

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 200

CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE MOINS DE 40 ANS
EXPERIENCE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOHAMMED V DE RABAT
A PROPOS DE 60 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Abdelhamid BENLGHAZI

Né le 24 Juillet 1990 à Oujda

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

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

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer du sein – Femme jeune – Epidémiologie –
Clinique – Traitement.

JURY

Mr. M. ICHOU

Professeur d'Oncologie Médicale

PRESIDENT

Mr. H. SIFAT

Professeur de Radiothérapie

RAPPORTEUR

Mr. M. EL MARJANY

Professeur de Radiothérapie

Mr. J. KOUACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

JUGES

Mr. T. KEBDANI

Professeur d'Oncologie et de Radiothérapie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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

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



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

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

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

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

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



Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

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

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

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



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

ORL

Décembre 2001

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

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 HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

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



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

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

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



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*

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

Anesthésie Réanimation

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



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

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

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

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



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

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADÏ Mina
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHÏ Jihane
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKÏRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHÏA Mohammed*
Pr. BOUATÏA Mustapha
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAÏB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINÏ Nouzha*
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa
Pr. ELFATEMÏ Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTÏ Jaouad
Pr. EL JOUDÏ Rachid*
Pr. EL KABABRÏ Maria
Pr. EL KHANNOUSSÏ Basma
Pr. EL KHLOUFÏ Samir
Pr. EL KORACHÏ Alae
Pr. EN-NOUALÏ Hassane*
Pr. ERRGUÏG Laila
Pr. FIKRÏ Meryim
Pr. GHFÏR Imade

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



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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

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

***Enseignants Militaires**

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

DECEMBRE 2014

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

***Enseignants Militaires**

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

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





Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général

des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUÏE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin général de brigade

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed Abbar

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Khalid SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelouahed BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

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

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.



A

Monsieur le Médecin Colonel

Zahnoune Rachid

Commandant du groupement formation et instruction

ERSSM

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération

A MON PERE

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

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

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

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

A MA TENDRE MERE

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

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

A mon frères Hassan et son épouse Khadija

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous remercie pour tout .

A mon frère Ahmed et son épouse Fatima

En témoignage de ma grande affection.

Je vous remercie pour votre soutien et encouragements.

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

A mon cher frère

YAHYA

*Tu me manques énormément et chaque jour qui passe je ne cesse de remémorer
tous les bons moments passés ensemble.*

*Sois assuré de toute mon affection et ma tendresse, avec
tous mes souhaits de réussite dans ta vie privée et professionnelle.*

A mon frère Abdellah et son épouse Fatima

En témoignage de ma grande affection.

Merci pour votre soutien et encouragements.

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitons une
vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite.*

A ma chère sœur Fadoua et son époux Ibrahim

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en
reconnaissance des encouragements durant toutes ces années*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon
affection la plus sincère.*

A mon très cher frère

ТАНА

A travers ce travail je t'exprime tout mon amour et mon affection.

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je te remercie pour tout ce que tu étais, et je te souhaite beaucoup de réussite
dans tes études mais aussi dans tout le reste.*

A ma grand-mère Mina

Ce travail est le résultat de tes prières incessantes et de ton amour.

*Tu adorais me voir en train d'apprendre et tu étais toujours
présente pour que je ne me déconcentre pas.*

A ma chère femme

Dr Benmouna Imane

Il n'est de mots susceptibles d'exprimer toute ma gratitude et mon affection.

*Ta bonté, ta générosité, sont sans limites, ton grand cœur, tes encouragements
ont été pour moi d'un grand soutien moral.*

Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de mon ravissement.

A la famille Benmouna

En témoignage de ma grande affection et mes sincères sentiments.

A mon oncle Abdelaziz et sa petite famille

Pour toute l'affection que je leur porte sans condition.

Je les remercie pour leurs encouragements.

*Je leur dédie ce travail tout en leur souhaitant une vie meilleure pleine de
bonheur, de prospérité, et de réussite.*

*À tous les membres de ma famille,
petits et grands*

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

À tous mes très chers amis (es)

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

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



Remerciements

À notre maître et président de thèse
Monsieur le Colonel Major M. ICHOU
Professeur d'enseignement supérieur
Chef de service d'oncologie médicale
HMIMV-RABAT

Vous nous faites l'insigne honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

*Nous garderons toujours de votre enseignement de notre passage dans le service
en tant qu'externe, un souvenir indélébile.*

*Veuillez cher président et maitre, croire à l'expression de notre plus profond
respect et notre sincère admiration.*

A notre maître et rapporteur de thèse :

Monsieur le Colonel H. Sifat

Professeur d'enseignement supérieur de radiothérapie

HMIMV-RABAT

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse :

Monsieur le Lt-Colonel M .Elmarjany

Professeur agrégé de Radiothérapie

HMIMV-RABAT

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

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

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

À notre maître et juge de thèse :

Monsieur le Lt-Colonel J. Kouach

Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique

HMIMV-RABAT

Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles et humaines.

*Veillez trouver ici cher maître, le témoignage de notre reconnaissance et de nos
sincères remerciements*

A Notre maître et juge de thèse :
Monsieur le professeur T. Kébdani
Professeur Oncologie-Radiothérapie
INO-RABAT

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

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

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

À notre Maître encadrant et co-rapporteur de thèse

Monsieur le professeur assistant Kh. El Andaloussi

Professeur assistance de Radiothérapie

HMIMV-RABAT

*Je le remercie pour votre disponibilité, votre modestie et votre gentillesse, qui
sont de grands atouts à côté de sa rigueur scientifique.*

*Je lui dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes
respectueux sentiments.*

A Monsieur Maraouche EL AMINE

Spécialiste en Radiothérapie

*Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail, votre soutien
tout au long de la période de notre étude était de grand apport.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.



Liste des illustrations

La liste des figures :

Figure 1 : Répartition des cas en fonction de la tranche d'âge.

Figure 2 : Répartition des patientes selon la parité.

Figure 3 : Répartition des patientes selon statut hormonal.

Figure 4 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux de cancer du sein.

Figure 5 : Répartition des patientes selon le délai de consultation.

Figure 6 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte.

Figure 7 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur.

Figure 8: Répartition des patientes selon la taille tumorale.

Figure 9 : Répartition des patientes selon la classification ACR.

Figure 10 : Répartition des patientes selon le type histologique.

Figure 11 : Répartition des patientes selon le grade SBR.

Figure 12 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.

Figure 13 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM.

Figure 14 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM.

Figure 15: Répartition des patientes selon les stades de l'UICC.

Figure 16 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire.

Figure 17 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire.

Figure 18 : Répartition des patientes selon pT .

Figure 19 : Répartition des patientes selon pN.

Figure 20: Répartition des patientes selon les stades.

Figure 21 : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie.

Figure 22: Répartition des patientes selon les types de rechute.

Figure 23: Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier.

Figure 24 : Courbe de survie globale en fonction des tranches d'âge.

Figure 25: Courbe de survie sans rechute selon Kaplan-Meier.

Figure 26 : courbe de survie sans rechute en fonction des tranches d'âge.

La liste des tableaux :

Tableau I: Répartition des patientes par tranches d'âge.

Tableau II: Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.

Tableau III : Répartition des patientes selon la parité.

Tableau IV : Les signes révélateurs du cancer du sein dans notre série.

Tableau V: Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein

Tableau VI : Répartition des patientes selon les types de prélèvements histologiques

Tableau VII : Répartition des patientes selon le grade SBR

Tableau VIII : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Tableau IX : Répartition des patientes selon le statut HER2

Tableau X : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

Tableau XI: Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie

Tableau XII: Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie

Tableau XIII : Répartition des patientes selon les volumes irradiés

Tableau XIV : Répartition des patientes selon les complications de la radiothérapie

Tableau XV : Répartition des patientes selon les types de rechute

Tableau XVI : répartition des cas des rechutes selon la tranche d'âge

Tableau XVII : répartition des cas de rechute selon la taille tumorale.

Tableau XVIII: répartition des cas de rechute selon le grade SBR.

Tableau XIX : répartition des cas de rechute selon la présence des embolies tumorales.

Tableau XX : **répartition** des cas de rechute selon les résultats du curage ganglionnaire.

Tableau XXI : répartition des cas de rechute selon les résultats HERCEPT test.

Tableau XXII: Répartition des patientes selon leur évolution

Tableau XXIII : Comparaison de l'incidence du cancer du sein entre différents pays

Tableau XXIV : Fréquence du cancer du sein chez la femme jeune dans les séries

Tableau XXV : Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein entre les séries

Tableau XXVI: Comparaison du mode de découverte par autopalpation de nodule entre les séries

Tableau XXVII: Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique

Tableau XXVIII : Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale

Tableau XXIX: Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire

Tableau XXX: Envahissement ganglionnaire histologique.

Tableau XXXI : Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein

Tableau XXXII: Stratégies de surveillance après un cancer du sein (hors contexte génétique) selon les pays.



Sommaire

<i>Introduction</i>	1
<i>Matériel et Méthodes</i>	3
<i>Résultats</i>	6
I. Etude épidémiologique :	7
1. Fréquence :	7
2. Age :	7
3. Facteurs de risques:.....	8
3.1. Age de la ménarche :	8
3.2. Statut marital :	8
3.3. Age de la 1ère grossesse :	8
3.4. Parité :	8
3.5. Contraception orale :	9
3.6. Statut hormonal.....	9
3.7. Antécédents familiaux.....	10
II. Etude clinique :	11
1. Délai de consultation :	11
2. Symptomatologie révélatrice :	12
3. Examen clinique :	13
3.1. Topographie :	13
3.2. Taille tumorale :	14
3.3. Signes inflammatoires :	14
3.4. Rétraction du mamelon :	15
3.5. Ecoulement mamelonaire :	15
3.6. Adénopathies :	15
III. Bilan paraclinique	16
1. Radiologie	16
1.1. Mammographie - Echographie	16
1.2. IRM	16
2. Examen histopathologique :	17

2.1. Moyens.....	17
2.2. Résultats.....	17
2.2.1. Type histologique	17
2.2.2. Taille.....	18
2.2.3. Grade histopronostique	18
2.2.4. Récepteurs hormonaux	19
2.2.5. Etude HER2	20
IV. Bilan d'extension.....	21
1. Radiographie thoracique.....	21
2. Echographie abdomino-pelvienne	21
3. Scintigraphie osseuse.....	21
4. TDM TAP	21
V. Classification TNM.....	22
1. Taille tumorale T :	22
2. Adénopathies N.....	23
3. Métastases M.....	23
4. Les Stades :	24
VI. Classification moléculaire :	25
VII. Prise en charge thérapeutique	26
1. Le traitement chirurgical :	26
1.1. Chirurgie mammaire	26
1.2. Chirurgie axillaire.....	27
1.3. Analyse anatomo-pathologique	27
1.4. Classification pTNM.....	29
1.5. Stades :	30
2. La chimiothérapie :	30
2.1. Indications et délais.....	30
2.2. Protocoles et nombre de cures	31
3. La radiothérapie :	32

3.1. Indications et délais	32
3.2. Volume cible :.....	32
3.3. Les complications :.....	33
5. Hormonothérapie	34
6. La thérapie ciblée.....	34
VIII.Evolution	35
1. Suivi et surveillance.....	35
2. Rechutes	35
2.1. Rechute locorégionale	35
2.2. Rechute métastatique.....	35
2.3. Les facteurs pronostiques :.....	36
3. Survie.....	38
3.1. Survie globale	38
3.2. Survie sans rechute	39
<i>Discussion</i>	42
I. Caractéristiques épidémiologiques :	43
1. Fréquence	43
1.1. Cancer du sein.....	43
1.2. Cancer du sein chez la femme jeune	45
2. Facteurs de risque	46
2.1. Age	46
2.2. Sexe	47
2.3. Facteurs hormonaux endogènes.....	47
2.4. Facteurs hormonaux exogènes.....	48
2.5. Antécédents familiaux de cancer du sein :.....	49
II. Caractéristiques cliniques	51
1. Délai avant le diagnostic	51
2. Circonstances de découverte.....	51
3. Examen clinique.....	52

3.1. Topographie de la tumeur	52
3.2. Taille de la tumeur.....	53
3.3. Signes inflammatoires.....	54
III. Bilan paraclinique :	55
1. Radiologie	55
1.1. Mammographie.....	55
1.2. Echographie mammaire :	57
1.3. IRM :	58
IV. Anatomopathologie et facteurs pronostiques	61
1. Moyens diagnostique histologique :	61
1.1. Cytoponction échoguidée :	61
1.2. Biopsie :	61
1.2.1. Microbiopsie :	61
1.2.2. Macro-biopsie	62
1.2.3. Biopsie chirurgicale stéréotaxique :	62
1.2.4. Biopsie chirurgicale diagnostique	62
2. Types histologiques :	63
3. Facteurs pronostiques :	63
3.1. Facteurs epidemio-cliniques :	64
3.1.1. Age :	64
3.1.2. Signes inflammatoires	64
3.1.3. Statut hormonal :	64
3.1.4. Taille tumorale et stade tumoral :	65
3.2. Facteurs histologiques.....	66
3.2.1. Type histologique :	66
3.2.2. Grade histopronostique SBR :	66
3.2.3. Envahissement ganglionnaire	67
3.2.4. Emboles vasculaires :	69
3.2.5. Composante intra-canalaire :	69

3.2.6. Récepteurs hormonaux :	69
3.3. Facteurs biologiques :	70
3.3.1. Amplification du gène HER2	71
3.3.2. Ki67	72
3.3.3. Gène p53	72
3.3.4. Protéases :	72
3.3.5. BRCA1 et BRCA2.....	73
3.3.6. Cytométrie en flux :	74
V. Bilan d'extension :	75
1. Extension locorégionale :	75
2. Extension générale :	75
VI. Traitement :	79
A. Moyens	79
1. Chirurgie :	79
1.1. Chirurgie mammaire :	79
1.1.1. Traitement conservateur :	80
1.1.2. Chirurgie radicale:	83
1.2. Chirurgie axillaire.....	86
1.2.1. Curage axillaire.....	86
1.2.2. Ganglion sentinelle :	87
1.3. Chirurgie de reconstruction mammaire.....	89
1.3.1. Les techniques utilisant une prothèse mammaire seule:.....	90
1.3.2. Lambeau musculocutané de grand dorsal avec prothèse.....	91
1.3.3. Lambeau de grand droit de l'abdomen	91
1.3.4. Lambeau pectoro-mammaire.....	91
1.3.5. Reconstruction mammaire par lipomodelage exclusif	91
1.4. Mastectomie prophylactique :	94
1.5. Complications chirurgicales	94
1.5.1. Post-opératoires immédiates.....	94

1.5.2. Post-opératoires tardives.....	95
2. Radiothérapie:	96
2.1. Définition:	96
2.2. But :	96
2.3. Appareillage :	96
2.4. Volumes cibles :	96
2.5. Organes à risque et contraintes de dose :	97
2.6. Technique de radiothérapie.....	97
2.7. Schémas : Dose, Fractionnement et Etalement	98
2.8. Délais.....	98
2.9. Indications de la radiothérapie externe :	99
2.9.1. Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie	99
2.9.2. Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie	99
2.9.3. Irradiation des aires ganglionnaires	100
2.10.Boost ou surimpression du lit tumoral :	101
2.11.Curiethérapie :	103
2.11.1. Définition :	103
2.11.2. Indications.....	103
2.12.Irradiation partielle du sein :	104
2.13.Complication après radiothérapie :	104
3. Chimiothérapie :	105
3.1. Les objectifs de la chimiothérapie :	105
3.2. Les produits utilisés sont les suivants:	105
3.3. Les protocoles de chimiothérapie :	106
3.4. Chimiothérapie néoadjuvante :	107
3.5. En situation adjuvante :	109
3.6. Complication après chimiothérapie :	110
3.6.1. Les conséquences immédiates:	110
3.6.2. Les conséquences différées :	110

4. Hormonothérapie :	111
4.1. Les anti-estrogènes :	112
4.2. Les anti-aromatases :	113
4.3. Les analogues de la LH-RH.....	114
5. Thérapies ciblées.....	116
5.1. Les inhibiteurs de HER2.....	116
5.2. Les anti-angiogéniques.....	118
VII.Evolution :	119
1. Surveillance.....	119
1.1. Objectifs.....	119
1.2. Professionnels impliqués.....	119
1.3. L'intérêt et le mode de la surveillance	119
2. Rechute :	122
2.1. Rechute locorégionale	122
2.2. Rechute métastatique.....	122
3. Survie :	123
VIII.Aspect psychologique :	124
1. Symptômes psychiques :	124
2. L'adaptation psychologique de la femme :	125
IX. Prévention :	127
1. Dépistage :	127
2. La consultation d'oncogénétique :	129
<i>Conclusion</i>	130
<i>Résumés</i>	133
<i>Annexes</i>	137
<i>Bibliographie</i>	156



Introduction

Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier, son incidence ne cesse d'augmenter malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements.

Ainsi, le risque pour une femme d'être atteinte d'un cancer du sein tout au long de sa vie, est d'environ une femme sur 10 [1]. Chiffre alarmant qui augmente avec l'âge mais qui n'épargne point les femmes jeunes.

En effet, chez la femme jeune, le diagnostic du cancer du sein est souvent inattendu et de ce fait retardé. Il revêt des aspects épidémiologiques particuliers, et confronte des difficultés diagnostiques par les moyens usuels d'investigation, principalement la mammographie vu la densité accrue des seins à cet âge.

Selon la majorité des auteurs, le cancer du sein de la femme jeune a des caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et également pronostiques propres, allant jusqu'à considérer la jeunesse comme un facteur pronostic péjoratif.

Le sein, symbole majeur de féminité, rend le traitement et notamment la chirurgie chez ces femmes jeunes difficilement acceptable voire même rejetée. Ainsi différentes stratégies sont proposées, en particulier un traitement chirurgical conservateur, une préservation de la fonction ovarienne et un traitement prophylactique chez les femmes à haut risque. La prise en charge du cancer du sein est multidisciplinaire et consiste le plus souvent en une mutilation de la femme.

L'objectif de ce travail est d'analyser les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme jeune âgée de 40 ans et moins à travers une étude rétrospective effectuée au service de radiothérapie de L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMED V.

*Matériel
et
Méthodes*

Matériel :

Du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2015, 325 patientes ont été prises en charge pour cancer du sein par le service d'oncologie-radiothérapie de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 5 ans et concernant les cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 40 ans et moins qui répondent aux critères suivants :

➤ Critères d'inclusion :

- Femmes âgées de 40 ans et moins au moment du diagnostic.
- Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement.

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein chez la femme quel que soit son âge.

Ensuite, nous avons sélectionné les dossiers des patientes jeunes âgées de 40 ans et moins et répondant à nos critères d'inclusion. Une fiche d'exploitation a été dûment remplie pour chacune d'entre elles. (Annexe 1)

Dans un second temps, le logiciel SPSS a été utilisé pour les analyses statistiques. Le traitement des données s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

La classification de la tumeur s'est faite au moyen de la classification TNM 7ème édition de 2010.(Annexe 2)

Le suivi des patientes a été prolongé jusqu'au le mois Avril 2018.

La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier, la date d'origine est la date de diagnostic du cancer du sein.

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.



Résultats

I. Etude épidémiologique :

1. Fréquence :

Durant une période de 5 ans, du Janvier 2010 au Décembre 2015, 325 femmes atteintes de cancer du sein ont été recensées au service de Radiothérapie de l'hôpital militaire d'Instruction Mohammed V. Parmi elles, 60 étaient âgées de 40 ans et moins; soit un taux de 18,46% du nombre global de cancer du sein.

2. Age :

L'âge moyen de nos malades est de 35 ans +/- 4ans, avec des extrêmes de 22 et 40 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est celle de 36-40 ans avec un taux de 53,3%.

Tableau I : répartition des cas en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
≤20	0	0
21-25	5	8,3
26-30	1	1,7
31-35	22	36,7
36-40	32	53,3

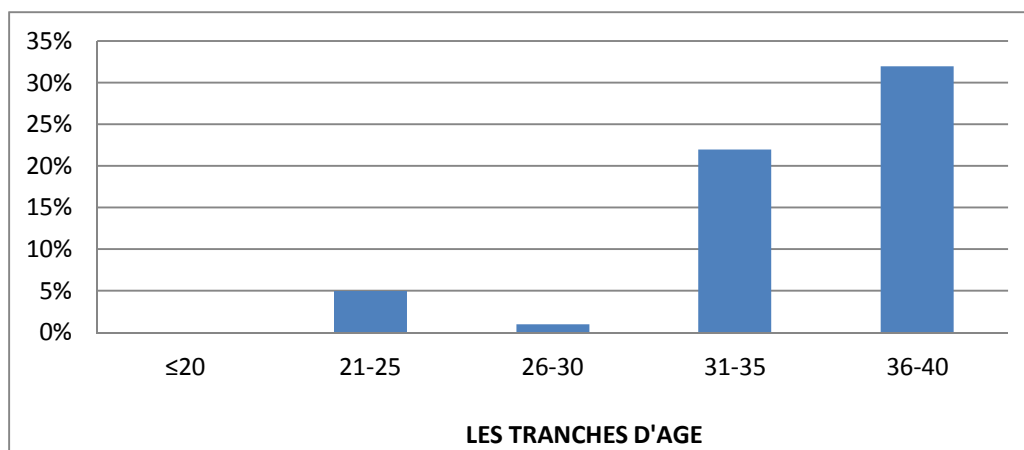


Figure 1 : répartition des cas en fonction de la tranche d'âge

3. Facteurs de risques:

3.1. Age de la ménarche :

L'âge de la ménarche a été précisé chez 36 femmes, avec des extrêmes de 11 et 17 ans, ce qui représente une moyenne de 13 +/- 1,4 ans.

Tableau II : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

Age de la ménarche	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 12ans	11	18,3
> 12 ans	25	41,7
Non précisé	24	40
Totale	60	100

3.2. Statut marital :

Le nombre de femmes mariées est de 52 cas, les patientes célibataires sont au nombre de 8.

3.3. Age de la 1ère grossesse :

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé chez 18 femmes, il est de 22,3 +/- 5 ans en moyenne avec des extrêmes de 17 et 34 ans.

3.4. Parité :

Dans notre série, on note une prédominance de la pauciparité et de la multiparité, et leurs taux sont respectivement de 44,2% et 42,3% ; alors que les grandes multipare ne représentent que 2%.

Tableau III : Répartition des patientes selon la parité.

Type de parité	Effectif	Pourcentage (%)
Nullipare	6	11,6
Paucipare (1 à 2 enfants)	23	44,2
Multipare (3 à 4 enfants)	22	42,2
Grande multipare (≥ 5enfants)	1	2
Totale	52	100

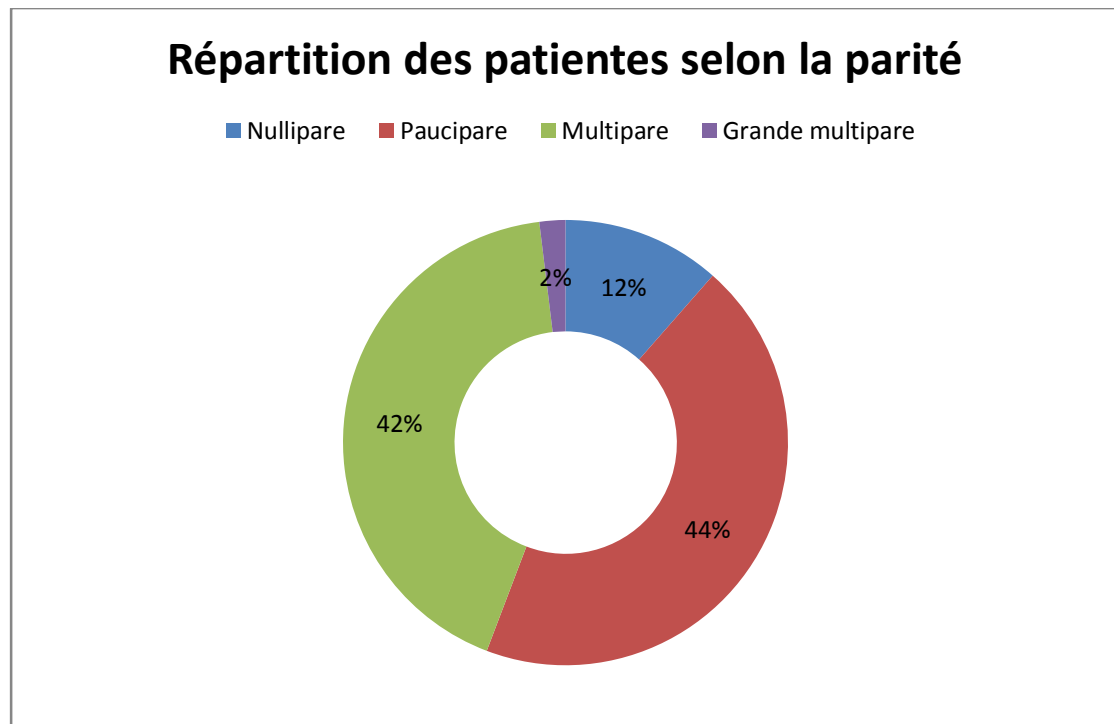


Figure 2 : Répartition des patientes selon la parité.

3.5. Contraception orale :

La prise de la contraception orale a été notée chez 27 femmes soit un pourcentage de 45%.

La durée médiane de la prise est de 78 [36-120] mois avec des extrêmes de 6mois et 216 mois.

3.6. Statut hormonal

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes. 6 d'entre elles étaient ménopausées au moment du diagnostic, alors que le reste des patientes étaient encore en activité génitale.

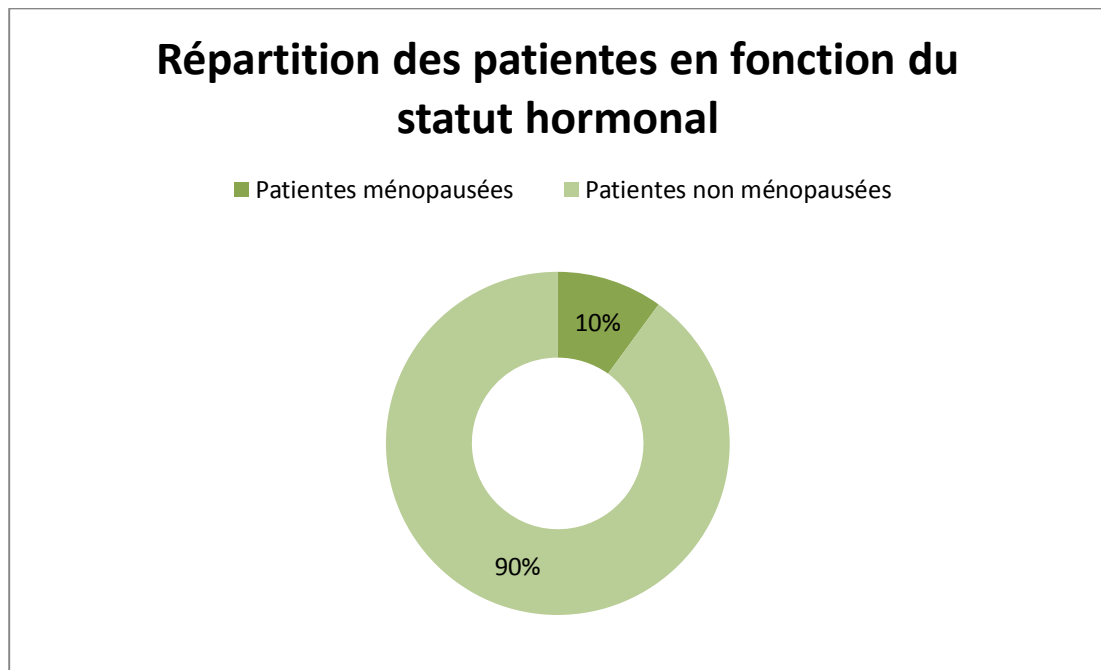


Figure 3 : Répartition des patientes selon statut hormonal

3.7. Antécédents familiaux

Un antécédent familial de cancer du sein est retrouvé chez 15 patientes soit 25% des cas.

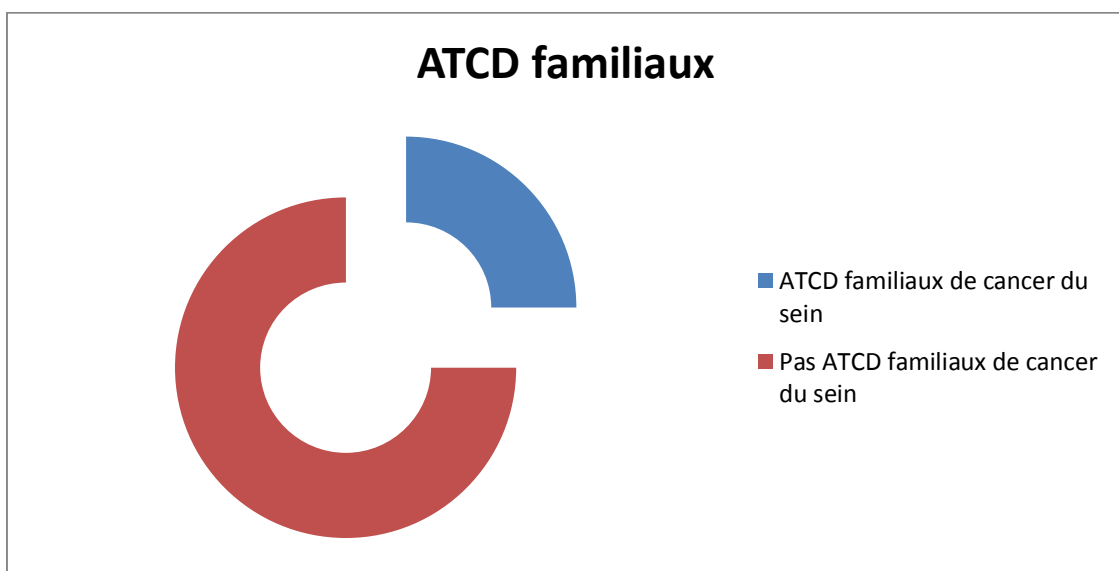


Figure 4 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux de cancer du sein

II. Etude clinique :

1. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers signes et la date de consultation a été précisée chez toutes les patientes. Le délai médian est de 5 [1-11,75] mois avec des extrêmes de 1 à 24 mois.

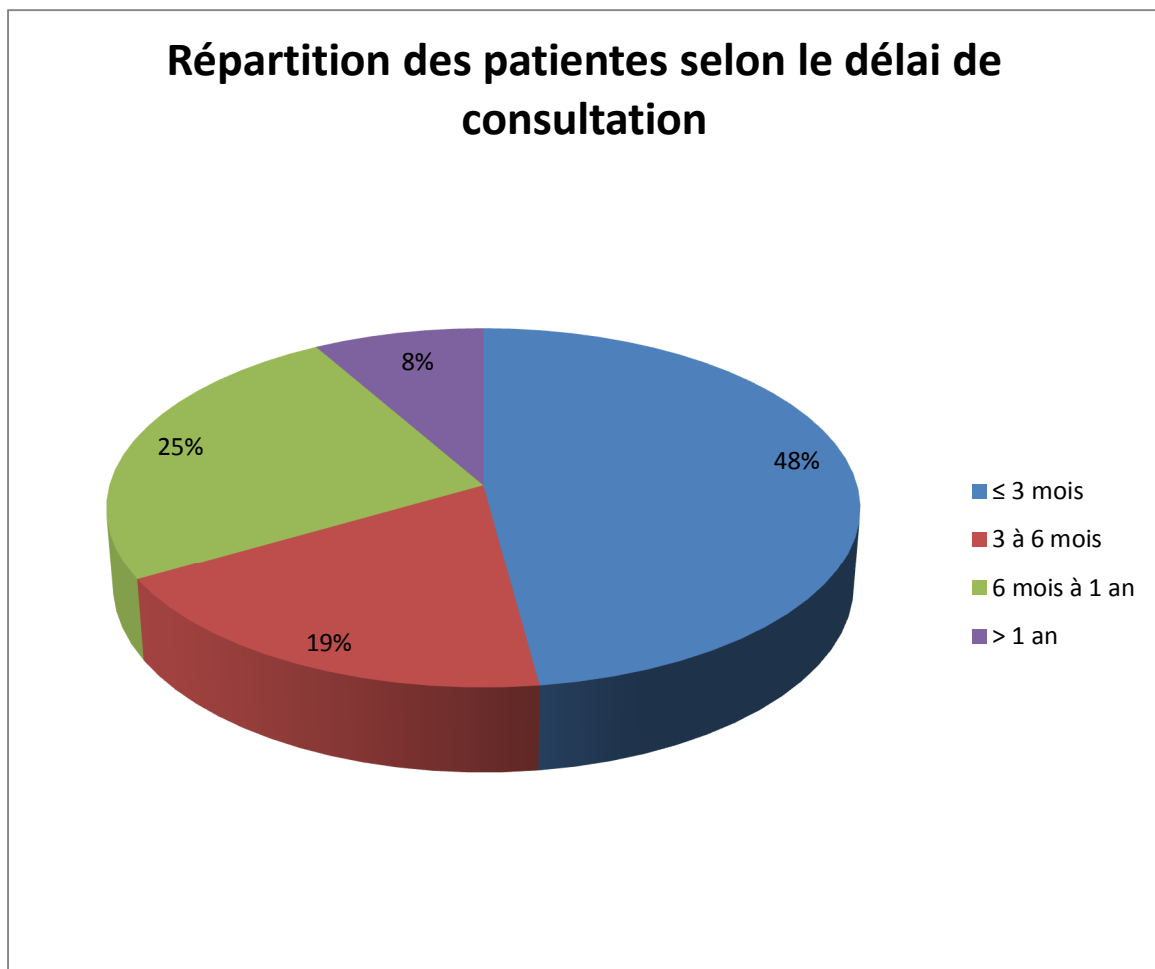


Figure 5 : Répartition des patientes selon le délai de consultation

2. Symptomatologie révélatrice :

Globalement, le motif de consultation le plus fréquent est représenté par l'autopalpation d'un nodule du sein puisqu'on le retrouve dans 81,1% des cas.

La symptomatologie révélatrice a été précisée chez 58 patientes.

Tableau IV: les signes révélateurs du cancer du sein dans notre série.

