	130
VIII.1. Les facteurs pronostiques cliniques	130
1. L'âge	130
2. La grossesse.....	130
3. Le stade TNM.....	130
VIII.2. Les facteurs histologiques	131
1. L'envahissement des ganglions axillaires.....	131
2. La taille tumorale	132
3. Le grade histologique : Grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR)	132
4. Le type histologique.....	132
5. Les embolus vasculaires péri tumoraux	133
6. La composante intracanalair associée	133
7. L'envahissement des marges d'exérèse	133
VIII.3. Les facteurs biologiques et moléculaires	134
1. Les récepteurs hormonaux.....	134
2. L'oncogène HER2 (Her 2-neu ou c-erbB2 ou neu)	134

3.Les marqueurs de prolifération	134
4. L'anti-oncogène P53	135
IX. SURVEILLANCE	135
1. Surveillance Locoregionale.....	135
2. Surveillance générale.....	136
3. Prise en charge psychologique	136
CONCLUSION.....	137
RESUMES.....	137
BIBLIOGRAPHIE.....	137



Introduction



Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Au Maroc son incidence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme.

L'imagerie mammaire occupe une place de premier plan puisqu'elle intervient dans le dépistage, le diagnostic et la surveillance des cancers du sein. Bien que des techniques modernes telles que le scanner et l'IRM semblent apporter une contribution intéressante, la mammographie et l'échographie mammaire permettent dans la majorité des cas de conclure en faveur de la bénignité ou la malignité, à condition que l'examen clinique soit bien mené. Celui-ci constitue un élément fondamental du diagnostic.

Au cours de ces dernières années, le volet anatomopathologique, dans le cancer du sein, a connu un essor considérable, notamment grâce à l'immunohistochimie par l'étude des récepteurs hormonaux et le test à l'Herceptine, ce qui ouvre la voie à de nouveaux axes thérapeutiques.

Ce travail rétrospectif concerne une série de 17 cas de carcinomes du sein dits de bon pronostic. 11 patientes atteintes de carcinome colloïde, 2 patientes atteintes de carcinome médullaire, 3 cas de carcinome neuroendocrine primitif du sein et une seule patiente porteuse le type adénoïde kystique.

Le but de notre travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives de ces types de cancer invasif du sein avec une revue de littérature.



Rappel théorique



I. ANATOMIE, DRAINAGE LYMPHATIQUE ET VASCULARISATION DU SEIN.

A. Structure générale

La glande mammaire est un organe à développement continu depuis le stade embryonnaire, à travers la puberté, les cycles menstruels et la grossesse, jusqu'à l'atrophie à travers la ménopause.

Au sommet du mamelon s'abouchent 10 à 20 canaux. Certains sont rapidement borgnes mais la plupart vont, après une dilatation ampullaire fusiforme appelée sinus lactifère et située à hauteur de la plaque aréolaire, se ramifier en canaux de plus petit calibre jusqu'à aboutir aux structures terminales périphériques que sont les lobules éparpillés dans tout le sein.

L'organe renferme donc deux structures essentielles, une structure à visée sécrétoire qui est le lobule et une structure à visée excrétrice qui est le canal excréteur encore appelé canal galactophore (1).

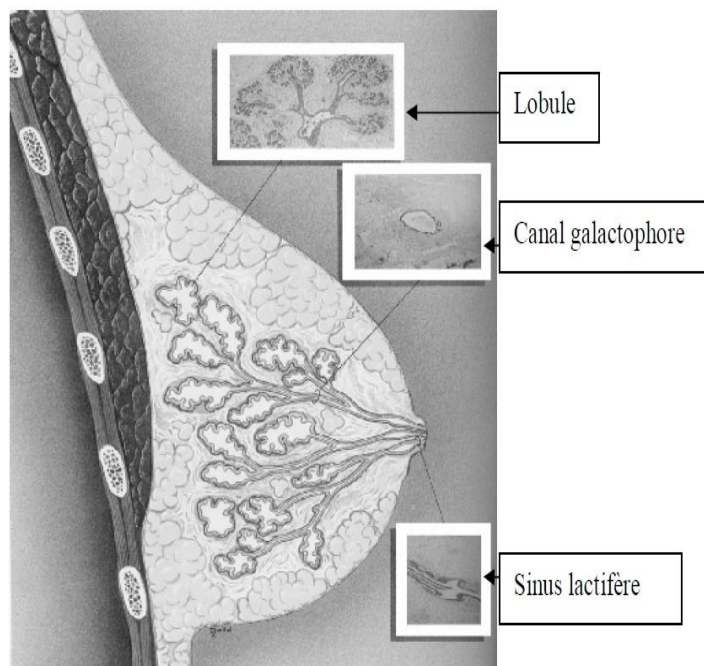


Figure 1 : représentation schématique de la structure générale d'un sein

La ramification d'une galactophore donne lieu à une formation arborescente qui, avec le tissu conjonctif ou adipeux qui l'entoure, est appelé lobe. Ce lobe mammaire, de forme pyramidale à pointe mamelonnaire, n'a pas de limites anatomiques propres et ne peut être matérialisé qu'à l'aide d'une injection intracanaulaire de colorants ou d'une galactographie.

Les lobules sont essentiellement situés à la périphérie de l'organe (par rapport au mamelon) et ils sont plus particulièrement nombreux dans le quadrant supéroexterne (1).

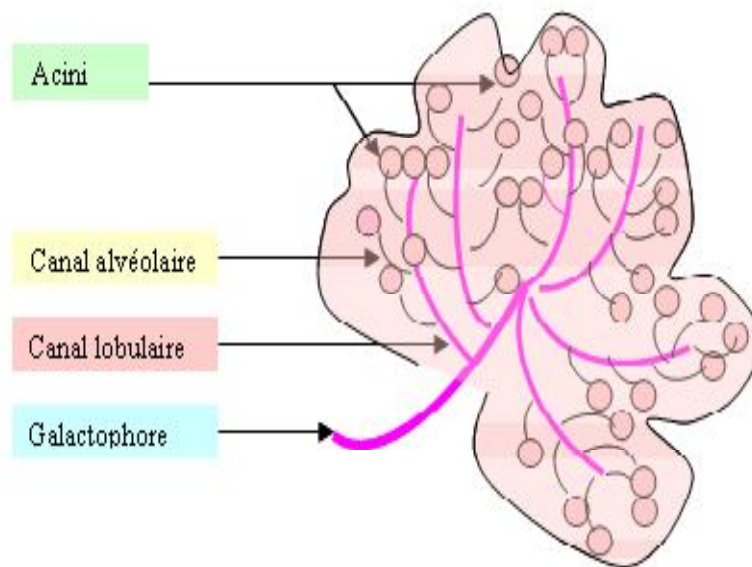


Figure 2 : représentation schématique d'un lobule mammaire

1. Le lobule

Le lobule est une formation sphérique d'environ 0,5 à 1mm de diamètre constituée de petits tubes borgnes (appelés ductules terminaux) agencés de manière radiée autour d'un canal collecteur intralobulaire (le galactophore terminal intralobulaire).

Ces ductules terminaux, au nombre de 20 à 100, sont entourés par un tissu fibro-collagène lâche appelé tissu palléal et dont les limites périphériques séparent le lobule du tissu fibro-collagène de soutien.

Le revêtement épithélial des lobules est à double couche, la couche interne faite de cellules épithéliales bordant la lumière, la couche externe de cellules myoépithéliales (2).

En 1975, Wellings a développé le concept de TDLU (terminal duct lobular unit ou unité terminale ductulo-lobulaire) qui englobe le lobule et le galactophore terminal extralobulaire (3). Ce galactophore terminal représente la dernière division du galactophore avant le lobule. Il est court et de longueur voisine de celle du diamètre lobulaire, soit environ 1mm. Ce TDLU, de par sa grande hormonoréceptivité, représente le lieu de développement de la plupart des proliférations épithéliales bénignes et malignes.

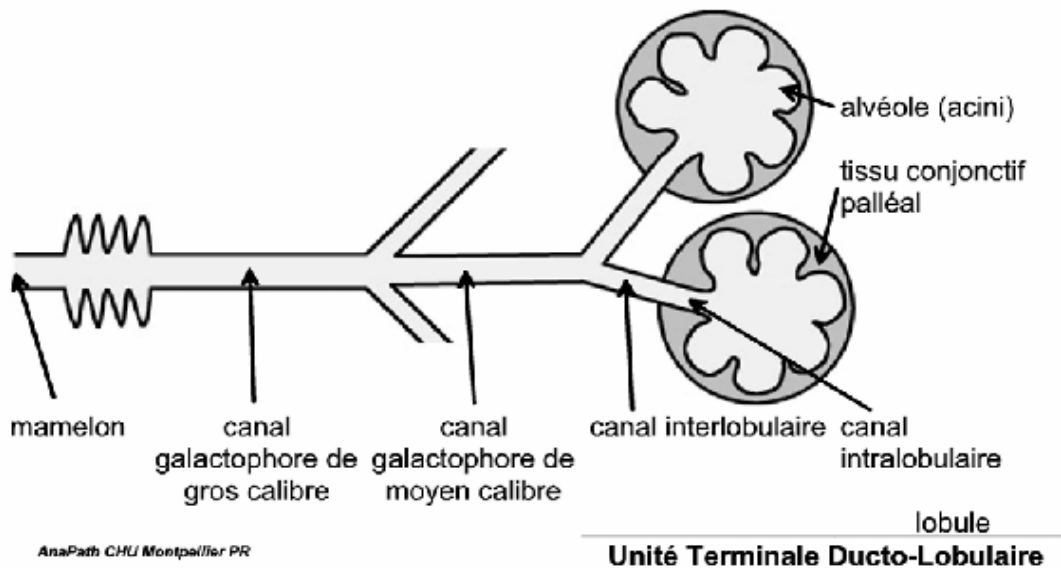
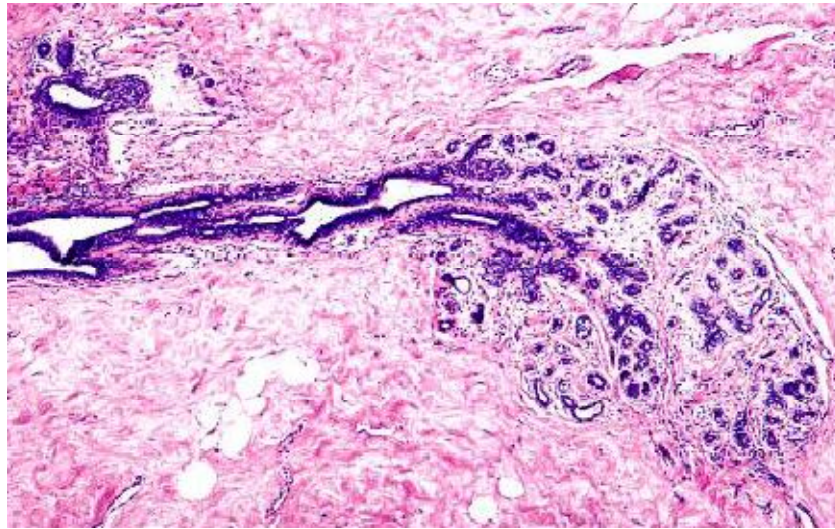


Figure 3: représentation schématique d'une unité terminale ductulo-lobulaire



**Figure 4 : microphotographie d'une unité terminale ductulo-lobulaire
comme vue dans un tissu mammaire normal**

2- La cellule épithéliale

Elle est le point de départ de la très grande majorité des carcinomes mammaires. Dans au moins 98% des cas le cancer du sein est un adénocarcinome développé à partir de l'épithélium glandulaire (principalement de celui de ces unités terminales). Même à l'état de repos, le lobule est le siège d'une sécrétion à minima provenant des cellules épithéliales. Cette sécrétion n'est pas extériorisée au mamelon.

2-1 Aspect morphologique

Les cellules glandulaires ou lactocytes présentent en effet des cycles d'activité que traduisent d'importants changements de la morphologie. Au repos elles sont basses, cuboïdes avec un noyau central ovalaire et un cytoplasme relativement peu abondant. Dans la phase de sécrétion elles deviennent au contraire hautes, avec un cytoplasme plus abondant qui déplace l'extrémité apicale dans la lumière glandulaire.

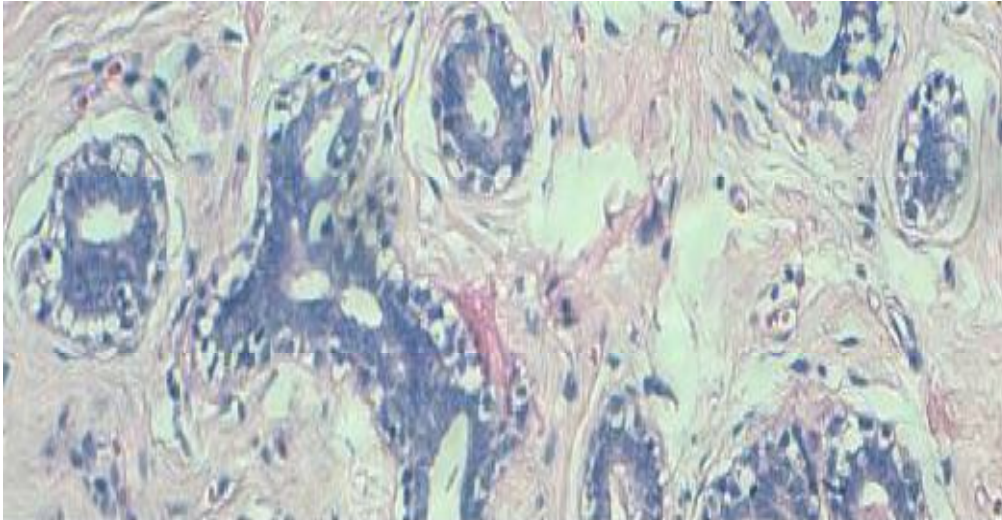


Figure 5 : microphotographie d'un tissu mammaire normal comportant des acini et des ductules tapissés par une double assise cellulaire

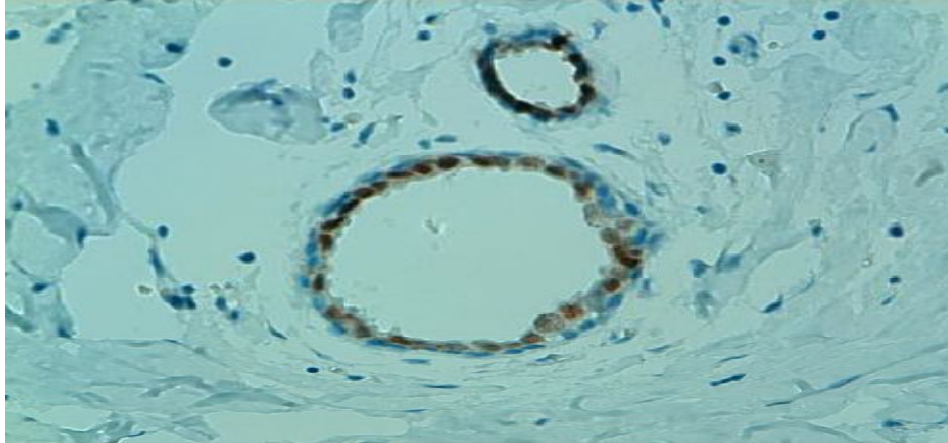
Flèche noire : cellule luminale

Flèche rouge : cellule myoépithéliale

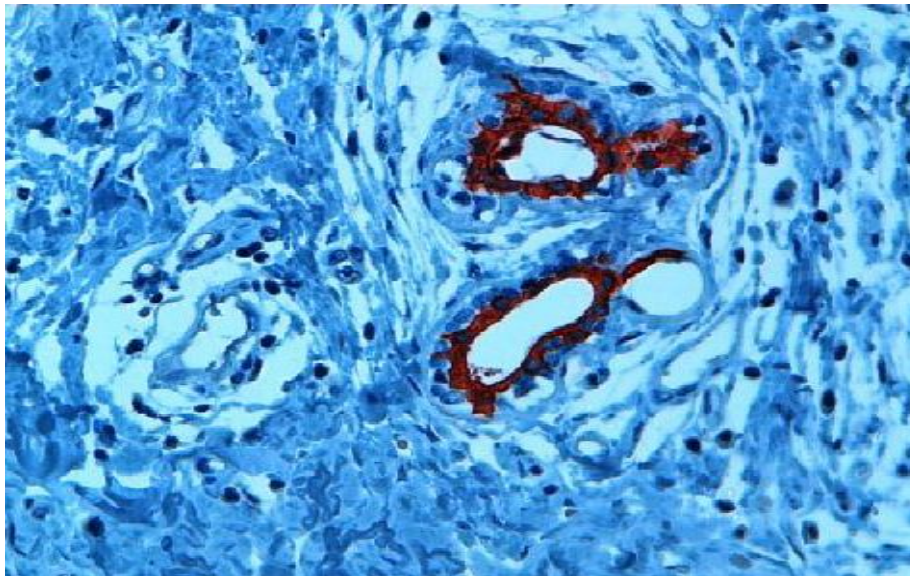
2-2 Aspect immunohistochimique

L'expression de l'antigène épithélial spécifique (ASE) et de l'antigène épithélial membranaire (EMA) a été longtemps associé aux cellules luminales, mais la plupart utilisent actuellement pour la reconnaissance de ces cellules leur profil unique d'expression de cytokératines qui appartiennent aux filaments intermédiaires et qui sont divisés en deux types : acide (type I) et basale (type II) en se basant sur leurs caractéristiques de point isoélectrique, et en cytokératine de haut et de bas poids moléculaire. Les cytokératines 1 à 8 appartiennent au type I, alors que les cytokératines 9 à 20 appartiennent au type II. Chaque cellule épithéliale exprime au moins deux types différents de cytokératines (4).

Les cellules luminales expriment des marqueurs associés aux récepteurs hormonaux (récepteurs des oestrogènes et de la progestérone) (5-6), certaines cytokératines (CK8, CK14, CK18) ainsi que des facteurs de transcription spécifiques comme GATA3 et FOXA1 (4-7).



**Figure 6: expression des récepteurs oestrogéniques par les cellules
luminales des canaux normaux**



**Figure 7 : expression de la cytokératine 8/18 par les cellules luminales des acini
mammaires, alors que les cellules basales sont négatives**

3- La cellule myoépithéliale

Cette cellule n'est pas spécifique du sein puisqu'on la retrouve également dans les glandes salivaires et sudorales. Elle est située entre les cellules épithéliales et la membrane basale.

La cellule myoépithéliale participe à l'élaboration de la membrane basale et a des propriétés contractiles qui favorisent l'éjection du lait et l'apparition d'espaces intercellulaires permettant de meilleurs échanges entre l'épithélium et le tissu palléal.

3-1 Aspect morphologique

Les cellules basales sont morphologiquement hétérogènes, elles sont soit fusiformes ou cubiques, selon leur endroit dans le système canalaire du sein et selon le statut hormonal du tissu (8).

Les cellules myoépithéliales situées à la périphérie des canaux ont typiquement des hémidesmosomes, des filaments cytoplasmiques avec des densités focales et des vésicules de pinocytose le long de la membrane plasmique.

3-2 Aspect immunohistochimique

Les cellules basales sont le plus souvent définies par leur expression de l'actine muscle lisse. En plus, la vimentine, la glial fibrillary acid protein, le CD 10, la p63, la myosine muscle lisse, la protéine S100, la calponine et le caldesmon peuvent aussi définir les cellules myoépithéliales (9).

En ce qui concerne les cytokératines, les cellules myoépithéliales possèdent des profils différents de cytokératine qui diffèrent de celui des cellules lumenales. Elles expriment en général les cytokératines 5/6, 14 et 17 (4-7-10).

4- La membrane basale

Il s'agit d'une structure membranaire soutenant l'épithélium, synthétisée par les cellules épithéliales.

La membrane basale est une zone d'échange et de contact entre les structures épithéliales et le tissu conjonctif. En cancérologie, la membrane basale s'oppose au passage des cellules cancéreuses et son respect par les cellules néoplasiques a permis de définir le concept de carcinome in situ. Au-delà, se situe le tissu palléal ou manteau. En immunohistochimie, la membrane basale exprime la laminine ou le collagène de type IV (4).

5- Le tissu palléal

Il s'agit d'un tissu conjonctif très vascularisé enveloppant les ductules terminaux et généralement bien séparé du tissu conjonctif inter lobulaire environnant qui est plus dense. Sa densité est variable, en fonction du cycle hormonal ou de l'âge. Très actif, le tissu palléal est :

- ✧ un lieu d'échange où se produisent les modifications cycliques d'origine hormonale,
- ✧ un site privilégié de la croissance du tissu mammaire, en particulier à l'adolescence et chez l'adulte dans le phénomène d'adénose,
- ✧ propice au développement d'une réaction inflammatoire, en particulier dans les mastites ou au contact d'un carcinome in situ,
- ✧ à l'origine de tumeurs à dominance conjonctive comme le fibroadénome ou la tumeur phyllode.

B- Drainage lymphatique du sein :

Les anatomistes s'attachent à décrire les lymphatiques du sein en distinguant le réseau lymphatique superficiel drainant la peau de la région mammaire, du réseau plus profond drainant la glande mammaire elle-même (11, 12).

1. Réseau lymphatique cutané

Les lymphatiques cutanés issus de la région mammaire forment un réseau dense au niveau de l'aréole et du mamelon : le réseau aréolaire superficiel (13,14).

De ce réseau aréolaire, partent en profondeur de petits canaux qui se jettent dans un plexus sous-dermique : le plexus sous-aréolaire (Figure 3). Celui-ci reçoit une grande partie des lymphatiques de la glande mammaire et constitue le centre anastomotique principal entre le réseau glandulaire et le réseau cutané. Il est formé par des troncs volumineux et bosselés.

L'ensemble de ce plexus représente un disque percé à sa partie centrale d'un orifice qui circonscrit la base du mamelon. En dehors de l'aréole, ce plexus sous-aréolaire devient de moins en moins dense pour former le plexus circumaréolaire. Le réseau cutané superficiel se draine essentiellement dans les lymphonoeuds (ou ganglions lymphatiques) axillaires et se continue dans le réseau des régions voisines (16, 11).

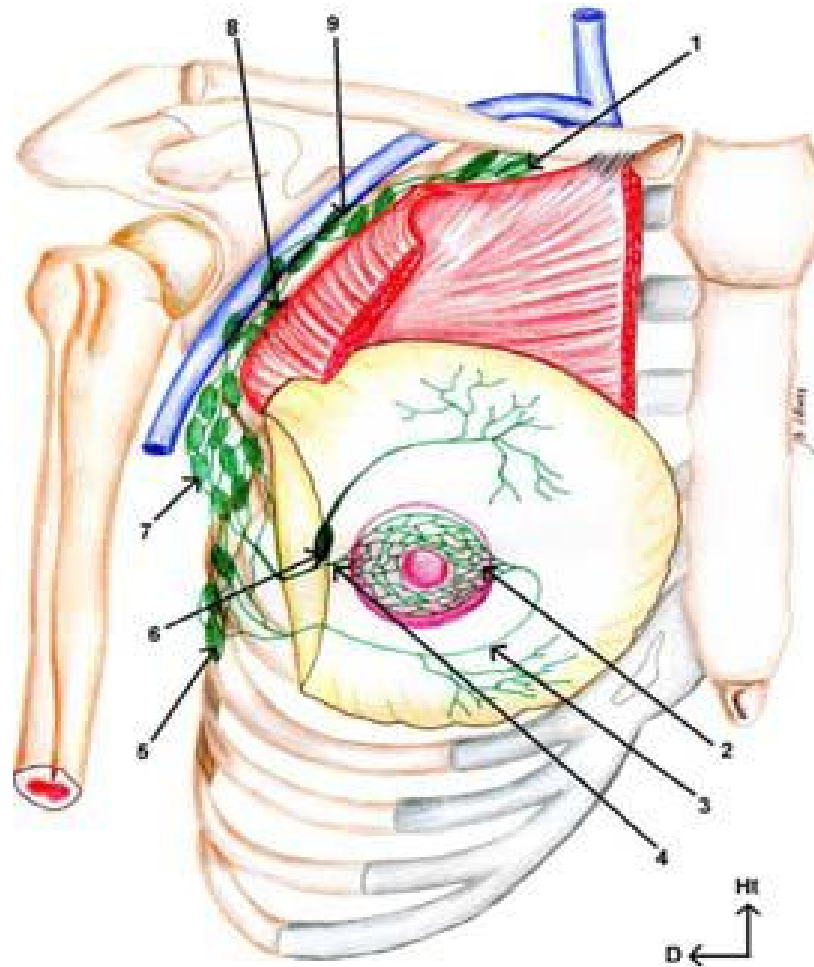


Figure 8. Voie de drainage axillaire principale.

- 1 : lymphonoeuds sous-claviculaires,
- 2 : plexus sous-aréolaire de Sappey,
- 3 : tronc interne,
- 4 : tronc externe,
- 5 : lymphonoeuds du groupe inférieur de la chaîne mammaire externe,
- 6 : lymphonoeuds paramammaire sous-cutané de Sorgius,
- 7 : lymphonoeuds du groupe moyen de la chaîne mammaire externe,
- 8 : lymphonoeuds du groupe supérieur de la chaîne mammaire externe,
- 9 : lymphonoeuds sous-scapulaires. (11)

2. Réseau lymphatique glandulaire

Les lymphatiques glandulaires naissent des lobules glandulaires par de vastes sacs périlobulaires. Ces sacs ne sont pas contenus à l'intérieur des lobules, mais ils s'étalent à leur surface. Au niveau des conduits galactophores, le réseau d'origine est formé par des capillaires, dont la direction générale est parallèle à celle des conduits excréteurs et qui s'unissent entre eux par des anastomoses transversales. Des sacs périlobulaires partent des 2 ordres de collecteurs : les uns gagnent le plexus sous-aréolaire de Sappey en cheminant entre les conduits galactophores, et de là, rejoignent les lymphonoeuds axillaires. Ils forment la voie de drainage principale de la glande mammaire. Les autres émergent au niveau de la périphérie de la glande et forment plusieurs voies accessoires (11).

Le drainage lymphatique proprement dit de la glande mammaire est tributaire de 3 régions lymphonodales : la région axillaire, la région mammaire interne et la région susclaviculaire (16, 11, 15).

➤ La région axillaire :

Les vaisseaux d'origine glandulaire, tributaires des lymphonoeuds axillaires suivent 3 voies : l'une principale et 2 accessoires. Ces 3 voies axillaires assurent la quasi totalité du drainage lymphatique de la glande mammaire, en recueillant 75 à 95 % du flux lymphatique originaire du sein.

L'origine de la voie de drainage axillaire principale naît de 2 troncs partant de la périphérie du plexus sous-aréolaire de Sappey. Le tronc externe se porte transversalement en dehors et vers l'aisselle, et reçoit comme affluent principal un collecteur qui provient de la partie supérieure de la glande. Le tronc interne, plus volumineux, passe en dessous de l'aréole en décrivant une courbe concave en haut. Il gagne ensuite, comme le précédent, la base de la région axillaire en cheminant dans le tissu cellulaire sous-cutané, le long du bord inférieur du grand pectoral, qu'il croise au niveau de la troisième côte. Il reçoit également un ou 2 affluents principaux issus de la région inférieure de la glande (Figure 3). Ces 2 troncs principaux traversent l'aponévrose du creux axillaire après avoir contourné le bord antérieur de la base de l'aisselle, puis se terminent dans un ou 2 lymphonoeuds placés sur la paroi interne de l'aisselle.

Parmi les voies accessoires axillaires, on distingue la voie transpectorale et la voie rétropectorale (Figure 4).

La voie transpectorale est composée de lymphatiques qui émergent de la face postérieure du parenchyme de la glande mammaire. Les uns traversent le grand pectoral avec les ramifications des artères thoraciques supérieures et acromio-thoraciques et se rendent aux ganglions lymphatiques sous-claviculaires. Les autres sont satellites des rameaux artériels qui perforent le muscle grand pectoral, au dessous du bord inférieur du petit pectoral. Ils se drainent dans les lymphonoeuds de l'aisselle (Figure 4).

La voie rétropectorale est constituée par un ou 2 vaisseaux qui contournent le bord inférieur du grand pectoral et montent directement vers les lymphonoeuds sous-claviculaires, en passant soit en arrière du petit pectoral, le long de la veine axillaire, soit entre les 2 muscles pectoraux. Dans ce cas, on peut rencontrer des lymphonoeuds inter-pectoraux ou ganglions de Rotter (Figure 4).

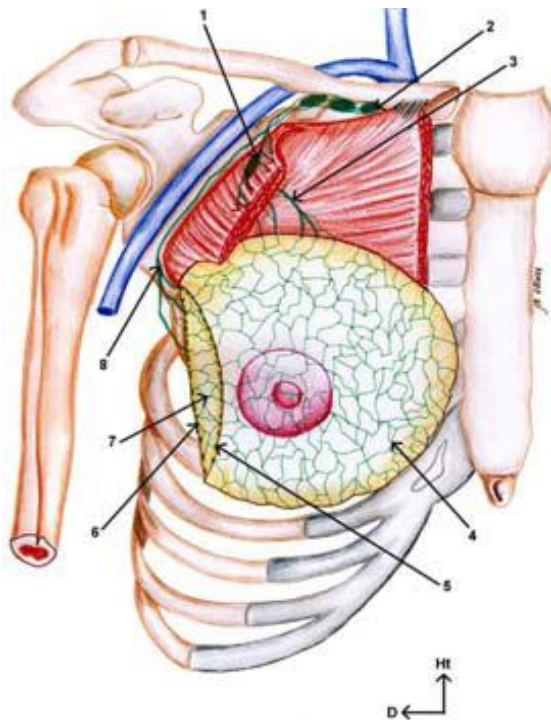


Figure 9. Voies de drainage axillaire accessoires.

- 1 : lymphonoeud intercalaire rétropectorale de Grossmann,
- 2 : lymphonoeuds sous-claviculaires,
- 3 : voie lymphatique accessoire transpectorale,
- 4 et 6 : plexus rétromammaire,
- 5 : réseau lymphatique superficiel,
- 7 : anastomoses lymphatiques entre les réseaux profonds et superficiels,
- 8 : voie lymphatique accessoire rétropectorale. (11)

Les collecteurs de la voie de drainage mammaire interne naissent de l'extrémité interne du sein. Ils suivent le trajet des artérioles que l'artère mammaire interne envoie à la glande mammaire. Selon les observations de Caplan (15), il existe 2 types de pédicules secondaires. Le premier, prépectoral parcourt la face antérieure du grand pectoral avant de pénétrer dans ses fibres. Ce pédicule perfore les muscles intercostaux au niveau des 2ème, 3ème, 4ème et 5ème espaces intercostaux, puis se jette dans les ganglions de la chaîne mammaire interne (Figure 5). Le second, sous-pectoral, après être sorti de la glande mammaire, se dirige vers le bord inférieur du muscle grand pectoral.

Il longe ensuite la face profonde de ce muscle avant de perforer les espaces intercostaux pour rejoindre les lymphonoeuds mammaires internes (Figure 5).

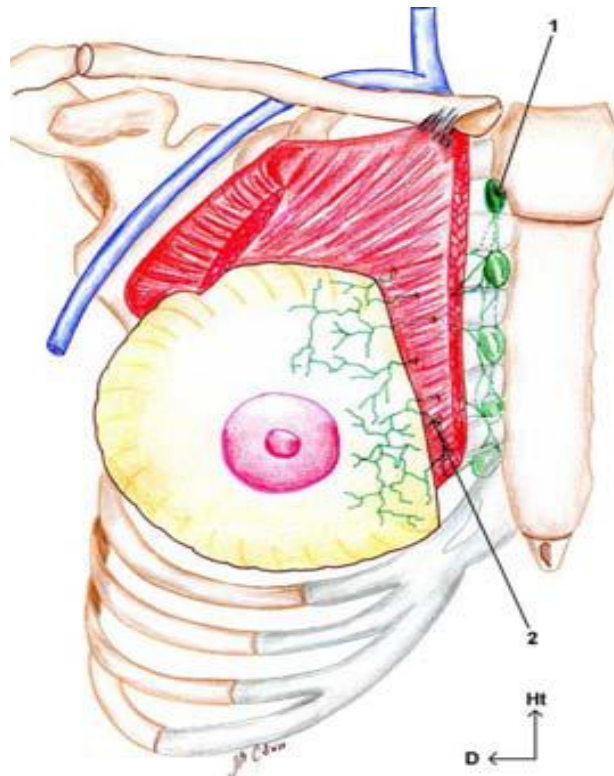


Figure 10. Voie de drainage lymphatique interne.

- 1 : lymphonoeuds parasternaux,
- 2 : rameaux lymphatiques perforants. (11)

➤ **La région sus-claviculaire**

Rarement, un tronc lymphatique naît de la partie supéro-interne de la glande, monte en arrière des muscles pectoraux ou entre ces 2 muscles avant de s'engager sous la clavicule pour se drainer dans les relais ganglionnaires sus-claviculaires (Figure 6).

