



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N°176

# Cancer du sein chez la femme jeune moins de 35 ans au service de gynécologie obstétrique CHU Med VI de Marrakech

---

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/07/2019

PAR

**Mme Samira IDMANGA**

Née le 15 mai 1991 à Guelmim

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS-CLES :

Cancer du sein - Femme jeune - Clinique - Traitement chirurgical

---

## JURY

<b>Mme. M. KHOUCHANI</b> Professeur de Radiothérapie	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. A. BASSIR</b> Professeur agrégée de Gynécologie-obstétrique	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. H. RAIS</b> Professeur agrégée d'Anatomie-pathologique	} <b>JUGES</b>
<b>M. Y. AIT BENKADDOUR</b> Professeur de Gynécologie-obstétrique	

وَبَيْنَ يَدَيْهِ الْحَيَاتُ

حَالِمَاتٌ





# *Serment d'hippocrate*

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

*Les médecins seront mes frères.*

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

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

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

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





*LISTE DES PROFESSEURS*



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

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie

BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumatologie-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Traumatologie-orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumatologie-orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019**



*DEDICACES*





*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...*

### *A mes très chers parents*

*Je ne saurais jamais vous exprimer mon amour et ma gratitude. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là.*

*Merci d'avoir été les meilleurs parents du monde.*

*Que ce travail, puisse couronner toutes ces années de labeur et de persévérance au cours desquelles vous étiez présents jour après jour, prêts à m'épauler et me pousser vers l'avant.*

*J'espère avoir exaucé vos rêves de me voir médecin et avoir été à la hauteur de vos attentes.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie incha'Allah.*

### *A mon merveilleux mari Hassan ALHIANE*

*Que dire pour te remercier !*

*Tout d'abord, ce travail n'aurait pas vu le jour sans ton aide et tes conseils. Tu étais présent à sa conception du début jusqu'à la fin, t'en as mis de ton âme tout comme moi et c'est finalement notre travail à nous deux, le fruit de nos efforts combinés.*

*Ton amour pour moi n'a d'égal que ton affection, ta générosité et ton désir de me rendre encore heureuse ! Rassure-toi, je suis comblée de bonheur depuis que je t'ai connu.*

*Je n'oublierai pas de parler de tous ces moments difficiles, moments d'hésitation et de faiblesse où tu étais mon seul refuge et ma source de réconfort inépuisable.*

*Que le bon Dieu te protège et nous accorde une vie pleine de bonheur et d'enfants incha'Allah !*

### *A mes très chères frères Mohammed et Abdelghafour et ma petite sœur Maryem*

*Vous n'êtes pas uniquement frères et sœur, mais aussi mes amies et mes confidentes.*

*Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie.*

*Vous êtes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe le cœur*

*Je vous aime infiniment.*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels*

*Je vous garde toujours au plus profond de mon cœur et je ne cesse de prier pour vous.  
J'aurais tant aimé vous avoir à mes côtés et j'espère que vous êtes fiers de votre  
petite fille.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

*A mes grands-parents mes beaux-parents maternels mes tantes et mes oncles, mes  
cousins et cousines*

*Je vous remercie pour votre soutien et amour et je tiens à vous dire que je suis très  
fière de faire partie de cette famille.*

*Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et  
de longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.*

*A tous les membres des familles IDMANGA, BOUZAD ET ALHIANE*

*Merci pour votre soutien et prières, puissions-nous rester à jamais une grande famille  
soudée.*

*A mes amies (sœurs)*

*Fayrouz, Naaima, Houda, leila, Fatima ezzahra, Hayat, Kḥawla, Oumayma,  
Merym H, Merym K et Kenza*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et connaissance et des moments  
agréables qu'on a passé ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de  
mon respect le plus profond.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.*

*A Tous Mes enseignants tout au long de mes études depuis l'école Hassan I à  
Bouizakarne en finissant par LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE  
PHARMACIE DE MARRAKECH. A tous ceux qui ont participé de près ou de  
loin à la réalisation de ce travail. A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager  
les gens et diminuer leurs souffrances.*



*REMERCIEMENTS*



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE  
MADAME LA PROFESSEUR M. KHOUCHANI*

*Professeur agrégée de Radiothérapie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la  
présidence de notre jury.*

*Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines ont suscité en nous une  
grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, chère présidente, l'assurance de notre estime et notre profond  
respect.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE*

*MADAME LA PROFESSEUR A. BASSIR*

*Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail. Nous  
vous en sommes profondément reconnaissants.*

*Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour, vos remarques judicieuses ont  
permis de l'affiner.*

*Ce travail est le vôtre, il serait incongru de vous en remercier.*

*Croyez seulement en notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre  
disponibilité.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*MADAME LE PROFESSEUR H. RAIS*

*Professeur agrégée d'Anatomie pathologique*

*Nous avons l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.*

*Nous avons eu également le privilège de profiter de vos conseils pertinents qui nous  
été d'une aide précieuse.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos compétences et  
votre amabilité infinies.*

*A*

*NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. AIT BENKADDOUR*

*Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique*

*Vous avez accepté de siéger parmi notre jury. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.*

*Veillez accepter notre profonde reconnaissance et admiration et nos remerciements les plus sincères.*



# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

AC60	:	Adriamycine + Cyclophosphamide
ACR	:	American college of radiology
ADP	:	Adénopathie
AT	:	Adriamycine + Taxotère
BI-RADS	:	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA 1	:	Breast cancer gene 1
BRCA 2	:	Breast cancer gene 2
CA15-3	:	Cancer antigen 15-3
CCI	:	Carcinome canalaire infiltrant
CISH	:	Chromogenic in situ hybridization
CLI	:	Carcinome lobulaire infiltrant
CMF	:	Cyclophosphamide + Méthotrexate + 5-Fluorouracile
CMI	:	Chaîne mammaire interne
CTH	:	Chimiothérapie
cTNM	:	Clinical Tumor Node Metastasis
FAC60	:	5-Fluorouracile + Adriamycine + Cyclophosphamide
FEC100	:	5-Fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide
FISH	:	Fluorescence in situ hybridization
GS	:	Ganglion sentinelle
HE	:	Hématoxyline éosine
HER-2	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HTH	:	Hormonothérapie
IMC	:	Indice de masse corporelle
INO	:	Institut National d'Oncologie
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
PAM	:	Plaque aréolo-mamelonnaire
pTNM	:	Pathological Tumor Node Metastasis

QIE	:	Quadrant inféro–externe
QII	:	Quadrant inféro–interne
QSE	:	Quadrant supéro–externe
QSI	:	Quadrant supéro–interne
RCP	:	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCRC	:	Registre des Cancers de la Région de Casablanca
RE	:	Récepteurs à l'oestrogène
RH	:	Récepteurs hormonaux
RLR	:	Rechute locorégionale
RP	:	Récepteurs à la Progestérone
RTH	:	Radiothérapie
SBR	:	Scarf–Bloom et Richardson
SG	:	Survie globale
SSR	:	Survie sans rechute
TDM	:	Tomodensitométrie
TE	:	Taxotère + Epirubicine
TEP	:	Tomographie par émission de positons
THM	:	Traitement hormonal de la ménopause
UICC	:	Union internationale contre le cancer
VPN	:	Valeur prédictive négative
VPP	:	Valeur prédictive positive



*LISTE*  
*DES ILLUSTRATIONS*



## Liste des figures :

Figure 1 : Répartition des patientes par année de consultation

Figure 2 : Répartition des patientes par tranches d'âge

Figure 3 : Répartition des patientes selon la parité

Figure 4 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

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 les signes associés au nodule

Figure 8 : Répartition des tumeurs selon le côté atteint

Figure 9 : Répartition des cas selon la taille du nodule à l'examen clinique

Figure 10 : Répartition selon la consistance du nodule à l'examen clinique

Figure 11 : patiente de 31 ans porteuse d'un sarcome phyllode avec inflammation cutanée.

Figure 12 : Images mammographiques montrant une opacité stellaire classée ACR 5 chez patiente de 35 ans

Figure 13 : Echographie mammaire montrant un nodule hypoéchogène

Figure 14 : Répartition des patientes selon la classification ACR

Figure 15 : Multiples nodules du QIE gauche hautement suspects de malignité.

Figure 16 : Répartition des patientes selon le type histologique

Figure 17 : prolifération carcinomateuse infiltrante organisée en lobules en amas et través (HEX20)

Figure 18 : Répartition des patientes selon le grade SBR

Figure 19 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM

Figure 20 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM

Figure 21: Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM

Figure 22 : Pièce de tumorectomie orientée par un fil chez une patiente opérée

Figure 23: Sonde de détection des rayons gamma, détection per opératoire de ganglion sentinelle (photo du service)

Figure 24 : Répartition des patientes selon les embolies vasculaires

Figure 25 : Répartition selon les récepteurs hormonaux

Figure 26 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire

Figure 27 : Différents quadrants et segments du sein

Figure 28 : Coupe sagittale du sein

Figure 29 : La vascularisation artérielle du sein

Figure 30 : Représentation schématique de la vascularisation veineuse de la glande mammaire

Figure 31 : Drainage lymphatique du sein

Figure 32 : Structure microscopique d'un lobule d'une glande mammaire active et l'une de ses alvéoles au plus fort grossissement.

Figure 33: Fréquence du cancer du sein chez la femme selon le registre des cancers du grand Casablanca 2008–2012

Figure 34 : Comparaison de l'incidence du cancer du sein entre différents pays

Figure 35 : Comparaison de la fréquence de nulliparité selon les séries

Figure 36 : Comparaison de l'histoire familiale du cancer du sein entre les séries

Figure 37 : Comparaison du mode de découverte par autopalpation de nodule entre les séries

Figure 38 : Comparaison de la taille tumorale entre les séries

Figure 39 : Contrôle échographique du ciblage après microbiopsie :

Figure 40 : Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries

Figure 41 : Comparaison de la surexpression HER2 chez la femme jeune entre les séries

Figure 42: Comparaison du «T» de la classification TNM entre les séries

Figure 43 : Comparaison du «N» de la classification TNM entre les séries

Figure 44 : Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries

Figure 45 : Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries

Figure 46 : A : Incisions possibles de la mastectomie standard a. Horizontale. b. Verticale. c. Oblique interne. d. Oblique externe. B: L'incision verticale ou l'incision en «T» inversé est adaptée aux tumeurs inférieures sur des seins très volumineux. C : L'incision cutanée horizontale emmène l'aréole et le mamelon. D : clivage aux ciseaux

Figure 47 : Pièce opératoire de mastectomie sur cancer du sein

Figure 48 : Récapitulatif des techniques d'oncoplastie

Figure 49 : Lambeaux de reconstruction mammaire : lambeau du grand dorsal

Figure 50 : Lambeaux de reconstruction mammaire : lambeau fessier libre

Figure 51 : Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées d'après Hanahan et Weinberg

Figure 52 : Autopalpation du sein

## **Liste des tableaux :**

Tableau I : Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série

Tableau II : Répartition des patientes par tranches d'âge

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

Tableau IV : Répartition des patientes selon le statut matrimonial

Tableau V: Répartition des patientes selon la prise de contraception

Tableau VI : Répartition des patientes selon la parité

Tableau VII : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Tableau VIII : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Tableau IX : Répartition des patientes selon les signes associés au nodule

Tableau x : Répartition des tumeurs selon le côté atteint

Tableau XI : Répartition des cas selon la localisation du nodule sur les deux seins.

Tableau XII : Répartition selon l'atteinte cutanée

Tableau XIII : Répartition des patientes selon l'aspect mammographique

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

Tableau XV : Répartition des patientes selon les modalités thérapeutiques

Tableau XVI: Répartition des patientes selon l'étude HER2

Tableau XVII: Répartition des patientes selon la classification pTNM

Tableau XVIII : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie

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

Tableau XX : Scores et indications des consultations d'oncogénétique

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

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

Tableau XXIII : Survie globale à 10 ans selon la taille

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

Tableau XXV : Comparaison de l'envahissement ganglionnaire et l'effraction capsulaire

Tableau XXVI : Comparaison de positivité des récepteurs hormonaux entre les séries

Tableau XXVII : Thérapie ciblée en fonction du statut HER2.

Tableau XXVIII : Comparaison des sous types moléculaires chez la femme jeune entre les séries

Tableau XXIX : Définition des sous-types de cancers du sein et indications de traitement adjuvant pour les cancers du sein RH+/HER2-, selon la conférence de Saint-Gallen 2015



# *PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>3</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>6</b>
<b>I. Etude épidémiologique</b>	<b>7</b>
1. Fréquence	7
2. Facteurs de risque	8
<b>II. Etudes clinique</b>	<b>12</b>
1. Délai d'évolution	12
2. Circonstances de découverte	13
3. Examen clinique	15
<b>III. Bilan paraclinique</b>	<b>20</b>
1. Radiologie	20
1.1 Mammographie	20
1.2 Echographie mammaire	21
1.3 IRM	22
2. Cytologie	23
3. Examen histopathologique	23
3.1 Moyennes	23
3.2 Résultats	23
a. Type histologique	23
b. Grade SBR	24
<b>IV. Bilan D'extension</b>	<b>25</b>
<b>V. Classification TNM</b>	<b>27</b>
1. Stade T	27
2. Adénopathies N	27
3. Métastases M	28
<b>VI. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>29</b>
1. Traitement locorégional	29
1.1 Chirurgie	29
a. Chirurgie radicale	29
b. Chirurgie concervatrice	29
c. Chirugie axillaire	30
d. Chirurgie prophylactique	31
e. Chirugie oncoplastique et reconstruction mammaire	31

f. Analyse anatomopathologique	31
g. Classification pTNM	34
h. Classification moléculaire	34
i. Evolution et complications	35
1.2 Radiothérapie	36
2. Traitement systémique	37
2.1 Chimiothérapie	37
a. Indications et délai	37
b. Protocoles et nombre des cures	37
c. Complications	38
2.2 Hormonothérapie	38
2.3 Thérapie ciblée	39
<b>VII. Evolution</b>	<b>39</b>
<b>RAPPEL THEORIQUE</b>	<b>40</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>55</b>
<b>I. Caractéristiques épidémiologiques</b>	<b>56</b>
1. Fréquence	56
2. Age	59
3. Facteurs de risque	59
<b>II. Caractéristiques cliniques</b>	<b>69</b>
<b>III. Bilan paraclinique</b>	<b>73</b>
1. Radiologie	73
1.1 Mammographie	73
1.2 Echographie mammaire	74
1.3 Imagerie par résonance magnétique IRM	75
2. Examen cytologique	78
3. Examen histopathologique	78
<b>IV. Etude anatomopathologique</b>	<b>81</b>
1. Type histologique	81
2. Grade histopronostic :	81
3. Signes inflammatoires :	82
4. Taille tumorale histologique et stade tumoral	82
5. Envahissement ganglionnaire	83
6. Emboles tumoraux	84

7. Evaluation des récepteurs hormonaux	85
8. Amplification du gène HER2 (C-erb-2)	86
9. Antigène Ki67	88
10. Triple négatif	88
<b>V. Bilan d'extension</b>	<b>89</b>
1. Clinique	89
2. Imagerie	89
3. Biologie	90
<b>VI Classification TNM</b>	<b>91</b>
<b>VII Classification moléculaire</b>	<b>93</b>
<b>VIII. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>95</b>
1. Réunion de concertation pluridisciplinaire	95
2. Chirurgie	96
2.1. Chirurgie mammaire	96
2.2. Curage ganglionnaire	103
2.3. Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire	106
3. Radiothérapie	115
4. Chimiothérapie	119
5. Hormonothérapie	125
6. Thérapie ciblée	128
<b>XI. Aspect Psychologique</b>	<b>131</b>
<b>X. La surveillance</b>	<b>133</b>
1. Moyens de diagnostic des récurrences	133
2. Rythme de la surveillance	136
<b>V. Prévention</b>	<b>136</b>
1. Prévention primaire	136
2. Prévention secondaire : Dépistage	138
<b>CONCLUSION</b>	<b>141</b>
<b>RESUMES</b>	<b>143</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>147</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>167</b>



*INTRODUCTION*



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

Sa survenue constitue un événement dramatique dans la vie d'une femme, il est encore mal ressenti et difficile à accepter lorsqu'il s'agit d'une femme jeune.

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.

Nous avons mené une étude rétrospective au service de Gynéco-obstétrique du CHU Mohammed VI sur une période de 4 ans allant de janvier 2015 à décembre 2018.

Dans cette étude nous avons colligé un nombre total de 78 cas de femmes jeunes atteintes de cancer du sein dont l'âge était de 35ans et moins au moment du diagnostic.

Nous vous proposons à travers ce travail, d'étudier les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme jeune ; avec une revue de la littérature.



*MATERIELS & METHODES*



## I. Matériel :

Ce travail rentre dans le cadre d'une étude rétrospective, à propos d'une série de 78 patientes âgées de 35 ans et moins pris en charge pour cancer du sein dans le service de gynécologie obstétrique du centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech durant une période de 4 années allant du 01 janvier 2015 au 31 décembre 2018.

## II. Méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 4 ans et concernant les cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 35 ans et moins qui répondent aux critères suivants :

- Critères d'inclusion :
  - Femmes âgées de 35 ans et moins au moment du diagnostic.
  - Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement.
- Les critères d'exclusion :
  - Les patientes prises en charge pour récurrence de cancer du sein avant le 1<sup>er</sup> Janvier 2015
  - Femmes perdues de vue avant confirmation histologique du cancer du sein
  - Le cancer du sein chez le sexe masculin.

Tout d'abord, nous avons ressorti tous les dossiers des patientes hospitalisées pour cancer du sein, par la suite nous avons sélectionné les dossiers des femmes âgées de 35 ans et moins et répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion qui étaient au nombre de 78 dossiers.

Notre étude a pour but d'analyser les différentes données épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques, et d'en tirer des conclusions caractérisant le carcinome du sein dans cette tranche d'âge.

Ces données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation détaillées et remplies soigneusement pour chaque patiente. (Annexe 1)

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

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune a été calculée par rapport à l'ensemble des femmes hospitalisées pour cancer du sein durant la même période.

La classification de la tumeur s'est faite au moyen de la classification TNM édition de 2010.

Afin de compléter les informations sur nos malades, nous avons consulté les dossiers des patientes adressées au service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech pour complément thérapeutique afin de recueillir les données liées aux protocoles de chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie et éventuellement le suivi.

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



*RESULTATS*



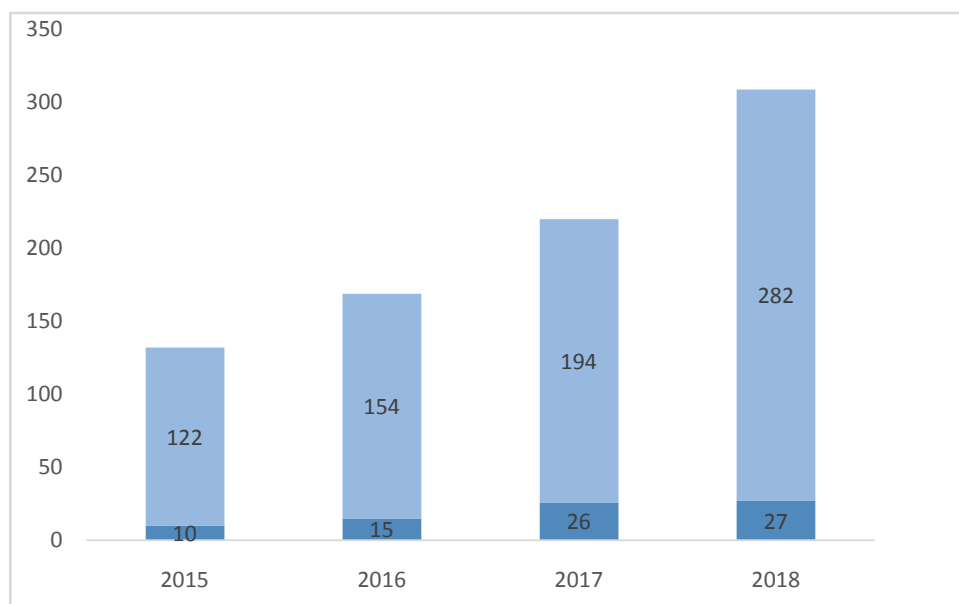
## I. Etude épidémiologique :

### 1. Fréquence :

Durant une période de 4 ans, de Janvier 2015 à Décembre 2018, 752 femmes atteintes de cancer du sein ont été recensées au service de gynéco-obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Parmi elles, 78 étaient âgées de 35 ans et moins; soit une fréquence de 10% du nombre global du cancer du sein. (Tableau I, Figure 1).

**Tableau I : Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série**

Années	Nombre de cas $\leq$ 35 ans	Nombre total des cas	Pourcentage
2015	10	122	8%
2016	15	154	10%
2017	26	194	13%
2018	27	282	10%
Total	78	752	10%



**Figure 1 : Répartition des patientes par année de consultation**

## 2. Facteurs de risque :

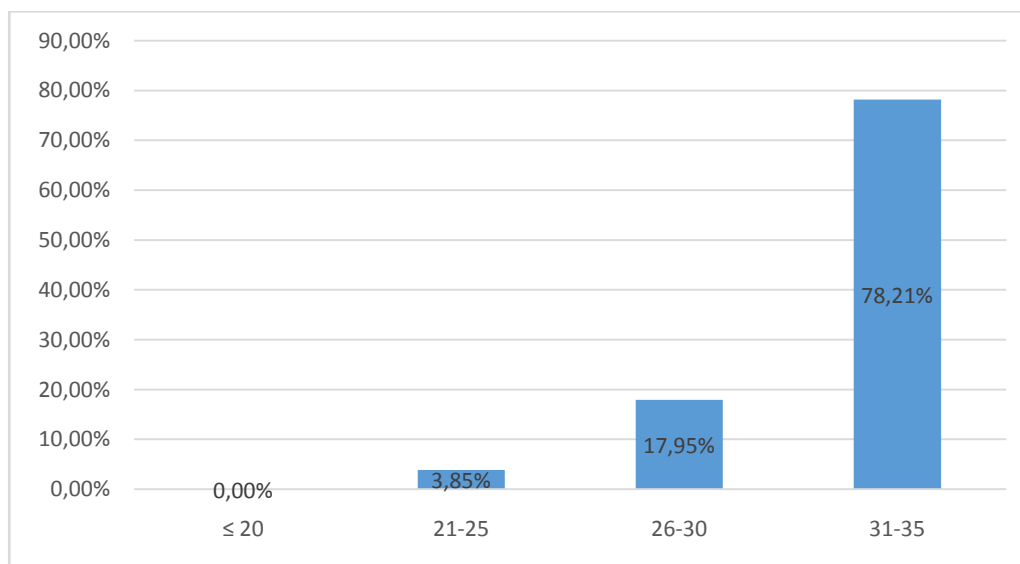
### 2.1. Age :

L'âge moyen de nos malades a été de 32.3 ans, avec des extrêmes de 21 et 35 ans.

La tranche d'âge la plus touchée a été celle de 31-35 ans avec un taux de 78,2% (Tableau II, Figure 2).

**Tableau II : Répartition des patientes par tranches d'âge**

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 20	0	0%
21-25	3	3,8%
26-30	14	18%
31-35	61	78,2%
Totale	78	100%



**Figure 2 : Répartition des patientes par tranches d'âge**

### 2.2. Ménarche :

L'âge de la ménarche a été précisé chez 67 patientes. 48 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge > 12 ans soit 61% du nombre total des cas, alors que 19 patientes ont eu leur ménarche avant l'âge de 12 ans soit 19% des cas (Tableau III).

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

Age de la ménarche	Effectif	Pourcentage
≤ 12 ans	19	25%
>12 ans	48	61%
Non précisé	11	14%
Totale	78	100%

### 2.3. Statut marital :

Le nombre de femmes mariées a été de 55 cas, les patientes célibataires ont été 21, alors que le nombre des divorcées a été de 2

**Tableau IV : Répartition des patientes selon le statut matrimonial**

Statut marital	Effectif	Pourcentage
Célibataire	21	26,92%
Mariée	55	70,51%
Divorcée	2	2,56%
Totale	78	100,00%

### 2.4. Contraception :

La contraception a été prise par 33 patientes. Ainsi, 27 d'entre elles ont confirmé la prise de contraceptifs oraux soit 43.3% des cas et ce pour une durée moyenne de 6 ans avec des extrêmes allant de 2 mois à 11 ans. Alors que 39 patientes ont affirmé n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception soit 50% des cas. (Tableau IV)

**Tableau V: Répartition des patientes selon la prise de contraception**

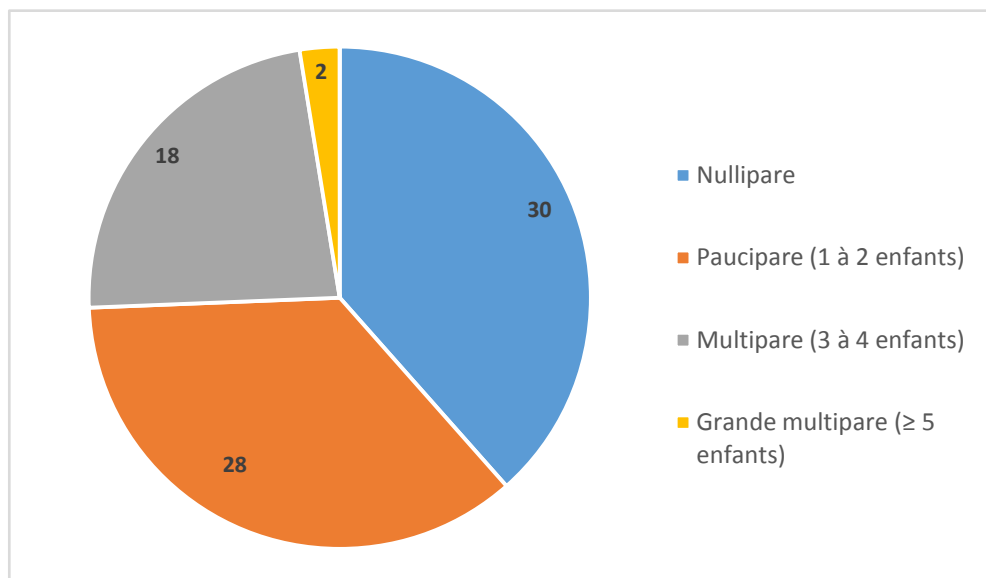
Contraception	Méthode	Effectif	Pourcentage
Oui	CO	27	35%
	DIU	3	4%
	Injectable	1	1%
	Préservatif	2	2%
Non		39	50%
Non précisée		6	8%

**2.5. Parité :**

Dans notre série, on note une prédominance de la nulliparité et la pauciparité, et leurs taux sont respectivement de 38% et 36% ; alors que les grandes multipare ne représentent que 3%. (Tableau V, Figure 3).