Symptomatologie révélatrice	Effectif	Pourcentage (%)
Autopalpation	47	81,1
Mastodynie	4	6,9
Rétraction du mamelon	1	1,7
Ecoulement	1	1,7
Signes inflammatoires	2	3,5
ADP axillaire	1	1,7
Dépistage	1	1,7
Découverte Fortuite	1	1,7
Totale	58	100

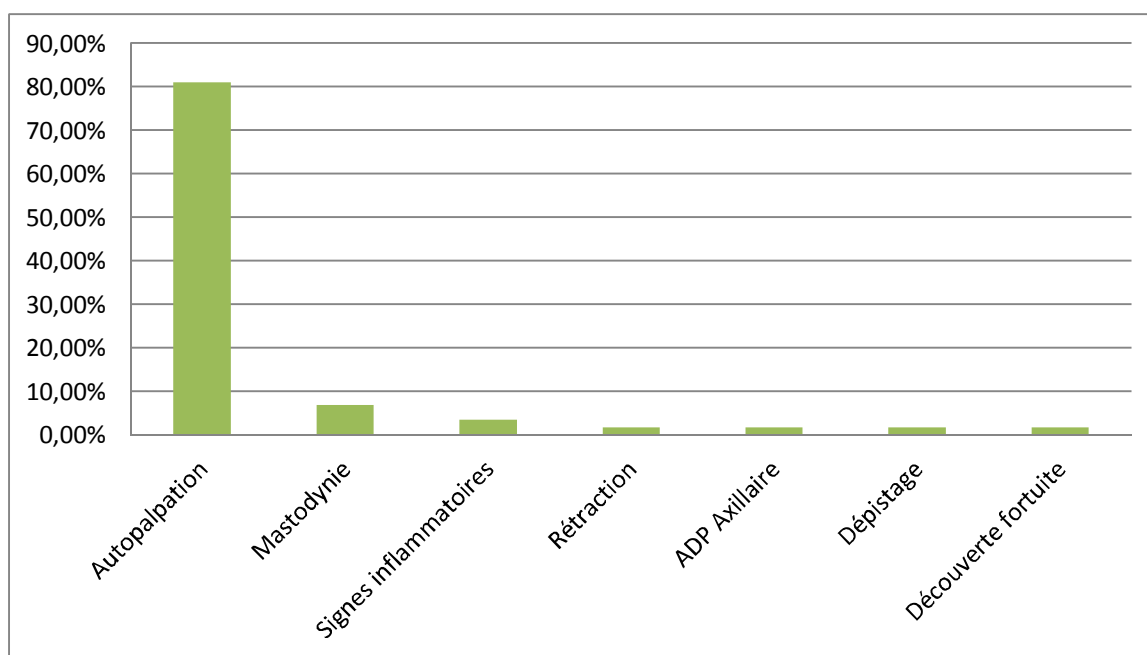


Figure 6 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

3. Examen clinique :

3.1. Topographie : (Figure 7)

L'examen des seins a mis en évidence un nodule dans 81,1% des cas.

Notre étude a montré que :

- Le sein gauche est atteint chez 35 patientes soit 58,3%.
- Le sein droit chez 24 patientes soit 40%.
- Atteinte bilatérale pour une seule patiente.

La localisation du nodule a été précisée chez 50 patiente soit un taux de 83,3%.

Ce nodule siégeait le plus souvent au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) dans 54 % des cas. (Tableau V)

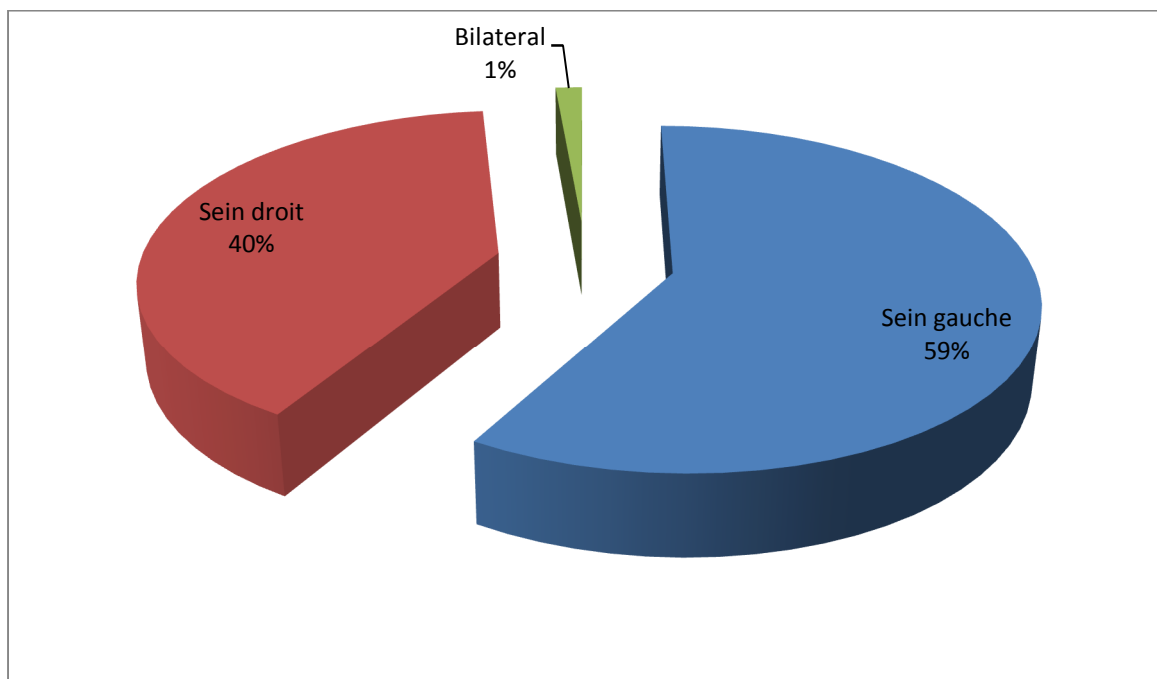


Figure 7 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur

Tableau V: Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein

Localisation de la tumeur	Effectif	Pourcentage(%)
QSE	27	54
QSI	8	16
QIE	2	4
QII	3	6
QSE+QSI	6	12
QSE+QIE	2	4
QIE+QII	1	2
Rétro mamelonnaire	1	2

3.2. Taille tumorale :

La taille tumorale médiane est de 2,5 [1,5-4,12] cm, avec des extrêmes de 0,9 à 7cm.

7,2 % des patientes ont une taille tumorale supérieure à 5 cm, alors que les tailles comprises entre 2 et 5 cm représentent 57,2 %, les tailles inférieures ou égales à 2 cm représentent 35,8% des cas.

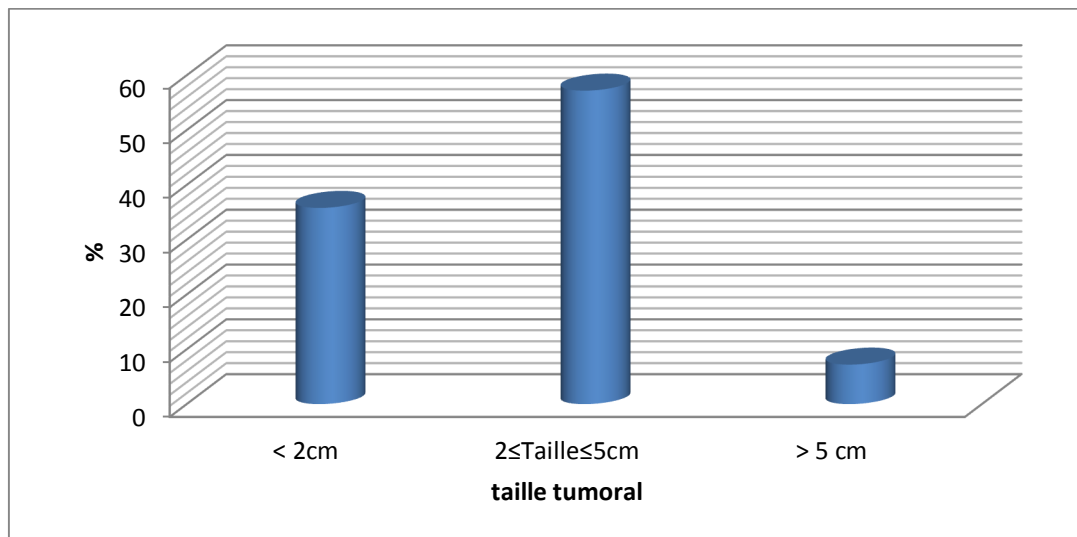


Figure 8: Répartition des patientes selon la taille tumorale.

3.3. Signes inflammatoires :

Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 2 patientes soit un pourcentage de 3,3%. Ces signes étaient dominés par la rougeur et la chaleur locale.

3.4. Rétraction du mamelon :

La rétraction du mamelon était retrouvée chez une seule patiente. Soit un pourcentage de 1,7%.

3.5. Ecoulement mamelonaire :

L'écoulement mamelonaire était retrouvé chez 4 patientes soit un pourcentage 6,7%.

3.6. Adénopathies :

La palpation des aires ganglionnaires axillaires a permis de retrouver : des adénopathies axillaires homolatérales chez 8 patientes soit un pourcentage de 13,3% et des adénopathies axillaires plus sus-claviculaires chez une patiente.

III. Bilan paraclinique

1. Radiologie

1.1. Mammographie - Echographie

La mammographie-échographie a été réalisée chez les 60 patientes.

Les différents aspects mammographiques ont été classés selon la classification ACR (Annexe 4) : nous avons noté une prédominance des tumeurs classées ACR4 avec un taux 35% et ACR5 avec un taux de 35%.

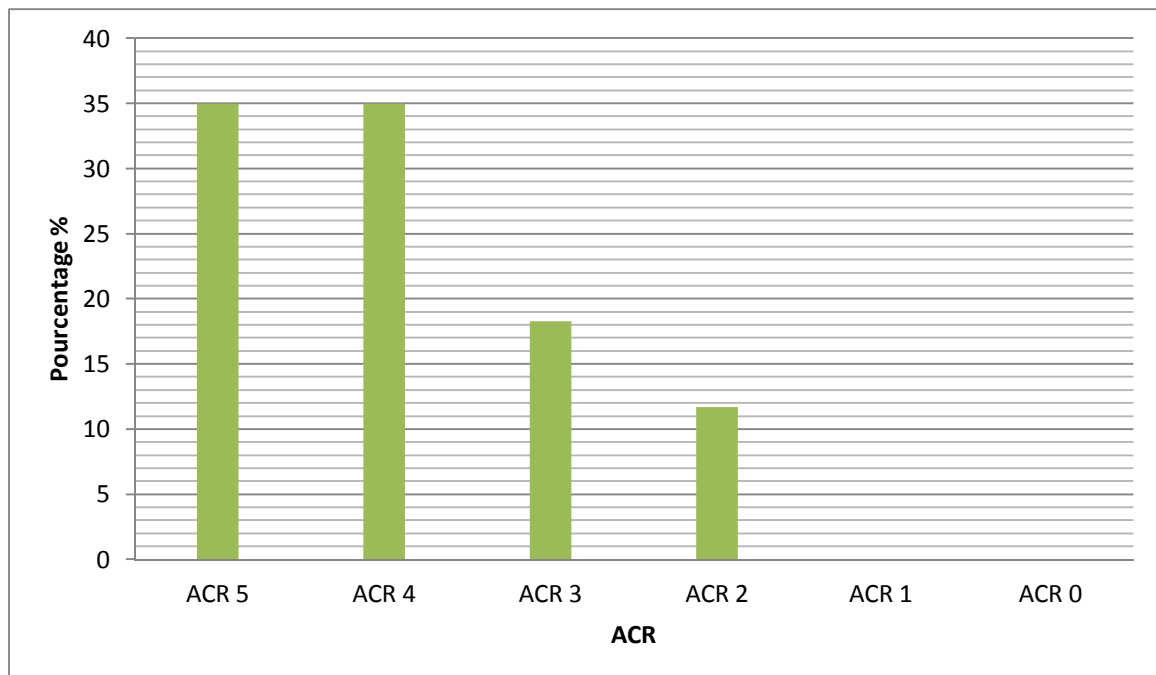


Figure 9 : Répartition des patientes selon la classification ACR

1.2. IRM

Une seule IRM a été réalisée devant une discordance radio-clinique. Elle a objectivée une image pouvant évoquer une mastite ou néoplasie.

2. Examen histopathologique :

2.1. Moyens

L'examen histopathologique a été pratiqué chez toutes les patientes pour confirmer la nature maligne de la tumeur. Différents types de prélèvements ont été réalisés. (Tableau VI)

Tableau VI : Répartition des patientes selon les types de prélèvements histologiques

Types de prélèvement	Effectif	Pourcentage(%)
Biopsie	23	38,3
Extemporannée	37	61,7

2.2. Résultats

2.2.1. Type histologique

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) actuellement appelé carcinome infiltrant de type non spécifique, est le plus prédominant avec un taux de 90,1%, les autres types histologiques sont retrouvés à des taux plus faibles.(Figure 10)

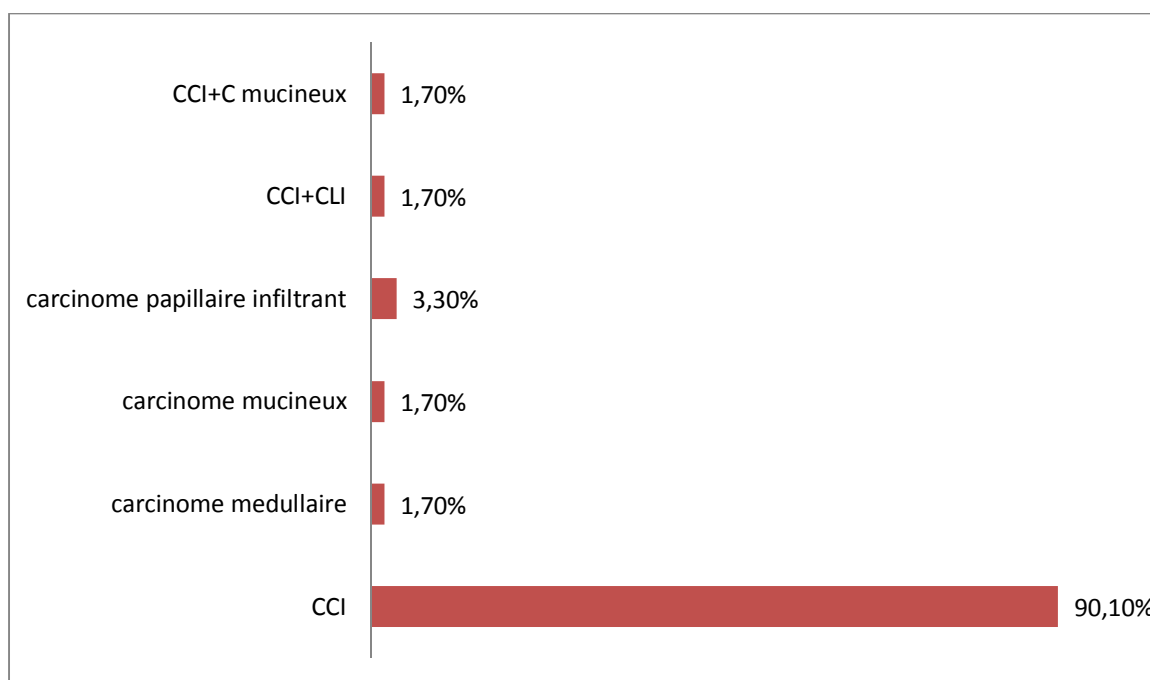


Figure 10 : Répartition des patientes selon le type histologique

2.2.2. Taille

La taille tumorale a été précisée chez 54 patientes. La taille médiane est de 3 [1,8-4,5] cm avec des extrêmes 0,5 cm et 12 cm.

2.2.3. Grade histopronostique

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été précisée chez 56 patientes. Le grade SBR II est le plus fréquent avec un taux de 57,1%, suivi du grade SBR III à un taux de 33,9%. (Figure 11)

Tableau VII : Répartition des patientes selon le grade SBR

Grade SBR	Effectif	Pourcentage (%)
SBR I	5	8,9
SBR II	32	57,1
SBR III	19	34

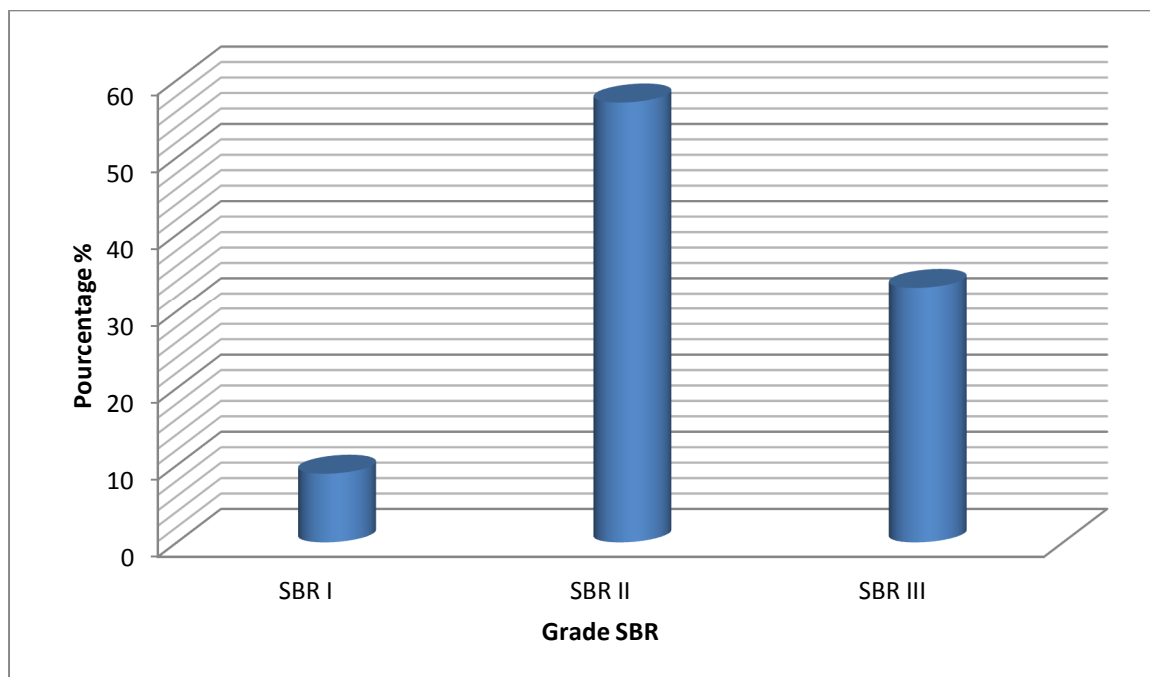


Figure 11 : Répartition des patientes selon le grade SBR

2.2.4. Récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez 59 patientes. Les récepteurs à l'oestrogène (RE) et à la progestérone (RP) sont tous les deux positifs dans 67,8% des cas, dissociés dans 6,8% et négatifs dans 25,4%. (Figure 12 et tableau VIII)

Tableau VIII : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Récepteur hormonaux	Effectif	Pourcentage (%)
Récepteur hormonaux positifs	40	67,8
Récepteur hormonaux dissociés	4	6,8%
Récepteur hormonaux négatifs	15	25,4%

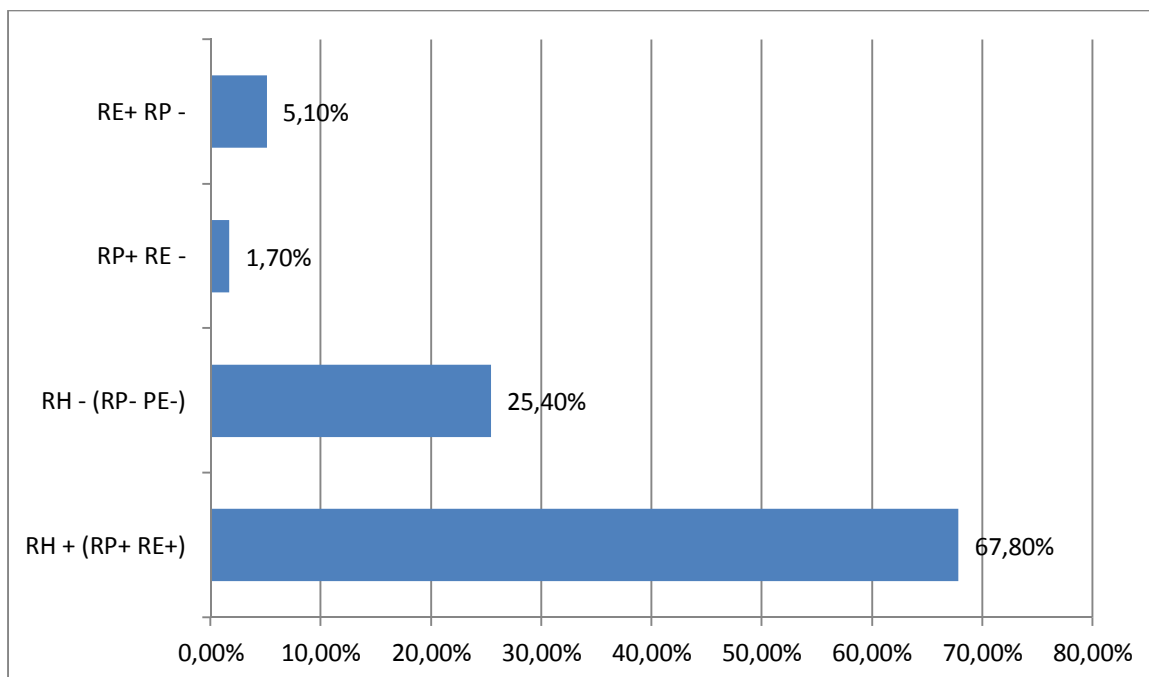


Figure 12 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

2.2.5. Etude HER2

L'hercept test a été effectué chez toutes les patientes par technique d'immunohistochimie, complétée par la méthode FISH ou CISH en cas de score HER2 (2+), 65% des patientes avaient une surexpression de l'HER2.(Tableau XII)

Tableau IX : Répartition des patientes selon le statut HER2

Statut HER2	Effectif	Pourcentage (%)
Hercept test +	39	65
Hercept test -	21	35

IV. Bilan d'extension

Le bilan extension était normal pour toutes les patientes.

1. Radiographie thoracique

Réalisée chez 50 patientes, les 10 autres patientes ont bénéficiées d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

2. Echographie abdomino-pelvienne

Faite chez 50 patientes, les 10 autres patientes ont bénéficiées d'une TDM thoraco-abdomino-pelvinne.

3. Scintigraphie osseuse

Effectuée chez 57 patientes.

4. TDM TAP

Réalisée chez 10 patientes.

V. Classification TNM

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

1. Taille tumorale T :

Une prédominance des formes T1 et T2 est observée avec des taux respectivement de 31,7% et 45%. (Figure 13)

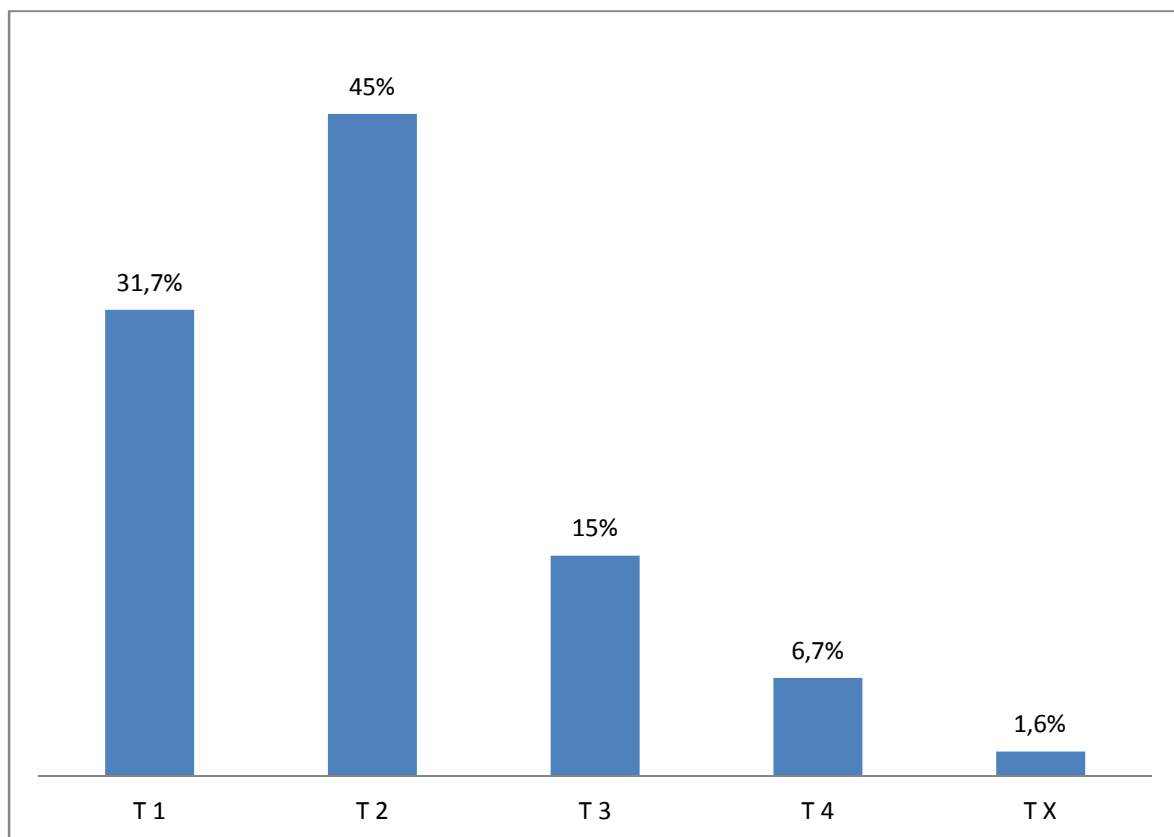


Figure 13 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM

2. Adénopathies N

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 sont les fréquentes avec un taux de 76,6 % suivies des formes N1 à un taux de 18,3%. (Figure 14)

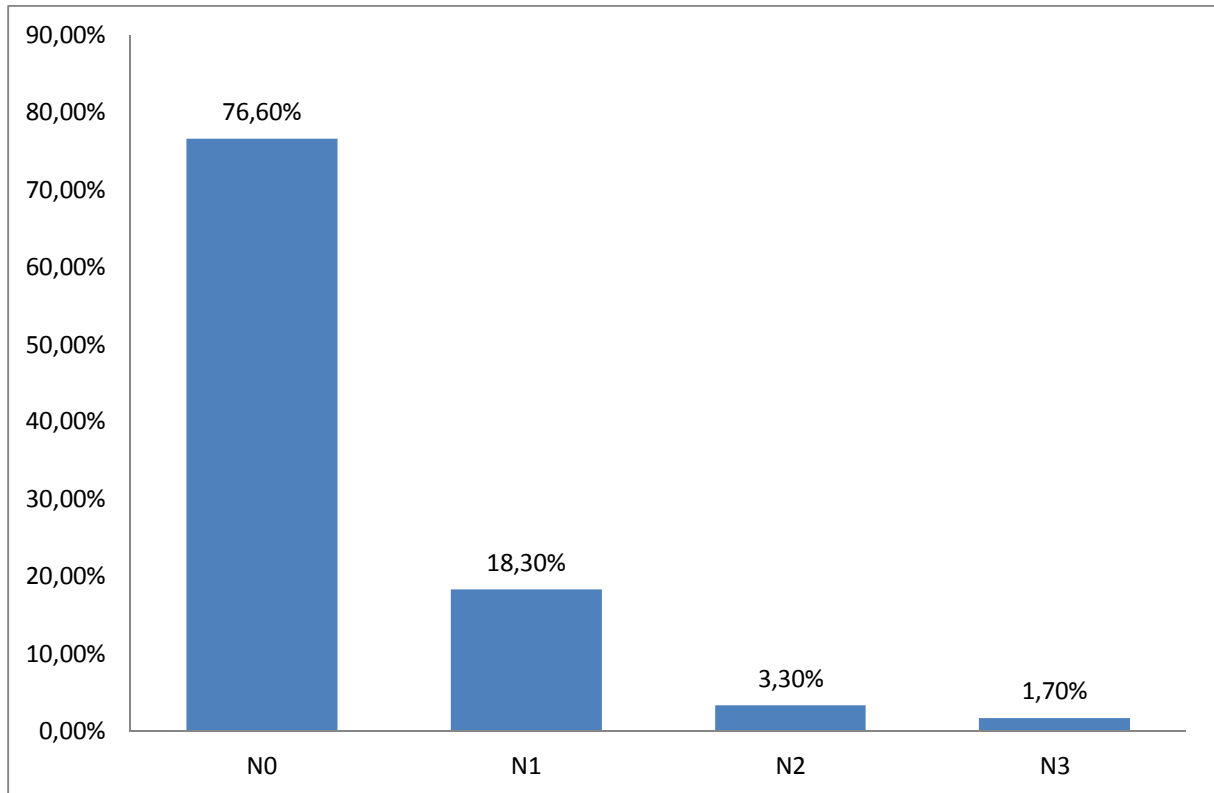


Figure 14 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM

3. Métastases M

Aucun cas de métastase n'a été objectivé chez l'ensemble des patientes.

4. Les Stades :

Au terme de cette classification, les patientes ont été réparties selon les différents stades de l'union internationale contre le cancer (UICC). (Annexe 3)

Ainsi, les stades I, IIA et IIB ont été les plus fréquents avec des taux respectifs de 30%, 35% et 21,7%. (Figure 15)

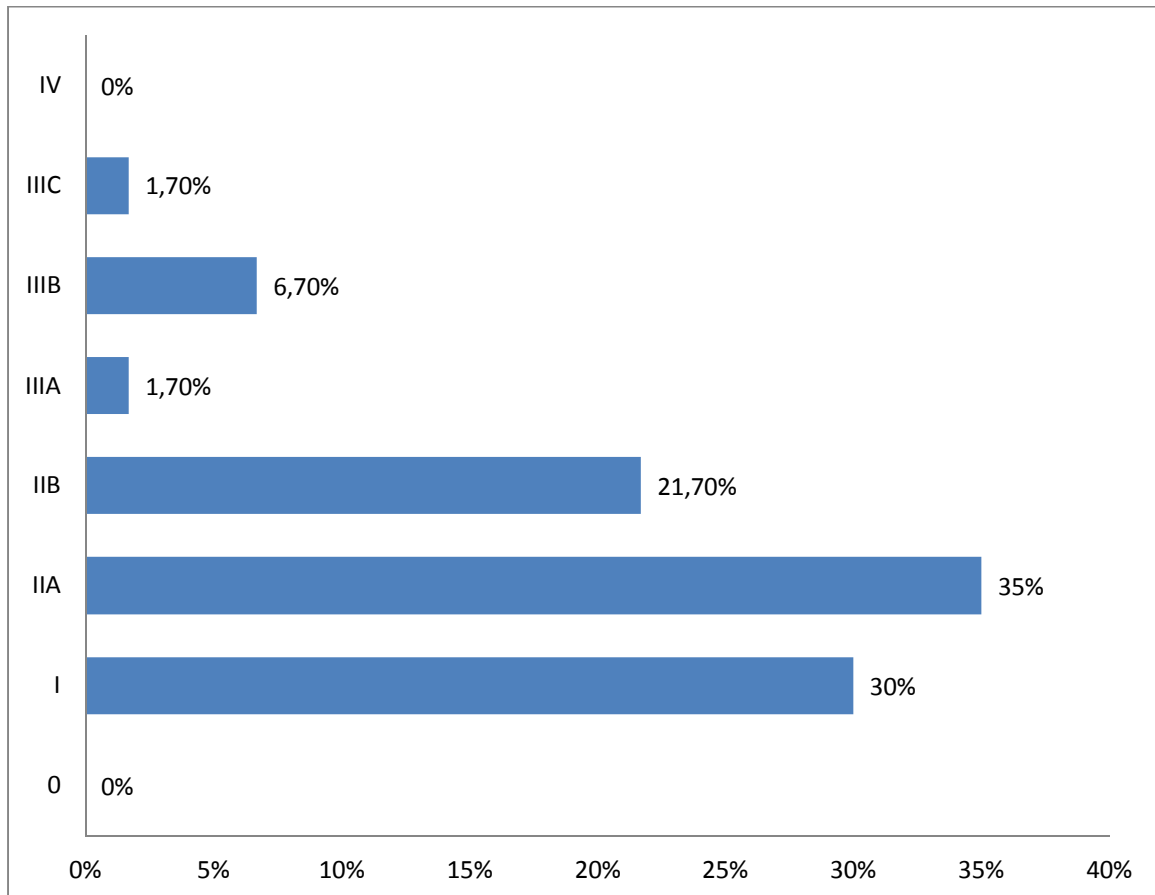


Figure 15: Répartition des patientes selon les stades de l'UICC

VI. Classification moléculaire :

La classification moléculaire a été établie chez 44 patientes à partir des données sur les récepteurs hormonaux et le statut HER2. Ainsi, le sous type Luminal A est le plus fréquent avec un taux de 52,3%, alors que le sous type Basal dit «triple négatif» est de 34,1%. (Figure 16)

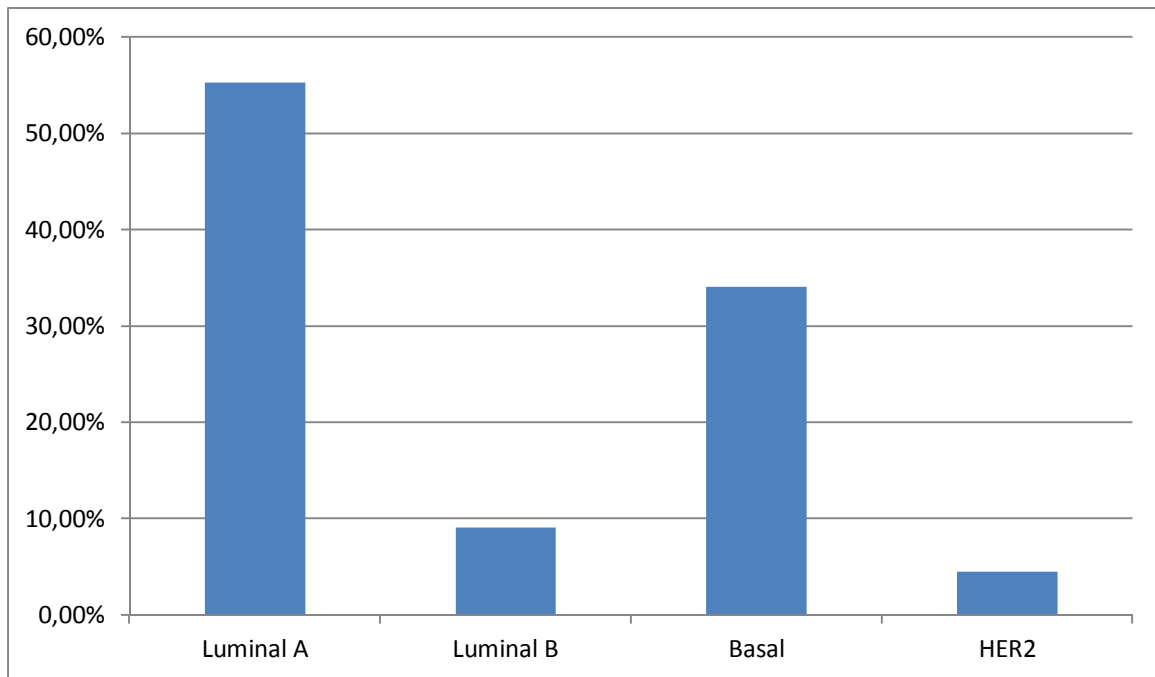


Figure 16 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire

VII. Prise en charge thérapeutique

1. Le traitement chirurgical :

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Il s'agit d'une chirurgie première chez 54 patientes, et d'une chirurgie post chimiothérapie néo-adjuvante chez 3.

En ce qui concerne les 3 patientes restantes elles ont bénéficié de la chirurgie seule.