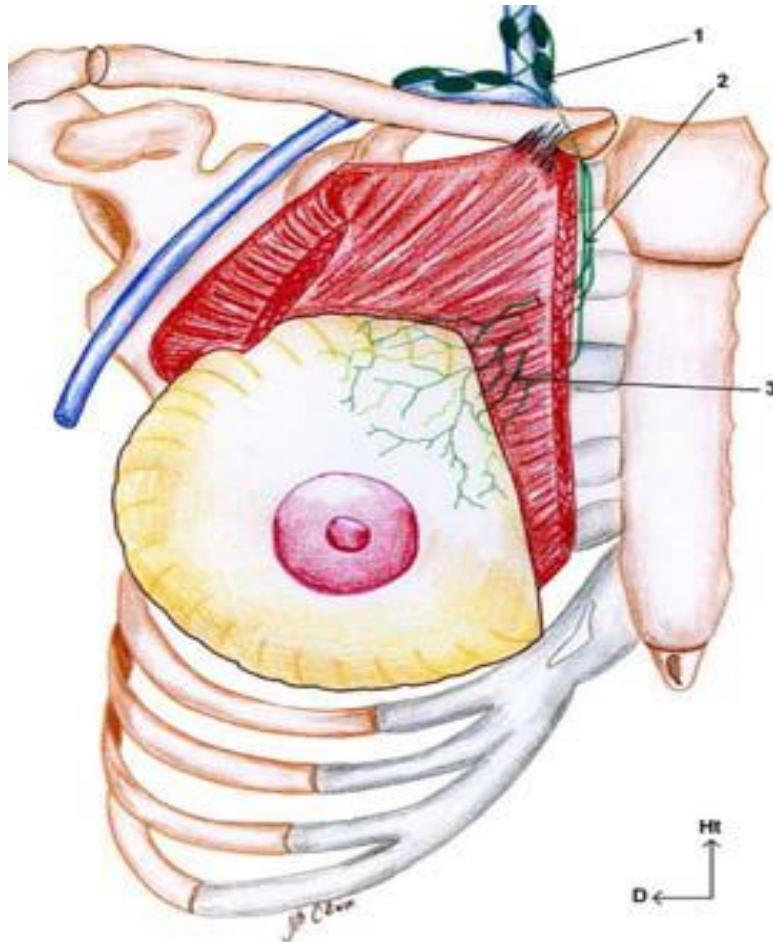


Figure 11. Voie de drainage sus-claviculaire rétromammaire.

- 1 : lymphonoeuds sus-claviculaires,
- 2 : vaisseaux lymphatiques rétropectoraux,
- 3 : rameaux lymphatiques perforants. (11)
- 3. Ganglion lymphatique et cancer

Les ganglions jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la progression tumorale. En réponse à l'antigénicité des cellules tumorales, les ganglions régionaux peuvent initier et développer des réactions immunitaires. En même temps, ils peuvent capter les cellules tumorales circulantes. Agissant comme « barrière », ils peuvent les détruire complètement ou au moins arrêter temporairement leur progression.

Les métastases ganglionnaires sont le reflet de la diffusion et de la prolifération de cellules venues de la tumeur primitive par les canaux lymphatiques afférents et retenues dans les sinus ganglionnaires. Classiquement, le premier ganglion de drainage se comporte comme un « filtre ». Tant qu'il n'est pas débordé par un afflux massif de cellules néoplasiques issues de la tumeur primitive, il formera un barrage efficace. La dissémination s'effectue de proche en proche par embols dans les vaisseaux lymphatiques efférents. Dans les ganglions, les cellules tumorales colonisent dans un premier temps le sinus périphérique, puis elles pénètrent le ganglion par les sinus médullaires, la médullaire et le cortex. Dans certains cas, cela aboutit à l'effacement complet du parenchyme ganglionnaire par le processus métastatique. Une dissémination extra ganglionnaire est également possible après rupture de la capsule ganglionnaire.

Cependant, l'observation de ganglions distaux envahis alors que les premiers ganglions du relais sont indemnes (skip métastases), suggère l'implication d'autres mécanismes. Des métastases rétrogrades, controlatérales ou paradoxales sont parfois rencontrées. Elles peuvent s'expliquer par des shunts, des blocages circulatoires (dans certains ganglions envahis) ou par des particularités immunologiques de certaines cellules tumorales. En fait, les vraies skip métastases resteraient rares (3 à 4 %) (17).

C. Vascularisation.

La vascularisation de la glande mammaire repose sur un réseau rétroglandulaire et un réseau antérieur. Celui-ci est composé d'un réseau sous-dermique (plus dense à proximité de la plaque aréolo-mamelonnaire) et d'un réseau pré-glandulaire (à la surface de la glande), qui communiquent par l'intermédiaire des crêtes de Duret (*figure 1.2*). Un réseau anastomotique intraglandulaire assure la distribution du réseau antérieur.

Deux pédicules principaux et trois pédicules accessoires assurent l'alimentation du sein). Les deux pédicules principaux sont :

- ✧ les branches de l'artère thoracique latérale (anciennement artère mammaire externe, qui est issue de l'artère axillaire), entrant par le quadrant supéro-externe;
- ✧ les branches perforantes des deuxième, troisième et quatrième intercostaux issues de l'artère thoracique interne (auparavant dénommée artère mammaire interne, naissant de l'artère subclavière), irriguant un large quadrant supéro-interne.

Les trois pédicules accessoires sont :

- ✧ supérieur : branches de l'artère acromiothoracique ;
- ✧ inféro-externe : branches latérales cutanées des artères intercostales postérieures (du troisième au cinquième espaces intercostaux principalement) ;
- ✧ inféro-interne : branches perforantes inférieures de faible calibre de l'artère thoracique interne.

En outre, des rameaux grêles émergent des artères intercostales antérieures (issues de l'artère thoracique interne) irriguent la glande mammaire par sa base. Les variations anatomiques sont nombreuses et fréquentes. Chaque pédicule peut assurer à lui seul la vascularisation. Outre la conservation du réseau antérieur, la chirurgie conservatrice impose le respect d'au moins un de ces pédicules.

La vascularisation de la plaque aréolo-mamelonnaire repose sur un réseau profond (le long des canaux galactophores) et un réseau sous-dermique (de disposition radiaire ou annulaire) qui définit le cercle péri-aréolaire. On peut :

- ✧ soit réaliser une incision circonférentielle : l'aréole est alors vascularisée par le réseau profond ;
- ✧ soit décoller la plaque aréolo-mamelonnaire par une incision hémicirconférentiel qui préserve le réseau sous-dermique.

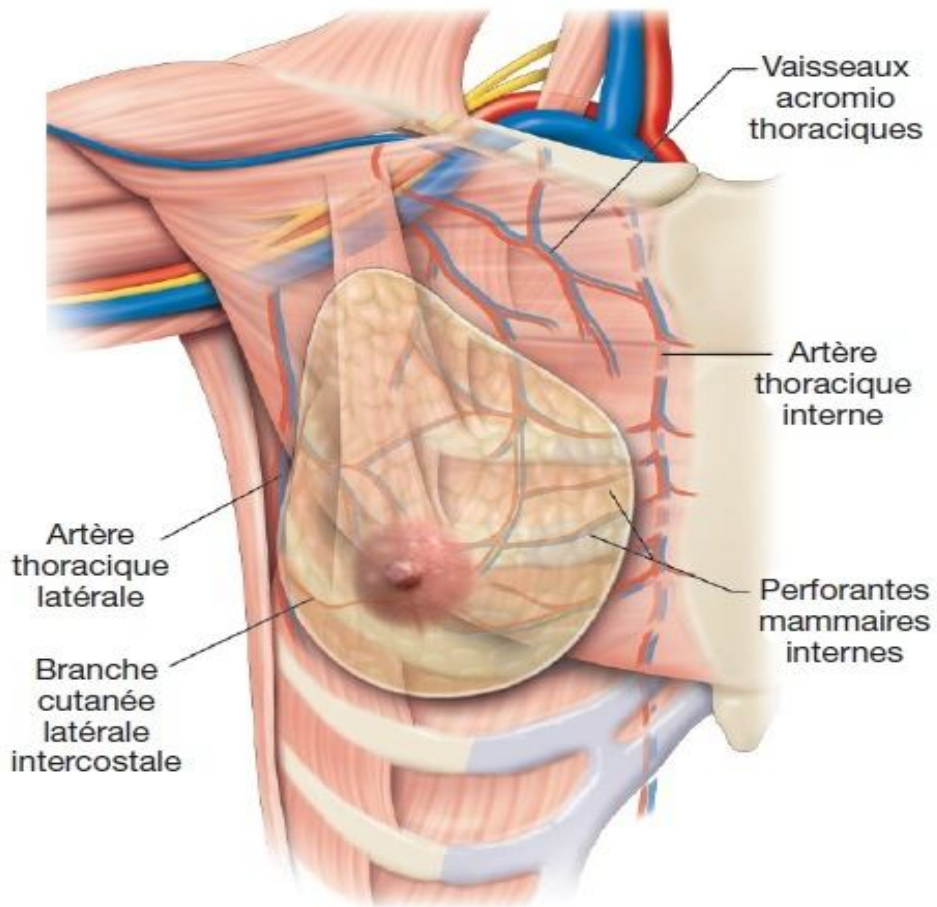


Figure 12. Vascularisation de la glande mammaire

II.ONCOGENESE :

Les récents progrès de la biologie moléculaire permettent de considérer actuellement le cancer du sein, de même que la plupart des autres cancers, comme une maladie génétique somatique complexe impliquant une accumulation clonale d'altérations géniques conférant aux cellules concernées un avantage de prolifération sélectif (18).

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

La tumorigenèse résulte d'une cascade d'événements génétiques, s'étalant sur plusieurs générations cellulaire, pour aboutir à une prolifération sélective et non contrôlée du clone tumoral. Contrairement à la cancérogenèse colique, la séquence exacte de ces événements successifs et cumulatifs n'est pas connue pour le cancer du sein. Cependant, on a pu identifier certaines des altérations géniques permettant aux cellules tumorales d'échapper aux mécanismes régulateurs propres à la cellule normale et à l'environnement cellulaire : ces étapes consistent en des altérations d'un ou plusieurs gènes-clés du fonctionnement cellulaire normal, appelés oncogènes et anti-oncogènes (19).

➤ Oncogènes :

Ils peuvent schématiquement se définir comme des gènes normaux dominants dont l'activité excessive confère à la cellule concernée un avantage prolifératif sélectif. Les mécanismes chromosomiques impliqués dans l'activation excessive d'un oncogène peuvent être : une translocation, une mutation ponctuelle, une amplification génique et une surexpression (19).

➤ **Anti-oncogènes :**

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

Les travaux réalisés ces vingt dernières années en biologie du cancer du sein ont permis d'identifier un grand nombre d'acteurs moléculaires participant aux grandes fonctions qui définissent le phénotype cancéreux : autonomie de croissance, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, dysfonction du processus de mort cellulaire programmée ou apoptose, néoangiogénèse, potentiel de réplication sans limite, invasion et pouvoir métastatique (20).

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

- L'oncogène MYC :

Situé sur la région chromosomique 10q26 : code pour une protéine membranaire, qui régule l'expression de nombreux autres gènes ; il est amplifié dans plus de 30% des cancers du sein (19).

- L'oncogène ErbB2 :

Situé sur 8q12 : code pour un récepteur de facteur de croissance ; il est amplifié et surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein (19).

- L'anti-oncogène p53 :

Situé sur la région 17q13 : c'est un gène suppresseur de tumeurs ; présente une mutation dans 20 à 40% des cancers du sein (19).

- L'anti-oncogène RB :

Situé sur 13q14 : code pour une protéine qui intervienne dans la réplication de l'ADN ; dans 15 à 30% des cancers du sein ce gène présente des délétions et des mutations (19).

- Les gènes BRCA et BRCA2 :

Situés respectivement au niveau des loci 17q21 et 13q12 sont des gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein: codent pour des protéines dont les fonctions ne sont pas encore connues, et jouent probablement un rôle fondamental dans la carcinogenèse mammaire (21,22).

La connaissance de certaines de ces anomalies a déjà permis des avancées majeures sur les plans du diagnostic, du pronostic et de la thérapeutique.

Aujourd'hui, les nouvelles technologies d'analyse moléculaire à grande échelle qui étudient plusieurs milliers de molécules simultanément dans un échantillon en une seule expérience permettent pour la première fois d'aborder la complexité moléculaire des cancers. Les retombées attendues devraient être importantes sur l'amélioration de la prise en charge des patients (23).

III. FACTEURS DE RISQUE.

1. Antécédents familiaux de cancers du sein :

1.1-Facteurs familiaux :

20 à 30 % des femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale (24), mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques (25,26). Un antécédent matri ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune ou qu'il était bilatéral.

1.2-Facteurs génétiques :

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

Dix gènes sont connus comme étant associés à un risque accru de cancer du sein, quand ils portent des mutations. Parmi eux, neuf sont liés au système de réponse aux dommages de l'ADN. Le dixième code une protéine qui inhibe l'action de l'enzyme AKT1 (enzyme dont l'inhibition joue aussi un rôle dans les cancers nongénétiques) (25,26).

Les premières gènes identifiées étaient des mutations situées au niveau des gènes p53. Parmi les troubles liés à ces mutations et repris dans le syndrome de Li FRAUMENI (27), on observe une augmentation de l'incidence des cancers du sein, mais aussi des sarcomes ostéogéniques, des leucémies et des tumeurs cérébrales (28).

Deux de ces dix gènes (dits BRCA1 et BRCA2) découvert au début des années

1990, sont à eux-seuls responsables de la moitié des cancers du sein familiaux. La transmission de ces gènes se fait selon un mode autosomique dominant (28).

La présence du gène n'implique pas forcément l'apparition du cancer, il en augmente le risque. Chez la femme, le risque de développer un cancer du sein, est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 (13). Cependant la prévalence de ces mutations reste faible chez les patientes ayant un cancer du sein, moins de 4% pour BRCA1, même si elle est double chez les juives ashkénazes (29).

1.3-Antécédents de tumeurs bénignes du sein :

Les ATCD de pathologie bénigne du sein à type de mastose fibrokystique ou d'hyperplasie lobulaire et surtout les mastopathies prolifératives et atypiques s'accompagnent d'une augmentation du risque de cancer chez la femme jeune de 4,4 (30).

2. Facteurs hormonaux :

2.1-Parité et statut hormonal :

Le cancer du sein est une maladie hormono-dépendante (31). Les hormones sexuelles conditionnent le développement de la glande mammaire. Parmi les hormones, les œstrogènes jouent un rôle de régulation ou de stimulation de la prolifération des cellules cancéreuses du sein. L'exposition totale et cumulative du tissu mammaire aux œstrogènes semble être un des facteurs les plus importants quant au développement d'un cancer du sein (32).

Les trois moments qui ont un impact important sur l'incidence du cancer du sein sont l'âge des premières règles, l'âge de la ménopause et l'âge de la première grossesse menée à terme. Selon FREUND (33), la multiparité, l'âge jeune de la première grossesse menée à terme et l'allaitement lié au nombre de mois et non au nombre d'enfants allaités, semblent constituer des facteurs protecteurs contre la survenue de cette maladie.

2.2-Prise de 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 chez qui aucune élévation du risque n'a été rapportée (34).

Plusieurs études s'accordent sur le fait que ce risque est d'autant plus important que l'âge de la 1ère utilisation est précoce (avant 20 ans) et qu'il est débuté avant la 1ère grossesse menée à terme ; ces 2 périodes constituent des phases de susceptibilité mammaire puisqu'elles correspondent d'une part à la période de croissance mammaire et d'autre part à une période où le gland mammaire n'est pas encore différencié par la 1ère grossesse menée à terme et par l'allaitement (35).

Reste à signaler que le risque de survenue du cancer mammaire chez les femmes utilisant la contraception orale oestroprogestatif est d'autant plus élevé que la femme est porteuse du gène BRCA1 et BRCA2 (36).

3. Facteurs de risque divers :

3.1-Allaitement :

Concernant l'allaitement, une méta-analyse de 2002 étudiant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quelque soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12mois d'allaitement (33).

3.2-Facteurs alimentaires :

➤ Graisses, fruits et légumes :

Aucune étude épidémiologique n'a jusqu'à présent mis en évidence de lien direct entre les graisses alimentaires et le cancer du sein. Il ressort cependant de quelques études

prospectives que la consommation de graisse saturée et animale surtout celle contenue dans la viande rouge en pré ménopause augmenterait le risque de cancer du sein (38). Dans le même sens l'étude WINS a montré qu'une réduction de 30% de la consommation en graisse permettrait de diminuer significativement le risque de récurrence du cancer du sein de 24% (39).

➤ *Alcool :*

La consommation d'alcool a été identifiée comme l'un des rares, facteurs de risque connus du cancer du sein. Les données de 53 études épidémiologiques ont été ré-analysées, ce travail a permis de montrer que la consommation d'alcool augmentait le risque de cancer et que ce risque était en fonction de la quantité d'alcool consommée (40). Par rapport aux femmes abstinentes.

Les femmes ayant eu un cancer du sein et consommant au moins une boisson alcoolisée par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 à 40% par rapport à celle qui ne boivent pas d'alcool (41).

3.3-Tabac (37):

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes.

Pourtant la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque du cancer du sein.

Certains auteurs ont trouvés que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont néanmoins rapporté une augmentation du risque associé au tabagisme. L'effet protecteur de la cigarette serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti œstrogène du tabac.

Des études récentes suggèrent que les femmes ayant des ATCD familiaux de cancer du sein et qui fument ont un risque plus élevé de développer ce cancer (37).

Contrairement, d'autres auteurs rapportent un effet protecteur du tabac contre le carcinome mammaire, en effet, dans une étude cas-témoins menée par

BRUNET sur les femmes ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2, les non fumeuses ont développé plus de cancer du sein que les fumeuses (37).

3.4-Les radiations :

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

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

3.5-Autres :

➤ *Facteurs socioéconomiques (44):*

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

➤ *Obésité:*

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30, augmente le risque de cancer du sein en post ménopause. Cependant, celle ci n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kilos à 18ans, présentent après la ménopause un risque de cancer du sein multiplié par 2 (45).

➤ *L'activité physique:*

L'activité physique relative exercée à un âge jeune pourrait réduire le risque de survenue du cancer du sein (45).



Matériel et méthodes



Nous avons mené une étude rétrospective portant sur les patientes atteintes de certains types de carcinomes du sein dits de bon pronostic à savoir le carcinome médullaire, le mucineux ou colloïde, le carcinome adénoïde kystique et le carcinome neuroendocrine primitif du sein à l'Institut National d'Oncologie (INO) de rabat durant une période de 6 ans allant du janvier de 2007 au décembre 2012.

Au total ; 17 cas ont été colligés durant cette période. Dans notre série, nous avons étudié 4 types histologiques de ces carcinomes dits de bon pronostic comportant 11 cas de carcinome colloïde ou mucineux, 2 cas de carcinome médullaire, un cas de carcinome adénoïde kystique et 3 cas de carcinome neuroendocrine bien différencié primitif du sein.

On a inclus dans cette étude toutes les patientes ayant un diagnostic histologiquement prouvé de ces types de carcinomes et qui ont reçu à l'INO un traitement anticancéreux spécifique.

Toutes les patientes ont bénéficié préalablement d'un bilan complet de la maladie et d'un bilan préopératoire. En effet, une mammographie et une échographie mammaire ainsi qu'une étude anatomo-pathologique par biopsie ou par une étude de la pièce opératoire afin de confirmer le type histologique avec une étude immunohistochimique des récepteurs hormonaux et de l'Hercept test. Un bilan à distance de la maladie comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale et un dosage sérique de Ca15-3 a été fait systématiquement chez toutes les patientes. Les autres examens radiologiques (scintigraphie osseuse, tomодensimétrie cérébrale...) ont été demandés uniquement en cas de signe d'appel. Aucune patiente n'était métastatique au moment du diagnostic.

Toutes les données existantes ont été notées et analysées. Les informations manquantes faisant partie des éléments d'analyse de l'étude ont été complétées de façon prospective.

Tableau1 : données épidémiologiques, cliniques et radiologiques.

cas	Age (ans)	ménopause	Délai de consultation (mois)	Signe révélateur	mammographie	échographie
1	68	+	2	N	O.N.B.L	M.H.B.L
2	63	+	12	N	O.N.B.L	M.H.B.L
3	59	+	4	N	O.N.B.L	M.H.B.L
4	56	+	8	N+S.I	O.S	M.H.M.L
5	48	+	5	N	O.NBL	M.H.B.L
6	44	-	2	N	O.N.B.L	M.H.B.L
7	42	-	4	N	O.N.B.L	M.H.B.L
8	38	-	2	N	O.N.B.L	M.H.B.L
9	53	+	6	N+S.I	O.S	M.H.M.L
10	48	+	3	N	O.N.B.L	M.H.B.L
11	56	+	6	N	Non concluante	M.H.B.L
12	47	+	12	N	O.N.B.L	M.H.B.L
13	38	-	6	N	O.N.B.L	M.H.B.L
14	50	+	10	N	O.N.B.L	M.H.B.L
15	63	+	3	N	O.N.B.L	M.H.B.L
16	73	+	7	N	O.N.B.L	M.H.B.L
17	53	+	4	N	O.N.B.L	M.H.B.L

Légende :

N : nodule

S.I : signes inflammatoires

O.N.B.L: opacité nodulaire bien limitée

O.S : opacité suspecte

M.H.B.L : masse hypoéchogène bien limitée

M.H.M.L : masse hypoéchogène mal limitée

+ : oui

- : non

Tableau 2 : Données histologiques et thérapeutiques.

cas	dc. histo	IHC		TYPE HISTO	CHIR D'emblée	CMT Néoadj	RTH	CMT adj	HORTH
		RH	HER						
1	biopsie	+	-	mucineux	conservatrice	-	+	+	+
2	ext	+	-	mucineux	conservatrice	-	+	+	+
3	biopsie	+	-	mucineux	Patey	-	-	+	+
4	biopsie	+	+	mucineux	conservatrice	+	+	+	+
5	cyto	+	-	mucineux	conservatrice	-	+	+	+
6	cyto	+	-	mucineux	conservatrice	-	+	+	+
7	cyto	+	-	mucineux	Patey	-	-	-	+
8	ext	+	-	mucineux	conservatrice	-	+	+	+
9	biopsie	-	-	mucineux	Patey	+	-	+	-
10	biopsie	+	-	mucineux	conservatrice	-	+	+	+
11	biopsie	-	-	mucineux	conservatrice	-	+	+	-
12	ext	+	-	médullaire	Patey	-	+	-	+
13	ext	-	-	médullaire	conservatrice	-	+	+	-
14	ext	+	+	CNE	conservatrice	-	+	-	+
15	ext	+	-	CNE	Patey	-	+	+	+
16	ext	+	-	CNE	Patey	-	+	+	+
17	biopsie	+	-	CAK	conservatrice	-	+	+	+

Légende:
 dc. histo : diagnostic histologique.
 IHC : immunohistochimie.
 RH : récepteurs hormonaux. + : positif / - : négatif
 HER : le statut Her. + : positif / - : négatif
 CHIR : chirurgie
 RTH : radiothérapie. + : administrée / - : non administrée
 CMT : chimiothérapie. + : administrée / - : non administrée
 CMT néoadj : chimiothérapie néoadjuvate

CMT adj : chimiothérapie adjuvante.
 HORMTH : hormonothérapie. + : administrée / - : non administrée
 Ext : extemporané
 Cyto : cytoponction
 CAK : carcinome adénoïde kystique.
 CNE : carcinome neuroendocrine.

Tableau 3 : Données de l'évolution des patientes.

Cas	Récidives	Métastases	Recul (mois)
1	0	0	48
2	0	0	24
3	0	0	20
4	0	0	26
5	0	0	24
6	0	0	72
7	0	0	67
8	0	0	62
9	0	0	24
10	0	0	20
11	0	0	36
12	0	0	6
13	0	0	38
14	0	0	48
15	0	0	42
16	0	0	36
17	0	0	12



Résultats



I. EPIDEMIOLOGIE

1 - Fréquence :

Pendant notre période d'étude, 5041 cas de cancer du sein ont été recrutés au centre dont :

- ✧ 11 cas ont présenté un carcinome colloïde du sein, soit une proportion de 0,2%.
- ✧ 2 cas de carcinome médullaire, soit une proportion de 0,03%.
- ✧ 3 cas de carcinome neuroendocrine, soit une proportion de 0,05%.
- ✧ Un seul cas de carcinome adénoïde kystique, soit une proportion de 0,01%.

2- sexe :

Dans notre série, tous les patients étaient de sexe féminin.

3- L'âge :

L'âge moyen de nos malades a été de 52,5 ans, avec des extrêmes de 38ans et 73 ans.

Tableau 4 : l'âge moyen selon les types histologiques étudiés :

Type histologique	Nombre de cas	Age moyen (ans)
Carcinome colloïde	11	52,2
Carcinome médullaire	2	43
Carcinome neuroendocrine primitif	3	62
Carcinome adénoïde kystique	1	53
total	17	52,5

4-Statut hormonal :

Dans notre série :

- ✧ 4 femmes (23,5%) en activité génitale.
- ✧ 13 femmes (76,5%) ménopausées.

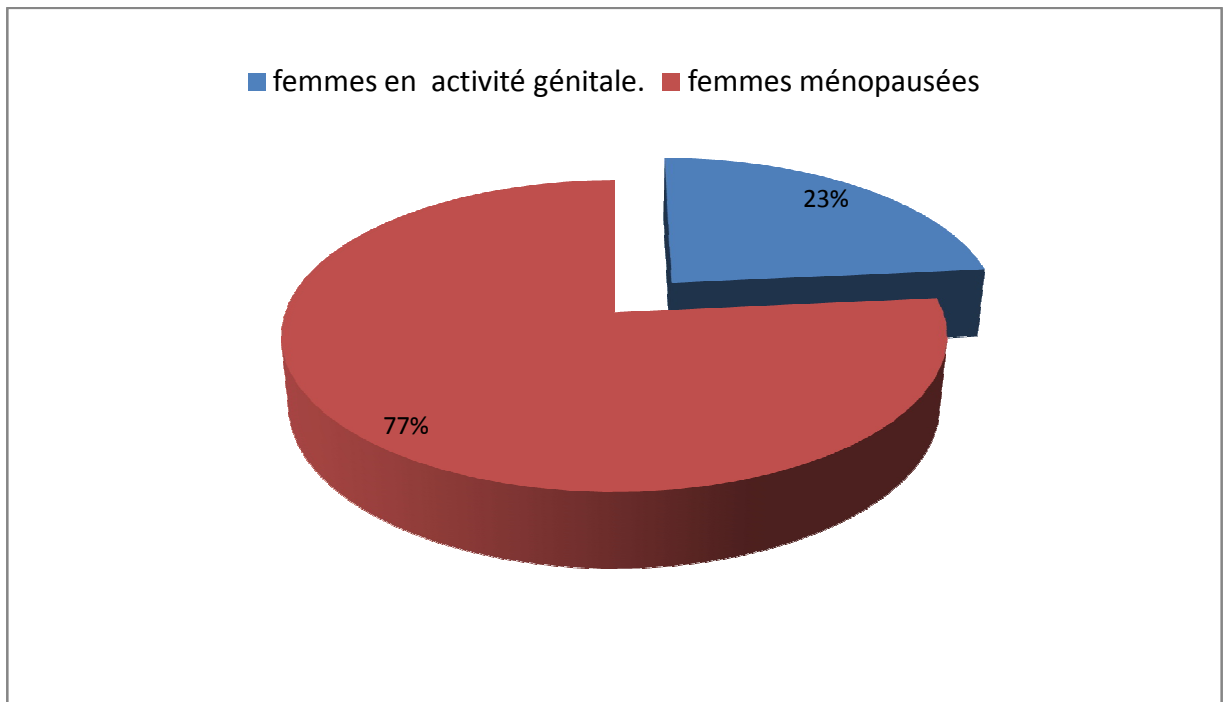


Figure 13 : répartition des cas en fonction du statut hormonal.

5-Antécédents personnels :

- ✧ Dans notre série, aucun antécédent personnel de mastopathie bénigne.
- ✧ une patiente a été opérée pour un goitre.

6- Antécédents familiaux :

L'interrogatoire de nos patientes a trouvé un cas de mastopathie bénigne chez une sœur.

7- Geste et parité :

Dans notre série :

- ✧ on note une prédominance de la multiparité (47,05%) et la grande multiparité (29,43%) alors que les pauci pares ne représentent que 17,64%.
- ✧ une seule patiente qui est nulligeste et nullipare.

Tableau 5 : Répartition des patientes selon la parité.

	Nombre	Pourcentage (%)
Nullipare	1	5,88
Pauci pare (1 à 2 enfants)	3	17,64
Multipare (3 à 4 enfants)	8	47,05
Grande multipare (> 4 enfants)	5	29,43
TOTAL	17	100

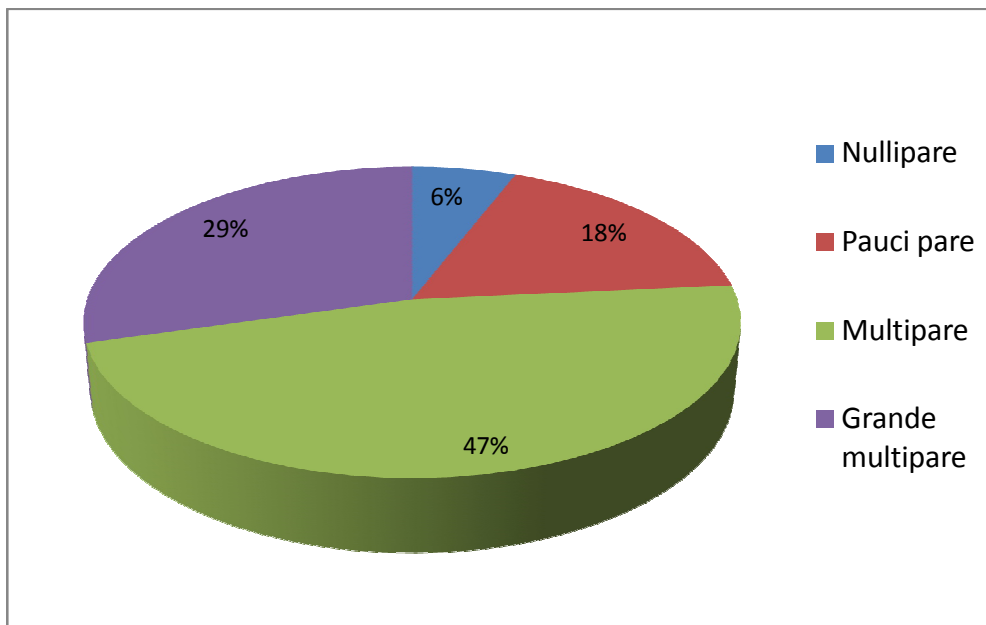


Figure 14 : répartition des cas selon la parité.

8- L'âge des premières règles :

L'âge d'apparition des premières a été précisé chez 10 patientes, l'âge moyen est de 13 ans.

9- L'âge d'apparition de la ménopause :

Il a été précisé chez 12 patientes (70,5%), l'âge moyen est 46 ans.

10- L'âge à la première grossesse :

Cet âge a été précisé chez 10 patientes. La moyenne d'âge était de 28 ans

11- Notion d'allaitement :

L'allaitement a été pratiqué chez 14 femmes soit 87,5% des femmes non nullipares, avec une durée moyenne de 2ans 4mois et des extrêmes de 1et 5 ans

12- Traitements hormonaux :

➤ Hormonothérapie à visée contraceptive :

Nous avons retrouvé chez 12 patientes (70,58 %) la notion de contraception orale par prise des oestroprogestatifs normodosés, la durée moyenne de la prise était de 4 ans avec des extrêmes de 1 à 12 ans.

➤ Hormonothérapie à visée substitutive :

Aucun traitement hormonal substitutif de la ménopause n'a été pris par nos patientes ménopausées.

II- ETUDE CLINIQUE :

1-Délai de consultation :

- ✧ Le délai moyen de consultation de nos patientes est de 7 mois.
- ✧ Les extrêmes varient de 2 mois à 12 mois.

Tableau 6 : Répartition des patientes selon le délai de consultation.

Délai de consultation	nombre	Pourcentage (%)
< 3 mois	3	18
3 à 6 mois	9	53
6 à 12 mois	5	29
total	17	100

Figure 15 : répartition des cas en fonction du délai de consultation.

Tableau 7 : Délai moyen de consultation selon les types histologiques étudiés

Types histologiques du carcinome	Nombre de cas	Délai moyen de consultation (mois)
Colloïde	11	4,9
Médullaire	2	9
Neuroendocrine bien différencié	3	10
Adénoïde kystique	1	4

2- Symptomatologie révélatrice:

- ✧ Dans notre série, l'autopalpation d'un nodule du sein était le motif de consultation de tous les cas avec association à des signes inflammatoires en regard du nodule chez deux patientes et association à une mastodynie chez 3 patientes.
- ✧ Aucune patiente présente une notion d'écoulement ni de rétraction mamelonnaire.

Tableau 8 : signes révélateurs du cancer du sein dans notre série.

Signes révélateurs	Nombre	Pourcentage (%)
Nodule isolé	12	70,58
Nodule + mastodynie	3	17,64
Nodule + inflammation localisée	2	11,76
Nodule+ écoulement	0	0
Nodule+ rétraction mamelonnaire	0	0
total	17	100

3. L'examen clinique:

a-Localisation du nodule :

- ✧ Nous avons constaté une légère prédominance du coté droit par rapport au coté gauche.
- ✧ Nous avons retrouvé une lésion bilatérale chez une patiente.

Tableau 9 : localisation du nodule :

Localisation de la masse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Sein droit	10	58,82
Sein gauche	6	35,29
bilatérale	1	5,88

b- Siège :

On a constaté une prédominance du siège au niveau des quadrants supéro-externes par rapport aux autres localisations.