**Tableau VI : Répartition des patientes selon la parité**

Type de parité	Effectif	Pourcentage
Nullipare	30	38%
Paucipare (1 à 2 enfants)	28	36%
Multipare (3 à 4 enfants)	18	23%
Grande multipare ( $\geq 5$ enfants)	2	3%
Total	78	100%



**Figure 3 : Répartition des patientes selon la parité**

**2.6. Notion d'allaitement :**

L'allaitement a été pratiqué chez 20 femmes soit 41.5 % des femmes non nullipares, avec une durée moyenne de 1 an et demi avec des extrêmes allant de 1 mois à 3 ans

**2.7. Antécédents de mastopathie :**

En se basant sur les données des interrogatoires, l'antécédent personnel de mastopathie bénigne a été retrouvé chez dix patientes, soit 13% des patientes.

**2.8. Irradiation médiastinale et habitudes toxiques :**

Dans notre série, aucune patiente n'a subi d'irradiation médiastinale et aucune d'entre elles n'a d'habitudes toxiques particulières.

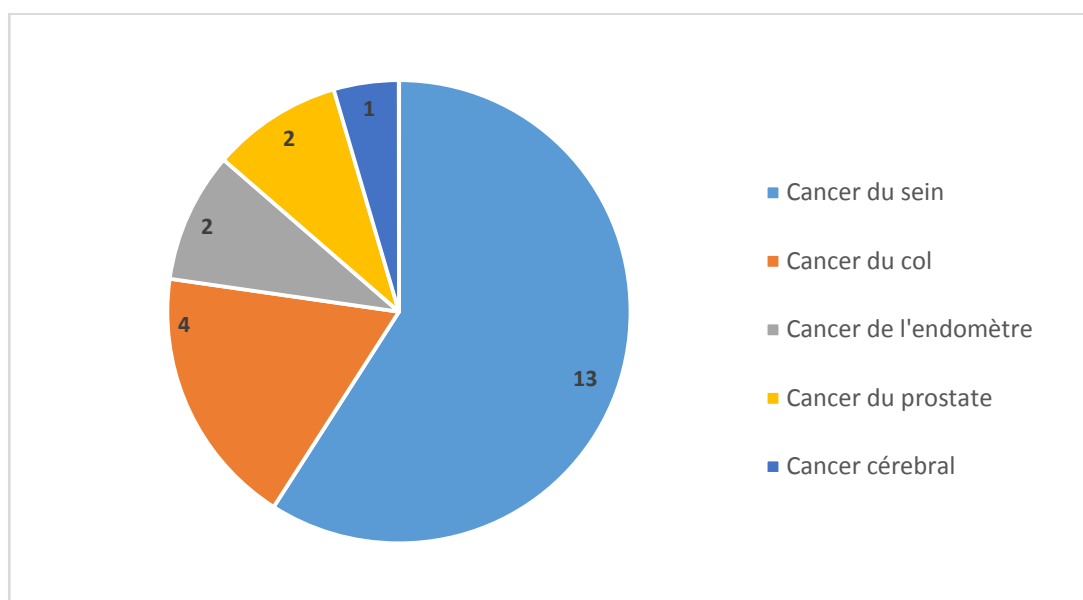
**2.9. Antécédents familiaux :**

Un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 13 patientes soit 16.6 % des cas dont 5 chez un parent de 1<sup>er</sup> degré et 9 chez un parent de 2<sup>ème</sup> degré.

Par ailleurs, nous avons noté 4 cas de cancer du col, 2 cas de cancer de l'endomètre et la prostate et un seul cas de cancer cérébral (Tableau VI, Figure 4).

**Tableau VII : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux**

Antécédents familiaux	Effectif	Pourcentage
Cancer du sein	13	16.6%
Cancer du col	4	5%
Cancer de l'endomètre	2	2.5%
Cancer de la prostate	2	2.5%
Cancer cérébral	1	1.2%

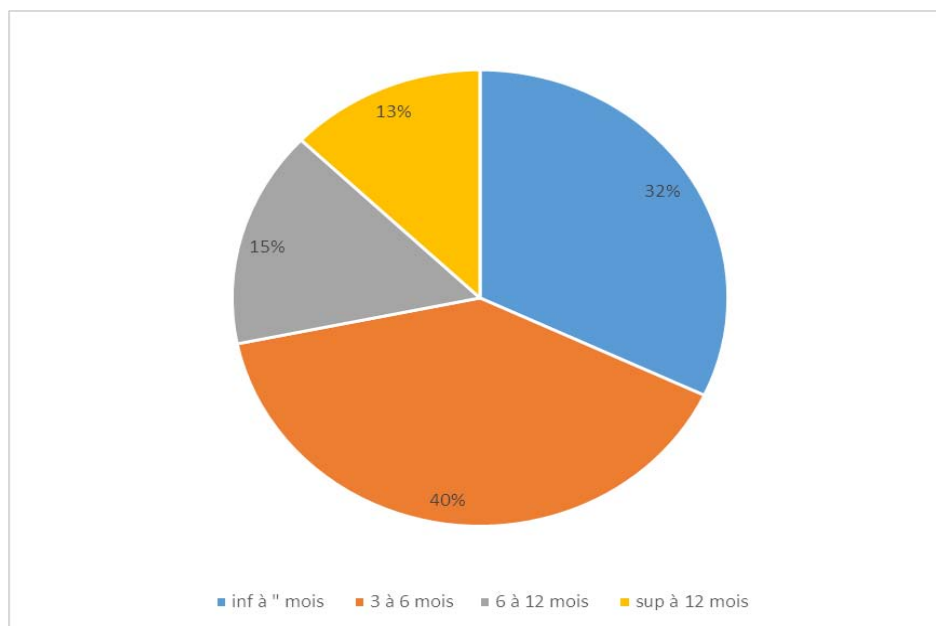


**Figure 4 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux**

## II. Etudes clinique :

### 1. Délai d'évolution :

Le délai entre l'apparition des premiers signes et la date de la première consultation a été précisé chez toutes les patientes. Le délai moyen a été de 6 mois avec des extrêmes allant de 1 à 36 mois. (Figure 5).



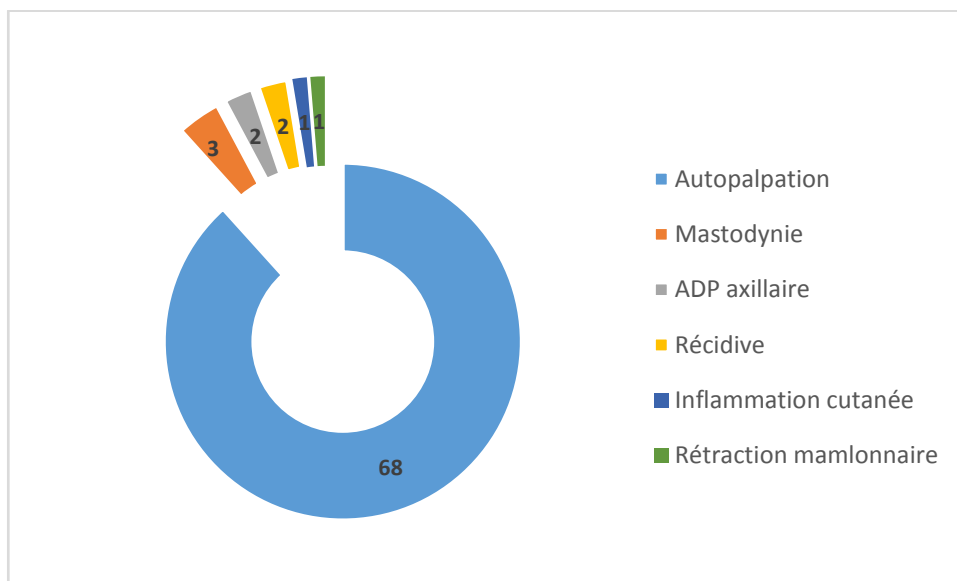
**Figure 5 : Répartition des patientes selon le délai de consultation**

## 2. Circonstances de découverte :

Globalement, le motif de consultation le plus fréquent a été représenté par l'autopalpation d'un nodule du sein puisqu'on le retrouve dans 88% des cas. (Tableau VII).

**Tableau VIII : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte**

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage
Autopalpation	68	88%
Mastodynie	3	4%
ADP axillaire	3	4%
Examen systématique	2	2%
Inflammation cutanée	1	1%
Rétraction mamelonnaire	1	1%
Total	78	100%

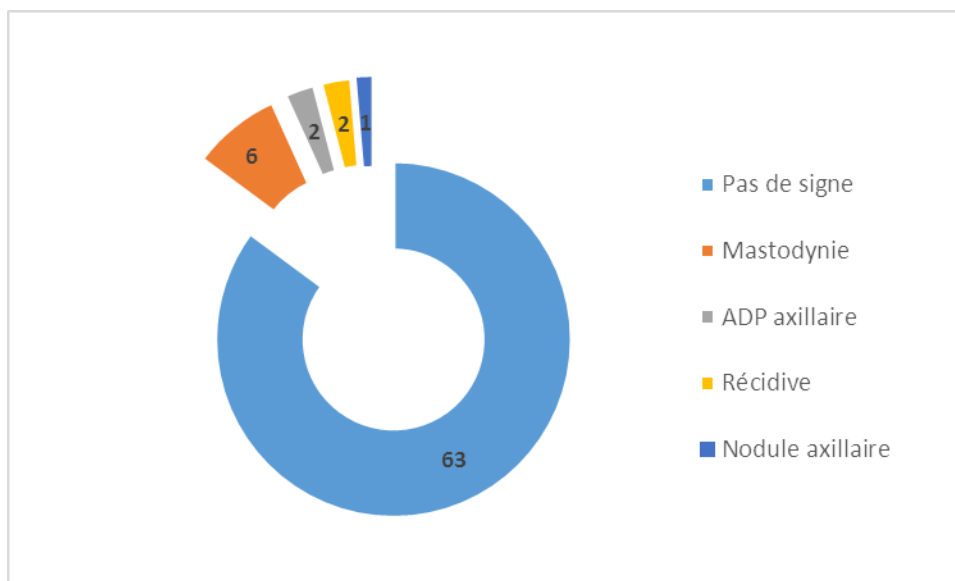


**Figure 6 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte**

Chez les patientes ayant eu un nodule comme signe révélateur, 13 ont présenté des signes associés (Tableau IX).

**Tableau IX : Répartition des patientes selon les signes associés au nodule**

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage
Pas de signe	63	83%
Mastodynie	6	8%
ADP axillaire	3	4%
Ecoulement mamelonnaire	2	3%
Inflammation cutanée	1	1%
Rétraction mamelonnaire	1	1%
Total	78	100%



**Figure7 : Répartition des patientes selon les signes associés au nodule**

### 3. Examen clinique :

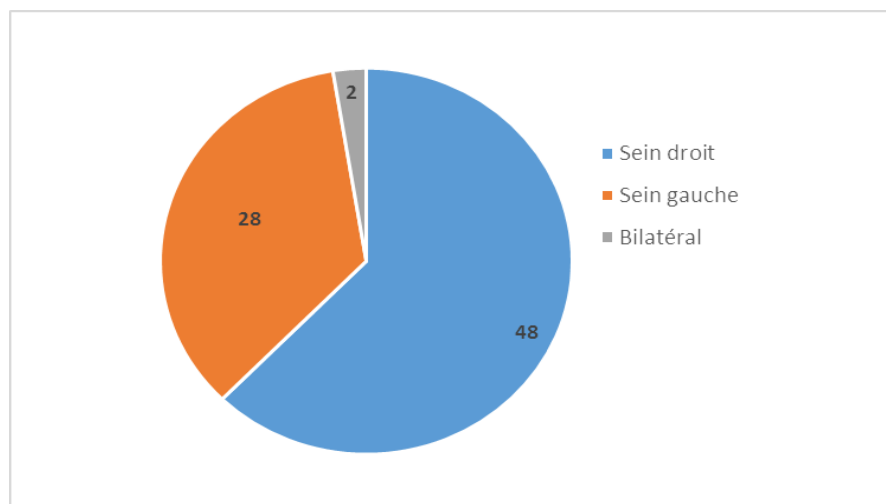
#### 3.1. Topographie de la tumeur :

La prédominance du côté droit a été objectivée chez 48 patientes soit un taux de 62%.

L'atteinte bilatérale a été observée chez 2 patientes (Tableau X, Figure 8).

**Tableau X : Répartition des tumeurs selon le côté atteint**

Localisation tumeur	Effectif	Pourcentage
Sein droit	48	62%
Sein gauche	28	35%
Bilatérale	2	3%
Total	78	100%



**Figure 8 : Répartition des tumeurs selon le côté atteint**

**3.2. Localisation du nodule :**

Le QSE constitue le siège de prédilection de cancer du sein avec un taux de 55% (Tableau XI).

**Tableau XI : Répartition des cas selon la localisation du nodule sur les deux seins.**

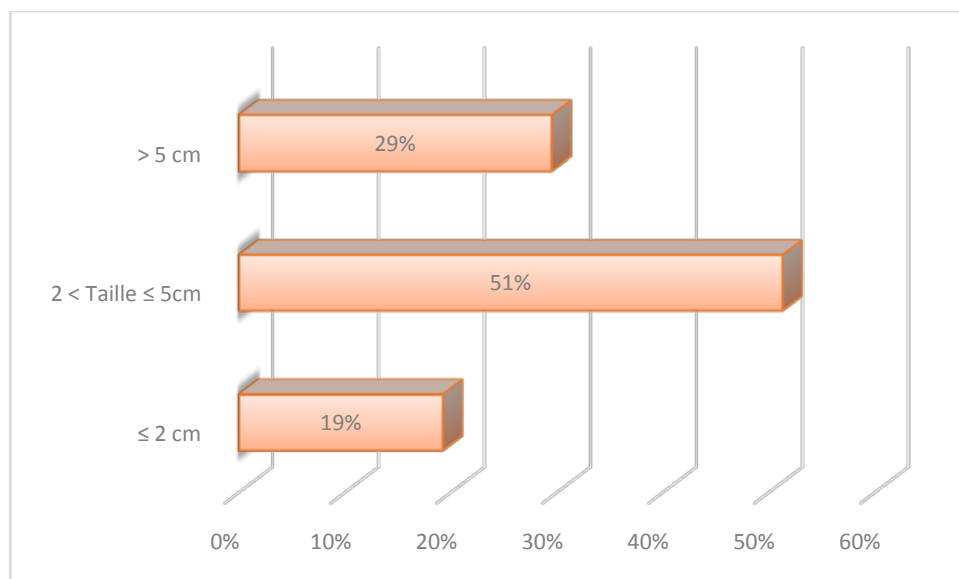
Topographie nodules	Effectif	Pourcentage
QSE	41	55%
QII	9	12%
QSE+QSI	6	8%
QIE	5	7%
QSE+QIE	4	5%
QSI	3	4%
Rétro-mamelonnaire	3	4%
QSI+QIE	2	3%
QIE+QII	1	1%
QSE+QI	1	1%
Total	78	100%

### 3.3. Taille du nodule :

A l'issue de l'examen clinique, 40 patientes avaient un nodule mesurant entre 2 et 5cm soit un taux de 51%. 15 patientes avaient un nodule dont la taille inférieure à 2cm soit 19% des cas.

Ainsi, la taille du nodule a dépassé les 5cm chez 23 patientes soit un taux de 29% (Figure 9).

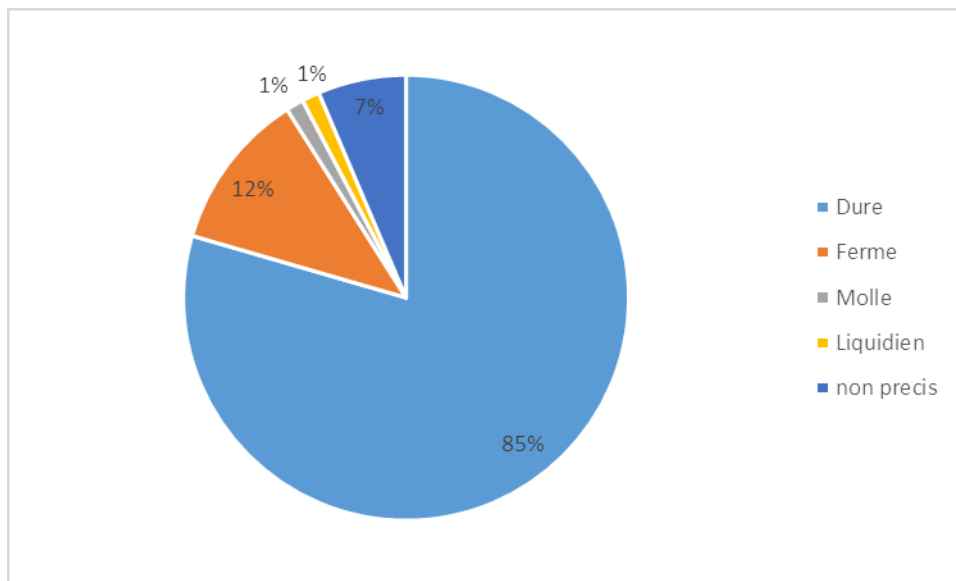
La taille clinique moyenne des tumeurs était de 4,5 cm avec des extrêmes de 0.5 et 30 cm.



**Figure 9 : Répartition des cas selon la taille du nodule à l'examen clinique**

### 3.4. Consistance du nodule :

La consistance du nodule a été précisée chez 73 patientes, dont le caractère dur du nodule a été retrouvé dans 85% des cas contre 9 cas de consistance ferme soit 12% (Figure 10).



**Figure 10 : Répartition selon la consistance du nodule à l'examen clinique**

### **3.5. Fixité de la tumeur**

La fixité ou mobilité a été notée chez 74 patientes. Ainsi, la tumeur était mobile chez 60 patientes soit 77 % et fixe chez 14 femmes soit 18%.

### **3.6. Ecoulement mamelonnaire**

L'écoulement mamelonnaire a été retrouvé chez 3 patientes : il a été dans les trois cas unipore et sérosanglant.

### **3.7. Anomalies cutanées :**

Les signes cutanés ont été présents chez 16 patientes soit 20% (figure 11, Tableau XII).



**Figure 11** patiente âgée de 31 ans porteuse d'un sacrome phyllode avec une inflammation cutanéé

**Tableau XII : Répartition selon l'atteinte cutanée**

Signes cutanées de la tumeur	Effectif	Pourcentage
Pas de signes cutanés	58	78%
Peau d'orange	5	7%
Rétraction du mamelon	5	7%
Inflammation	4	6%
Cicatrice de tumeurectomie	1	1%
Ulcération	1	1%
Total	78	100%

**3.8. Rétraction du mamelon :**

La rétraction du mamelon était retrouvée chez 7% des patientes.

### **3.9. Aires ganglionnaires**

La palpation des aires ganglionnaires axillaires a permis de retrouver : Des adénopathies homolatérales chez 26 femmes, il s'agit de : 23 cas d'adénopathies mobiles et 3 cas d'adénopathies fixées.

4 femmes avaient des adénopathies sus claviculaires soit 4% et absence des adénopathies cervicales.

### **3.10. Examen du sein controlatéral :**

L'examen du sein controlatéral a été normal dans 66 cas alors qu'un nodule a été objectivé chez 8 patientes.

## **III. Bilan paraclinique :**

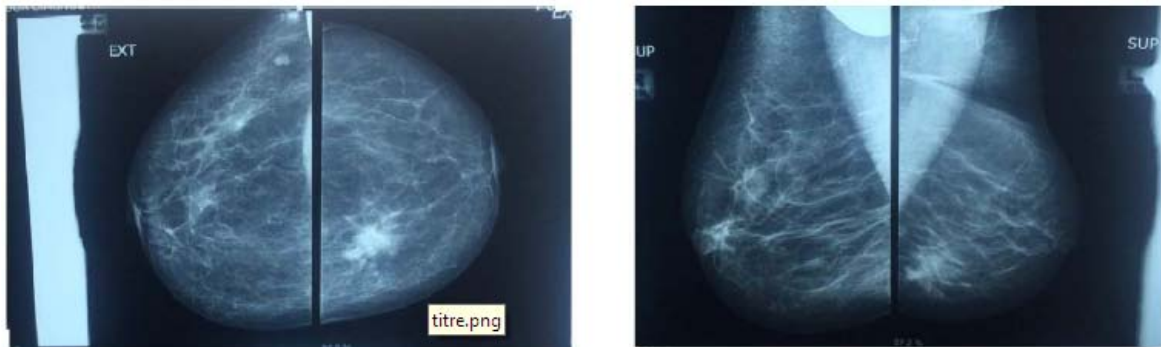
### **1. Radiologie**

#### **1.1. Mammographie**

La mammographie a été réalisée chez 58 patientes. Elle a objectivé dans 65% des cas une opacité stellaire (Tableau XIII). Des lésions multifocales ont été constatées chez 11 patientes.

**Tableau XIII : Répartition des patientes selon l'aspect mammographique**

<b>Aspect mammographique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Opacité stellaire	22	38%
Microcalcification	12	21%
Opacité stellaire+ microcalcification	6	10%
Opacité stellaire+microcalcification+ rétraction cutané	6	10%
Opacité stellaire+rétraction cutanée	4	7%
Opacité bien limitée	4	7%
Mammographie normale	4	7%
Total	58	100%



**Figure 12 : images mammographiques montrant une opacité stellaire classée ACR 5 chez patiente de 35 ans**

**1.2. Echographie mammaire :**

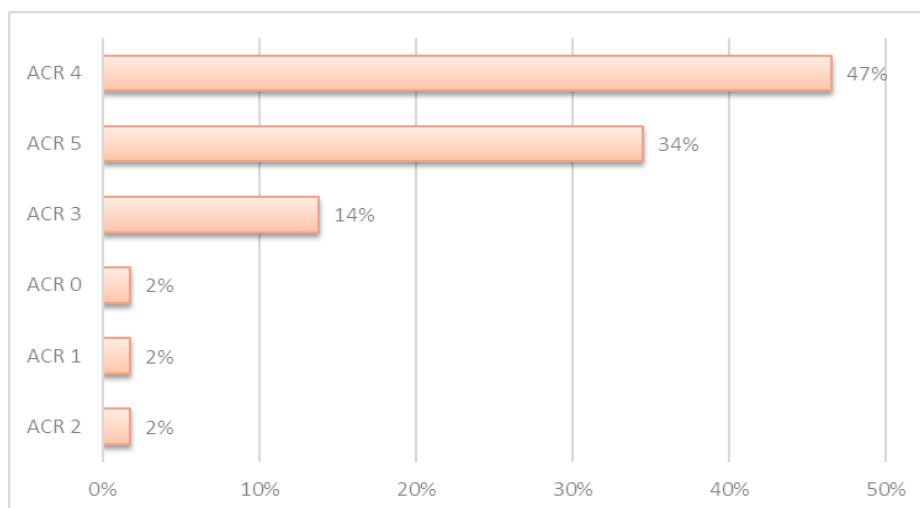
Réalisée chez 54 patientes, elle a montré :

- Une formation hypoéchogène et/ou hétérogène avec des contours flous +/- signes d'atténuation, suspecte dans 46 cas soit 85%.
- Plusieurs images tissulaires dans 5 cas soit 9%.
- Un aspect de fibroadénomatose dans un cas soit 2%.
- Dilatation des canaux galactophoriques dans un cas.
- Formation kystique dans un cas.



**Figure 13 : Echographie mammaire montrant un nodule hypoéchogène**

L'ensemble de ces aspects mammographiques et échographique ont pu être classé selon la classification ACR. Ainsi, nous avons noté la prédominance des tumeurs classées ACR4 avec un taux de 47% (Figure 9).



**Figure 14 : Répartition des patientes selon la classification ACR**

### **1.3. Imagerie par résonance magnétique :**

Réalisée chez 6 patientes seulement devant une discordance radio-clinique ou réalisation difficile de la mammographie, elle a montré, trois lésions du quadrant inférieur avec rehaussement type 3 chez 1 patiente, adénopathies axillaires chez 2 patientes, multiples nodules du QIE suspects et du QSE chez 1 cas et un nodule suspect avec microcalcification BIRADS 5 et ADPs axillaires dans 2 cas



**Figure 15 : Multiples nodules du QIE gauche hautement suspects de malignité.**

## 2. Cytologie :

L'examen cytologique n'a été réalisé chez aucune des patientes de notre série.