1.1. Chirurgie mammaire

Réalisée chez toutes les patientes, elle était radicale (mastéctomie radicale) chez 40 soit 66,7%, conservatrice chez 20 femmes soit 33,3%. (Figure 20)

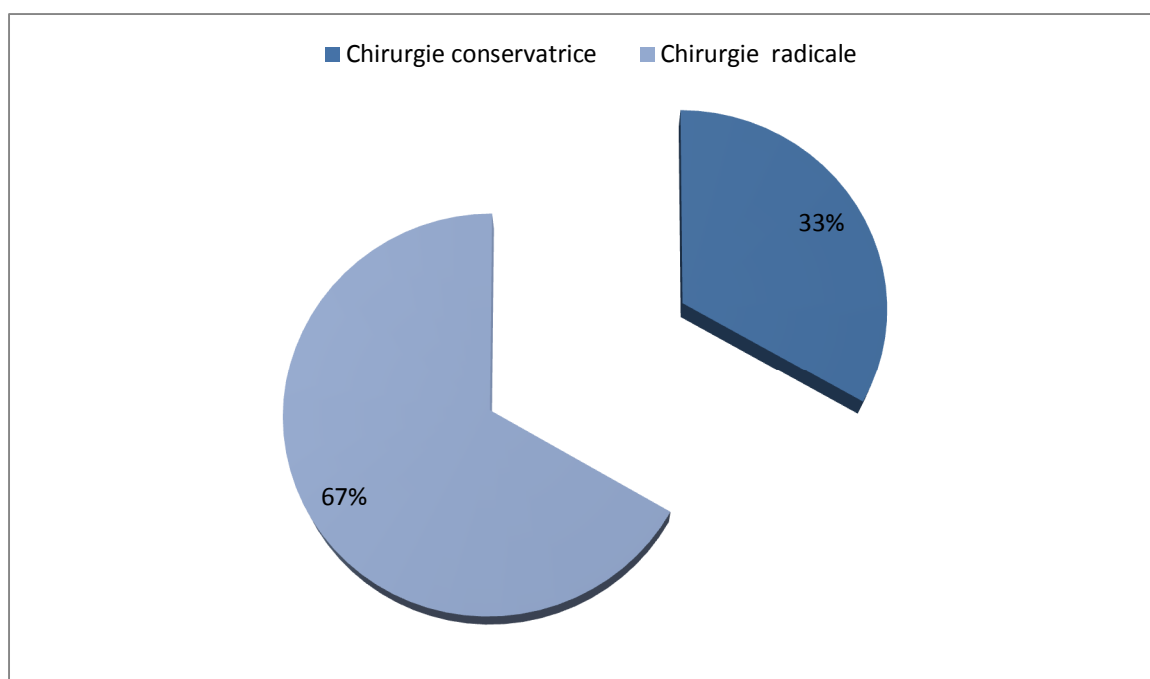


Figure 17 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire

1.2. Chirurgie axillaire

Elle a consisté en un curage ganglionnaire chez toutes les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire. La technique du ganglion sentinelle n'a été pratiquée chez aucune des patientes.

1.3. Analyse anatomo-pathologique

a. Type histologique

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI), est le plus prédominant avec un taux de 90,1%, les autres types histologiques sont retrouvés à des taux plus faibles. (voir Figure 10 bilan paraclinique)

b. Taille

La taille tumorale a été précisée 54 patientes, la taille médiane est de 3 cm avec des extrêmes 0,5 et 12 cm.

c. Grade histopronostique

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) (annexe 6) a été précisé chez 56 patientes. Le grade SBR II est le plus fréquent avec un taux de 57,1%, suivi du grade SBR III à un taux de 33,9%. (voir Figure 11 bilan paraclinique)

d. Récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez 59 patientes. Les récepteurs à l'oestrogène (RE) et à la progestérone (RP) sont tous les deux positifs dans 67,8% des cas, dissociés dans 6,8% et négatifs dans 25,4%. (Figure 12 et tableau VIII)

e. Emboles tumoraux

La recherche d'emboles tumoraux est précisée chez 56 patientes dont 26 sont positifs soit un taux de 43,3%.

f. Contingent intra-canalair

Le contingent intra-canalair est présent chez 24 patientes soit un taux de 40%.

g. Marges d'exérèse

Toutes les patientes ont présenté des marges d'exérèse saines.

h. Envahissement ganglionnaire

- Le curage ganglionnaire était suffisant (supérieur ou égale à 10) chez 51 patientes.
- La valeur médiane des ganglions prélevés est de 13 ganglions.
- Le curage était positif chez 38 patientes soit un taux de 63,3% dont 50% avaient un envahissement de 4 ganglion ou plus.

Tableau X : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

Envahissement ganglionnaire	Pourcentage(%)
Curage -	36,7%
Curage +	63,3%
< 4 N+	50%
≥ 4 N+	50%

i. Index de prolifération Ki 67

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 10 patientes dont 2 avaient un taux entre 10% et 20% alors que les 8 autres avaient un taux > 20%.

1.4. Classification pTNM

a. Taille tumorale pT :

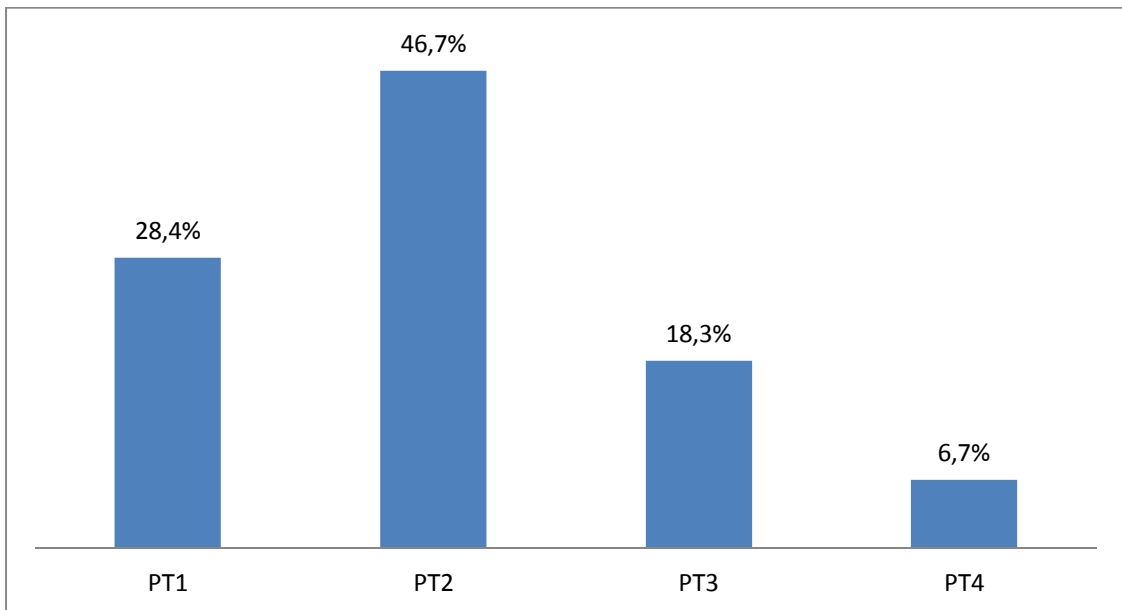


Figure 18 : Répartition des patientes selon pT

b. Envahissement ganglionnaire pN :

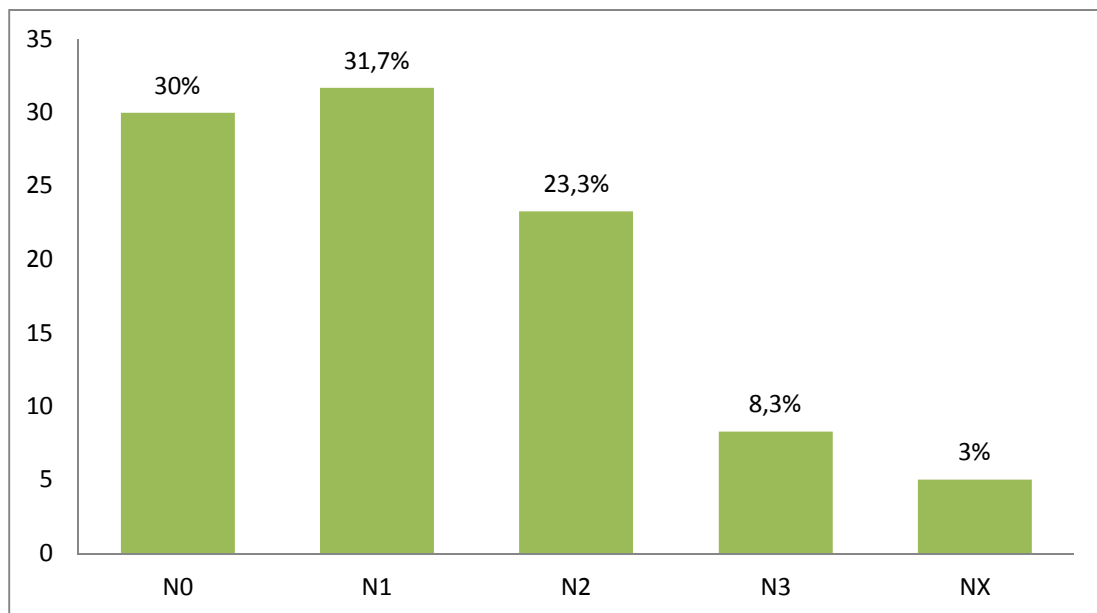


Figure 19 : Répartition des patientes selon pN

c. Métastase pM

Toutes les patientes avaient des tumeurs classées M0.

1.5. Stades :

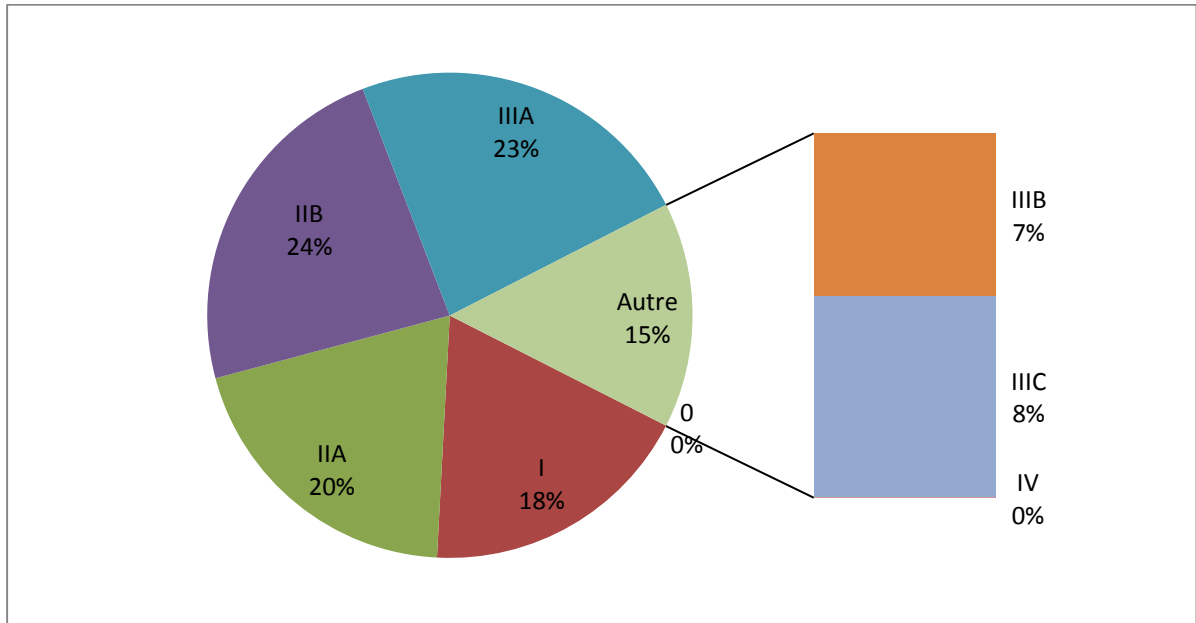


Figure 20: Répartition des patientes selon les stades

2. La chimiothérapie (cth) :

2.1. Indications et délais

Sur l'ensemble des patientes, 57 ont bénéficiées d'une chimiothérapie .

Cette chimiothérapie a été indiquée en adjuvant chez 54 patientes soit 90 % des cas, alors que 2 cas l'ont reçue en néo-adjuvant et un cas avant et après la chirurgie. (Tableau XIII)

Les délais entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante variaient entre 1 mois et 5 mois avec une médiane de 2 [1-3] mois.

Tableau XI : Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie

Indications	Effectif	Pourcentage (%)
Adjuvante	54	90
Néo-adjuvante	2	3,3
Néo-adjuvante + Adjuvante	1	1,7
Pas de chimiothérapie	3	5

2.2. Protocoles et nombre de cures

Les patientes ont bénéficié de différents protocoles de chimiothérapie à base d'anthracyclines, de taxanes ou des deux. Le nombre de cures variaient entre 6 et 8. (Tableau XIV figure 21)

Tableau XII: Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie

Protocoles	Effectif	Pourcentage (%)
FEC+TXT	44	77,2
AC+TXT	7	12,3
AC	2	3,5
FEC	2	3,5
TXT	2	3,5

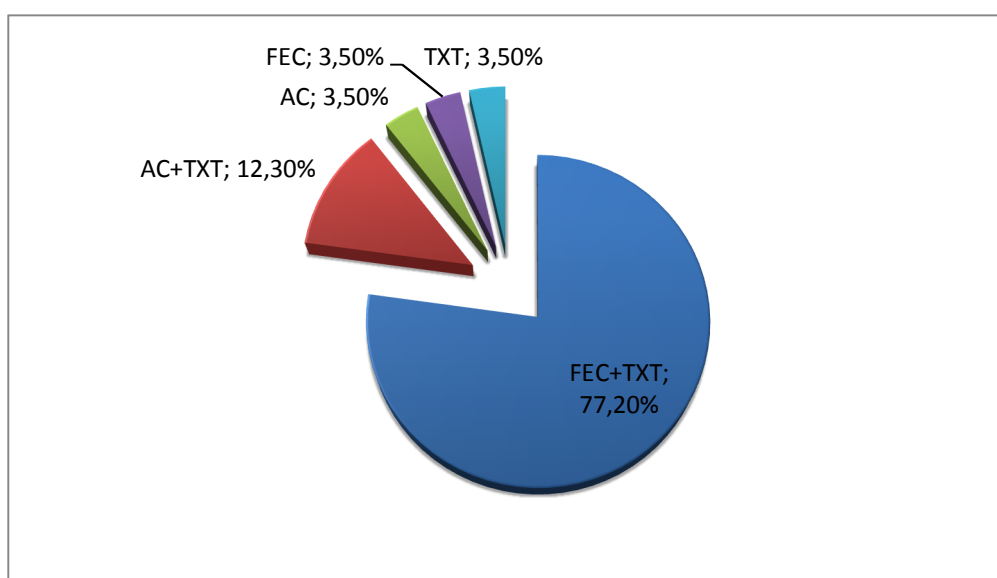


Figure 21 : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie

3. La radiothérapie :

Dans notre série, parmi les 60 patientes ayant subi une chirurgie carcinologique, 59 ont bénéficié d'une radiothérapie externe par accélérateur linéaire. Une patiente a été perdue de vue après chirurgie.

3.1. Indications et délais

La radiothérapie a été utilisée à titre curatif chez 59 patientes soit 98,3%.

Les indications :

- Toutes les patientes ayant bénéficiées d'un traitement conservateur.
- Pour les autres patientes (40 patientes), elles avaient au moins deux facteurs de mauvais pronostic.

Les délais :

- Le délai moyen entre chirurgie et la radiothérapie chez les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie est de 5 +/- 1,8 mois.
- Le délai moyen entre chirurgie et la radiothérapie chez les patientes n'ayant pas bénéficiées d'une chimiothérapie est 1,7 mois.
- Le délai médian entre chimiothérapie et radiothérapie est de 1 [1 - 2,75] mois.

3.2. Volume cible :

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

Tableau XIII: Répartition des patientes selon les volumes irradiés

Volumes irradiés	Effectif	Pourcentage (%)
Sein + paroi thoracique	20	33,3
Sein + paroi thoracique + Aires ganglionnaire	39	65

- Un boost sur le lit tumoral a été administré chez 15 patientes. La dose utilisée est 16 Gy.
- Doses d'irradiation :

Une dose de 50 Gy a été délivrée à raison de 2 G y par fraction ,5 fraction par semaine.

- Etalement :

L'étalement était en moyenne de 35 +/- 2 jours avec un minimum 31 jours et maximum de 45 jours.

3.3. Les complications :

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

Tableau XIV: Répartition des patientes selon les complications de la radiothérapie

Complications	Effectif	Pourcentage (%)
Radiodermite Grade 1	9	15,3
Radiodermite Grade 2	5	8,4
Radiodermite Grade 3	2	3,4
Dysphagie	1	1,7
Totale des complications	17	28,8
Patientes sans complications	42	71,2

5. Hormonothérapie

Une hormonothérapie a été prescrite chez 40 patientes (66,6 %) qui avaient une des récepteurs hormonaux positifs.

Elle a consisté à administrer des anti-œstrogènes type tamoxifène 200mg/jr chez 36 patientes et un « SWITCH » vers un antiaromatase chez 4 patientes.

La durée moyenne de prise était de 5 +/- 1,4 ans avec des extrêmes de 2 et 10 ans.

6. La thérapie ciblée

Dans notre série, la thérapie ciblée utilisée a été le trastuzumab. Chez les patientes surexprimant HER2, 31,7% en ont bénéficiées.

VIII. Evolution

1. Suivi et surveillance

Dans notre série, les patientes ont été suivies jusqu'au le mois Avril 2018. La médiane du suivi était de 46[27-62] mois avec des extrêmes de 3 et 99 mois.

Pendant cette période, la surveillance était assurée tous les 3 à 6 mois durant les 3 premières années qui ont fait suite à la fin du traitement, puis tous les 6 mois durant les 2 années suivantes et 1 fois/an durant toute la vie de la patiente au moyen d'une mammographie, radiographie thoracique et échographie abdominale (1 fois/an).

2. Rechutes

2.1. Rechute locorégionale (RLR)

Aucune rechute locorégionale n'a été notée dans notre série.

2.2. Rechute métastatique

13 cas de rechutes métastatiques ont été enregistrés soit 21,7% des cas.

Le site métastatique le plus fréquent était l'os (61,5%). (Figure 23)

Le délai médian de survenue de rechute métastatique est 12 [6-29] mois.

Tableau XV: Répartition des patientes selon les types de rechute

Site de métastase	Effectif	Pourcentage(%)
os	8	61,5
foie	1	7,7
Poumon	1	7,7
Cerveau	1	7,7
Foie + os	1	7,7
Os + cerveau	1	7,7
Totale	13	100 %

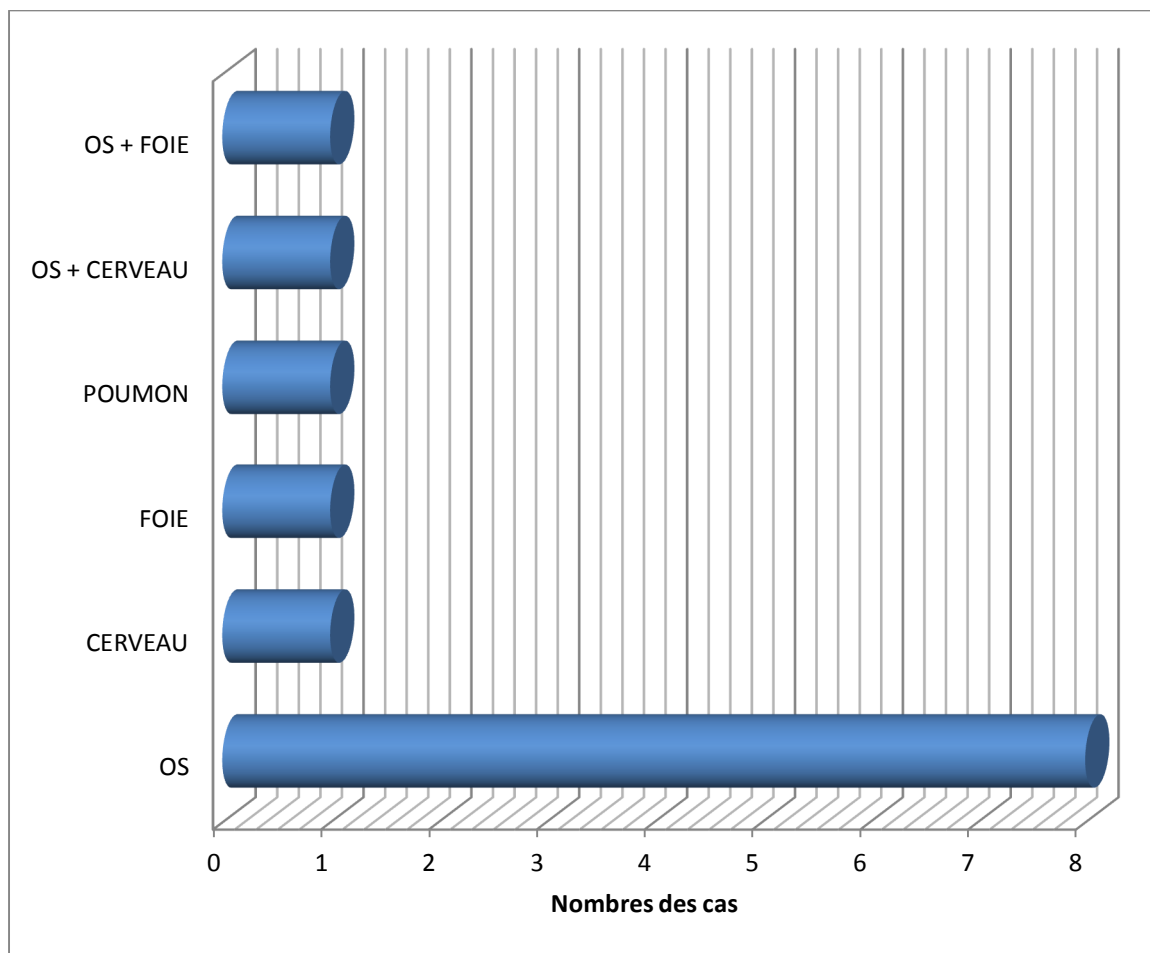


Figure 22: Répartition des patientes selon les types de rechute

2.3. Les facteurs pronostiques :

a. L'âge :

Tableau XVI : répartition des cas des rechutes selon la tranche d'âge

AGE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
≤35	7	53,8%
>35	6	46,2%

b. Stade T:

On note une prédominance des cas de rechute chez les patientes ayant une taille tumorale supérieure à 2cm. (Figure 24)

Tableau XVII : répartition des cas de rechute selon la taille tumorale.

Taille tumorale	Effectif	Pourcentage %
T 1 : ≤2cm	2	15,4 %
T2 : 2-5cm	5	38,5%
T3 : 5 cm	4	30,8%
T4	2	15,4%

c. Le grade SBR :

On note une prédominance des cas de rechute chez les patientes ayant un grade SBR II avec un pourcentage de 69,2%.

Tableau XVIII: répartition des cas de rechute selon le grade SBR.

Grade SBR	Effectif	Pourcentage %
SBR I	1	7,7%
SBR II	9	69,2%
SBR III	2	15,4%

d. Les emboles tumoraux :

On note la présence d'emboles tumoraux chez 9 patientes avec un taux de 69,2%.

Emboles tumoraux	Effectif	Pourcentage
Pas emboles tumoraux	4	30,8%
Présence d'emboles tumoraux	9	69,2%

Tableau XIX : répartition des cas de rechute selon la présence des emboles tumoraux.

e. Curage ganglionnaire

Curage ganglionnaire	Effectif	Pourcentage %
Curage ganglionnaire négatif	2	15,4%
<4N+	4	30,8%
≥4N+	6	46,2%

Tableau XX : répartition des cas de rechute selon les résultats du curage ganglionnaire.

f. Statut HER :

76,9 % des patientes avec rechute systémique présentent un HERCEPT test négatif.

Tableau XXI : répartition des cas de rechute selon les résultats HERCEPT test.

HER	Effectif	Pourcentage %
HER (-)	10	76,9%
HER (+)	3	23,1%

3. Survie

Afin de mieux apprécier la survie sans rechute et la survie globale, nous avons essayé de contacter l'ensemble des patientes ayant disparu après la fin du traitement, 10 d'entre elles restaient injoignables soit un taux de 16,7%.

Ainsi, 75 % des patientes étaient en vie, tandis que 8,3 % étaient décédées. (Tableau XXII)

La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Tableau XXII: Répartition des patientes selon leur évolution

Survie des patientes	Effectif	Pourcentage %
En vie	45	75%
Décédées	5	8,3%
Perdues de vue	10	16,7%
Totale	60	100%

3.1. Survie globale (SG)

Le délai de survie globale a été calculé entre la date du diagnostic du cancer du sein et la date de la survenue du décès ou de la dernière consultation.

Le taux de SG à 3 ans est de 92,1% alors que le taux de SG à 5 ans est de 88,9%.(Figure 23)

Le taux de SG à 3 ans est de 87% chez les femmes âgées de 35ans et moins alors qu'il est de 96,4% chez les femmes âgées de 36 ans à 40 ans.(Figure 24)

3.2. Survie sans rechute (SSR)

Le délai de survie sans rechute a été calculé à partir de la date de diagnostique et jusqu'à la date de la survenue de l'événement (la rechute) ou la date de la dernière consultation.

Le taux de SSR à 3 ans est de 94,2% ainsi il est de 91% à 5 ans (Figure 25).

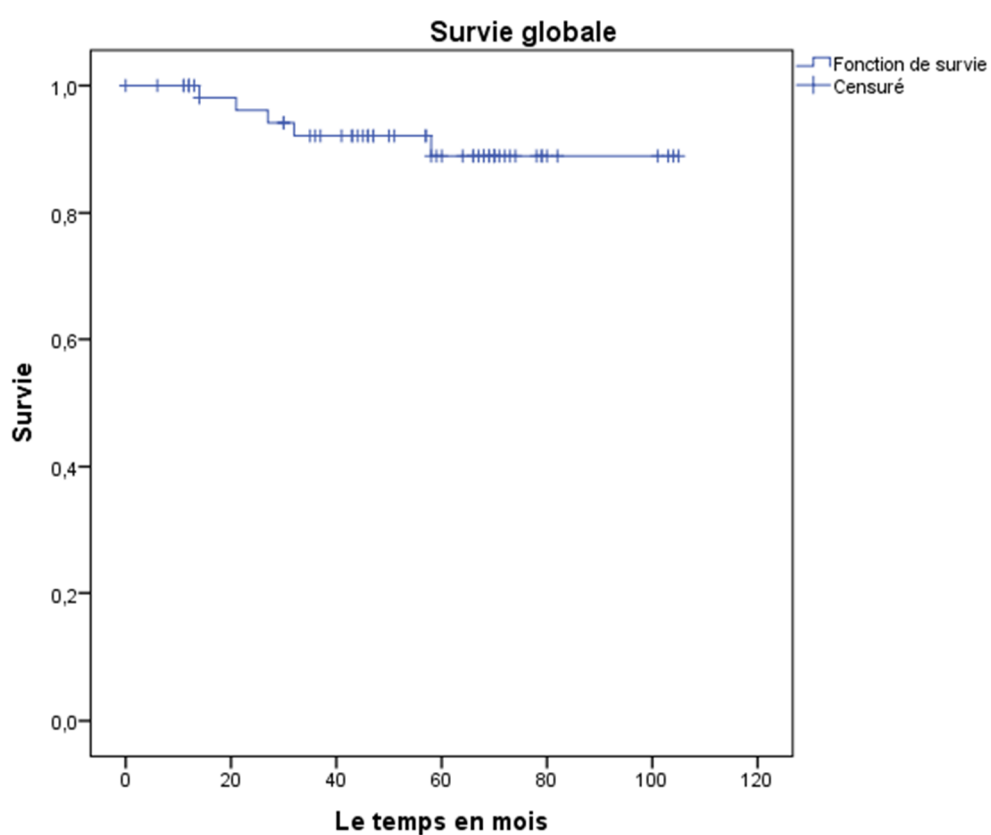


Figure 23: Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier

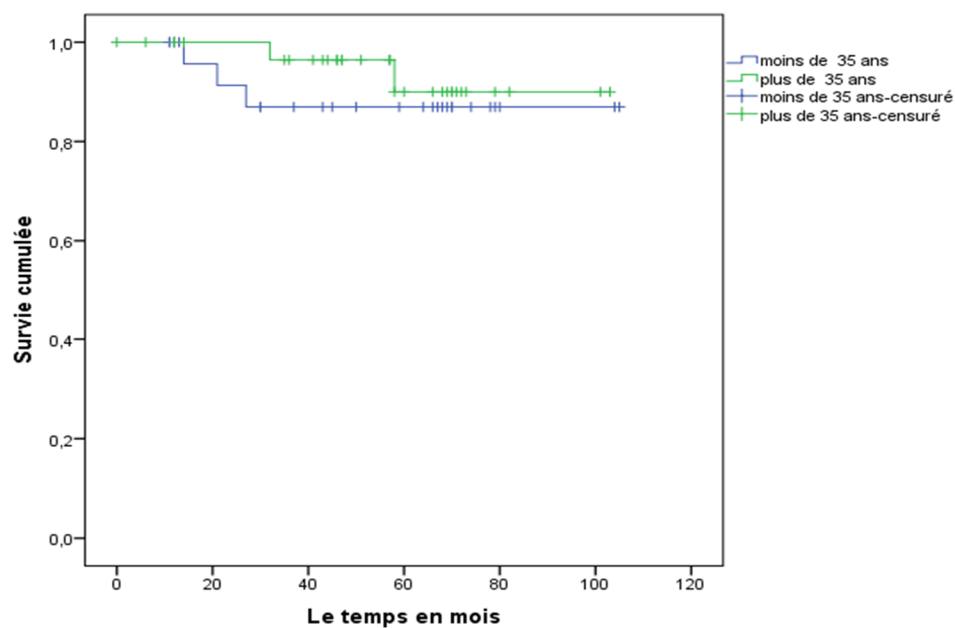


Figure 24 : Courbe de survie globale en fonction des tranches d'âge.

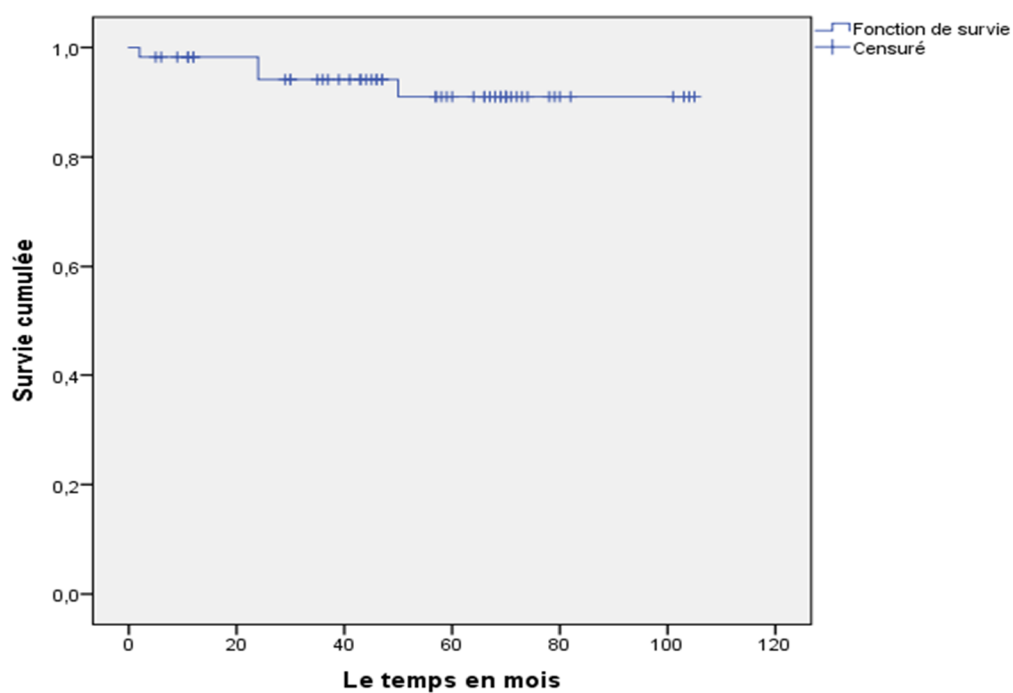


Figure 25: Courbe de survie sans rechute selon Kaplan-Meier

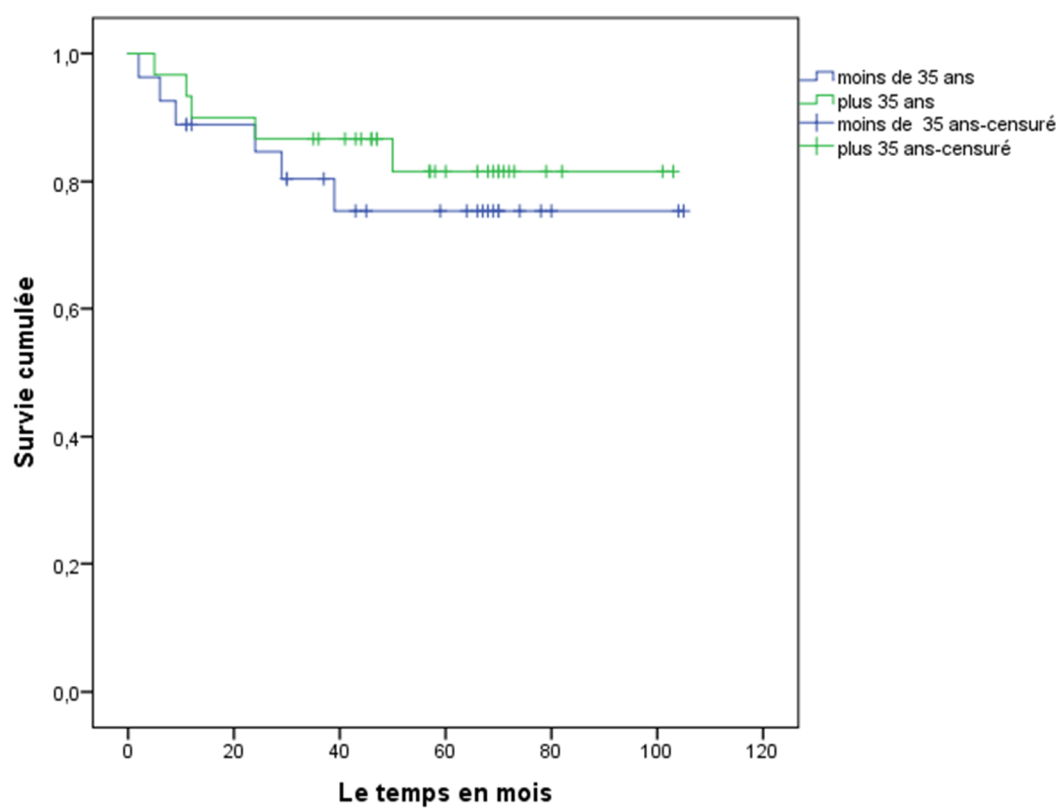


Figure 26 : courbe de survie sans rechute en fonction des tranches d'âge.



Discussion

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Fréquence

1.1. Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Il représente 1,7 million de nouveaux cas par an et 522 000 décès par an [1].

Au Maroc, le cancer du sein est le premier cancer chez la femme (Figure 27). Selon des statistiques du registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) pour les années 2005, 2006 et 2007, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 36,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an[2].

Cette incidence grimpe à 43,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an selon le registre de Rabat pour les années 2006, 2007 et 2008 [3]

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements.