Tableau 10 : le siège de la masse au niveau du sein :

siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Quadrant supéro-externe	7	41
Quadrant supéro-interne	3	17,64
Quadrant inféro-interne	4	23,52
La jonction des quadrants externes	1	5,88
Quadrant inféro-externe	1	5,88
Région rétromamelonnaire	1	5,88
Total	17	100

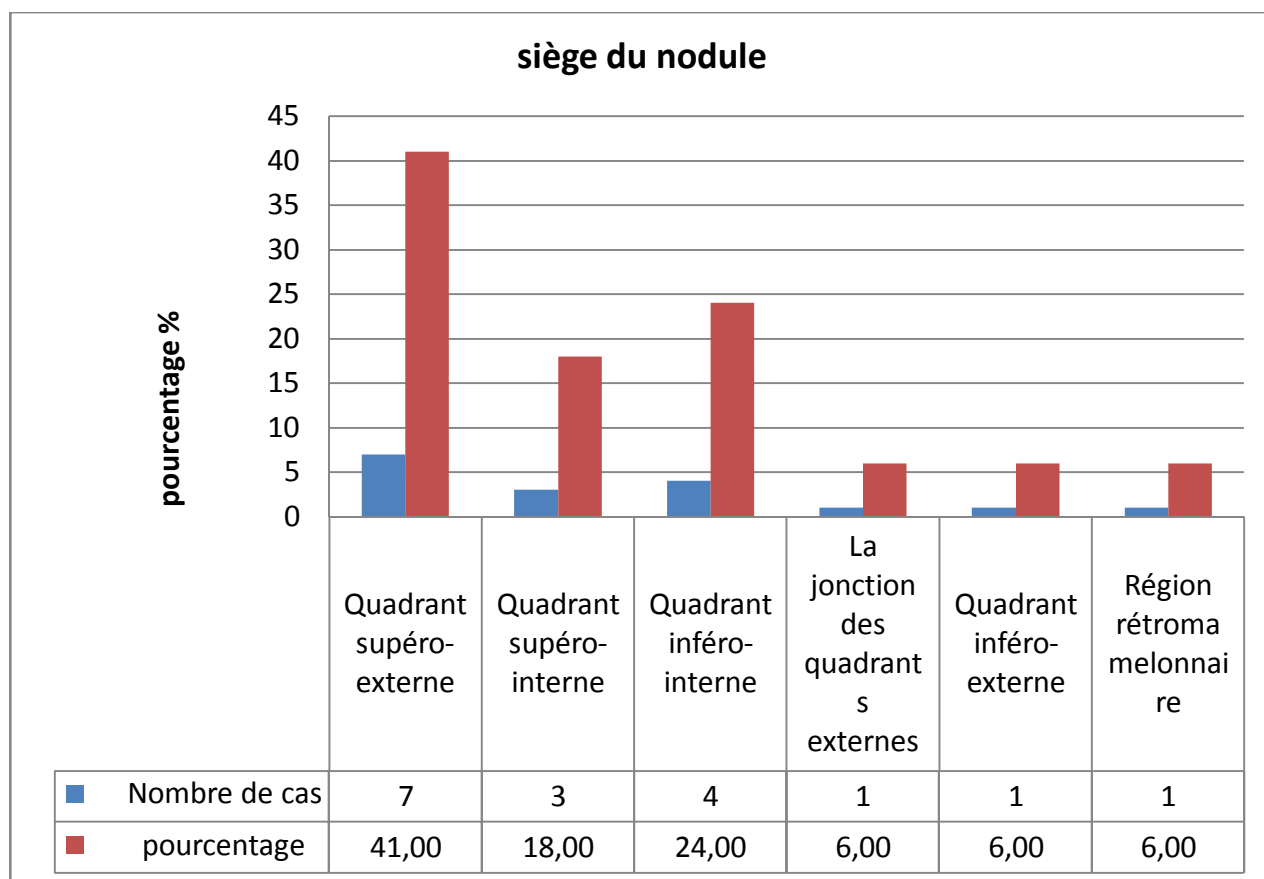


Figure 16 : répartition des cas en fonction du siège de la masse.

c- La taille de la masse :

La taille tumorale moyenne est de 3,6 cm avec des extrêmes de 1,8 cm à 5 cm. La taille la plus prédominante est celle comprise entre 2 et 5 cm chez 13 patientes (76,74%).

Tableau 11 : Taille de la masse selon notre série.

Taille	Nombre de cas	Pourcentage (%)
< 2 cm	4	3,53
2-5 cm	13	76,47
>5cm	0	0

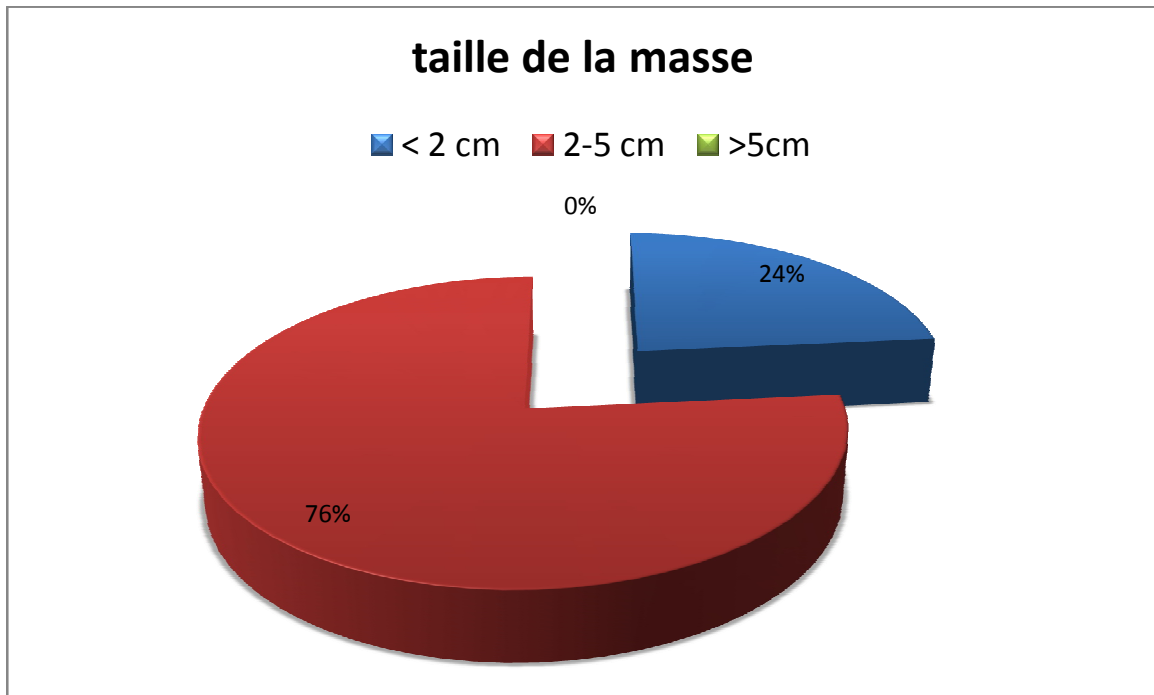


Figure 17 : répartition des cas selon la taille de la masse dans notre série.

Tableau 12. Taille tumorale selon les types histologiques étudiés :

Type histologiques du carcinome	Taille tumorale moyenne (cm)
Colloïde	2,4
médullaire	3,8
neuroendocrine	4
Adénoïde kystique	4,2
Moyenne totale	3,6

d- signes inflammatoires :

Deux patientes ont présenté des signes inflammatoires en regard du nodule dominés par la rougeur et la chaleur locale.

e-Examen des aires axillaires :

La palpation des aires axillaires a permis de retrouver des adénopathies homolatérales au nodule chez 7 patientes soit (41,17%). Ces adénopathies étaient mobiles chez toutes ces patientes.

f- Examen du sein controlatéral :

L'examen du sein controlatéral a été réalisé de façon systématique et a permis la découverte d'un cas de nodule ; qui a été vérifié histologiquement (carcinome canalaire infiltrant grade I SBR).

g- examen général :

L'examen général, notamment abdominal, pleuro pulmonaire, neurologique et ostéoarticulaire à la recherche d'éventuelles localisations secondaires a été tout à fait normal.

III. ETUDE PARACLINIQUE :

1. Mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie, celle-ci a montré :

- ✧ Une opacité nodulaire dense, homogène et bien limitée sans microcalcifications chez 14 patientes soit 82,35 %.
- ✧ Une opacité suspecte avec des microcalcifications chez 2 patientes soit 11,80%.
- ✧ Une mammographie difficilement interprétable donc non concluante chez une seule patiente.

2. Echographie mammaire :

Réalisée chez toutes les patientes, elle a montré :

- ✧ Une image d'allure bénigne a été retrouvée dans 15 cas (soit 88,23%). C'était une masse nodulaire bien limitée et homogène.
- ✧ Une image suspecte dans 2 cas (soit 11,77%).
- ✧ Aucun cas de dilatation des canaux galactophoriques n'a été retrouvé

3. IRM :

Aucune patiente n'a bénéficié d'une IRM.

IV. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

1. Moyens d'étude :

Dans notre série :

- ✧ 3 patientes ont bénéficié d'une cytoponction soit 17,64%.
- ✧ 7 patientes ont bénéficié d'une biopsie soit 41,17%
- ✧ 7 patientes ont bénéficié d'un examen extemporané 41,17%.

Dans tous les cas, le diagnostic histologique a été prouvé.

2. Résultats histologiques :

a-Type histologique trouvé :

Dans notre série, nous avons trouvé 4 types histologiques :

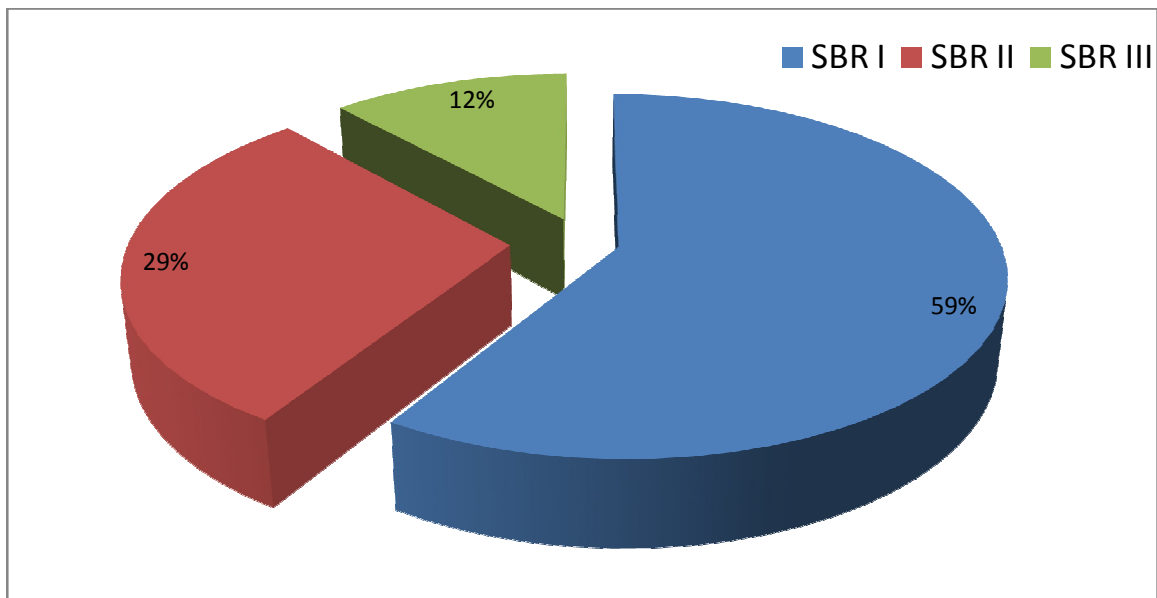
- ✧ 11 patientes présentent un carcinome colloïde pur.
- ✧ 2 cas de carcinome médullaire typique.
- ✧ 3 cas de carcinome neuroendocrine bien différencié.
- ✧ Une seule patiente a présenté un carcinome adénoïde kystique.

b-Grading histo-pronostique de Scarf-Bloom et Richardson (SBR) :

Le grade SBR a été précisé chez toutes les patientes, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR I noté dans 10 cas soit 58.82 %, suivi du SBR II dans 5 cas soit 29.41 %, tandis que le SBR III n'a été retrouvé que dans 2 cas soit 11,76%.

Tableau 13 : Répartition des patientes selon grade SBR.

Grade SBR	Nombre	Pourcentage (%)
SBR I	10	58.82
SBR II	5	29.41
SBR III	2	11,77
TOTAL	17	100

**Figure 18**: répartition des cas selon le grade de SBR dans notre série.

c-Envahissement ganglionnaire histologique :

Le nombre moyen des ganglions prélevés était de 15 ganglions dont l'envahissement ganglionnaire a été trouvé chez 8 patientes (47,05 % qui sont N+). Alors que 9 patientes (52,94 %) avaient des ganglions histologiquement sains.

Le nombre de N+ a été inférieur ou égal à 3 chez 7 malades (soit 87,5 %) des patientes ayant un envahissement ganglionnaire, et une seule patiente qui a présenté 6 ganglions infiltrés.

Tableau 14 : Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire.

Envahissement ganglionnaire	Nombre de cas (patientes)	Moyenne (%)	Nombre des ganglions envahis	Moyenne (%)
N+	8	47,05	< 3 gg	87,5
			>3 gg	12,5
N-	9	52,94	-	-

Tableau 15 : Envahissement ganglionnaire selon le type histologique :

Type histologique	Nombre de patientes ayant un envahissement ganglionnaire	Valeur moyenne des ganglions envahis
mucineux	5	3
médullaire	2	2
Adénoïde kystique	0	0
Neuroendocrine bien différencié	1	2

d-Rupture capsulaire :

Nous avons noté un seul cas de rupture capsulaire (soit 5,89%) alors qu'elle était absente chez 16 patientes (soit 94,11%).

e- Embols vasculaires péri-tumoraux :

Nous avons noté la présence de 2 cas d'embols vasculaires chez toutes les patientes opérées soit (11,76%), alors que chez 15 cas on ne note pas la présence d'embols vasculaires soit (88,23 %).

f- La composante intracanalair associée :

Nous avons noté sa présence chez deux patientes (soit 11,76%).

3. Etude immunohistochimique :

3-1 Récepteurs hormonaux :

L'analyse des récepteurs hormonaux (RH) oestrogéniques et progestéroniques, par étude immunohistochimique a montré :

- ✧ RH sont positifs chez 14 patientes (soit 82,35%).
- ✧ RH sont négatifs chez 3 patientes (soit 17,65%).

Tableau 16 : récepteurs hormonaux en fonction du type histologique

Type histologique	Récepteurs hormonaux positifs	Récepteurs hormonaux négatifs
Mucineux	81,81 %	18,19 %
médullaire	50 %	50%
Adénoïde kystique	100 %	0%
Neuroendocrine bien différencié	100%	0%

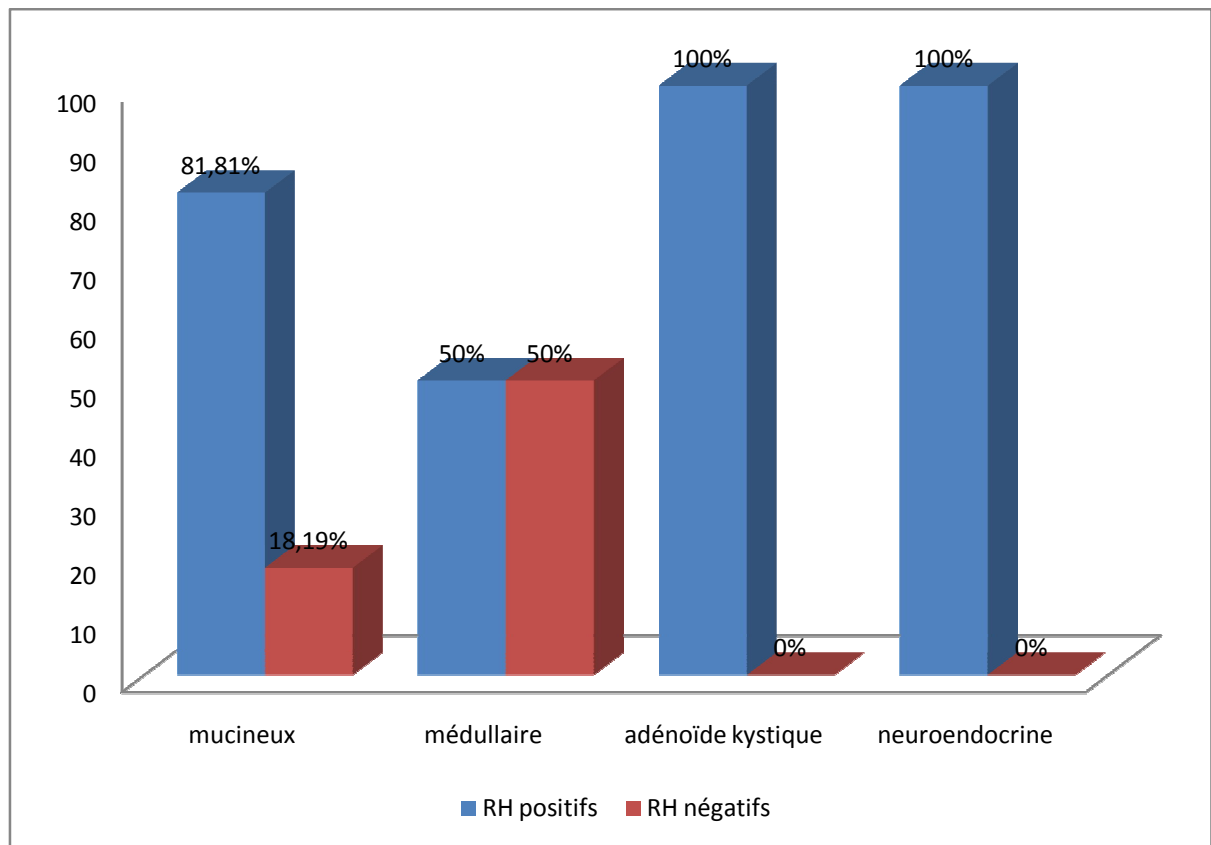


Figure 19 : les récepteurs hormonaux selon chaque type histologique dans notre série.

3-2 Récepteurs aux Her2 :

La détermination du statut Her2 a été demandée chez toutes les patientes.

- ✧ Le statut Her2 était négatif chez 15 patientes (soit 88,23 %),
- ✧ Her2 positif chez 2 patientes (soit 11,77 %).

Tableau 17 : Statut RH/Her2 selon les différents types histologiques étudiés.

Type histologique du carcinome	Nombre de cas	Statut RH/Her2	Nombre de cas	Pourcentage (%)
mucineux	11	RH+Her2-	9	81,82
		RH+Her2+	1	9,09
		RH-Her2+	0	0
		RH-Her2-	1	9,09
				100%
médullaire	2	RH+Her2-	1	50
		RH-Her2-	1	50
				100
neuroendocrine	3	RH+Her2-	2	66,66
		RH+Her2+	1	33,34
				100
Adénoïde kystique	1	RH+Her2-	1	100

Donc au total, selon le statut RH/Her2, nous avons trouvé que la majorité de nos patientes était RH+Her2- chez 13 patientes (soit 76,47%), deux patientes étaient RH+Her2+ (soit 11,76%), deux patientes étaient triple négatif (RH-Her2-) soit 11,76%.

Tableau 18 : Statut RH/Her2 selon notre série.

Statut RH/Her2	Nombre de cas	Pourcentage (%)
RH+Her2-	13	76,47
RH+Her2+	2	11,76
RH-Her2- (triple négatif)	2	11,76
TOTAL	17	100

3-3 Ki-67 :

Demandé chez deux patientes, le seuil est inférieur à 10%.

V. BILAN D'EXTENSION GENERAL :

1-Clinique :

Le bilan d'extension général a été en premier clinique à la recherche de signes fonctionnels et physiques de diffusion métastatique, ainsi nous avons retrouvé :

- ✧ 5 cas d'adénopathies axillaires homolatérales mobiles.
- ✧ 2 cas d'adénopathies axillaires homolatérales fixées
- ✧ aucun cas d'adénopathie sus claviculaire homolatérales.
- ✧ Aucun cas d'adénopathie axillaire controlatérale.
- ✧ aucun cas d'ADP cervicale ni inguinale.
- ✧ aucun cas de matité déclive abdominale
- ✧ aucun cas de nodule de perméation abdominale.
- ✧ aucun cas de céphalée.

2. Par accliniques :

Un bilan d'extension à la recherche d'éventuelles métastases a été demandé chez nos malades. Ce bilan comprenait une radiographie pulmonaire et une échographie hépatique ainsi qu'un dosage sérique de CA 15-3. La scintigraphie osseuse ainsi qu'une TDM thoraco-abdominale ou cérébrale en cas de signes d'appel.

Le bilan était normal chez toutes les patientes.

3. Classification :

A l'issue de ce bilan d'extension, la classification TNM de l'UICC 2003 a été établie initialement pour toutes les malades. Les tumeurs classées T1-T2 étaient les plus fréquentes.

Tableau 19 : classification TNM selon le type histologique :

Type histologique	T (taille de la tumeur)	N (adénopathies)	M (métastases)	TNM
mucineux	1	0	0	T1N0M0
	1	0	0	T1N0M0
	1	0	0	T1N0M0
	2	1	0	T2N1M0
	2	0	0	T2N0M0
	1	0	0	T1N0M0
	2	1	0	T2N1M0
	4	1	0	T4N1M0
	2	0	0	T2N0M0
	1	0	0	T1N0M0
	4	2	0	T4N2M0
médullaire	1	1	0	T1N1M0
	2	2	0	T2N2M0
Adénoïde kystique	2	0	0	T2N0M0
Neuroendocrine bien différencié	2	1	0	T2N1M0
	2	1	0	T2N1M0
	1	0	0	T1N0M0

Tableau 20 : pourcentage du TNM selon le type histologique

Type histologique	NOMBRE DE CAS TOTAL	TNM	Nombre de cas SELON TNM	Pourcentage selon chaque type histologique (%)
mucineux	11	T1N0M0	5	45,45
		T2N0M0	2	18,18
		T2N1M0	2	18,18
		T4N0M0	1	9,09
		T4N1M0	1	9,09
Médullaire typique	2	T1N1M0	1	50
		T2N2M0	1	50
Adénoïde kystique	1	T2N0M0	1	100
Neuroendocrine bien différencié	3	T2N1M0	2	66,66
		T1N0M0	1	33,34

Tableau 21 : Pourcentage de TNM selon notre série :

TNM	NOMBRE	POURCENTAGE(%)
T1N0M0	6	35,29
T1N1M0	1	5,88
T2N0M0	3	17,64
T2N1M0	4	23,55
T2N2M0	1	5,88
T4N1M0	1	5,88
T4N2M0	1	5,88
TOTAL	17	100

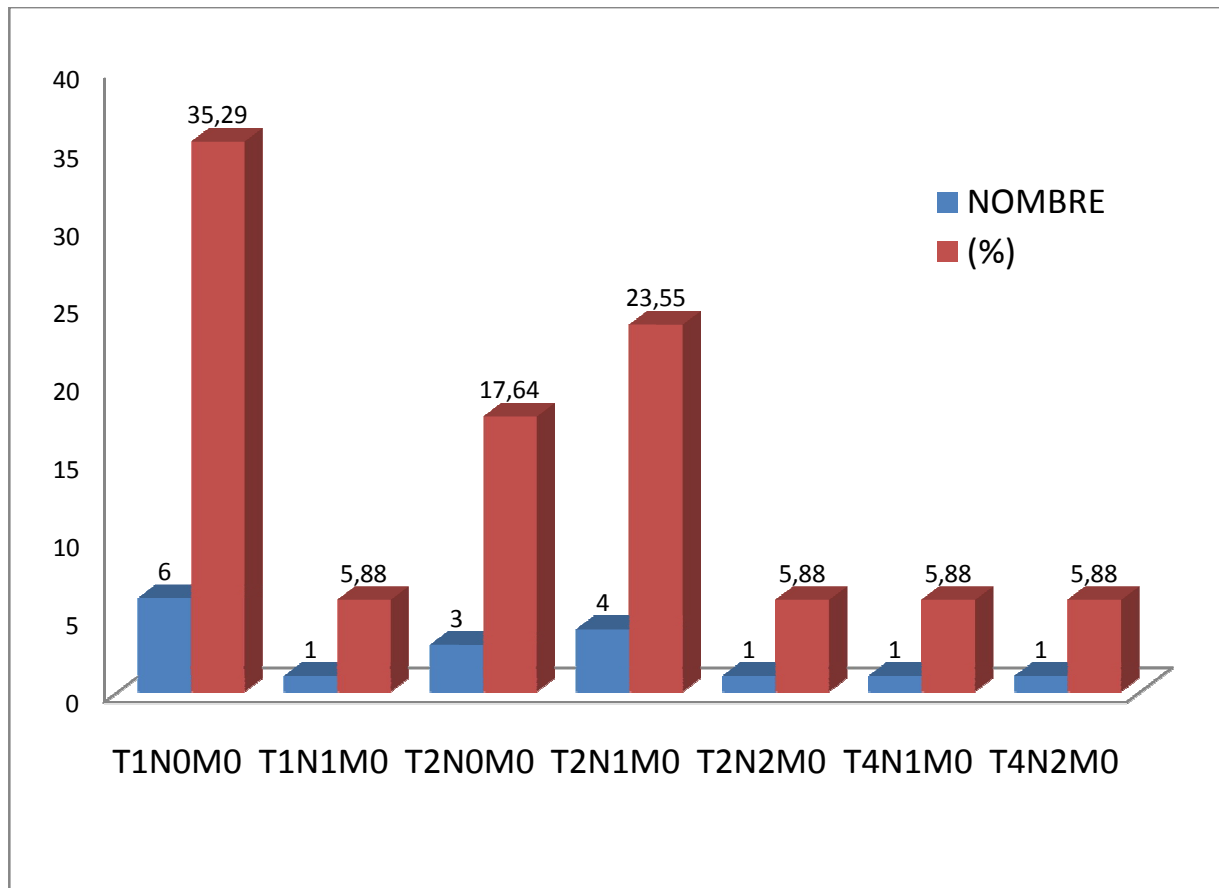


Figure 20 : répartition des cas en fonction de la classification TNM selon notre série.

VI. MODALITES THERAPEUTIQUES :

Le traitement du cancer du sein est multimodal, basé sur l'association d'un traitement locorégional et d'un traitement systémique.

Le traitement locorégional repose sur la chirurgie et la radiothérapie, quant au traitement général, il fait appel à la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie.

VI.1- traitement locorégional.

1-Chirurgie :

a. geste chirurgical:

Toutes les patientes ont été opérées.

- ✧ Une chirurgie conservatrice à type de tumorectomie avec curage ganglionnaire axillaire a été pratiquée chez 11 patientes soit 64,70 %.
- ✧ Une chirurgie mutilante (mastectomie radicale modifiée selon Patey) a été pratiquée dans 6 cas (soit 35,30 % des patientes opérées). Ce geste mutilant a été indiqué chez 3 patientes présentant le type colloïde, deux patientes présentant le type neuroendocrine et une patientes atteinte du carcinome médullaire.

Le geste chirurgical a été précédé d'une chimiothérapie dite néoadjuvante dans deux cas. Il s'agissait de deux patientes ayant une tumeur inflammatoire classée initialement T4N1 N2, inopérables d'emblée. Après 4 cycles de chimiothérapie, elles sont devenues opérables.

b. Etude de la pièce opératoire : étudié dans le chapitre anatomopathologique.

c. Curage ganglionnaire axillaire :

Le nombre moyen des ganglions prélevés était de 15 ganglions dont l'envahissement ganglionnaire a été trouvé chez 8 patientes soit 47,05 % des patientes opérées; alors que 9 patientes (52,94 %) avaient des ganglions histologiquement sains.

Le nombre de N+ a été inférieur ou égal à 3 chez 7 malades soit 87,5 % des patientes ayant un envahissement ganglionnaire, et une seule patiente qui présente 6 ganglions envahis.

d. Complications post-opératoires :

Aucune complication post-opératoire n'a été notée chez les patientes recrutées notamment pas d'infection de la paroi ni de lymphocèle.

2-Radiothérapie (RTH) :

a. Les modalités :

Dans notre série, 14 patientes (soit 82%) ont bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire. Cette dernière était systématique après le traitement chirurgical conservateur. Les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice (11 patientes) ont été toutes irradiées (soit 78,58%).

3 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie mutilante (Patey) ont bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire (soit 21,42%).

Les 3 autres patientes non irradiées ont présenté des critères du bon pronostic (âge plus de 40 ans, ayant une tumeur unifocale, et la taille était inférieure à 3 cm). Ces patientes ont présenté le type colloïde.

-Le volume cible a été représenté par le sein après traitement conservateur ou la paroi thoracique après mastectomie, et les aires ganglionnaires satellites (axillo-sus claviculaire et/ou la chaîne mammaire interne).

-L'aire sus-claviculaire a été irradiée à chaque fois que le curage axillaire était positif ou insuffisant et/ou lors de l'irradiation de la chaîne mammaire interne. Elle a été irradiée dans 8 cas, il s'agissait des malades ayant soit une tumeur siégeant au niveau des quadrants interne ou central (7 cas) ou si le curage axillaire ramenait plus de 3 ganglions histologiquement envahis (un cas à 6 ganglions envahis).

-La dose de cette irradiation a été de 50 Gy au niveau du sein ou de la paroi et de 46 Gy au niveau des aires ganglionnaires.

b. Les complications :

Dans notre série, aucune complication de la radiothérapie post opératoire n'a été trouvée.

➤ **Néoadjuvante :**

Réalisée chez deux patientes (soit 14,28%) présentant un carcinome inflammatoire de type mucineux ; le protocole était à base d'anthracyclines ; 4 cycles d AC60 (Doxorubicine 60 mg/m² et cyclophosphamide 600 mg/m²). Ces deux patientes ont bénéficié aussi d'une chimiothérapie adjuvante après le geste chirurgical.

➤ **Adjuvante :**

Débutée 1 à 6 mois après l'acte opératoire, elle a été adoptée chez toutes ces 14 patientes et comportait 6 cycles espacés toutes les 3 semaines, les protocoles sont à base de :

- Anthracyclines (42,85%) : AC60 (Doxorubicine 60 mg/m² et cyclophosphamide 600 mg/m²) chez 4 patientes. FEC100 (Epirubicine 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m² et 5 fluorouracile 500 mg/m²) chez deux patientes. (42,85%)

- une association anthracyclines-taxanes (50%) : .FEC100-DOC chez 3 patientes.

.AC-DOC chez 4 patientes.

- CMF (cyclophosphamide à 500mg/m², méthotrexate à 50mg/m², 5 fluorouracile 500 mg/m²) pour une seule patiente.

Tableau 22 : Protocoles de la chimiothérapie adjuvante utilisés dans notre série.

Protocoles	Nombre	Pourcentage (%)
FEC100	2	14,28
AC60	4	28,57
CMF	1	7,6
FEC100- DOC	3	21,42
AC60-DOC	4	28,57
TOTAL	14	100

C:Cyclophosphamide F:Fluorouracile E: Epirubicine M: Méthotrexate A: Anthracycline
 DOC : docétaxel

c. Complications :

Cette chimiothérapie a engendré certaines complications d'ordre :

- Hématologiques :
 - 1 cas de neutropénie.
 - 1 cas leucopénie.
- Digestives :
 - 2 cas de vomissements.
 - 3 cas de diarrhée associée à des vomissements.
- Aucune patiente n'a présenté une complication cardiaque.

2.2–Hormonothérapie :

Toutes les patientes ayant un statut positif des récepteurs hormonaux (14 patientes soit 82,35%) ont bénéficié d'une hormonothérapie. Cette dernière était de type Tamoxifène à la dose de 20mg par jour en une seule prise prévue pour une durée de 5 ans.

Parmi les malades en activité génitale, aucune n'a bénéficié d'une castration chimique ou radicale.

Toutes les patientes ont été régulièrement suivies après la fin de la chimiothérapie et la radiothérapie adjuvante. Un examen clinique complet, une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique ainsi que le dosage sérique de CA 15-3 ont été réalisés tous les 3 mois durant les deux premières années puis tous les 6 mois durant les 3 années qui suivaient.

La mammographie +/- échographie mammaire a été demandé de façon annuelle.

Le recul médian du suivi de nos patientes était de 35 mois (6-72 mois).

Aucun cas de récurrence locale ou métastatique n'a été détecté et aucun cas de décès n'a été déploré.



Discussion



I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Fréquence et âge moyen de découverte :

a. Le carcinome colloïde ou mucineux :

Le carcinome colloïde du sein a été une forme histologique rare de cancer du qui représente 1 à 6% de l'ensemble des cancers du sein (46). Il semble toucher les femmes à un âge plus avancé que pour les autres carcinomes. Il atteint les femmes de plus de 60 ans, avec 7 % d'incidence au-delà de 75 ans, alors qu'il reste rare avant 35 ans. L'homme peut être atteint, mais très rarement. Il n'y a pas de facteur de risque spécifique au carcinome colloïde.

Scopsi (47) rapporte 61 cas dans une série de 1689 cancers du sein soit une proportion de 3,6%.

Anan (48) rapporte 76 cas (2,6%) dans une série de 2759 cancers du sein et rapporte une moyenne d'âge de 61 ans avec des extrêmes de 27 à 88 ans.

Cardenosa (49) rapporte une médiane d'âge de 67 ans avec des extrêmes de 31 à 88 ans.

Selon CHTOUROU (50), l'âge moyen était de 69 ans.

Dans notre série, nous avons colligé 11 cas de carcinomes colloïdes sur une période de 6 ans, soit 0,2% des cancers du sein, ce qui est inférieur aux données de la littérature, avec une médiane d'âge de 52,5 ans.

b. Le carcinome médullaire :

Le CM est une entité histologique rare. Sa fréquence est très mal estimée, elle serait de moins de 5% de tous les cancers du sein (51, 52,53). Il semble toucher des femmes relativement plus jeunes que les autres carcinomes. La moyenne d'âge de survenue de carcinome médullaire est de 40-50 ans (54, 51,55). L'homme peut être touché par le carcinome médullaire mais de façon très rare (51, 53).