## 3. Examen histopathologique :

### 3.1. Moyens :

La certitude diagnostique du cancer du sein a été obtenue par l'étude histologique qui a confirmé la nature maligne de la tumeur et a permis de préciser son type histologique ainsi que son grade. Cette étude a été réalisée après différents types de prélèvements:(Tableau XIV).

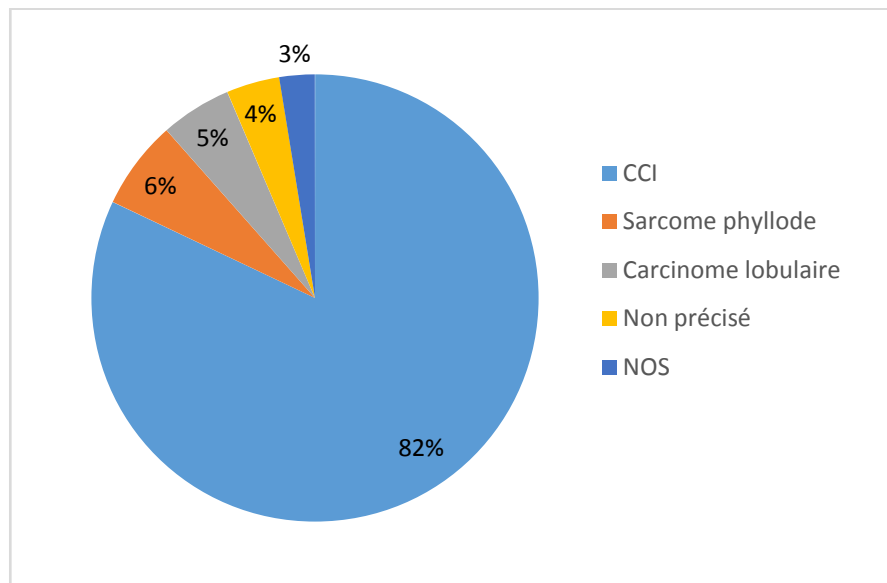
**Tableau XIV : Répartition des patientes selon les types de prélèvements histologiques**

Type du prélèvement	Effectif	Pourcentage
Biopsie au trucut	54	69%
Extemporané	8	10%
Tumorectomie	14	18%
Non précisé	2	3%
Total	78	100%

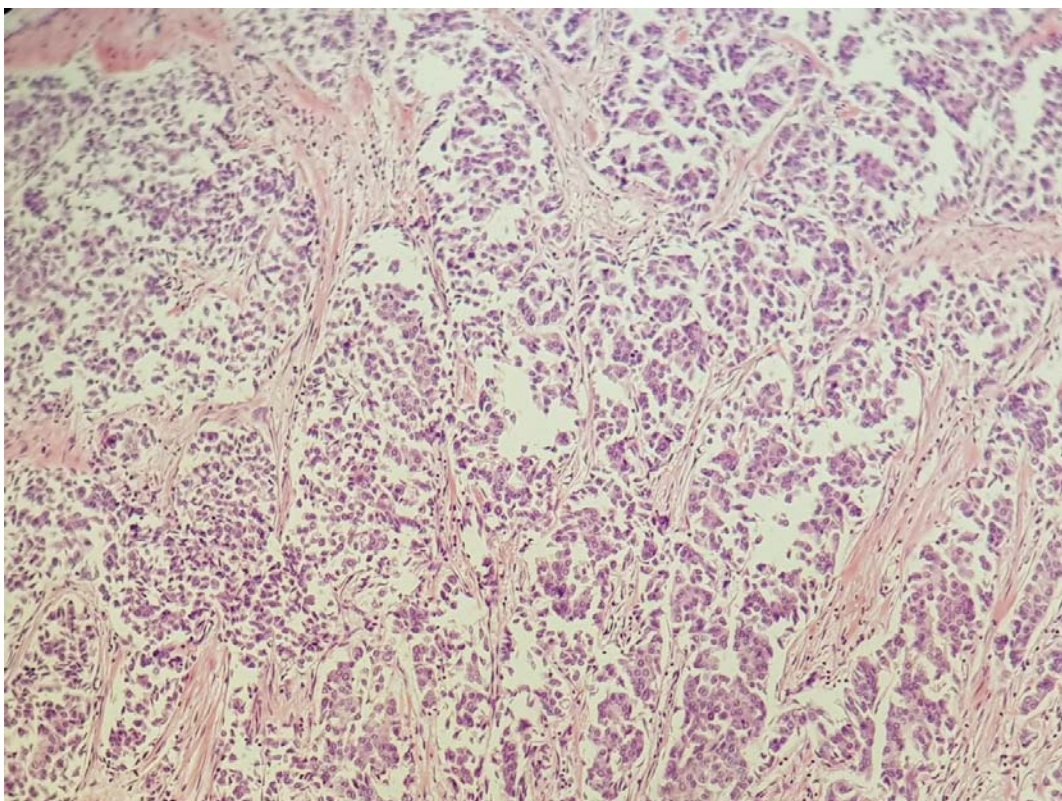
### 3.2. Résultats

#### a. Type histologique

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) ou carcinome infiltrant de type non spécifique, était le plus prédominant avec un taux de 82%, suivi de sarcome phyllode et du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) avec un taux respectif de 6% et 5%. Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles (Figure 15).



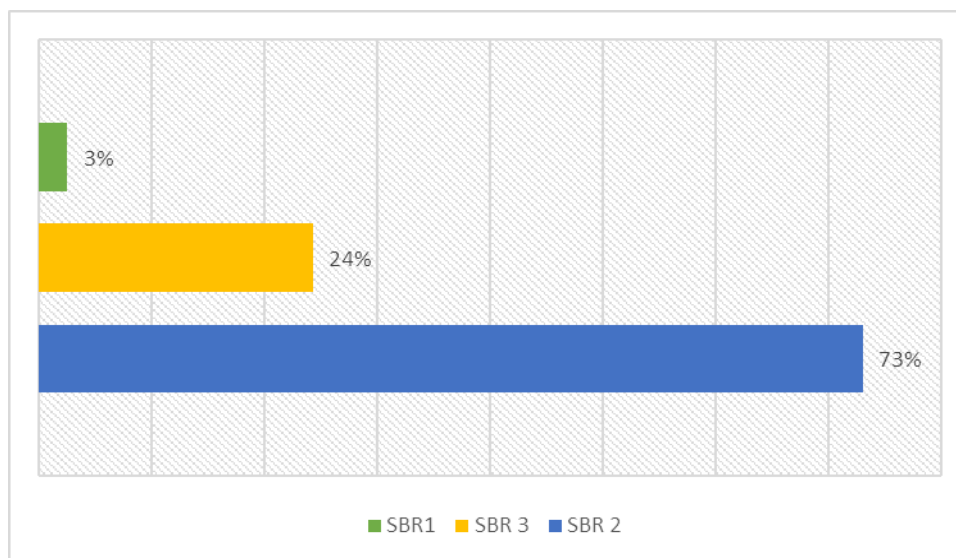
**Figure 16 : Répartition des patientes selon le type histologique**



**Figure 17 : prolifération carcinomateuse infiltrante organisée en lobules en amas et en través  
(HEX20)**

**b. Grade SBR :**

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez toutes les patientes. Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 73%, suivi du grade SBR III à un taux de 24% (Figure 16).



**Figure 18 : Répartition des patientes selon le grade SBR**

#### **IV. Bilan D'extension :**

##### **1. Bilan D'extension Loco-Regional :**

Sur l'ensemble des patientes, 48 ont bénéficié d'un bilan d'extension alors que 10 ont été perdues de vue juste après le diagnostic du cancer du sein.

###### **1.1. Imagerie :**

###### **a. Radiographie thoracique :**

Réalisée chez 26 patientes, elle a objectivé 2 images suspectes : une opacité pulmonaire mal limitée et un cas de pleurésie.

###### **b. Echographie abdomino-pelvienne :**

Faite chez 26 patientes, elle a révélé 4 cas de nodules hépatiques suspects de malignité.

*c. Scintigraphie osseuse :*

Effectuée chez 20 patientes, elle a permis de montrer des foyers d'hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 5 patientes.

*d. TDM thoraco-abdomino-pelvien :*

Réalisée chez 20 patientes, il a objectivé :

- Un foyer pulmonaire et pleurésie chez une patiente.
- Infiltration muscle pectorale chez une patiente.
- Lésions hépatique des segments 4 et 8 chez une patiente

Pour les autres cas elle était normale

**1.2. Biologie : Dosage du CA15-3 :**

Le dosage de ce marqueur tumoral a été effectué chez 12 patientes. Il était élevé chez 3 d'entre elles dont 1 était au stade métastatique.

**2. Résultats au terme du bilan d'extension :**

Au terme de ce bilan d'extension, 7 patientes étaient d'emblée au stade métastatique soit 9% des cas.

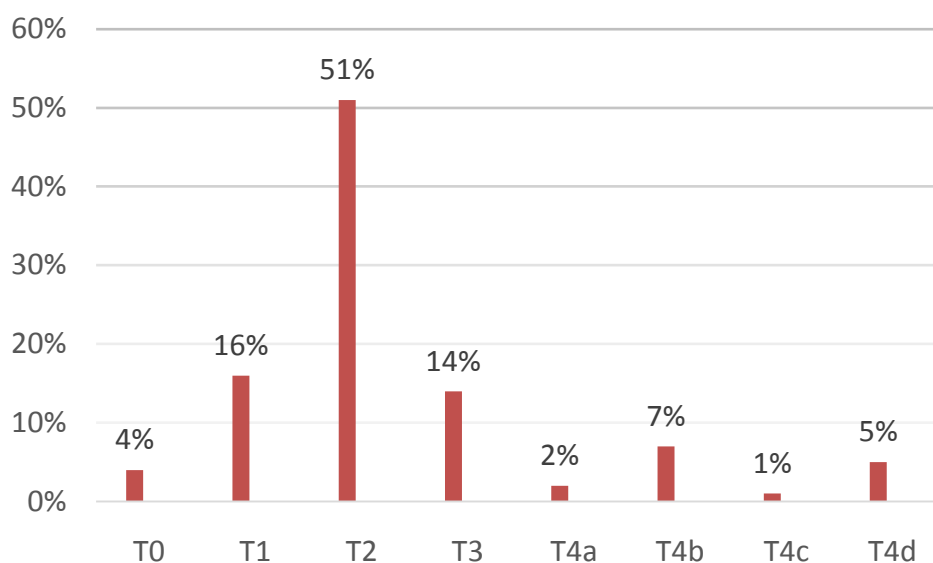
Ainsi, nous avons noté 5 cas avec une seule localisation métastatique, tandis que 2 cas étaient multi-métastatiques.

Le principal site de métastases était le foie suivi de l'os puis les poumons et la plèvre

## V. Classification TNM :

### 1. Stade T :

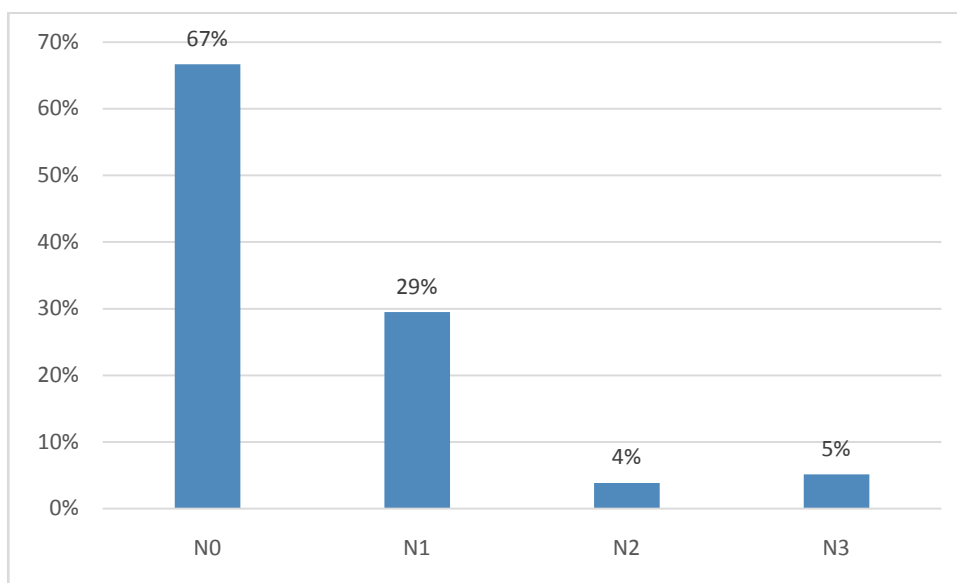
A la lumière des bilans cliniques et paracliniques, la classification cTNM a été établie en se basant sur la classification TNM 7<sup>ème</sup> édition 2010 (Annexe 2). Le stade T2 était le plus fréquent dans 44% des cas (Figure 17).



**Figure 19 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM**

### 2. Adénopathies N :

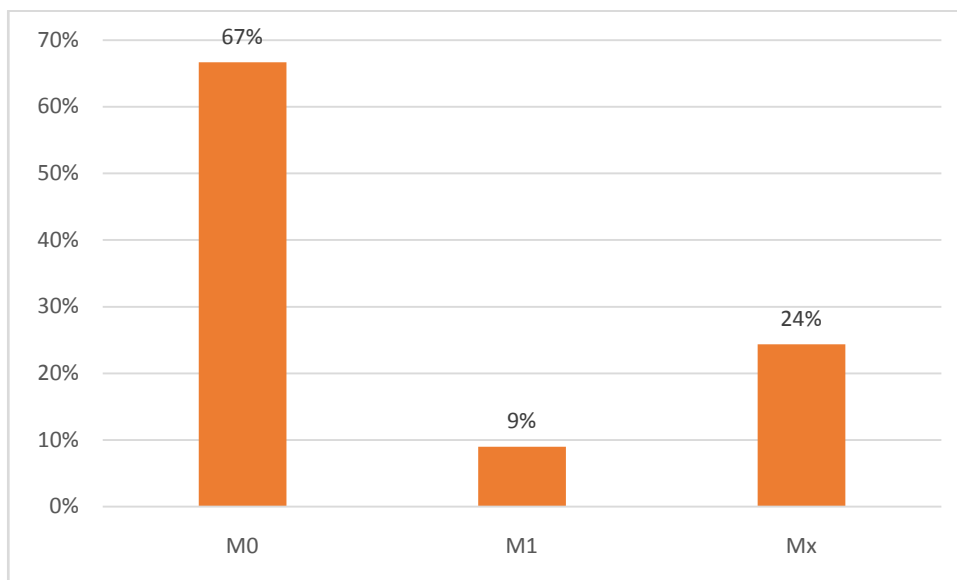
L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 67% suivies des formes N1 à un taux de 29% (Figure 18).



**Figure 20 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM**

### 3. Métastases M :

Sur l'ensemble des patientes, 9% présentaient des métastases au moment du diagnostic.  
(Figure 19).



**Figure 21 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM**

## **VI. Prise en charge thérapeutique :**

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

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

Une réunion de concertation pluridisciplinaire hebdomadaire se tient de façon régulière au service depuis 2014 chaque mardi à 13h, dont une fiche RCP est faite pour chaque patiente (l'annexe 2), une décision est prise durant cette réunion, au cour de laquelle participent les chirurgiens, les oncologues, les radiologues, les anatomopathologistes, et les autres spécialistes en cas de besoin.

### **1. Traitement locorégional :**

#### **1.1. Chirurgie :**

##### **a. Chirurgie radicale :**

Le traitement par chirurgie radicale type patey ou mastectomie a été réalisé chez 52 patientes soit 70% des cas.

Il s'agissait d'une chirurgie d'emblée dans 43% des cas et d'une chirurgie après chimiothérapie néo adjuvante dans 27% du total des patientes opérées (Tableau XV).

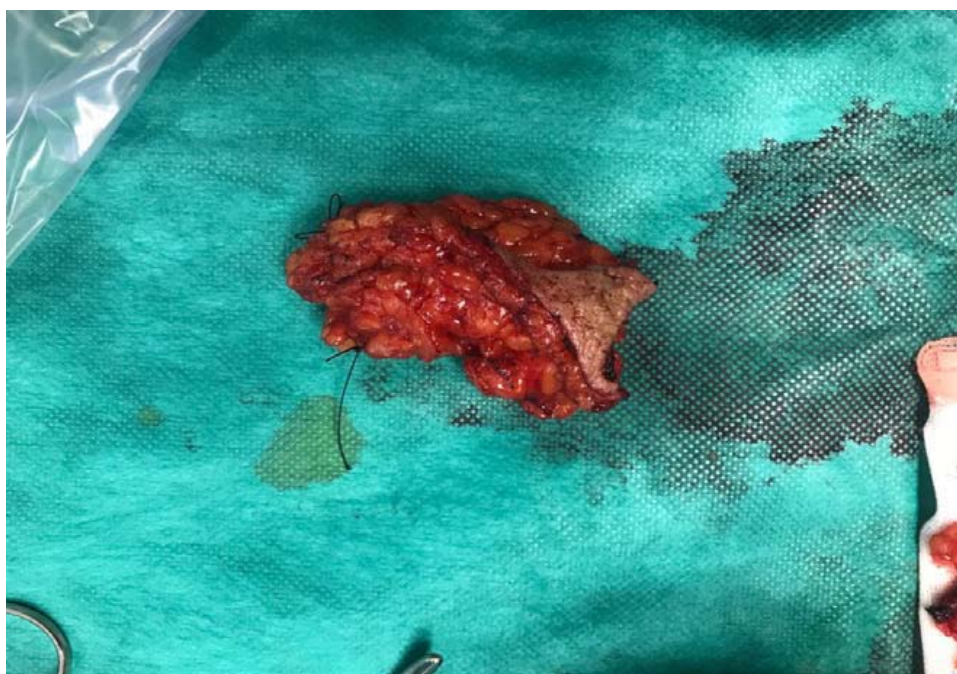
##### **b. Chirurgie conservatrice :**

On a eu recours à la chirurgie conservatrice chez 22 patientes soit 30% des cas (Figure 24).

Il s'agissait d'une chirurgie d'emblée dans 28% des cas et d'une chirurgie après chimiothérapie néo adjuvante dans 2% des cas (Tableau XV).

**Tableau XV : Répartition selon les modalités thérapeutiques :**

		Effectif	Pourcentage
Chirurgie radicale	D'emblée	32	43%
	Après chimiothérapie néo adjuvante	20	27%
Chirurgie conservatrice	D'emblée	21	28%
	Après chimiothérapie néo adjuvante	1	2%
Totale		74	100%



**Figure 22 : Pièce de tumorectomie orientée par un fil chez une patiente opérée**

*c. Chirurgie axillaire :*

Le curage ganglionnaire axillaire a été réalisé chez 70 patientes soit 94.5% des cas.

22 patientes ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle.



**Figure 23 : Sonde de détection des rayons gamma, détection per opératoire dU ganglion sentinelle (photo de service)**

**d. Chirurgie prophylactique :**

Une seule patiente a bénéficié d'une chirurgie prophylactique controlatérale suite à sa demande devant des lésions radiologique dont la biopsie a objectivé une mastopathie fibro-kystique non proliférante sans atypie. Une prothèse mammaire a été mise en place immédiatement pour la reconstruction mammaire.

**e. Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire :**

La reconstruction mammaire a été réalisée chez 5 patientes seulement dont 4 à l'aide d'un lambeau, alors qu'une seule patiente a bénéficié d'une prothèse et lambeau dorsal associés.

Cette reconstruction était immédiate chez 3 patientes et différée chez 2 patientes.

**f. Analyse anatomo-pathologique :**

**f.1. Type histologique :**

Dans notre série le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent, il représente 80% des cas, le sarcome phylloïde 6% , et carcinome lobulaire 5%.

*f.2. Grade histopronostique SBR :*

Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 73%, suivi du grade SBR III à un taux de 24%.

*f.3. Taille tumorale :*

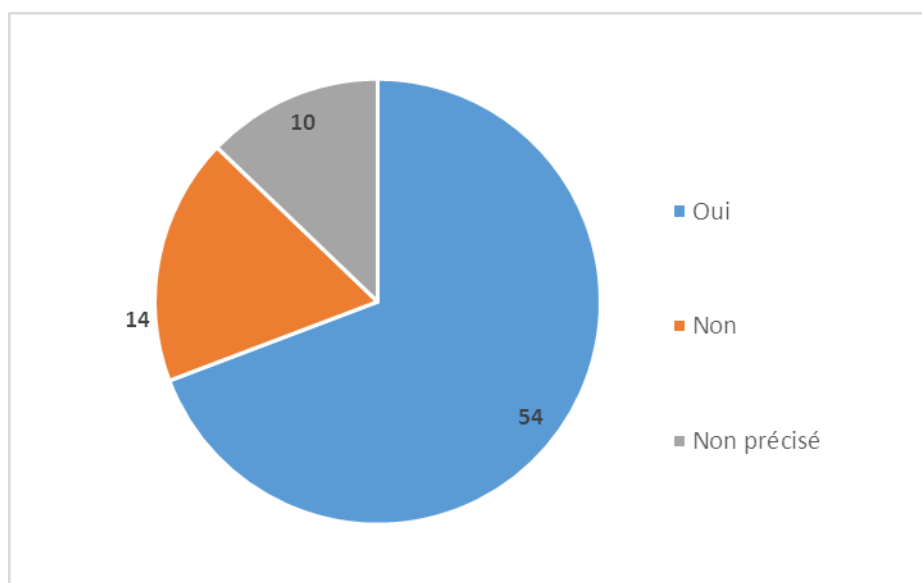
La taille tumorale moyenne était de 4 cm avec des extrêmes de 0,6 et 30 cm.

*f.4. Multifocalité :*

La multifocalité a été observée dans 15% des cas, alors que le reste des lésions étaient unifocales.

*f.5. Emboles tumoraux :*

La recherche d'emboles tumoraux a été faite chez 68 patientes. Le résultat a été positif chez 54 d'entre elles (figure 22).



**Figure 24 : Répartition des patientes selon les emboles vasculaires**

*f.6. f. Envahissement ganglionnaire :*

Le nombre de ganglions prélevés était déterminé chez tous les patientes. Le nombre moyen prélevé était de 11 ganglions, Le curage ganglionnaire était souvent satisfaisant au cours

des interventions, puisque dans plus de 70 % des cas le nombre de ganglions étaient supérieur ou égale à 10 ganglions.

L'envahissement ganglionnaire a été analysé histologiquement dans tous les cas. Les patientes N+ représentaient 63 %.

***f.7. g. Limites d'exérèse :***

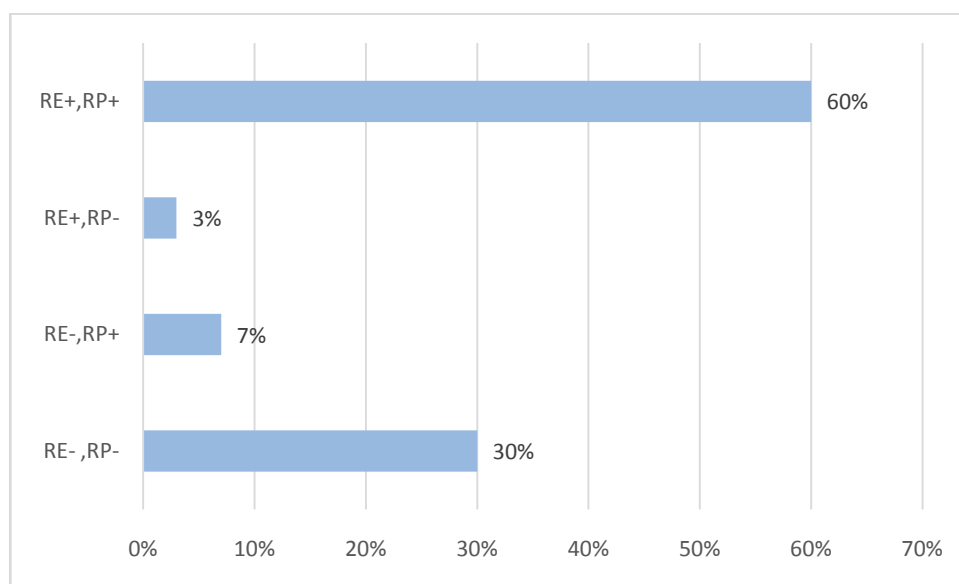
L'étude histologique des marges d'exérèse chirurgicale a été réalisée chez 68 patientes.

Les limites d'exérèse étaient saines sur 64 pièces opératoire ce qui correspond à un taux de 86%. Les limites étaient tumorales dans 14% des cas.

La reprise chirurgicale pour les tumeurs avec des limites tumorales a consisté en la réalisation de mastectomie chez 6 patientes et recoupes avec excision des berges chez 4 patientes.

***f.8. Récepteurs hormonaux :***

Les récepteurs à l'œstrogène et la progestérone étaient tous les deux positifs dans 60% des cas, dissociés dans 10% et négatifs dans 30% (Figure 23).



**Figure 25 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux**

*f.9. Etude HER2 :*

La détermination du statut HER2 par technique immunohistochimique a été effectuée chez 51 patientes et a montré une surexpression de l'HER2 dans 29% des cas (Tableau XVI).

**Tableau XVI: Répartition des patientes selon l'étude HER2**

HER	Effectif	Pourcentage
Positif	15	29%
Négatif	36	71%
Total	51	100%

*f.10. Index de prolifération Ki 67 :*

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 46 patientes dont 17 avaient un taux  $\leq 14\%$  alors que les 29 autres avaient un taux  $> 14\%$ .