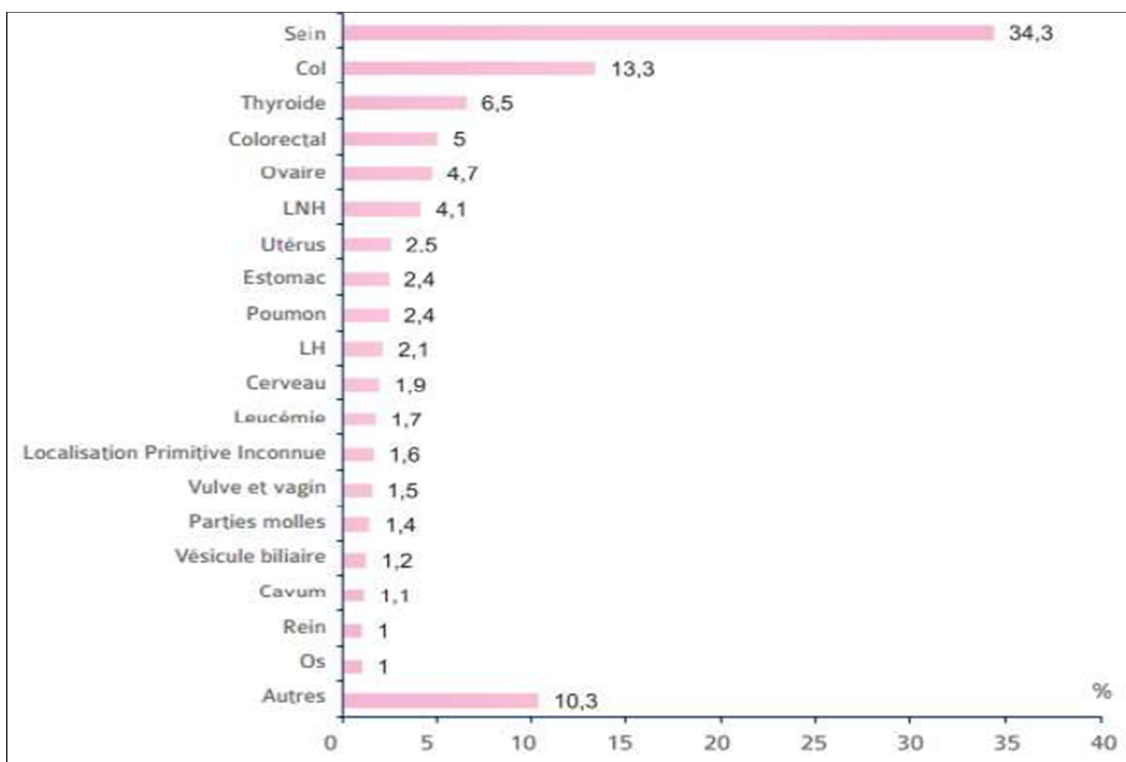


Figure 27 : Principales localisations des cancers chez la femme au Maroc selon le registre du Grand Casablanca 2005-2007.

Tableau XXIII : Comparaison de l'incidence du cancer du sein entre différents pays [2]

	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
USA 2004 - 2008	1,2	124
FRANCE 2005	0,8	101,5
CANADA 2003 - 2004	1,0	95,5
JORDANIE 2008	-	50,4
ALGERIE 1996 - 2004	0,5	36,9
TUNISIE 1999 - 2003	0,6	29,6
MAROC 2005 - 2007	0,8	36,4

1.2. Cancer du sein chez la femme jeune

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune varie selon les auteurs. Aux États-Unis (USA) elle est estimée à 6,6% selon Anders [4] et seulement 1,3% en Finlande selon Liukkonen [5]. En Grande Bretagne cette fréquence est de 4% selon KOLLIAS [6], et 2% selon ZAMAN en Suisse [7].

En Amérique latine, cette fréquence atteint 20% selon Villarreal-Garza [8].

En Asie, Winnie Yeo rapporte une fréquence de 8,9% en Chine [9] Et de 9,6% selon Wonshik en Corée du sud [10] tandis qu'elle est de 31,5% en Inde d'après Thangjam[11]

Au Maghreb, cette fréquence est de 12% selon Guendouz Algérie [12], et de 11% selon Bouzid en Tunisie [13].

Au Maroc, d'après une étude faite au CHU de Casablanca, Boufettal estime cette fréquence à 25,4% [14] , dans une autre étude faite au CHU du Marrakech , la fréquence du cancer du sein était de 24,42%[15] .

Dans notre série, la fréquence du cancer du sein était de 18,46% chez les patientes âgées de 40 ans et moins et 8,75 % chez les moins de 35 ans, dépassant ainsi la fréquence des séries occidentales et concordant avec les séries maghrébines. (Tableau XXIV)

Cette différence de fréquence pourrait être expliquée par la différence des pyramides des âges entre les populations. En effet, plus de la moitié de la pyramide des âges au Maroc est représentée par des jeunes de moins de 40 ans [2].

Tableau XXIV : Fréquence du cancer du sein chez la femme jeune dans les séries

Séries	Age	Fréquence
Notre série	≤ 40	18,4 %
	≤ 35	8,6 %
Bélhafiane(Maroc)[15]	≤ 40	24,42%
Boufettal (Maroc)[14]	≤ 35	25,4 %
Guendouz (Algérie)[12]	≤ 35	12 %
Bouزيد(Tunisie)[13]	≤ 35	11 %
Zaman(Suisse)[7]	≤ 35	2 %
Kollias (Grande Bretagne) [6]	≤ 35	4 %
Anders (USA)[4]	≤ 40	6,6 %
Thangjam (Inde) [11]	≤ 40	31,5 %
Winnie Yeo(Chine)[9]	≤ 40	8,9 %

2. Facteurs de risque

2.1. Age

La notion de femme jeune diffère d'un auteur à un autre. Pour certains,

l'âge jeune est au-dessous de 40 ans [1-3, 16] ; pour d'autres, la femme jeune est celle dont l'âge est inférieur ou égal à 35 ans[11, 17]

Dans notre série, ont été considérées comme jeunes, les femmes dont l'âge ne dépasse pas 40 ans au moment du diagnostic.

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente[18, 19]

La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans[9, 12-14] ce qui concorde avec notre série où la moyenne était de 34,9 ans.

2.2. Sexe

Le cancer du sein survient de manière quasi exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme dans environ 1% des cas [2]. Au Maroc, son incidence standardisée est estimée à 0,8 selon le RCRC, et représente 0,2 à 1,5 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'homme et 1 à 4 % des cancers du sein selon l'institut national d'oncologie (INO) de Rabat[2, 20]

Dans notre série, elle n'y avait que des femmes.

2.3. Facteurs hormonaux endogènes

a-Ménarche et ménopause

L'âge des premières règles et de la ménopause est un élément important dans la mesure où la survenue des règles avant 12 ans et/ou une ménopause tardive après 55 ans augmentent le risque du cancer du sein. Ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux oestrogènes [19].

Dans notre série, la ménarche précoce n'a été retrouvée que chez 18,3% des patientes. A noter que 6 patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic.

b-Age de la 1ère grossesse et parité

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques sont concordants pour attribuer un impact de l'âge de la première grossesse menée à terme et de la parité sur la survenue d'un cancer du sein.

La méta-analyse d'Ewertz et al[21] va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'une première grossesse avant 30 ans diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans.

Par ailleurs, la plupart des études montrent un effet protecteur d'une parité élevée[19] .

Certains auteurs ne retrouvent d'effet protecteur que pour les patientes âgées ou post ménopausées [22] ,d'autres seulement pour les patientes jeunes ou préménopausées [21] .

Dans notre série, l'âge moyen de la première grossesse était de 22,3 ans avec une prédominance de la pauciparité et la multiparité avec des taux respectifs de 44,2% et 42,3% alors que la nulliparité ne présente que 11,5% .(Figure 28)

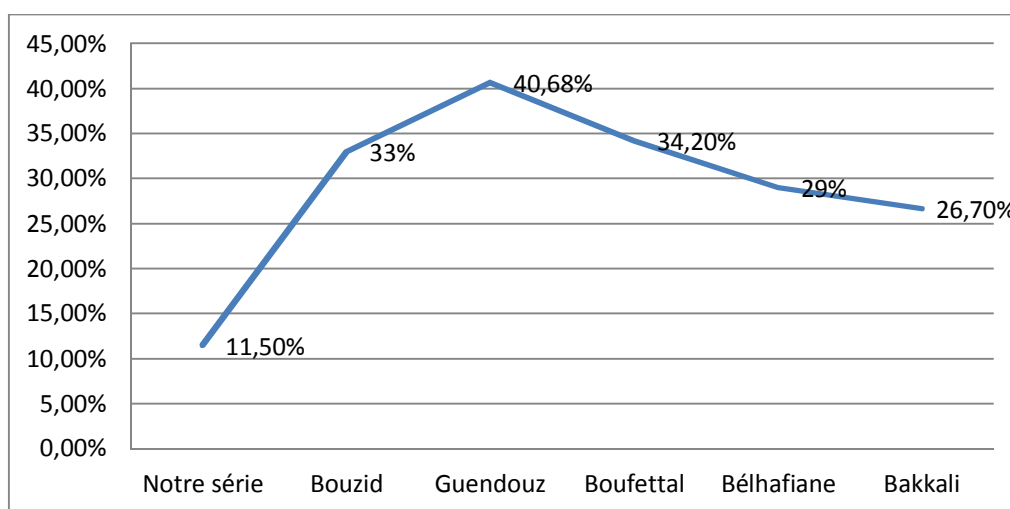


Figure 28 : Nulliparité Chez la femme jeune dans les séries

2.4. Facteurs hormonaux exogènes

a. Contraceptifs oraux

Plusieurs études n'ont pas pu démontrer que l'utilisation des pilules oestro-progestatives augmente de façon significative le risque de développer un cancer du sein. Cependant l'association contraception orale – cancer du sein reste un sujet de controverse.

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[23].

Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et 0,9 pour celles qui les ont déjà pris. Le risque relatif n'augmente pas systématiquement avec des périodes d'utilisation plus longues ou avec des doses plus élevés d'oestrogènes [24].

Une autre étude plus récente chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'oestro-progestatifs (la pilule tri phasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde[25].

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[26, 27].

Dans notre série, 45% des patientes ont utilisés des contraceptifs oraux et pour une durée médiane de 78 mois.

2.5. Antécédents familiaux de cancer du sein :

Selon les données combinées de 52 études épidémiologiques, 20 à 30 % des femmes ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale[28] , mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques[29] .

Un antécédent matri ou patrilinéaire du cancer du sein augmente le risque

ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, qu'il est bilatéral ou qu'il s'est déclaré chez une parente de 1er degré (soeur, mère, fille) .

Le risque de développer un cancer du sein, dénommé pénétrance, est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 contre 10% dans la population générale [30]. Avant 45 ans, ce risque serait moindre pour BRCA2 autour de 7% contre 25% pour BRCA1.

Par ailleurs, de nouveaux gènes sont apparus comme des gènes de susceptibilité au cancer du sein, tels que TP53 et PTEN, ainsi que d'autres gènes sujets de mutations plus fréquentes comme CHEK2, ATM et PALB2[31] .

D'où l'intérêt des consultations d'oncogénétique permettant la recherche de mutation de ces gènes chez les individus présentant une histoire personnelle et/ou familiale de cancer du sein et de l'ovaire, évocatrice d'une prédisposition génétique.

Dans notre série, 25 % des cas présentaient une histoire familiale de cancer du sein. (Tableau XXV)

Tableau XXV : Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein entre les séries

Séries	Histoire familiale de cancer du sein (%)
Notre série	25%
Ayad[32] (Fés)	6,25%
Bélhafiane[15] (Marrakech)	8%
Boufettal[14] (Casablanca)	20,6%
Guendouz[12] (Algérie)	11,4%
Bouzide[13] (Tunisie)	15,3%
Winnie Yeo[9] (chine)	17,7%
Liukkonen[5] (Finlande)	43%

II. Caractéristiques cliniques

1. Délai avant le diagnostic

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

En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires, sans toutefois épargner les pays développés où le retard serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer ainsi qu'une fréquence élevée des autres affections bénignes du sein[33] .

Ce délai est de 6 mois en moyenne pour Boufettal[14] ,5 mois pour

KHANFIR [34], et 3,5mois pour CHAN [35], 4mois pour KOLLIAS[6] ,et 6.5mois pour NTEKIM[36]

Dans notre série, le délai médian de consultation était de 5 mois.

2. Circonstances de découverte

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 mastodynies, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein [14].

Notre série rejoint ces données de littérature, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte dans 81,1% des cas (Tableau XXVI).

Tableau XXVI: Comparaison du mode de découverte par autopalpation de nodule entre les séries

Séries	Autopalpation de nodule (%)
Notre série	81,1%
Bélhafiane[15] (Marrakech)	93%
Boufettal[14](Casablanca)	90%
Ayyad[32] (Fés)	94%
Ben Ahmed[37] (Tunisie)	80%
Wennie Yeo[9] (Chine)	93,9%
Samphao[38] (USA)	71%
Foxcroft[39](Australie)	72%

3. Examen clinique

3.1. Topographie de la tumeur

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche.

Pour Persand [40] la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 60,3%, 37,9% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1,7%.

D'après Liukkonen[5] , la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 59% des cas, 40% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1%.

Pour Ben Ahmed[37] la tumeur siège du côté gauche dans 52%, 46,5% du côté droit et bilatérale dans 1,5%.

Dans notre série le siège de la tumeur concerne le plus souvent le côté gauche dans 58,3%, 40% du côté droit et dans un seul cas on a retrouvé une localisation bilatérale de la tumeur.

Si l'on considère le siège tumoral au niveau mammaire selon les différents quadrants pouvant être atteints, on note que le quadrant supéro-externe est le plus souvent atteint .

Pour Persand [40], le cancer siège dans ce quadrant dans 37,6% des cas, ce taux est de 34,5% pour Bakkali[23] .

Dans notre série taux est de 45% des cas.

3.2. Taille de la tumeur

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

Dans notre série, la taille tumorale moyenne était inférieure à celle des séries maghrébines.(Figure 29)

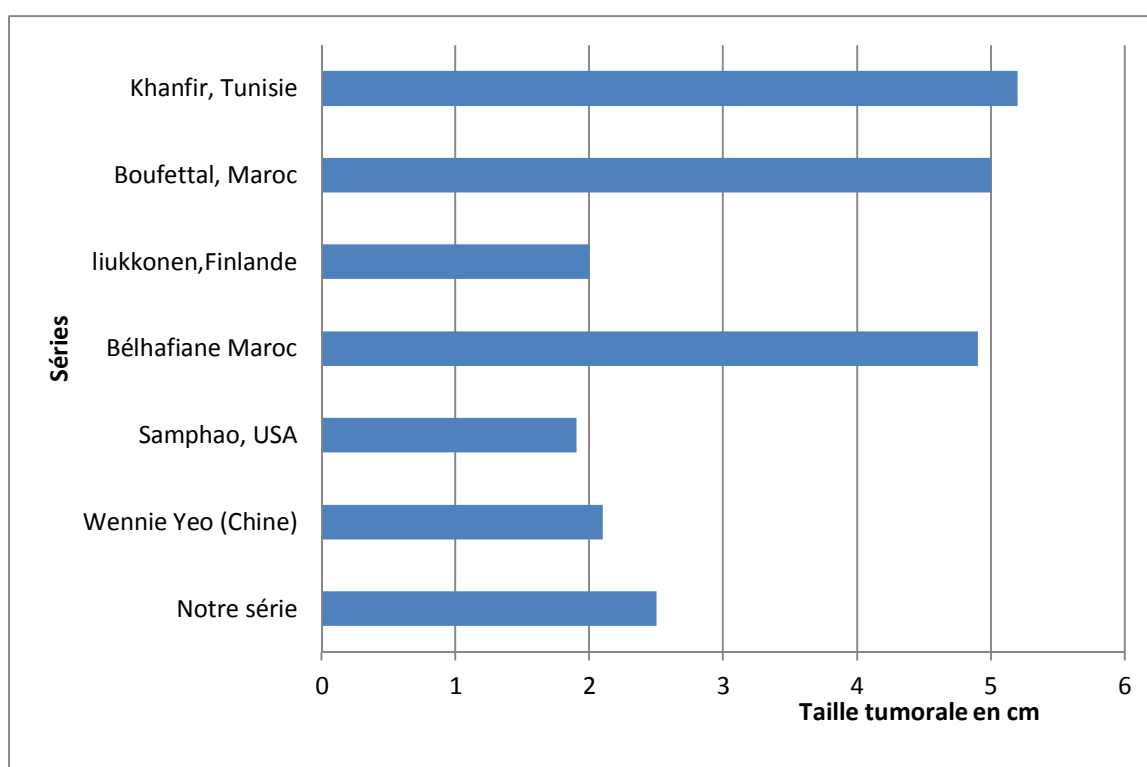


Figure 29: Comparaison de la taille tumorale entre les séries

3.3. Signes inflammatoires

Les formes inflammatoires constituent les formes de cancer du sein les plus agressives. Leur pronostic est dans la majorité des cas péjoratif et redoutable lié à la fréquence élevée d'envahissement ganglionnaire et de métastases[41, 42] .

Son diagnostic selon l'UICC est basé sur des critères cliniques : l'installation rapide d'un oedème, un érythème diffus, aspect en peau d'orange, induration et chaleur. Sur le plan histopathologique, ce cancer est caractérisé par une invasion des lymphatiques dermiques[43] .

Les données cliniques de l'Institut Gustave Roussy permettent de grader ce cancer en poussées évolutives (Annexe 4).

D'après la série de Lazregh [44], cette fréquence est de 26,92%, et pour Persand[40] elle est de 28%.

En revanche, cette fréquence ne dépasse pas les 4% dans la série de MORGAN[45].

Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 3,3% des patientes .

III. Bilan paraclinique :

1. Radiologie

Le cancer du sein de la femme jeune comporte des particularités qui obligent à une optimisation maximale des moyens diagnostiques. L'imagerie conventionnelle est souvent mise en défaut en raison de la densité mammaire à cet âge pourvoyeuse de faux négatifs[46] [56] (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique [47]

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive (VPP)	Valeur prédictive négative (VPN)
Echographie	44,2%	91,2%	83%	65%
Mammographie	34,6%	93,5%	90%	52%
Echo-Mammographie	54,8%	93,9%	89%	71%
IRM	90,7%	85,4%	85%	91%

1.1. Mammographie

La densité mammaire chez les femmes jeunes rend difficile la différenciation entre un tissu normal et un tissu tumoral

Vu la densité élevée des seins de la femme jeune, plusieurs auteurs [48-51] rapportent des taux élevés de faux négatifs des mammographies, et s'accordent tous sur le faible rendement de la mammographie lorsqu'elle est réalisée à un âge jeune. Pour LANNIN[52] le pourcentage de carcinomes non détectés par la mammographie serait inversement proportionnel à l'âge.

Selon l'étude de Kolb et al, la sensibilité de la mammographie diminue significativement avec l'augmentation de la densité mammaire. Ainsi, la sensibilité est de 98% pour une densité mammaire de type 1 , de 83% pour le type 2, de 64% pour le type 3 et seulement de 48% pour le type 4[53]

Cet examen a donc été considéré comme étant relativement insatisfaisant pour le diagnostic des cancers du sein de la femme jeune[49] . Pour certains auteurs cette sensibilité diminuée est responsable de diagnostic tardif pour cette tranche d'âge[54] .

Une image mammographique anormale peut se traduire par une opacité, désorganisation architecturale, asymétrie de densité ou microcalcifications. Ces images sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR[55] .

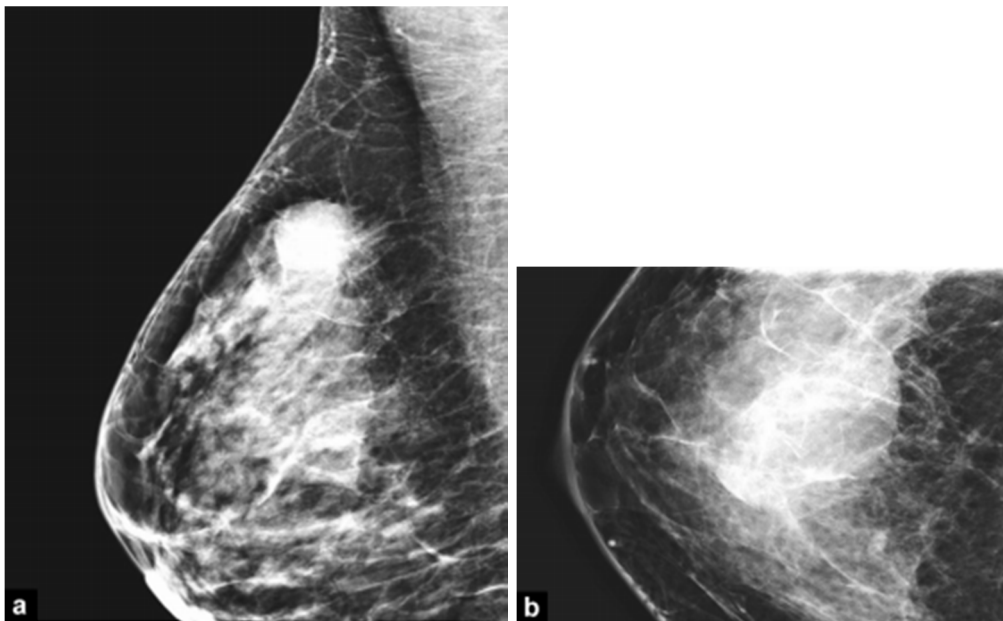


Figure 30 : Mammographie. Cancer du sein triple négatif. Clichés fournis par Martine Boisserie-Lacroix, Institut Bergonié.[56]

1.2. Echographie mammaire :

Examen de complément indispensable de la mammographie dès qu'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 a la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée [57].

Les indications de l'échographie sont envisagées[57] :

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

Les limites de cet examen sont évoquées devant : les faux négatifs de certains cancers et les faux positifs de mastopathies bénignes avec fibrose [57].

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[58].

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



Figure 31 : Aspect échographique d'un carcinome médullaire typique :Formation hypoéchogène, 3cm de taille, siège au niveau du QSE[59]

1.3. IRM :

L'IRM est une technique non traumatisante et non ionisante permettant une approche physiopathologique tissulaire des tumeurs du sein . Elle permet l'étude de la vascularisation tumorale, avec la mise en évidence d'une néoangiogénèse anormale [60].

L'IRM est la technique la plus sensible pour la détection d'un cancer du sein et ce, quelle que soit la densité mammaire, de ce fait l'IRM est indiquée devant:

- Dépistage de cancer du sein chez les Patientes a risque génétique prouvé, il s'agit de patientes porteuses de mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2[61]

- Recherche d'un cancer primitif mammaire chez des patientes présentant des métastases ganglionnaires ou métastases évocatrices d'un primitif du sein, l'IRM permet dans 50% des cas de détecter un cancer du sein lorsque la mammographie est normale [62]
- L'IRM est l'examen le plus sensible pour détecter des lésions additionnelles en comparaison avec la mammographie et l'échographie [63]
- Détection d'un cancer controlatéral, occulte en imagerie standard, survenant chez 4 à 6% de la patiente [64]
- La détection d'une composante in situ intramammaire dans la maladie de Paget du mamelon [65]
- La planification chirurgicale dans le cadre d'un cancer du sein connu. Il semble que le diamètre tumoral mesuré à l'IRM a une corrélation plus étroite que ceux mesurés sur la mammographie et l'échographie avec les mesures histologiques [66]
- Lorsqu'un traitement néoadjuvant doit être entrepris, l'IRM reste la technique d'imagerie la plus pertinente pour évaluer la taille du résidu tumoral avant la chirurgie [67].
- Enfin, l'IRM est utilisée comme moyen de surveillance, après traitement chirurgical, à la recherche de récurrence locale [66] .

L'IRM a donc de nombreuses indications mais reste un examen cher et peu disponible, ce qui tend à limiter ses indications

Une seule IRM a été réalisée devant une discordance radio-clinique, elle a objectivé une image pouvant évoquer une mastite ou néoplasie.

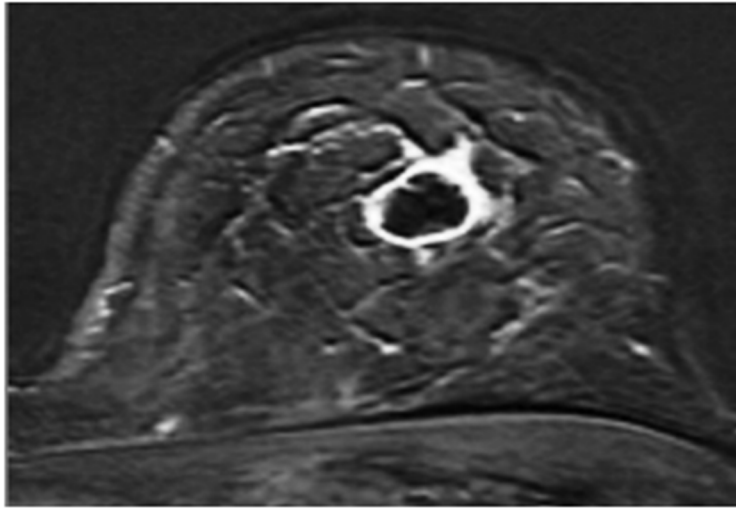


Figure 32: Cancer du sein triple négatif. Aspect IRM : rehaussement en anneau.[56]

IV. Anatomopathologie et facteurs pronostiques

1. Moyens diagnostique histologique :

1.1. 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.

Selon les données de la littérature le cancer médullaire est en effet le cancer du sein qui avec le cancer mucoïde a un très bon rendement diagnostique lors de la ponction à l'aiguille fine[68, 69] ce s'explique par le caractère nodulaire circonscrit de la tumeur ainsi que par sa palpabilité

Il faut noter que la cytoponction ne permet pas de faire la différence entre le cancer non invasif et le cancer invasif biopsie, cette technique doit toujours être complétée par une biopsie [70].

1.2. Biopsie :

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Cependant ce dernier est sous-estimé dans 30% des cas par rapport à celui déterminé sur la totalité de la tumeur[71] . Les différentes techniques de prélèvement sont :

1.2.1. Microbiopsie :

Les prélèvements sont réalisés avec des pistolets jetables ou réutilisables et des aiguilles de 12 à 18 G. Le calibre le plus utilisé est le 14 G. Pour une analyse complète, 2 à 6 prélèvements sont nécessaires. Les prélèvements sont réalisés

sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique [71].

1.2.2. Macro-biopsie

Les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes, parfois plus dont le diamètre est de 8 à 11 G.

Il existe deux types de matériel : le Mammotome® et le Mibb®. Ces dispositifs s'utilisent quasi exclusivement en guidage stéréotaxique sur des tables dédiées et à présent sous guidage échographiques. Leur fiabilité est jugée équivalente à celle de la biopsie chirurgicale . [71]

1.2.3. Biopsie chirurgicale stéréotaxique :

Le prélèvement est réalisé sous stéréotaxie en ambulatoire sous anesthésie locale. Il permet l'exérèse en monobloc de la lésion. Celui-ci est réalisé sur une table dédiée et utilise des canules de 5 à 20mm de diamètre. Les calibres les plus utilisées sont les 15 et 20mm.

Actuellement, 2 appareillages sont utilisés: le système Abbi® et le Site-Select®. Ces systèmes permettent d'enlever la lésion dans de très bonnes conditions de fiabilité, de confort et d'innocuité d'obtenir une pièce dans un état identique à celle de la biopsie chirurgicale pour l'analyse histologique [71].

1.2.4. Biopsie chirurgicale diagnostique

Le prélèvement est réalisé au bloc opératoire sous anesthésie générale après un repérage radiologique ou échographique.

Compte tenu de l'augmentation du nombre de mammographies en rapport avec le dépistage de masse et le dépistage individuel, il est nécessaire d'adapter

les procédures diagnostiques aux critères sémiologiques de malignité. C'est à partir de la classification de

BIRADS adaptée de la classification de l'ACR en fonction du degré de suspicion que doivent être discutées de façon pluridisciplinaire les indications respectives de chaque technique diagnostique.[71]

Le consentement de la patiente doit être recueilli après informations.

2. Types histologiques :

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien chez les femmes jeunes que celles plus âgées. Plusieurs auteurs ont signalé la fréquence d'une composante intracanaire diffuse associée chez les femmes jeunes, ce qui reflète une forme de croissance tumorale locale dépendante des hauts niveaux d'oestrogène circulant [72].

Selon plusieurs auteurs[23, 37, 73, 74] ,le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 90% des carcinomes mammaire

La dernière classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) publiée en 2012 (Annexe 6), définit les différents types histologiques du cancer du sein

Les autres caractéristiques anatomopathologiques sont détaillées dans le chapitre suivant concernant les facteurs pronostiques.

3. Facteurs pronostiques :

Le pronostic est établi pour définir un traitement adapté et proportionné au degré de gravité de la maladie.

Les facteurs pronostiques du cancer du sein sont:

3.1. Facteurs epidemio-cliniques :

3.1.1. Age :

L'analyse de certaines séries ne montre pas de différence significative en termes de

survie globale ou de survie sans récurrence entre les femmes jeunes âgées de moins de 35

ou 40 ans par rapport aux femmes plus âgées [39, 75, 76].

Selon plusieurs auteurs[77-79] , l'âge est reconnu comme un facteur pronostic indépendant dans le cancer du sein et un facteur de haut risque de récurrence du cancer du sein, notamment chez les patientes de moins de 35 ans.[18, 79, 80] [102, 103, 104].

Le jeune âge est corrélé à une prolifération tumorale plus rapide, un haut grade histologique, un envahissement ganglionnaire et des embolies vasculaires plus fréquentes, et des récepteurs oestrogéniques volontiers négatifs[79] .

3.1.2. Signes inflammatoires

L'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés a une signification péjorative très marquée. Ainsi la forme inflammatoire du cancer du sein représente un facteur pronostique non négligeable[81] .

Dans notre série, les signes inflammatoires étaient présents chez 3,3% des patientes.

3.1.3. Statut hormonal :

Les femmes ménopausées semblent avoir un meilleur pronostic que celles

en période d'activité génitale, plusieurs auteurs rapportent que l'échec à induire une aménorrhée chez les femmes jeunes a été associé avec une plus faible survie à 10 ans[74].

3.1.4. Taille tumorale et stade tumoral :

Il est bien connu que le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport à celui des formes avancées. la taille tumorale, paramètre principal de la classification TNM est directement liée à l'état métastatique au moment du diagnostic et à la survie à 5 ans.

On oppose dans ce cas les tumeurs de moins de 1 cm dont le pronostic est excellent et les tumeurs de plus de 1 cm. Cependant, selon Provencher quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale[82] .

La survie à 10 ans est de 75% pour les tumeurs de taille < 2cm et passe à 41% lorsque la taille tumorale est > 6cm [83](Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII : Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale[83]

Taille tumorale (cm)	Survie globale à 10 ans (%)
< 2 cm	75 %
2 à 3 cm	67 %
4 à 5 cm	46 %
> 6 cm	41%

Dans notre série, les tumeurs classées T1, T2 et T3 étaient respectivement de 31,7%, 45% et 15%.

3.2. Facteurs histologiques

3.2.1. Type histologique :

Il joue un rôle faible. Cependant il est admis que certaines formes particulières (médullaire typique, mucineux, tubuleux) sont de meilleur pronostic[84].

La différence du pronostic entre les formes histologiques invasives et non invasives est nette, Chez la femme jeune le carcinome invasif est le plus fréquent ce qui rend le pronostic péjoratif chez cette tranche d'âge[23, 73] .

Dans notre série le carcinome canalaire infiltrant représente 90,1% des tumeurs.

3.2.2. Grade histopronostique SBR :

Le système de grading utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston Et Ellis (Annexe). Son intérêt pronostique est retrouvé par de nombreux auteurs

Quel que soit le système de grading utilisé, toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histo-pronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein influence significativement la survie globale[85] .

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

La fréquence des hauts grades SBR chez la femme jeune est une source d'agressivité de ces tumeurs dans cette tranche d'âge[39, 86] .

Chez la femme jeune, la littérature rapporte une plus grande fréquence des grades SBR

II et III [87, 88], ce qui concorde avec notre série (Figure 33).

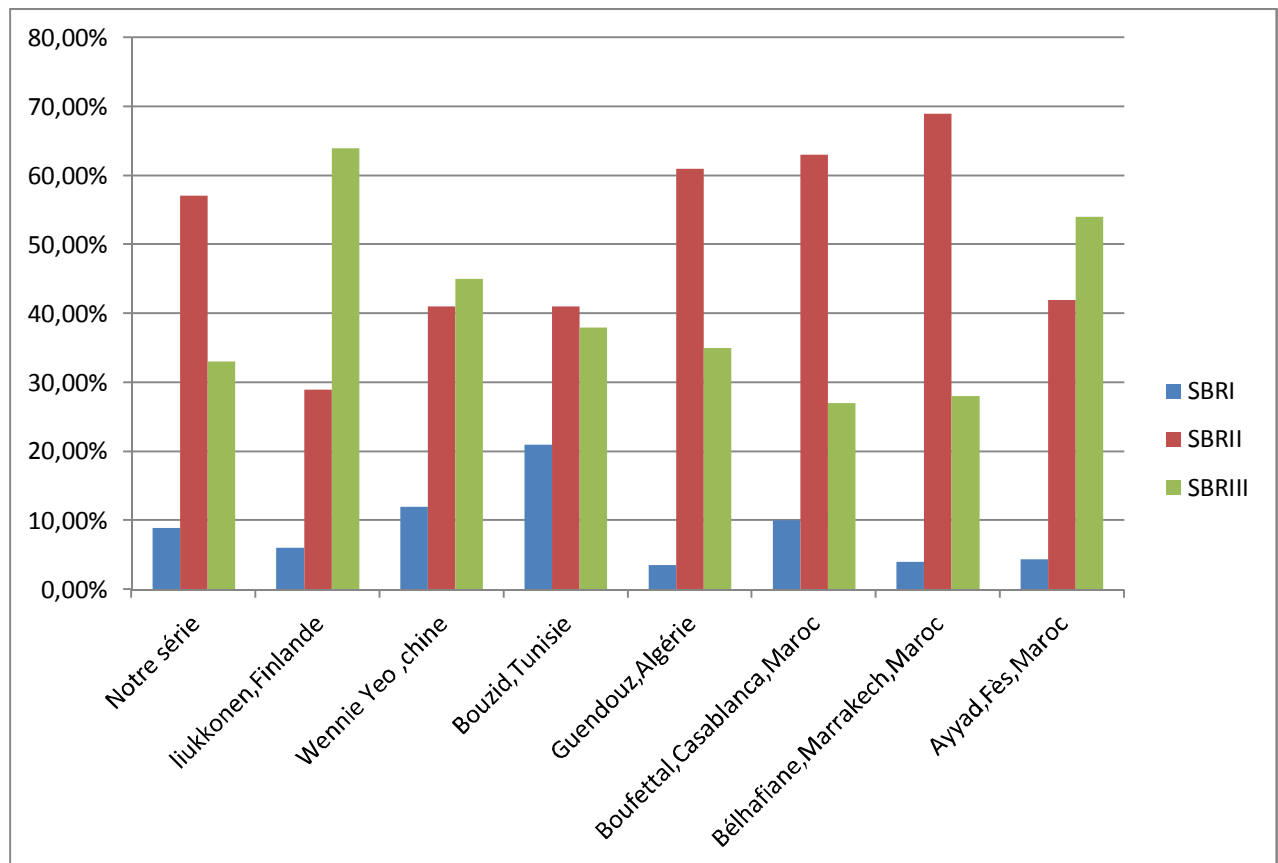


Figure 33: Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries

3.2.3. Envahissement ganglionnaire

La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostic essentiel. La palpation du creux axillaire ne préjuge pas de l'atteinte ganglionnaire car 25% des ganglions palpés ne sont pas envahis à l'analyse

histologique. Inversement, dans 30% des cas où il n'y a pas de ganglion palpé, on constate un envahissement ganglionnaire histologique. La présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement plus bas chez les femmes de moins de 35ans atteintes de cancer de sein. D'après plusieurs auteurs, la survie sans rechute, la survie sans métastases et la survie globale sont inversement proportionnelles au nombre des ganglions atteints. La plupart des auteurs admettent un seuil au-delà de 3 N+ permettant de classer les patientes à pronostic péjoratif[89]

Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récurrence est élevé [4]. Trois groupes pronostiques sont généralement admis: pas d'atteinte ganglionnaire, 1 à 3 ganglions atteints, 4 ganglions et plus (Tableau XXIX). D'autres éléments comme la taille ganglionnaire, l'effraction capsulaire sont également discutés.