ANDERSON (56) rapporte un taux plus élevé du carcinome médullaire chez les femmes de race noire.

Selon MOORE et FOOTE (57), 59% des patientes sont âgées de moins de 50ans.

Selon KHOMSI (58), l'âge moyen est de 47,5 ans avec des extrêmes allant de 27 à 84 ans.

Selon JOUHADI (59), la moyenne d'âge était de 43,5 ans des patientes qui présentaient le carcinome médullaire.

Dans notre série, nous avons colligé 2 cas de carcinomes médullaires soit une proportion de 0,03% avec une médiane d'âge de 43 ans, ce qui rejoint les données de la littérature mais son incidence reste très faible

c. Le carcinome adénoïde kystique:

Est une tumeur rare, il représente environ 0,05 à 0,1% des cancers du sein. Environ 206 cas ont été décrits dans la littérature (60,61). Cette tumeur touche essentiellement la femme, mais a été parfois décrite chez l'homme (62,63). L'âge moyen est de 61 ans (19-94ans) (61). En général, la répartition selon l'âge est similaire à celle du carcinome canalaire infiltrant (64).

Dans notre série, un seul cas de CAK a été colligé, soit une proportion de 0,01%. L'âge est de 53 ans ce qui rejoint les données de la littérature.

d. Carcinome neuroendocrine primitif du sein:

Sur le plan épidémiologique, les carcinomes neuroendocrines sont des tumeurs rares et peu connues, leur fréquence est diversement appréciée dans la littérature, allant de 2,3 à 5% des cancers du sein (65). La plupart des patientes étaient âgées entre 40 et 70 ans hormis une de 27 ans sans facteur de risque de cancer du sein.

Dans notre série, 3 cas de carcinomes neuroendocrine ont été colligés, soit une proportion de 0,05% des cancers du sein qui reste une valeur inférieure par rapport aux données de la littérature.

Selon BOUGHALEB (66), l'âge de la patiente était de 28 ans.

Dans notre série, l'âge moyen est de 62 ans, ce qui rejoint les données de la littérature.

2- Facteurs de risque :

2.1- antécédents familiaux:

La fréquence des antécédents familiaux de néoplasie mammaire des carcinomes médullaires diffère selon les études.

Selon ROSEN et al. (67), les antécédents maternels néoplasiques sont plus fréquents que dans les autres types histologiques, alors que les antécédents chez les sœurs ne diffèrent pas.

Claus (68), dans une série de 4071 cas de cancers du sein, n'a pas objectivé de différence significative avec les facteurs de risque familiaux ou raciaux dans les carcinomes colloïdes alors qu'il a retrouvé le caractère héréditaire des carcinomes médullaires et lobulaires et la prédominance du médullaire chez la race noire.

Delanote et al. ont rapporté un cas de carcinome adénoïde kystique mammaire chez une fille de 19 ans (61). Contrairement aux cancers du sein classiques, le caractère familial n'a pas été rapporté dans la littérature.

Dans notre série, nous n'avons trouvé aucun cas de cancer du sein dans la famille. Cependant, nous avons trouvé un cas de mastopathie bénigne chez une sœur d'une patiente présentant le type mucineux.

2.2- parité et statut hormonal :

Les trois moments qui ont un impact important sur l'incidence du cancer du sein sont l'âge des premières règles, l'âge de la ménopause et l'âge de la première grossesse menée à terme. Selon FREUND (70), la multiparité, l'âge jeune de la première grossesse menée à terme et l'allaitement lié au nombre de mois et non au nombre d'enfants allaités, semblent constituer des facteurs protecteurs contre la survenue de cette maladie.

Dans notre série, la multiparité était prédominante soit 47,05% des cas, la moyenne d'âge de la ménarche a été de 13 ans, l'âge moyen de la première grossesse était de 28 ans.

2.3- prise de 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 ou aucune élévation du risque n'a été rapportée (71).

Reste à signaler que le risque de survenue du cancer mammaire chez les femmes utilisant la contraception orale est d'autant plus élevé que la femme est porteuse du gène BRCA1 et BRCA2 (72).

Dans notre série, 70,58% des femmes avaient utilisé une contraception orale, avec durée moyenne de 4 ans.

2.4- allaitement :

Concernant l'allaitement, une méta-analyse de 2002 étudiant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quelque soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12mois d'allaitement (73).

Dans notre série, 14 patientes ont allaité (soit 87,5%) pour une durée moyenne d'allaitement de 2,4 ans.

II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

1. Délai d'évolution :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la première consultation peut être plus ou moins long et diffère selon les cas.

Selon JOUHADI (59), le délai moyen de consultation était de 7 mois.

Selon CHTOUROU (50), le délai moyen de consultation était de 7,7mois.

Selon BOURHALEB (66), le délai moyen de consultation a été d'un an.

Quant à nos patientes, elles ont consulté dans un délai moyen de 7 mois et seulement 18% ayant consulté avant 3 mois alors que 53% ont consulté dans un délai de 3à 6mois. Selon les types histologiques étudiés, les patientes présentant un carcinome médullaire ont consulté dans un délai moyen de 9 mois ; celles présentant un carcinome colloïde avaient un délai moyen de consultation de 5 mois et celles présentant un carcinome neuroendocrine ont consulté dans un délai moyen de 10 mois alors que la seule patiente présentant un carcinome adénoïde kystique a consulté dans un délai de 4 mois.

2. Symptomatologie révélatrice :

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mamelonnaire, une mastodynne, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein (69).

La tumeur maligne du sein est caractérisée par un nodule dur, irrégulier, indolore. Alors que Certains carcinomes mammaires, en particulier les cancers colloïde et médullaire, ont toutes les apparences de la bénignité : tumeur ronde, régulière, mobile, sans modification des téguments.

Sur le plan clinique, ces tumeurs dites de bon pronostic ont des spécificités qui les caractérisent :

a. Les carcinomes colloïdes :

Les carcinomes colloïdes se présentent souvent comme des masses bien limitées, mobiles voir même lobulées (74), pouvant ainsi en imposer pour des formations bénignes, une sensation de suffler, de froissure ou de fluctuations est rapportée lors de la palpation des carcinomes colloïdes du sein (75,76).

Le nodule du sein est le signe révélateur le plus fréquent, retrouvé dans plus de 80% des cas (74,77). Il s'agit le plus souvent d'un nodule isolé de découverte fortuite ou lors d'un examen systématique.

Lee (78) a rapporté les galactorragies comme signe révélateur du carcinome colloïde.

La mastodynie et les signes inflammatoires n'ont pas été analysés dans la littérature.

Des modifications mamelonnaires ont été notées dans la littérature, une rétraction ou au contraire une protrusion mamelonnaire peuvent être observées en cas de carcinome colloïde (78,79).

Selon CHTOUROU (50), 5 patientes avaient un nodule du sein, une rétraction du mamelon a été notée dans trois cas, un écoulement mamelonnaire a été retrouvé chez deux patientes, des adénopathies axillaires ont été palpées chez quatre patientes.

b. Carcinome médullaire:

Cliniquement, à l'instar des autres cancers du sein, le cancer médullaire du sein se présente généralement comme une masse unilatérale, arrondie, bien limitée, mobile évoquant une formation bénigne (80). La circonstance de découverte est le plus souvent l'apparition d'une tuméfaction perçue par la patiente. Dans la plupart des cas, la tumeur est palpable, sans adhérence aux plans profonds ni à la peau. Mais un fait essentiel à préciser est le carcinome médullaire se manifeste généralement d'emblée par des nodules plutôt palpables, ce qui permet un diagnostic précoce et donc un pronostic favorable (81,57).

Il est rare de découvrir le carcinome médullaire au stade d'adénopathies axillaires révélatrices ainsi que de signes inflammatoires.

Selon JOUHADI (59), un nodule du sein autopalpé par la patiente était le motif de consultation le plus fréquent, observé dans 21 cas (81%).

Selon KHOMSI (58), la découverte d'un nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent (30 patientes soit 91%). Une mastodynie était le motif de consultation d'un seul cas, la découverte était fortuite dans 2 cas.

c. Carcinome adénoïde kystique :

L'examen clinique trouve généralement à la palpation un nodule mobile, classiquement bien circonscrit et ferme, évoquant le plus souvent un fibroadénome<64>. L'infiltration cutanée, la rétraction mamelonnaire, l'envahissement du muscle pectoral et la découverte d'une adénopathie axillaire sont inhabituels (61).

d. Carcinome endocrine primitive du sein :

Se présente souvent sous forme d'une masse ferme et mobile sans rétraction cutanée ou mamelonnaire.

Selon BOUGHALEB (66), la seule patiente avait une masse tumorale avec des signes inflammatoires en regard et une adénopathie axillaire homolatérale mobile dans le motif d'hospitalisation.

Donc ces différents carcinomes dits du bon pronostic ont toutes les apparences de bénignité sur le plan clinique et sont découverts souvent par l'autopalpation d'un nodule du sein et rarement arrivés au stade d'adénopathies axillaires.

Selon notre étude, conformément aux données de la littérature, l'autopalpation d'un nodule du sein était le mode de découverte chez toutes les patientes. Ce nodule était associé à des signes inflammatoires chez deux patientes.

3. Siege de la tumeur :

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein, par ses différents types histologiques, se localise le plus souvent au niveau du quadrant supéro-externe.

Selon notre étude, conformément aux données de la littérature, le siège le plus fréquent était le quadrant supéro-externe (soit 41%) au niveau du sein droit (soit 58,82%).

4. Taille de la tumeur :

La taille de la tumeur au moment du diagnostic est variable selon les auteurs.

Selon notre étude, on note une prédominance des tailles comprises entre 2 et 5 cm (soit 88,23 %), et la taille moyenne était de 4,5 cm.

La taille tumorale selon les différents types de carcinomes :

✓ Le carcinome colloïde :

La taille tumorale est généralement peu volumineuse (82,83, 84,85) :

Diab (83) précise la taille tumorale chez 1177 cas de carcinomes colloïdes ; 54% des patients se sont présentés avec des tumeurs de ≤ 2 cm.

Selon CHTOUROU (50), le diamètre moyen tumoral était de 9,5cm.

Selon notre étude et selon les 11 cas rapportés du carcinome colloïde, la taille tumorale moyenne était de 2,4cm.

✓ Le carcinome médullaire :

Selon JOUHADI (59), la taille tumorale a été 3 cm chez 15 patientes (58%).

Ainsi selon KHOMSI (58), la taille tumorale moyenne est de 46 mm.

Selon notre série d'étude, les 2 cas de carcinomes médullaires avaient une taille tumorale moyenne de 3,8 cm.

✓ Le carcinome neuroendocrine :

Selon BOUGHALEB (66), L'examen du sein gauche a objectivé une masse tumorale de 20cm.

Les 3 cas rapportés de carcinome neuroendocrine dans notre série, avaient une taille tumorale moyenne de 4 cm.

✓ Le seul cas du carcinome adénoïde kystique inclus dans notre série avait un diamètre tumoral de 2 cm.

III. EXAMENS PARACLINIQUES :

III.1. Imagerie :

1-- Mammographie :

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

Chez la femme âgée de 30 à 35ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80% (37), alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60% (50). Malgré ces limites chez la femme jeune en raison de la densité du sein en cet âge, la mammographie reste un bon moyen de diagnostic du cancer du sein.

La sensibilité de la mammographie pour la détection de lésions multifocales ou multicentriques varie de 15 à 45%. Une lésion peut en cacher une autre.

Ainsi, en cas de visualisation d'une lésion fortement évocatrice d'un cancer du sein il faut rechercher, de façon systématique, d'autres lésions homolatérales et ne pas méconnaître une lésion controlatérale. Il ne faut pas hésiter à s'aider d'incidences complémentaires, de clichés localisés ou d'agrandissements radiologiques.

Sur une mammographie, ces carcinomes dits de bon pronostic ont des particularités qui les caractérisent. Comme sur le plan clinique, ces tumeurs prennent un aspect bénin sur la mammographie, les tumeurs sont souvent bien limitées, circonscrites et contiennent rarement de microcalcifications.

a. Carcinome colloïde :

L'aspect le plus évocateur de carcinome colloïde est une opacité dense, circonscrite et polylobée, à contours finement irréguliers ou réguliers (88). L'image type proposée est celle dite en << balle de coton >> en rapport avec le refoulement tumoral du tissu avoisinant sans véritable envahissement (49) ; cependant, malgré ce caractère rassurant de l'imagerie, la malignité doit toujours être éliminée en rapport avec l'âge avancé des patientes. L'absence d'image de spiculation à la mammographie est expliquée par l'absence de fibrose significative et d'inflammation (89) ; les microcalcifications sont rares, elles sont généralement liées à la présence d'un carcinome in situ associé (90).

Conant (91) a trouvé une corrélation entre la quantité du mucus extracellulaire et l'aspect mammographique, ainsi, plus la quantité du mucus augmente, moins agressif est l'aspect mammographique.

Wilson (89) a étudié 20 cas de carcinome colloïde dont 15 pures et 5 mixtes et a conclu que le type pur montre des images bien circonscrites.

Chopra (92) rapporte que les spiculations sont inversement proportionnelles à la quantité du mucus.

LAM (93) rapporte qu'il faut évoquer le carcinome colloïde du sein devant une opacité circonscrite ou microlobulée à la mammographie chez une femme âgée ; les marges bien circonscrites orientent à priori vers le type pur alors que les marges mal définies orientent vers le type mixte.

Les microcalcifications ne sont pas caractéristiques, elles sont retrouvées dans 20 % des cas. (92).

La mammographie peut être normale dans 5 à 17 % des cas (94).

Selon CHTOUROU (50), l'échomammographie réalisée dans tous les cas a montré une image homogène à contours nets polylobés ou polycycliques dans quatre cas. Dans les trois cas restants, il s'agissait d'une image hétérogène à contours irréguliers spiculés ; les microcalcifications ont été signalées dans un seul cas.

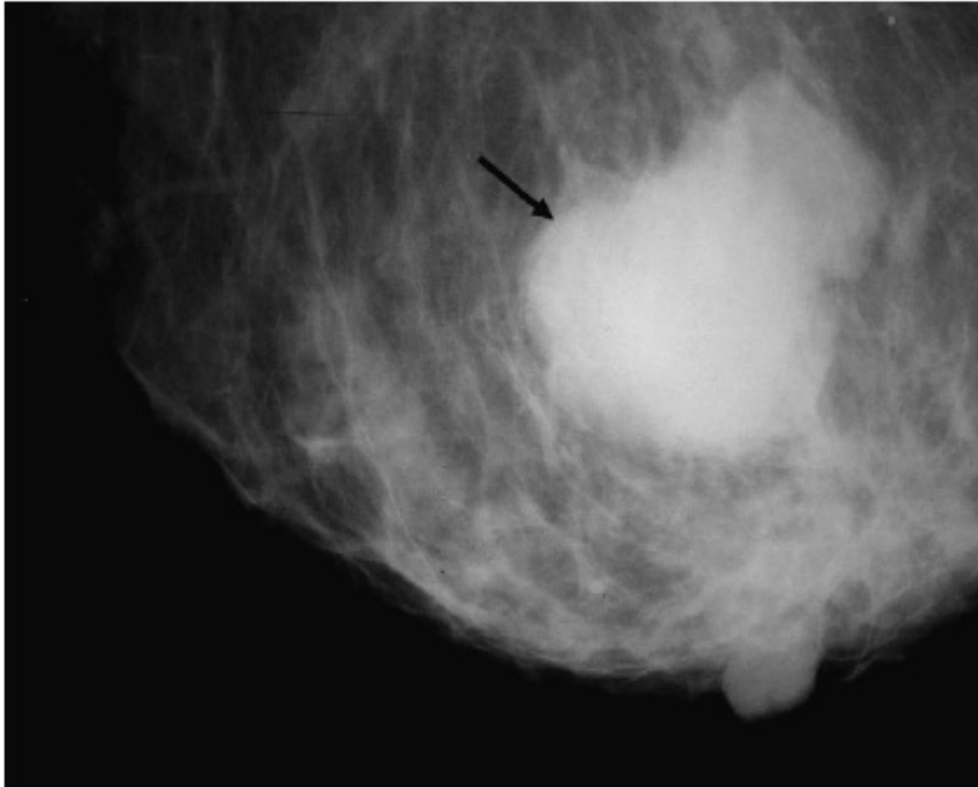


Figure21 : Image mammographique d'un carcinome colloïde :
opacité homogène à contours nets polylobés (↗). (50)

b. Carcinome médullaire :

Le carcinome médullaire est caractérisé par son aspect trompeur, faussement bénin, évoquant notamment un adénofibrome ou une tumeur phyllode bénigne. Il se présente comme une opacité bien circonscrite, revêtant rarement l'aspect stellaire, grâce, en particulier d'un examen attentif qui décèle souvent de fines irrégularités de contour (95,96-97).

LIBERMAN (98) rapporte, dans une série de 25 cas, un seul cas de carcinome médullaire atypique à bords spiculés.

Le carcinome médullaire se traduit habituellement par une masse sans calcifications.

Dans une série de 49 cas, RAPIN et al. (53) ne rapportent qu'un seul cas de carcinome médullaire atypique avec des microcalcifications.

LIBERMAN (98) rapporte aussi, dans sa série de 25 cas de carcinome médullaire, un cas de microcalcifications.

La Plurifocalité du carcinome médullaire n'est pas significativement différente de celle des autres carcinomes mammaires.

La série de RAPIN et al. (53), à propos de 49 cas de carcinome médullaire, comportait trois cas de multifocalité.

Dans notre série, aucun cas de multifocalité n'a été noté.

RIDOLFI (99) précise que l'incidence des formes bilatérales est plus importante chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein.

Dans notre série, aucun cas de bilatéralité n'a été objectivé.

Selon JOUHADI (59), la mammographie a été réalisée chez toutes les patientes, en préopératoire, qui présentent un carcinome médullaire typique. Elle a retrouvé une opacité d'allure bénigne dans 63% des cas, et un aspect fortement suspect dans 37% des cas, dont un cas avec des microcalcifications. Il n'a pas été noté d'adénopathies axillaires.

Selon KHOMSI (58), la mammographie, pratiquée chez toutes les patientes qui présentent un carcinome médullaire typique, avait montrée des images bien limitées évocatrices de bénignité dans 49% des cas, des images mal limitées dans 44% des cas et des images spiculées très suspectes dans 7% des cas. Il n'avait pas été noté de microcalcifications.

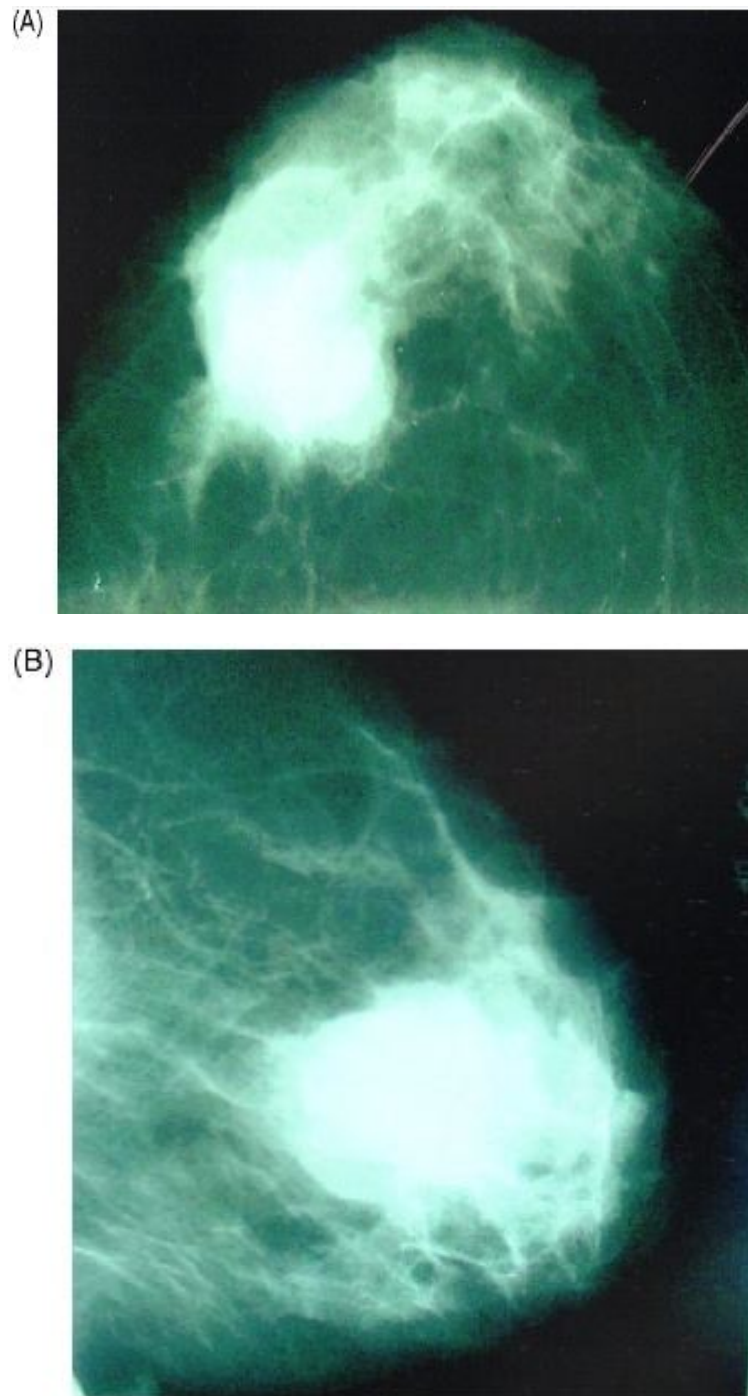


Figure 22 : Image mammographique d'un carcinome médullaire : opacité dense et bien limitée. (A)- incidence de face. (B)- incidence de profil. (58)

c. Carcinome adénoïde kystique :

L'apport de la mammographie dans le diagnostic du carcinome adénoïde kystique est restreint du fait de la très grande diversité des aspects rencontrés (100). Il s'agit le plus souvent d'une opacité bien limitée, lobulée, de densité homogène, évoquant une tumeur bénigne (100, 101,102). Les calcifications sont rarement rencontrées lors d'une mammographie (100).



Figure 23 : Image mammographique d'un CAK : nodule rétroaréolaire bien circonscrit avec de fine spicule. (110)

d. Carcinome neuroendocrine primitif du sein :

Selon Isil et al. , le diagnostic d'une tumeur endocrine primitive du sein en imagerie peut être évoqué devant une masse mammaire dense, aux contours microlobulés ou spiculés à la mammographie (103).

Dans notre série, la mammographie a été réalisée chez toutes les patientes. Conformément aux données de la littérature, elle a montré des images bien limitées, homogènes évocatrices de bénignité chez 14 patientes (soit 82,35 %), des images suspectes avec des microcalcifications chez deux patientes (soit 11,80%) présentant le type colloïde, alors qu'elle était non concluante chez une patiente.

2- Echographie mammaire :

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

L'échographie à la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée (104).

Les indications de l'échographie sont envisagées (104):

- ✧ en première intention : très jeune femme, femme enceinte, syndrome inflammatoire
- ✧ après une mammographie anormale : pour mieux définir les caractéristiques d'une image
- ✧ après une mammographie normale : pour la détection d'un cancer dans les seins denses.

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et présentant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales (à grand axe vertical). Il existe parfois des végétations à l'intérieur d'une tumeur nécrosée d'aspect kystique (86).

L'échographie, au-delà de la détection ou de la caractérisation de l'image principale, permet aussi de diagnostiquer des lésions multifocales infracliniques homo ou controlatérales et non visibles sur la mammographie. De plus, elle représente la meilleure technique d'imagerie pour la détection de ganglions axillaires métastatiques (105).

Ces carcinomes dits du bon pronostic ont également des particularités échographiques. Ils prennent surtout un aspect hypoéchogène, homogène et bien limité.

a. Carcinome colloïde :

L'aspect échographique diffère selon qu'il s'agisse du type pur ou mixte (92,106) :

- ✧ Le carcinome colloïde pur se présente comme une masse isoéchogène hétérogène bien limitée avec renforcement postérieur, celui-ci étant expliqué par la quantité importante d'eau au sein de la tumeur et la transmission des ultrasons à travers le mucus(92).
- ✧ Le carcinome colloïde mixte prend un aspect de masse hypoéchogène hétérogène avec atténuation postérieure acoustique, ce qui reflète la nature infiltrative de la tumeur (106). (Fig 11).

LAM (93) rapporte qu'il faut penser au carcinome colloïde devant une image complexe (solide et liquide) avec renforcement postérieur chez une femme âgée.

CHTOUROU (50) a trouvé dans 6 cas une masse hypoéchogène hétérogène mal limitée, à grand axe vertical, avec atténuation postérieure, et dans un cas une masse isoéchogène hétérogène, de contours lobulés, avec renforcement postérieur.

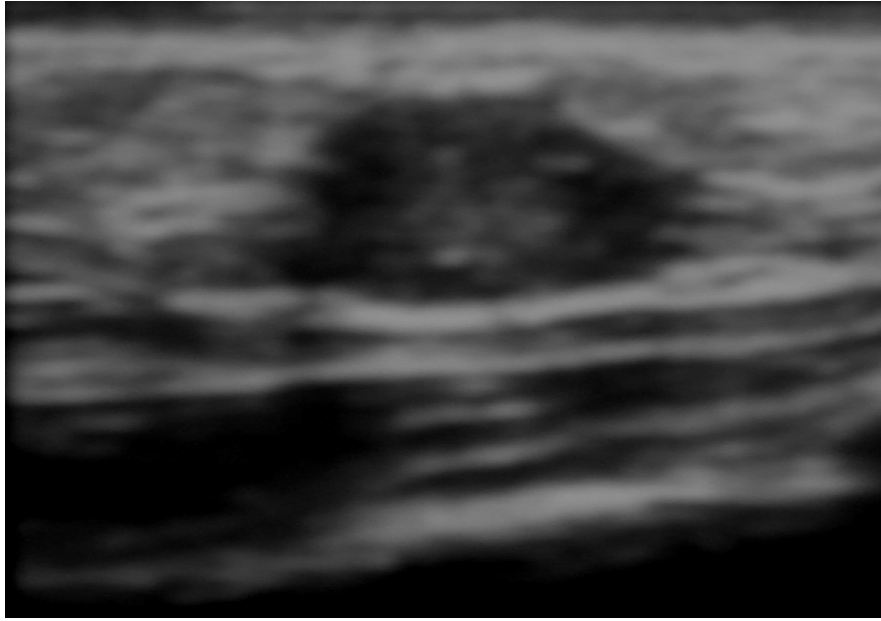


Figure 24 : Image du CC : Nodule hypoéchogène hétérogène de limites irrégulières avec un discret renforcement postérieur. (109)

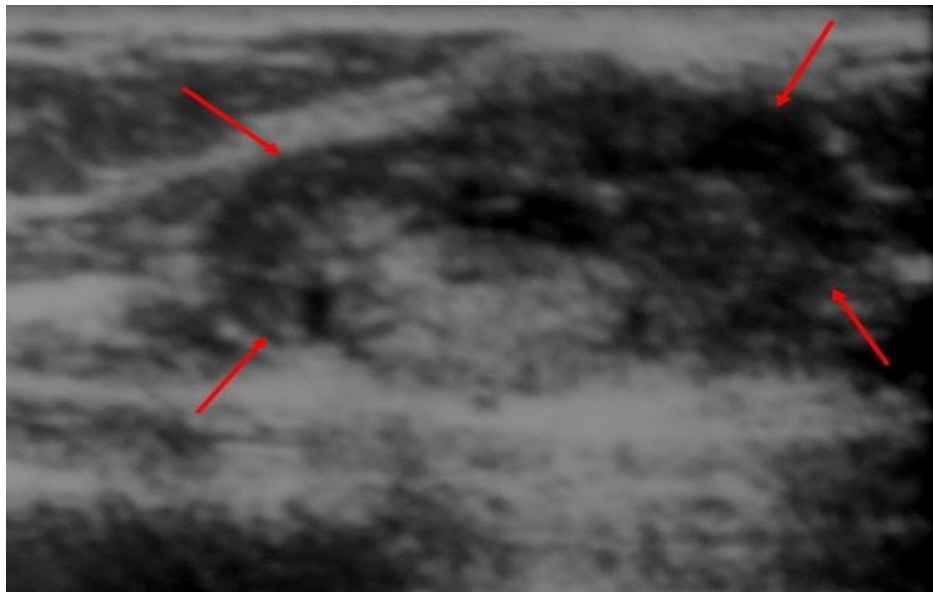


Figure 25 : Échographie: masse isoéchogène hétérogène de contours lobulés avec renforcement postérieur. (109)

b. Carcinome médullaire :

Selon les caractéristiques échographiques rapportées dans la littérature, les cancers médullaires se traduisent par une formation solide hypoéchogène, nodulaire, de contours réguliers dans la majorité des cas. Un renforcement postérieur des échos est noté dans 64% des cas (107,108).

L'absence d'atténuation postérieure franche des échos ou leur renforcement postérieur résulte d'une faible impédance acoustique de la tumeur. Elle s'explique par la richesse de la composante épithéliale (55 à 75%) dans le cancer médullaire par rapport à celle du tissu fibreux (25 à 45%), alors que dans les autres cancers du sein la composante épithéliale est de 30% et celle du tissu fibreux est de 70% (108).

Selon JOUHADI (59), Un complément échographique a consolidé le diagnostic de nodule d'allure bénigne dans 63% des cas et de nodule suspect dans 37% des cas.

c. Carcinome adénoïde kystique :

Pour le carcinome adénoïde kystique, il n'y a pas d'iconographie spécifique de ce type de carcinome.



Figure 26 : Echographie mammaire d'un CAK : formation lobulée avec deux composantes hypoéchogène (*) et hyperéchogène (→); (110)

d. Carcinome neuroendocrine primitif du sein:

Sur l'échographie, le carcinome neuroendocrine du sein prend un aspect hypoéchogène et homogène (103). Cette description en imagerie n'est pas spécifique d'une tumeur endocrine du sein, et l'aspect hypoéchogène et homogène à l'échographie peut se voir dans d'autres tumeurs malignes (comme les cancers infiltrants grade 3 ou les mucineux). Les tumeurs endocrines du sein peuvent être de nature secondaire, et leur aspect dans ce cas est différent des tumeurs endocrines primitives du sein. Les tumeurs endocrines mammaires secondaires présentent le même aspect à l'imagerie que les autres métastases mammaires, à savoir des nodules assez bien circonscrits sans spicules ou calcifications.

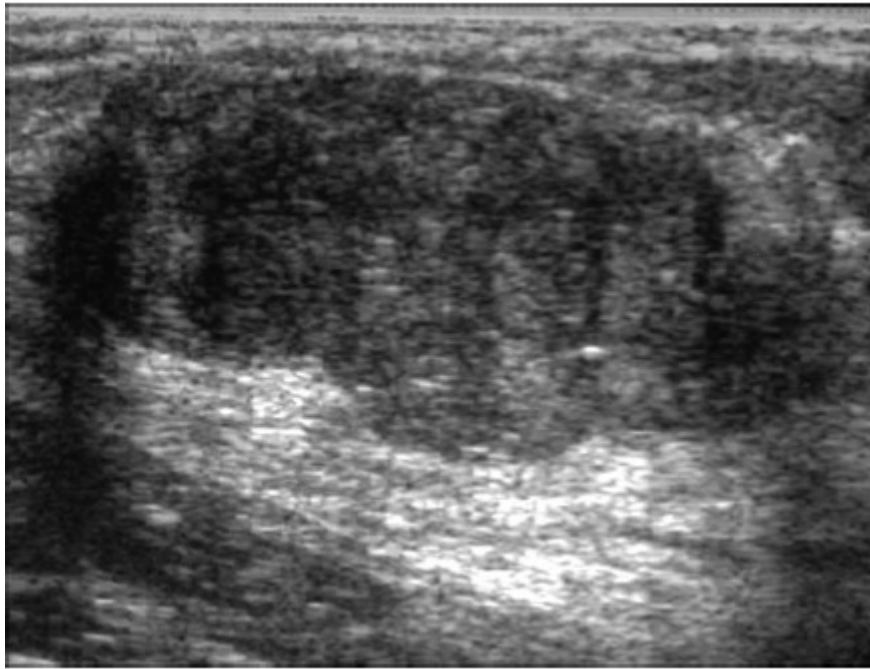


Figure 27 : Echographie mammaire du sein gauche. Masse hypoéchogène, assez homogène, de contours polycycliques, à grand axe horizontal parallèle à la peau, sans atténuation postérieure. (111)

Selon notre étude, conformément aux données de la littérature, l'échographie mammaire a objectivé, dans 88,23% des cas, des images d'allure bénignes (images hypoéchogènes, homogènes et bien limitées) dans tous ces types de carcinomes. Ces images étaient suspectes chez deux patientes (soit 11,77%) présentant le type mucineux.

3. IRM:

La première indication qui fût validée pour l'IRM était celle de la recherche d'une récurrence locale. Dans ce contexte, sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90% (112). Puis l'IRM a trouvé sa place dans l'évaluation de l'extension locale du cancer du sein. Tous les travaux publiés ont conclu à la supériorité de l'IRM sur l'imagerie standard pour la détection d'une multifocalité ou multicentricité (113).