*g. Classification pTNM :*

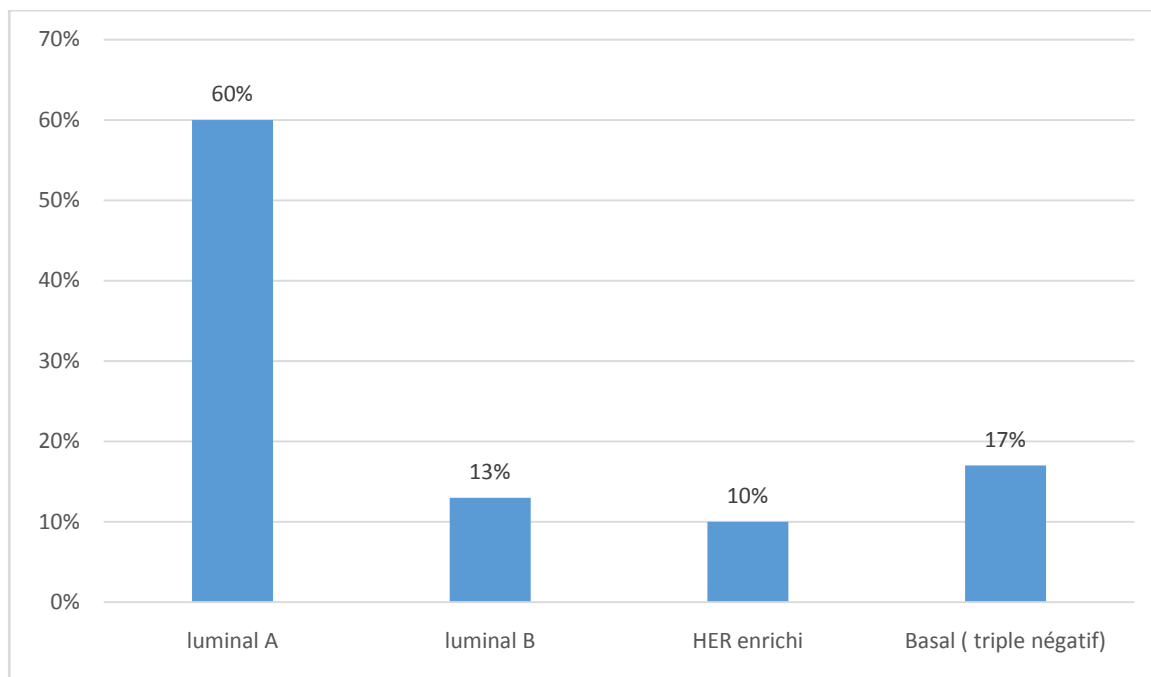
A l'issue de l'étude anatomopathologique, la classification pTNM a pu être établie. Ainsi, 52 patientes avaient des tumeurs classées M0, alors que 19 patientes avaient des tumeurs classées Mx vu le bilan d'extension qui n'a pas été fait avant la chirurgie (Tableau XVII).

**Tableau XVII: Répartition des patientes selon la classification pTNM**

	N0	N1	N2	N3	TOTAL
T0	4	0	0	0	4
T1	3	1	1	2	7
T2	12	21	2	5	40
T3	18	0	0	0	18
T4a	3	0	0	0	3
T4b	0	0	0	0	6
T4c	6	0	0	0	6
T4d	4	0	0	0	4
TOTAL	50	22	3	3	78

*h. Classification moléculaire :*

La classification moléculaire a pu être établie chez 51 patientes à partir des données sur les récepteurs hormonaux et le statut HER2. Ainsi, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 60%, alors que le sous type Basal dit «triple négatif» était de 17% (Figure 24).



**Figure 26 : Répartition des patientes selon la classification moléculaire**

*i. Evolution et complications :*

*i.1. Durée d'hospitalisation :*

La durée moyenne d'hospitalisation était de 4 jours avec des extrêmes de 2 à 12 jours.

Nous avons des complications précoces :

- 3 cas ont présentés un hématome soient 3,8 %, dont 2 ont bénéficiées d'une reprise chirurgicale pour évacuation d'hématome
- 2 cas ont présentés une surinfection soit 2.5 %

Le Lymphœdème reste la complication tardive la plus rencontrée chez nos patientes.

Le traitement adjuvant est réalisé dans les services d'oncologie.

Nous avons rencontré beaucoup de problèmes pour connaître l'évolution de nos malades (perte de vue) de ce fait, l'évolution à long terme de nos patientes n'a pas pu être précisée.

*i.2. Le drainage :*

Le drainage après traitement chirurgicale est fait par un drain aspiratif de type drain de Redon n° 10, chez toutes les patientes de notre série, avec une durée moyenne de 5 jours.

*i.3. Antibioprophylaxie :*

Dans notre étude tous les cas ont reçu une antibioprophylaxie post opératoire à base d'amoxicilline acide clavulanique.

*i.4. Prophylaxie antithrombo-embolique :*

Toutes nos malades ont bénéficié d'une prophylaxie antithrombo-embolique dans les postopératoire à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive.

**1.2. Radiothérapie (RTH) :**

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

*a. Radiothérapie externe :*

Elle a été réalisée chez 32 patientes soit 41 % des cas.

- Source d'irradiation : Toutes nos malades ont bénéficié d'une par accélérateur linéaire.
- Volumes cibles : Représentés par :
  - Le sein lors de la chirurgie conservatrice et la paroi thoracique au décours de la chirurgie radicale.
  - Les 3 aires ganglionnaires suivantes :
  - L'aire axillaire.

- Le creux sus claviculaire.
- La chaîne mammaire interne.

- Doses d'irradiation :

13 patientes soit 40.5% ont reçu leur radiothérapie selon un schéma de 50 Gray (Gy) sur la paroi ou le sein fractionnés en 25 séances à raison de 2 Gy/séance et 46 Gy sur les aires ganglionnaires à raison de 2Gy/séance sur une durée totale de 5 semaines.

- Complications :

Cette radiothérapie externe a été responsable d'un cas de nécrose de la paroi

*b. La curiethérapie :*

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

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

Cette curiethérapie a été réalisée chez une patiente en délivrant une dose de 20 Grays.

## 2. Traitement systémique :

### 2.1. Chimiothérapie :

*a. Indications et délais :*

Sur l'ensemble des patientes, 54 ont bénéficié d'une chimiothérapie.

Ainsi, cette chimiothérapie a été indiquée en adjuvant chez 29 patientes, soit 3% des cas, alors que 27% l'ont reçue en néo-adjuvant.

Elle a été utilisée à titre palliatif chez 5% des patientes.

Les délais entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante variaient entre 20 et 98 jours avec une moyenne de 25,5 jours.

*b. Protocoles et nombre de cures :*

Les patientes ont bénéficié de différents protocoles de chimiothérapie à base d'anthracyclines, de taxanes ou des deux. Le nombre de cures variaient entre 2 et 8 en cas de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, et ont pu atteindre 25 cures dans des cas de chimiothérapie palliative (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie**

Protocoles	Effectif	Pourcentage
FAC60 (5Fluorouracile, Adriamycine, Cyclophosphamide)	23	42%
FEC100 (5Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide)	12	22%
FEC100+DOCETAXEL	15	28%
AC60+DOCETAXEL	4	8%
Total	54	100%

*c. Complications :*

Cette chimiothérapie a engendré certaines complications d'ordre :

- Hématologiques :
  - 3 cas de neutropénie
  - 1 cas de thrombopénie
- Digestives :
  - 13 cas de diarrhée associée à des vomissements.
  - 11 cas de vomissements
- Eruption cutanée chez 1 patiente.
- Mucite chez 1 patiente.

- Aménorrhée post chimiothérapie dans un seul cas.

### **2.2. Hormonothérapie :**

Une hormonothérapie a été prescrite chez 38 patientes soit 49% des cas avec une expression des récepteurs hormonaux.

Elle a consisté à administrer des anti-oestrogènes type tamoxifène chez 30 patientes et des inhibiteurs de l'aromatase chez 8 patientes.

La durée moyenne de prise était de 15,4 mois avec des extrêmes de 1 mois et 5 ans.

### **2.3. Thérapie ciblée : Trastuzumab**

Parmi les 15 patientes ayant eu une surexpression du HER2, 13 ont bénéficié d'un traitement à base de trastuzumab soit 73,8%.

L'indication de cette thérapie était curative chez 11 femmes et palliative chez 2 femmes. Elle était associée à une radiothérapie dans 8 cas.

Le nombre de cures a été de 18 chez 81% des patientes. La durée variait entre 2 et 19 mois avec une moyenne de 12 mois.

## **VII. Evolution :**

L'évolution n'a pu être précisée que chez 41 patientes. Elle a été marquée par

- Récidive locale :
  - 7 récurrences locales après un délai moyen de 8,33 mois après la fin du traitement sous forme de nodules sur cicatrices et récurrence axillaire. Dont 4 avec traitement conservateur dont 3 patientes ont bénéficié d'une résection du nodule et une pecty comme traitement, et 3 avec mastectomie qui ont bénéficié d'une exérèse du nodule sur cicatrice.

- Récidive controlatérale

2 patientes opérées pour traitement radical ont présenté une récurrence controlatérale, toutes les patientes ont bénéficié d'une pecty secondaire.



*RAPPEL THEORIQUE*



## **I. Définition :**

Le cancer du sein survenant chez la femme jeune représente un problème particulier compte tenu des enjeux médicaux et affectifs majeurs que ce diagnostic engendre. La définition même de cancer du sein de la femme jeune n'est pas univoque. Selon les études, une femme « jeune » correspond à une femme de moins de 35 ans, de moins de 40 ans, voire simplement pré-ménopausée. On s'en tiendra à la première option [1].

## **II. Anatomie du sein [2] :**

Le sein (ou glande mammaire) est un organe complexe par la très grande variété d'aspects anatomiques qu'il peut revêtir, mais également par son organisation pluritissulaire. Sa complexité provient aussi du fait qu'il associe tissu glandulaire, peau et une entité anatomique à part entière: La plaque aréolo-mamelonnaire (PAM).

Sa fonction biologique chez la femme est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né.

### **1. Anatomie descriptive :**

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants :

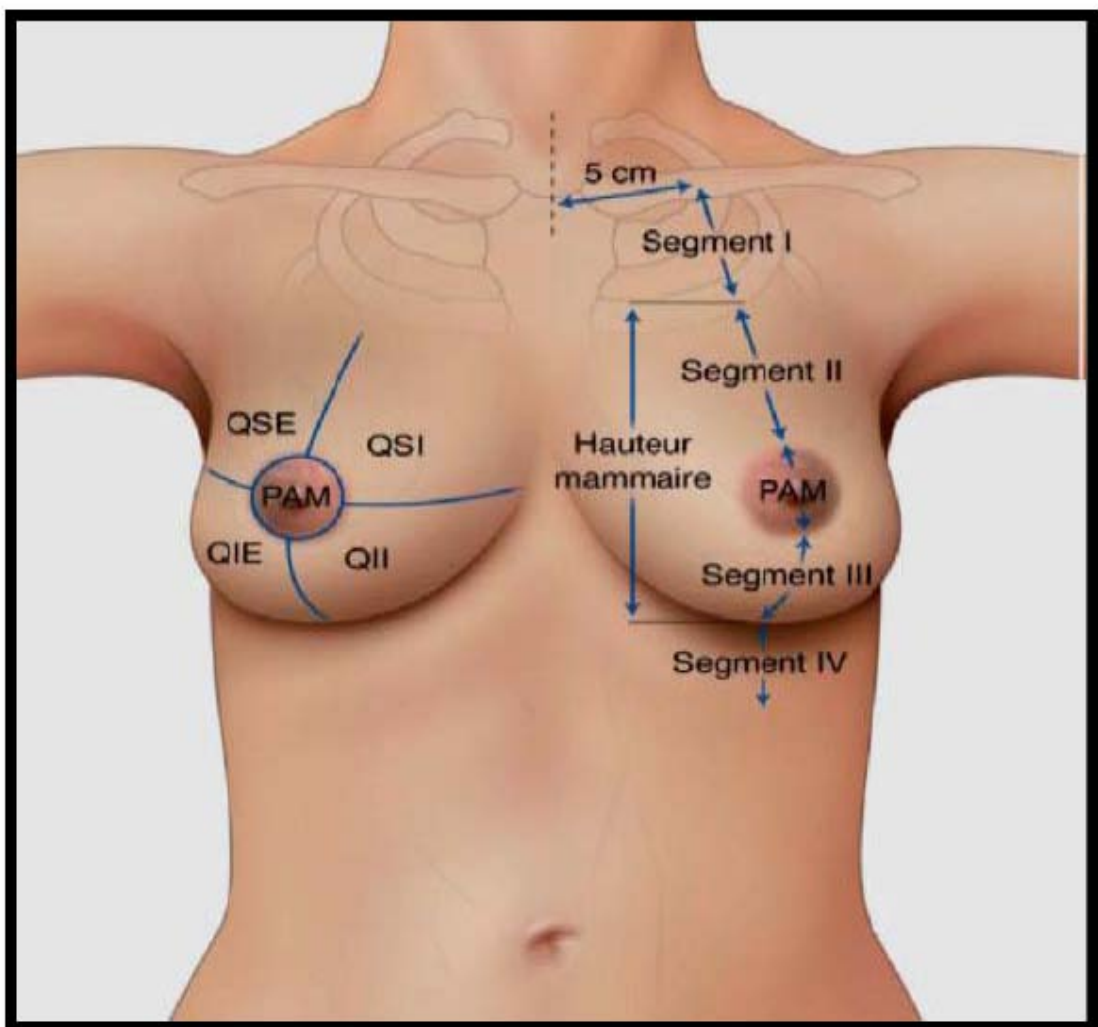
- Supéro-externe
- Supéro-interne
- Inféro-externe

- Inféro-interne

Ceci ne correspond à aucune réalité anatomique, c'est une convention de «Repérage».

Sa taille est d'environ 12cm de hauteur et de largeur. Les 2 mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques.

La consistance est irrégulière, en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement. En comprimant le sein contre la paroi thoracique, la consistance est plus homogène.



**Figure 27 : Différents quadrants et segments du sein**

## 2. Structure du sein:

### 2.1. La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire:

Trois zones concentriques caractérisent le revêtement cutané mammaire:

- Le mamelon, l'aréole et la peau périphérique.

#### ➤ **Le mamelon :**

Il est tapissé à sa face profonde par le muscle mamillaire. Son diamètre est de 3 à 5 mm en moyenne et il regarde en avant, en dehors et légèrement en bas. De son sommet émergent les canaux galactophoriques.

Sa position orthomorphique, au sommet du cône mammaire, est située à l'intersection d'une ligne horizontale passant à 2cm au-dessous du milieu du bras et d'une ligne verticale passant à 2 cm en dedans du milieu de la clavicule. Il a une forme variable, cylindrique ou conique. Sa hauteur est importante à prendre en compte dans les plasties mammaires, car elle a une incidence sur l'allaitement et l'érectibilité. Sa projection est en moyenne de 4 à 7 mm. Le mamelon peut être invaginé, cette déformation est due à la brièveté des cloisons fibreuses interlobaires et des canaux galactophores qui le parcourent.

#### ➤ **L'aréole :**

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

Le mamelon et l'aréole forment une seule unité : La plaque aréolo- mamelonnaire.

#### ➤ **La peau :**

La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents car dépourvue de tissu adipeux sous-jacent. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires.

La qualité de la peau et de la glande est à prendre en compte dans la stratégie chirurgicale : une peau fine et mobile se laissera facilement distendre tandis qu'une peau épaisse et résistante offrira une plus grande stabilité dans le temps de la forme du sein.

## 2.2. La glande mammaire :

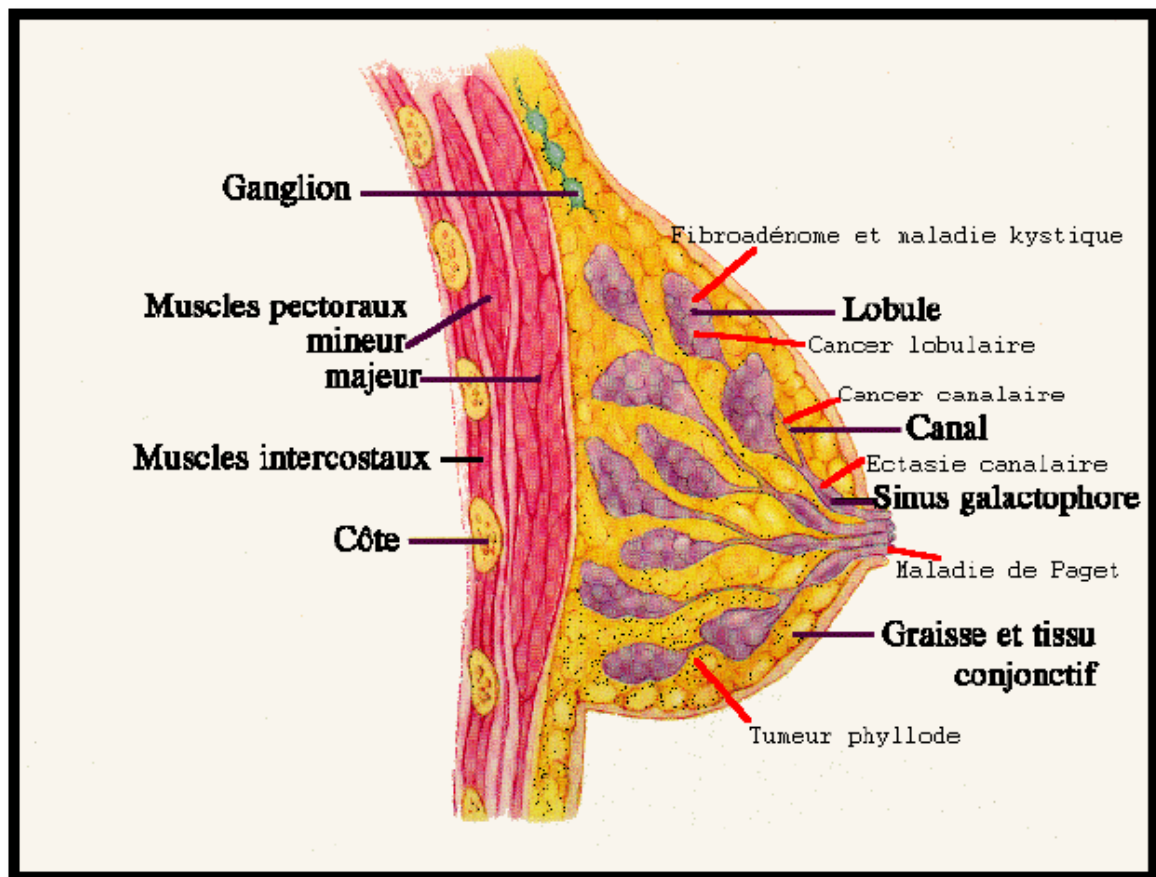
Pour le chirurgien, le terme de « glande mammaire » ne doit pas se rapporter uniquement au tissu glandulaire proprement dit, mais à toute la masse sous-cutanée constituant le sein, associant du tissu épithélial, conjonctif et adipeux. Les acini sont groupés autour des canaux alvéolaires.

Tous les canaux alvéolaires se jettent dans un canal intralobulaire, lequel regroupe des lobules autour d'un canal galactophore et constitue le lobe glandulaire.

- Les galactophores convergent vers le mamelon.
- Les lobes glandulaires sont séparés par des cloisons fibreuses.
- La glande mammaire est composée de l'ensemble des lobes et elle fait corps avec la peau.



En avant de la glande, le tissu adipeux s'amincit vers le centre. Au niveau de la PAM, la peau est en contact avec la glande elle-même. Autour de la glande, une couche graisseuse est traversée par des tractus conjonctifs : les ligaments de Cooper, qui réunissent la face profonde du derme à la glande. En arrière de la glande, le tissu adipeux est beaucoup plus mince, il sépare la glande du plan musculaire postérieur.



**Figure 28 : Coupe sagittale du sein**

### 2.3. Les moyens de fixité du sein:

Ils sont représentés par :

- Les crêtes de Duret qui amarrent la glande au tissu cellulaire sous cutané par l'intermédiaire de petits ligaments suspenseurs.
- La plaque aréolo-mamelonnaire au niveau de laquelle la glande adhère directement à la peau.
- Le ligament suspenseur du sein qui est constitué par le tissu cellulo- adipeux rétroglандаire, qui est plus un plan de glissement qu'un élément de fixité de la glande.
- Les pédicules vasculaires.

### 3. Vascularisation du sein:

#### 3.1. Vascularisation artérielle :

La vascularisation artérielle provient de trois troncs artériels :

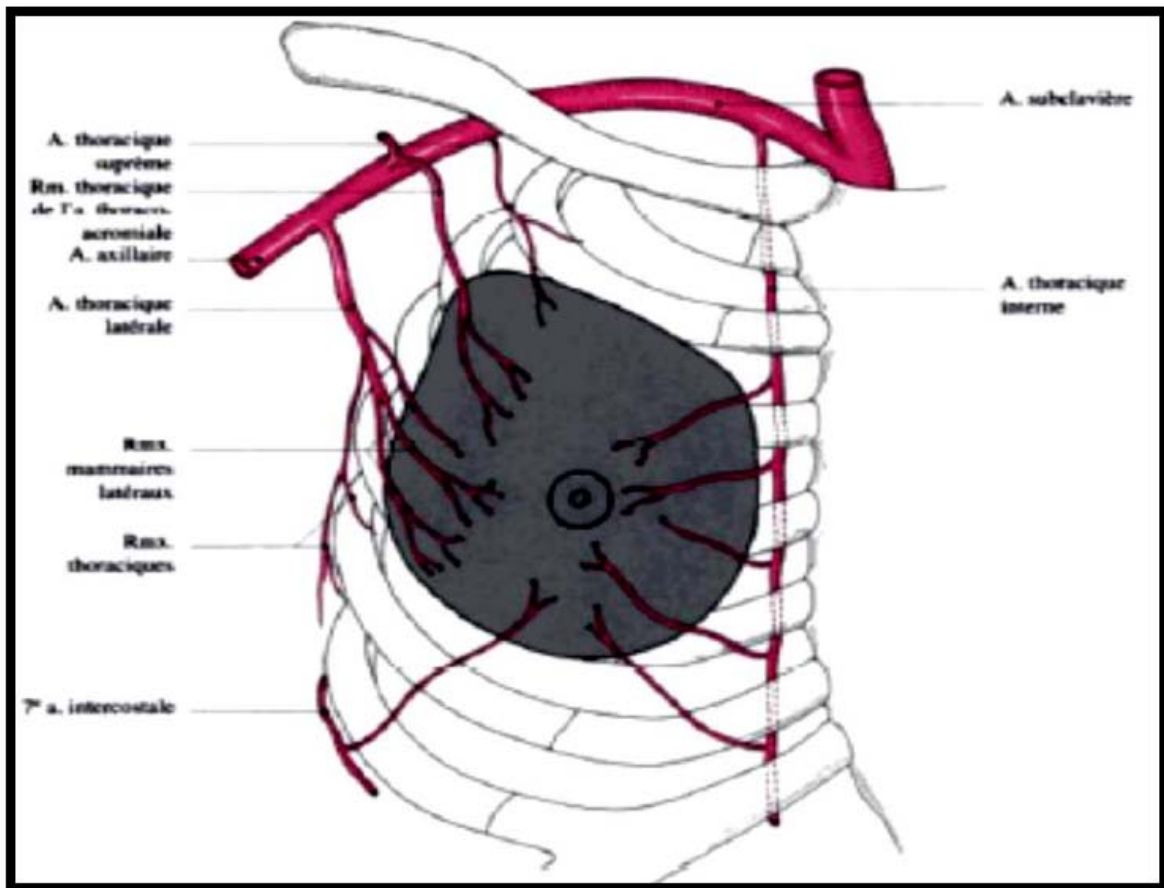
- L'artère thoracique interne, artère principale issue de la subclavière aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- L'artère axillaire vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatéraux. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.
- Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire périacineux.
- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

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

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



**Figure 29 : La vascularisation artérielle du sein**

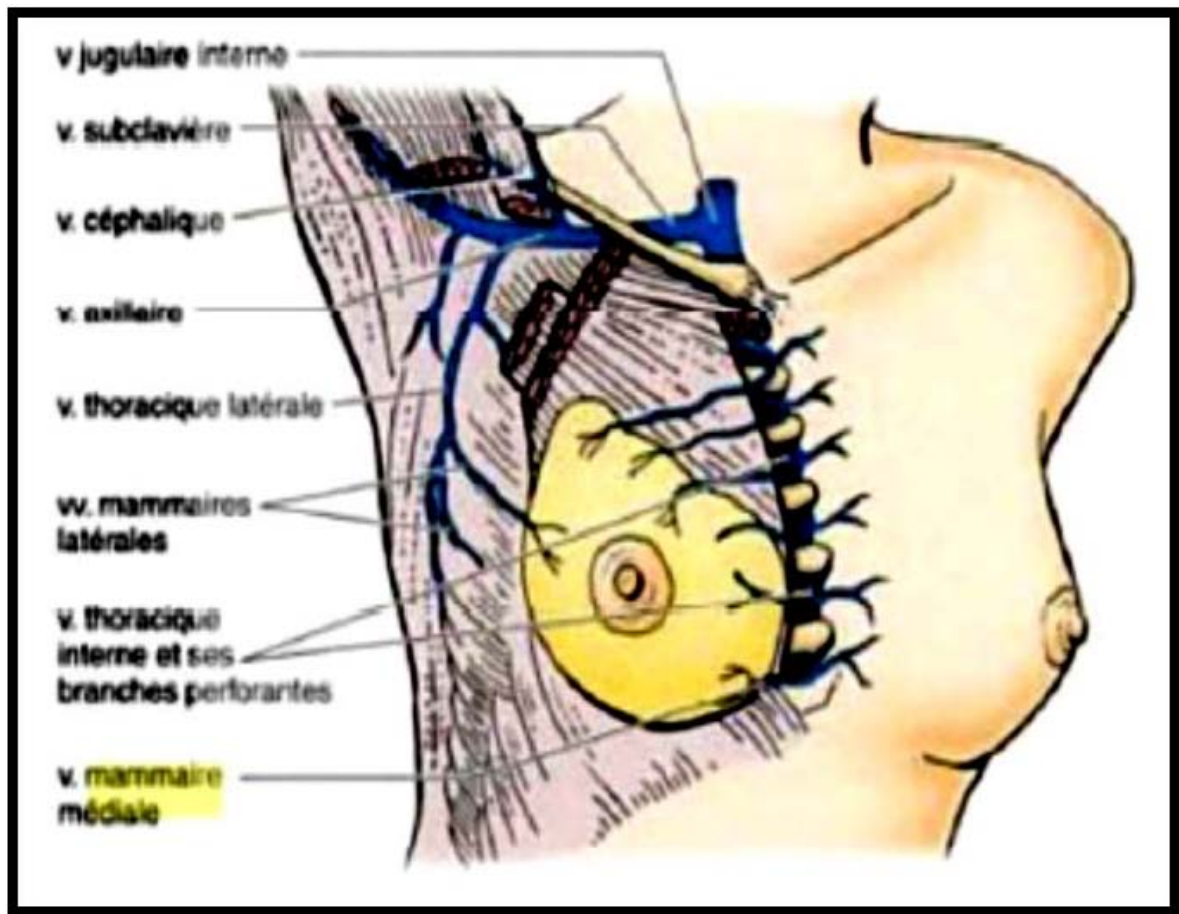
### **3.2. Vascularisation veineuse:**

Le réseau veineux assure un drainage :

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

Le réseau superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible.