Le taux d'atteinte ganglionnaire (N+) chez la femme jeune est situé à 50 % dans la littérature. Il n'est pas constamment supérieur à celui des femmes plus âgées[33, 90] .

Dans notre série, 63,3% des patientes avaient un envahissement ganglionnaire dont 50% avaient 4 ganglions ou plus atteints.

Tableau XXIX: Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire[83]

Envahissement ganglionnaire histologique	Survie globale à 10 ans (%)
N -	76 %
N+	48 %
N+ 1, 2, 3 ganglions	63 %
N+ >3 ganglions	27

Tableau XXX: Envahissement ganglionnaire histologique.

Séries	Envahissement ganglionnaire histologique %
Notre série	63,4 %
Khanfir[34]	50%
Ayyad[32]	61,11%
Bakkali[23]	55%
Foxcroft[39]	45,1%
Morgan[45]	54%

3.2.4. Emboles vasculaires :

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [6]. Elle constitue un facteur de risque de récurrence locale[72] . La présence de cellules tumorales au niveau des lymphatiques du derme est parfois associée à un cancer cliniquement inflammatoire et constitue alors un facteur de pronostic péjoratif [91]. De nombreux auteurs rapportent des fréquences plus importantes chez la femme jeune

Dans notre série, la présence d'emboles tumoraux a été retrouvée chez 43,3% des patientes.

3.2.5. Composante intra-canalair :

La présence d'une composante intra-canalair dans un cancer du sein infiltrant, est un facteur de mauvais pronostic, lorsqu'elle est supérieur à 25% le risque de récurrences est plus important[92] .

3.2.6. Récepteurs hormonaux :

Les études multifactorielles menées dans les grandes séries de la littérature

montrent que la positivité des récepteurs à l'oestrogène (RE) et surtout à la Progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs [93].

L'Etude de la valeur pronostique des récepteurs aux oestrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+. La valeur pronostique des récepteurs de progestérone RP a été moins étudiée mais dans plusieurs études, la survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur. Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des oestrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants[94] .

La plupart des études s'accordent à retrouver une absence d'expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes[33, 95] . Kothari et al.[96] et Colleoni et al[86] ont retrouvé moins de récepteurs oestrogéniques chez les femmes jeunes de moins de 35 ans que chez celles de plus de 35 ans non ménopausées.

Dans notre série, les récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone étaient positifs dans 67,8% des cas, négatifs dans 25,4% et dissociés dans 6,8%.

3.3. Facteurs biologiques :

L'étude et l'analyse des facteurs pronostiques biologiques chez la femme jeune permettent de prédire l'évolution de la maladie, d'identifier les patientes chez lesquelles les tumeurs vont s'exprimer de façon agressive et par conséquent d'adopter la stratégie thérapeutique la plus adéquate.

3.3.1. Amplification du gène HER2 (C-erb-2)

C'est un oncogène localisé sur le chromosome 17q21. Il est connu par sa mauvaise influence pronostique pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire. Sa présence semble indiquer une certaine résistance à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie [97].

AGRUP[98] confirme que la surexpression de C-ERB-2 représente un facteur pronostique important chez la femme jeune, il a trouvé cette surexpression chez 27% des femmes âgées de moins de 36 ans, lesquelles avaient une survie significativement plus faible.

Dans notre série, la surexpression de HER2 a été notée chez 65% des patientes(Figure34).

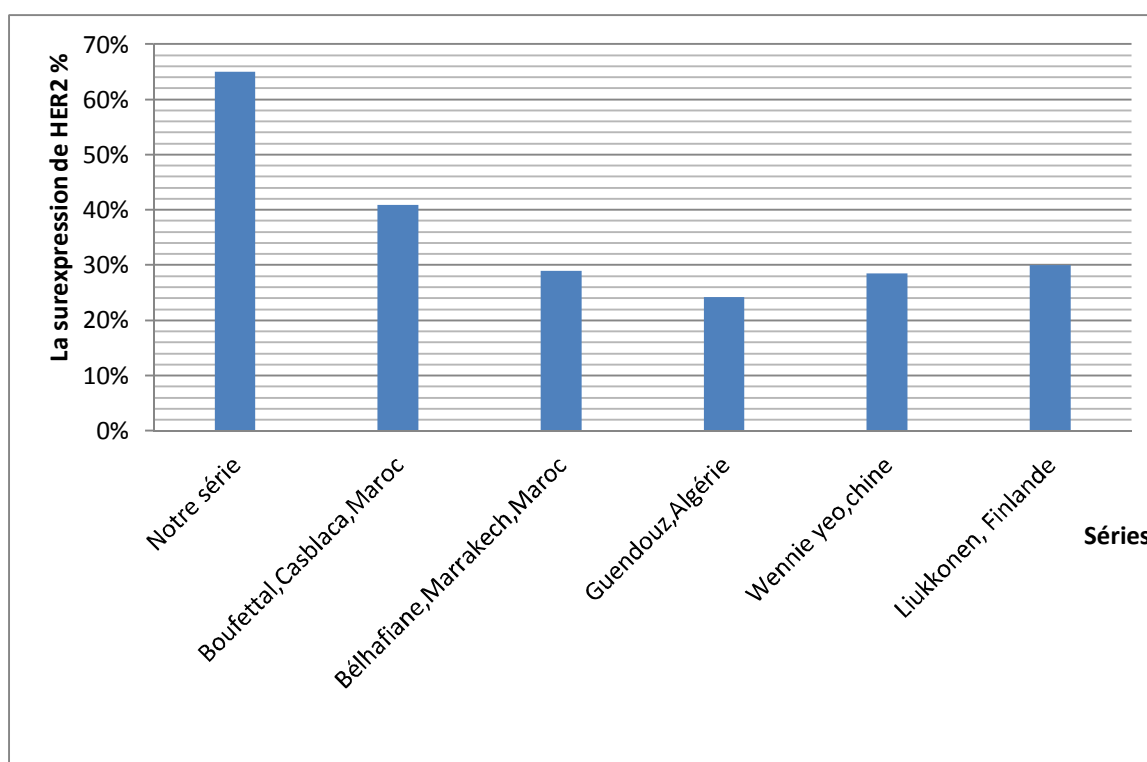


Figure 34 : Comparaison de la surexpression HER2 chez la femme jeune entre les séries

3.3.2. Ki67

C'est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic [122, 123, 124].

3.3.3. Gène p53

C'est un produit d'anti-oncogène localisé sur le chromosome 17 en p13, 1 et codant pour une phosphoprotéine nucléaire, sa surexpression était significativement liée au risque élevé de rechutes locales chez des femmes traitées de façon conservatrice et sans irradiation[99] .

A part ses propriétés de régulation du cycle cellulaire, la protéine p53 est un élément clé de la cancérogénèse dans de nombreux cancers. Cette protéine a la propriété de déclencher l'arrêt du cycle cellulaire ou bien l'apoptose en réponse à une lésion sur l'ADN. De ce fait, les cellules cancéreuses ayant une mutation du gène p53 paraissent avoir une croissance plus rapide.

Ainsi, la mutation du gène p53 et l'accumulation de la protéine p 53, sont associées à un pronostic moins bon.

Certaines études ont montré une plus grande incidence d'accumulation de la protéine p53 et des mutations du gène p53 chez les femmes jeunes porteuses d'un cancer du sein par rapport aux femmes plus âgées[100] .

3.3.4. Protéases :

Plusieurs études montrent que des taux élevés d'Upa et de PAI-1 sont prédictifs de la survenue de métastases à distance, en particulier chez les patientes sans envahissement ganglionnaire.

Ces facteurs ont une valeur pronostique indépendante de la taille tumorale et du grade[101] .

Cependant leur dosage ne constitue pas un standard et reste peu demandé.

3.3.5. BRCA1 et BRCA2

Sont des gènes suppresseurs, qui tiennent leur dénomination des premières lettres de Breast Cancer, dont les mutations prédisposent au cancer du sein ou de l'ovaire[102] . Une perte d'expression du gène BRCA1 aurait un rôle dans la croissance tumorale chez la femme jeune puisqu'elle est significativement liée à un grand volume tumoral [102, 103].

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales du cancer du sein et de l'ovaire, et dans 65% des cancers du sein seuls[99].

Selon DELALOGÉ, les tumeurs mammaires en contexte de mutations germinales des gènes BRCA surviennent 10 à 15 ans plutôt que les cancers sporadiques[99] .

Dans une étude menée chez des femmes jeunes, un taux de risque cumulé de rechutes locales à 12 ans de 49% a été noté chez les femmes porteuses d'une anomalie germinale délétère du BRCA1 et 2, alors que ce taux n'est que de 21% pour les cancers du sein sporadiques[99] .

PIERCE [99]en comparant des femmes porteuses ou non de mutations germinales de ces gènes a conclu que le taux de rechutes locales à 5 ans était faible et non différent entre les 2 groupes.

Dans une autre étude [103], les auteurs ont comparé la survie chez les 2 groupes, et ont trouvé que la survie avec mutation du BRCA1 a été égale ou très basse par rapport aux autres.

3.3.6. Cytométrie en flux :

C'est une technique qui quantifie le pourcentage de cellules dans les différentes phases de division cellulaire.

Un contenu anormal en ADN (aneuploïdie) ou une prolifération cellulaire élevée (fraction élevée en cellules en phase S) sont des facteurs de mauvais pronostic du cancer du sein.

En effet, plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que les taux de survie sans rechute, de survie sans métastases et de survie globale étaient plus bas lorsque la tumeur est aneuploïde et que la fraction cellulaire en phase S est intermédiaire ou haute [104].

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 [105].

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 ou TDM abdominale, bilan biologique avec dosage de l'gamma GT et des phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine
- 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
- Ovaires : 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 [106].

De nombreuses études ont étudié l'intérêt de réaliser un bilan d'extension systématique lors du diagnostic de cancer du sein infiltrant en l'absence de tout symptôme clinique de localisation secondaire. Ces études recommandent de ne pas réaliser de bilan d'extension lors la prise en charge initiale des cancers du sein s'il s'agit cliniquement d'un stade 1 ou 2 ou plus précisément pour les lésions de moins de 5 cm sans atteinte ganglionnaire[107] .

Ces recommandations émanent du faible taux de métastases pour les cancers du sein diagnostiqués aux stades précoces. D'après la revue systématique de Brennan et Houssami, la prévalence est de 0,2 % pour les patientes atteintes de tumeur au stade 1, 1,2 % pour les tumeurs de stade 2 et de 8 % pour les tumeurs de stade 3 [108] .

Cependant, en pratique clinique, celui-ci reste souvent réalisé avant l'initiation d'une chimiothérapie adjuvante quel que soit le stade.

VI. Classification TNM

La 7^{ème} édition de la classification TNM de 2010 a été utilisée pour classer les différentes tumeurs.

Dans notre série, les tumeurs classées T2 étaient prédominantes avec un taux de 45% suivies des tumeurs T1 avec un taux de 31,7% (Figure 35).

Les formes N0 et N1 étaient les plus fréquentes chez la femme jeune selon plusieurs auteurs, ce qui concorde avec notre série (Figure 36).

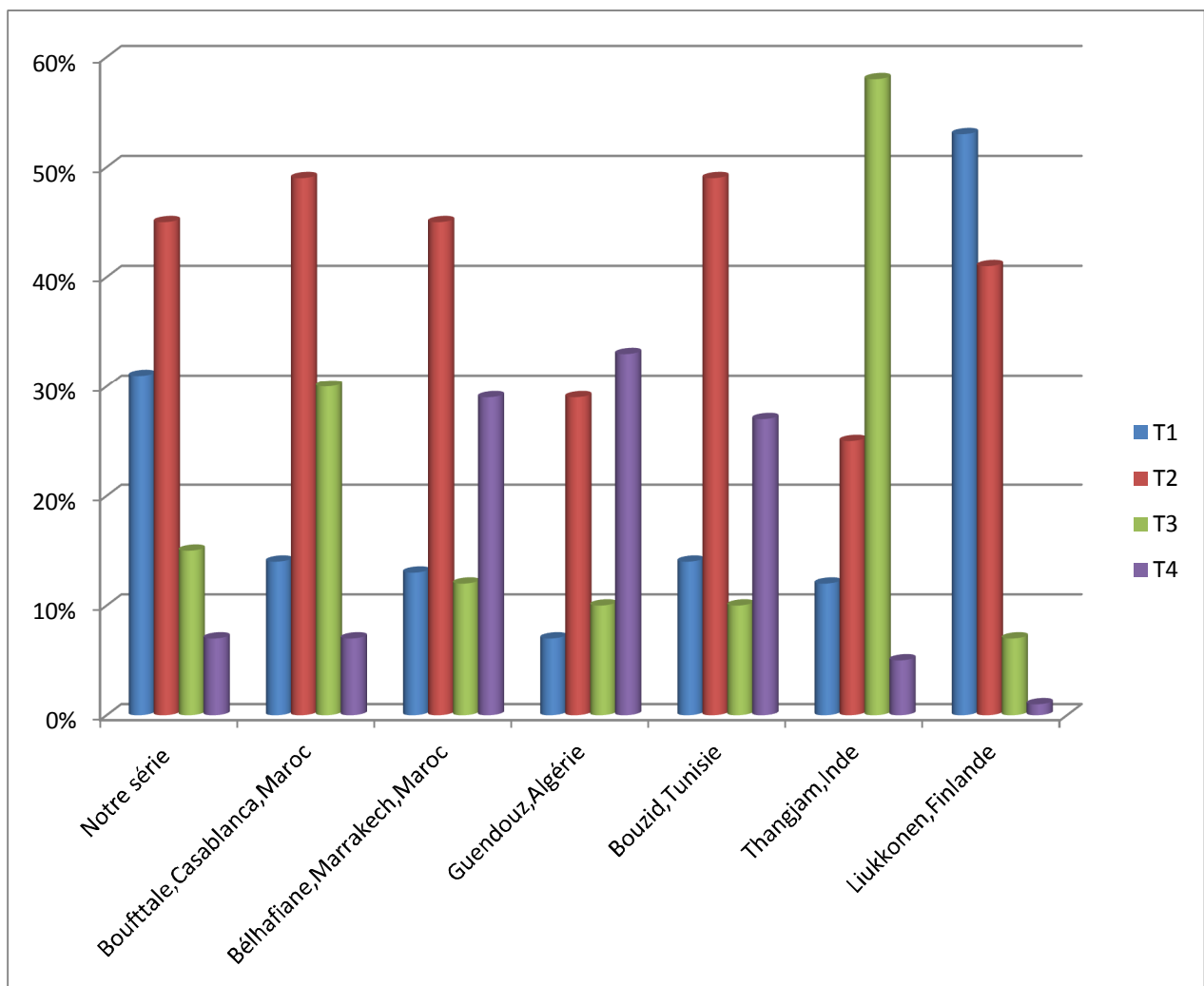


Figure 35: Comparaison du «T» de la classification TNM entre les séries

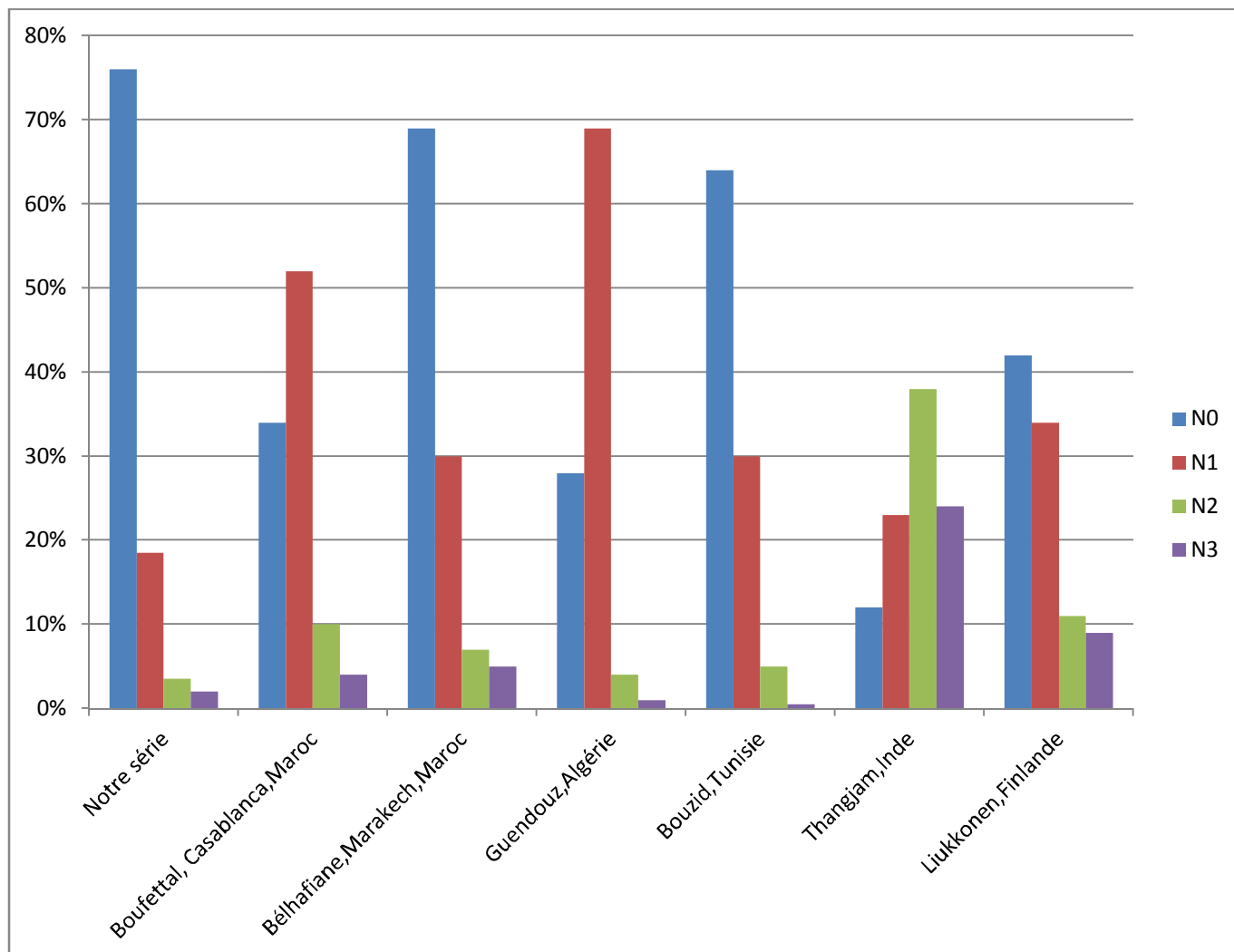


Figure 36 : Comparaison du «N» de la classification TNM entre les séries

VI. Traitement :

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

Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs histopronostiques de la tumeur. La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire, associant plusieurs spécialistes. Ainsi sont décidées la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie premières) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement)[109] .

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.

A. Moyens

1. Chirurgie :

1.1. Chirurgie mammaire :

La prise en charge chirurgicale doit être faite non pas en fonction de l'âge, mais en fonction des caractéristiques cliniques de la tumeur et du rapport entre taille tumorale et volume du sein. Malgré cela, le souci esthétique important chez la femme jeune explique le traitement conservateur dont on pourrait augmenter les indications grâce à l'oncoplastie et à la chimiothérapie

néoadjuvante. Cependant le risque de récurrence locale après chirurgie conservatrice est neuf fois plus important chez la femme de 35ans et moins que la femme plus âgée[109] .

1.1.1. Traitement conservateur (tumorectomie ou quadrantectomie) :

La tumorectomie consiste en l'ablation de la tumeur primitive et d'une zone du parenchyme péri-tumoral appelée couronne de sécurité d'environ 2 cm[110].

La quadrantectomie est l'exérèse du quadrant du sein où se localise la tumeur primitive, le revêtement cutané superposé et le fascia du grand pectoral sous-jacent [110].

Ainsi, la chirurgie conservatrice est indiquée devant[111] :

- Lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm
- Tumeurs < 5cm si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet
- Lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm) si elles sont dans le même quadrant et accessibles à une exérèse monobloc en limites saines .

Ces indications peuvent même être élargies aux tumeurs > 5cm après chimiothérapie néo-adjuvante .

Toutefois, ce traitement conservateur reste limité par des contre-indications: les tumeurs T4, les tumeurs T3 en absence de chimiothérapie néo-adjuvante, la multifocalité et multicentricité,

la radiothérapie irréalisable, et les tumeurs inflammatoires[112] .

Cependant, ce traitement conservateur comporte un risque accru de récurrence locale particulièrement chez la femme jeune[113, 114] [109, 110, 115-118] .Ce risque augmente graduellement avec le jeune âge [119].

Néanmoins, de nombreux auteurs[120, 121] ont confirmé que le traitement conservateur est une thérapeutique parfaitement adaptée aux jeunes patientes si les critères de sélection sont bien respectés. De même une histoire familiale positive de cancer du sein chez une jeune patiente ne représente pas une contre-indication au traitement conservateur[121] .

Ce traitement comporte une tumorectomie permettant l'exérèse large et complète de la tumeur pour diminuer le risque de récurrences locales. Il doit être guidé à priori par un souci surtout carcinologique plutôt qu'esthétique[122] .

Actuellement, grâce aux techniques d'oncoplastie mammaire, on peut faire des exérèses larges tout en ayant un bon résultat esthétique[8].

Dans notre série, 20 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur soit 33,3% des cas, taux qui rejoint les séries maghrébines (Figure 37).

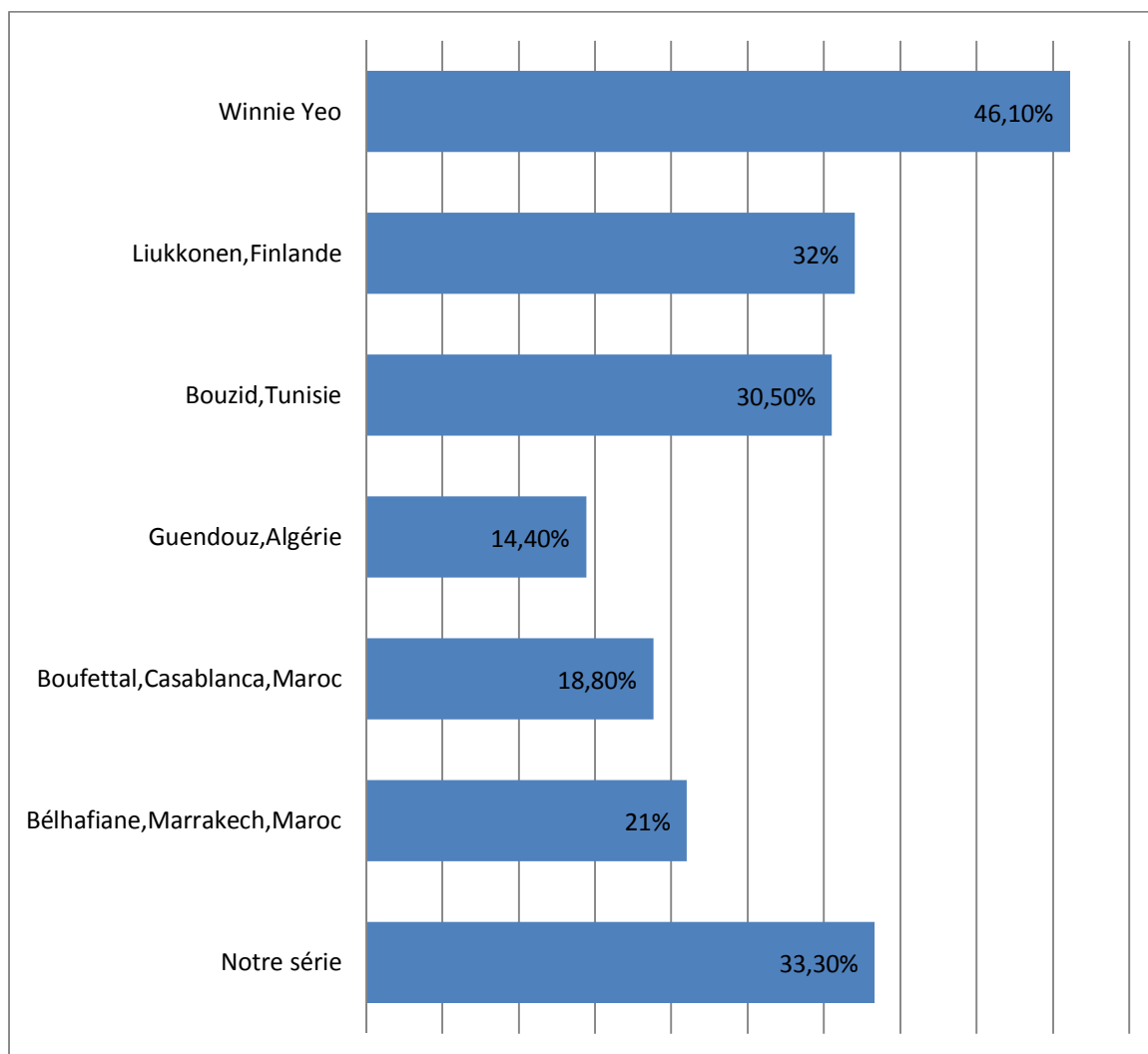


Figure 37 : Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries

1.1.2. Chirurgie radicale:

La mastectomie est encore plus difficile à accepter pour les jeunes patientes

Du fait d'un préjudice esthétique plus prononcé à cet âge. Elle est pratiquée chaque fois que le traitement conservateur est contre indiqué en raison d'une taille tumorale importante, d'une multifocalité ou en cas de récidives après un traitement conservateur .

a. Intervention de Halsted :

Décrite en 1882, elle consiste en l'ablation totale du sein ,des pectoraux et des groupes ganglionnaires.

b. Intervention de Patey :

Consiste en l'ablation en monobloc de la glande mammaire avec la peau et l'aréole, l'aponévrose du muscle grand pectoral et le tissu cellulo-lymphatique du creux axillaire jusqu'au bord inférieur de la veine axillaire en emportant le groupe ganglionnaire interpectoral. Cette méthode est la plus couramment utilisée[110, 123] .

c. La mastectomie radicale modifiée type Madden :

Elle permet l'ablation totale du sein avec un curage des 2 étages de Berg tout en respectant les pectoraux.

Les principales indications de la chirurgie radicale sont :

- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante

- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques
- Tumeurs inflammatoires après chimiothérapie néo-adjuvante
- Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable ou refus de radiothérapie par la patiente
- Souhait de la patiente.

Selon les indications, il est possible de réaliser une conservation de l'étui cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). En effet, La préservation de la PAM est possible dans le cas de tumeurs situées à distance de celle-ci, après une analyse extemporanée des tissus de la région rétro-aréolaire d'après certains auteurs.

Cependant, l'analyse extemporanée de la zone rétro PAM n'est pas fiable, il existe plus de 20 % de faux-négatifs et donc un risque de rechute locale [124] .

Dans notre série, la chirurgie radicale a été pratiquée chez 40 patientes soit 66,7% des cas, taux qui rejoint les séries maghrébines. (Figure 38)

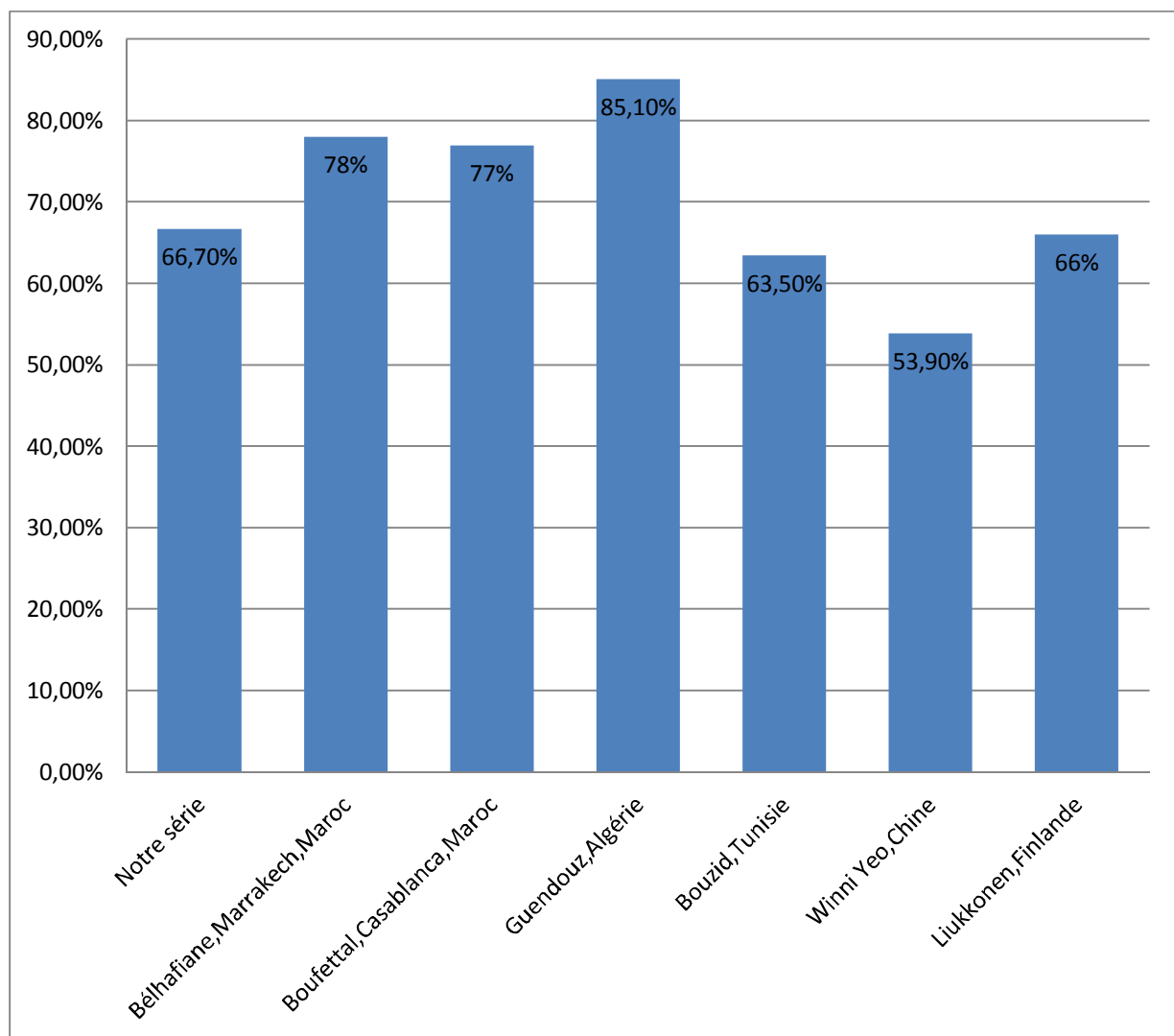


Figure 38: Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries.



Figure39 : Vue antérieure d'une pièce de mastectomie G + produit de curage axillaire G[59]

1.2. Chirurgie axillaire

L'exploration ganglionnaire fait partie intégrante de la chirurgie des cancers du sein. Elle a pour but principal de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir un pronostic et la stratégie thérapeutique ultérieure. Outre cette valeur d'information, le curage axillaire permet de réduire le risque de récurrence axillaire en pratiquant l'exérèse des ganglions métastatiques.

1.2.1. Curage axillaire

Le curage ganglionnaire axillaire est systématiquement associé à l'exérèse de la tumeur mammaire pour tous les carcinomes infiltrants opérables. Il doit être représentatif en comportant 8 à 10 ganglions. [125].

Le curage axillaire doit respecter le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal et le pédicule vasculaire qui l'accompagne, et si possible les premier et deuxième nerfs perforants intercostaux. En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaire externe peuvent également être disséquées et respectées[90] .

Le curage ganglionnaire apporte une information pronostique importante. Il est malheureusement associé à des effets secondaires non négligeables comme le lymphoedème, une perte partielle de la sensibilité du bras et la réduction partielle de la mobilité de l'épaule[126, 127] .

Un gain de survie estimé entre 5 et 10 % a été rapporté lorsqu'un curage axillaire est réalisé, en particulier avec l'ablation de dix ganglions au moins et ce, même s'ils sont indemnes d'envahissement tumoral. Ces données sont fondées sur les résultats de six études randomisées comparant curage axillaire versus abstention et sur une large cohorte rétrospective portant sur 72 000 patientes traitées à partir de 1998[128] .

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été pratiqué chez toutes les patientes, le curage ganglionnaire était suffisant (supérieur ou égale à 10) chez 51 patientes.

1.2.2. Ganglion sentinelle (GS) :

La technique du ganglion sentinelle (GS) fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle est aujourd'hui communément appliquée dans de nombreux pays [129, 130]. Le marquage préopératoire des GS fait appel à deux techniques complémentaires : une technique radio-isotopique au technétium 99 m (Tc) et une technique colorimétrique au bleu patenté. Le

repérage préopératoire des GS repose sur la réalisation d'une lymphoscintigraphie (LS) quelques heures à 24 h avant l'intervention, permettant au chirurgien de connaître le nombre et la localisation des GS et ainsi limiter la dissection du creux axillaire.

Dans la majorité des cas, les deux méthodes conjointes, radio-isotopique et colorimétrique, suffisent à identifier et repérer les GS en peropératoire. Cependant dans certains cas, aucun GS ne peut être mis en évidence.

D'autres techniques ont émergé et sont en cours d'évaluation comme le vert indocyanine qui présente un taux d'identification de plus de 99% selon une série récemment publiée[131] , et la technique d'identification par le fer magnétique à l'aide d'une sonde spécifique «Sentimag» [132].

Elle est indiquée essentiellement pour les tumeurs uniques N0 à faible risque d'atteinte ganglionnaire : $T < 15 \text{ mm}$ ou $< 20 \text{ mm}$. [125]

En cas d'atteinte du GS, le curage reste classiquement indiqué car il a alors un rôle thérapeutique en plus de son rôle pronostique, même si ce point de vue est débattu.[125]

Plusieurs études ont montré la possibilité d'un élargissement prudents des indications ,aux tumeurs jusqu'à 5cm ,aux tumeurs multifocales,après chimiothérapie ou chirurgie antérieure.Les carcinomes in situ doivent bénéficier de la technique du GS en cas de forte suspicion de cancer invasif associé.Les situations à risque sont les tumeurs supérieures à 4cm ;solides;le grade III ; ou la présence de micro calcifications diffuses et multicentriques.en cas d'indication de mastectomie pour DCIS ,le GS est recommandé.

En l'espace de quelques années, la technique du ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein a passé le cap de sa crédibilité en démontrant sur l'ensemble des séries publiées un taux de détection excellent, toujours supérieur à 90 % et souvent vers 95-98 % avec même parfois 100 %[133, 134] .

Le principal écueil de la technique reste naturellement le taux de faux négatifs, c'est à dire la situation où le GS est négatif alors qu'un autre ganglion du curage est atteint.

Dans nos séries aucune patiente n'a bénéficié de technique de GS.

1.3. Chirurgie de reconstruction mammaire

Le traitement chirurgical mutilant du cancer du sein entraîne des séquelles profondes somatiques et psychologiques. La reconstruction mammaire permet d'atténuer ces séquelles et aide la patiente à retrouver une vie normale[135]

Une fois la mastectomie réalisée, la reconstruction mammaire est une technique chirurgicale qui consiste à recréer un sein aussi proche que possible du sein controlatéral. Cette approche est valable aussi bien pour une reconstruction mammaire immédiate que différée[136] .

Les indications de la reconstruction mammaire:

La reconstruction mammaire peut être proposée à toutes les femmes qui sont ou qui vont être confrontées à une mastectomie. Il est fondamental que chaque patiente connaisse les différentes possibilités de la chirurgie reconstructrice, lui offrant ainsi un espace de liberté et de choix. Le choix se fait en fonction de la volonté propre de la patiente, de sa motivation, du soutien familial et de l'entourage, des croyances ethniques, religieuses ou personnelles.