Les indications de l'IRM pré-thérapeutique sont les cancers survenant chez des patientes avec d'importants facteurs de risque et avec des seins denses en mammographie en l'occurrence les femmes jeunes (114)

L'IRM est également reconnue dans l'exploration des femmes à risque de cancer du sein. Plusieurs études ont étudié la performance de l'IRM dans cette population, l'IRM a la sensibilité et la valeur productive positive (VPP) la plus élevée (115).

TOMINAGA (116) décrit le carcinome médullaire à l'IRM comme étant une formation lobulaire, homogène ou hétérogène, avec des contours réguliers, iso-intense en T1 et légèrement hypo-intense en T2 avec rehaussement périphérique tardif.

Dans le carcinome colloïde, Très peu pratiquée dans notre contexte, l'IRM montre un aspect de tumeur lobulée, hypersignal en T2 (même signal que l'eau) (117).

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

III.2. Moyens de diagnostic histologique :

Il s'agit de techniques interventionnelles non chirurgicales qui offrent la possibilité d'avoir un diagnostic histologique qui reste le seul diagnostic de certitude.

1. La cytoponction échoguidée :

C'est une technique dont la performance dépend du degré d'expertise de l'opérateur et du cytopathologiste.

Cet examen simple, rapide et bien toléré par la patiente, fait ainsi apparaître une excellente sensibilité, mais est limité par le risque de prélèvement insuffisant de matériel cellulaire.

Il faut cependant noter que la cytoponction ne permet pas de faire la différence entre le cancer non invasif et le cancer invasif, cette technique doit toujours être complétée par une biopsie (118).

2. Les biopsies percutanées : micro (18-12G) et macrobiopsie assistées par aspiration (11-8G).

Plus fiables que la cytoponction, les biopsies percutanées ont une valeur diagnostique proche de celle de la biopsie chirurgicale lorsqu'elles sont effectuées et interprétées par un opérateur et un cytologiste expérimentés.

La cytologie s'impose donc comme l'un des trois éléments primordiaux du diagnostic en pathologie mammaire sous réserve de certains impératifs techniques ; si la ponction cytologique doit rester en première ligne avec une excellente rentabilité, toute discordance du triplet diagnostique (clinique, radio et ponction) doit faire envisager une preuve histologique apportant des renseignements de meilleure qualité (119).

Actuellement, la biopsie au trucut, ou encore mieux, la biopsie extemporanée a pris la place de la cytologie ; elle permet de préciser en même temps le type histologique, le grade histopronostique ainsi que l'étude des récepteurs hormonaux.

Dans notre série, 7 patientes (soit 41,17%) ont bénéficié d'une biopsie. La cytoponction a été pratiquée chez 3 patientes (soit 17,67%).

IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

1. Moyens d'étude :

1-1 prélèvement :

a. Examen extemporané :

L'examen extemporané peut toujours être réalisé lorsqu'il s'agit d'une lésion cliniquement palpable (120,121). Son indication principale 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 (122).

La biopsie extemporanée a permis d'autoriser le traitement chirurgical carcinologique dans le même temps opératoire.

Dans notre série, l'examen extemporané a été fait dans 41,17%

b. Examen macroscopique des pièces d'exérèse mammaire :

L'examen macroscopique des pièces d'exérèse mammaire a pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques et histopronostiques utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires. Elle conditionne l'analyse microscopique ultérieure (123).

1-2 l'immunohistochimie :

L'IHC a pris une place de plus en plus importante au cours des dernières années, elle apporte les paramètres indispensables de la définition du pronostic et fournit le statut de marqueurs prédictifs de réponse à des thérapeutiques ciblées ou cytotoxiques classiques (124).

Elle permet la détermination du statut des récepteurs aux oestrogènes (RE) et à la progestérone (RP) et du statut de HER2.

a. Détermination des Récepteurs hormonaux :

Les RE et RP sont le plus souvent recherchés, à l'heure actuelle, par technique immunohistochimique sur des coupes histologiques de tumeur fixée et plus rarement par méthode biochimique sur des fragments congelés de tumeur (dosage par radioligand ou par enzymo-immunométrie).

Il n'y a pas de consensus international sur les valeurs-seuils et sur la formulation des résultats immunohistochimiques des récepteurs hormonaux. Il est néanmoins recommandé d'utiliser comme seuil la valeur de 10 % de cellules marquées, sans prendre en considération l'intensité du marquage

Dans notre série, les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 14 patientes (soit 82,35%). Alors qu'ils étaient négatifs chez 3 patientes (soit 17,64%).

b. Détermination du statut HER-2 :

La technique IHC permet la détection et la localisation de la surexpression protéique d'HER2. Il faut transcrire le résultat et l'exprimer selon le score utilisé pour la décision thérapeutique (125).

Tableau 23 : score HER2 utilisé par l'AMM de Herceptine

Score	Marquage	Interprétation	Indication d'Herceptine
0 Absence	<10% cellules +	Négatif	Non
1+	≥10% cellules +, marquage membranaire incomplet et faible.	Négatif	Non
2+	≥10% cellules +, marquage membranaire complet et faible/modéré.	Cas douteux.	Faire FISH avant décision thérapeutique
3+	≥30% cellules +, marquage membranaire complet et intense.	Positif	Oui

Dans les cas douteux, on utilise la méthode FISH qui est la technique de référence pour détecter une amplification génique d'HER2.

Les recommandations de l'ASCO donnent les critères suivants pour définir la présence ou l'absence d'une amplification (126):

.Amplification de Her2 : Her2 > 6 copies.

.Résultat ambigu : $4 < \text{Her2} < 6$.

.Absence d'amplification de Her2 : Her2 < 4.

Selon notre étude, le statut Her2 a été évalué chez toutes les patientes, pour lesquelles il était négatif chez 15 patientes (soit 88,23 %), et positif chez 2 patientes (soit 11,77 %). Depuis ces 2 dernières années, l' Hercept-test est réalisé de manière quasi systématique.

c. La détermination de l'index Ki-67 et les autres marqueurs de prolifération:

Le Ki-67 est un marqueur de prolifération exprimé dans le noyau lors des phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. La mise au point du Mib1, un anticorps anti-Ki-67 capable de détecter la nucléoprotéine sur des tissus fixés, a permis des études de corrélation entre le Ki-67 et les autres marqueurs de prolifération et des études sur les valeurs pronostiques et prédictives du Ki-67 dans des grandes séries rétrospectives.

Il n'y a pas dans la littérature de seuil consensus (127), aussi bien en ce qui concerne la valeur pronostique que la valeur prédictive du Ki67. Très récemment des seuils à 13% ou à 14% ont été proposés. Ils ne sont pas de pratique facile en routine. Cependant, dans la littérature et de façon générale en France, le seuil le plus souvent utilisé est le seuil de 20 % de cellules tumorales marquées (128).

Selon notre série, le Ki-67 a été demandé chez deux patientes, le seuil était inférieur à 10%.

2. L'étude analytique :

2.1 Carcinome colloïde :

C'est un carcinome infiltrant comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, dans lesquelles sont disposées des amas de cellules carcinomateuses. Attention, car la densité cellulaire peut être élevée.

Le terme de "carcinome mucineux" doit être réservé à la forme pure, qui seule est associée à un bon pronostic.

a. Aspect macroscopique :

Halsted (75) en 1915 a donné l'une des premières descriptions morphologiques du carcinome colloïde du sein, il rapporta que « **l'impression tactile est difficile à décrire, pouvant être définie comme une gelée sous tension, c'est une sensation bizarre d'élasticité transmise aux doigts** ».

Le carcinome colloïde se présente sous forme d'une masse tumorale bien limitée crépitant à la palpation (129). (Fig 6).

La surface tumorale est gélatineuse, filant à la coupe, la consistance est molle (130), de couleur grisâtre (131) ou gris jaune (132).



Figure 28: Macroscopie du carcinome colloïde : Tranche de section gélatineuse et molle. Thèse Med Université Caen 1993 ; N°2311 (77)

La taille tumorale est généralement comprise entre 1 et 4 cm (25) mais des volumes plus importants peuvent être observés (77).

Des foyers hémorragiques et kystiques peuvent être retrouvés en cas de tumeurs volumineuses (131).

b. Aspect microscopique :

Le carcinome colloïde du sein est défini par l’OMS comme un carcinome contenant « **de larges quantités de mucus épithélial extra cellulaire suffisant pour être macroscopiquement visible à l’œil nu, et microscopiquement reconnaissable autour et à l’intérieur des cellules tumorales** » (133).

Le carcinome colloïde du sein est caractérisé par la présence de petits îlots de cellules épithéliales régulières avec des lacs extensifs de mucus extracellulaire, séparés par des cloisons fibreuses grêles (130, 129).

Les îlots peuvent avoir un aspect papillaire, tubulaire ou cribriforme. Les cellules tumorales sont généralement petites avec un noyau sombre exhibant un petit nucléole. Les mitoses sont peu fréquentes.

A la périphérie, les îlots cellulaires peuvent être entourés d'un stroma fibreux.

Le mucus intracellulaire est rarement présent.

Histologiquement, on distingue 2 types de carcinome colloïde : le pur et le mixte. La distinction entre ces 2 types est capitale sur le plan pronostic :

- **Le carcinome colloïde pur** : caractérisé par la présence d'un tissu tumoral complètement entouré de mucus extracellulaire abondant sans composante canalaire ou celle-ci ne doit pas excéder 10% du volume tumoral total (48). Les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile finement granuleux, quelques cellules contiennent du mucus intracellulaire, ce qui leur donne un aspect bombé. Les noyaux sont uniformes, hyperchromatiques avec un faible index mitotique. Le stroma ne contient pas de réaction inflammatoire ou de nécrose. La transition entre mucus et tissu conjonctif avoisinant est brusque.

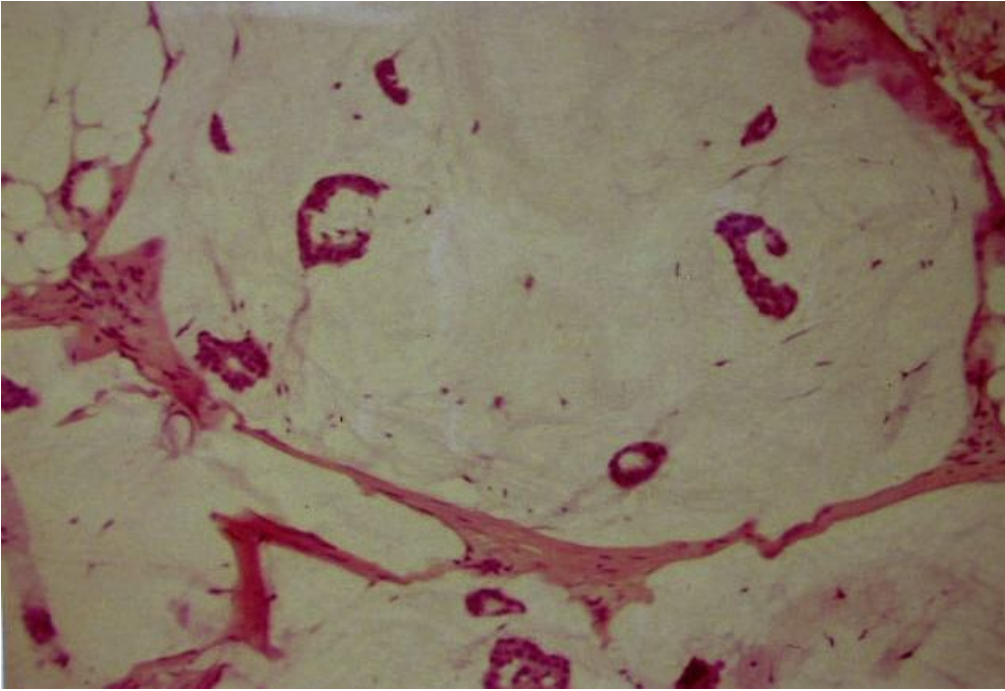


Figure 29: Microscopie du carcinome colloïde pur : Les cellules tumorales flottent dans des flaques de mucus. Thèse Med Université Caen 1993 ; N°2311 (77)

Le mucus abondant joue le rôle de barrière mécanique, ce qui atténue l'invasion cellulaire et confère ainsi à ce type le caractère moins agressif par rapport au type mixte (106,77).

Capella en 1980 a scindé le carcinome colloïde pur en 2 groupes selon l'argyrophilie des cellules (134) :

- Groupe A : ne contient pas de granules argyrophiles, comporte du mucus extracellulaire abondant, des cellules tumorales rares et du mucus intracellulaire rare.
- Groupe B : contient des granules argyrophiles avec moins de mucus extracellulaire et plus de mucus intracellulaire.

Cette classification n'a pas fait preuve d'utilité supplémentaire selon Scopsi (47) et n'est pas du tout utilisée en pratique.

- **Le carcinome colloïde mixte** (Fig 8): caractérisé par la présence en plus de la composante mucineuse d'une **composante canalaire infiltrante** ; celle-ci constituant plus de 10% du volume tumoral total (47). La transition entre mucus extracellulaire et tissu carcinomateux est progressive, les 2 territoires se chevauchent par endroits.

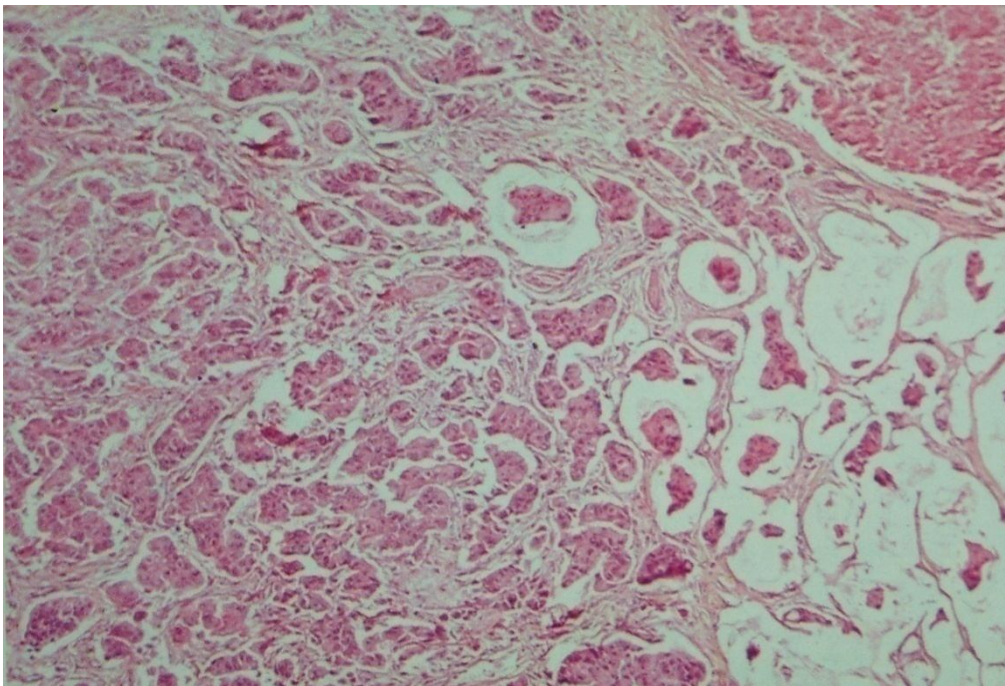


Figure 30: Microscopie du carcinome colloïde mixte : association d'une composante colloïde et canalaire infiltrante. Atlas en couleur d'histopathologie mammaire édition Maloine 1988

Les cellules carcinomateuses situées en dehors de l'aire mucineuse ont un caractère anaplasique avec un noyau polymorphe et un index mitotique élevé.

c. Aspect immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique des récepteurs hormonaux pour l'estrogène et la progestérone a souvent révélé une forte présence, plus particulièrement de l'estrogène (85). La différenciation neuroendocrine a été mise en évidence dans les carcinomes colloïdes, par étude immunohistochimique en utilisant des marqueurs neuroendocrines dont on cite la chromogranine, la synaptophysine et la neuron specific enolase (NSE) ; Tse et al. ont rapporté une série de 38 cas de carcinomes colloïdes avec composante endocrine du sein, il a pu dégager la présence d'une différence de quelques paramètres morphologiques avec implication pronostique entre les carcinomes colloïdes purs et les carcinomes colloïdes avec différenciation endocrine. En effet, ces derniers sont associés à un grade nucléaire plus bas, une faible incidence de métastases ganglionnaires, une expression plus importante des récepteurs de progestérone et une faible expression de l'oncoprotéine cerbB2 ; témoignant l'intérêt de rechercher cette différenciation. L'expression de HER2/neu et de la P53 est souvent négative. Ces anticorps sont considérés d'être des facteurs histopronostiques péjoratifs (76). Cependant, l'expression de la Bcl2 est corrélée avec un meilleur pronostic.

d. Diagnostic différentiel :

Se pose avec la lésion bénigne de type mucocèle, constituée de kystes pleins de mucus dont la rupture entraîne l'extravasation du mucus dans le stroma.

2.2 Carcinome médullaire :

2.2.1 Carcinome Médullaire Typique

a. Aspect macroscopique :

L'analyse morphologique montre le plus souvent une tumeur ronde, mobile, bien circonscrite, qui peut paraître parfois encapsulée, expansive, de couleur blanc grisâtre sur la tranche de section, pouvant comporter des zones d'hémorragie ou de nécrose. Son aspect simule un adénofibrome (135).

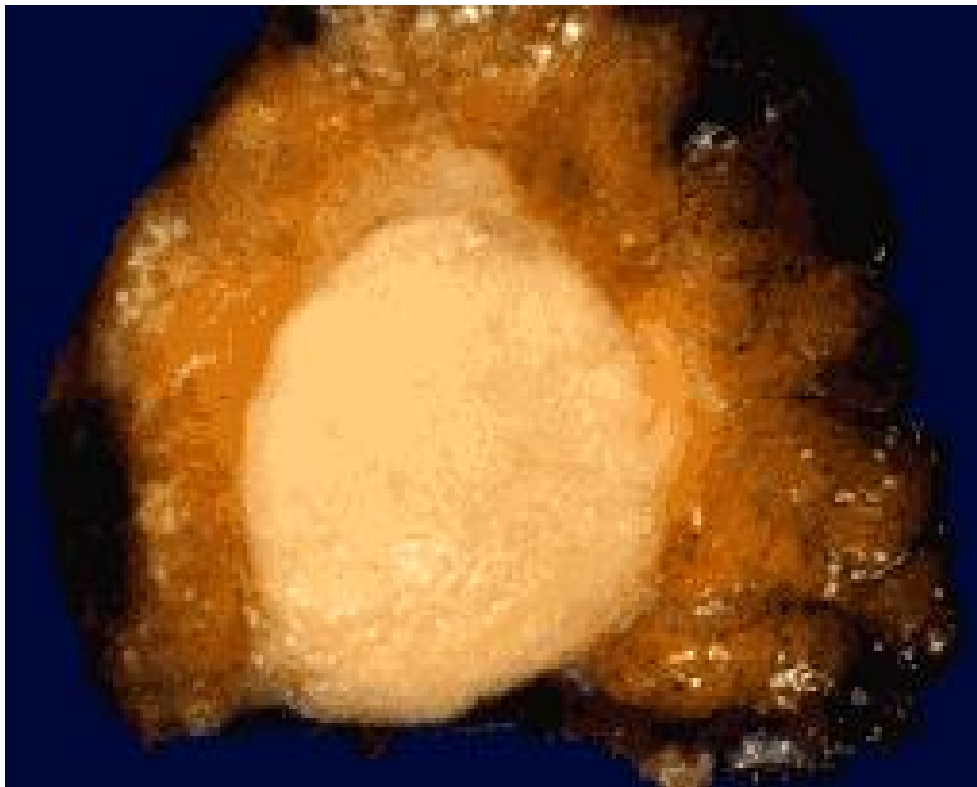


Figure 31 : Aspect macroscopique du carcinome médullaire du sein (136)

b. Aspect microscopique:

Le diagnostic histologique impose des critères très stricts qui ont été étudiés en détail par RIDOLFI (99). Ces critères de RILDOLFI sont au nombre de cinq :

- ✧ Une limitation histologique périphérique complète
- ✧ Une architecture syncytial prédominante sur au moins 75% de la surface tumorale
- ✧ L'absence de différenciation glanduliforme et/ou de composante intracanalair
- ✧ Des atypies nucléaires modérées à majeurs
- ✧ Un infiltrat lymphoïde mononuclé diffus modéré ou marqué

On observe une prolifération tumorale d'aspect syncytial, avec anastomose de larges plages de cellules aux limites cytoplasmiques indistinctes. Cet agencement doit constituer 75% ou plus de la tumeur.

L'anysocaryose est majeur, avec présence de cellules géantes malignes et mitoses atypiques. On observe fréquemment des phénomènes d'hémorragie et de nécrose directement liés à la traile tumorale.

L'analyse de la pièce fraîche lors de la section, retrouve la présence de structures internes lobulées ou nodulaires.

Les aires périphériques des carcinomes médullaires sont le siège d'une intense réaction lympho-plasmocytaire qui s'étend bien au-delà du diamètre de la tumeur dans le tissu mammaire adjacent.

La réaction lympho-plasmocytaire doit intéresser la périphérie mais aussi s'étendre de manière diffuse au sein de la tumeur. Dans la majorité des cas, cette réaction est limitée au stroma fibro-vasculaire entre les zones syncytiales des cellules tumorales.

Il n'y a pas de composante de carcinome intracanalair dans le carcinome médullaire typique.

c. Aspect immunohistochimique :

Les immunoglobulines de type G prédominent dans les cancers médullaires.

Les cellules tumorales sont habituellement réactives aux cytokératines AE1/AE2 et CAM5.2.

Dans la littérature, quelques cas de cancers médullaires du sein ne serait pas hormono-dépendante et le traitement hormonal ne serait pas indiqué compte tenu de la rareté des récepteurs hormonaux.

Le statut HER2/neu ou hersept-test est le plus souvent négatif dans le carcinome médullaire.

Les études immunophénotypique de la P53 sont le plus souvent positives dans le carcinome médullaire du sein.

d. Le diagnostic différentiel :

Il se pose avec le CCI (SAI) de haut grade de type « basal-like »(137), qui peut être circonscrit et à stroma inflammatoire. Le diagnostic en faveur du CCI repose sur l'architecture cordonnale plutôt que syncitiale, la présence d'une réaction stromale nette et riche en myofibroblastes(138).

2.2.2 Carcinome médullaire atypique

Le carcinome médullaire atypique requiert une architecture syncitiale prédominante avec deux ou trois des critères suscités (80).

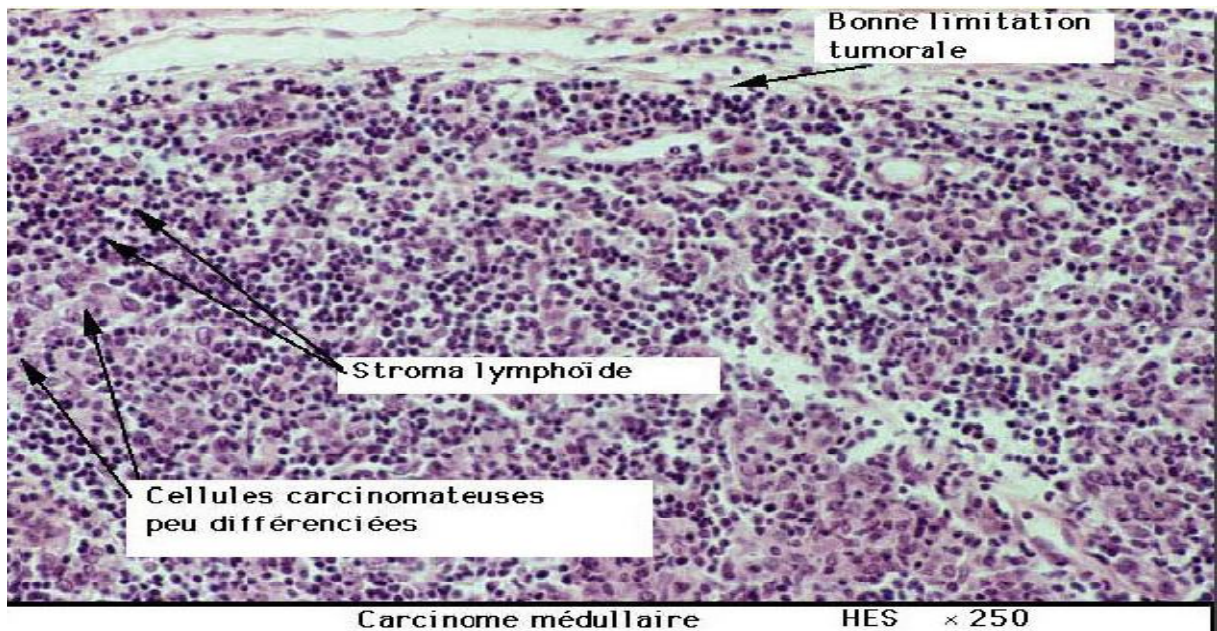


Figure 32 : Aspect histologique d'un carcinome médullaire (x250) (92).

La tumeur est composée de cellules peu différenciées avec des noyaux pleomorphes, nucléoles proéminents avec une croissance syncytial typique. La tumeur est bien circonscrite par le tissu environnant comprimé avec infiltrat lymphocytaire important. La limite de la tumeur est représentée par les flèches (x100) (50).

2.3 Carcinome adénoïde kystique:

L'aspect histologique est comparable aux tumeurs de même type des glandes salivaires.

a. Aspect macroscopique :

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur bien circonscrite, nodulaire, gris pâle, blanchâtre ou jaunâtre, généralement de consistance ferme mais une masse fluctuante peut être retrouvée en cas de formations kystiques volumineuses provenant probablement de phénomènes de nécrose ; sa taille moyenne est de 3cm (0,7-12cm) avec un aspect mucoïde ou finement granité et parfois des divisions segmentaires avec des travées fibreuses (100).

b. Aspect microscopique :

Le diagnostic repose essentiellement sur le caractère biphasique de la population cellulaire : un contingent de petites cellules basaloïdes (positivité variable de la vimentine et de l'actine musculaire lisse) et un contingent de cellules épithéliales (positivité de la cytokératine) à ces deux contingents s'ajoute, dans quelques cas, la présence de cellules sébacées. L'agencement architectural se fait sur un mode cribriforme (avec pseudokystes), tubulaire, trabéculaire ou massif.

c. Aspect immunohistochimique :

La recherche des récepteurs hormonaux pour l'œstrogène et la progestérone est généralement infructueuse, cela s'explique par l'absence de sensibilité hormonale des cellules myoépithéliales (60,101). Cependant dans l'étude d'Arpino et al. L'expression des récepteurs d'œstrogènes a été rapportée dans 46% des cas, et pour la progestérone dans 36% des cas (60). Le c-kit, E-cadhérine et le P63 sont exprimés respectivement dans 95,90 et 85 % des carcinomes adénoïdes kystiques mammaires. L'étude pour Her2 est souvent infructueuse (101).

d. Diagnostic différentiel :

Il se pose avec la sphérulose collagène (de découverte microscopique, sans tumeur palpable et de nature bénigne) (intérêt de l'immunophénotype +++ : sphérulose collagène KIT-, AML+/ carcinome adénoïde kystique KIT+++, AML +) (141), avec un carcinome in situ cribriforme de bas grade ou un carcinome cribriforme infiltrant qui ne comportent qu'un seul type de cellules, de nature épithéliale.

2.5 Carcinome neuroendocrine :

a. Aspect macroscopique :

Il s'agit souvent d'une tumeur rosâtre, de consistance ferme, partiellement nécrosée, assez bien limitée.

b. Aspect microscopique :

Au niveau mammaire, l'aspect morphologique est similaire à ce qui est observé dans le poumon: morphologie neuroendocrine avec un haut pouvoir mitotique et nécrotique. Les cellules sont grandes au cytoplasme modéré à abondant. Leur aspect morphologique est bien défini dans la classification de l'OMS et ressemble à celui des tumeurs endocrines d'autres sites, notamment par l'immuno-expression de marqueurs endocrines (66).

Quatre groupes sont décrits :

- ✧ Les carcinomes endocrines solides.
- ✧ les carcinoïdes atypiques.
- ✧ les carcinomes à petites cellules.
- ✧ les carcinomes endocrines à grandes cellules.

Sapino et al. ont proposé une classification en cinq types des tumeurs endocrines du sein :

- ✧ la variante solide cohésive.
- ✧ la forme alvéolaire.
- ✧ la forme à petite cellule.
- ✧ la variante solide papillaire.
- ✧ le carcinome mucineux.

c. Aspect immunohistochimique :

Les carcinomes neuroendocrines sont définis par la présence de plus de 50 % de cellules exprimant les marqueurs neuroendocrines. Les tumeurs avec une expression focale des marqueurs neuroendocrines sont exclues et constituent 10–50 % des cancers du sein (139). Les cellules neuroendocrines synthétisent en effet des neuropeptides communes (serotonine, calcitonine) et autres neuropeptides spécifiques. Neurone Specific Enolase (NSE), chromogranine A, synaptophysine. ; Marqueurs utiles pour démontrer la nature neuroendocrine de la tumeur (140). Toutefois, l'expression des marqueurs neuroendocrines est inconstante et le diagnostic repose surtout sur l'aspect morphologique et l'absence de marqueurs n'est pas un critère d'exclusion (139).

Notre série comporte 11 cas de carcinome colloïde pur, les deux cas de carcinome médullaire sont typiques, 3 cas de carcinome neuroendocrine bien différencié et un cas de carcinome adénoïde kystique.

V. BILAN D'EXTENSION :

1. Extension locorégionale :

Elle est jugée sur l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites. Elle est complétée par l'exploration chirurgicale. L'appréciation clinique de l'évolutivité locale permet la codification Pev (poussée évolutive) de valeur pronostique (142).

2. Extension générale :

La réalisation d'un examen clinique complet et de divers examens paracliniques permet d'orienter la recherche de métastases :

- ✧ hépatiques : échographie hépatique, bilan biologique avec dosage du gamma GT et des phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine et échographie hépatique.
- ✧ osseuses : scintigraphie osseuse corps entier, radiographies osseuses orientées par des signes fonctionnels.
- ✧ pulmonaires et pleurales : radiographie pulmonaire de face et de profil, scanner thoracique si anomalies.
- ✧ cérébrales : examen neurologique complet et scanner sur signe d'appel
- ✧ cutanées : examen clinique.
- ✧ ovariens : examen clinique et échographie pelvienne.
- ✧ Marqueur tumoraux : La sensibilité du CA 15.3 est variable en fonction du site métastatique : c'est une notion ancienne bien connue. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux. Viennent ensuite les métastases osseuses et pulmonaires. La sensibilité du CA 15.3 est médiocre pour les métastases cérébrales (143).

Dans notre série, le bilan d'extension était normal chez toutes les patientes, aucune localisation métastatique n'a été signalée.

VI. TRAITEMENT :

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

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

VI.1- Moyens :

1. Chirurgie.

a. Chirurgie conservatrice : Tumorectomie.

Rapin et al. (53) considèrent qu'en appliquant strictement les critères de Ridolfi, le traitement chirurgical du cancer médullaire typique du sein peut se limiter à une tumorectomie large, réalisant une zonectomie. Si la tumeur est de taille plus grande une quadrantectomie voir une hémimastectomie peut être indiquée. Le traitement conservateur doit tenir compte de l'aspect esthétique. Il est même classique de dire qu'un sein conservé doit être impérativement esthétique.

Le geste chirurgical dans le carcinome colloïde, ainsi que ses complications sont identiques aux autres types histologiques du cancer du sein. Le caractère conservateur ou radical du traitement chirurgical a été étudiée dans la littérature notamment pour les carcinomes colloïdes purs vu leur pronostic réputé favorable, mais aucun consensus n'a pu être élaboré.

Silverberg (144) rapporte que le traitement du carcinome colloïde doit être mené avec la même intensité que les autres types histologiques sans atténuation thérapeutique.

Elle réalise l'exérèse au large de la tumeur (1 à 2 cm de marges latéralement macroscopiquement saines), en conservant le reste du parenchyme mammaire ; La quadrantectomie (l'exérèse du quadrant où est située la tumeur) n'est qu'exceptionnellement réalisée. Cette exérèse doit porter sur la totalité de l'épaisseur glandulaire, jusqu'au plan du grand pectoral, avec des sections franches et rectilignes.

La pièce opératoire doit être systématiquement orientée par le chirurgien afin de différencier les berges antéropostérieures (superficielles et profondes) des berges latérales (149). Celles-ci doivent être repérées pour permettre une étude des marges. (Figure 33)

Le remodelage glandulaire après tumorectomie est systématique, l'absence de comblement donnant un mauvais résultat esthétique, et fait courir le risque de collections postopératoire. Son principe est de confectionner deux lambeaux glandulaires, qui comblent la zone de tumorectomie par glissement. La préparation des lambeaux glandulaires s'est faite lors du décollement sous-cutané initial.