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



**Figure 30 : Représentation schématique de la vascularisation veineuse de la glande mammaire**

#### 4. Innervation:

Trois groupes de nerfs convergent de façon radiaire vers la PAM :

- Un groupe antérieur comprenant les rameaux cutanés antérieurs des 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> et nerfs intercostaux. Ces rameaux cheminent en avant de la glande.
- Un groupe latéral issu des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> nerfs intercostaux. Ces nerfs se dirigent en arrière du fascia superficialis et perforent la glande après l'avoir abordée par sa face postérieure. Ils cheminent ensuite vers la PAM dans le septum horizontal du sein ;
- Un groupe supérieur issu de rameaux descendants du plexus cervical superficiel.

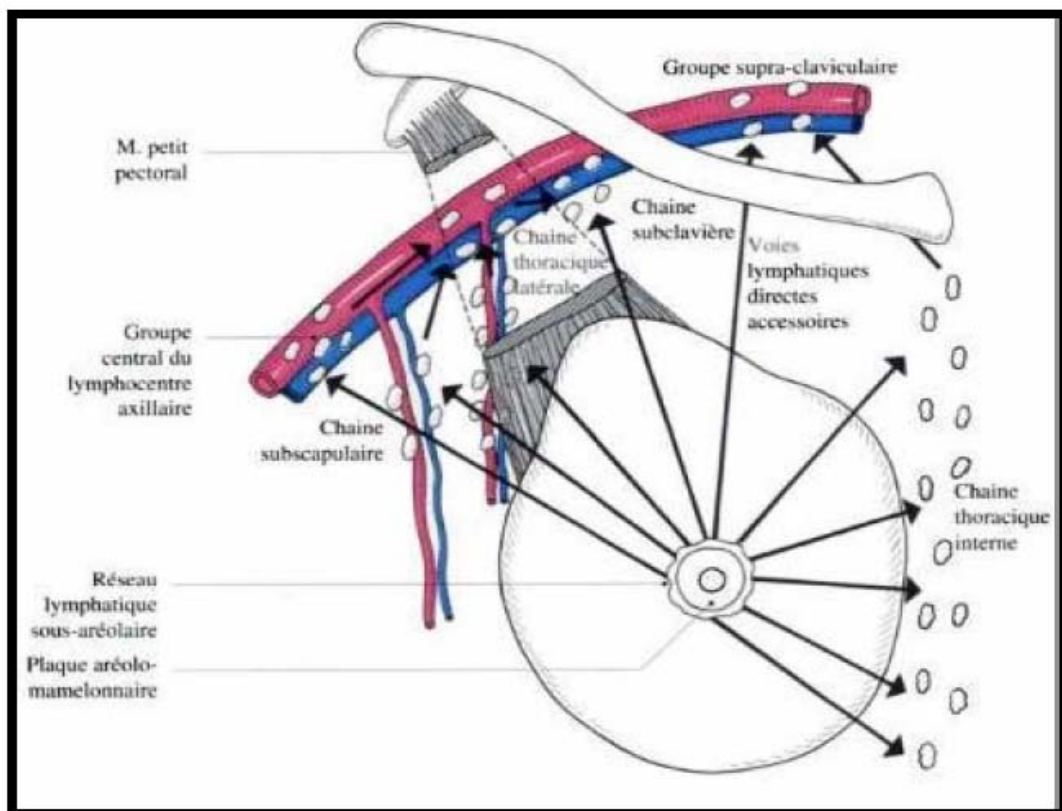
## 5. Drainage lymphatique:

La connaissance du drainage du sein est essentielle aussi bien pour l'appréhension des complications chirurgicales (séromes et lymphorrhées) que pour la compréhension de l'histoire naturelle des atteintes carcinologiques du sein.

Il existe au sein trois réseaux lymphatiques :

- Le réseau cutané superficiel, qui se draine vers les collecteurs axillaires ;
- Le réseau profond glandulaire, qui se draine vers les collecteurs rétromammaires ;
- Le réseau sous-aréolaire, anastomose entre les deux réseaux précédents.

L'ensemble de ces réseaux se drainent principalement dans le lymphocentre axillaire, qui bénéficie de la classification en trois niveaux de Berg en pratique chirurgicale.

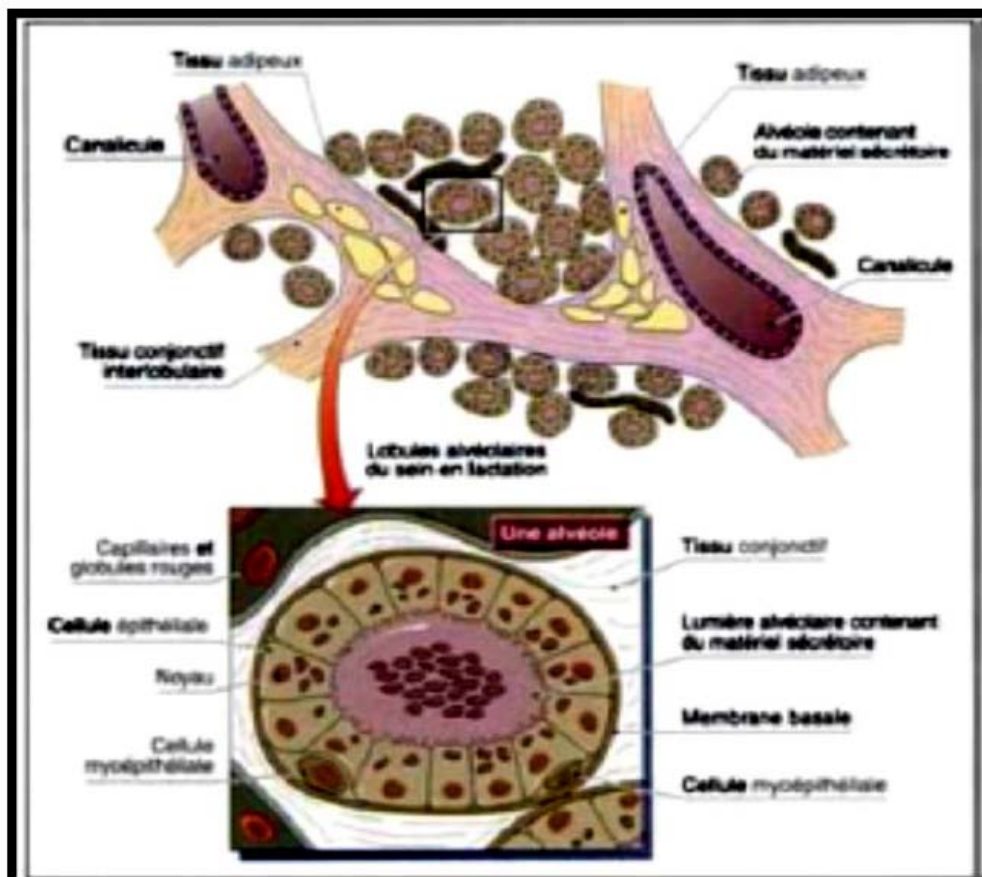


**Figure 31 : Drainage lymphatique du sein**

### III. Rappel histologique : [3]

Les canaux excréteurs sont tapissés par deux couches cellulaires : interne épithéliale, et externe myoépithéliale reposant sur une membrane basale [4, 5,6].

Le pore d'ouverture au niveau du mamelon est tapissé par un épithélium malpighien. Le stroma interlobulaire est collagène dense alors que le stroma lobulaire, dit palléal, est plus cellulaire et sensible aux stimuli hormonaux. Il contient des fibres musculaires lisses au niveau du mamelon (Figure n°29). Cette structure subit des variations selon la phase de la vie génitale, à savoir des modifications avec le cycle menstruel, pendant la grossesse et la lactation et durant la ménopause.



**Figure 32: structure microscopique d'un lobule d'une glande mammaire active et l'une de ses alvéoles au plus fort grossissement.**

## 1. Classification OMS 2012 du cancer du sein :

Carcinome de type non spécifique (TSN) :

Carcinome de type spécifique :

- Carcinome lobulaire
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome micropapillaire
- Carcinome métaplasique.....

Types rares :

- Carcinome sécrétant
- Tumeurs des glandes salivaires.

## IV. Anatomie pathologique du sein :

L'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires permet d'une part un diagnostic de certitude du cancer du sein, et d'autre part fournit un complément très utile à la classification TNM pour engager un protocole thérapeutique et évaluer l'avenir évolutif de la maladie. Les cancers qui naissent des lobules mammaires se répartissent en formes in situ et en formes infiltrantes. Les deux types étant souvent présents dans la même lésion. [7]

## V. Oncogenèse :

Les récents progrès de la biologie moléculaire permettent de considérer actuellement le cancer du sein, de même que la plupart des autres cancers, comme une maladie génétique somatique complexe impliquant une accumulation clonale d'altérations géniques conférant aux cellules concernées un avantage de prolifération sélectif [8].

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

La tumorigenèse résulte d'une cascade d'événements génétiques, s'étalant sur plusieurs générations cellulaires, pour aboutir à une prolifération sélective et non contrôlée du clone tumoral. Contrairement à la cancérogenèse colique, la séquence exacte de ces événements successifs et cumulatifs n'est pas connue pour le cancer du sein. Cependant, on a pu identifier certaines des altérations géniques permettant aux cellules tumorales d'échapper aux mécanismes régulateurs propres à la cellule normale et à l'environnement cellulaire : ces étapes consistent en des altérations d'un ou plusieurs gènes-clés du fonctionnement cellulaire normal, appelés oncogènes et anti-oncogènes [9].

### ➤ Oncogènes :

Ils peuvent schématiquement se définir comme des gènes normaux dominants dont l'activité excessive confère à la cellule concernée un avantage prolifératif sélectif. Les mécanismes chromosomiques impliqués dans l'activation excessive d'un oncogène peuvent être : une translocation, une mutation ponctuelle, une amplification génique et une surexpression [9].

➤ Anti-oncogènes :

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

Les travaux réalisés ces vingt dernières années en biologie du cancer du sein ont permis d'identifier un grand nombre d'acteurs moléculaires participant aux grandes fonctions qui définissent le phénotype cancéreux : autonomie de croissance, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, dysfonction du processus de mort cellulaire programmée ou apoptose, néoangiogénèse, potentiel de réplication sans limite, invasion et pouvoir métastatique [10].

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

- L'oncogène MYC situé sur la région chromosomique 10q26 : code pour une protéine membranaire, qui régule l'expression de nombreux autres gènes ; il est amplifié dans plus de 30% des cancers du sein [9].
- L'oncogène ErbB2 situé sur 8q12 : code pour un récepteur de facteur de croissance ; il est amplifié et surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein [9].
- L'anti-oncogène p53 situé sur la région 17q13 : c'est un gène suppresseur de tumeurs ; présente une mutation dans 20 à 40% des cancers du sein [9].
- L'anti-oncogène RB situé sur 13q14 : code pour une protéine qui intervient dans la réplication de l'ADN ; dans 15 à 30% des cancers du sein ce gène présente des délétions et des mutations [9].
- Les gènes BRCA et BRCA2 situés respectivement au niveau des loci 17q21 et 13q12 sont des gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein: codent pour des protéines dont les fonctions ne sont pas encore connues, et jouent probablement un rôle fondamental dans la carcinogénèse mammaire [11,12]

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

Aujourd'hui, les nouvelles technologies d'analyse moléculaire à grande échelle qui étudient plusieurs milliers de molécules simultanément dans un échantillon en une seule expérience permettent pour la première fois d'aborder la complexité moléculaire des cancers. Les retombées attendues devraient être importantes sur l'amélioration de la prise en charge des patients [13].



*DISCUSSION*

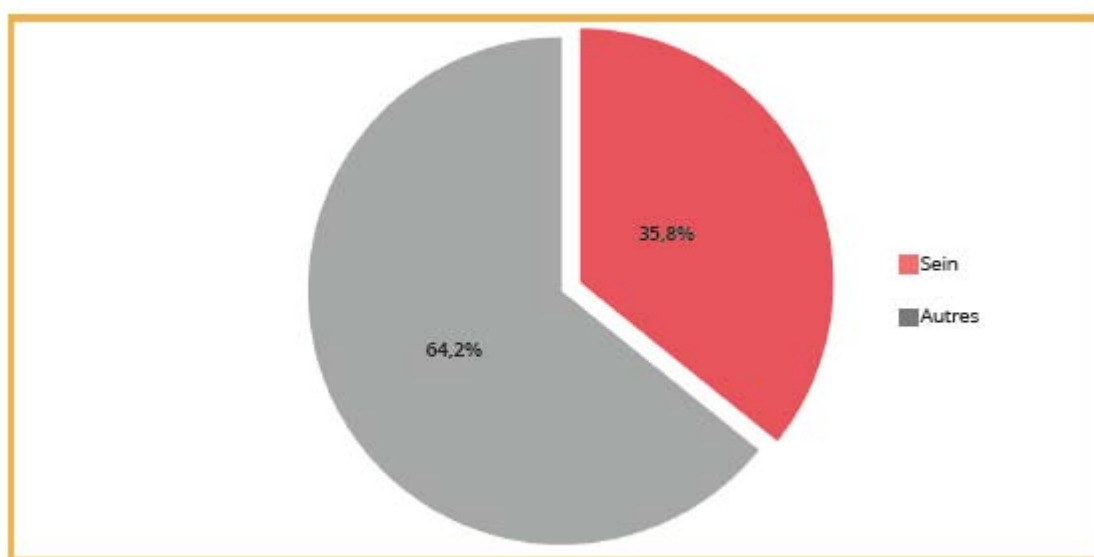


## I. Caractéristiques épidémiologiques :

### 1. Fréquence :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Il représente 2.1 million de nouveaux cas par an et 626 679 décès par an. L'âge moyen se situe entre 50 et 70 ans, chez la femme de moins de 35 ans, ce cancer, représente un problème rare [14].

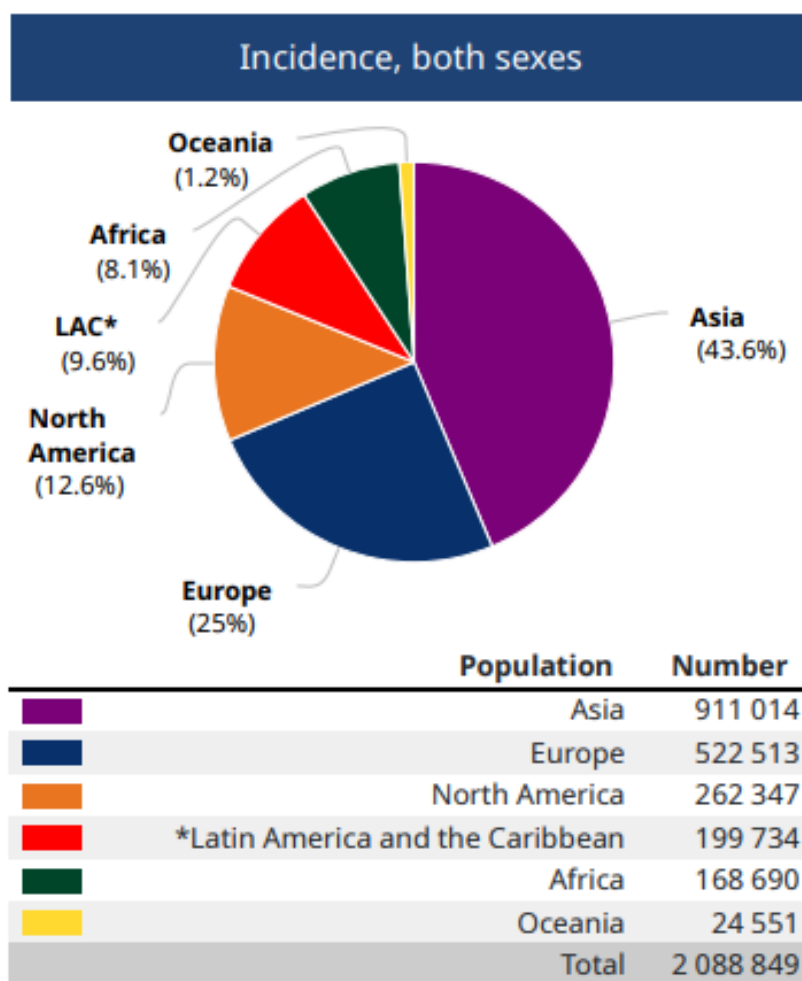
Au Maroc, le cancer du sein est le premier cancer chez la femme. Selon des statistiques du registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) il représentait 35.8% des cas enregistrés entre 2008 et 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 47 nouveaux cas / 100 000 habitants par an [15].



**Figure 33 : Fréquence du cancer du sein chez la femme selon le registre des cancers du grand Casablanca 2008-2012**

Cette incidence est de 43,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an selon le registre de Rabat pour les années 2006, 2007 et 2008 [16].

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.



[The Global Cancer Observatory](#) - All Rights Reserved, March, 2019.

**Figure 34: Comparaison de l'incidence du cancer du sein entre différents pays**

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune varie selon les auteurs. En France, elle est estimée à 10% selon Molinié [17], 6,6% aux États-Unis (USA) selon Anders [18] et seulement 1,3% en Finlande selon Liukkonen [19].

En Amérique latine, cette fréquence atteint 20% selon Villarreal-Garza [20]. En Asie, Winnie Yeo rapporte une fréquence de 8,9% en Chine [21], tandis qu'elle est de 31,5% en Inde d'après Thangjam [22].

Au Maghreb, cette fréquence est de 11% selon Bouzid en Tunisie [23], et de 12% selon Guendouz en Algérie [24].

Au Maroc, d'après une étude faite au CHU de Casablanca, Boufettal estime cette fréquence à 25,4% [25] ; et 18,6 %. Selon au chu Hassan II Fès selon K. Znati [26]

Dans notre série, la fréquence du cancer du sein était de 10% chez les patientes âgées de 35 ans et moins et, dépassant ainsi la fréquence des séries occidentales et concordant avec les séries maghrébines (Tableau XIX).

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

Série	Age	Fréquence
Anders, États-Unis (USA) [18]	≤ 40 ans	6.6%
Molinié, France [17]	≤ 40 ans	10%
Liukkonen, Finlande [19]	≤ 35ans	1.3%
Winnie Yeo, Chine [21]	≤ 40 ans	8.9%
Thangjam, Inde [22]	≤ 40 ans	31.5%
Bouzid, Tunisie [23],	≤ 35 ans	11%
Guendouz, Algérie [24]	≤ 35ans	12%
Boufettal, Maroc [25]	≤ 35ans	25.4%
Znati, Maroc [26]	≤ 35 ans	18.6%
Notre série	≤ 35 ans	10%

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 [15]. Tout en y ajoutant l'exposition hormonale, le contexte nutritionnel, l'activité physique, les habitudes toxiques et d'autres facteurs régulièrement cités pour expliquer ces différences.

## 2. Age :

La définition du cancer du sein de la femme jeune n'est pas univoque. Selon les différentes études, une femme « jeune » correspond à une femme de moins de 30, 35, 40, 45 ans voire simplement non ménopausée [20,21]. Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge inférieure ou égal à 35 ans [1].

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 [27, 28].

La moyenne d'âge chez la femme jeune atteinte du cancer du sein varie selon les auteurs : en Algérie 31,4 ans selon Guendouz [24], en Tunisie selon Bouzid [23] en Tunisie 31.3 en Chine 31 ans selon Winnie Yeo [21] et dans les séries Marocaine cette moyenne est de 31 ans pour Boufettal [25] et 30,62 ans pour Znati [26].

Dans notre série, l'âge moyen était de 32.3 ans et la tranche d'âge 30–35ans a été la plus touchée avec un taux de 78 %.

## 3. Facteurs de risque :

### 2.1. Facteurs hormonaux endogènes :

#### a. Ménarche et ménopause :

Une méta-analyse compilant 117 études épidémiologiques portant sur 118 964 femmes ayant présenté un cancer du sein et 306 091 femmes témoins, a mis en évidence que le risque

du cancer du sein augmente par un facteur 1.050 pour chaque année de puberté plus précoce, et indépendamment par un facteur 1.029 pour chaque année de ménopause plus tardive [29].

Dans une autre étude, on considère que l'âge des premières règles et de la ménopause constituent 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 [28].

Cependant, plusieurs autres études n'observent aucune relation entre l'âge de survenue des premières règles et le risque de cancer, peut-être en raison d'un effectif insuffisant et de faibles différences dans l'âge de la ménarche [30].

Dans notre série, la ménarche précoce a été retrouvée chez 25% des patientes, et aucune femme n'était ménopausée au moment du diagnostic.

*b. Âge de la première grossesse et parité :*

Les données de la littérature considèrent que l'âge de la première grossesse menée à terme et le nombre d'enfants ont un rôle important dans la genèse du cancer du sein.

Au moment où le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans [31, 32,33].

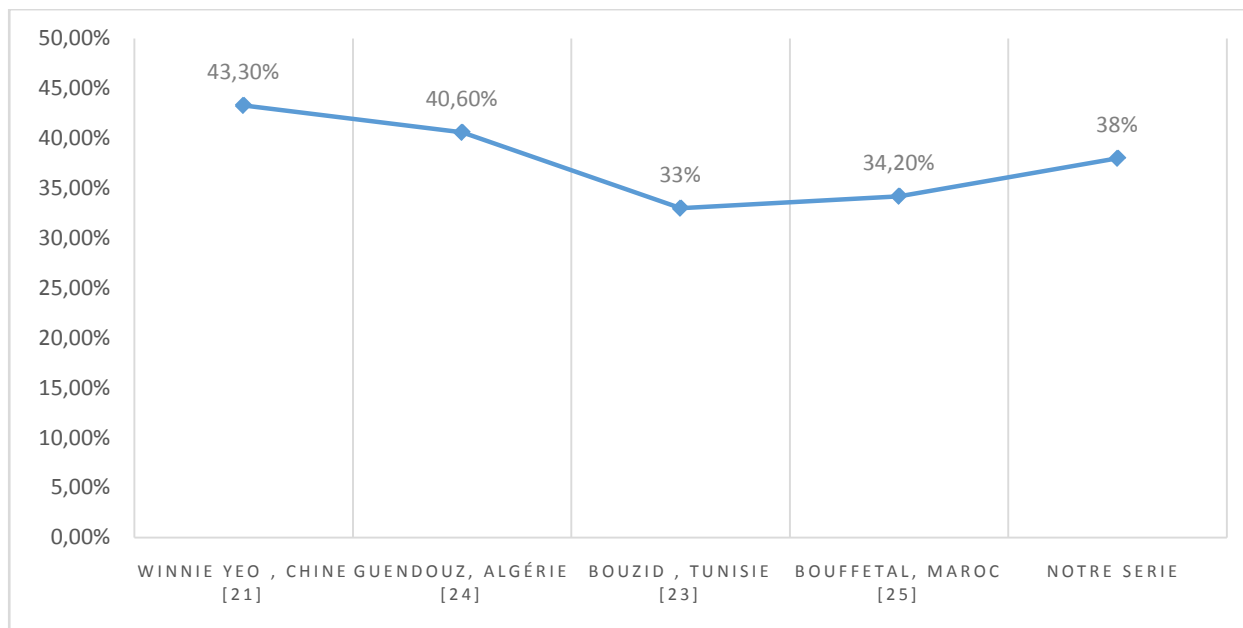
En revanche les nullipares ont un risque relatif (RR) multiplié par deux par rapport à celles qui ont eu leur première grossesse avant l'âge de 20 ans.

Cependant, après la première grossesse à terme, l'âge des autres grossesses a peu d'influence [34].

Certaines études considèrent que la grossesse a un effet protecteur contre le cancer du sein à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire, la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes [35]

D'autres publications montrent qu'il existe une augmentation transitoire des cancers du sein au cours des quelques années qui suivent une grossesse [36].