Contre-indications de la reconstruction mammaire:[135]

Il n'y a que très peu de contre-indications à la reconstruction du sein. Ce sont essentiellement des contre-indications carcinologiques de bon sens : lésions très évolutives, métastases viscérales.

Exceptionnellement, des contre-indications techniques chez des patientes en mauvais état général.

Les techniques de reconstruction mammaire [135]

Il existe plusieurs techniques possibles de reconstruction mammaire. On distingue deux grandes catégories en fonction que l'on utilise ou non une prothèse mammaire.

1.3.1. Les techniques utilisant une prothèse mammaire seule:

Prothèse mammaire seule : technique la plus simple techniquement, elle consiste à introduire par la cicatrice de mastectomie une prothèse sous le muscle grand pectoral[137] . Il s'agit d'un implant en silicone rempli de gel de silicone.

Les inconvénients principaux de cette technique sont:[135]

- le risque de durcissement et de déformation du sein correspondant à la coque péri-prothétique liée à une fibrose péri-prothétique
- une symétrie mammaire durable rarement obtenue (le sein prothétique ne « vieillit » pas de la même manière que le sein restant);
- une durée de vie limitée imposant la nécessité de changer ces prothèses environ tous les dix ans

1.3.2. Lambeau musculocutané de grand dorsal avec prothèse

Cette technique consiste à transférer sur le thorax, de la peau et du muscle provenant du dos de la patiente par un tunnel sous-cutané, et de mettre en place une prothèse sous le lambeau pour donner le volume souhaité. C'est une technique classique et bien codifiée. Les inconvénients sont ceux liés à l'utilisation d'une prothèse .

1.3.3. Lambeau de grand droit de l'abdomen (TRAM)

La reconstruction du sein par lambeau abdominal inférieur ou trans rectus abdominis musculocutaneous flap (Figure 40) permet d'utiliser la palette cutanéograsseuse sous-ombilicale (normalement excisée lors d'une abdominoplastie) pour reconstruire le sein[138] .

1.3.4. Lambeau pectoro-mammaire

Cette technique récente, est d'indication peu fréquente (nécessité d'une gigantomastie du sein controlatéral). Elle consiste à utiliser l'excès de tissu glandulaire controlatéral d'une gigantomastie, pédiculé sur les perforantes du muscle grand pectoral, et à le transférer dans le site de mastectomie par un tunnel sous cutané intermammaire.

1.3.5. Reconstruction mammaire par lipomodelage exclusif

Cette technique récente[139, 140], actuellement d'indication peu fréquente (patiente ayant un petit sein et présentant un excès graisseux important au niveau des cuisses et du ventre). Elle consiste à reconstruire le sein en plusieurs étapes par des transferts itératifs de tissu graisseux.

a



b

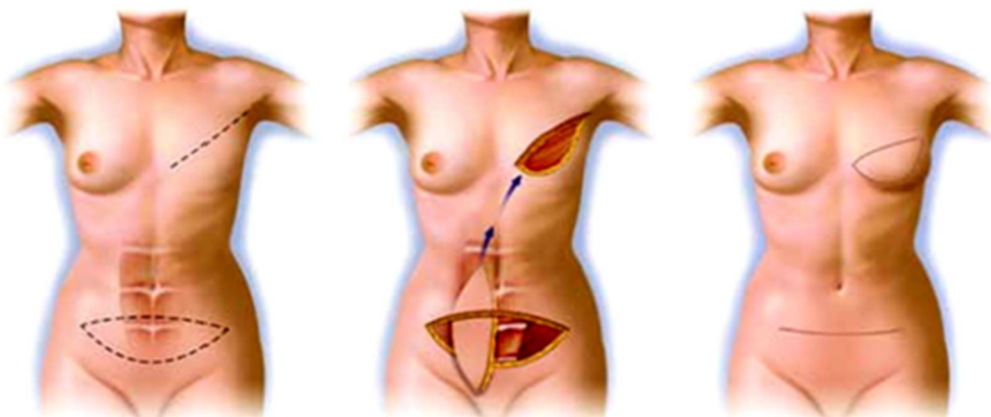


Figure40: Lambeaux de reconstruction mammaire [110]

a- Lambeau du grand dorsal; b- TRAM .

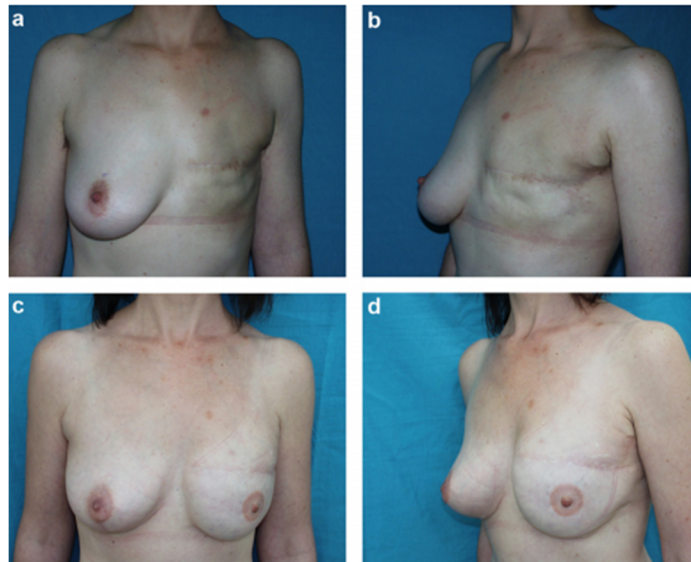


Figure 41 : Patiente de 43 ans. Reconstruction mammaire différée par prothèse mammaire. Résultat à un an. a: vue de face préopératoire b: vue de trois quarts préopératoire c: vue de face à un an postopératoire d: vue de trois quarts à un an postopératoire.[137]



Figure 42: Patiente de 49 ans. Reconstruction mammaire immédiate par lambeau de grand dorsal. Résultat à un an. a: vue de face préopératoire; b: vue de trois quarts préopératoire; c: vue de face à un an postopératoire; d: vue de trois quarts à un an postopératoire; e: vue dorsale préopératoire; f: vue dorsale postopératoire[137]

1.4. Mastectomie prophylactique :

Grâce à une meilleure compréhension de la génétique des cancers du sein, les méthodes de prévention du cancer du sein ont amené à une augmentation des indications de mastectomies prophylactiques, en particulier dans le cadre de susceptibilité familiale, ou de mutation génétique de type BRCA[141-143] . On estime que 4 à 5 % des cancers du sein sont héréditaires. On distingue le cas de la mastectomie en dehors de tout cancer du sein, de celle effectuée après un premier cancer d'un des deux seins[144] .

Dans le cas particulier des patientes ayant déjà présenté un cancer du sein, les données sont peu nombreuses pour conclure à l'intérêt d'une mastectomie contralatérale, notamment en termes d'amélioration de la survie. L'aspect psychologique est un élément important et certaines études retrouvent un indice de satisfaction jusqu'à 70 % des patientes et une réduction de la crainte de développer un cancer du sein de l'ordre de 74 % chez les femmes bénéficiant d'une mastectomie prophylactique. Le choix de l'incision de la mastectomie prend en compte la taille du sein, l'existence antérieure de cicatrices, les facteurs de risques personnels et la méthode prévue de la reconstruction[145] .

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de mastectomie prophylactique.

1.5. Complications chirurgicales

1.5.1. Post-opératoires immédiates

- Lymphorrhée : elle est habituelle, et ne constitue une complication que quand elle se prolonge. Aucune mesure préventive n'est certaine. Elle peut imposer des ponctions après ablation des drains[123] .

- Infections pariétales .

- Des faisceaux nerveux peuvent être lésés au cours de l'opération, et certaines femmes peuvent ressentir des fourmillements ou une insensibilité de la zone pectorale, de l'aisselle, du bras ou de l'épaule. Ces troubles disparaissent généralement au bout de quelques semaines, mais une insensibilité localisée peut être définitive [123].

1.5.2. Post-opératoires tardives

- Lymphoedème : l'ablation d'un grand nombre de ganglions lymphatiques axillaires ralentit la circulation de la lymphe dans le bras. La lymphe peut alors s'accumuler dans le bras ou la main, ce qui provoque un lymphoedème. La stagnation lymphatique provoquée par l'ablation des ganglions empêche l'organisme de lutter correctement contre les infections. Les patientes doivent prendre soin d'éviter tout traumatisme (prise de sang, de tension, blessure, piqûre) au bras ou à la main du côté traité [146] .

Le lymphoedème peut affecter tout le bras ou seulement une partie, comme la main, le poignet, la zone située sous le coude ou, plus rarement, la zone au-dessus du coude. Il peut également se développer dans la poitrine [146].

Il est plus fréquent en cas d'association radio-chirurgicale sur le creux [147].

- Lymphangite déclenchée par une blessure du membre supérieur. Elle doit être traitée sans retard [146] [147].

- Raideur de l'épaule et trouble des mouvements de l'élévation. En cas de mastectomie radicale, l'affaiblissement musculaire peut être définitif, mais dans la plupart des cas, la limitation du mouvement est passagère [147] . L'aide d'un kinésithérapeute permettra de retrouver progressivement toute sa mobilité [147].

- La chirurgie conservatrice du sein pose aussi un problème esthétique, aboutissant à des déformations mineures, voire majeures du sein [146].

2. Radiothérapie:

2.1. Définition:

La radiothérapie est une méthode de traitement utilisant les rayonnements ionisants à des fins thérapeutiques.

2.2. But :

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle permet de diminuer de 60 à 75 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice : MA d'Oxford (2006) 14 ER: la RT après ttt conservateur ↓ risque de RL de 64-74%. MA EBCTCG (Lancet, 2005): 46 ER: RT après mastectomie, chir seule vs chir + RT. A 20 ans: la RT

↓ le risque de RL de 68.4 %. Cependant, différents obstacles sont rapportés : proximité d'organes critiques, prise en charge de volumes cibles parfois volumineux ou variations anatomiques d'une patiente à une autre.

2.3. Appareillage :

Accélérateur linéaire utilisant des photons X de 4 à 6 MV ou des électrons de 6 à 16 MeV en fonction de la profondeur qu'on veut traiter.

2.4. Volumes cibles :

➤ Volume cible anatomoclinique (CTV)

- Après traitement conservateur :
 - CTV1 : Sein en entier
 - CTV2 : Lit tumoral

- Après mastectomie :
 - CTV T : Paroi thoracique (ancien emplacement de la glande mammaire)
 - Aires ganglionnaires : CTV N, en fonction des facteurs pronostiques : Aire ganglionnaire sus, sous-claviculaire, la CMI et /ou aire ganglionnaire axillaire

➤ **Volume cible prévisionnel (PTV) : CTV + 0,5 à 0,8 cm**

2.5. Organes à risque et contraintes de dose :[148]

Poumon homolatéral: $V20 \leq 15 \%$ et $V30 \leq 10 \%$

Cœur : Dose maximale de 35 Gy dans tout le coeur.

Foie : $V30 \leq 50 \%$.

Moelle épinière : Dose maximale de 45 Gy en fractionnement habituel.

Œsophage : Dose maximale de 40 Gy sur une longueur de 15 cm.

Plexus brachial : Dose maximale : 55 Gy

2.6. Technique de radiothérapie

Une simulation 3D est indispensable avec délinéation au minimum des organes critiques. Le recours aux techniques innovantes par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou tomothérapie peut être discuté dans des cas complexes, en étant vigilant sur les faibles doses délivrées aux tissus sains. La radiothérapie asservie à la respiration peut être utile dans les cancers du sein gauche. (Référentiels de l'AP-HP - Cancers du sein- Mars 2016)

2.7. Schémas : Dose, Fractionnement et Etalement

a- Le schéma classique de référence : consiste à administrer 50 Gy sur le sein ou la paroi à raison de 2Gy / fraction en 25 fractions étalées sur 5 semaines. Pour les aires ganglionnaires, une dose de 46-50 Gy est délivrée en 23-25 fractions à raison de 2 Gy / fraction étalées sur 5 semaines.

b-Des schémas hypofractionnés : peuvent être également proposés. Plusieurs études et essais randomisés en ont testé les différentes modalités. Les conclusions étaient similaires, avec une équivalence de taux de contrôle local et de toxicité par rapport au schéma classique.[149-153]

Les schémas hypofractionnés suivants peuvent être utilisés :

- 42,5 Gy/16 fractions en 22 jours, par fraction de 2,66 Gy .
- 41,6 Gy/13 fractions en 5 semaines, par fraction de 3,2 Gy .
- 40 Gy/15 fractions en 3 semaines, par fraction de 2,66 Gy.

Toutefois, l'hypofractionnement n'est pas recommandé en cas de chimiothérapie adjuvante ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée [154].

2.8. Délais

Les délais entre la chirurgie et la radiothérapie sont importants à préciser et à respecter:

- Si pas d'indication de chimiothérapie : un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie locorégionale.
- Si indication de chimiothérapie : la radiothérapie doit être débutée après la fin de la chimiothérapie. Cependant le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie ne doit pas si possible excéder 28 semaines.

Dans notre série le délai moyen est de 5 mois.

2.9. Indications de la radiothérapie externe :

2.9.1. Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie

L'irradiation de la glande mammaire après tumorectomie est systématique

La radiothérapie postopératoire augmente le taux de contrôle local pour tous les sous-groupes de patientes, y compris celles à faible risque (patientes de plus de 70 ans, cancer de stade pT1 N0, exérèse R0, récepteurs hormonaux exprimés)[155] .

2.9.2. Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie

➤ Elle est indiquée systématiquement : [156]

- En cas de tumeur de stade cT3–T4 ;
- En cas d'atteinte histologique ganglionnaire après curage ganglionnaire;
- En cas d'exérèse chirurgicale incomplète.
- En cas d'atteinte du ganglion sentinelle sans curage avec macrométastase
- Pour les tumeurs de stade pT1–T2 pN0 R0, elle doit être discutée en présence d'un ou plusieurs facteurs de risques suivants : grade 3 de Scarff, Bloom et Richardson (SBR3), femme jeune (moins de 40 ans), embolies vasculaires, expression de HER2+++, carcinome triple négatif, multifocalité .

➤ Après chimiothérapie néoadjuvante :

- En cas de tumeur atteignant les ganglions axillaires (ypN+), l'irradiation pariétale est recommandée
- En cas de tumeur ypN0, il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs cT3–T4 ou atteinte ganglionnaire) avant la chimiothérapie néoadjuvante.

2.9.3. Irradiation des aires ganglionnaires

a. Irradiation axillaire :

Deux cas sont possibles[156] :

- **En cas de curage chirurgical** : elle majore le risque de lymphœdème. Ses indications sont limitées (atteinte ganglionnaire massive ; curage insuffisant : moins de dix ganglions prélevés) et doivent être discutées au cas par cas ;
- **En l'absence de curage chirurgical** :
 - Si ganglion sentinelle sain : pas d'indication,
 - Si ganglion sentinelle avec cellules isolées ou micrométastases : pas d'indication,
 - Si ganglion sentinelle avec macrométastase : irradiation axillaire à discuter au cas par cas.
 - En l'absence de ganglion sentinelle : à discuter au cas par cas en fonction des facteurs de risque d'atteinte axillaire.

b. Irradiation sus- et sous-claviculaire

Une irradiation sus-claviculaire peut être proposée systématiquement en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire (après curage) ou du ganglion sentinelle avec macrométastase sans curage.

c. Irradiation mammaire interne

La décision d'irradiation de la chaîne mammaire interne est prise en fonction du rapport bénéfices/risques (faudra tenir compte de la dose reçue par le cœur) [156]

2.10. Boost ou surimpression du lit tumoral :

Le volume cible anatomoclinique du boost est défini par la cavité de tumorectomie : celle-ci est repérée grâce aux clips mis en place pendant la chirurgie [156]

Le volume cible prévisionnel du boost est obtenu en adjoignant une marge de 5 à 12 mm autour du volume cible anatomoclinique du boost. Cette expansion doit tenir compte de l'étendue de la chirurgie, de la taille tumorale initiale et de la taille des berges chirurgicales [157] .

Le Boost est indiqué dans les cas à haut risque de récurrence locale à raison de 10 à 16 Gy, son intérêt a été démontré notamment par Bartelink et al qui ont objectivé que l'addition de 16 Gy de radiation localisée sur le lit tumoral après traitement conservateur réduit significativement le risque de survenue de récurrence locale à 5 ans de 19.5% à 10.2% [158].

Le boost peut être réalisé soit par photon , électrons ou par curiethérapie.

Dans notre série, 59 patientes ont bénéficié de RTH selon le schéma classique de 50 Gy, dont 65% ont reçu une RTH sur le lit tumorale + les aires ganglionnaires et 33,3% ont reçu une RTH sur le lit tumorale .

Un boost tumoral a été administré à 20 patientes .

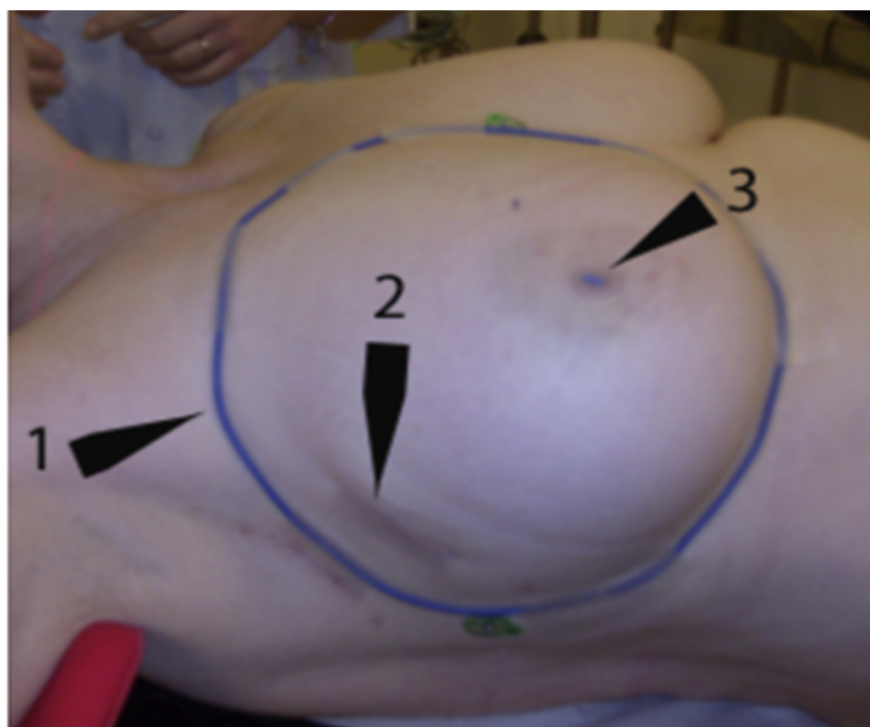


Fig. 41. Radiothérapie du cancer du sein : définition du volume mammaire:1: cerclage du sein;2: repérage de la cicatrice;3: repérage du mamelon[156]

2.11. Curiethérapie :

2.11.1. Définition :

La curiethérapie consiste en l'utilisation de sources radioactives pour délivrer à l'intérieur de la tumeur une irradiation tumoricide .

La curiethérapie interstitielle reste une technique adaptée pour délivrer une forte dose (augmentation du taux de contrôle local) dans un petit volume (faible toxicité) dans le cadre de l'irradiation du cancer du sein.[159]

2.11.2. Indications

➤ Complément d'irradiation du lit tumoral, ou boost

Le complément d'irradiation du lit tumoral (boost) après tumorectomie et radiothérapie externe améliore significativement le taux de contrôle local [158]. Ce boost peut être réalisé par électrons, petits faisceaux de photons ou par curiethérapie. . Globalement les résultats sont identiques en termes de contrôle local. Dans l'étude de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), où près de 10 % des patients ont eu une curiethérapie comme technique de boost, on notait 2,5 % de récidives après curiethérapie contre 4 % après irradiation par électrons, mais la différence n'était pas significative [160].

➤ Irradiation partielle et accélérée du sein

➤ Second traitement conservateur :

En cas de récidive locale intramammaire représente une autre indication de la curiethérapie dans le cancer du sein.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de curiethérapie.

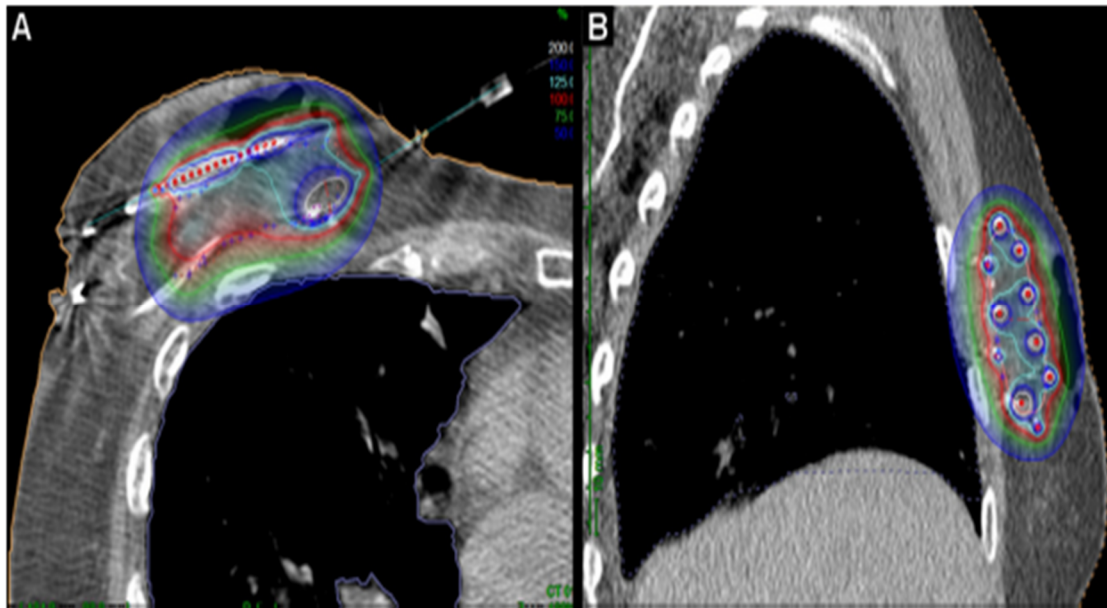


Figure 44: Analyse de la distribution de la dose en curiethérapie de haut débit de dose en coupe coronale (A) et sagittale (B)[159].

2.12. Irradiation partielle du sein :

Plusieurs techniques d'irradiation partielle du sein existent, incluant les techniques d'irradiation peropératoire[156]. Seuls deux essais randomisés d'irradiation partielle du sein sont actuellement publiés et tous les deux concernent la radiothérapie peropératoire. Ils montrent une augmentation du nombre de récurrences locales dans les bras comportant la radiothérapie peropératoire, sachant que les populations incluses n'ont pas été sélectionnées sur des critères optimaux[157, 158] Au vu des données publiées, il n'y a pas actuellement d'indications d'irradiation partielle du sein en routine

2.13. Complication après radiothérapie :

Il importe de souligner tout d'abord que les effets secondaires peuvent être très différents d'une personne à l'autre. Ils diffèrent aussi selon la dose administrée et selon les champs d'irradiation[161] .

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

Après quelques séances, il apparaît une irritation de la peau (radiodermite) et des muqueuses (mucite) [161] .

A distance de l'irradiation, surtout si la dose a été forte et s'il y a eu un curage ganglionnaire, il peut apparaître des problèmes de circulation lymphatique. Cependant, la fréquence du lymphoedème (ou "gros bras") a beaucoup diminué avec les progrès de la chirurgie et de l'irradiation.

L'irradiation a aussi des effets indésirables généraux : les malades décrivent un manque d'appétit, des nausées, des maux d'estomac. Il est rare que ces effets soient réellement sérieux .[161]

3. Chimiothérapie :

L'intérêt de la chimiothérapie est actuellement démontré dans le traitement adjuvant des cancers du sein, car elle réduit significativement le risque de rechute et de décès quand elle est appliquée chez des malades avec envahissement ganglionnaire.

3.1. Les objectifs de la chimiothérapie :

- Eradiquer les micro-métastases et ainsi prévenir le risque de rechute.
- Réduire les tumeurs de grande taille grâce à la chimiothérapie néo-adjuvante et ainsi augmenter les possibilités d'un traitement conservateur.

3.2. Les produits utilisés sont les suivants:

- Les inhibiteurs de type isomérase II que sont les anthracyclines.

- Les alkylants et en particulier le cyclophosphamide.
- Les anti-métabolites, et en particulier le 5 FU.
- Les antifusoriaux et en particulier les taxanes.

3.3. Les protocoles de chimiothérapie :

- **Pour les tumeurs HER2 négatif : 3 FEC 100-3 docetaxel 100[162, 163]**

Options en fonction des données clinico-biologiques de chaque patient :

- 3 FEC 100-9 à 12 paclitaxel hebdo 80 mg/m²/semaine.
(alternative/contre-indication au docetaxel)
- 6 FEC 100 . (contre-indication taxanes) ;
- 4 Docetaxel-Cyclophosphamide .(contre-indication anthracyclines)

- **Pour les tumeurs HER2 positif : 3 FEC 100-3 docetaxel 100 (ou paclitaxel hebdo 9**

à 12 injections) + Trastuzumab débuté avec les taxanes.[163]

Option pour T <3 cm et pN0 : 12 paclitaxel hebdomadaire et trastuzumab

Option : - 6 TC-H (docetaxel-carboplatine+trastuzumab)

- ou 4 docetaxel-Cyclophosphamide + trastuzumab

Dans tous les cas (sauf intolérance), le trastuzumab est prescrit pour une durée d'un an et démarre avec les taxanes.

Tableau XXXI. Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein[164]

Dénomination commune internationale	Spécialité	Classe pharmacologique
Cyclophosphamide	Endoxan®	Moutarde à l'azote, alkylant
Docétaxel	Taxotère®	Taxane, poison du fuseau
Doxorubicine	Adriamycine®	Anthracycline
Épirubicine	Farmorubicine®	Anthracycline
Paclitaxel	Taxol®	Taxane, poison du fuseau
5 fluoro-uracile (5-FU)	Fluoro-Uracile®	Antipyrimidique, antimétabolite

3.4. Chimiothérapie néoadjuvante :

En cas de tumeur avancée ou inflammatoire. Pour diminuer la taille tumorale et permettre éventuellement une chirurgie conservatrice. L'essai randomisé de l'Institut Curie a montré que : les taux de conservation mammaire sont respectivement de 77% pour la chimiothérapie adjuvante et de 82 % pour une chimiothérapie néoadjuvante. Cet essai montre une tendance à une meilleure survie dans le bras chimiothérapie première[165] . Cependant Il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néoadjuvante de référence actuellement .

Plusieurs études ont comparé les bénéfices des protocoles à base d'anthracyclines seules et ceux associant anthracyclines et taxanes, et ont conclu à la supériorité de l'association.

Ainsi, l'étude B27 du NSABP a évalué l'apport des taxanes en néoadjuvant en comparant quatre cures à bases d'anthracyclines (4AC) à 4AC suivies de quatre cures de taxotère. Les résultats ont montré que dans le bras 4AC→4T une augmentation significative du taux de réponse clinique complète et globale et surtout du taux de réponse pathologique complète [166] .

L'étude de phase III Geparduo a montré que la CTH séquentielle (AC suivie de T) donnait des résultats significativement meilleurs en termes de réponse pathologique complète et de conservation mammaire comparativement à l'association concomitante AC-T[167] .

En effet, l'un des problèmes de la chimiothérapie néo-adjuvante est l'évaluation de la réponse. La réponse histologique doit être appréciée au niveau de la tumeur et des ganglions. Le critère de la réponse histologique complète paraît être le meilleur facteur pronostique en termes de survie sans rechute et de survie globale[168] .

Par ailleurs, il a été démontré que la qualité de la réponse histologique après chimiothérapie néo-adjuvante au niveau de la tumeur mammaire et des ganglions axillaires est très importante.

Une réponse histologique complète est considérée comme facteur pronostique puissant d'efficacité du traitement, avec diminution du risque de rechute.

Les tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs, surexprimant HER2, de grade histologique élevé, avec un index prolifératif (KI 67) haut, de type canalaire infiltrant sont plus chimio-sensibles.[169]

En cas de réponse histologique défavorable après chimiothérapie néo-adjuvante, aucune chimiothérapie adjuvante n'est validée.[169]

Dans notre série, 3,5% des patientes ont bénéficié de CTH néo-adjuvante. Le protocole utilisé était FEC+TXT en 6 à 8 cures.

3.5. En situation adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante a apporté un bénéfice certain chez les femmes non ménopausées, qu'il y ait ou non une atteinte ganglionnaire axillaire [170-172].

Kroman et al. ont retrouvé une augmentation significative du risque de décès par cancer chez des femmes de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein de pronostic favorable qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante[173]

Dans l'étude du MD Anderson Cancer Center, le taux de survie sans récurrence était nettement inférieur chez les femmes de moins de 30 ans, atteintes d'un cancer du sein de petit stade et qui n'ont pas eu de chimiothérapie adjuvante [174, 175][31,36]. Le consensus de Saint-Gallen a classé, en raison de l'âge seul, les cancers qui surviennent chez les femmes jeunes dans un groupe de haut à moyen risque de récurrence et nécessitent une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie adjuvante[23] .

La chimiothérapie a un effet protecteur local important : on note un taux de rechute locale de 13% après chimiothérapie *versus* 28% sans chimiothérapie[176] .

Les facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :

- Taille de la tumeur
- Grade SBR
- Statut des récepteurs hormonaux
- Statut HER2
- Indice de prolifération (en particulier Ki67)

- Statut ganglionnaire

Les protocoles associant anthracyclines-taxanes sont devenus un standard. D'après la méta-analyse rapportée par Ferguson et al, la chimiothérapie adjuvante contenant du taxane réduit le risque de décès et le nombre de récurrences du cancer du sein en comparaison avec un schéma thérapeutique sans taxane[177] .

Dans notre série, la CTH adjuvante a été indiquée chez 94,7% des patientes, dont 74% à base FEC+TXT.

3.6. Complication après chimiothérapie :

Il est difficile d'en donner la liste complète, car chaque produit a ses caractéristiques propres.

3.6.1. Les conséquences immédiates:

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

3.6.2. Les conséquences différées :

Liées à l'effet des médicaments anticancéreux sur les cellules qui se divisent rapidement.

Il en est ainsi la chute de cheveux qui survient dans les semaines qui suivent le traitement dans 8% des cas[178] . L'alopécie n'est pas obligatoire, elle dépend des médicaments utilisés. Cette chute de cheveux peut être prévenue par l'utilisation d'un casque réfrigérant posé avant la perfusion et maintenu pendant toute la durée: le refroidissement du cuir chevelu, il provoque la

constriction des vaisseaux et empêche le médicament d'y circuler[147] .

L'atteinte des muqueuses (mucite) dans 10 à 25% des cas représentée par des aphtes buccaux ou des diarrhées. Vu la grande sensibilité de la moelle osseuse à la CTH on retrouve souvent une anémie (pâleur, essoufflement et fatigue) ainsi qu'une augmentation du risque d'infection due à la neutropénie voire l'aplasie induite par les médicaments[23, 179] .

Enfin, la chimiothérapie a des effets sur les cellules reproductrices et sur la fertilité, et peut s'accompagner d'anomalies du cycle menstruel. Il faut rappeler à ce sujet que la chimiothérapie est formellement contre indiquée chez la femme enceinte[180]

4. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie constitue une étape incontournable dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein exprimant les récepteurs aux œstrogènes, en assurant une privation œstrogénique la plus complète possible. Chez la femme non ménopausée, le tamoxifène reste le traitement de référence. La suppression de la fonction ovarienne, associée à l'exemestane ou au tamoxifène, peut être proposée chez les patientes jeunes à haut risque de récurrence non ménopausées à l'issue de la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.[181]

Le tamoxifène reste le traitement hormonal de choix chez la femme de moins de 50 ans.

Les IA seuls n'ont pas d'indication avant 50 ans, inhibant uniquement la biosynthèse des œstrogènes produit par aromatisation des androgènes surrénaliens, sans bloquer leur production ovarienne. Les données répétées des méta-analyses de 1998[182] , 2005[183] et 2011[184] ont progressivement

défini l'ampleur du bénéfice : chez les patientes RE+, une hormonothérapie par tamoxifène pour une durée de 5 ans maximum permet un gain net en survie sans récurrence à 15 ans de 13 % (versus observation), et de 9 % en survie globale[184] . Ce gain, se prolongeant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement (effet carry-over), est pratiquement indépendant de la ménopause, du statut RP, du statut ganglionnaire et de l'association éventuelle à la chimiothérapie [184]. Il est réservé strictement aux patientes RE+. Aucun bénéfice n'est observé chez les patientes uniquement RP+. De plus, chez les patientes RE- ou RE < 10 %, le bénéfice de l'hormonothérapie semble faible voire nul sur les réductions des risques de récurrence et de mortalité[185] .

4.1. Les anti-estrogènes :

Parmi les molécules anti-estrogènes, trois sont actuellement commercialisées : le tamoxifène (Nolvadex®), le torémifène (Fareston®) et le fulvestrant (Faslodex®).

❖ **Le tamoxifène:** est un modulateur des récepteurs aux estrogènes. Ainsi, il présente des propriétés antagonistes sur les récepteurs mammaires et agonistes sur les récepteurs localisés au niveau endométrial et osseux. La posologie habituelle est de 20 mg par jour en une à deux prises ; dans les formes évoluées, elle peut être augmentée à 40 mg par jour[164].

❖ **Le torémifène:** est un antagoniste compétitif des récepteurs aux estrogènes indiqué dans le cancer du sein métastatique hormonosensible chez la femme ménopausée. Il est administré à raison de 60 mg par jour en une prise et est contre-indiqué en cas de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance cardiaque gauche ou d'allongement de l'espace QT .[164]

❖ **Le fulvestrant** : est un antagoniste pur des récepteurs aux estrogènes qui présente également la capacité d'inhiber leur expression. Cette molécule est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastaté chez la femme ménopausée présentant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène. Administré à raison de 250 mg par mois, en une injection intramusculaire.[164]

4.2. Les anti-aromatases :

Les inhibiteurs de l'aromatase L'aromatase est une enzyme capable d'assurer la transformation des androgènes surrénaliens et ovariens en estrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase (létrozole, Fémar® ; anastrozole, Arimidex® ; exemestane, Aromasine®) empêchent la synthèse périphérique des estrogènes et ne sont pas efficaces sur la synthèse ovarienne de l'estradiol. Ils ne peuvent être utilisés que chez les femmes ménopausées.

❖ **Le létrozole** : est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Ce médicament bloque la conversion des androgènes en estrogènes en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe aromatase. La posologie recommandée est de 2,5 mg en une prise quotidienne pendant cinq ans.

❖ **L'anastrozole** : est un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif. Chez la femme ménopausée, une dose quotidienne de 1 mg permet de diminuer de 80 % la production de l'estradiol. Le traitement doit être pris durant cinq ans. L'anastrozole est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et hépatique.[164]

❖ **L'exémestane** : est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase dit "de troisième génération". Il s'agit d'un analogue structural de

l'androstènedione qui se fixe de manière irréversible et sélective au site actif de l'aromatase, ce qui bloque totalement son activité. Ce médicament est utilisé en seconde intention, après traitement et/ou échec du tamoxifène, à la dose de 25 mg par jour durant cinq ans.[164]

4.3. Les analogues de la LH-RH

Les analogues de la LH-RH sont des molécules, utilisées en association avec des anti-estrogènes, indiquées pour induire une castration ovarienne. Deux molécules sont actuellement commercialisées : la goséréline 3,6 mg (Zoladex®) et la leuproréline 3,75 mg (Enantone®).[164]

Le bénéfice de la suppression de la fonction ovarienne (SFO) médicale transitoire par agoniste de la LHRH ou radicale par chirurgie ou radiothérapie a été évalué dans le cadre de la méta-analyse parue en 2007 dans le Lancet.