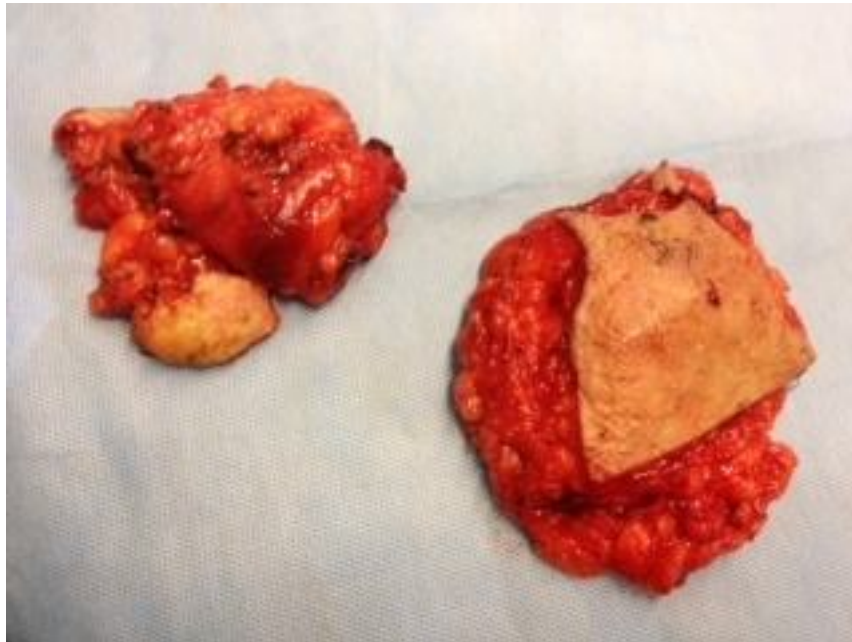


Figure 33 : Traitement conservateur : pièce opératoire d'une tumorectomie à la jonction des quadrants inférieurs avec curage axillaire



Figure 34: traitement conservateur avec technique d'oncoplastie et recentrage du mamelon



Figure 35 : Résultat du traitement conservateur pour un carcinome colloïde du sein siégeant dans le quadrant inférieur avec technique d'oncoplastie.

Cependant, ce traitement conservateur présente des limites:

➤ **Les limites du traitement conservateur :**

• Les limites liées à la patiente :

-L'âge de la patiente : Chez la femme très âgée, la mastectomie peut être, plutôt, la bonne solution. Elle peut être dispensée de la radiothérapie en présence de facteurs de bon pronostic.

Chez la femme jeune (< 35 – 40 ans), la conservation du sein est très convoitée. La patiente doit être informée d'un risque de récurrence relativement accru (5 fois plus élevé).

-Les patientes porteuses des mutations génétiques : Chez ces patientes, l'incidence des rechutes locales après traitement conservateur est élevée soulignant la validité discutée du traitement conservateur en cas de mutation génétique documentée lors du diagnostic du cancer (150).

• Les limites liées à la tumeur :

-Taille tumorale : Le volume tumoral n'est pas en soi une contre indication au traitement conservateur pour des tumeurs inférieures à 5 cm, dès lors que la localisation de la tumeur et le volume du sein permettent une exérèse en berges saines avec un résultat esthétique satisfaisant.

-Tumeurs multiples : La constatation des tumeurs multiples (multicentricité ou multifocalité) de découverte radio-clinique ou histologique, a toujours été considérée comme une contre indication au traitement conservateur. Pour des patientes très sélectionnées (pas plus de 2 lésions, proches l'une de l'autre, permettant une exérèse monobloc en berges saines) le risque de récurrence locale semble comparable à celui des patientes ayant une tumeur unifocale.

L'existence d'une multifocalité histologique est un facteur de risque de berges positives et de risque de lésion résiduelle même après réexcision (151).

b. Chirurgie mutilante: Mastectomie radicale classique(Patey) :

La mastectomie reste l'alternative la plus sage en cas de contre indication au traitement conservateur.

L'incision de la mastectomie dépend du diamètre aréolaire, de l'existence de cicatrices antérieures et de leur siège, ainsi que les antécédents d'irradiation pariétale.

Pour procéder à l'exérèse de la totalité de la glande mammaire, il faut que la dissection soit menée de la limite supérieure sous-claviculaire en haut jusqu'au sillon sous mammaire en bas, et latéralement du bord antérieur du muscle grand dorsal à la ligne médiosternale (152).

Le sein étant un organe de féminité, la mastectomie provoque un impact psychologique expliquant le refus de la mastectomie pour certaines patientes. L'évolution du traitement chirurgical des cancers du sein a fait de développer certaines techniques de reconstruction mammaire pour satisfaire le côté esthétique chez les patientes porteuses du cancer du sein.



Figure 36 : pièce de mastectomie radicale modifiée type Patey.

c. Reconstruction mammaire :

La perte d'un sein altère gravement l'image corporelle de la femme. L'objectif de la reconstruction mammaire immédiate ou différée est de recréer une symétrie mammaire harmonieuse ; de restaurer la peau si cela est nécessaire, la forme, le volume et la consistance proches d'un sein normal (153).

Lors de la reconstruction, il est préférable de respecter certains délais. Ces délais sont de trois mois après un traitement chirurgical seul, de trois à six mois après la fin de la chimiothérapie et d'un an après une radiothérapie thoracique, car l'amélioration cutanée se fait durant cette période (154, 155, 156).

Parfois, la reconstruction mammaire peut être immédiate : La chirurgie oncoplastique qui est un concept relativement nouveau, elle combine le traitement mammaire conservateur avec la chirurgie plastique pour un meilleur résultat esthétique. Elle permet une plus large excision de la tumeur et dans le même temps la préservation de la symétrie de la reconstruction immédiate. Elle a deux avantages oncologiques et psychologique (157), son indication dépend de la préférence de la patiente, de son stade cancéreux, et du besoin d'un traitement adjuvant par la suite (la radiothérapie par exemple).

Les différentes techniques de reconstruction du sein : (figure 39)

- **Prothèses :**

À l'heure actuelle, on utilise des prothèses en gel de silicone cohésif, texturées ou non, rondes ou anatomiques au asymétriques (droite et gauche). Ces implants s'adaptent bien à la forme du sein controlatéral car la base d'implantation peut être large et la projection variable. Cependant, la dégradation des résultats esthétiques est inévitable dans le temps, notamment si la patiente présente des variations pondérales importantes. Des reprises chirurgicales sont donc nécessaires dans plus de deux tiers des cas.

Il faut éviter de faire de la radiothérapie sur prothèse car le risque de coque est alors majeur.

- **Lambeaux de grands dorsaux sans prothèses :**

Lorsqu'un apport de tissu est nécessaire à la reconstruction, le lambeau musculocutané de grand dorsal sans prothèse est le plus fiable et le plus simple techniquement, donnant d'excellents résultats esthétiques (158) (figure 38)

La reconstruction à l'aide du muscle grand dorsal (latissimus dorsi) permet d'obtenir un sein avec un certain degré de ptose et de projection en permettant une sensation de tissu normal de consistance naturelle. (figure 37)

L'avantage est que ce type de reconstruction suit les variations pondérales de la patiente. Cette technique présente certaines contre indications : le refus de la patiente, l'antécédent de thoracotomie et les antécédents de pathologies cardiaques ou pulmonaires sévères.

On peut aussi prélever un lambeau musculo-cutanéograsseux.



Figure 37 : Reconstruction par lambeau musculocutané de grand dorsal. (160)

• **Lambeaux de grand droit type transverse rectus abdominal muscle (TRAM) :**

Il s'agit d'une reconstruction autologue par prélèvement du muscle grand droit, le lambeau pouvant être soit pédiculé soit libre. Cette technique serait plus décrite comme un procédé de remplissage que d'une procédure de reconstruction de la forme du sein car elle est souvent effectuée dans le cadre de mastectomie avec économie de peau. Ce type de reconstruction est moins pratiqué car elle laisse des séquelles pariétales dans environ 30 % des cas. Il peut s'agir de douleurs simples, voire invalidantes, nécessitant des antalgiques puissants, voire de difficultés de statique du rachis, par perte de la sangle abdominale, voire de hernies nécessitant une reprise chirurgicale. Les résultats esthétiques sont en revanche excellents chez des patientes présentant un abdomen généreux et un sein controlatéral de bon volume. (159).

• **Lambeaux perforants type DIEP ou SGAP ou IGAP :**

Ces dix dernières années, la reconstruction mammaire a bénéficié de l'étude des lambeaux perforants. On prélève un lambeau cutanéograsseux sur des perforantes artérioveineuses abdominales issues du pédicule épigastrique inférieur pour le deep inferior epigastric pedicle flap (DIEP). On peut aussi prélever un lambeau fessier sur les perforantes issues de l'artère fessière supérieure pour le lambeau superior gluteal artery pedicle flap (SGAP) ou de l'artère fessière inférieure pour le lambeau inferior gluteal artery pedicle flap (IGAP).

La difficulté réside dans la technique microchirurgicale nécessitant une équipe entraînée.

Les indications d'une mastectomie avec RM se discutent entre les chirurgiens, oncologues médicaux, radiothérapeutes aux vues de l'anatomopathologie de la biopsie tumorale ou de la tumorectomie. Elle ne doit aucunement reposer sur les seules résultats de la cytologie. Ses indications dépendent de plusieurs critères (77) :

- Critères histologiques :

La meilleure indication est le carcinome intracanalair diffus (quel que soit son grade) même associé à un ou plusieurs CCI de petite taille qui nécessite une mastectomie. La patiente n'aura a priori pas de traitement complémentaire. Les cancers infiltrants ne sont pas des contre-indications, mais il est préférable de connaître le statut ganglionnaire de manière à prévoir une éventuelle radiothérapie qui obligerait à une reconstruction par lambeau plutôt que par prothèse.

- Traitements complémentaires éventuels :

La chimiothérapie et/ou la radiothérapie postopératoire ne contre-indiquent pas une RMI. Il est important de prévoir une reconstruction par lambeau si la radiothérapie est prévue car le risque de coques sur prothèse irradiée est majeur.

- Critères psychologiques :

Il est très difficile à une patiente d'imaginer le sein reconstruit si elle n'est pas passée par une période de mutilation. Elle n'a aucun temps d'adaptation et la gestion postopératoire est délicate. Il faut qu'elle soit particulièrement bien informée par son chirurgien. La RMI diffère de la RMS dans le sens où la patiente ne traverse pas la période pénible de la mastectomie totale. Les exigences cosmétiques de certaines patientes ayant eu un RMI sont souvent plus importantes. Il faut qu'elles soient particulièrement bien informées des modalités chirurgicales et des complications à l'occasion de plusieurs consultations préopératoires (au minimum deux). Il faut également les prévenir qu'un temps d'adaptation au sein reconstruit est souvent nécessaire avant son intégration dans le schéma corporel.

- Critères de coût :

Une RMI coûte plus cher qu'une mastectomie simple car la durée opératoire et l'hospitalisation sont plus longues mais la RMI évite aussi une autre hospitalisation pour reconstruction secondaire.

Dans notre série, nous n'avons pas eu de cas de reconstruction mammaire.



Figure 38 : Résultat final de reconstruction mammaire immédiate avec lambeau myocutané du grand dorsal pédiculisé avec conservation de l'étude cutané

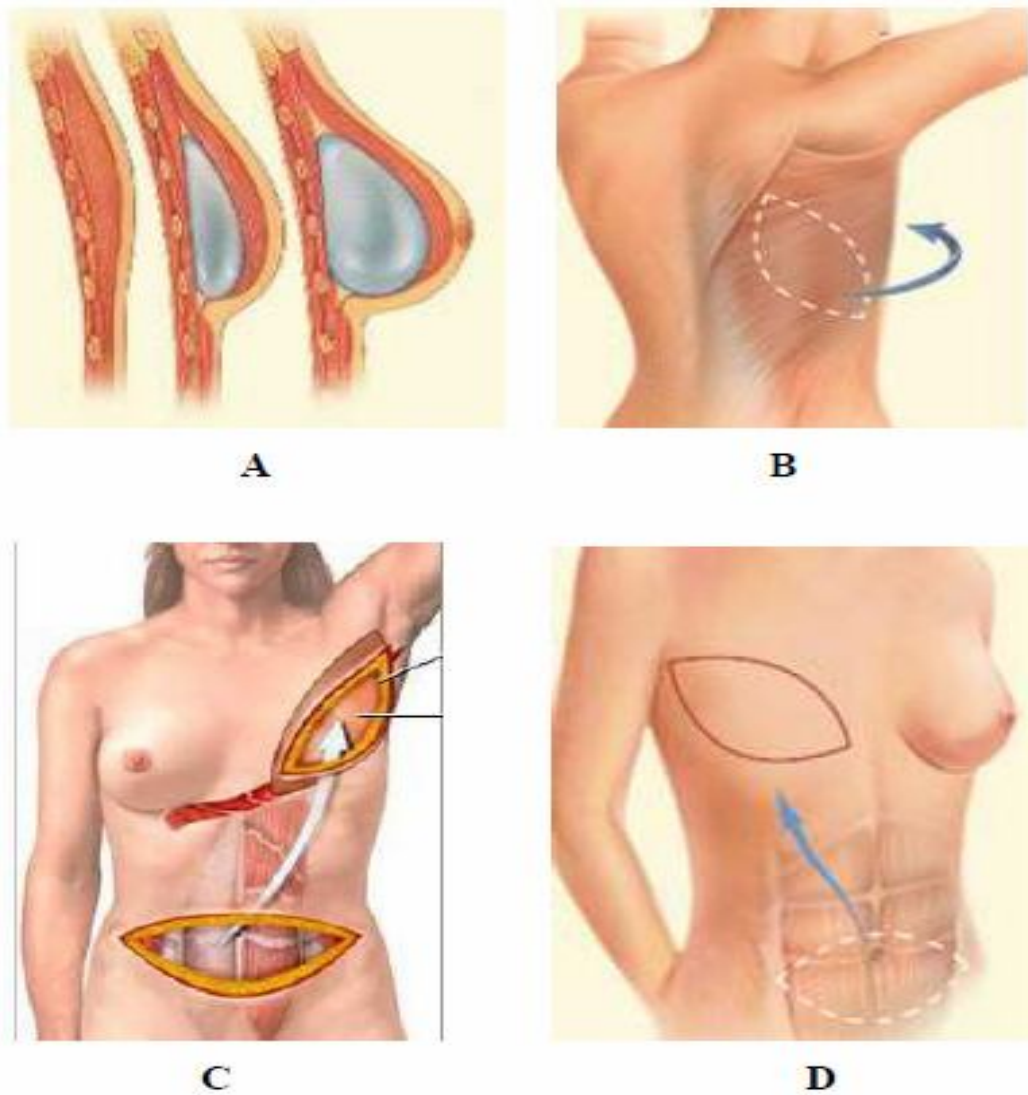


Figure 39 : Les différentes techniques de reconstruction mammaire (157)

- A. Reconstruction par prothèse mammaire
- B. Lambeau du grand dorsal
- C. Lambeau TRAM D-Lambeau
- D. Lambeau DIEP

d. chirurgie du creux axillaire :

Un curage ganglionnaire axillaire classique ou une biopsie du ganglion sentinelle doit compléter le geste chirurgical.

- Procédé du curage axillaire systématique (figure 40)

L'ablation des ganglions axillaires homolatéraux et leur analyse sont systématiques en cas de cancer du sein infiltrant. Cela permet l'exérèse de métastases ganglionnaires éventuelles afin d'améliorer le traitement local par l'exérèse complète de la maladie locorégionale. Par ailleurs, la présence de cellules tumorales dans ces ganglions modifie de façon importante le traitement ultérieur du fait de son caractère pronostique très important. En effet, le taux de survie de la patiente est inversement proportionnel au nombre de ganglions envahis (161).

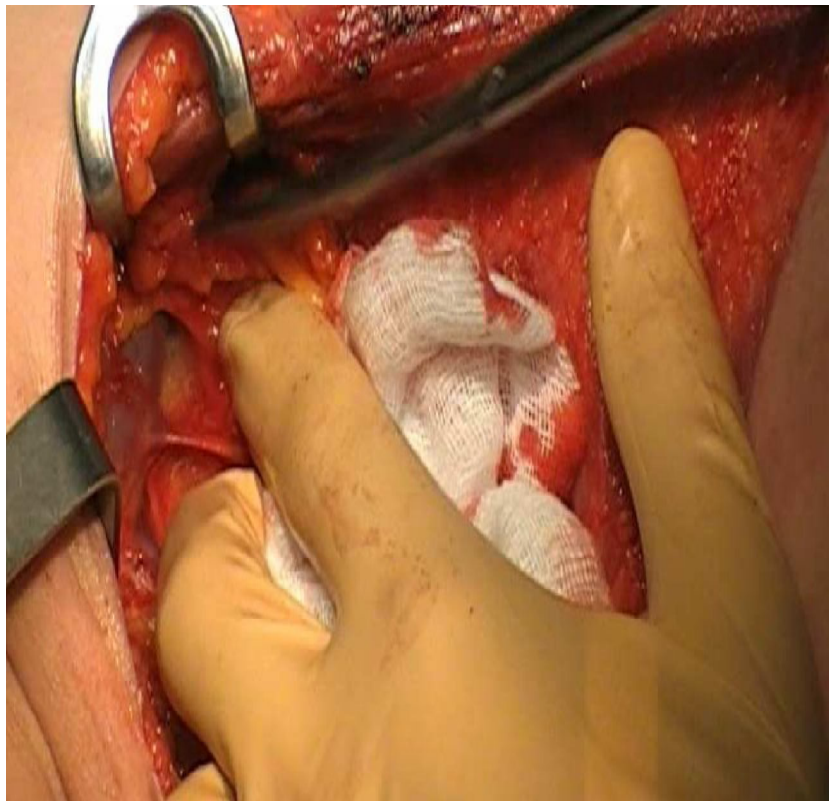


Figure 40 : Le curage ganglionnaire axillaire (162)

Alors que du fait de la morbidité liée au curage notamment le lymphoedème pour des stades précoces, cette morbidité reste inacceptable. De ce fait, on a procédé à la technique du ganglion sentinelle.

- procédé du ganglion sentinelle :(figure 41)

La technique du ganglion sentinelle consiste à rechercher, dans un but diagnostique, le (ou les) ganglion sentinelle qui constitue le premier relais ganglionnaire drainant la tumeur mammaire et donc le premier relais lymphatique potentiellement métastatique. Son intérêt est d'éviter un curage axillaire aux 70% des patientes dont l'aisselle est indemne. Dans des mains expérimentées, le taux de détection du ganglion sentinelle est actuellement de 95%.

Cette technique consiste à injecter un traceur lymphophile (isotope et ou colorant) au contact de la tumeur, sur le lit tumoral ou en périaréolaire. La diffusion du traceur dans les lymphatiques du sein permet l'identification du ganglion sentinelle.

L'analyse histologique de ces ganglions sentinelles, si elle est négative, est considérée comme suffisamment fiable pour ne pas réaliser un curage axillaire. Sa positivité impose un curage axillaire (161).

Par ailleurs, cette technique présente certaines contre indications :

- adénopathie axillaire palpable, suspecte ;
- traitement néoadjuvant ;
- antécédents de chirurgie mammaire / axillaire ;
- tumorectomie pour cancer multicentrique.

WEAVER (163) rapporte une sensibilité de 88 %, une spécificité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 95 %, améliorable. La biopsie du ganglion sentinelle semble une alternative fiable au curage axillaire dans la recherche d'une diffusion lymphatique métastatique.

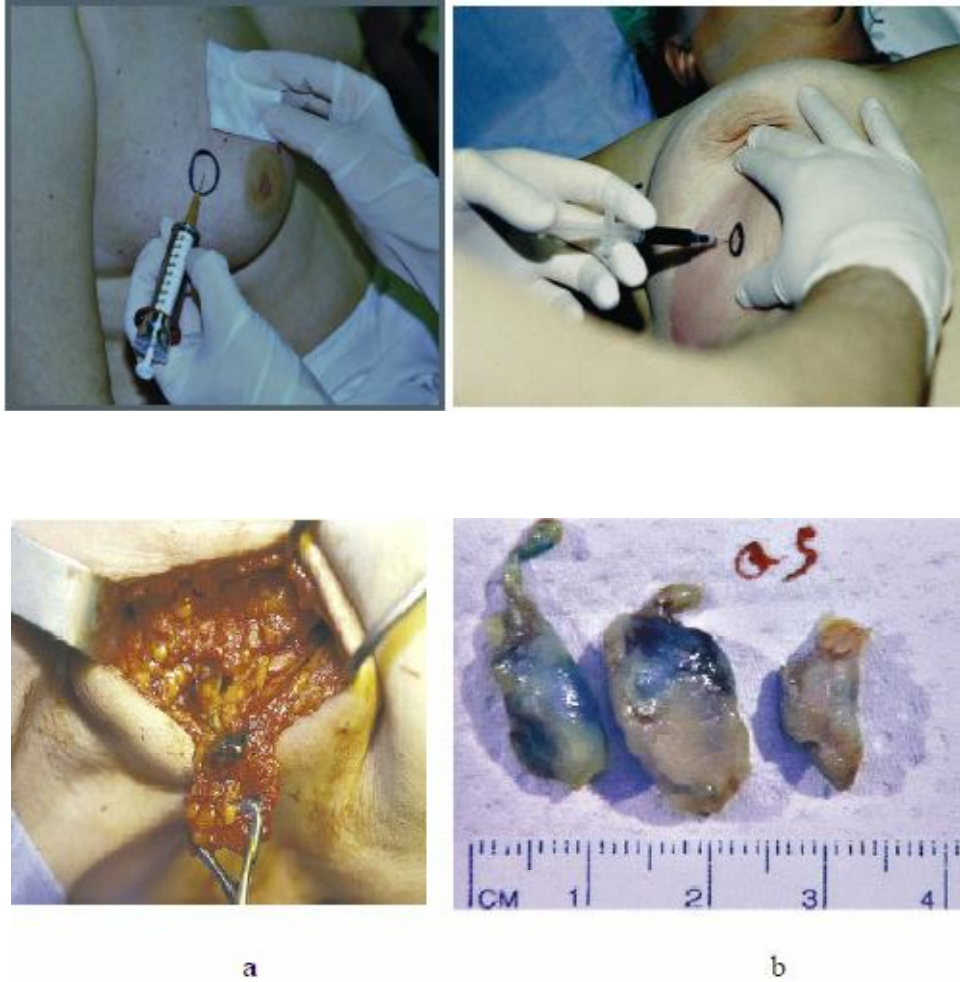


Figure 41 : *Injection du bleu en péri-tumoral ; Ganglion sentinelle coloré en bleu (164)*

- a : Repérage d'un ganglion sentinelle axillaire bleuté ;
- b : Ganglions sentinelles préparés pour examen histologique

e. Complications du traitement chirurgical :

-Les hématomes et la lymphocèle :

Les hématomes sont rares. Ils peuvent justifier une reprise chirurgicale pour hémostase et mise en place d'une lame de drainage.

La lymphocèle du lit de tumorectomie se traite par ponctions.

La meilleure prévention des hématomes et des lymphocèles repose sur une hémostase rigoureuse et sur le comblement du lit de tumorectomie par confection de lambeaux glandulaires.

-L'abcès :

L'abcès nécessite une reprise chirurgicale pour lavage et drainage.

-Déformations séquellaires :

Les déformations séquellaires sont de réparation difficile, en particulier après radiothérapie. La meilleure prévention de ces déformations réside dans le remodelage du sein lors de la tumorectomie, qui doit être systématique. Ce remodelage peut faire appel aux techniques de chirurgie plastique.

2. Radiothérapie

a. Radiothérapie externe :

Elle détruit les cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et donc à l'origine d'une mort cellulaire retardée. La radiosensibilité, différente entre tissu sain et tumeur, se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales (165). Plusieurs études ont montré que l'irradiation du sein après tumorectomie diminue significativement le risque de survenue de récurrence locale (166, 167), FISHER et al. (168) ont montré que l'irradiation de la paroi après mastectomie ou du sein après tumorectomie, a fait baisser le risque de survenue de récurrence locale de 39% à 14%.

Dans les cas à haut risque de récurrence locale, une surimpression localisée (ou boost) dans le lit tumoral serait envisagée, BARTELINK et al. (169) ont montré que l'addition de 16Gy de radiation localisée sur le lit tumoral après traitement conservateur réduit significativement le risque de survenue de récurrence locale (taux à 5ans de 19.5% sans « boost » sur lit tumoral versus 10.2% avec un boost sur le lit tumoral) (169, 170).

✓ Les volumes à irradier :

- Le sein entier et la paroi thoracique si traitement conservateur.
- La paroi thoracique et la cicatrice si mastectomie.
- Les aires ganglionnaire satellites : axillaire, sus-claviculaire et mammaire interne, si elles sont envahies.

✓ Schéma classique :

50 Gy en 25 fractions, 5 fractions par semaine en 5 semaines, cette irradiation se fait sur la paroi après mastectomie et sur l'ensemble de la glande mammaire avec Boost de 10 à 16 Gy sur le lit de tumorectomie.

✓ Modalité de radiothérapie hypofractionnée :

Cette modalité d'irradiation consiste à délivrer des doses par fractions plus importantes avec une dose totale moindre, réduisant ainsi la durée totale du traitement (étalement). Ainsi l'équipe de T. Whelan a proposée un nouveau schéma d'irradiation des cancers du sein des stades précoces selon un mode hypofractionné (dose totale de 42,5 Gy en 16 fractions). Ce schéma de radiothérapie hypofractionnée semble être équivalent en termes de récurrences locales (171,172). En parallèle dans les essais START-A et START-B, le risque de récurrences locales à 5 ans est relativement faible.

b. Curiethérapie interstitielle :

Elle consiste à la mise en place, dans le lit tumoral, de gaines vectrices qui vont recevoir ultérieurement des sources radioactives. La curiethérapie s'adresse au traitement des tumeurs de petit volume, aux contours précis et facilement accessibles, le radioélément le plus utilisé est l'Iridium192 (172).

La radiothérapie peut induire, plusieurs effets secondaires : Radiodermite, lymphoedème, fibrose, plexite brachiale, cytotéatonécrose, ischémie cardiaque mais aussi des cancers après une période de latence de plusieurs années (172). Il s'agit le plus souvent de sarcomes radio-induits qui surviennent d'autant plus fréquemment que le taux de survie à long terme des patientes traitées pour cancer du sein est élevé.

3. Chimiothérapie :

Les objectifs de la chimiothérapie sont schématiquement de deux ordres, d'une part, pour éradiquer les micro-métastases et ainsi prévenir le risque de rechute, et d'autre part pour réduire les tumeurs de grande taille grâce à la chimiothérapie néo-adjuvante et ainsi augmenter les possibilités d'un traitement conservateur.

Différents essais randomisés ont souligné l'intérêt d'un traitement systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) pour diminuer le taux de récurrences locales après traitement conservateur par chirurgie et radiothérapie, qui constitue une indication primordiale dans ces types de cancer du sein vu leur pronostic favorable. Cependant, la place de la chimiothérapie dans le carcinome colloïde a été discutée dans la littérature vu le pronostic favorable notamment du type pur. La chimiothérapie à base de doxorubicine combinée au paclitaxel semble avoir une bonne réponse dans les formes localement avancées de carcinome colloïde du sein (84).

Diab (83) dans une série de 1221 cas de carcinome colloïde a conclu à une survie globale identique à la population générale ce qui met la place de la chimiothérapie en doute vu son coût et ses effets secondaires.

Fentiman (90) indique la nécessité d'études prospectives randomisées pour mieux préciser la place de la chimiothérapie notamment dans le type pur.

De même, cette chimiothérapie dans les CM a été longtemps réservée aux formes métastatiques, en raison de bon pronostic attribué aux carcinomes médullaires non métastatiques. Actuellement, il semble que les carcinomes médullaires sont traités par chimiothérapie selon les mêmes indications que les autres carcinomes mammaires. Les protocoles les plus couramment utilisés sont à base d'anthracyclines (Adriamycine et Epirubicine). C'est ainsi que les protocoles standards sont représentés par le FAC, FEC, AC ou EC à raison de 6 cures. Il n'existe pas d'étude concernant l'efficacité des nouvelles drogues notamment les taxanes.

La chimiothérapie peut être responsable d'effets secondaires, dont beaucoup disparaissent à court terme: nausées, vomissements, alopecie, aplasie médullaire, neuropathies etc... (172).

4. Hormonothérapie :

La recherche des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone doit être systématique lors de l'examen anatomopathologique de tous les cancers du sein invasifs. En cas de positivité de ces récepteurs, l'objectif des traitements antihormonaux est d'agir sur la maladie résiduelle micro-métastatique et réduire le risque de survenue de métastases. Dans le cas particulier des patientes jeunes non ménopausées, deux types de traitements antihormonaux peuvent être proposés seuls ou combinés (173).

La positivité des récepteurs hormonaux est un marqueur de différenciation des cellules tumorales, et de leur hormonodépendance ce qui confère un pronostic favorable aux tumeurs mammaires à récepteurs hormonaux positifs. Cependant, la positivité des récepteurs oestrogéniques est insuffisante pour définir une hormonodépendance, la positivité des récepteurs à la progestérone est plus significative comme index pronostique (174).

a. Suppression ovarienne

Pouvant être définitive (radiothérapie ou chirurgie) ou transitoire (agonistes de la LH-RH) elle n'est à ce jour pas indiquée systématiquement chez la femme non ménopausée. Elle reste une option possible surtout en association avec le Tamoxifène et est possiblement utilisée (agonistes de la LH-RH) en même temps que la chimiothérapie (175).

b. Tamoxifène

Médicament de référence, il s'agit d'un inhibiteur compétitif des œstrogènes au niveau des récepteurs ayant une affinité plus importante que les œstrogènes natifs. Chez les patientes non ménopausées, le médicament est administré de manière quotidienne pour une période de cinq ans (20 mg/j pendant 5 ans) et peut-être associé à un traitement par agonistes de la LH-RH notamment en cas de mauvaise tolérance gynécologique et pelvienne du fait d'un effet oestrogène "like" du Tamoxifène au niveau utérin et ovarien Le Tamoxifène, prescrit depuis plus de 25 ans, est probablement la thérapeutique la mieux tolérée dans l'arsenal des thérapeutiques adjuvantes des cancers du sein (173).

c. Anti-aromatases

Après la ménopause, les androgènes d'origine surrénalienne (androstenedione et testostérone) sont convertis en œstrogènes par l'aromatase présente dans le foie, le muscle, le follicule pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales. Les anti-aromatases inhibent cette activité. Elles sont indiquées chez la femme ménopausée (173).

La prise d'hormonothérapie sur plusieurs années fait craindre des troubles gynécologiques et sexuels chez la femme non ménopausée : stimulation de l'ovulation, bouffée de chaleur, métrorragies, troubles de la sexualité, anomalies endométriales, etc (176).

5. Trastuzumab

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal lié à la surface de la protéine HER2 qui semble jouer un rôle dans la prolifération cellulaire, le Trastuzumab est un médicament différent des produits cytotoxique de chimiothérapie car il se dirige spécifiquement vers une protéine cible, ce qui minimise les effets secondaires tout en augmentant son efficacité vis à vis la réduction de la taille tumorale (177). L'efficacité du Trastuzumab (Herceptin®) en situation adjuvante chez les patientes atteintes de cancer surexprimant Her-2 a été démontrée avec des résultats hautement significatifs quel que soit l'âge. L'impact de ce traitement dépend directement du niveau d'expression du récepteur.

Utilisé en situation adjuvante, ce réduit de 30 à 50% le risque de rechute lié à cette forme particulièrement agressive de cancer du sein invasif (178).

L'effet indésirable le plus inquiétant du Trastuzumab (Herceptin®) est la cardiotoxicité, pour cela, les patientes mises sous Herceptin® doivent être surveillées de près (risque de développer une insuffisance cardiaque) surtout si elles ont déjà reçu un traitement à base d'Anthracycline (177).

Le schéma d'administration du TRASTUZUMAB :

- de façon largement préférentielle toutes les 3 semaines avec une dose de charge à 8 mg/kg en 90 minutes, puis une dose d'entretien à 6 mg/kg en 30 minutes toutes les 3 semaines pendant 52 semaines au total soit 18 injections.
- soit hebdomadaire, avec une dose de charge de 4 mg/kg en 90 minutes suivie d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg en 30 minutes pendant 52 semaines.

VI.2. Stratégie thérapeutique :

1. Chirurgie :

Vu le pronostic favorable attribué à ces carcinomes dits de bon pronostic qui sont diagnostiqués souvent à un stade précoce et dont les tumeurs sont de petites taille, l'indication d'un traitement conservateur reste prioritaire.

Classiquement, le traitement conservateur est proposé pour des tumeurs dont le diamètre est inférieur à trois centimètres. Cependant des études randomisées (145, 146,147) portant sur des lésions allant jusqu'à cinq centimètres ont montré que les taux de survie étaient identiques après traitement conservateur et mastectomie. La difficulté est d'ordre technique : il est le plus souvent impossible d'obtenir un résultat esthétique satisfaisant après tumorectomie large pour des lésions de cette taille, sauf en cas de sein très volumineux. En effet, une tumorectomie de très gros volume entraîne un risque élevé de déformation mammaire (148).

Il n'y a pas de consensus thérapeutique particulier pour les carcinomes colloïdes. La chirurgie est toujours indiquée, le traitement conservateur dans le type pur doit être satisfaisant aussi bien sur le plan carcinologique que sur le plan esthétique vu le pronostic favorable de ce type. Ainsi que la place du curage axillaire dans ce type de carcinome a été sujette de controverse.

Ainsi que dans les carcinomes médullaires, le geste chirurgical ainsi que ses complications sont identiques à ceux des carcinomes non médullaires du sein en général. Cependant, le petit volume tumoral rapporté par les auteurs, les limites nettes ainsi que la rareté de microcalcifications sont des éléments en faveur d'une chirurgie conservatrice.

Pour les tumeurs supérieures ou égales à 5 cm, les tumeurs multiples et en cas de mutations génétiques, une chirurgie mutilante (mastectomie type Patey) est préconisée.