Dans notre série la prédominance de la nulliparité et la pauciparité, avec des taux respectifs de 38% et 36%, rejoint approximativement d'autres séries s'intéressant aux femmes jeunes (Figure).



**Figure 35 : Comparaison de la fréquence de nulliparité selon les séries**

**c. Allaitement :**

L'allaitement prolongé est associé à un risque réduit de cancer invasif du sein.

Bien que les raisons biologiques de l'impact de l'allaitement sur le risque du cancer du sein restent inconnues, diverses hypothèses sont émises : réduction du nombre de cycles ovariens, élimination de substances carcinogènes par le sein allaitant, modifications de la différenciation cellulaire de la glande mammaire liées à l'allaitement [34].

Une méta-analyse regroupant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96 973 femmes témoins, a mis en évidence le fait que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein.

Ainsi le risque relatif de cancer du sein diminue de 4.3% tous les 12 mois d'allaitement [29].

En revanche il y'a certains auteurs qui soulèvent l'hypothèse selon laquelle l'allaitement n'avait aucun impact protecteur sur le cancer du sein [32].

Dans notre série L'allaitement a été pratiqué chez 20 femmes, soit 41.5 % des femmes non nullipares, avec une durée moyenne de 1an et demi avec des extrêmes de 1 mois et 3 ans.

## **2.2. Facteurs hormonaux exogènes :**

### **a. Contraceptifs oraux :**

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

Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1,0 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 [33].

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 triphasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde [34].

Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou 2), ayant pris des pilules fortement dosées en oestrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein [35].

Dans notre série, 43.3% des patientes ont utilisés des contraceptifs oraux et ce pour une durée moyenne de 6 ans.

*b. Traitements d'infertilité :*

D'après une étude réalisée en Australie sur une période de 16 ans et incluant 21 025 patientes jeunes âgées entre 20 et 44 ans dont 7381 femmes traitées par fécondation in vitro (FIV) et 13 644 traitées pour infertilité, les auteurs ne trouvent pas d'augmentation de risque de survenue de cancer du sein dans la fourchette d'âge 30–40 ans.

Cependant, ce risque est notablement élevé chez les femmes traitées par FIV à 24 ans et moins, par rapport au groupe contrôle de la population générale et au groupe de femmes traitées pour infertilité hors FIV [36].

Dans notre série, aucune patiente n'a subi un traitement d'infertilité.

**2.3. Facteurs personnels, familiaux et génétiques :**

*a. Antécédent personnel de mastopathie bénigne :*

Selon plusieurs auteurs, les antécédents personnels de mastopathies bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein. Ce sont essentiellement les lésions qui s'accompagnent d'une hyperplasie et ce d'autant plus qu'elle serait atypique, qui nécessitent une grande attention, car ils s'accompagnent d'une augmentation importante du risque du cancer du sein, de 2.6 à 13 selon les études [37, 38].

Lorsqu'une hyperplasie atypique est mise en évidence sur une biopsie, une exérèse est recommandée. Une surveillance régulière à long terme est également conseillée [39, 40].

Dans notre série, des antécédents de mastopathie ont été retrouvés chez 13% des patientes seulement.

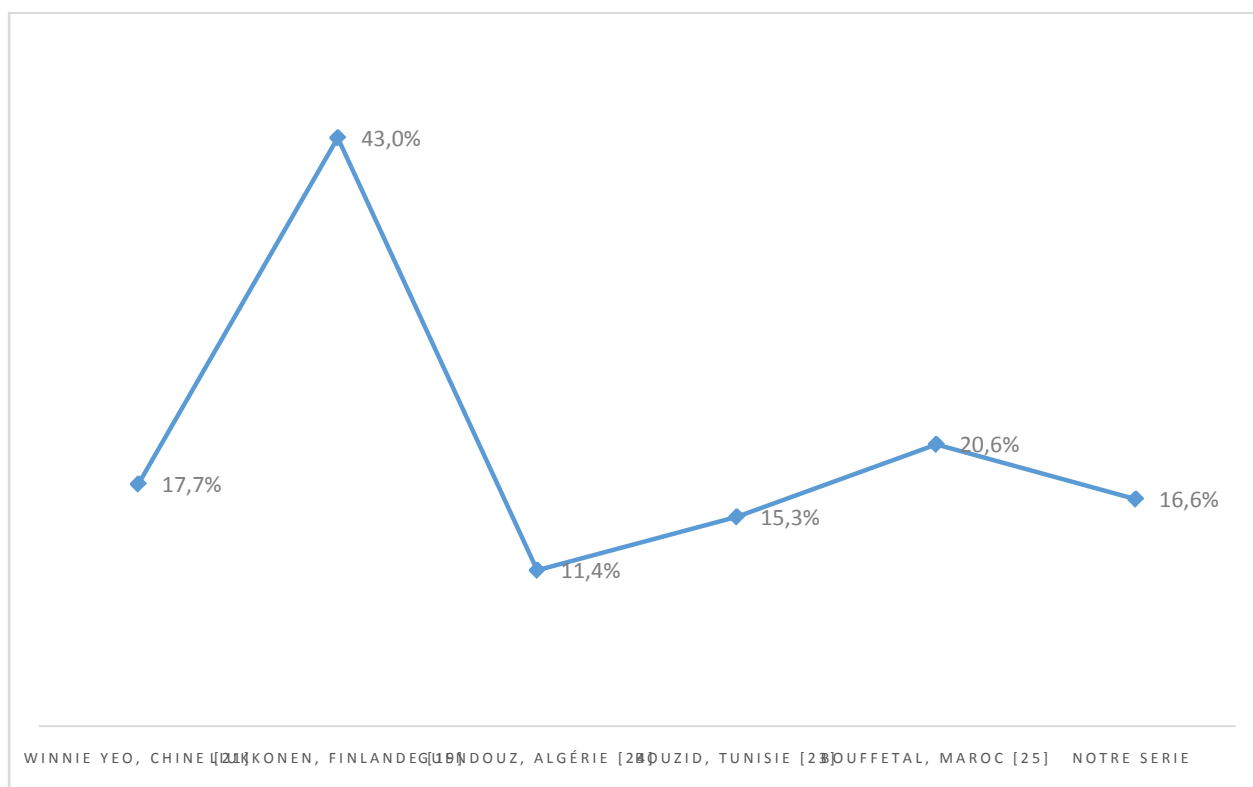
*b. Facteurs familiaux :*

Les femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale dans 20 à 30% des cas [41].

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 (sœur, mère, fille).

Dans notre série, 16.6% des cas présentaient une histoire familiale de cancer du sein, ce pourcentage rejoint celui de la littérature.



**Figure 36 : Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein entre les séries**

**c. Facteurs génétiques :**

En 1994 et 1995, deux gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein ont été découverts grâce aux progrès de l'oncogénétique.

Il s'agit des gènes BRCA1 et BRCA2, dont leurs mutations délétères amènent à un risque très important de développement de cancer du sein [42].

On estime que 5 % des cancers du sein sont liés à un facteur génétique transmis selon un mode autosomique dominant, par l'un des deux parents, que ce soit le père ou la mère [43].

Le risque de développer un cancer du sein par ces deux gènes, dénommé pénétrance, est estimé selon des séries à 60 et 85% avant l'âge de 70ans contre 10% dans la population générale [44]. Avant 45ans, ce risque serait moindre pour le gène BRCA2 avec 7% contre 25% pour le gène BRCA1.

Cependant, de nouveaux autres gènes ont fait surface comme étant des gènes de susceptibilité au cancer du sein, tels que le TP53 et PTEN, et autres gènes sujets de mutations plus fréquentes comme le CHEK2, ATM et PALB2 [45].

Par conséquence, Environ 5% à 21,5% des cancers du sein proviennent de mutations génétiques au niveau des gènes tels que BRCA1, BRCA2, p53 et PTEN, qui rendent un individu à risque de développer un cancer du sein héréditaire.

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 (Tableau XXIX).

**Tableau XX : Scores et indications des consultations d'oncogénétique [73]**

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

En additionnant les poids respectifs dans la même branche parentale, on obtient les scores suivants :

- 5 et plus : excellente indication

- 3 et 4 : indication possible
- 2 et moins : utilité médicale faible

Dans notre série, la recherche de mutation du gène BRCA 1 et BRCA 2 n'a été réalisée chez aucune patiente.

#### **2.4. Facteurs environnementaux et mode de vie :**

##### ***a. L'origine ethnique et géographique :***

L'incidence du cancer du sein est 4 à 6 fois plus élevée dans les pays occidentaux par rapport aux pays en voie de développement.

Lorsqu'il y a migration de population, le taux de cancer du sein rejoint celui des femmes autochtones en 2 ou 3 générations [46.47].

##### ***b. Les conditions socioéconomiques :***

Le niveau de vie élevé et la vie urbaine semblent augmenter l'incidence du cancer du sein.

Toutes les études statistiques prouvent que ce cancer touche nettement plus les pays industrialisés que les pays en voie de développement ou sous-développés [48].

##### ***c. Radiations :***

Le risque de cancer du sein accroit chez les femmes ayant été exposée à de fortes irradiations ionisantes au niveau du thorax.

L'effet néfaste des radiations semble surtout être plus dangereux quand l'irradiation a eu lieu pendant l'enfance ou l'adolescence, par ailleurs l'exposition aux radiations après l'âge de 30 ans ne semble pas avoir d'effet cancérogène significatif au niveau mammaire [49.50].

Dans notre série, aucun cas d'irradiation n'a été noté.

##### ***d. Obésité :***

L'obésité augmente le risque de cancer du sein en post ménopause. Cependant celle-ci n'augmente pas le risque chez les femmes en période d'activité génitale [51].

Néanmoins, d'autres auteurs ne retrouvent pas de liaison obésité-cancer du sein, comme l'étude suisse qui suggère que le risque ne concerne pas les régions ne souffrant pas d'épidémie d'obésité [28].

*e. Activité physique :*

La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein. Une activité physique régulière diminue ce risque de 20 à 30 %. Il est recommandé, en particulier après la ménopause, 30 minutes d'activité physique cinq jours sur sept, ce qui entraîne une diminution des graisses (et donc de la conversion androgènes- oestrogènes par l'aromatase située dans la graisse) et de l'insulinémie [28, 52].

Cette activité physique et une meilleure nutrition feront partie de la prise en charge pré- et post-thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer du sein, en particulier pour éviter les récurrences et améliorer la survie [53, 54].

Dans notre série, l'activité physique n'a pas pu être évaluée.

*f. Alcool :*

La consommation d'alcool a été identifiée comme l'un des rares facteurs de risque connus du cancer du sein. Une hypothèse a été formulée pour expliquer cet effet de l'alcool : l'alcool provoquerait une augmentation des hormones sexuelles dans le sérum et une production accrue des facteurs de croissance IGF. Les IGF agissent comme des agents mitogènes, inhibant l'apoptose et interagissant avec les oestrogènes. Une production accrue d'IGF augmenterait le risque de cancer du sein surtout avant la ménopause [55, 56].

*g. Tabac :*

La fumée du tabac est une source non négligeable de substances carcinogènes. Pourtant la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque du cancer du sein. Certains auteurs ont néanmoins rapporté une augmentation du risque associée au tabagisme

D'autres ont pu démontrer que les fumeuses présentent un risque réduit, voire même un effet protecteur. Cette protection serait due à une diminution des oestrogènes circulants et à l'action anti-oestrogénique du tabac [57, 58].

Dans notre série, les habitudes toxiques n'ont été retrouvées chez aucune patiente.

*h. Alimentation:*

Jusqu'à présent, il n'existe toujours pas d'étude épidémiologique ayant mis en évidence un lien direct entre les graisses alimentaires et le cancer du sein.

Il ressort cependant de quelques études prospectives que la consommation de graisse saturée et animale augmenterait le risque de cancer du sein [59].

Par ailleurs, l'apport d'antioxydants contenus en grande quantité dans les produits végétaux, pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein en pré-ménopause, ainsi qu'en postménopause chez les femmes pratiquant peu d'activité physique[60].

Dans notre série, l'alimentation n'est pas été précisée sur les dossiers.

Les différents facteurs de risque de notre série sont résumés dans le tableau suivant

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

Facteur de risque du cancer de sien	Taux d'exposition dans notre série
Puberté précoce $\leq 12$ ans	25%
Nullipare	38%
Absence d'allaitement	58,50%
Prise de contraception hormonale	36%
Antécédent personnel de mastopathie	13%
Un antécédent familial de cancer du sein	16,60%

A la lumière de ces résultats on note que plusieurs facteurs de risques dits « classiques » du cancer du sein prédominent dans notre étude notamment la nullparité et la prise de contraception hormonale.

## **II. Caractéristiques cliniques :**

### **1. Délai de consultation :**

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la première consultation peut être plus ou moins long et diffère selon les cas. Dans notre étude ce délai était en moyenne de 6 mois avec un minimum de 01 mois et un maximum de 36 mois. Ce délai tardif peut être expliqué par : le manque de moyens et les difficultés d'accès aux structures sanitaires, l'ignorance et les habitudes socioculturelles mais aussi l'insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer ainsi que la fréquence élevée des autres affections bénignes du sein [61]. En comparaison aux données de la littérature ,6 mois au Maroc [25] rejoignant les chiffres retrouvés au Maghreb : 5 mois en Algérie [24], et 4 mois en Tunisie [23]. En Afrique, ce délai est de 7 mois au Cameroun. A l'échelle internationale, la France et les États-Unis rapportent des délais de 34 jours [18] et 48 jours respectivement [17].

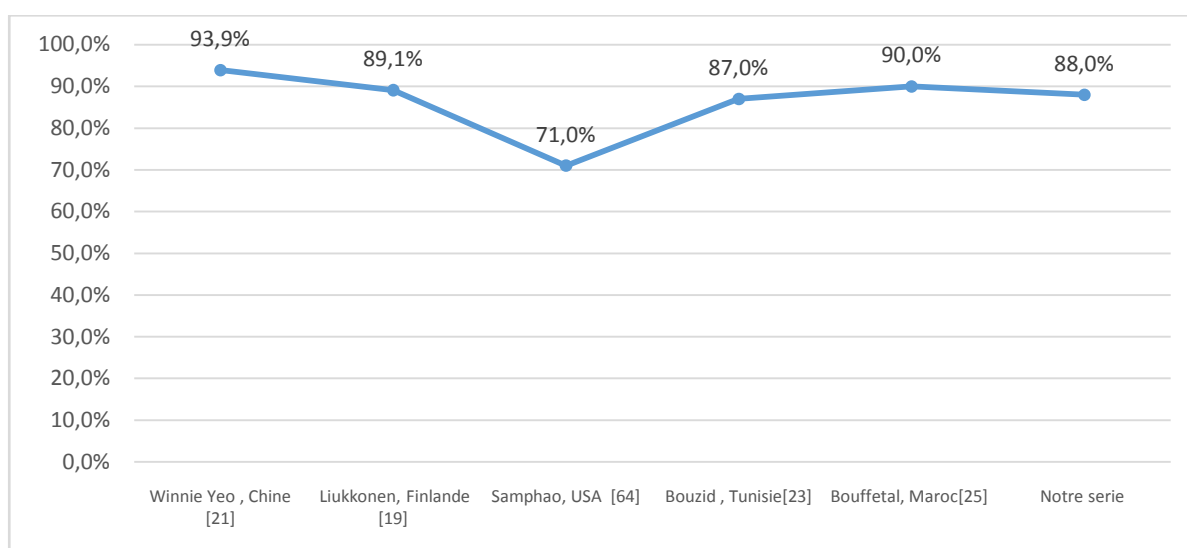
### **2. Circonstances de découverte :**

Les symptômes amenant une patiente à consulter sont variables. Il peut s'agir d'une douleur, d'une tumeur, d'une modification de la peau ou des contours du sein, d'un écoulement mamelonnaire, d'une anomalie du mamelon ou de l'aréole, d'une adénopathie axillaire isolée, d'un gros bras, d'un hématome ou d'une ecchymose spontanée [63].

Dans notre étude l'autopalpation d'un nodule mammaire est le mode de révélation le plus fréquent, donc notre série rejoint les données de littérature, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte dans 88% des cas.

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

Série	autopalpation des nodules (%)
Winnie Yeo, Chine [21]	93,9%
Liukkonen, Finlande [19]	89,1%
Samphao, USA [64]	71,0%
Bouزيد, Tunisie [23]	87,0%
Bouffetal, Maroc [25]	90,0%
Notre serie	88,0%



**Figure 37: Comparaison du mode de découverte par autopalpation de nodule entre les séries**

### 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. D'après Liukkonen [36], la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 59% des cas, 40% au niveau du sein droit et elle est bilatérale dans 1% des cas. Une prédominance de l'atteinte du QSE est notée dans 56% des cas.

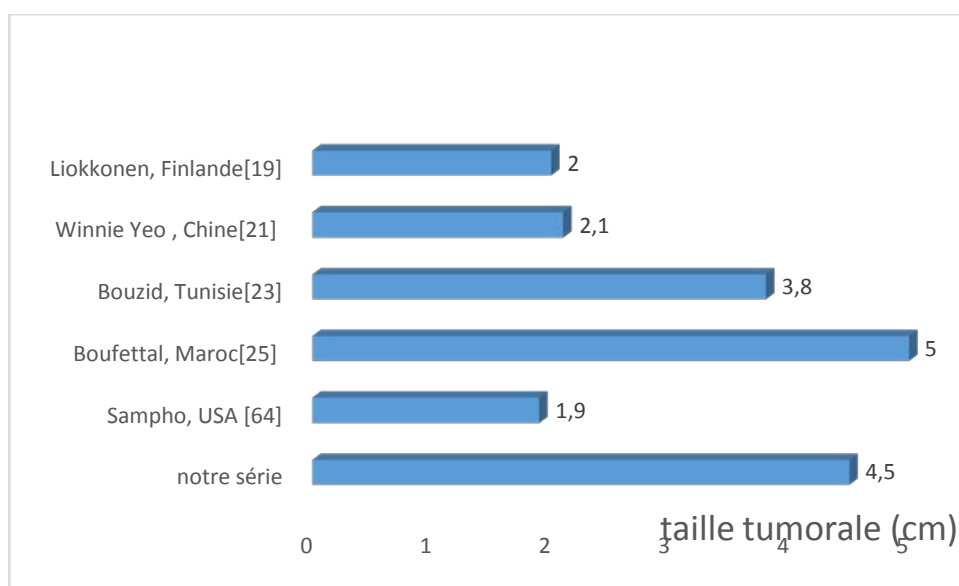
Pour Badru [65], bien que statistiquement non significative, l'incidence du cancer du sein est légèrement plus élevée dans le sein gauche.

Quant à notre série, l'atteinte du sein droit est le plus élevée avec un taux de 62% versus 35% pour le sein gauche et une atteinte bilatérale dans 3%. Le QSE était le plus touché dans 55% 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 supérieure à celle des séries occidentales et maghrébines mais rejoignait celle de la série marocaine de Boufettal [25] (Figure 36).



**Figure 38: 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 [66, 67].

Son diagnostic selon l'UICC est basé sur des critères cliniques : l'installation rapide d'un œdème, 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 [68].

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

Le cancer inflammatoire représente 2,5% de tous les cancers du sein dans le monde [69] (Figure 29).

Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 20% des patientes.

#### **3.4. Atteinte ganglionnaire :**

Le statut ganglionnaire axillaire reste un des facteurs pronostiques les plus importants dans les cancers du sein et il existe une forte association entre le degré d'envahissement axillaire et le risque de récurrence. Il donne des informations essentielles pour la décision thérapeutique. Sachant que le degré d'envahissement axillaire reste principalement lié à la taille du cancer, la mise en place des programmes de dépistage organisé des cancers du sein a permis la détection de cancers à un stade précoce avec environ 70 % d'entre eux sans métastase axillaire (N0). Ainsi, le curage axillaire a progressivement été remis en question afin d'éviter de surtraiter localement un grand nombre de patientes N0 avec un taux non négligeable de complications [70].

Le taux des adénopathies axillaires chez nos patientes (43,5%) était légèrement inférieur à celui de la Tunisie [23] et de la série algérienne [24]. Toutefois ce taux ne renseigne pas sur le nombre réel des métastases ganglionnaires axillaires puisqu'il était loin du taux des métastases axillaires diagnostiquées à l'étude histologique des pièces de curage de nos malades (68%).

### III. Bilan paraclinique :

#### 1. Radiologie :

##### 1.1. Mammographie :

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

Chez la femme âgée de 30 à 35ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80 % [71], alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60% [72]. Ce qui rejoint l'étude de Kolb et al, qui affirme que 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, 83% pour le type 2, 64% pour le type 3 et seulement 48% pour le type 4 [73].

Malgré ces limites chez la femme jeune en raison de la densité du sein à cet âge, la mammographie reste un bon moyen de diagnostic du cancer du sein.

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 [75] (Annexe 5).

Par ailleurs, il est reconnu que la mammographie numérique a des performances diagnostiques équivalentes à la mammographie analogique, voire supérieures chez les femmes de moins de 50 ans, en péri-ménopause et en cas de seins denses [75].

Dans notre série la mammographie a été réalisée pour 58 patientes; et a objectivé des images suspectes classées ACR5 ET ACR4 avec des taux respectifs de 47% et 34%. Une opacité stellaire a été retrouvée dans 65% des cas.

### **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 à la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée [76].

Les indications de l'échographie sont envisagées [76]:

- 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 des mastopathies bénignes avec fibrose [76]

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 [77].

L'échographie reste un bon complément à la mammographie. Ainsi, elle est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein chez la femme jeune selon plusieurs auteurs [78].

Dans notre série l'échographie a mis en évidence Une formation hypoéchogène et/ou hétérogène avec des contours flous et signes d'atténuation, suspecte dans 46 cas soit 85%.

### **1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM du sein reste un examen de deuxième intention en aval de la mammographie et de l'échographie, ses indications, selon European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA) [79] sont :

- Le dépistage chez :
  - Les patientes présentant des mutations BRCA 1, BRCA 2 ou TP 53 ;
  - Les patientes à risque d'au moins 50 % de mutations BRCA 1, BRCA 2 ou TP 53, patientes présentant une apparentée du premier degré avec des patientes à mutation prouvée ;
  - Les patientes non testées ou avec des tests non conclusifs pour une mutation BRCA avec un risque relatif supérieur ou égal à 20—30 %,
  - Les patientes qui ont eu une radiothérapie du manteau avant 30 ans (par exemple maladie de Hodgkin).
- Les indications devant un cancer du sein diagnostiqué sont :
  - Patiente jeune de moins de 40 ans,
  - Cancer lobulaire invasif,
  - Patiente à haut risque de cancer du sein (supérieur ou égal à 20—30 %) • patiente de moins de 60 ans avec une discordance d'au moins 1 cm en taille entre la mammographie et l'échographie, avec impact attendu sur la décision thérapeutique,
  - Patiente programmée pour un traitement complémentaire par irradiation partielle sur les données de l'examen clinique et de l'imagerie conventionnelle,

- Dissociation radio-clinique (ex : diagnostic clinique de cancer avec mammographie normale).

➤ Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Une IRM pré-chimiothérapie néoadjuvante doit être réalisée chez les patientes avec un cancer du sein opérable traité par chimiothérapie néoadjuvante en vérifiant qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique

➤ Une IRM d'évaluation est recommandée à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante.

➤ Suivi après prothèses à but esthétique ou chirurgie de reconstruction

➤ Les indications concernant le suivi après prothèses à but esthétique ou chirurgie de reconstruction sont :

- Chez les patientes avec des signes cliniques compatibles avec une rupture de prothèse (douleurs, asymétrie, modification de forme), l'IRM sans injection de produit de contraste est recommandée pour confirmer ou exclure une rupture après l'image conventionnelle,
- Chez les patientes avec des implants et des symptômes de maladie du sein (exemple: masse) lorsque l'imagerie conventionnelle ne permet pas la confirmation diagnostique, l'IRM sans et avec injection de contraste est recommandée pour exclure une rupture d'implant et pour évaluer le parenchyme mammaire ;
- Chez les patientes symptomatiques qui ont bénéficié de chirurgie d'augmentation de volume du sein par injection directe de gel, l'IRM sans et avec injection de produit de contraste est recommandée ;

- Recherche d'un cancer occulte dans le bilan de métastases (en particulier ganglionnaire axillaire) :

L'IRM est indiquée devant une maladie métastatique d'origine mammaire possible ou probable (typiquement ganglions axillaires) et un examen clinique et une imagerie conventionnelle négative

- Récidive d'un cancer du sein traité

Les indications dans la récurrence d'un cancer du sein traité sont listées ci-dessous :

- Devant des signes ne permettant pas de conclure sur l'imagerie conventionnelle entre récurrence et cicatrice et si la biopsie ne peut pas être réalisée pour des raisons techniques ou ne peut pas être réalisée de façon fiable,

Lorsqu'une récurrence de cancer du sein a été confirmée, la place de l'IRM doit être envisagée comme vu dans le bilan d'extension préopératoire (sauf que dans la plupart des cas, le problème de l'extension homolatérale ne se pose pas puisqu'une mastectomie sera souvent indiquée).

- Cancer inflammatoire :

Après traitement d'une mastite présumée, si les doutes persistent quant à la présence d'un cancer sous-jacent

- Écoulement mammaire :

Dans les pays pour lesquels la galactographie est considérée comme la technique à utiliser devant un écoulement mamelonnaire suspect c'est-à-dire uniporique, unilatéral, l'IRM sans injection de produit de contraste avec des séquences en pondération T2 et injectée pourrait être une alternative à la galactographie si celle-ci échoue pour des raisons techniques ou si la patiente refuse la procédure.