La SFO comme seul traitement adjuvant n'a pas démontré de bénéfice majeur en comparaison à la simple observation, ni en terme de survie sans récurrence, ni en termes de survie globale[186] .

Le bénéfice net à 15 ans est respectivement de 4,3 % et 3,2 % pour la survie sans récurrence et la survie globale. Il n'a pas été possible à partir des données des essais ayant servi de base à la méta-analyse de mettre en évidence un bénéfice particulier pour des sous-groupes spécifiques, par exemple à haut risque ou très jeunes. La même méta-analyse s'est intéressée à la SFO médicale par agoniste de la LHRH (par goséréline) avec tamoxifène en comparaison au tamoxifène seul. L'ajout de la SFO n'a pas montré d'amélioration significative, ni en survie sans récurrence ni en survie globale à 5 ans sur une cohorte de 1000 patientes [186].

Des essais de deuxième génération ont réévalué la place potentielle de la SFO, essentiellement chez des patientes à haut risque recevant une chimiothérapie. L'essai suédois a montré un effet de la goséréline superposable à celui du tamoxifène, mais pas de bénéfice à la combinaison [187]. Un résultat similaire avait été obtenu antérieurement par un groupe américain[188] .

Les essais de troisième génération sont venus clore cette question. L'étude Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT), menée chez plus de 2000 patientes et comparant tamoxifène seul, SFO médicale par triptoréline + tamoxifène ou + exemestane, n'est pas parvenu à mettre en évidence de bénéfice liée à la SFO [189].

Une hormonothérapie a été prescrite chez 40 patientes soit 66,6 % des cas avec une expression des récepteurs hormonaux.

A consisté à administrer des anti-oestrogènes type tamoxifène chez 36 patientes et un « SWITCH » chez 4 patientes.

La durée moyenne de prise était de 5 ans avec des extrêmes de 2 ans et 10 ans.

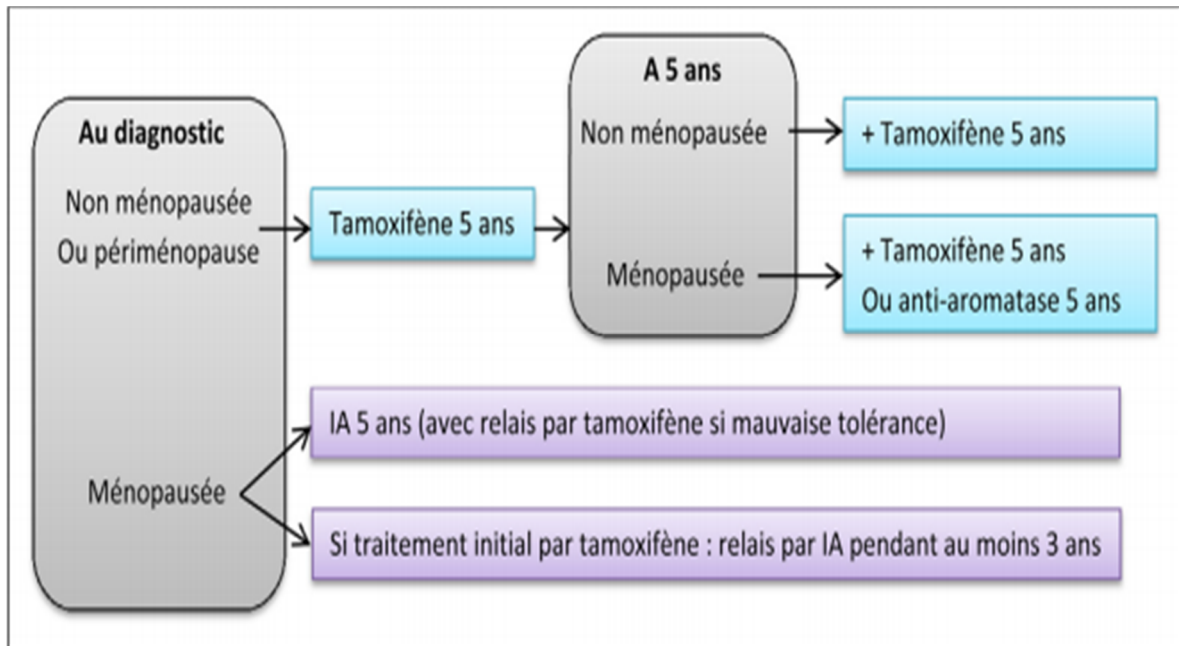


Figure 45 : Recommandations actuelles concernant l'hormonothérapie[181]

5. Thérapies ciblées

Découvertes ces 20 dernières années, les molécules de thérapie ciblée agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son micro-environnement. [164]

5.1. Les inhibiteurs de HER2

Le gène HER2 (Human Epidermal Growth factor Receptor-2) est un proto-oncogène impliqué dans la synthèse d'une protéine de surface HER2 qui est un récepteur à activité tyrosine kinase. Ce récepteur intervient dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire. Surexprimé dans certaines formes de cancer du sein, il est la cible d'inhibiteurs extracellulaires (trastuzumab) ou intracellulaires (lapatinib)[190].

a. Le trastuzumab (Herceptin®):

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre le récepteur HER2. Il se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de la protéine HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire inhibant la prolifération des cellules tumorales surexprimant HER2.

Deux schémas d'administration sont possibles[164] :

- hebdomadaire avec, lors de la première cure, une dose de 4 mg/kg à J1 et de 2 mg/kg à J8 et J15, et, lors des cures suivantes, une dose de 2 mg/kg à J1, J8 et J15 ;
- sur 21 jours avec, lors de la première cure, une dose de 8 mg/kg suivie d'une dose de 4 mg/kg pour les cures suivantes à raison d'une injection IV tous les 21 jours.

Des complications cardiaques et pulmonaires parfois sévères ont été constatées, justifiant une contre-indication en cas de dyspnée de repos et de cardiopathie.

b. Le lapatinib (Tyverb®) :

Le lapatinib est un double inhibiteur de tyrosine kinase inhibant de façon irréversible les récepteurs EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et HER2. En bloquant ces récepteurs, il contribue à contrôler la division et la prolifération des cellules cancéreuses. Le lapatinib est utilisé en prise continue en association avec la capécitabine (1 250 mg/j) ou le létrozole (1 500 mg/j) ou encore le trastuzumab (1 000 mg/j).

Dans notre série, la thérapie ciblée utilisée a été le trastuzumab. Chez les patientes surexprimant HER2, 31,7% en ont bénéficié .

5.2. Les anti-angiogéniques

Les anti-angiogéniques sont des molécules qui s'opposent à l'angiogenèse (formation de néovaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant), essentielle pour approvisionner la tumeur en oxygène et nutriments. Seul le bévacizumab (Avastin®) est actuellement indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique seul ou en association. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se fixe au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), facteur clé de l'angiogenèse. En interagissant avec le VEGF, il inhibe la liaison de ce dernier à ses récepteurs endothéliaux (VEGFR1 et 2) et bloque la formation de nouveaux vaisseaux autour r. Ainsi, les cellules cancéreuses se trouvent privées d'oxygène et de nutriments, ce qui ralentit la croissance tumorale.[164]

VII. Evolution :

1. Surveillance

1.1. Objectifs

- Déceler les récurrences locales ou à distance et la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral.
- Rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.

1.2. Professionnels impliqués

Le rôle du médecin traitant est essentiel, en coordination avec les autres intervenants : médecin généraliste, gynécologue médical, gynécologue-obstétricien, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, radiologue, chirurgien, médecin du travail, paramédicaux (infirmier, kinésithérapeute et diététicien), psychologue, assistant socio-éducatif.

1.3. L'intérêt et le mode de la surveillance

L'intérêt et le mode de la surveillance des malades traitées constituent un problème non résolu en pathologie mammaire.

Tout le monde s'accorde pour une surveillance clinique tous les 6 mois durant les 3 ou 5 premières années après finalisation du traitement, puis annuelle avec une surveillance par mammographie débutant 6 mois ou un an après la fin de la radiothérapie. En revanche, le rythme de surveillance, s'il est tous les 6 mois (sur 3 à 5 ans) ou d'emblée annuel, ne l'est plus forcément ensuite selon les pays (Tableau X)[191].

Dans la série rétrospective de Gunia et al., 375 patientes traitées de manière conservatrice ont été surveillées du côté traité tous les 6 mois et annuellement pour le sein controlatéral. À deux ans, une récurrence locale a été diagnostiquée la première année (0,4 %) et une seconde la seconde année (0,3 %). Les auteurs concluaient qu'une surveillance annuelle était suffisante compte tenu du très faible pourcentage d'événements[192].

Une autre étude a analysé rétrospectivement deux séries de patientes sur 5 ans de suivi après un traitement conservateur: une avec une surveillance mammographique tous les 6 mois (7169 examens) et la seconde annuelle (1065 examens). Les résultats montraient qu'il y avait un taux de récurrence locale plus élevé lors du suivi tous les 6 mois (94 rechutes contre 15) sans différences significatives concernant la taille des récurrences et le statut ganglionnaire [193].

Le taux de récurrence locale est classiquement estimé autour de 1 % par an ; ce risque n'est cependant pas constant durant les 10 premières années de suivi avec un pic débutant à 2 ans jusqu'à 5-6 ans, puis diminuant à 10 ans à 1 % annuel pour rester constant [191].

L'âge jeune au diagnostic (moins de 40 ans) est un facteur de risque indépendant de récurrence locale.

Si l'on prend en compte l'expression des récepteurs aux estrogènes, les pics de récurrence

Locale surviennent à 3 ans et à un moindre degré à 6 ans, alors que pour les cancers n'exprimant pas les récepteurs hormonaux, les pics de récurrence locale sont plus marqués et plus précoces à 2 et 4 ans (série sur 2825 patientes avec un suivi de 10 ans)[194] .

Actuellement, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) , les Standard Options Recommendations (SOR) et la Haute Autorité de Santé - HAS recommandent de réaliser les examens et le rythme de surveillance suivants [195]:

- Un examen clinique :
 - Tous les 3 à 6 mois les trois premières années
 - Tous les 6 mois pendant 2 ans
 - Tous les ans par la suite
- Une imagerie mammaire :
 - • 6 mois après la fin de la radiothérapie externe
 - • 1 fois / an par la suite
- Une consultation dans le plus court délai en cas de symptômes

Aucun autre examen, radiologique ou biologique, ne doit être réalisé en absence de signes cliniques.

Pour les patientes traitées par tamoxifène:

- une échographie pelvienne annuelle est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre.

Tableau XXXII: Stratégies de surveillance après un cancer du sein (hors contexte génétique) selon les pays.[191]

Tableau 1 Stratégies de surveillance après un cancer du sein (hors contexte génétique) selon les pays.			
Pays	Délai du premier bilan après traitement	Rythme	Retour dans le programme de dépistage organisé
Allemagne	6 mois à 1 an	Sein traité : tous les 6 mois durant 3 ans, puis annuel	Oui, après 5 à 10 ans
Autriche	6 mois à 1 an	Sein controlatéral : annuel	Non
Belgique	1 an	Sein traité : tous les 6 mois durant 5 ans, puis annuel	Oui
France	6 mois	Sein controlatéral : annuel	Non
		Annuel durant 10 ans (parfois 20 ans)	Inclusion possible dans le dépistage si femme dans la tranche d'âge sans suivi
		Annuel à vie	Non
Grèce	6 mois	Annuel à vie	Non
Italie	1 an	Annuel à vie	Non
Royaume-Uni	1 an	Annuel durant 5 ans ou jusqu'à l'âge de 50 ans	Oui après suivi annuel préconisé et si âge $\geq$ 50 ans
Suisse ^a	1 an	Annuel à vie	Oui $\pm$ 10 ans après si âge > 50 ans
Turquie	6 mois	Annuel à vie	Non

2. Rechute :

Les récurrences locales et les métastases surviennent plus fréquemment chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [196].

Selon Roche fordrière et al, après cinq ans, le risque relatif de récurrence décroît moins vite chez la femme jeune [197]

2.1. Rechute locorégionale (RLR)

Dans notre serie, pas de notion de rechute locorégionale chez toutes les patientes

2.2. Rechute métastatique

13 cas de rechutes métastatiques ont été enregistrés soit 21,7% des cas.

Le site métastatique le plus fréquent était l'os (61,5%)

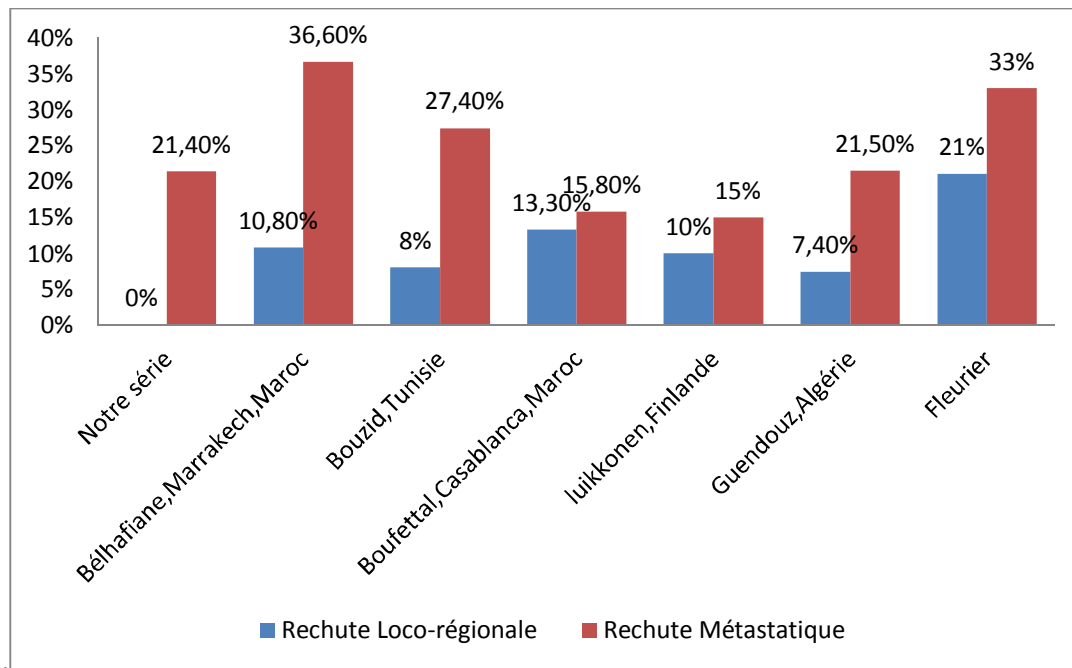


Figure 46: Comparaison des rechutes chez la femme jeune entre les séries

3. Survie :

L'ensemble des séries disponibles ne montre pas de différence significative en terme de survie globale entre les femmes jeunes et celles âgées. Ce taux varie selon les auteurs entre 55% et 80% [5, 39]

Par ailleurs Fleurier[198] a retrouvé une association de l'âge inférieure à 40 ans avec une présentation plus péjorative du cancer du sein. L'âge inférieure à 40 ans était également un facteur indépendant associé à une survie sans rechute plus courte. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes ont des caractéristiques différentes et apparaissent souvent plus agressifs par leurs caractéristiques histologiques. La survie globale ainsi que la survie sans récurrence locale ou à distance sont en défaveur dans cette population

Dans notre série la survie globale à 3 ans était de 92,1 % et la survie sans rechutes à 3ans était de 94,2%.

VIII. Aspect psychologique :

Le patient cancéreux nécessite une prise en charge psychologique d'autant plus que le cancer est une maladie mettant en jeu, à plus ou moins long terme, le pronostic vital, qu'il s'accompagne le plus souvent de traitements pénibles et que, dans l'imaginaire

collectif, son image est déplorable. Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie par le corps médical et l'équipe soignant[199]

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 sociofamiliaux et professionnels à cet âge de la vie[200]

1. Symptômes psychiques :

On estime à un quart le nombre de patientes jeunes présentant des symptômes de détresse psychologique sévère [83], quel que soit le type de traitement proposé. La prévalence des symptômes émotionnels est variable selon les origines socioculturelles et ethniques, ce qui est à rapporter entre autres aux particularités culturelles des modes de soutien socio-familial [200].

À sévérité de la maladie égale, le niveau de détresse psychologique des patientes jeunes apparaît plus important que celui des patientes plus âgées[201] .

Les symptômes d'anxiété les plus fréquemment retrouvés sont à type de pensées intrusives centrées sur la maladie (pouvant aller jusqu'à des états de

stress post-traumatiques), d'anxiété anticipatoire avec ou sans évitement, de préoccupations anxieuses au sujet d'une rechute éventuelle. Un syndrome dépressif majeur est mis en évidence chez environ 10 % des patientes. Il doit être systématiquement recherché devant des troubles du sommeil, des troubles cognitifs, une asthénie persistante [202].

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

2. L'adaptation psychologique de la femme :

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

- Facteurs médicaux : pour ceux-ci, le retentissement fonctionnel de la maladie et de son traitement compte plus que son type, d'où le risque accru durant la phase active du traitement et en cas de chimiothérapie adjuvante. L'existence de difficultés de santé antérieures ou surajoutées est également un facteur de risque d'une moins bonne adaptation psychique [86,89].
- Facteurs psychologiques[203] :
 - type et richesse des stratégies d'adaptation utilisées par la patiente ; l'adaptation active, par recherche d'informations et de partenariat, paraît la plus favorable en termes de diminution de la détresse psychologique, mais son retentissement en termes de survie ne peut-être considéré comme établi .

- antécédents psychiatriques, notamment dépressifs, qu'il faudra rechercher.
- Facteurs psychosociaux : parmi lesquels l'adaptation des ressources financières et le soutien socio-familial, dont le rôle est majeur. Chez les femmes jeunes, le support social est d'autant moins disponible que leurs époux sont actifs professionnellement, et leurs enfants trop jeunes pour acquérir leur autonomie ou leur apporter un soutien . Les femmes divorcées ou vivant seules apparaissent plus vulnérables ; le nombre d'enfants à charge est également un facteur de risque.

IX. Prévention :

1. Dépistage :

L'objectif du dépistage d'un cancer est de permettre le diagnostic de la maladie à un stade précoce et curable. Pour certaines pathologies, il permet le diagnostic et le traitement de lésions précancéreuses et donc empêche l'apparition de la maladie. Il existe deux grands types de dépistage, le dépistage individuel dans le cadre d'une consultation médicale et le dépistage organisé dit « de masse » qui cible l'ensemble de la population à risque. Pour le cancer du sein, la méthode de dépistage de référence est la mammographie bilatérale selon deux incidences. Elle constitue un examen assez sensible (de 60 à 90% selon les études [204]) et assez spécifique (95% chez les plus de 50 ans[204]).

Depuis 2003, l'American Cancer Society (ACS) prône l'intérêt d'un dépistage organisé annuel à partir de 40 ans jusqu'à 55 ans[205] . En association avec l'examen clinique et l'échographie mammaire, la mammographie de dépistage est le moyen actuel le plus efficace pour dépister les tumeurs chez les femmes de moins de 50 ans. Ce dépistage organisé n'est pas proposé en France ou en Europe avant l'âge de 50 ans parce qu'il est considéré que le gain sur la mortalité liée au cancer du sein obtenu n'est pas suffisant (30% pour les femmes de 50 à 74 ans contre 13 % pour les femmes de 40 à 49 ans en cas de dépistage tous les deux ans et 19 % en cas de dépistage annuel)[53, 206].

En France, le dépistage organisé par mammographie consiste à pratiquer tous les deux ans et chez toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans une mammographie bilatérale selon deux incidence accompagnée d'un examen clinique.

En France, le critère densité mammaire a également été pris en considération pour décider d'ajouter une échographie mammaire en cas de seins de type denses ou très denses. L'émergence de la tomosynthèse mammaire associée à la mammographie reconstruite devrait permettre d'optimiser le nombre de cancers du sein détectés tout en réduisant un grand nombre de faux positifs et en limitant la dose d'irradiation, facteurs à l'origine d'une importante controverse actuelle sur la valeur du dépistage mammographique par tomosynthèse. Hormis, la catégorie des patientes à très haut risque (risque génétique identifié) où une stratégie spécifique par IRM mammaire est validée, il est actuellement difficile d'affiner de façon objective la stratégie d'exploration en se basant sur la combinaison de facteurs de risque de plus faible impact (antécédents familiaux, nulliparité, imprégnation alcoolique, etc.). Aussi, de nouvelles stratégies basées sur une évaluation du risque plus personnalisé (s'intégrant dans une médecine dite de précision) sont à l'étude en Europe (étude « My PEBS ») et aux États-Unis (étude « WISDOM ») afin de mieux adapter les examens de dépistages à chaque patiente pour maximiser le nombre de cancers détectés en diminuant le nombre de faux positifs.[207]

Au Maroc, un programme national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) a été implanté en mars 2010. Ce programme a retenu parmi ses priorités la détection précoce du cancer du sein. Ses buts sont de promouvoir, organiser, gérer et mener à bien une action de dépistage auprès de la population féminine dans la tranche d'âge de 45 à 69 ans révolus.

Ainsi, nous constatons que les femmes jeunes et notamment les moins de 40 ans ne bénéficient pas des programmes de dépistage. Pour cette tranche d'âge, l'autopalpation des seins après apprentissage guidé, reste également un moyen de dépistage.

2. La consultation d'oncogénétique :

Elle est proposée lorsque l'on suspecte chez une patiente un risque supérieur au risque chez une patiente dite « normale ». La consultation consiste en une enquête génétique et l'établissement d'un arbre généalogique. Certains tests ou logiciels peuvent aider à quantifier ou à catégoriser le risque des patientes. Tous les avantages, les inconvénients ainsi que les conséquences liés aux tests génétiques sont expliqués à la patiente avant recueil de son consentement. Les tests génétiques ciblent la recherche de mutations du BRCA1 ou BRCA2, du p53 ou du PTEN[205] (Annexe 7)



Conclusion

Le cancer du sein est un véritable problème de santé public son incidence chez les patientes jeunes marocaines est en augmentation.

Ce travail sur le cancer du sein de la femme jeune nous a permis de distinguer ses différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques.

C'est un cancer qui est souvent lié à des facteurs pronostiques défavorables, au point que plusieurs auteurs considèrent l'âge à lui seul comme facteur pronostique indépendant.

Ainsi le jeune âge est souvent associé avec des paramètres anatomo - cliniques et évolutifs de mauvais pronostic, parmi lesquelles on peut citer: le retard diagnostique, la fréquence des formes évoluées avec une taille tumorale plus importante, une atteinte ganglionnaire histologique plus fréquente, un grade histologique plus souvent élevé, des récepteurs hormonaux volontiers négatifs, des récurrences locorégionales et à distance plus fréquentes, et enfin une faible survie globale.

Il est donc nécessaire d'adopter une prise en charge pluridisciplinaire, diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce, encourager les consultations d'oncogénétique chez les femmes à risque et mettre en oeuvre des traitements adaptés aux facteurs pronostiques chez la femme jeune afin d'améliorer le pronostic.

L'amélioration du pronostic de cette maladie chez la femme jeune ne peut être obtenue que par la possibilité de poser son diagnostic au stade le plus précoce et ceci implique la réalisation d'un dépistage bien ciblé qui est, pour l'instant et vu notre contexte, loin d'être à la portée de toute la population féminine.

Malgré tout, l'annonce du diagnostic de cancer du sein à une femme jeune demeure un traumatisme violent difficile à surmonter, d'où l'intérêt d'un accompagnement psychologique et de campagnes de sensibilisation à ce fléau parmi cette tranche d'âge, afin d'aider ces patientes jeunes à rester encore «jeunes» dans leur esprit et leur corps et ne pas s'abattre sous le poids de la maladie.



Résumés

Résumé

Thèse : cancer du sein chez la femme jeune de 40 ans et moins expérience de l'hôpital militaire Mohamed V Rabat : à propos de 60 cas.

Auteur : Benlghazi Abdelhamid

Mots-clés : Cancer du sein – Femme jeune – Clinique – Traitement – Facteurs pronostiques.

Ce travail rétrospectif avait pour but d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein de la femme jeune de 40 ans et moins.

Du 01 Janvier 2010 au 31 Décembre 2015, 60 cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 40 ans et moins, ont été recrutés au service de radiothérapie de l'Hôpital Militaire Mohammed V.

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans était de 18,46%. L'âge moyen était de 35 ans. 25% avaient un antécédent familial de cancer du sein. L'autopalpation d'un nodule était prédominante (81,1%). Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes (45%), suivies des tumeurs T1 (31,7%).

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent noté dans 90,1% cas, le grade SBR II a été noté dans 57,1% et le SBR III dans 34%.

Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 67,8% des cas et l'HER2 surexprimé dans 65%.

Sur le plan thérapeutique, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgicale, radicale chez 66,7% et conservateur chez 33,3%.

La radiothérapie était délivrée chez 59 patientes et la chimiothérapie prescrite chez 57 de nos malades dont 54 adjuvante, quant à l'hormonothérapie, elle a été indiquée chez 40 patientes et le trastuzumab chez 19 patientes.

Le taux de SG à 3 ans est de 92,1%.

Notre étude rejoint les données de la littérature plaidant en faveur des formes plus évoluées et de pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes.

Abstract

Thesis: breast cancer in young women aged of 40 years old and less experience of military hospital mohamed V: about 60 female patients.

Author: BENLGHAZI Abdelhamid

Keywords : Breast cancer - Young woman - Clinic - Treatment - Prognostic factors.

The aim of this study was to evaluate epidemiological, clinical, pathological and therapeutic characteristics of breast cancer in young women aged of 40 years old and less .

From 01 January 2010 to 31 December 2015, 60 cases of breast cancer in young women aged of 40 years old and less, have been admitted at the Radiation Service of the military Hospital Mohammed V Rabat.

The frequency of breast cancer in young women under 40 years was 18,46%. The average age was 35 years. 25% had a family history of breast cancer. The self-examination of a nodule was predominant (81,1%). Tumors classified T2 were the most frequent (45%), followed by T1 tumors (31,7%).

About the anatomopathological aspect, the invasive ductal carcinoma has been the most frequently noticed in 90,1% cases and the stage SBR II has been founded in 57,1%., and SBR III in 34%.

Hormone receptors were positive in 67,8% of cases and HER2 overexpressed in 65 % of cases.

About the therapeutic plan, All patients underwent surgery, which was radical in 66,7% and conservative in 33,3%.

The radiotherapy has been practiced in 59 patients and the chemotherapy is prescribed for 57 patients that in 54 as auxiliary remedy to the adjuvant. The hormonotherapy was prescribed for 40 patients and trastuzumab for 19 patients.

The overall survival rate at 3 years is 92,1%.

Our study joins the data in the literature advocating more advanced forms and worse prognosis of breast cancer in young patients.

ملخص

أطروحة: سرطان الثدي عند المرأة الشابة التي يتراوح عمرها بين 40 سنة وأقل تجربة المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط: حول 60 حالة

الكلمات الأساسية : سرطان الثدي-المرأة الشابة –التشخيص السريري-العلاج- العوامل الإنذارية.

من طرف: بنلغازي عبد الحميد

الهدف من هذا العمل تحليل الخصائص الوبائية، السريرية، العلاجية والعوامل المنذرة لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة تحت 40 عاما.

من 1 يناير 2010 إلى 31 دجنبر 2015 ، 60 حالة إصابة بسرطان الثدي عند المرأة الشابة البالغة من العمر 40 سنة أو أقل تم استشفائها بمصلحة العلاج بالأشعة بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

بلغ تردد سرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت 40 سنة 18.46% ومتوسط العمر 35 عاما. كما تم تسجيل تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي لدى 25 % منهن. هذا وقد كان الفحص الذاتي للعقيدة سائدا بنسبة 81.1 % وكانت الأورام المصنفة T2 الأكثر شيوعا 45% تليها الأورام المصنفة T1 ب 31.7 %

من الناحية التشريحية المرضية كانت هناك هيمنة للسرطان القناة الإرتشاحية المتغلغل بنسبة 90.1% حسب تصنيف SBR : 57.1% SBR II، 34% SBR III.

المستقبلات الهرمونية إيجابية لدى 67.8 % من الحالات بينما بلغت نسبة HER2 الإيجابية 65%. من الناحية العلاجية خضعت كل المريضات لعملية جراحية منها 66.7 % استئصالية و 33.3 % محافظة.

العلاج بالأشعة خص 59 مريضة، و المعالجة الكيميائية 57 مريضة منها 54 حالة معالجة بعدية ، بينما استفادت 40 مريضة من علاجات هرمونية و 19 من العلاج بالتراستوزوماب.

هكذا تتضمن سلسلتنا للمعطيات العلمية التي ترجح الأشكال الأكثر تطورا مع تكهن سيء لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة.



Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

<u>EPIDEMIOLOGIE :</u>		<u>Anapath :</u>	
- Le NOM : - Le NUM de dossier : - Le NUM TEL : - AGE : - Ménarche : - Age de 1ère grossesse : - Geste/Parité : - CO : - Ménopause : - ATCD kc familiaux :		date: type histo : taille: SBR: EV: Curage : GA ☐ GT ☐ CIC: oui ☐ non ☐ % type histo : Limites :saines ☐ tumorales ☐ RH : RE % RP % HER : + / - Ki67 : PTNM: ypTNM:	
<u>HDM :</u>		<u>Chimiothérapie :</u>	
<u>Le délai de diagnostic :</u>		<u>Modalité néoadjuvante</u> ☐ Adjuvante ☐	
<u>Les circonstances de découverte :</u>		Délai Chir/chimiothérapie :	
Fortuite ☐ Dépistage ☐ Autopalpation / Nodule ☐		Protocole :	
Signes infl ☐ Ecoulement ☐		Nombre de cure :	
Mastodynie ☐ Autres : ☐		<u>Radiothérapie :</u>	
<u>Examen :</u>		Délai chimio/radiothérapie :	
Sein : Droit ☐ Gauche ☐ Bilat ☐		Délai Chir/radiothérapie :	
Quadrant : Taille :		Volume cible :	
APD : Axillaire ☐ susclav ☐		Lit tumoral ☐ Lit tumoral + GG ☐	
<u>Mammo-Echo :</u>		Dose totale :	
Taille : BIRADS :		Etalement :	
<u>Histologie :</u>		Boost : photon ☐ electron ☐	
La date :		Date de fin de traitement :	
Moyen : - biopsie ☐ - extemporané ☐		Toxicité aigüe:	
<u>Bilan d'extension :</u>		radioepithélite : G0 ☐ G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐	
Rx thorax : oui ☐ non ☐		Dysphagie : oui ☐ Non ☐	
Etat : normal ☐ métastase ☐		<u>Hormonothérapie :</u>	
<u>Echo hépatique :</u> oui ☐ non ☐		oui ☐ non ☐	
Etat : normal ☐ métastase ☐		Tamoxifène ☐ Anti Aromatase ☐ switch ☐	
<u>TDM TAP :</u> oui ☐ non ☐		Durée :	
Etat : normal ☐ métastase ☐		Herceptine : oui ☐ non ☐	
P ☐ e ☐ ☐ ☐		<u>Evolution :</u>	
SO : oui ☐ non ☐		Date dernière consultation :	
Etat : normal ☐ métastase ☐		Reculé en mois :	
<u>Bilan biologique :</u> ca15-3 : HB avant RTH :		Evènement:	
<u>Classification :</u> TNM :		BCLR ☐	
STADE :		Rechute :	
<u>Traitement :</u>		Locale Locale et regionale ☐ ☐	
<u>Chirurgie :</u> date :		Systémique : P ☐ foie ☐ Os ☐	
Type : conservateur ☐ patey ☐		Intervalle Fin du traitement Rechute :	
Curage gg :		Décédé/ date :	
GS :		Perdu de vue :	

Annexe 2 : Classification TNM du cancer du sein, 7^{ème} édition

2010

Le système TNM distingue le stade clinique préthérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM".