Pour le CAK, Certains auteurs préconisent d'emblée une mastectomie qui assure dans la majorité des cas le contrôle local (60, 100,101) ; c'est le traitement de choix pour les tumeurs de grade 2 et de grade 3. Pour les tumeurs de grade 3, un curage ganglionnaire peut être indiqué. En général, le curage axillaire est considéré comme facultatif du fait de la rareté des métastases ganglionnaires; cependant, l'examen du ganglion sentinelle reste toujours bénéfique (60, 100,101). Quelques auteurs préfèrent un traitement conservateur à type de tumorectomie, suivie d'une radiothérapie (63). Cette dernière permet d'améliorer les chances de contrôle local. Ce type de traitement est préconisé pour les tumeurs de grade 1 (179).

Pour le carcinome neuroendocrine, sur le plan thérapeutique, il n'existe pas de standard thérapeutique vu la rareté de cette entité; les carcinomes neuroendocrines du sein sont traités par les uns comme un adénocarcinome du sein et par d'autres comme un carcinome neuroendocrine du poumon (139).

Dans tous les cas, un curage ganglionnaire axillaire classique ou une biopsie du ganglion sentinelle doit accompagner le geste sur le sein.

Selon notre étude, une chirurgie conservatrice d'emblée a été réalisée chez 11 patientes (soit 64,70%). Alors qu'une mastectomie totale a concerné 6 patientes (soit 35,30 %) dont 3 patientes présentant le type colloïde, deux patientes présentant le type neuroendocrine et une patiente atteinte du carcinome médullaire.

2. Radiothérapie : (180)

a. L'irradiation de la paroi thoracique après mastectomie est indiquée dans les situations suivantes:

- ✧ La présence d'un envahissement ganglionnaire axillaire macrométastatique, quel que soit le nombre de ganglions envahis
- ✧ toute tumeur > 3cm
- ✧ toute tumeur T4
- ✧ la multicentricité

- ✧ après chimio ou hormonothérapie néo-adjuvante, quelle que soit la qualité de la réponse tumorale
- ✧ grade III avec emboles vasculaires ou lymphatiques péri tumoraux étendus

La dose prescrite est équivalente à **50 Gy en 25 fractions**, avec possibilité d'une surimpression en particulier en cas d'infiltration pectorale, cutanée ou mamelonnaire. Un fractionnement différent peut être employé : radiothérapie hypofractionnée.

La décision de ne pas irradier la paroi est donc acquise pour des femmes de plus de 40 ans, ayant une tumeur unifocale, de taille inférieure à 3 cm, sans envahissement ganglionnaire axillaire, sans embol vasculaire ou lymphatique étendu pour le grade III.

- ✧ Irradiation du sein conservé :
- ✧ Toute chirurgie conservatrice doit être associée à une irradiation de la glande mammaire à une dose équivalente à 50 Gy en 25 fractions (dans certains cas particuliers, un fractionnement différent peut être employé : radiothérapie hypofractionnée).
- ✧ L'irradiation partielle du sein ne peut être envisagée que dans le cadre d'un essai thérapeutique.
- ✧ Surimpression du lit d'exérèse systématique pour une dose totale minimale équivalente à 65 Gy en 32 fractions, facilitée par le repérage du lit tumoral par des clips chirurgicaux.

b. Irradiation des chaînes ganglionnaires mammaires internes, sus et sous claviculaires : Les indications retenues sont :

- ✧ L'envahissement axillaire > 2mm, quel que soit le nombre de ganglions atteints
- ✧ Une tumeur centrale ou interne.

L'irradiation des chaînes ganglionnaires peut être omise pour les tumeurs de très bon pronostic : patientes d'âge > 50 ans, tumeur \leq 1cm ET grade 1 ou 2 ET HER2- ET RH+. Ainsi que pour les patientes d'âge > 70 ans, l'indication doit être discutée.

Pas d'indication d'irradiation du creux axillaire après un curage axillaire complet sauf en cas d'atteinte axillaire massive ou d'extension extra capsulaire.

La radiothérapie externe fait partie intégrante du traitement du carcinome colloïde. La dose d'irradiation recommandée est de 50 Gy au niveau du sein et de la paroi thoracique et de 46 Gy au niveau ganglionnaire. Une radiothérapie exclusive peut être tentée pour les formes inopérables pour des raisons générales ou carcinologiques.

De même, cette radiothérapie est administrée chez toutes les patientes diagnostiquées avec un carcinome médullaire du sein du fait de l'importante bénéfice qu'offre la radiothérapie en terme de contrôle local.

Pour le CNE du sein, les indications de la radiothérapie sont les mêmes que pour les autres cancers du sein.

Dans la série de KHOMSI (58) la radiothérapie n'a été administrée que chez 24 des 33 patientes (soit 73%). Cette série a noté un cas de récurrence locorégionale et 2 cas de métastases multiples.

Dans notre série, les deux patientes présentant le carcinome médullaire ont été irradiées.

Selon CHTOUROU (50), toutes les patientes (7 patientes) présentant le carcinome colloïde ont bénéficié d'une radiothérapie post opératoire.

Quant à nos patientes atteintes du carcinome colloïde, 3 parmi elles ont été irradiées (72,3% du nombre total des patientes présentant le type colloïde dans notre série).

Selon Boughaleb (66), la patiente présentant le carcinome neuroendocrine a bénéficié d'une radiothérapie post opératoire.

Dans notre série, les 3 patientes porteuses le type neuroendocrine ont été toutes irradiées.

Donc, Dans notre série, 14 patientes (soit 82%) ont bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire. Toutes les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur ont été toutes irradiées (100%) dont la majorité ont été sous schémas d'administration hypo fractionnés (42,5 Gy en 16 fractions de 2,65 Gy en 22 jours). Alors que 3 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie ont été irradié (soit 50%) et les 3 autres patientes non irradiées avaient tous les critères du bon pronostic et qui présentent le type colloïde.

c. Chimiothérapie :

Pour le CC, La chimiothérapie est indiquée à chaque fois que la taille tumorale dépasse 1cm, en cas d'envahissement ganglionnaire, de récepteurs hormonaux négatifs et chez les patientes âgées de moins de 35 ans.

Dans le CM, la chimiothérapie est indiqué en cas de N+ et chez les patientes N- avec des facteurs de mauvais pronostic (récepteurs hormonaux négatifs, l'âge jeune, la taille tumorale >3 cm) (58).

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante, dans la série de Khomsi (58), avait était posée chez 19 patientes (57,5%), il s'agissait des patientes N+ et des patientes N- avec des facteurs de mauvais pronostic. Dans 17 cas elle était de type CMF (51,5%) et dans deux cas elle était de type FEC (6%).

-La chimiothérapie n'a pas prouvé de bénéfice significatif dans la prise en charge du carcinome adénoïde kystique. En effet, Aprino et al. ont suggéré qu'il n'y aurait pas de différence de survie entre les femmes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante après chirurgie et celles qui n'en auraient pas reçu(60). Il n'y a pas d'étude dans la littérature ayant évalué le rôle de la chimiothérapie adjuvante dans ce type de tumeur. Vu la rareté de cette pathologie, aucune conclusion ne peut être tirée concernant la place en adjuvant de la radiothérapie et de la chimiothérapie, d'où la nécessité d'inclure les malades dans des essais randomisés multicentriques internationaux afin de déterminer le traitement optimal adapté pour cette pathologie.

Les indications de la chimiothérapie dans les carcinomes neuroendocrines sont les mêmes que pour les autres cancers du sein.

Dans notre série, la chimiothérapie a été indiquée chez 14 patientes (soit 82,35%), elle a été administrée en néo-adjuvant chez 2 patientes présentant un carcinome inflammatoire classés T4d N1M0 et T4dN2M0 (soit 14,28%), cette dernière était à base d'anthracyclines 4 cures d'AC60 et ces deux patientes ont bénéficié aussi après le geste chirurgical d'une chimiothérapie adjuvante. Alors qu'elle a été administrée en adjuvant (après le geste chirurgical) chez toutes ces 14 patientes. Le protocole était à base d'anthracyclines (6 cures de FEC100 dans 14,28% des cas et 6 cures d'AC60 dans 28,57% des cas) et association anthracyclines-taxanes (FEC100-DOC dans 21,42% des cas et AC60-DOC dans 28,57%.

d. Hormonothérapie : (180)

Les indications d'hormonothérapie sont limitées aux tumeurs RH+ et ne dépendent pas de l'expression de HER2.

•HORMONOTHERAPIE DES FEMMES NON MENOPAUSEES :

Avant la ménopause, le TAMOXIFENE pendant cinq ans reste le standard.

La prescription d'un analogue de la LH RH est une option en cas de contre-indication à la prescription de TAMOXIFENE.

L'association TAMOXIFENE - analogue de la LH RH doit être discutée au cas par cas, lors d'une RCP, ou être prescrite dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Pour les patientes avec envahissement ganglionnaire massif (≥ 3) ayant reçu 5 ans de TAMOXIFENE, la prescription d'un anti-aromatase pendant 3 ans supplémentaires est une option, dans la mesure où l'absence d'aménorrhée chimio-induite ne permettait pas de faire le relais par un anti-aromatase dans les 5 ans (selon le schéma de étude MA 17).

En cas d'aménorrhée chimio-induite (soit transitoire, soit définitive, en fonction de l'âge et de la chimiothérapie utilisée), l'hormonothérapie doit débiter par du TAMOXIFENE. Le passage à un anti-aromatase ne doit être envisagé qu'après la réalisation d'un bilan complet en faveur d'une ménopause définitive (clinique, 2 bilans hormonaux concordants à 6 mois d'intervalle et échographie pelvienne) et après avis du gynécologue.

•HORMONOTHERAPIE DES FEMMES MENOPAUSEES :

Après la ménopause, le traitement hormonal doit comporter un anti-aromatase soit pendant 5 ans, soit selon un schéma séquentiel avec le TAMOXIFENE (anti-aromatase suivis de TAMOXIFENE ou TAMOXIFENE suivi d'anti-aromatase) pour une durée totale de 5 ans.

Chez les patientes de bon pronostic, un traitement par 5 ans de TAMOXIFENE est une option.

Selon notre étude, 14 patientes RH+ (82,35%) avaient bénéficié d'un traitement hormonal à base de Tamoxifène, à la dose de 20mg/j pour une durée de 5 ans, plutôt que par les anti-aromatases en raison du niveau socio-économique bas ne permettant pas aux patientes de se procurer ces molécules.

VII. RESULTATS CARCINOLOGIQUES :

1. La survie globale :

Le carcinome médullaire se caractérise par un taux de survie meilleur que les autres carcinomes mammaires, ceci est démontré dans la plus part des études, et plus spécifiquement pour la forme typique (53,99, 181).

Dans la série de RAPIN (53), le taux de survie sans rechute à 10 ans passe de 50% à 55% pour les formes non médullaires et atypiques à 92% pour les carcinomes médullaires typiques.

Ces résultats sont rapportés par les études récentes de RIDOLFI (99) et de WARGOTZ (181).

JENSEN (182), dans sa série de 60 cas de carcinomes médullaire rapporte un taux de survie à 10 ans de 75 % en cas de forme typique et 43% pour les formes atypiques et les carcinomes non médullaires.

Le carcinome colloïde est caractérisé par un taux de survie meilleur par rapport aux autres types de cancers mammaires notamment dans sa forme pure (48, 83, 183).

Avisar (184) rapporte une survie du carcinome colloïde pur à 8 ans de 93% dans une série de 30 cas.

Komaki (85) dans une série de 82 cas rapporte une survie à 10ans de 90,3% et de 83,3% à 20 ans.

Par ailleurs, l'évaluation de la survie du carcinome colloïde pur est particulièrement difficile en rapport avec l'âge avancé des patientes, en effet les malades décèdent souvent à cause d'une autre maladie intercurrente.

Dans la série de CHTOUROU (50), le seul décès était suite à une défaillance cardiopulmonaire.

Dans le CAK, la survie est proche de celle de la population générale, même après un traitement conservateur (60).

Bien qu'il soit admis par la plupart des auteurs que les tumeurs neuroendocrines du sein sont caractérisées par une évolution lente, la signification pronostique d'une différenciation neuroendocrine dans les carcinomes mammaires est peu claire et n'est pas encore très bien évalué, en dehors des cas des carcinomes à petites cellules (185,186). Celui-ci semble de meilleur pronostic que dans les localisations extra mammaires, en particulier pulmonaire. En effet la littérature apporte un cas de survie à 44 mois et un cas de survie à 48 mois après mastectomie radicale, classées respectivement pT1N0M0 et pT3N1M0 (185).

Donc, nous avons constaté que ces carcinomes ont un taux de survie global meilleur par rapport aux autres types de carcinomes mammaires vu le pronostic favorable attribué à ces types histologiques.

Dans notre série, l'absence de recul suffisant pour toutes les patientes ne nous permet pas de dégager un taux de survie global très significatif.

Le nombre de patientes survivantes à 1 an de recul est de 17 (100%).

Le nombre de patientes survivantes à 2 ans de recul est de 17 (100%).

Le nombre de patientes survivantes à 3 ans de recul est de 17 (100%).

2. Les récurrences :

Dans notre série, aucun cas de récurrence n'a été enregistré.

Dans la série de 33 patientes de KHOMSI (58), deux patientes ont développées une récurrence, et parmi les 46 cas de VU-NISHINO (187), il y'a eu huit cas de récurrences, ce qui traduisait un taux de survie sans rechutes de 94,9% à 10 ans.

3. Les métastases :

L'apparition de métastase à distance est fonction du type de carcinome médullaire, elle est plus fréquente pour le carcinome médullaire atypique. La survenue de métastase est estimée en moyenne à 20 mois. Passé les cinq ans d'évolution, elle devient très rare.

L'étude de KHOMSI (58) notait deux cas de métastases.

L'apparition de métastases à distance du carcinome colloïde est plus fréquente dans la forme mixte que dans la forme pure. Les sites métastatiques rejoignent ceux des autres types à savoir le poumon, le foie, l'os et le cerveau.

Dans la série de CHTOUROU (50), deux patientes ayant présenté des métastases relativement précoce, avaient des facteurs de mauvais pronostic.

Dans notre série, aucun cas de métastase n'a été observé pour ces types histologiques étudiés. Mais l'absence de recul suffisant rendait ces résultats non significatifs.

VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES :

Les facteurs pronostiques servent à apprécier le risque de rechute locale ou métastatique et le risque de décès chez des patientes traitées par chirurgie première. On peut schématiquement diviser les facteurs pronostiques en 3 classes : les facteurs cliniques, les facteurs morphologiques et les facteurs biologiques et moléculaires.

VIII.1. Les facteurs pronostiques cliniques

1. L'âge

L'âge constitue un facteur pronostique aussi bien pour les récurrences locales que pour l'évolution métastatique. Les jeunes femmes de moins de 35 ans ont un risque 4 fois plus élevé de récurrence locale que les femmes de plus de 55 ans pour les cancers du sein traités de façon conservatrice (54).

Le risque de décès lié au cancer est maximal chez les femmes de moins de 30 ans et de plus de 70ans (188,189).

Dans notre série, ces tumeurs dites du bon pronostic n'ont pas été survenues à des jeunes femmes, à savoir que l'âge moyen de nos patientes est 52,5 ans ce qui diminue aussi bien le risque de récurrence locale que le risque d'évolution métastatique.

2. La grossesse

La survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic (188).

Selon notre série, aucune patiente n'a présenté le cancer du sein au cours de la grossesse.

3. Le stade TNM

Le stade TNM permet d'établir l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une première approche sur le pronostic (190) : la survie des tumeurs mammaires métastatiques étant significativement moins bonne (63% à un an, 11% à 5 ans et 2% à 10 ans pour les tumeurs d'emblée métastatiques contre, 96% à 1 an, 77% à 5 ans et 62% à 10 ans pour les tumeurs M0) (191).

Selon notre série, nous n'avons noté aucun cas de métastase d'emblée (toutes les patientes étaient M0).

VIII.2. Les facteurs histologiques

1. L'envahissement des ganglions axillaires

Il constitue pour l'instant le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes (192, 191). Pour qu'il soit correctement établi, un nombre minimum de 10 ganglions axillaires (niveaux I et II de Berg) doit être prélevé.

De nombreuses études ont montré que les patientes ayant un envahissement des ganglions locorégionaux prouvé histologiquement ont un pronostic plus défavorable. La survie globale à 10 ans passe de 75 % pour les patientes dites N- à seulement 50 % pour les patientes dites N+ (193).

Le nombre de ganglions axillaires envahis est important à considérer puisque la survie à 10 ans passe de 74 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire, à 58% pour 1 à 3 ganglions positifs, et à 29% pour plus de 4 ganglions axillaires positifs (46). L'atteinte des ganglions de la chaîne mammaire interne et de l'étage axillaire supérieur (niveau III) sont de plus mauvais pronostic (188).

Ces différents types de carcinomes inclus dans notre étude présentent rarement un envahissement ganglionnaire de plus de 3 ganglions, par ailleurs, moins de 10% des carcinomes médullaires typiques présentent des métastases ganglionnaires axillaires. La présence de 1 à 3 métastases ganglionnaires ne diminuerait pas significativement la survie, mais au delà de 3 métastases ganglionnaires la survie des carcinomes serait mauvaise ou serait identique à celui des CCI SAI de même stade et grade. Ainsi que le carcinome mucineux est de bon pronostic dans sa forme pure et l'envahissement ganglionnaire est faible (4 à 15 % des cas), la survie à 10 ans de 90%. De même que les métastases ganglionnaires sont exceptionnelles dans le carcinome adénoïde kystique et par conséquent, le curage axillaire peut être évité.

Selon notre étude, 9 patientes (soit 52,94%) ont été N- alors qu'on a noté l'envahissement ganglionnaire dans 47,05% des cas (N+).

Chez les patientes N+, conformément aux données de la littérature, 87,5% des patientes avaient un envahissement ganglionnaire moins de 3 ganglions ce qui est un élément pronostic favorable pour ces tumeurs incluses dans notre étude.

2. La taille tumorale

La taille tumorale, mesurée à l'examen macroscopique et/ou microscopique, constitue un facteur pronostic important (191). La taille est corrélée à l'envahissement des ganglions axillaires. En effet, des ganglions axillaires sont envahis dans 20 % des tumeurs de moins de 10 mm, dans 30 % des tumeurs de moins de 20 mm, dans 70 % des tumeurs de plus de 50 mm. La survie globale à 5 ans passe de 91 % pour les tumeurs de moins de 20 mm, à 80 % pour les tumeurs de 20 à 50 mm, à 63 % pour les tumeurs de plus de 50 mm (194).

Selon notre étude, toutes les patientes ont été classé T1 ou T2 ; 52,94% étaient classés T1 et 47,06% étaient classés T2.

3. Le grade histologique : Grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) :

Tous les auteurs s'accordent à attribuer un mauvais pronostic aux cancers grade III.

Selon notre étude, ces carcinomes dits de bon pronostic étaient de grade I et II pour la majorité des patientes (58,82% et 29,41% successivement) alors que juste 2 patientes ont présenté des tumeurs de grade III de SBR (soit 11,76%).

4. Le type histologique

Certains types histologiques de carcinomes infiltrants du sein ont fait la preuve de leur bon pronostic et c'est le cas des carcinomes que nous avons étudié.

Le terme de "carcinome mucineux" doit être réservé à la forme pure, qui seule est associée à un bon pronostic. L'envahissement ganglionnaire est faible (4 à 15 % des cas), la survie à 10 ans de 90% (83, 90).

Un pronostic favorable a été reconnu par plusieurs études au carcinome médullaire, paradoxe biologique pour un cancer présentant des facteurs histologiques de mauvais pronostic (grade SBR III, nécrose, négativité des récepteurs hormonaux) (81). En fait, cette réputation doit être tempérée car, si le carcinome médullaire a un meilleur pronostic que le CCI grade II et III, il s'agit plutôt d'un cancer répondant bien aux traitements par radiothérapie et chimiothérapie.

Le pronostic des carcinomes neuroendocrines parait aussi difficile à déterminer du fait du caractère exceptionnel de cette tumeur. Dans le poumon, le pronostic est semblable aux carcinomes neuroendocrines à petites cellules : tumeur agressive avec un pronostic remarquablement défavorable et un haut pouvoir métastatique (195). Au niveau du sein, son comportement est inconnu. Toutefois, les carcinomes neuroendocrines non à petits cellules du sein traités semblent avoir un pronostic relativement favorable (139).

Contrairement au carcinome adénoïde kystique des glandes salivaires, la localisation primitive mammaire a habituellement un pronostic favorable.

5. Les embolies vasculaires péri tumorales

La présence d'embolies vasculaires péri tumorales est un facteur pronostique important aussi bien dans le groupe des patientes N- où c'est un facteur indépendant pour prédire les rechutes métastatiques et la survie globale, que dans le groupe des patientes N+ où c'est un facteur indépendant pour la prédiction des récurrences locales (196).

Dans notre série 88,23% des patientes ne présentent pas d'embolies vasculaires péri tumorales ce qui est un élément favorable pour éviter les rechutes et les récurrences locales.

6. La composante intracanalair associée

La présence d'une composante intracanalair extensive associée au carcinome infiltrant est un facteur de récurrence locale dans le cas d'un traitement conservateur, son absence un indicateur de moins bonne survie.

Selon notre étude, juste deux patientes qui ont présenté une composante intracanalair associée (11,76%).

7. L'envahissement des marges d'exérèse

La présence de carcinome infiltrant ou in situ au niveau des berges d'exérèse augmente le risque de récurrence locale.

Dans notre série, aucune patiente n'a présenté un envahissement des marges d'exérèse ce qui est un élément important pour diminuer le risque de récurrence locale.

VIII.3. Les facteurs biologiques et moléculaires

1. Les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux ont une faible valeur pronostique mais sont des facteurs prédictifs importants de réponse à l'hormonothérapie. Les taux de réponse clinique à la chimiothérapie seraient plus importants chez les patientes RE-, non ménopausées en situation adjuvante et chez les patientes RE- en situation néoadjuvante. Ces résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres auteurs.

Les RP pourraient avoir une valeur pronostique plus forte que les RE (191).

2. L'oncogène HER2 (Her 2-neu ou c-erbB2 ou neu)

20 à 35 % des carcinomes infiltrants surexpriment HER2 par IHC. Des résultats très discordants ont été publiés sur la relation entre la surexpression d'HER2 et le pronostic du cancer du sein.

Chez les patientes N+, la majorité des études ont montré en analyse univariée une corrélation significative entre HER2 et la diminution de la survie sans rechute et de la survie globale. En analyse multivariée, HER2 est également fréquemment un facteur pronostique indépendant dans ce sous-groupe, mais souvent de moindre importance par rapport aux facteurs pronostiques classiques, en particulier, le grade histologique. Par contre, chez les patientes N-, la majorité des études n'ont pas montré qu'HER2 avait une valeur pronostique significative.

3. Les marqueurs de prolifération :

•Corrélation entre le Ki-67 et les autres marqueurs de prolifération :

L'index Mib1 est un facteur indépendant, mais paraissant de moindre importance par rapport aux facteurs classiques, en particulier le grade SBR et le compte des mitoses. Sa valeur pronostique est aussi bien retrouvée dans les populations N+ et N-.

4. L'anti-oncogène P53 :

Des résultats discordants ont été publiés sur la valeur pronostique de la détection IHC de P53. La majorité des études où p53 n'a pas de valeur pronostique significative, concernent des groupes de patientes N-. Dans les études démontrant la valeur pronostique significative de p53 en analyse univariée ou multivariée les populations de patientes N+ et N sont plus équilibrées.

Récemment deux études ont montré que les patientes présentant des tumeurs p53+ répondaient moins bien à des chimiothérapies à base d'anthracyclines en situation adjuvante. De plus, une étude a montré que des mutations spécifiques de p53 étaient associées à une résistance aux anthracyclines.

D'après l'étude de ces facteurs pronostiques, on trouve que les carcinomes que nous avons étudié présentent des éléments favorables qui nous permettent de les classer dans le cadre des carcinomes du bon pronostic.

IX. SURVEILLANCE

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

1. Surveillance Locoregionale :

La plus utile car elle est susceptible d'améliorer la survie, elle repose essentiellement sur l'examen clinique et la mammographie (30).

- ✓ La réalisation d'un examen clinique 3 fois par an la première année et tous les 6 mois ensuite, cet examen porte sur les 2 seins, la paroi thoracique, les aires ganglionnaires satellites.
- ✓ La pratique de l'auto-examen, ce qui impose une éducation préalable de la patiente, en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose.
- ✓ La réalisation de la 1ère mammographie 6 mois après la fin du traitement, elle est ensuite répétée tous les ans, elle doit concerner aussi le sein controlatéral vu la fréquence des cancers controlatéraux chez la femme jeune (34).

2. Surveillance générale :

Vise à rechercher d'éventuels symptômes de métastases, plus de la moitié des métastases sont découvertes par l'examen clinique et l'interrogatoire, la radiographie thoracique sera réalisée chaque année ainsi qu'un dosage des marqueurs tumoraux (198). Les autres examens para cliniques à réaliser en cas de symptômes sont:

- ✓ Osseux : une scintigraphie osseuse.
- ✓ Hépatiques : une échographie hépatique, bilan hépatique
- ✓ Neurologiques : une TDM cérébrale

Quant aux marqueurs tumoraux, elles permettent de détecter précocement des métastases infra cliniques, mais leur impact sur la survie n'est pas clairement démontré (198).

3. Prise en charge psychologique :

Le diagnostic et les traitements du cancer du sein représentent un traumatisme émotionnel et physique dont le retentissement psychologique et socio-familial peut s'étendre sur plusieurs années. Le réel espoir de guérison offert par l'amélioration du dépistage et des traitements n'empêche pas la confrontation à l'angoisse de mort et à la vulnérabilité .Ces difficultés sont particulièrement importantes chez la femme jeune du fait de l'importance des investissements socio-familiaux et professionnels à cet âge de la vie (199).

Le travail d'adaptation psychologique a pour but de préserver au mieux l'intégrité physique et psychologique du sujet devant la maladie



Conclusion



Les carcinomes du sein dits de bon pronostic constituent une forme rare de l'ensemble des cancers du sein. Ils présentent des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et radiologiques particulières.

Le diagnostic, qu'il s'agisse de l'examen clinique ou paraclinique, est difficile d'autant plus qu'il est souvent évocateur de bénignité d'où l'intérêt d'explorer tout nodule bénin. L'examen anatomopathologique reste primordial pour préciser ces types histologiques.

La prise en charge thérapeutique est sensiblement identique à celle des autres types histologiques, bien que ces tumeurs sont souvent découvertes à des stades précoces et vu leur pronostic favorable, une chirurgie conservatrice reste prioritaire éventuellement suivie d'un traitement adjuvant sans oublier la prise en charge des séquelles psychologiques liées à l'altération de l'image corporelle et de la vie sexuelle des patientes, raison pour laquelle une formation clinique en psycho-oncologie doit être proposée et conseillée aux cliniciens prenant en charge le suivi de femmes traitées pour un cancer du sein.



Résumés



Résumé

Titre : carcinomes du sein dits de bon pronostic (à propos de 17 cas de l'INO)

Auteur : RADOUANE CHOUIBA

Mots clés : Carcinomes - Sein - Pronostic - Traitement - Evolution

Les carcinomes du sein dits de bon pronostic constituent une unité rare des cancers du sein. Ces formes ont des particularités qui les caractérisent. L'objectif de cette étude est de discuter, à travers une revue de littérature, les aspects épidémiologiques, bio-cliniques, thérapeutiques et évolutifs de ces tumeurs tout en rapportant l'expérience de notre centre dans ces pathologies.

Etude rétrospective portant sur les carcinomes du sein dits de bon pronostic pris en charge à l'Institut National d'Oncologie de Rabat sur une période s'étalant de janvier 2007 à décembre 2012. Ont été incluses les patientes présentant un carcinome colloïde, médullaire, neuroendocrine et le carcinome adénoïde kystique, histologiquement confirmés et ayant bénéficié d'un traitement.

17 cas ont été colligés et traités durant cette période. L'âge médian était de 52,5 ans. La taille tumorale médiane était de 3,6 cm avec une atteinte ganglionnaire axillaire dans 41,17%. Les récepteurs hormonaux sont positifs dans 82,35%. Aucune tumeur n'a été métastatique d'emblée. Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical, conservateur dans 64,70 % des cas, mutilant (Patey) dans 35,30 %. Une radiothérapie post opératoire a été pratiquée chez 14 patientes (82%). Une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline dans 42,85%, association anthracycline-taxane dans 50% et par CMF pour une seule patiente. 14 patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène. Le recul médian était de 35 mois et aucun cas de récurrence ni de décès n'a été noté.

Cette étude confirme l'évolution favorable de ces types de cancers du sein mais restent des formes moins fréquentes.

Abstract

Title : Breast carcinomas known good prognosis.

Author : RADOUANE CHOUIBA

Keywords : Carcinomas- Breast - Prognosis - Treatment - Evolution

Breast carcinomas known good prognosis are a rare unity of breast cancer. These are forms that have features that characterize them. The objective of this study is to discuss, through a literature review, the epidemiological, bio-clinical, therapeutic and evolutionary aspects of these tumors while relating the experience of our center in these disease.

Retrospective study of breast carcinomas known good prognosis supported in the National Institute of Oncology in Rabat over a period ranging from January 2007 to December 2012. Were included patients with a colloid carcinoma, medullary neuroendocrine and adenoid cystic carcinoma, histologically confirmed and having received treatment.

17 cases have been collected and processed during this period. The median age was 52.5 years. The median tumor size was 3.6 cm with axillary lymph nodes in 41.17%. The hormonal receptors are positive in 82,35%. No patient was identified with metastatic disease at the diagnosis. All patients underwent operation, conservative treatment in 64.70% of cases, mutilating (Patey) in 35.30%. 14 patients received postoperative irradiation (82%). Adjuvant chemotherapy with anthracycline in 42.85%, anthracycline-taxane combination in 50% and by CMF for a single patient. 14 patients received an adjuvant hormonotherapy by Tamoxifen. The median follow-up was 35 months and no cases of recurrence or death was noted.

This study confirms the favorable evolution of these types of breast cancer but stay less frequent forms.

ملخص

العنوان: أورام الثدي الخبيثة المعروفة بمآل جيد (بصدد17 حالة بالمعهد الوطني للأنكولوجيا)

الكاتب: رضوان اشويبة

الكلمات الأساسية: أورام - ثدي - مآل - علاج - تطور

أورام الثدي الخبيثة المعروفة بمآل جيد تشكل نوع نادر من مجموع سرطان الثدي. هذه الأنواع من السرطان لديها خصائصها التي تميزها. تهدف هذه الدراسة إلى مناقشة الجوانب الأبيدميولوجية و البيوسريرية و العلاجية و التطورية لهذه الأورام و تحليلها على ضوء تجربة المركز الوطني للأنكولوجيا.

استهدفت هذه الدراسة الاستراتيجية حالات سرطان الثدي المعروفة بمآل جيد التي سجلت و توبعت في المعهد الوطني للأنكولوجيا بالرباط خلال الفترة الممتدة من يناير لسنة 2007 إلى دجنبر من سنة 2012 و قد أدرجت في هذه الدراسة المرضى الذين يعانون من سرطان الغروانية و سرطان الثدي اللبي و سرطان العصبي الصماوي و السرطان الغدي الكيسي المؤكدة هيستوباثولوجيا و التي خضعت للعلاج

تم جمع 17 حالة و معالجتها خلال هذه الفترة. متوسط الأعمار لهذه الحالات هو 52,5 سنة و أن القدر المتوسط لهذه الأورام هو 3,6 سم مع إصابة العقد اللمفية الإبطية في 41,17 في المائة من الحالات. المستقبلات الهرمونية كانت ايجابية لدى 82,35 في المائة من الحالات. نشير إلى أن كل الحالات لم تكن نقيلية عند التشخيص. جميع المرضى خضعوا للجراحة، حيث 64,70 في المائة خضعوا لجراحة محافظة في حين تم استئصال الثدي كلياً عند 35,30 في المائة من الحالات. 14 من المرضى خضعوا لعلاج بالأشعة من بعد الجراحة. كما استفاد من العلاج الكيماوي بالانتراسيكلين نسبة 42,85 من مجموع المرضى ، و الجمع ما بين الانتراسيكلين و التاكسين بنسبة 50 في المائة من مجموع الحالات المعالجة بالكيماوي. و استفادت مريضة واحدة بالعلاج الكيماوي الذي يشتمل على السيكلوفوسفاميد و الميتوتركسات و الفلورويوراسيل و قد تلقت 14 مريضة علاجاً هرمونياً مساعداً بواسطة التاموكسيفين.

لم نسجل أي حالة وفاة ولا أي حالة انتكاس في مدة متابعة متوسطة تقدر ب 35 شهراً

تؤكد هذه الدراسة التطور الجيد لهذه الأنواع من سرطان الثدي و لكنها تبقى نسبة ظهورها قليلة.



Bibliographie



- [1] **BELLOCQ J-P, CHENARD M-P.** Traité d'histologie. 2006
- [2] **Pawlina MHRW.** Female reproductive system. Histology. A text and atlas, 5th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:804–6.
- [3] **Cardiff, R. D. and S. R. Wellings.** (1999). "The comparative pathology of human and mouse mammary glands." *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 4: 105-22.
- [4] **Rosemary A.** Use and assessment of diagnostic and predictive markers in breast pathology. *Current Diagnostic Pathology* (2007) 13, 126–134
- [5] **Clarke, R.B., Howell, A., Potten, C.S., Anderson, E.,** 1997. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res.*57, 4987– 4991.
- [6] Petersen, O.W., Hoyer, P.E., van Deurs, B., 1987. Frequency and distribution of estrogen receptor-positive cells in normal, nonlactating human breast tissue. *CancerRes.* 47, 5748– 5751.
- [7] **Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al.** The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11–24.
- [8] **Hamperl H.** The myoethelia (myoepithelial cells). Normal state; regressive changes; hyperplasia; tumors. *Curr Top Pathol* 1970;53:161–220.
- [9] **Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG et al.** P63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol* 2001;25(8):1054-60.
- [10] **Dairkee SH, Blayney C, Smith HS, et al.** Monoclonal antibody that defines human myoepithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7409 13.
- [11] **Olivier J. B., Verhaeghe J. L., Butarelli M., et al.,** [Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy], **Ann Chir.** 2006; 131(10): 608-15.