L'IRM a donc de nombreuses indications mais reste un examen cher et peu disponible, ce qui tend à limiter ses indications. D'ailleurs dans notre série elle n'a été réalisée que chez 6 patientes devant l'absence de traduction mammographique et/ou échographique des lésions cliniques.

## **2. Examen cytologique :**

Elle peut être réalisée sur un écoulement, sur une lésion cutanée après humidification et grattage au vaccinostyle ou par ponction à l'aiguille fine.

Le liquide est étalé sur la lame puis fixé pour un examen à la coloration de Papanicolaou ou non fixé pour un examen au May-Grunwald-Giemsa[80].

Actuellement cet examen n'est plus recommandé à cause de ses multiples inconvénients : le taux élevé de prélèvements insuffisants et de faux négatifs par rapport à la microbiopsie même dans les mains d'équipes entraînées à la cytoponction, et l'impossibilité de distinguer un carcinome in situ d'un carcinome invasif.

## **3. Examen histopathologique :**

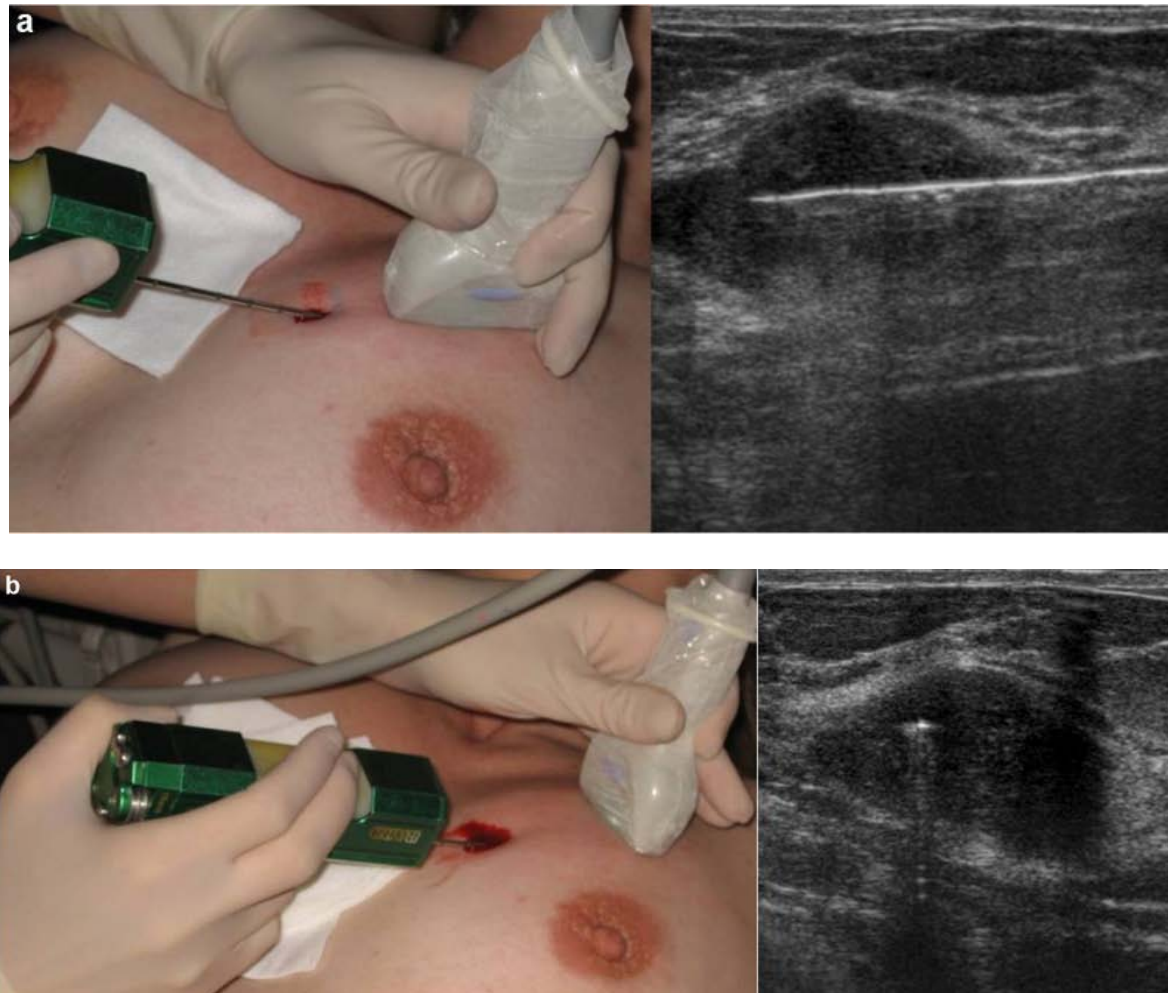
Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Afin d'améliorer la sensibilité de la méthode, la multiplication des prélèvements est nécessaire ainsi que l'utilisation d'aiguilles de calibre suffisant [81].

Différentes techniques de prélèvements peuvent être utilisées.

### **3.1. Microbiopsie percutanée :**

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 effectués sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique (Figure 34).

La sensibilité de ce type de prélèvement est de 92 à 100% et la spécificité est de 95 à 100%. En revanche l'échantillon peut s'avérer insuffisant pour le diagnostic de foyers de microcalcifications. On estime le taux de faux négatifs entre 2 et 5% [82].



**Figure 39 : Contrôle échographique du ciblage après microbiopsie :**

a : dans le grand axe de la sonde ; b : perpendiculaire au grand axe de la sonde [83].

### 3.2. Macrobiopsie :

Les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes. Un nombre de 12 prélèvements en moyenne serait souhaitable selon les données de la littérature [83].

Les principales indications sont des foyers de calcifications, une opacité mammographique, une distorsion architecturale ou une asymétrie de densité sans traduction échographique.

La macrobiopsie s'utilise sous guidage échographique, stéréotaxique et même sous IRM lorsqu'une lésion découverte par IRM n'a pas de traduction sur le bilan standard et nécessite une biopsie (Figure 35).

### **3.3. Biopsie chirurgicale :**

Il peut s'agir d'une biopsie stéréotaxique ambulatoire sous anesthésie locale ou d'une biopsie diagnostique sous anesthésie générale permettant l'exérèse en monobloc de la lésion.

Le repérage se fait à l'aide d'un harpon métallique mis en place par le radiologue après repérage échographique ou mammographique. Parfois uniquement à la palpation lorsque cela est possible, c'est-à-dire en cas de lésion suffisamment superficielle [84].

### **3.4. L'examen extemporané :**

C'est l'examen permettant de porter au cours de l'intervention un diagnostic fiable de malignité ce qui présente un intérêt considérable en terme de stratégie thérapeutique et de contrôle du geste chirurgical. Il est toutefois à noter que la généralisation des techniques de biopsie guidée fait que l'obtention d'un diagnostic préopératoire de malignité est une situation de plus en plus fréquente. Cependant, la chirurgie d'emblée avec examen extemporané reste une solution valable dans les cas où le diagnostic est très vraisemblable et où la conduite du traitement chirurgical est facilement planifiable [85].

Dans notre série, la microbiopsie percutanée a été pratiquée chez 69% des patientes, tandis que la macrobiopsie a été réalisée chez 18% et l'examen extemporané chez 10%.

## IV. Etude anatomopathologique :

### 1. Type histologique :

Ce cancer est une tumeur qui se développe à partir des cellules qui constituent la glande mammaire. Il existe plusieurs types de cancer du sein (la différence réside dans la localisation et l'évolution de la tumeur), Le type histologique diffère selon la cellule qui donne naissance à cette prolifération néoplasique

Sur le plan pronostic le type histologique joue un rôle faible. Cependant, il est admis que certaines formes particulières (médullaire typique, mucineux, tubuleux) sont de meilleur pronostic [108]. A noter aussi que plus une tumeur est indifférenciée, plus elle est agressive.

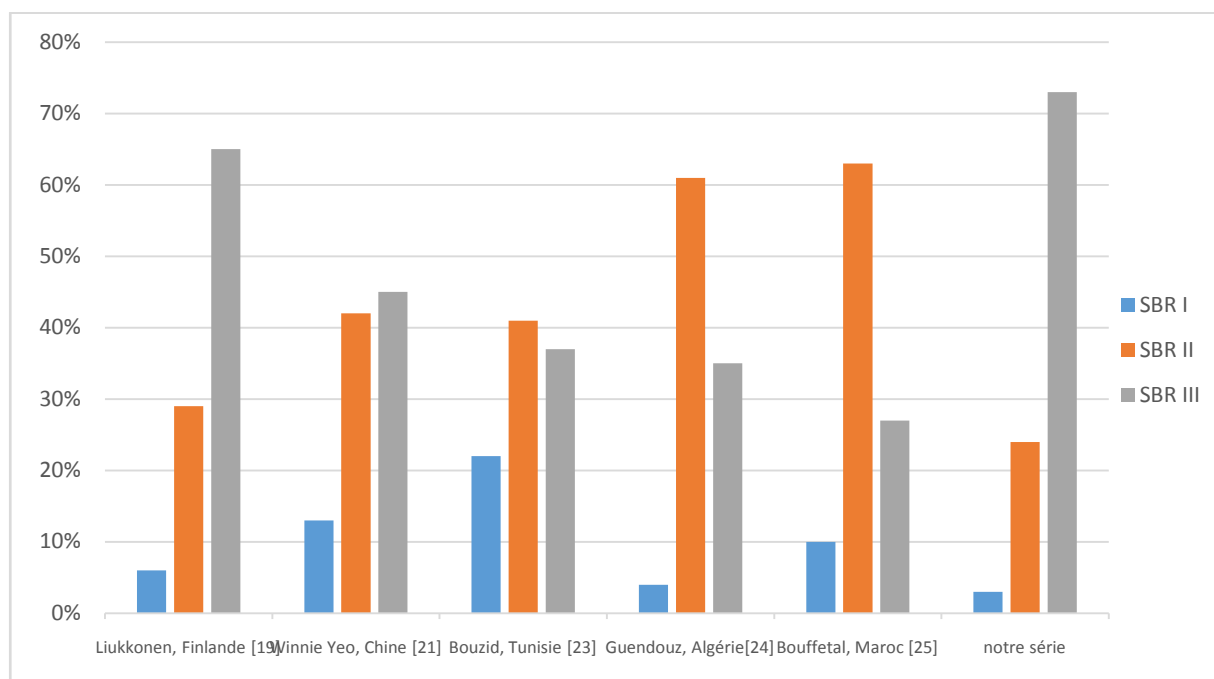
Dans notre étude le carcinome canalaire ou non spécifique selon la classification de OMS 2012 [86] (annexe 4) est la forme la plus fréquente avec une fréquence de 86% et ce à tout âge confondu.

Le carcinome lobulaire infiltrant vient dans la deuxième position avec 5% des cas ce qui rejoint les données de la littérature.

### 2. Grade histopronostic :

C'est un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie des patientes. Actuellement, le score SBR modifié par Elston et Ellis est le grading le plus utilisé (annexe 5). Il tient compte de la différenciation tubulo-glandulaire, du pléomorphisme nucléaire et de l'activité mitotique. En fonction de ces critères, les lésions classées en grade I sont de pronostic favorable, en grade II de pronostic intermédiaire et en grade III de pronostic défavorable.

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 38).



**Figure 40 : Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries**

### **3. 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 [89].

### **4. Taille tumorale histologique et stade tumoral :**

Il est bien connu que le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport à celui des formes avancées.

Le stade tumoral qui se base sur la classification pTNM, prend en considération la taille histologique de la tumeur (pT). Il s'agit d'un facteur pronostique important surtout pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire (N-).

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, quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est

corrélée à la taille tumorale [90]. En effet, la survie à 10 ans est de 75% pour les tumeurs de taille < 2cm et passe à 41% lorsque la taille tumorale est > 6cm [91] (Tableau XXXII).

**Tableau XXIII : Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale [91]**

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 T2 étaient les plus fréquents représentant 51% des cas suivis de T1 et T3.

## 5. 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.

Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récurrence est élevé [92]. Trois groupes pronostiques sont généralement admis: pas d'atteinte ganglionnaire, 1 à 3 ganglions atteints, 4 ganglions et plus (Tableau XXXIII). D'autres éléments comme la taille ganglionnaire, l'effraction capsulaire sont également discutés.

**Tableau XXIV : Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire [91]**

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

Le taux d'atteinte ganglionnaire (N+) chez la femme jeune est de 50 % dans la littérature. Il n'est pas constamment supérieur à celui des femmes plus âgées [93].

**Tableau XXV : Comparaison de l'envahissement ganglionnaire et l'effraction capsulaire**

Série	Ganglions atteintes	Effraction capsulaire
Liukkonen, Finlande [19]	54.6 %	15 %
Winnie Yeo, Chine [21]	39.6%	17%
Bouzid, Tunisie [23],	64 %	20 %
Guendouz, Algérie [24]	71,8 %	72,8 %
Boufettal, Maroc [25]	65 %	33 %
Notre série	63%	55%

## 6. Emboles tumoraux :

Les emboles néoplasiques sont fréquemment associées à la présence de métastases ganglionnaires. En l'absence de celles-ci, la présence ces emboles est un facteur de pronostic défavorable. 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 [94, 95].

Dans notre série, la présence d'embolies tumorales a été retrouvée chez 69,2% des patientes ce qui rejoint les séries maghrébines.

## **7. Evaluation des récepteurs hormonaux :**

Ils sont des marqueurs biologiques systématiquement recherchés : les récepteurs à l'estradiol (RE) et à la progestérone (RP). La présence des RE et RP est recherchée avec des anticorps monoclonaux par immunohistochimie (IHC). Le seuil de positivité est de 10 % de cellules marquées. Ces facteurs sont à la fois des facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement. Les tumeurs présentant des RE et/ou RP sont susceptibles de répondre à un traitement antihormonal (castration, modulateurs sélectifs des RE, inhibiteurs de l'aromatase) [96].

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 [97].

Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, l'expression nucléaire simultanée des récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs.

En outre, l'expression de récepteurs hormonaux est un bon critère de réponse à une hormonothérapie. Selon Mousseau, cette réponse est de 30% si RE+ et atteint 75% si RE+/RP+ [98].

La plupart des études s'accordent à retrouver une absence d'expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes [98]. Kothari et al. [99] 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 tous les deux positifs dans 60% des cas, dissociés dans 10% et négatifs dans 30%.

**Tableau XXVI : comparaison de positivité des récepteurs hormonaux entre les séries**

Série	RH positifs
Liukkonen, Finlande[19]	53 %
Winnie Yeo , Chine [21]	69%
Bouزيد , Tunisie[23]	55.6 %
Guendouz, Algérie[24]	50.4 %
Boufettal , Maroc [25]	76.1 %
Notre série	60%

### **8. Amplification du gène HER2 (C-erb-2) :**

Le gène Her2neu (ou C-erb2) est une oncoprotéine, codée par le gène neu situé sur le chromosome 17 dans la bande q21, impliquée dans le processus tumoral. Ce gène est activé dans le cancer du sein. Cette activation entraîne une surexpression de la protéine Her2neu codée par ce gène. L'amplification de ce dernier entraîne sa duplication en un grand nombre de copies dans le noyau des cellules tumorales. 20 à 30% des tumeurs mammaires surexpriment l'Her2neu.

Le statut HER2 est maintenant réalisé sur toutes les tumeurs invasives puisqu'il conditionne la mise sous traitement par trastuzumab (un anticorps humanisé dirigé contre la protéine HER2) en situation métastatique, comme en situation adjuvante[96].

Le résultat est exprimé selon une graduation de 0 à 3+. S'il est de 0 ou de 1+, la recherche est négative, il n'y a pas de surexpression de HER2.

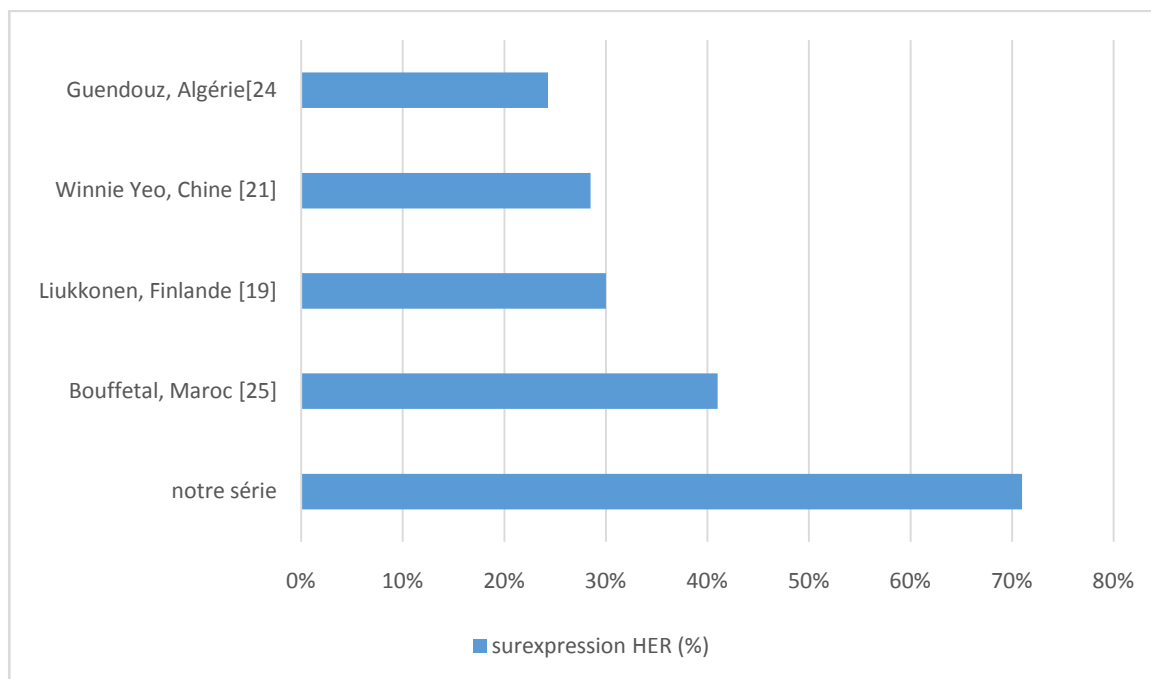
- S'il est de 3+, le résultat est positif, il y a une surexpression de HER2.
- Lorsque le résultat est de 2+, il est incertain. La technique dite « d'Hybridation  $\text{In Situ}$  » est alors utilisée pour confirmer ou infirmer la surexpression HER2. Le résultat est alors soit négatif, soit positif

En cas de test HER2 positif, une thérapie ciblée anti-HER2 pourra alors être proposée. Ainsi les indications d'une thérapeutique anti HER2 sont résumées sur le tableau XXVIII.

**Tableau XXVII : thérapie ciblée en fonction du statut HER2.**

	marquage	Indication thérapeutique anti HER2
0+	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives	non
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives	non
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de $\geq$ 10% de cellules invasives	OUI, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives	oui

Dans notre série, la surexpression de HER2 a été notée chez 71% des patientes, taux supérieur aux autres séries (Figure 39).



**Figure 41: Comparaison de la surexpression HER2 chez la femme jeune entre les séries**

## 9. Antigène Ki67 :

C'est l'un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein.

Le Ki-67 est un marqueur de prolifération exprimé dans le noyau lors de la phase G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. L'index Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales. L'analyse de l'expression de Ki-67 se fait par une technique immunohistochimique en comptant le pourcentage de cellules présentant un marquage positif de l'antigène Ki-67, grâce à l'anticorps MIB-1[100, 101, 102]

Selon Vasseur [103], le Ki67 est significativement plus élevé chez les patientes jeunes versus les femmes plus âgées.

Dans notre série, le Ki67 a été réalisé chez 46 patientes dont 29 avaient un score >14%.

## 10. Triple négatif :

La première mention du cancer du sein "triple négatif" était publié en Octobre 2005; depuis cette date, le terme est apparu de plus en plus. Cette augmentation reflète la reconnaissance croissante de l'importance du cancer du sein triple négatif, par les oncologues, les pathologistes et les généticiens, du fait qu'il constitue 12 à 17% des cancers [104].

En tant que groupe, les patientes avec des tumeurs triple négatif ont des résultats relativement médiocre du fait qu'elles ne peuvent pas être traités par l' hormonothérapie ou des thérapies ciblant le récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 2 (HER2)[104].

La chimiothérapie est actuellement le pilier du traitement médical systémique, bien qu'elle donne un plus mauvais résultat par rapport aux patientes avec un cancer du sein d'autres sous-types.

Le traitement chirurgical chez les patientes avec triple négatif rejoint les différentes indications du traitement chirurgical [104].

Dans notre série le triple négatif a été constaté chez 9 patientes (11.5%) un pourcentage inférieur aux autres séries, Guendouz, Algérie [24] : 18.5 %, Liukkonen, Finlande [19] : 26%, Winnie Yeo, Chine [21] : 14%.

## V. Bilan d'extension :

La réalisation d'un bilan d'extension lors de la découverte d'un cancer infiltrant a pour but d'identifier les cancers présentant d'emblée des métastases à distance de manière asymptomatique, avec comme objectif d'éviter la morbidité d'un traitement chirurgical inadapté et/ou de permettre une bonne adaptation des traitements adjuvants.

### 1. Clinique :

L'examen clinique est important pour évaluer l'extension locorégionale et générale.

L'examen locorégional recherchera :

- Une fixation de la tumeur au plan profond (pectoral) par la manœuvre de TILLAUX.
- Une fixation au plan superficiel (cutané).
- Une lésion du sein controlatéral.
- Des adénopathies axillaires et leurs caractères.
- La présence des signes inflammatoires.

### 2. Imagerie :

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 [105 ; 106].

Les recommandations actuelles de l'INCa (institut national du cancer) sont de ne plus réaliser de bilan d'extension, en l'absence de point d'appel clinique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein classé T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire (N0) clinique [106].

Cependant, en pratique clinique, le bilan d'extension reste souvent réalisé avant l'initiation d'une chimiothérapie adjuvante quel que soit le stade. Dans ce cas il pourrait être composé de :

- Radiographie de thorax.
- Echographie abdominale.
- Scintigraphie osseuse.
- Tomoscintigraphie par émission de positons [108].

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 des métastases 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 [107].

Dans notre série, le bilan d'extension comprenait une radiographie thoracique, échographie abdominale et scintigraphie osseuse selon les moyens de la patiente. Ce bilan était complété d'une TDM thoraco-abdominale devant des images suspectes et d'une TDM cérébrale devant des signes cliniques de métastases. Ceci, a permis de révéler 7 cas de métastases essentiellement au niveau du foie.

### **3. Biologie :**

Au stade diagnostique, les marqueurs tumoraux sériques ne sont des outils ni de dépistage ni de diagnostic du cancer du sein. Leur taux initial sert de valeur de référence individuelle.

Le CA15-3 est le principal marqueur recherché. Un taux supérieur au seuil de dissémination métastatique conditionne la recherche de métastases même sans signe d'appel évident. Le seuil de positivité le plus utilisé, en dosage immunoradiométrique est de 25 à 30  $\mu$ /ml [109].

L'ACE est un autre marqueur sérique positif dans 15% des tumeurs localisées. Il est corrélé au stade de la maladie. Une valeur normale reflète une tumeur non sécrétante au volume tumoral faible. Tandis qu'une valeur élevée indique une importante masse tumorale avec un pronostic péjoratif [109]. Ce marqueur est soumis à plusieurs variations physiologiques et pathologiques, à l'origine de plusieurs faux positifs. Ainsi, l'ACE n'est pas spécifique du cancer du sein.

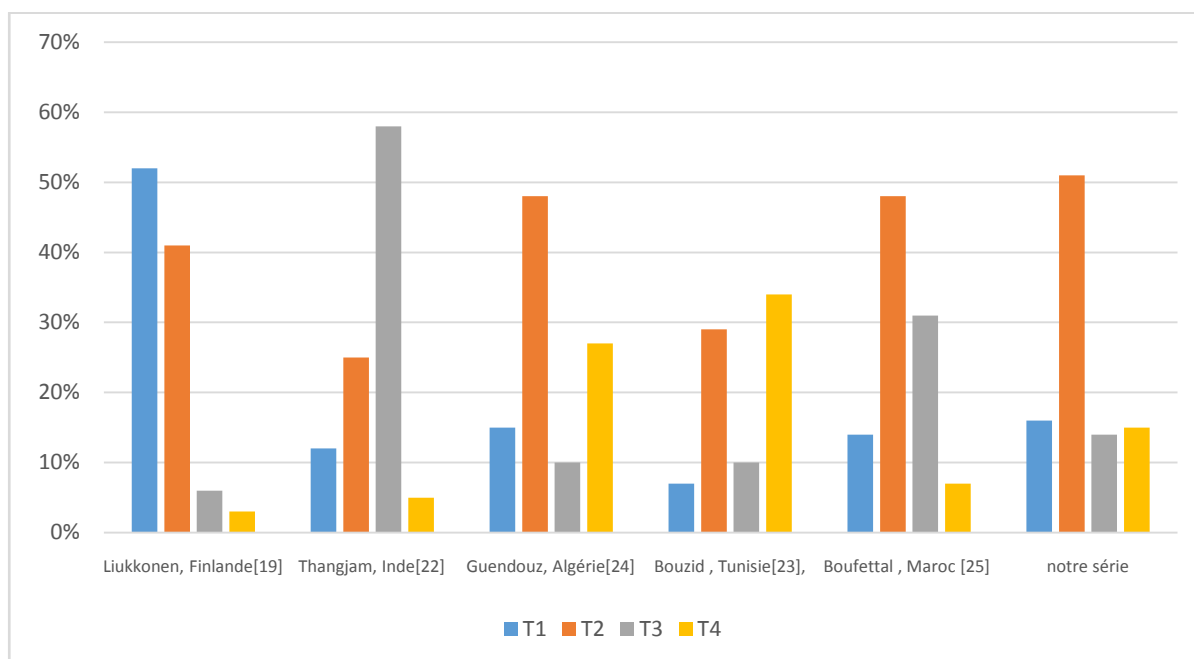
Dans notre série, seul le CA15-3 a été demandé chez 12 patientes. Il était positif chez 3 d'entre elles dont 1 était au stade métastatique.