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative(RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive(RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions

sous-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

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

Annexe 3 : Classification par stades UICC

Stade UICC		TNM	
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	tout T	N3	M0
	T4d		
Stade IV	tout T	tout N	M1

Annexe 4 : classification BI-RADS de l'ACR des anomalies

mammographiques

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2: Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire:

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste).
- Ganglion intramammaire.
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie.
- Image(s) de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux).
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture.
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.).
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques.
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome.
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie.
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales.
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
- Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume.
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Micro calcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique.
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers.
- Opacité spiculée à centre dense

Annexe 5 : classification histologique des tumeurs du sein selon l'OMS 2012

- ❖ Epithelial tumours
- ❖ Microinvasive carcinoma
- ❖ Invasive breast carcinoma
- ❖ Invasive carcinoma of no special type (NST)
 - Pleomorphic carcinoma
 - Carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells
 - Carcinoma with choriocarcinomatous features
 - Carcinoma with melanotic features
- ❖ Invasive lobular carcinoma
 - Classic lobular carcinoma
 - Solid lobular carcinoma
 - Alveolar lobular carcinoma
 - Pleomorphic lobular carcinoma
 - Tubulolobular carcinoma
 - Mixed lobular carcinoma
- ❖ Tubular carcinoma
- ❖ Cribriform carcinoma
- ❖ Mucinous carcinoma
- ❖ Carcinoma with medullary features
 - Medullary carcinoma
 - Atypical medullary carcinoma
 - Invasive carcinoma NST with medullary features

- ❖ Carcinoma with apocrine differentiation
- ❖ Carcinoma with signet-ring-cell differentiation
- ❖ Invasive micropapillary carcinoma
- ❖ Metaplastic carcinoma of no special type
 - Low-grade adenosquamous carcinoma
 - Fibromatosis-like metaplastic carcinoma
 - Squamous cell carcinoma
 - Spindle cell carcinoma
 - Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation
 - Mixed metaplastic carcinoma
 - Myoepithelial carcinoma
- ❖ Rare types
- ❖ Carcinoma with neuroendocrine features
 - Neuroendocrine tumour, well-differentiated
 - Neuroendocrine tumour, poorly-differentiated
 - Carcinoma with Neuroendocrine differentiation
- ❖ Secretory carcinoma
- ❖ Invasive papillary carcinoma
- ❖ Acinic cell carcinoma
- ❖ Mucoepidermoid carcinoma
- ❖ Polymorphous carcinoma
- ❖ Oncocytic carcinoma

- ❖ Lipid-rich carcinoma
- ❖ Glycogen rich clear cell carcinoma
- ❖ Sebaceous carcinoma
- ❖ Salivary gland/skin adnexal type tumours
 - Cylindroma
 - Clear cell hidradenoma

- ❖ Epithelial-myoepithelial tumours
- ❖ Pleomorphic adenoma
- ❖ Adenomyoepithelioma
 - Adenomyoepithelioma with carcinoma

- ❖ Adenoid cystic carcinoma
- ❖ Precursor lesions
- ❖ Ductal carcinoma in situ
- ❖ Lobular neoplasia
 - Lobular carcinoma in situ
 - Classic lobular carcinoma in situ
 - Pleomorphic lobular carcinoma in situ
 - Atypical lobular hyperplasia

- ❖ Intraductal proliferative lesions
- ❖ Usual ductal hyperplasia
- ❖ Columnar cell lesions including flat epithelial atypia
- ❖ Atypical ductal hyperplasia

- ❖ Papillary lesions
- ❖ Intraductal papilloma
 - Intraductal papilloma with atypical hyperplasia
 - Intraductal papilloma with ductal carcinoma in situ
 - Intraductal papilloma with lobular carcinoma in situ
- ❖ Intraductal papillary carcinoma
- ❖ Encapsulated papillary carcinoma
 - Encapsulated papillary carcinoma with invasion
- ❖ Solid papillary carcinoma
 - In situ
 - Invasive
- ❖ Benign epithelial proliferations
- ❖ Sclerosing adenosis
- ❖ Apocrine adenosis
- ❖ Microglandular adenosis
- ❖ Radial scar/complex sclerosing lesion
- ❖ Adenomas
 - Tubular adenoma
 - Lactating adenoma
 - Apocrine adenoma
 - Ductal adenoma

- ❖ Mesenchymal tumours
- ❖ Nodular fasciitis
- ❖ Myofibroblastoma
- ❖ Desmoid-type fibromatosis
- ❖ Inflammatory myofibroblastic tumour
- ❖ Benign vascular lesions
 - Haemangioma
 - Angiomatosis
 - Atypical vascular lesions
- ❖ Pseudoangiomatous stromal hyperplasia
- ❖ Granular cell tumour
- ❖ Benign peripheral nerve-sheath tumours
 - Neurofibroma
 - Schwannoma
- ❖ Lipoma
 - Angiolipoma
- ❖ Liposarcoma
- ❖ Angiosarcoma
- ❖ Rhabdomyosarcoma
- ❖ Osteosarcoma
- ❖ Leiomyoma

- ❖ Leiomyosarcoma
- ❖ Fibroepithelial tumours
- ❖ Fibroadenoma
- ❖ Phyllodes tumours
 - Benign
 - Borderline
 - Malignant
 - Periductal stromal tumour, low grade

- ❖ Hamartoma
- ❖ Tumours of the nipple
- ❖ Nipple adenoma
- ❖ Syringomatous tumour
- ❖ Paget disease of the nipple
- ❖ Malignant lymphoma
- ❖ Diffuse large B-cell lymphoma
- ❖ Burkitt lymphoma
- ❖ T-cell lymphoma
 - Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative

- ❖ Etranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type
- ❖ Follicular lymphoma
- ❖ Metastatic tumours
- ❖ Tumours of the male breast
- ❖ Gynaecomastia

❖ Carcinoma

- Invasive carcinoma
- In situ carcinoma

❖ Clinical patterns

❖ Inflammatory carcinoma

❖ Bilateral breast carcinoma

Annexe 6: Grading histopronostique de SBR (modifié par Elston et Ellis)

1. Différenciation tubulo-glandulaire :	
proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie	
apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses	
(à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

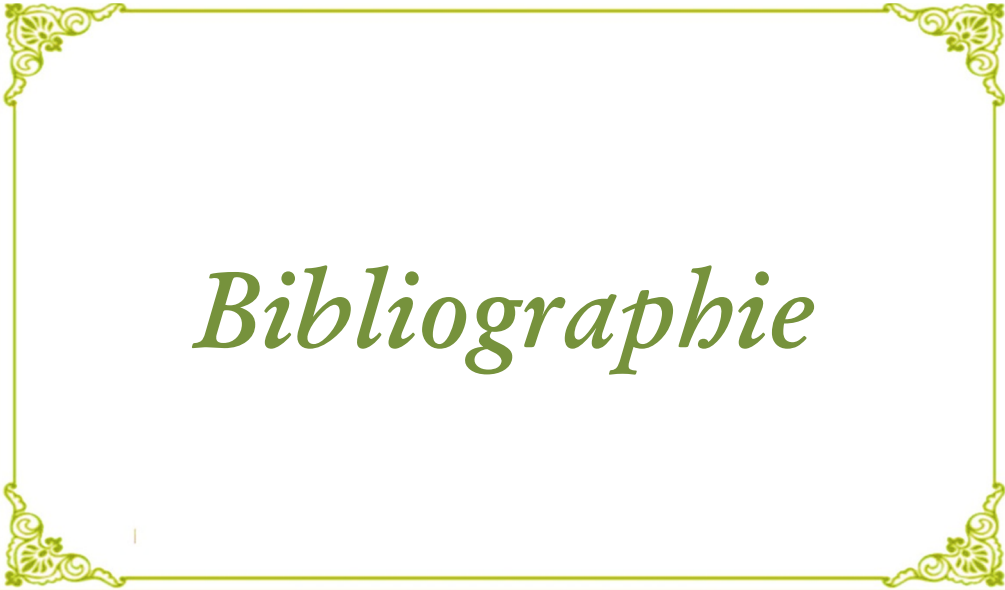
Annexe 7: Référentiel RCA Algorithme d'indication des consultations d'oncogénétique (« score InSerm »)

Identification des familles pouvant justifier une consultation Additionner les poids respectifs dans un seul compartiment d'affiliation (branche paternelle ou maternelle). Il convient de comptabiliser uniquement des personnes ayant des gènes en commun (on ne peut comptabiliser dans un seul « score » une tante paternelle et une tante maternelle). Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants (en excluant donc les rechutes) est comptabilisée en ajoutant les « scores » de chaque cancer (en tenant compte s'il y a lieu des âges différents). Sur plusieurs branches, le score retenu est le score le plus élevé.

- 5 et plus : excellente indication
- 3 et 4 : indication possible
- 2 et moins : utilité médicale faible

On peut nuancer ce « score » en fonction de la fiabilité des diagnostics, des degrés de parenté, du nombre de personnes indemnes de cancer :

Situation	Poids
Mutation constitutionnelle délétère de BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3



Bibliographie

- [1]. Ferlay, J., et al., *GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: IARC. 2013.*
- [2]. Benider, A., et al., *Registre des cancers de la région du Grand Casablanca, Année 2004.* Association Lalla Salma, 2007.
- [3]. Tazi, M.A., A. Er-Raki, and N. Benjaafar, *Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008.* Ecancermedicalscience, 2013. 7.
- [4]. Anders, C.K., et al. *Breast cancer before age 40 years.* in *Seminars in oncology.* 2009. Elsevier.
- [5]. Liukkonen, S., et al., *Breast cancer in very young women.* European Journal of Surgical Oncology, 2011. **37**(12): p. 1030-1037.
- [6]. Kollias, J., et al., *Early-onset breast cancer–histopathological and prognostic considerations.* British journal of cancer, 1997. **75**(9): p. 1318.
- [7]. Perey, K.Z.A.A.L., W.J.-S.J.-F. Delaloye, and D. De Ziegler, *Cancer du sein chez la jeune femme: traitements adjuvants et désir de grossesse.* Rev Med Suisse, 2007. **3**: p. 32281.
- [8]. Villarreal-Garza, C., et al., *Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden.* The oncologist, 2013. **18**(Special Collection): p. 26-34.
- [9]. Yeo, W., et al., *Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women.* World journal of clinical oncology, 2014. **5**(5): p. 1097.
- [10]. Han, W., et al., *Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer.* BMC cancer, 2004. **4**(1): p. 82.

- [11]. Thangjam, S., R.S. Laishram, and K. Debnath, *Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective*. South Asian journal of cancer, 2014. **3**(2): p. 97.
- [12]. Guendouz, H., et al., *Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans: étude rétrospective à propos de 612 cas*. Société française de sénologie et de pathologie mammaire. La Lettre du sénologue, 2011. **52**.
- [13]. Bouzid, N., et al., *Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie: étude rétrospective à propos de 124 cas*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2013. **41**(6): p. 356-360.
- [14]. Boufettal, H., M. Noun, and N. Samouh, *Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc*. Cancer/Radiothérapie, 2010. **14**(8): p. 698-703.
- [15]. BELHAFIANE, M.S. and M. KHOUCHANI, *Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans*. Cancer, 2015.
- [16]. Di Nubila, B., et al., *Radiological features and pathological–biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old*. The Breast, 2006. **15**(6): p. 744-753.
- [17]. Molinié, F., et al., *Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune*. 32^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Journées, Strasbourg, FRA, 2010-11-03: La femme jeune face au cancer du sein (Strasbourg, 3-5 novembre 2010)/Young woman facing breast cancer, 2010.
- [18]. Livi, L., et al., *The impact of young age on breast cancer outcome*. European Journal of Surgical Oncology, 2010. **36**(7): p. 639-645.

- [19]. Merviel, P., et al., *Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein?* Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2011. **39**(9): p. 486-490.
- [20]. Nouni, K., et al., *Le cancer du sein chez l'homme à l'Institut national d'oncologie de Rabat: à propos de 122 cas. Particularités épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives.* Cancer/Radiothérapie, 2010. **14**(6-7): p. 581.
- [21]. Ewertz, M., et al., *Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries.* International journal of cancer, 1990. **46**(4): p. 597-603.
- [22]. Minami, Y., et al., *Risk factors for breast cancer: a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan.* Breast cancer research and treatment, 1997. **44**(3): p. 225-233.
- [23]. Bakkali, H., et al., *Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins.* Cancer/Radiothérapie, 2003. **7**(3): p. 153-159.
- [24]. Marchbanks PA, M.J., Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al., *Oral contraceptives and the risk of breast cancer.* N Engl J Med 2002, 2016. **12**(2): p. 49-57.
- [25]. Hunter, D.J., et al., *Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women.* Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2010: p. cebp. 0747.2010.
- [26]. Kumle, M., et al., *Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study.* Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2002. **11**(11): p. 1375-1381.

- [27]. Grabrick, D.M., et al., *Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer*. Jama, 2000. **284**(14): p. 1791-1798.
- [28]. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease*. The Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1389-1399.
- [29]. Peto, J., et al., *Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 1999. **91**(11): p. 943-949.
- [30]. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. The American Journal of Human Genetics, 2003. **72**(5): p. 1117-1130.
- [31]. Eisinger, F., et al., *Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l 'ovaire (mise à jour 2004)*. Bulletin du cancer, 2004. **91**(3): p. 219-237.
- [32]. Ayyad, A., *Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans (a propos de 48 cas)*. 2010.
- [33]. Espié, M. and P. Cottu, *Cancer du sein de la femme jeune: problèmes et questions*. 2003, Elsevier Masson.
- [34]. Khanfir, A., et al., *Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien*. Cancer/radiothérapie, 2006. **10**(8): p. 565-571.

- [35]. Chan, A., et al., *Breast cancer in women ≤ 35 years: review of 1002 cases from a single institution*. Annals of oncology, 2000. **11**(10): p. 1255-1262.
- [36]. Ntekim, A., F. Nufu, and O. Campbell, *Breast cancer in young women in Ibadan, Nigeria*. African health sciences, 2009. **9**(4).
- [37]. Ahmed, S.B., et al., *Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes*. Santé publique, 2002. **14**(3): p. 231-241.
- [38]. Samphao, S., et al., *Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging*. The American Journal of Surgery, 2009. **198**(4): p. 538-543.
- [39]. Foxcroft, L., E. Evans, and A. Porter, *The diagnosis of breast cancer in women younger than 40*. The breast, 2004. **13**(4): p. 297-306.
- [40]. Persand Busunt, S., *Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins*. 1999, Bordeaux 2.
- [41]. Matro, J.M., et al., *Inflammatory breast cancer management in the national comprehensive cancer network: the disease, recurrence pattern, and outcome*. Clinical breast cancer, 2015. **15**(1): p. 1-7.
- [42]. Natori, A., et al., *A comparison of epidemiology, biology, and prognosis of inflammatory breast cancer in Japanese and US populations*. Clinical breast cancer, 2013. **13**(6): p. 460-464.
- [43]. Hance, K.W., et al., *Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(13): p. 966-975.

- [44]. Lazreqh, H., *Cancer du sein de la femme jeune (1996-2000): (A propos de 52 cas à la maternité Lalla Meryem)*. 2001.
- [45]. Morgan, A., et al., *Young women with breast cancer, clinical, histopathological and prognostic considerations*. Williams RJL Royal Glamorgan Hospital March, 2004.
- [46]. Smith, R.A., *The evolving role of MRI in the detection and evaluation of breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(13): p. 1362-1363.
- [47]. Biglia, N., et al., *Role of MRI (magnetic resonance imaging) versus conventional imaging for breast cancer presurgical staging in young women or with dense breast*. European Journal of Surgical Oncology, 2011. **37**(3): p. 199-204.
- [48]. Neinstein, L.S., *Breast disease in adolescents and young women*. Pediatric Clinics, 1999. **46**(3): p. 607-629.
- [49]. Balu-Maestro, C., et al., *Dépistage du cancer du sein: quelle imagerie pour quelles femmes?* Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010. **39**(1): p. 3-10.
- [50]. Hindle, W.H., L. Davis, and D. Wright, *Clinical value of mammography for symptomatic women 35 years of age and younger*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1999. **180**(6): p. 1484-1490.
- [51]. Johnstone, P.A., et al., *Yield of mammography in selected patients age $\leq$ 30 years*. Cancer, 2001. **91**(6): p. 1075-1078.

- [52]. Lannin, D.R., et al., *Difficulties in diagnosis of carcinoma of the breast in patients less than fifty years of age*. Surgery, gynecology & obstetrics, 1993. **177**(5): p. 457-462.
- [53]. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations*. Radiology, 2002. **225**(1): p. 165-175.
- [54]. Kerlikowske, K., et al., *Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer*. Annals of Internal Medicine, 2000. **133**(11): p. 855-863.
- [55]. Balleyguier, C. and I. Thomassin-Naggara, *BI-RADS 2013 en mammographie: petit guide des nouveautés*. Imagerie de la Femme, 2015. **25**(1): p. 1-7.
- [56]. Espié, M., *Prise en charge du cancer du sein*. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 2014. **95**(7-8): p. 740-744.
- [57]. Boisserie-Lacroix, M., et al., *Échographie du sein: nouvelles approches*. Gynécologie obstétrique & fertilité, 2006. **34**(12): p. 1170-1177.
- [58]. Boisserie-Lacroix, M., et al., *Mammographie de la femme jeune: comment interpréter une image anormale?* Journal de Radiologie, 2004. **85**(12): p. 2135-2142.
- [59]. achrane, j., *Le profil épidémiologies-clinique, thérapeutique et évolutif du carcinome médullaire du sein*. 2014, mohamed V. p. 51.

- [60]. Weidner, N., et al., *Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1991. **324**(1): p. 1-8.
- [61]. Kuhl, C.K., et al., *Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(33): p. 8469-8476.
- [62]. Boetes, C., et al., *False-negative MR imaging of malignant breast tumors*. European radiology, 1997. **7**(8): p. 1231-1234.
- [63]. Drew, P.J., et al., *Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the pre-operative detection of multifocal breast cancer*. Annals of surgical oncology, 1999. **6**(6): p. 599-603.
- [64]. Lehman, C.D., et al., *Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial*. Journal of surgical oncology, 2005. **92**(1): p. 9-15.
- [65]. Frei, K.A., et al., *Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation*. Investigative radiology, 2005. **40**(6): p. 363-367.
- [66]. Lehman, C.D., et al., *MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(13): p. 1295-1303.

- [67]. Balu-Maestro, C., et al., *Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI*. Breast cancer research and treatment, 2002. **72**(2): p. 145-152.
- [68]. Eisenberg, A., et al., *Preoperative aspiration cytology of breast tumors*. Acta cytologica, 1986. **30**(2): p. 135-146.
- [69]. Lamb, J. and T. Anderson, *Influence of cancer histology on the success of fine needle aspiration of the breast*. Journal of clinical pathology, 1989. **42**(7): p. 733-735.
- [70]. Sneige, N., B.D. Fornage, and G. Saleh, *Ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions: cytologic and histologic findings*. American Journal of clinical pathology, 1994. **102**(1): p. 98-101.
- [71]. Dahlstrom, J., S. Sutton, and S. Jain, *Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions*. Histopathology, 1996. **28**(6): p. 537-541.
- [72]. Foo, C.S., et al., *Breast cancer in young Asian women: study on survival*. ANZ journal of surgery, 2005. **75**(7): p. 566-572.
- [73]. Jobsen, J., J. Van Der Palen, and J. Meerwaldt, *The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy*. European journal of cancer, 2001. **37**(15): p. 1820-1827.
- [74]. Kim, S.H., et al., *Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy*. Journal of the American College of Surgeons, 1998. **187**(1): p. 1-8.

- [75]. Park, Y.H., et al., *Prevalence and clinical outcomes of young breast cancer (YBC) patients according to intrinsic breast cancer subtypes: Single institutional experience in Korea*. The Breast, 2015. **24**(3): p. 213-217.
- [76]. Alieldin, N.H., et al., *Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis?* Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 2014. **26**(1): p. 23-30.
- [77]. Chung, M., et al., *Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women*. Cancer, 1996. **77**(1): p. 97-103.
- [78]. Colleoni, M., et al., *Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease*. Annals of oncology, 2006. **17**(10): p. 1497-1503.
- [79]. Maggard, M.A., et al., *Do young breast cancer patients have worse outcomes?* Journal of Surgical Research, 2003. **113**(1): p. 109-113.
- [80]. Dubsky, P.C., et al., *Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer*. Clinical breast cancer, 2002. **3**(1): p. 65-72.
- [81]. Mvere, M., et al., *Frequency and patterns of metastatic disease in locally advanced inflammatory and non-inflammatory breast cancer*. Clinical Oncology, 2011. **23**(9): p. 608-612.
- [82]. Provencher, L., et al., *Does breast cancer tumor size really matter that much?* The Breast, 2012. **21**(5): p. 682-685.

- [83]. Mousseau, M. and C. Garnier, *Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques*. Médecine nucléaire, 2002. **26**(1): p. 7-21.
- [84]. Fitzgibbons, P.L., et al., *Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2000. **124**(7): p. 966-978.
- [85]. Porter, G., et al., *Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade*. Clinical radiology, 2004. **59**(12): p. 1094-1098.
- [86]. Colleoni, M., et al., *Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation*. Annals of Oncology, 2002. **13**(2): p. 273-279.
- [87]. Sidoni, A., et al., *Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity*. The Breast, 2003. **12**(4): p. 247-250.
- [88]. Rapiti, E., et al., *Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001*. European journal of cancer, 2005. **41**(10): p. 1446-1452.
- [89]. Turner, B.C., et al., *BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations*. Journal of clinical oncology, 1999. **17**(10): p. 3017-3024.

- [90]. Botteri, E., et al., *Axillary lymph node involvement in women with breast cancer: does it depend on age?* Clinical breast cancer, 2010. **10**(4): p. 318-321.
- [91]. Belaid, A., et al., *Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire.* Cancer/radiothérapie, 2010. **14**: p. S136-S146.
- [92]. Rouesse, J., et al., *Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein.* La Revue du praticien, 1990. **40**(10): p. 885-889.
- [93]. Morabito, A., et al., *Prognostic and predictive indicators in operable breast cancer.* Clinical breast cancer, 2003. **3**(6): p. 381-390.
- [94]. Azria, D., et al., *Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art.* Cancer/Radiothérapie, 2004. **8**(3): p. 188-196.
- [95]. Desiris, K., et al., *51 Very Young Women (< 35 Years) with Primary Breast Cancer. a Single Institution Retrospective Analysis (2005-2009).* European Journal of Cancer, 2012. **48**: p. S55.
- [96]. Weber-Mangal, S., et al., *Breast cancer in young women (≤ 35 years): Genomic aberrations detected by comparative genomic hybridization.* International journal of cancer, 2003. **107**(4): p. 583-592.
- [97]. Namer, M., et al., *Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique du cancer du sein: Cancer du sein.* La Revue du praticien, 1998. **48**(1): p. 45-51.
- [98]. Agrup, M., et al., *C-erbB-2 overexpression and survival in early onset breast cancer.* Breast cancer research and treatment, 2000. **63**(1): p. 23-29.

- [99]. Delaloge, S. and H. Marsiglia, *Bases génétiques de la radiosensibilité des cancers du sein*. Cancer/Radiothérapie, 2005. **9**(2): p. 77-86.
- [100]. Kalfon, B., et al., *Microvessel density and p53 overexpression in young women with breast cancer: a case-control study*. Clinical breast cancer, 2001. **2**(1): p. 67-72.
- [101]. Tang, L. and X. Han, *The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2013. **67**(2): p. 179-182.
- [102]. Schrag, D., et al., *Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations*. Jama, 2000. **283**(5): p. 617-624.
- [103]. Özer, E., et al., *BRCA1, C-erbB-2, and H-ras gene expressions in young women with breast cancer: an immunohistochemical study*. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology, 2000. **8**(1): p. 12-18.
- [104]. Moureau-Zabotto, L., et al., *L'évaluation conjointe du contenu en ADN et de la fraction de cellules en phase S est un paramètre pronostique indépendant dans les cancers du sein de stades I et II*. Cancer/Radiothérapie, 2005. **9**(8): p. 575-586.
- [105]. Lerebours, F., et al., *Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes*. Clinical cancer research, 2003. **9**(11): p. 4184-4189.
- [106]. de la Lande, B., *Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein*. Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 2004. **19**(5): p. 274-278.

- [107]. Turpin, A., et al., *What do clinicians do with the results of the systematic staging imaging at the time of the breast cancer diagnosis?* Gynecologie, obstetrique & fertilite, 2014. **42**(5): p. 325-330.
- [108]. Brennan, M. and N. Houssami, *Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer.* The Breast, 2012. **21**(2): p. 112-123.
- [109]. Voogd, A.C., et al., *Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials.* Journal of clinical oncology, 2001. **19**(6): p. 1688-1697.
- [110]. JABA, S., *Etude des facteurs de risque et de prévention du cancer du sein chez la femme jeune de 40 ans et moins: à propos de 23 cas.* 2016.
- [111]. Quentin, B., et al., *Cancers du sein localement avancés: facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante.* Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2015. **44**(5): p. 483-484.
- [112]. Classe, J.-M., et al., *Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l'exception de la reconstruction mammaire).* Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010. **39**(8): p. F43-F62.
- [113]. Van der Sangen, M., et al., *Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer.* European journal of surgical oncology, 2013. **39**(8): p. 892-898.

- [114]. Vila, J., S. Gandini, and O. Gentilini, *Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: a systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy*. The Breast, 2015. **24**(3): p. 175-181.
- [115]. Gajdos, C., et al., *Stage 0 to stage III breast cancer in young women*. Journal of the American College of Surgeons, 2000. **190**(5): p. 523-529.
- [116]. Arriagada, R., et al., *Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer*. Annals of oncology, 2002. **13**(9): p. 1404-1413.
- [117]. Cutuli, B., et al., *Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients*. European Journal of Cancer, 2001. **37**(18): p. 2365-2372.
- [118]. Huston, T.L. and R.M. Simmons, *Locally recurrent breast cancer after conservation therapy*. The American Journal of Surgery, 2005. **189**(2): p. 229-235.
- [119]. Elkhuisen, P.H., et al., *Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival*. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 1998. **40**(4): p. 859-867.
- [120]. Halverson, K.J., et al., *Age as a prognostic factor for breast and regional nodal recurrence following breast conserving surgery and irradiation in stage I and II breast cancer*. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 1993. **27**(5): p. 1045-1050.

- [121]. Haas, J.A., et al., *An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience*. The cancer journal from Scientific American, 1998. **4**(5): p. 308-315.
- [122]. Staub, G., et al. *Résultats carcinologiques et esthétiques du traitement du cancer du sein par plastie mammaire. 298 cas*. in *Annales de chirurgie plastique esthetique*. 2008. Elsevier.
- [123]. DORIDOT, V. and K.B. CLOUGH, *Cancers du sein: Épidémiologie, anatomie pathologique, dépistage, diagnostic, évolution, principes du traitement*. La Revue du praticien, 2001. **51**(11): p. 1239-1245.
- [124]. Féron, J.-G., et al. *Mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire et cancer du sein. Mise au point*. in *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2014. Elsevier.
- [125]. ALAMI, H., et al., *Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein: Est-ce la fin du curage pour les petites tumeurs NO?* Espérance médicale, 2004. **11**(104): p. 212-215.
- [126]. Paillocher, N., et al., *Cancer du sein infiltrant chez les femmes de moins de 25 ans: À propos de 13 cas*. La Presse Médicale, 2006. **35**(1-12): p. 1642-1648.
- [127]. Lannin, D.R., et al., *Difficulties in Diagnosis of Carcinoma of the Breast in Patients Less Than Fifty Years of Age*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1994. **49**(4): p. 255.
- [128]. Houvenaeghel, G., *Impact des techniques chirurgicales sur le contrôle locorégional et la survie*, in *Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie*. 2009.

- [129]. Barranger, E., et al., *Groupe chirurgie. Oncologie*, 2011. **13**(10-11): p. 727-754.
- [130]. Lyman, G.H., et al., *Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2016.
- [131]. Samorani, D., et al., *The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study*. European journal of surgical oncology, 2015. **41**(1): p. 64-70.
- [132]. Barranger, E., et al., *Technique d'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par traceur magnétique: étude préliminaire*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2014. **42**(7-8): p. 490-493.
- [133]. Cox, C.E., C.J. Salud, and M.A. Harrinton, *The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer*. Surgical Clinics, 2000. **80**(6): p. 1759-1777.
- [134]. McMasters, K.M., et al., *Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(13): p. 2560-2566.
- [135]. Quoc, C.H. and E. Delay, *Reconstruction mammaire après mastectomie*. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2013. **42**(1): p. 29-39.
- [136]. Delay, E., et al., *Reconstruction mammaire autologue par lambeau musculo-cutané-graisseux de grand dorsal pédiculé*. EMC (Elsevier Masson, Paris). Techniques chirurgicales—chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, 2010: p. 45-665.

- [137]. Quoc, C.H., et al. *Traitement chirurgical des séquelles de brûlures profondes du sein: 25 ans d'expérience.* in *Annales de chirurgie plastique esthetique*. 2012. Elsevier.
- [138]. Watterson, P.A., et al., *TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients.* Plastic and reconstructive surgery, 1995. **95**(7): p. 1185-1194.
- [139]. Spear, S.L., C. Pelletiere, and M. Lockwood, *Immediate breast reconstruction with tissue expanders and AlloDerm.* Surgery of the Breast: Principles and Art. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: p. 484-488.
- [140]. Delaporte, T., et al. *Reconstruction mammaire par transfert graisseux exclusif: à propos de 15 cas consécutifs.* in *Annales de chirurgie plastique esthetique*. 2009. Elsevier.
- [141]. Oger, A., et al. *La chirurgie prophylactique chez les patientes mutées BRCA ou à haut risque: étude rétrospective de 61 patientes de l'ICO.* in *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2015. Elsevier.
- [142]. Morcel, K., et al., *Prévention des cancers du sein: de la chimioprévention à la chirurgie prophylactique.* Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2008. **37**(7): p. 661-671.
- [143]. Leblanc-Talent, P., *Mastectomie prophylactique: la meilleure et... la pire des "solutions".* La lettre du Gynécologue, 2006. **312**: p. 22-25.
- [144]. Chagpar, A.B., *Prophylactic bilateral mastectomy and contralateral prophylactic mastectomy.* Surgical Oncology Clinics, 2014. **23**(3): p. 423-430.

- [145]. Ouldamer, L., et al., *La mastectomie prophylactique controlatérale: sur quels arguments?* Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2013. **7**(41): p. 419-420.
- [146]. Delay, E., et al. *Séquelles thérapeutiques du sein après traitement conservateur du cancer du sein.* in *Annales de chirurgie plastique esthétique*. 2008. Elsevier.
- [147]. Lansac, J. and A. Diouf, *Surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein: Cancer du sein.* La Revue du praticien, 1998. **48**(1): p. 71-76.
- [148]. Ortholan, C., et al., *Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.* Cancer/Radiothérapie, 2007. **11**(6-7): p. 329-330.
- [149]. Bentzen, S., et al., *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.* The Lancet. Oncology, 2008. **9**(4): p. 331-341.
- [150]. Whelan, T.J., et al., *Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.* New England Journal of Medicine, 2010. **362**(6): p. 513-520.
- [151]. Smith, B.D., et al., *Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline.* International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 2011. **81**(1): p. 59-68.
- [152]. Wang, E.H., et al., *Adoption of hypofractionated whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a National Cancer Data Base analysis.* International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 2014. **90**(5): p. 993-1000.

- [153]. Prades, J., et al., *Understanding variations in the use of hypofractionated radiotherapy and its specific indications for breast cancer: A mixed-methods study*. Radiotherapy and Oncology, 2017. **123**(1): p. 22-28.
- [154]. Besnard, S., et al., *Radiothérapie du cancer du sein infiltrant: recommandations nationales françaises*. Cancer/Radiothérapie, 2012. **16**(5-6): p. 503-513.
- [155]. Hughes, K.S., et al., *Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(19): p. 2382.
- [156]. Hennequin, C., et al., *Radiothérapie du cancer du sein*. Cancer/Radiothérapie, 2016. **20**: p. S139-S146.
- [157]. Ringash, J., et al., *Accuracy of ultrasound in localization of breast boost field*. Radiotherapy and oncology, 2004. **72**(1): p. 61-66.
- [158]. Bartelink, H., et al., *Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(22): p. 3259-3265.
- [159]. Chand, M.-È., et al., *Curiethérapie du cancer du sein*. Cancer/Radiothérapie, 2013. **17**(2): p. 125-129.
- [160]. Poortmans, P., et al., *The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial*. Radiotherapy and oncology, 2004. **72**(1): p. 25-33.

- [161]. BOBIN, J.-Y. and P. Romestaing, *Traitement locorégional du cancer du sein: chirurgie et radiothérapie: Cancer du sein*. La Revue du praticien, 1998. **48**(1): p. 53-59.
- [162]. Harris, L.N., et al., *Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary*. Journal of oncology practice, 2016. **12**(4): p. 384-389.
- [163]. Luporsi, E., et al., *uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint® Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein*. Oncologie, 2014. **16**(4): p. 196-206.
- [164]. Clere, N., *Les traitements du cancer du sein*. Actualités Pharmaceutiques, 2016. **55**(558): p. 20-25.
- [165]. Lefranc, J., et al., *Comment réduire le risque de récurrence locale dans le cancer du sein après traitement conservateur?* e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2004. **3**(4): p. 1-7.
- [166]. Rastogi, P., et al., *Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(5): p. 778-785.
- [167]. von Minckwitz, G., et al., *Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(12): p. 2676-2685.

- [168]. Wolmark, N., et al., *Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*. JNCI Monographs, 2001. **2001**(30): p. 96-102.
- [169]. ANDRE, C., et al., *Le cancer du sein chez la femme jeune*. Revue Médicale de Liège, 2011. **66**(5-6): p. 397-399.
- [170]. Poortmans, P.-M.-P., *Radiothérapie prophylactique des aires ganglionnaires dans le cancer du sein*. Cancer/Radiothérapie, 2006. **10**(6-7): p. 343-348.
- [171]. Poortmans, P., et al., *The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial*. Cancer/Radiothérapie, 2008. **12**(6-7): p. 565-570.
- [172]. Prowell, T.M. and N.E. Davidson, *What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? The oncologist*, 2004. **9**(5): p. 507-517.
- [173]. Kroman, N., et al., *Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study*Commentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. Bmj, 2000. **320**(7233): p. 474-479.
- [174]. Robb, C., et al., *Impact of breast cancer survivorship on quality of life in older women*. Critical reviews in oncology/hematology, 2007. **62**(1): p. 84-91.
- [175]. Xiong, Q., et al., *Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis*. Cancer, 2001. **92**(10): p. 2523-2528.

- [176]. Voduc, K.D., et al., *Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(10): p. 1684-1691.
- [177]. Ferguson, T., et al., *Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer*. The Cochrane Library, 2007.
- [178]. Albain, K.S., D.C. Allred, and G.M. Clark, *Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials?* Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 1994(16): p. 35-42.
- [179]. Aebi, S., *Special issues related to the adjuvant therapy in very young women*. The Breast, 2005. **14**(6): p. 594-599.
- [180]. Pritchard, K.I., *Adjuvant therapy of the very young woman*. The Breast, 2007. **16**: p. 136-146.
- [181]. Saltel-Fulero, A., et al., *Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein*. Bulletin du Cancer, 2016. **103**(1): p. 104-112.
- [182]. Group, E.B.C.T.C., *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. The Lancet, 1998. **351**(9114): p. 1451-1467.
- [183]. Group, E.B.C.T.C., *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. The Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1687-1717.
- [184]. Group, E.B.C.T.C., *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials*. The lancet, 2011. **378**(9793): p. 771-784.

- [185]. Yi, M., et al., *Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients*. Annals of Oncology, 2014. **25**(5): p. 1004-1011.
- [186]. group, L.-a.i.E.B.C.O., *Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials*. The Lancet, 2007. **369**(9574): p. 1711-1723.
- [187]. Sverrisdottir, A., et al., *Interaction between goserelin and tamoxifen in a prospective randomised clinical trial of adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer*. Breast cancer research and treatment, 2011. **128**(3): p. 755-763.
- [188]. Davidson, N.E., et al., *Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188)*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(25): p. 5973-5982.
- [189]. 189. Francis, P.A., et al., *Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(5): p. 436-446.
- [190]. Vincent-Salomon, A., *HER2 et cancers du sein*. Correspondances en Onco-Theranostic, 2012. **1**.
- [191]. Tardivon, A., *Suivi radiologique après cancer du sein: adaptation au risque résiduel?* Imagerie de la Femme, 2016. **26**(2): p. 138-142.

- [192]. Gunia, S.R., et al., *Evaluation of appropriate short-term mammographic surveillance in patients who undergo breast-conserving Surgery (BCS)*. Annals of surgical oncology, 2012. **19**(10): p. 3139-3143.
- [193]. Arasu, V.A., et al., *Benefit of semiannual ipsilateral mammographic surveillance following breast conservation therapy*. Radiology, 2012. **264**(2): p. 371-377.
- [194]. Demicheli, R., et al., *Recurrence and mortality according to estrogen receptor status for breast cancer patients undergoing conservative surgery. Ipsilateral breast tumour recurrence dynamics provides clues for tumour biology within the residual breast*. BMC cancer, 2010. **10**(1): p. 656.
- [195]. Khatcheressian, J.L., et al., *Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. Clinical Oncology, 2012.
- [196]. Tuma, R.S., *Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(12): p. 870-871.
- [197]. De La Rochefordiere, A., et al., *Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma*. The Lancet, 1993. **341**(8852): p. 1039-1043.
- [198]. Fleurier, C., et al., *Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans: présentation et caractéristiques évolutives*. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2018. **46**(2): p. 105-111.

- [199]. Sghari, M.B.A. and S. Hammami. *Prise en charge psychologique des patients cancéreux*. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2017. Elsevier.
- [200]. Shannon, C. and I. Smith, *Breast cancer in adolescents and young women*. European Journal of cancer, 2003. **39**(18): p. 2632-2642.
- [201]. Bloom, J. and L. Kessler, *Risk and timing of counseling and support interventions for younger women with breast cancer*. Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 1994(16): p. 199-206.
- [202]. Jenkins, V., et al., *Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study*. Psycho-Oncology, 2004. **13**(1): p. 61-66.
- [203]. Spiegel, D. and J. Giese-Davis, *Depression and cancer: mechanisms and disease progression*. Biological psychiatry, 2003. **54**(3): p. 269-282.
- [204]. Cancer, I.A.f.R.o. and W.H. Organization, *Breast Cancer Screening. IARC Handbook of Cancer Prevention*. 2002, IARC Press.
- [205]. Juge, M.l.P.H.B., *Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010*.
- [206]. Eilstein, D., et al., *Estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein*. Institut de veille sanitaire, 2007: p. 5.
- [207]. Thomassin-Naggara, I., N. Chabbert-Buffet, and I. Trop, *Du dépistage de masse au dépistage stratifié selon le risque*. Imagerie de la Femme, 2018.

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.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 200

سنة : 2018

سرطان الثدي عند المرأة الشابة التي يتراوح عمرها بين 40 سنة وأقل

تجربة المستشفى العسكري محمد الخامس - الرباط بصدده 60 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: عبد الحميد بنلغازي

المزاد في: 24 يوليوز 1990 بوجدة

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي - المرأة الشابة - وبائيات - التشخيص السريري - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد إيشو