- [12] **Tanis P. J., Nieweg O. E., Valdes Olmos R. A., et al.**, Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy, **J Am Coll Surg.** 2001; 192(3): 399-409.
- [13] **Rouvière H.**, Anatomie des lymphatiques de l'homme. In Masson, Ed. Paris, 1932.
- [14] **Hidden G.**, Remarques sur le drainage lymphatique de la glande mammaire humaine, **Bull Assoc Anat.** 1973; 57(159): 879-86.
- [15] **Caplan I.**, Révision anatomique de système lymphatique de la glande mammaire (à propos de 200 cas), **Bull Assoc Anat.** 1975; 59(164): 121-37.
- [16] **Espié M., Gorins A.**, Le sein normal et ses explorations. In Le sein - Du Normal au pathologique : état de l'art, 3 ème ed.; ESKA, Ed. 2007; pp 38-53.
- [17] **Keskek M., Balas S., Gokoz A., et al.**, Re-evaluation of axillary skip metastases in the era of sentinel lymph node biopsy in breast cancer, **Surg Today.** 2006; 36(12): 1047-52.
- [18] **A. Gonçalves ,P.Viens, H. Sobol, D. Maraninchi, F. Bertucci.**
Altérations moléculaires des cancers du sein :applications cliniques et nouveaux outils d'analyse
La Revue de médecine interne 26 (2005) 470–478
- [19] **François Bertucci et al.**Gene expression profiling of breast carcinomas Using Nylon DNA arrays *C. R. Biologies* 326 (2003) 1031–1039
- [20] **Hanahan D, Weinberg RA.et al.**The hallmarks of cancer.
J Cell Sci, 2000; 100:57–70.
- [21] **John EM, Miron A, Gong G et Al.**Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups
JAMA, 2007; 298:2869-2876
- [22] **P. PUJOLET AL.** Prédispositions Familiales aux cancers du sein
J. Le Sein, 2004, t. 14, n° 2, pp. 141-144

- [23] **Baguet, A, et al.** The exon-junction-complex-component metastatic lymph node 51 functions in stress-granule assembly.
J Cell Sci (2007);120:, 2774-2784
- [24] **C.GohfiB. et al** Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209womaen with breast cancer and 101986 women without the disease.
Lancet, 2001; 358:1389-99.
- [25] **Wooster R, Weber BL.** Breast and ovarian cancer .
N Engl J Med 2003;348:2339-47
- [26] **Peto J,Collins N,Barfoot R et al.**
Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer.
J Natl cancer Institut, 1999; 91: 943-9.
- [27] **Eng C, Schneider K, Fraumeni JF, Li FP.** Third international workshop on collaborative interdisciplinary studies of p53 and other predisposing genes in Li-Fraumeni syndrome. Cancer EpidemiolBiomarkers Prev 1997; 6, P : 379-83.
- [28] **Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al.** Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history .
Am J Hum Genet, 2003; 72:1117-1130
- [29] **John EM, Miron A, Gong G et Al.** Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups
JAMA, 2007; 298:2869-2876

- [30] **Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks**, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease.
Breast, 2001; 10: 399–404.
- [31] **Morgan A, Osborn GD, E-Saify W, Vaughan-Williams E**, Young women with breast cancer; clinical, histopathological and prognostic Considerations Williams RJL. Royal Glamorgan Hospital March 2004
- [32] **Higginson J MC, et al.** Human cancer; epidemiology and environmental causes. Cambridge Monographs on cancer research.
Cambridge University Press, 1992.
- [33] **Freund, L. Mirabel, K. Annane, and C. Mathelin.** Allaitement maternel et cancer du sein, Breastfeeding and cancer.
Gynécol Obstét Fert, 2005 ; 33 (10) : 739-44.
- [34] **Bakkali, C. Marchal, A. Lesur-Schwander and J. -L. Verhaeghe** Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins
Cancer/Radiothérapie . 2003, 7(3) : 153-9.
- [35] **Helena Jernström, Niklas Loman, Oskar T. Johannsson** Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of earlyonset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing.
Eur J Cancer, 2005; 41(15) : 2312-20.
- [36] **Kumle, E. Weiderpass and T. Braaten.** Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian–Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study,
Cancer Epidem Biomar Prev, 2002; 11 (11) : 1375–81

- [37] **Couch. FJ, Cerhan JR, Vierkant RA, Grabrick DM.** Cigarette smoking increases risk of breast cancer in high risk breast cancer families.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001; 4 : 327-32
- [38] **Cho E SD,Hunter DJ,Chen WY,Stampfer MJ,Colditz GA.** Premenopausal fat intake and risk of breast cancer.
J Natl Cancer Inst, 2003; 95(14):1079-80.
- [39] **Riboli E, Norat Tet al.** Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk.
Am J Clin Nutr2003 ;78 : 559S-569S
- [40] **Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE.** Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study.
Am J Epidemiol 2007; 165:667 – 76
- [41] **Kerryn W et al** Effect of Prediagnostic Alcohol Consumption on Survival after Breast Cancer in Young Women
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(8):1988–96
- [42] **Lundell M.Mattsson A,Hakulinen T,Holm LE.** Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy.
Radiat Res, 1996 ; 145 :225-30
- [43] **Sabel M,Aichinger U,Schultz-Wendtland R.** Radiation exposure in x ray mammography.
Rofo 2001; 173: 79-91
- [44] **Rovert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A et al.** Socioeconomic risk factors for breast cancer/distinguishing individual-and community-level effects.
Epidemiology 2004; 15: 442-450

- [45] **Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Samet JM.** Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non Hispanic white woman.
Ann Epidemiol, 2002; 12: 435-4;
- [46] **komenaka IK, EL-tamer MB, Hamele-bena D, Joseph LA, Horowitz E, et al.** Pure mucinous carcinoma of breast. Am J Surg 2004 ;187 :528-32.
- [47] **Scopsi L., Andreola S., Rilke F.** Mucinous carcinoma of the breast: A clinicopathologic, histochemical and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation.
Am. J. Surg. Pathol 1994; 18(7):702-711
- [48] **Anan K., Mitsuyama S., Toyoshima S.** Pathologic features of mucinous carcinoma of the breast are favourable for breast conserving therapy
Eur. J. Surg. Oncol 2001 ;27 :459-463
- [49] **Cardenosa G., Doudna C., Eklund G.W.** Mucinous (colloid) breast cancer: clinical and mammographic findings in 10 patients
Am. J. Roentgenol 1994;162:1077-1079
- [50] **I. Chtourou, S. Krichen Makni, I. Bahri, K. Abbes, A. Sellami, I. Fakhfakh, N. Gouiaa, L. Ayadi, M. Frikha, J. Daoud, T. Sellami Boudawara.** Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 37-41.
- [51] **Marier WP, Rosemond GP, Goldman LI, Kaplan GF, Tyson RR.** A ten year study of medullary carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1977 ; 144 : 695-8.
- [52] **Moore OS, Foote FW.** The relative favorable prognosis of medullary carcinomas of the breast. Cancer 1949 ; 2 : 635-42.

- [53] **Rapin V, Contesso G, Mouriessse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, Travagli JP, Gadenne C, Friedman S. Medullary**
Breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988 ; 61 : 2503-10.
- [54] **Fourquet A, Vilcoq JR, Zafrani B, Schlienger P, Jullien D,**
Campana F. Medullary breast carcinoma : the role of radiotherapy as primary treatment. *Radiother Oncol* 1987 ; 10 : 1-6.
- [55] **Ponsky JL, Gliga L, Reynolds S. Medullary carcinoma of the breast : an**
association with negative hormonal receptors. *J Surg*
Oncol 1984 ; 25 : 76-8.
- [56] **Anderson WF, CHU K.C, CHANG S, Sherman ME.** Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 2004; 13(7): 1128-35.
- [57] **Moore OS, Foote FW.**The relatively favourable prognosis of medullary carcinoma of the breast.
Cancer 1949; 2(4): 635-42.
- [58] **Khomsfi F, BEN Bachouch W, Bouzaiene H, Chargui R, BEN Hassouna J, Mtaalah MH, et al.**
Carcinome médullaire du sein: Etude rétrospective a propos de 33 cas.
Gynecol Obstet Fertil 2007; 35: 1117–22.
- [59] **H. Juhadi, H. Benjelloun, N. Benchakroun, Z. Bouchbika, N. Tawfiq, S. Sahraoui, A. Acharki, A. Benider.**le carcinome medullaire du sein : experience du centre d'oncologie ibn rochd.
Revue Marocaine du Cancer N°1 Avril 2009.

- [60] **Arpino G, Clark GM, Mohsin S, Bardou VJ, Elledge RM**, Adenoid cystic carcinoma of the breast : molecular markers, treatment, and clinical outcome. *Cancer* 2002;94:2119-27.
- [61] **Delanote S, Van den Broecke R, Schelfhout VR, Serreyn R**. Ddenoid cystic carcinoma of the breast in a 19-year-old girl. *Breast* 2003;12:75-7.
- [62] **Kshirsagar AY, Wader JV, Langade YB, Jadhav KP, Zaware SU, Shekhar N**. adenoid cystic carcinoma of the breast. *Int Surg* 2006;91:234-6.
- [63] **Millar BA, Kerba M, Youngson B, Lockwood GA, Liu FF**. The potential role of breast conservation surgey and adjuvant breast radiation for adenoid cystic carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2004;87:225-32.
- [64] **Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V**, et al. Invasive breast carcinoma. In : Tavassoli Fattaneh A, Deviles Peter, editor. World Health Organization Classification of tumours, Pathology and Genetics. Tumours of breast and female genital organs Lyon. 2003,p.44-5.
- [65] **Irshad A, Ackerman SJ, Pope TL, et al**. Rare breast lesions: correlation of imaging and histologic features with who classification. *Radiographics* 2008;28:1399-414.
- [66] **Z. Bourhaleb, N. Uri, H. Haddad, S. Azzouzi, S. Zamiati, N. Benchakroun, N. Tawfiq, H. Jouhadi, S. Sahraoui, A. Benider**.
Neuroendocrine carcinoma with large cells of the breast: Case report and review of the literature. *13 (2009) 775–777*
- [67] **Rosen PP, Lesser ML, Senie RT, Kinne Dw**.
Epidemiology of breast carcinoma III: Relationship of family history to tumor type. *Cancer* 1982; 50(1): 171-9.
- [68] **Claus B.E., Risch N., Carter D**.
relationship between breast histopathology and family history of breast cancer
Cancer 1993;71:147-153

- [70] **Freund, L. Mirabel, K. Annane, and C. Mathelin.**Allaitement maternel et cancer du sein, Breastfeeding and cancer.
Gynécol Obstét Fert, 2005 ; 33 (10) : 739-44.
- [71] **Bakkali, C. Marchal, A. Lesur-Schwander and J. -L. Verhaeghe**Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins
Cancer/Radiothérapie . 2003, 7(3) : 153-9.
- [72] **Kumle, E. Weiderpass and T. Braaten.**
Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian–Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study, Cancer Epidem Biomark Prev, 2002; 11 (11) : 1375–81
- [73] **Couch. FJ, Cerhan JR, Vierkant RA, Grabrick DM.**Cigarette smoking increases risk of breast cancer in high risk breast cancer families.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001; 4 : 327-32
- [74] **Nowak H, Mignot L, Roquancourt de A, Pierre TF, Corin A.** carcinomes colloïdes muqueux du sein à propos de neuf cas suivi au centre des maladies du sein de l’hôpital Saint-Louis. Gynecology 1983 ;34 :431-4.
- [75] **Halstead WS.** A diagnostic sign of gelatinous carcinoma of the breast. J Am Med Ass 1915;64:1653-4.
- [76] **Hsu YH, Shaw CK.** Expression of P53, DCC, and HER-2/NEU in mucinous carcinoma of the breast. Kaohsiung. J Med Sci 2005;21:197-201.
- [77] **Somon T.**Cancer colloïde du sein: Aspect carcinologique et radiologique. A propos de 185 cas.
Thèse Med. Université Caen 1993: n°2311

- [78] **LEE B.J., Harry H., Pack T.** Gelatinous carcinoma of the breast
Surg. Gynecol. Obstet 1934; 59(6):841-857
- [79] **Geschickter F.C.** Gelatinous mammary cancer
Ann. Surg 1938; 108(3):321-346
- [80] **Rapin V, Conteso G, Mouriesse H, Bertin F, lacombe mj, piekarski jd, gadenne c, friedman s :** medullary breast carcinoma: a reevaluation pf 95 cases pf breast with inflammatory stroma. Cancer 1988; 61 (12):2503-2510.
- [81] **hoeffken w, lanyi m:** medullary carcinoma pf the breast. Mammography, w.b saunders, Philadelphia 1977;203-207.
- [82] **CHU J-S., CHANG K-J.** Mucin expression in mucinous carcinoma and other invasive carcinomas of the breast Cancer letters 1999;142:121-127
- [83] **Diab S.G., clark G.M., Elledge M.R.** Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas.
J. Clin Oncol 1999;17 (5):1442-1448
- [84] **Ishikawa T., Hamaguchi Y., Shimada H.** Locally advanced mucinous carcinoma of the breast with sudden growth acceleration: a case report. Jpn J Clin Oncol 2002;32:64-7
- [85] **Komenaka I.K., EL Tamer M.B., Schnabel F.R.** Pure mucinous carcinoma of the breast Am. J. Surg. 2004; 187:528-532
- [86] **M Boisserie-Lacroix, E Dos Santos, N Lebiez-Michel, JB Galtier, M Bouzgarrou et H Trillaud** Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ?
J Radiol 2004 ; 85 :2135-42

- [87] **Ho M-F, Chang N-Y, Yang FO, et al.** Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan
Ultrasound Med Biol 2002;28(4):415–20.
- [88] **Matsuda M, Yoshimoto M, Iwase T, Takahashi K, Kasumi F, Akiyama F, et al.** Mammographic and clinico-pathological features of mucinous carcinoma of the breast. Breast Cancer 2000;7:65-70.
- [89] **Wilson TE, Helvie MA, Oberman HA, Joynt LK.** Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: pathologic basis for differences in mammographic appearance. A J Roentgenol 1995;165:285-9.
- [90] **Fentiman IS, Millis RR, Smith P, Ellul JPM, Lampejo O.** Mucoid breast carcinoma: histology and prognosis. Br J Cancer 1997;75:1061-5.
- [91] **Conant E.F., Dillon R.L., Feig S.A.** Imaging findings in mucin containing carcinomas of the breast
Am. J. Roentgenol 1994;163:821-824
- [92] **Chopra S., Evans A.J., Wilson A.R.M.** Pure mucinous breast cancer- Mammographic and ultrasound findings
Clin. Radiol 1996;51:421-424
- [93] **LAM W.W.M, CHU W.C.W., MA T.K.** Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast
Am. J. Roentgenol 2004; 182: 1069-1074
- [94] **Pina Insausti L.J., Soga Garcia E.** Mucinous breast carcinoma showing as a cluster of suspicious microcalcifications on mammography
Eur. Radiol 1998;8: 1666-1668
- [95] **Yilmaz E, Lebe B et al.** Comparison of mammographic and **sonographic** findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. Clin radiol 2002;57:640-5.

- [96] **Iau P, Markovits P, et al.** le carcinoma medullaire du sein. Etude clinique et anatomoradiologique à propos de 56 observations. Bull cancer 1970 ;57 :517-26.
- [97] **Tristant H, Levy L, et al.** Imagerie non interventionnelle du cancer du sein : critères de malignité. Encycl Med Chir (Elsevier-paris). Gynecologie. 865-D-10,2002. P. 16.
- [98] **Liberman L, Latrenta Lr, Samli B, Morris Ea, Abramson AF, Dershaw DD.**
Overdiagnosis of medullary carcinoma: A mammographic-pathologic correlative study. Radiol 1996; 201: 443-6.
- [99] **Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V.** Medullary breast carcinoma of the breast: A clinicopathologic study with 10 year follow-up.
Cancer 1977; 40: 1365-85.
- [100] **Delarue T, Orhant E.** le carcinoma adénoïde kystique du sein. Rev Fr Gynecol Obstet 1995 ;90 :22-6.
- [101] **McClenanthan JH, de la Roza G.** Adenoid cystic breast cancer. Am J Surg 2002 ;183 :646-9.
- [102] **Santamaria G, Velasco M, Zanin G, Farrus B, Molina R, Sole M, et al.** Adenoid cystic carcinoma of the breast: mammographic appearance and pathologic correlation. Am J Roentgenol 1998;171:1679-83.
- [103] **Günhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustün EE, et al.** Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. Eur Radiol 2003;13:788-93
- [104] **M. Boisserie-Lacroix, N. Lebiez-Michel, P. Cavigni, J. Bentolila, H. Laumonier, M. Bouzgarrou, H. Trillaud** Échographie du sein : nouvelles approches Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34 : 1170–1177
- [105] **Boetes C, Strijk SP, Holland R et al.** False-negatives MR imaging of malignant breast tumors.
Eur radiol 1997;7:1231-34

- [106] **Memis A., Ozdemir N., Erhan Y.** Mucinous (colloid) breast cancer: Mammographic and US features with histologic correlation
Eur. J. Radiol 2000; 35: 39-43
- [107] **Baratte B, Grumbach Y, Gaud JP, Murat JL :** Eléments de diagnostic sénologique des cancers du sein de la femme. Feuillet de radiologie 1986 ;26(2) :99-133.
- [108] **Boulet P, Di Ruggiero F, Lamarque JL, Binet A, Guerrin B :** sémiologie maligne en échographie. Le sein 1994 ;4(2) : 109-119.
- [109] <http://congres.jfradio.cyim.com/data/moduleposterelectronique/PDF/2007/ce891a56-1ed4-4b90-b772-50fcb1236d07.pdf>
- [110] **R.Kallel, I. Bahri Zouari, N. Gouiaa, S. Charfi, E. Daoud, L. Ayadi, S. Makni, J. Sellami Boudawara.** Adenoid cystic carcinoma of the breast. 2009 ;13 :323-328.
- [111] **A. Chaouki Tourabi, B. Duperray, L. Duperray, B. Hamel, S. Ayadi, M. Jamali Alem, Y. Menu.** Endocrine tumor of the breast. 2011 ;92 : 62-65.
Partie IRM
- [112] **MORRIS EA.** Breast cancer imaging with MRI.
Radiol Clin Am 2002; 40: 443-66.
- [113] **Tillman Gf, Orel Sg, Schnall Md, Schultz Dj, Tan Je, Solin LJ, et al.**
Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma.
J Clin Oncol 2002; 20: 3413- 23.
- [114] **Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, MichaelsonJS, specht mc, gadd ma, et al.**
Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging.
Am J Surg 2009; 198: 538-43.

- [115] **Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, et al.**
DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Can Res Treat* 1993; 28: 9-20.
- [116] **TOMINAGA J, HAMA H, KIMURA N, TAKAHASHI S.**
MR imaging of medullary carcinoma of the breast.
Eur J Radiol 2009; 70: 525-9.
- [117] **Fink C., Lüdemann H., Delorme S.**
Incidental finding of a mucinous carcinoma of the breast by dynamic MRI
J. Clin Imaging 2002;26:254-257
- [118] Sneige N, Fornage BD, Saleh G: Ultrasound-guided fine-needle aspiration of non palpable breast lesions. Cytologic and histologic findings. *Am. J. Clin. Pathol.* (in press)
- [119] **Tellem M., Nedwich A., Imbriglia J.E** Mucin producing carcinoma of the breast
Cancer 1966;19:573-584
- [120] **Fechner RE.** Frozen section examination of breast biopsies. Practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1995;103(1):6-7.
- [121] **Bataille N, Franc B.** Examens anatomopathologiques extemporanés dans les pathologies mammaires et thyroïdiennes. *Ann Pathol* 1999 ;19 : 344-372
- [122] **Michy, G.** Le Bouëdec, F. Mishellany, F. Penault-Llorca and J. Dauplat
Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein ?
Gynécol Obstét Fert, 2006 ; 24(2) :115-9
- [123] Anonyme. Recommandations européennes pour l'assurance de qualité dans le cadre du dépistage mammographique du cancer du sein. Rapport des anatomopathologistes du groupe de travail "Dépistage du cancer du sein" de l'Union Européenne. *Ann Pathol* 1996;16:315-33.

- [124] **Bellocq JP.** Les pratiques ACP en cancérologie mammaire : quels moyens pour quels besoins ? *Ann Pathol* 2007 ; 27 : 1S64-1S68
- [125] **Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin J.C, Le Doussal V,** et le Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein (GEFPICS). Évaluation immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats-recommandations. Masson, Paris, 2002. 150 – 157
- [126] **Wolff AC,et al.** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.*J Clin Oncol.* 2007 ;25(1):118-45
- [127] **de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M.** Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504-13.
- [128] **Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, Jacquemier J, Baranzelli MC, Bibeau F, Antoine M, Lagarde N, Martin AL, Asselain B, Roché H.** Ki67 Expression and Docetaxel Efficacy in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2009 (in press)
- [129] **Rosai J** Mucinous carcinoma in ACKERMAN'S Surgical pathology Vol2; 8ème édition;pp:1607-1609
- [130] **Fletcher C.D.M.** Mucinous carcinoma in: Diagnostic histopathology of tumors; 2ème édition: Vol1:pp: 897-898
- [131] **Donegan W.L., Spratt J.S.**
mucinous carcinoma in:Cancer of the breast:fifth
edition2002 pp:356-357

- [132] **Larroche P., Chapiron C., Vandermarq P.**
Forme rare de néoplasie mammaire (A propos de 2 cas).
Le sein 1997 ; 7(4) :233-236
- [133] **Azzopardi J.G., Chepick F.O., Williams A.O.**
the world health organization histological classification of breast tumors-second edition Am. J. Clin. Pathol 1982 ;78 : 806-816
- [134] **Ferguson D.J.P., Anderson T.J., Battersby S.**
An ultrastructural study of mucoid carcinoma of the breast: Variability of cytoplasmic features.
Histopathology 1986;10:1219-1230
- [135] **Richardson WW.**
Medullary carcinoma of the breast: A distinctive tumour with a relatively good prognosis following radical mastectomy.
Br J Cancer 1956; 10(3): 415–23.
- [136] **Pedersen L, Zedeler K, Holck T, Schiodt, Mouridsen HT.**
Medullary carcinoma of the breast, proposal for a new simplified histopathological definition based on prognostic observations and observations on inter- an intraobserver variability of 11 histopathological characteristics in 131 breast carcinomas with medullary features.
Br J Cancer 1991; 63: 591-5.
- [137] **Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, Perou CM:** Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol 2006, **19**(2):264-271.

- [138] **Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Charafe-Jauffret E, Mamessier E, Adelaide J, Debono S, Houvenaeghel G, Maraninchi D, Viens P et al:** Gene Expression Profiling Shows Medullary Breast Cancer Is a Subgroup of Basal Breast Cancers. *Cancer Res* 2006, **66**(9):4636-4644.
- [139] **Wen-Chiuan Tsai, Jyh-Cherng Yu PhD, Chih-Kung Lin, Cheng-Ta Hsieh.** Primary alveolar-type large cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast J* 2005;11:487.
- [140] **Saint Andre JP, Valo I, Guyetant S.** Anatomie pathologique des tumeurs neuroendocrines. *Mem Acad Chir (Paris)* 2003;2:47–52.
- [141] **Azoulay S, Lae M, Freneaux P, Merle S, Al Ghuzlan A, Chnecker C, Rosty C, Klijanienko J, Sigal-Zafrani B, Salmon R et al:** KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol* 2005, **18**(12):1623-1631.
- [142] **Lerebours, P. Bertheau, I. Bieche, L.F. Plassa, M.H. Champeme and K. Hacene** Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes *Clin Can Res*, 2003 ; **9**(11) :4184–9.
- [143] **B. de la Lande et al**
Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2004 ; **19** : 274–278
- [144] **Silverberg S.G., Kay S., Levitt S.H.** Colloid carcinoma of the breast
Am. J. Clin. Pathol 1971;55(3): 355-363

- [145] **Fisher B, Redmond C.** Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.
J Natl Cancer Inst Monogr 1992; (11): 7-13.
- [146] **Jacobson Ja, Danforth Dn, Cowan Kh,D'angelo T, Steinberg Sm, Pierce, Et al.**
Ten-Year Results of a Comparison of Conservation with Mastectomy
in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer.
N Engl J Med 1995; 332: 907-11.
- [147] **Recommandations pour la Pratique Clinique.** Saint Paul De Vence 2007.
Oncol 2007; 9: 593-643.
- [148] **Clough K B, NOS C, Salmon RJ, Soussaline M,Durant JC.** Conservative Treatment
of Breast Cancers by Mammoplasty and Irradiation: A New Approach to Lower
Quadrant Tumors.
Plast Reconstr surg 1995; 96: 363-70.
- [149] **McIntosh A, Freedman G, Eisenberg D et al.** recurrence rates and analysis
of close or positive margins in patents treated without reexcision before radiatio for
breast cancer. Am J Cli Oncol. 2007;30:146-51
- [150] **Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al.** Outcome of conservatively managed early-
onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet 2002 359;1471-1477.
- [151] **Saarela AO, Rissanen TJ, Lahteenmaki KM et al.** Wire-guided excision of non
palpable breast cancer : determinants and correlations between radiologic and
histologic margins and residual disease in reexcision. Breast. 2001;10:28-34
- [152] **M-C. Missana, A. Chompret :** mastectomies prophylactiques et reconstruction
immédiate chez les patientes à très haut risque génétique : notre expérience à propos
de 14 cas : annales de chirurgie plastique esthétique. 2008 ;53 :325-333

- [153] **Delay E, HO Quoc C, Garson S, Toussoun G, Sinna R.**
Reconstruction mammaire autologue par lambeau musculo-cutanéograsseux de grand dorsal pédiculé.
Encycl Méd Chir (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, 45-665-C, 2010
- [154] **Figus A, CANU V, Iwuagwu FC, Ramakrishnan V.** DIEP flap with implant: a further option in optimising breast reconstruction.
J Plast Reconstr Anesth Surg 2009; 62: 1118-26.
- [155] **Mojallal A, Shipkov C, Braye F, Saint-CYR M, Rohrich R.**
New abdominal flap design for breast reconstruction in association with the thoracoabdominal flap.
Plast Reconstr Surg 2010; 125: 475-8.
- [156] **Patel AJ, Kulkarni M, O'broin ES.**
A TRAM flap design refinement for use in delayed breast reconstruction.
J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009; 62: 1135-9.
- [157] **Hamdi M, Sinove Y, Depypere H, Van DEN Broucke R, Vakaet Lcocquyt V, et al.** The Role of Oncoplastic Surgery in Breast Cancer
Acta Chir Belg 2008, 108: 666-72
Plast Reconstr Aesthet Surg 2009; 62: 1135-9.
- [158] **Hammond DC.** Latissimus dorsi flap breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2007;34:75–82.
- [159] **Vega S, Smartt Jr JM, Jiang S, Selber JC, Brooks CJ, Herrera HR, et al.**
500 consecutive patients with Free TRAM Flap Breast Reconstruction:
A single surgeon's experience. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:329–39.

- [160] **C. Mazouni ***, **C. Pachet**, **F. Rimareix** Indications and technical procedures of mastectomy with immediate breast reconstruction.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 37 (2009) 742–748
- [161] **Recommandations pour la Pratique Clinique. Saint Paul De Vence 2007.**
Oncol 2007; 9: 593-643.
- [162] **Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S.**
Breast cancer with axillary lymph node involvement.
CancerRadiother 2010; 14: S136-46.
- [163] **Weqver DL, Krag DN, Ashikaga T, et al.**
Pathologic analysis of sentinel and non sentinel lymph nodes in breast carcinoma.
Cancer 2000; 88: 1099-107.
- [164] **Faysse A, Sagan C, Rousseau C, Bordes V, Pioud R, Dravet F, et al.**
Les micrométastases dans le ganglion sentinelle axillaire (GAS) dans le cadre du cancer du sein : intérêt du curage axillaire complémentaire
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003; 32: 486-94.
- [165] **Abahssain H, Lalya I, Tazi M.A, M'rabet F.Z, Ismailin, M'rabti H, et al.**
La place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans. CancerRadiother 2010; 14: 621.
- [166] **Bourgier C, Azria D.**
Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein de stade précoce.
Apport de la biologie.
Med Nucl 2010 ; 34 : 27-31.

[167] Cutuli B.

Cancer du sein: Intérêt de l'irradiation loco-regionale postopératoire après mastectomie.

Presse Med 2000 ; 29 (8) : 439-46.

[168] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al.

Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.

N Engl J Med 2002; 347: 1233-41.

[169] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Bogaert WVD, Barillot I, et al.

Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation.

N Engl J Med 2001; 345: 1378-87.

[170] Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al.

Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France.

J Clin Oncol 1997; 15 : 963-8.

[171] Hannoun-LEVI J M, Marsiglia H.

Complément d'irradiation par curiethérapie dans le cancer du sein: que savons-nous ? où allons nous ?

Cancer Radiother 2004 ; 8 (4): 248-54.

- [172] **Burstein HJ.** Late effects of adjuvant systemic therapies in women diagnosed with breast cancer at a young age.
Breast 2009; 18 Suppl 3: S135–6.
- [173] **Puhalla S, Brufsky A, Davidson N.**
Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. Breast 2009; 18: S122-30.
- [174] **Saez S., Chouvet C., Mayer M.**
Signification et intérêt de l'étude des récepteurs hormonaux dans les tumeurs mammaires humaines
Senologia 1980 ; 5(2) :155-161
- [175] **Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, COATES AS, Thurlimann B, Senn HJ.**
Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.
J Oncol 2007; 18: 1133-44.
- [176] **Azim HA, DE Azambujae, Colozza M, BINES J, PICCART M J.**
Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer
Ann Oncol 2011; 22 (9): 1939-47.
- [177] **Beuzeboc P.** Indications de l'Herceptin® dans le traitement du cancer du sein
Indications of Herceptin® in breast cancer treatment.
Gynecol Obstet Fertil 2004 ; 32(2) : 164-72.
- [178] **Romond Eh, Perez Ea, Bryant J, Suman Vj, Geyer Jr Ce, Davidson Ne, Et al.**
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer.
N Engl J Med 2005; 353: 1673-84.

- [179] **Ro JY, Silva EG, Gallager HS. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Hum Pathol 1987;18:1276-81.**
- [180] Référentiel de Sénologie. Oncomip Version 4.1 – 2012
- [181] **WARGOTZ ES, SILVERBERG SG.**
Medullary carcinoma of the breast: A clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria.
Hum Pathol 1988; 19 (11): 1340-6.
- [182] **JENSEN ML, KIAER H, ANDERSEN J, JENSEN V, MELSEN F.**
Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinoma of the breast.
Histopathology 1997; 30 (6): 523-32.
- [183] **Toikannen S., Kujari H.**
Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: A clinicopathologic analysis of 61 cases with long term follow up.
Hu. Pathol 1989; 20:758-764
- [184] **AVISAR E., KHAN M.A., OZA K.**
Pure mucinous carcinoma of the breast: A clinicopathologic study
- [185] **- Fracho N S, Pasquier D, Treilleux I, Seigneurin D, Ringeisen F, Rosier F et al.**
Adenocarcinome mammaire avec composante neuroendocrine majoritaire. Ann Pathol 2004; 24:278-283.
- [186] **- Krimpen C, Elferink A, Broodmann C, Pronk A, Menke M.**
The prognostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer: Results of a long-term follow-up-study. Breast J 2004; 13:329-333.

- [187] **VU-Nishino H, TAVASSOLI FA, Ahrens WA, Haffty BG.**
Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1040-7.
- [188] **Anonyme.** Facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie loco-régionale ou métastatique et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. *Cancers du sein non métastatiques. FNCLCC Ed. Standards, Options et Recommandations, Paris : Arnette lackwell : 1996 :51-71.*
- [189] **Adami HO et al.** The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 559-563.
- [190] **SINGLETARY SE, et al.** Revision of the american joint committee on cancer stagingsystem for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ;20 : 3628-36
- [191] **DABAKUYO TS, et al** Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol.* 2008 ;19(2):276-83.
- [192] **Fitzgibbons PL et al.** Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124 : 966-78.
- [193] **Goldhirsch A, et al** Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005 ;16(10):1569-83.
- [194] **CARTER CL et al.** Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989, 63 : 181-187
- [195] **Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al.** Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53:111-5.

- [196] **De Mascarel I et al.** Obvious peritumoral emboli : an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. Eur J Cancer 1998 ; 34 : 58-65.
- [197] **Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group.** Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy : 133 randomized clinical trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 74 000 women. Lancet 1992 ; 339 : 1-15, 71-85.
- [198] **B. de la Lande et al**Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 274–278
- [199] **Shannon. C, Smith. IE** Breast cancer in adolescents and young women.
Eur J Cancer 2003,39:2632-42.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي 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 بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

أورام الثدي الخبيثة المعروفة بمآل جيد (بصدد 17 حالة بالمعهد الوطني للأنكولوجيا)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: رضوان اشويبة

المزاد في: 20 غشت 1987 بخريكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أورام - ثدي - مآل - علاج - تطور.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: زكي الحنشي

أستاذ في طب النساء

مشرف

السيد: حفيظ حاشي

أستاذ الجراحة العامة

أعضاء

السيدة: ليلى جرندي

أستاذة في طب الأشعة

السيد: طيب كبداني

أستاذ مبرز في طب العلاج بالأشعة