## **VI. Classification TNM :**

La 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de 2010 a été utilisée pour classer les différentes tumeurs.

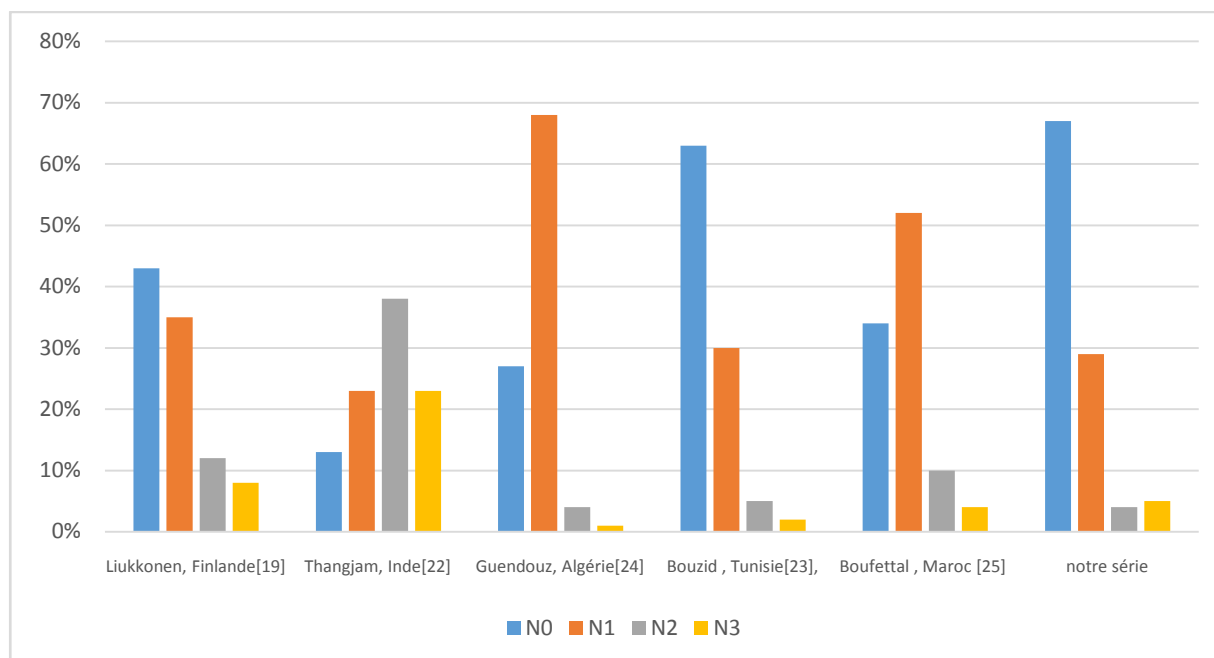
Les cancers de stade T1 et T2 étaient prédominants chez les femmes jeunes dans plusieurs séries [19, 23]. D'autres ont rapporté une proportion plus grande de tumeurs évoluées T3 et T4 par rapport aux femmes plus âgées [22, 24, 25].

Dans notre série, les tumeurs classées T2 étaient prédominantes avec un taux de 45% suivies des tumeurs T4 avec un taux de 29% (Figure 40).



**Figure 42: Comparaison du «T» de la classification TNM entre les séries**

Les formes N0 et N1 étaient les plus fréquentes chez la femme jeune selon plusieurs auteurs, ce qui concorde avec notre série (Figure 41).



**Figure 43 : Comparaison du «N» de la classification TNM entre les séries**

Les formes métastatiques d'emblée se voient dans 2,4 à 30 % des cas [63]. Ce taux est de 11% selon Boufettal [25], 11,3% selon Bouzid [23] et 7% selon Liukkonen [19]. Notre série rejoint les séries maghrébines avec un taux de 9%.

## VII. Classification moléculaire :

Les études fondatrices de cette classification moléculaire ont été initiées par les travaux de Pérou et Sorlie [212, 213], utilisant un panel de 534 gènes. Ceux-ci ont défini 5 groupes en fonction de leur profil d'expression moléculaire. Ces cinq sous-types sont:

- Le sous-type Luminal A : montre une forte expression des récepteurs à l'oestrogène, et à la progestérone, alors que l'hercept test est négatif. Il montre également une positivité des cytokératines luminales 8, 18 et 19 ainsi que le gène GATA3, et une faible expression des gènes liés à la prolifération.

Il présente la meilleure évolution clinique et il est caractérisé par un meilleur pronostic. Les tumeurs Luminal A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie anti-hormonale [214].

- Le sous type Luminal B : possède le même profil immunohistochimique que le type précédant. Cependant les récepteurs à l'oestrogène sont moins exprimés en plus de la surexpression de l'HER2 et une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération.

La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par rapport au sous type Luminal A. Les tumeurs Luminal B sont également des tumeurs hormonosensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. Ils représentent aussi une indication au traitement par le trastuzumab.

- Le sous type HER-2 : caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon ErbB2 (en particulier GRB7) et une négativité des récepteurs à l'oestrogène. Il présente également une expression élevée des gènes liés à la prolifération et une positivité de p53.

Ce sous type est associé à un mauvais pronostic et une résistance à l'hormonothérapie notamment le tamoxifène.

- Le sous type Basal : correspond à des tumeurs ne présentant ni les récepteurs hormonaux ni Her2 (triple négatif), de plus, elles doivent exprimer d'autres marqueurs dits basaux que sont les cytokératines de haut poids moléculaire 5, 6, 14, 17, EGFR ou C-kit. Ces tumeurs sont généralement mutées pour p53.

C'est un sous type où le pronostic est le plus défavorable. Sur le plan clinique, il affecte le plus souvent la femme jeune et présente un pic de rechute avant la deuxième année [136].

- Le sous type Normal : il est artéfactuel, provenant de la contamination des échantillons tumoraux par les tissus mammaires normaux. Il n'est donc pas utilisé en clinique.

Dans notre série, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 50%, suivi du sous type Basal à 21% ce qui rejoint les résultats de plusieurs séries (Tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII : Comparaison des sous types moléculaires chez la femme jeune entre les séries**

Séries	Sous type Luminal A	Sous type Luminal B	Sous type HER-2	Sous type Basal
Chukwuemeka et al. (USA) [215]	47,4%	12,4%	8,1%	26,5%
Esther et al. (Pays-bas) [216]	46%	21%	11%	16%
Montella et al. (Italie) [217]	24,5%	48,2%	20,9%	7,4%
Notre série	60%	13%	10%	17%

## **VIII. Prise en charge thérapeutique :**

Les moyens thérapeutiques ont fait appel à la chirurgie, antibiothérapie prophylactique peropératoire, la prophylaxie antithrombo-embolique, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie.

### **1. Réunion de concertation pluridisciplinaire :**

Dans la mesure du plan national de prévention et de contrôle du cancer 2010-2019 [46], les stratégies thérapeutiques des patients cancéreux doit être défini par des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) hebdomadaires, qui doit être instaurer aussi bien dans le secteur public que dans le secteur privé.

La RCP doit être composée d'au moins quatre médecins spécialistes parmi les radiologues, chirurgiens, anatomopathologistes, radiothérapeutes, oncologues médicaux, spécialistes d'organes [213].

L'organisation de la RCP doit être formalisée avec un rythme clairement établi adapté à la spécialité et à l'activité (mais doit être d'au moins 2 fois par mois en oncologie)

Analyse des dossiers de patients au cours de la RCP, le dossier de chaque patiente est présenté et la prise en charge est définie collectivement sur la base des référentiels retenus. Sur cette base, un avis de la RCP est rédigé.

L'avis de la RCP comporte la date, la proposition thérapeutique et la ou les alternatives possibles ainsi que les noms et qualifications des participants. Il est intégré dans le dossier de la patiente. Si le traitement effectivement délivré diffère de la proposition de la RCP, les raisons doivent être argumentées par le médecin référent et inscrites dans le dossier de la patiente. Un recueil permettant de noter à chaque réunion le nom des participants, celui des patientes dont les dossiers sont évalués, et la décision prise, est tenu à jour par le secrétariat [214].

## 2. Chirurgie :

### 2.1. Chirurgie mammaire :

L'ablation totale de la glande mammaire pour permettre l'exérèse d'une tumeur du sein est décrite dans un papyrus égyptien du IIIe siècle avant Jésus-Christ. La cautérisation permettait une cicatrisation correcte. Il faut attendre Ambroise Paré au Moyen Âge pour décrire le rôle des ganglions lymphatiques dans la propagation de la maladie cancéreuse. L'histoire de la chirurgie mammaire pour le cancer du sein commence véritablement avec William Halsted, chirurgien américain qui formalise les différents temps opératoires d'une mastectomie radicale élargie. Le XIXe siècle voit donc apparaître la possibilité de contrôler une maladie localement avancée par la chirurgie seule, mais au prix d'une morbidité qui serait inacceptable aujourd'hui. En effet, la mastectomie type Halsted consiste à retirer la glande mammaire, les ganglions axillaires avec un curage axillaire extensif au-dessus de la veine axillaire mais également les muscles, petits et grands pectoraux. Les séquelles esthétiques et fonctionnelles ainsi que le lymphoedème sont importantes et systématiques.

Par la suite, Patey décrit la mastectomie radicale modifiée associée au curage axillaire toujours aussi extensif (comprenant le 3e étage de Berg) mais sans résection musculaire. Depuis une quarantaine d'années seulement la chirurgie détaillée par J-L. Madden est réalisée : la mastectomie « simple » associant l'exérèse du sein et des ganglions axillaires avec un curage des deux premiers étages de Berg. Les séquelles fonctionnelles sont réduites, et le lymphoedème n'est plus systématique.

Il faut attendre la collaboration avec les radiothérapeutes, les oncologues, les radiologues et les médecins nucléaristes pour que les chirurgiens se permettent de réduire une nouvelle fois l'extension de la résection chirurgicale. Dans les années 1980, différentes études tendent à prouver qu'une chirurgie mammaire partielle associée à une radiothérapie externe contrôle aussi bien la maladie locale que la chirurgie non conservatrice et n'obère pas la survie globale. Les années 2000 voient la généralisation de la procédure du ganglion sentinelle (GS). L'isotope

injecté en médecine nucléaire, et le colorant bleu injecté au moment de la chirurgie permettent de détecter et de retirer le premier relais ganglionnaire : les ganglions sentinelles. Si ces ganglions sont indemnes de la maladie, les autres le sont également. Prélever quelques GS apparaît moins morbide que le geste de curage axillaire «complet », notamment vis-à-vis du risque de lymphoedème. Pour les malades bénéficiant de la procédure du GS, le curage axillaire n'est réalisé que si le ou les GS sont envahis par la maladie. Pour les tumeurs à risque d'envahissement des ganglions axillaires faible, la réalisation du GS devient la règle. Les indications du GS prennent la place de celles du curage axillaire d'emblée ; d'abord réservée aux tumeurs de moins de 2 cm (T1), la procédure du GS est désormais validée pour les tumeurs jusqu'à 5 cm (T1-T2).

La mastectomie partielle est donc réalisée en première intention lorsque le rapport entre le volume tumoral et le volume du sein permet un résultat esthétique satisfaisant. Une thérapie néoadjuvante, chimiothérapie ou hormonothérapie, rend parfois possible une chirurgie partielle d'abord contre-indiquée.

Ainsi, la réduction de la morbidité chirurgicale n'est possible qu'au prix d'une collaboration étroite entre les différents acteurs intervenant dans la séquence thérapeutique du cancer du sein.

Parallèlement à l'évolution des gestes chirurgicaux, la prise en charge hospitalière a beaucoup évolué. En effet, si la chirurgie mammaire pour cancer imposait plusieurs jours d'hospitalisation il y a quelques années, la grande majorité actuellement des interventions s'organisent en ambulatoire. Les chirurgies partielles, le prélèvement des ganglions sentinelles et les mastectomies sont désormais des indications courantes de prise en charge en ambulatoire [110].

a. Traitement conservateur :

Le traitement conservateur du cancer du sein a été proposé initialement dans les années 1960-1970 en Europe. Il associe une exérèse de la tumeur, le traitement des adénopathies axillaires et une irradiation du sein conservé.

Les principaux temps de l'exérèse sont les suivants [111] : large décollement sous-cutané, incision de la glande jusqu'au pectoral, décollement postérieur, tumorectomie, clivage des berges du lit tumoral, remodelage et plastie glandulaire.

Ce traitement doit répondre à trois conditions : une survie identique à celle obtenue par la mastectomie, un risque de récurrence locale faible et un résultat esthétique satisfaisant.

Ainsi, la chirurgie conservatrice est indiquée devant [112]:

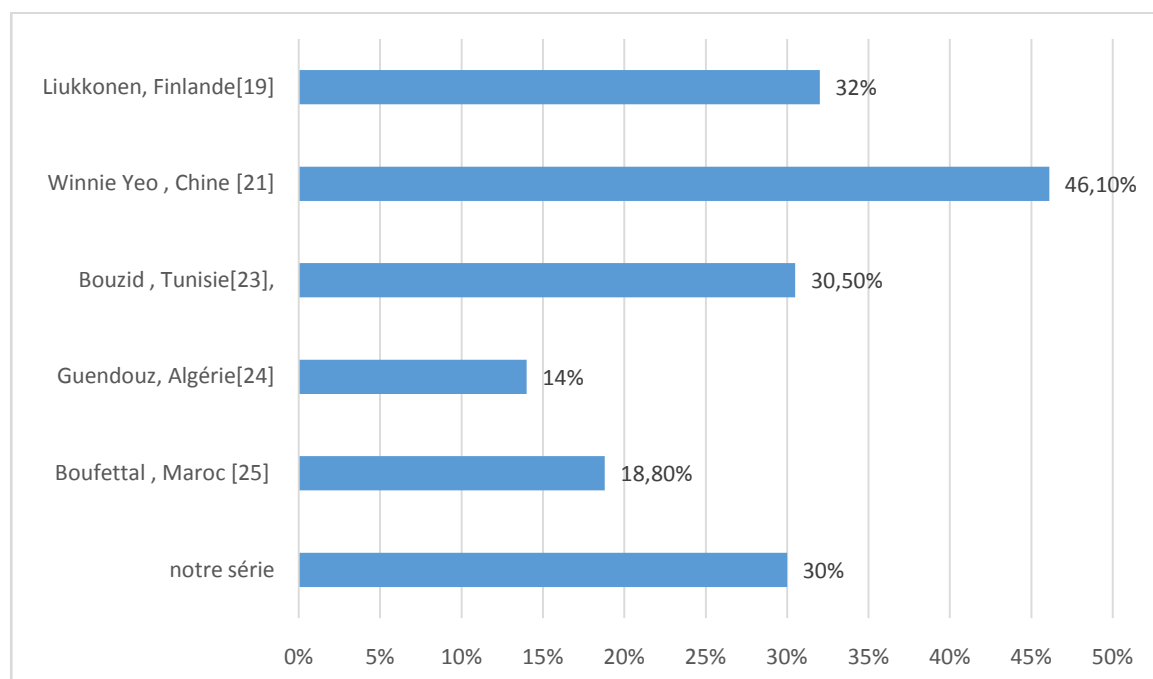
- Lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm
- Tumeurs < 5cm si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet
- Lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm) si elles sont dans le même quadrant et accessibles à une exérèse monobloc en limites saines

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 [113].

Par ailleurs, Le risque de rechute locale est 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes jeunes, ce qui a remis en question, pour certains, l'indication du traitement conservateur dans cette population. En cas de traitement conservateur et après correction des autres facteurs, l'âge reste un facteur indépendant de rechute locale [114, 115].

Dans notre série, 22 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur soit 30% des cas, taux qui dépasse les séries maghrébines et rejoint les séries occidentales (Figure 42).



**Figure 44: Comparaison du traitement conservateur chez la femme jeune entre les séries**

***b. Traitement radical :***

En absence de traitement conservateur possible, Le traitement chirurgical radical est envisagée il est devenu moins agressif au fil du temps. L'opération très délabrante de Halsted (ablation des muscles pectoraux) a laissé la place à celle de Patey (résection du petit pectoral), qui a été supplantée par la mastectomie radicale modifiée (résection de la glande mammaire respectant le muscle petit pectoral), et qui correspond au traitement radical standard aujourd'hui [116, 117].

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 .

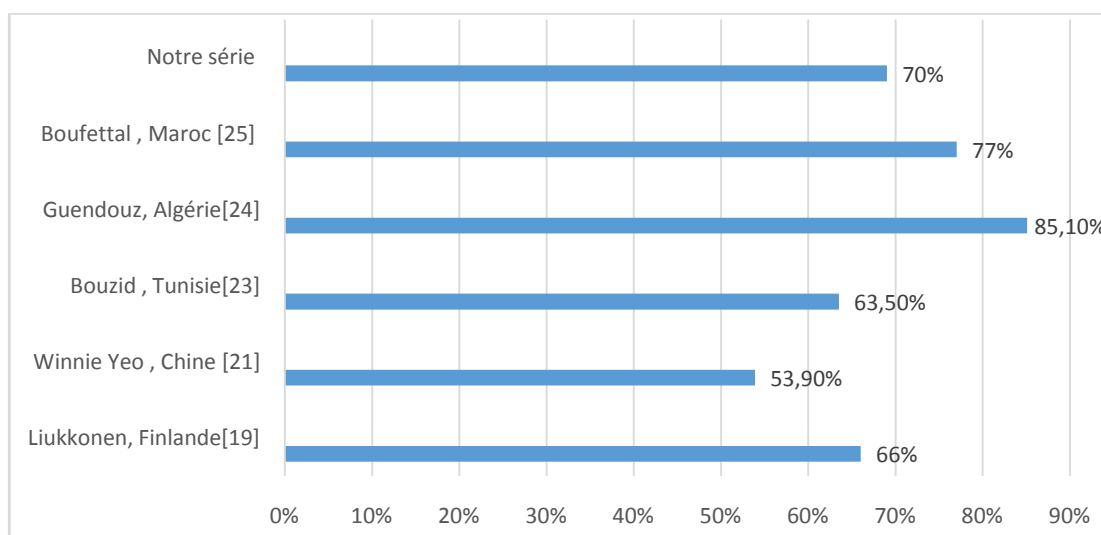
- Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable ou refus de radiothérapie par la patiente.
- Souhait de la patiente.

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 [118].

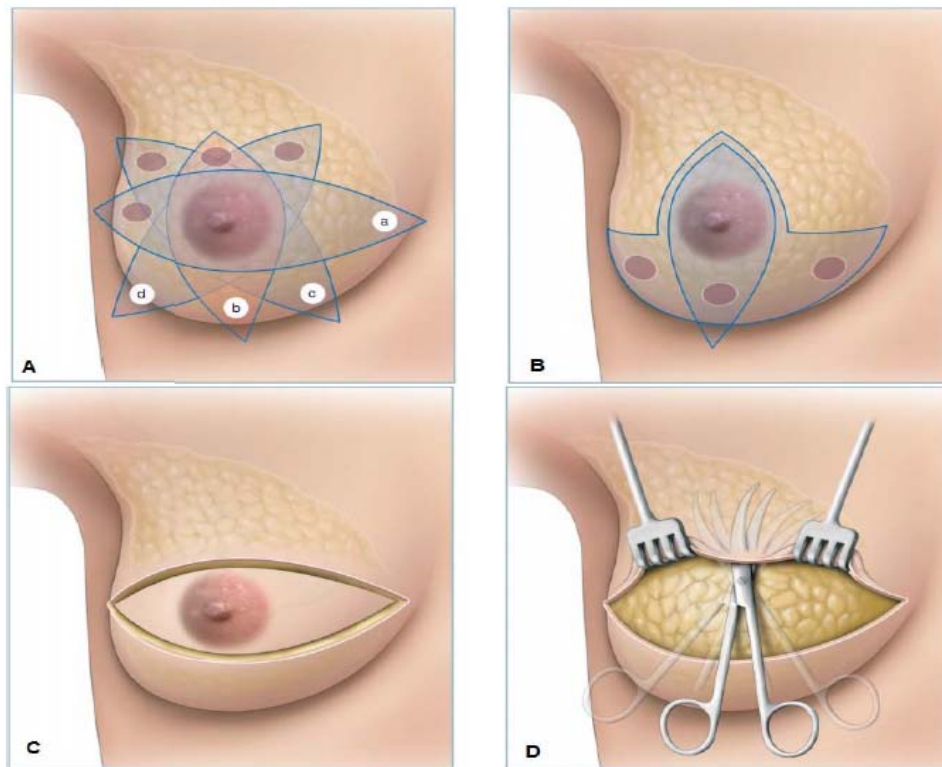
Enfin, la mastectomie peut être réalisée par « propreté » en cas de volumineuses tumeurs nécrosées (ulcéro-hémorragiques, surinfectées, etc.).

Dans tous les cas, l'indication d'une chirurgie radicale justifie une information précise de la patiente sur les options thérapeutiques, la place de cette chirurgie mutilante et les possibilités de reconstruction.

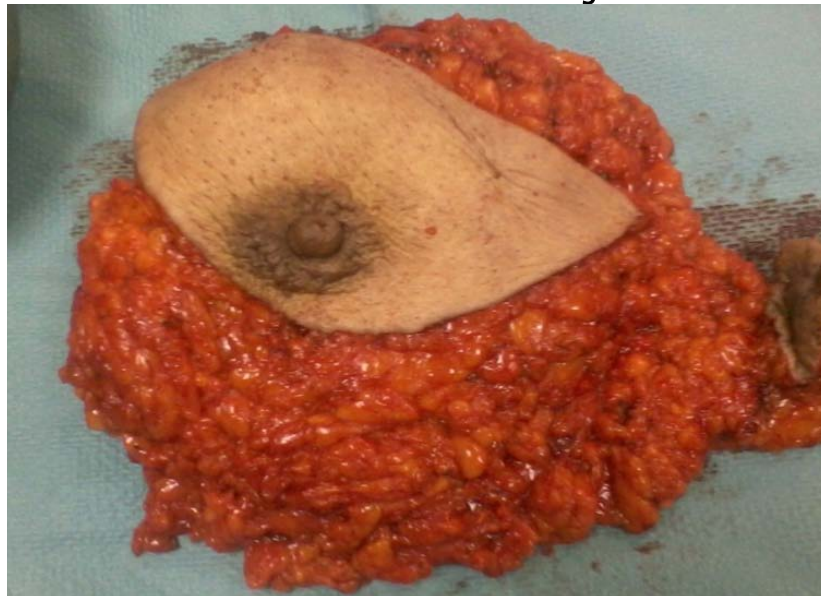
Dans notre série, la chirurgie radicale a été pratiquée chez 52 patientes soit 70% des cas, taux qui est proche aux séries occidentales et inférieur aux séries maghrébines (Figure 43).



**Figure 45: Comparaison du traitement radical chez la femme jeune entre les séries**



**Figure 46 : A : Incisions possibles de la mastectomie standard a. Horizontale. b. Verticale. c. Oblique interne. d. Oblique externe. B : L'incision verticale ou l'incision en « T » inversé est adaptée aux tumeurs inférieures sur des seins très volumineux. C : L'incision cutanée horizontale emmène l'aréole et le mamelon D : clivage aux ciseaux**



**Figure 47: Pièce opératoire de mastéctomie sur cancer du sein**

Les indications des traitements chirurgicaux chez la femme jeune ne diffèrent pas de celles chez la femme plus âgée, cependant les jeunes femmes ont des taux de récurrence locale plus élevés que les femmes plus âgées lorsqu'elles sont traitées avec un traitement conservateur [203]. Dans une analyse de deux grands essais randomisés comparant mastectomie et traitement conservateur plus radiothérapie, Voogd et al [204] ont trouvé que les femmes de moins de 35 ans traitées par chirurgie mammaire conservatrice avaient neuf fois plus de risque de récurrence que les femmes âgées de plus de 60 ans

*c. Mastectomie prophylactique :*

Grâce à une meilleure compréhension de la génétique des cancers du sein, les méthodes de prévention ont amené à une augmentation des indications des mastectomies prophylactiques, en particulier dans le cadre de susceptibilité familiale, ou de mutation génétique de type BRCA [119]. 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 [120].

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 [121].

Dans notre série, une patiente a bénéficié de mastectomie prophylactique du sein contralatéral.

## **2.2. Curage ganglionnaire :**

Pendant longtemps, le seul geste pratiqué était le curage axillaire. Il s'agissait d'une ablation de tous les ganglions des premier et deuxième étages du creux axillaire entraînant des complications et des séquelles que nous connaissons tous et qui sont loin d'être négligeables (troubles sensitifs, douleurs résiduelles, lymphoedème du bras...).

De nouvelles études ont permis de réduire, dans certains cas de cancer du sein peu étendu, l'étendue de ce curage en repérant les premiers relais ganglionnaires de la maladie. Grâce à cette technique, dite du « ganglion sentinelle », on a pu dans certains cas limiter ce geste axillaire au prélèvement de quelques ganglions et donc limiter les complications inhérentes aux prélèvements plus étendus [122.123].

L'exploration chirurgicale ganglionnaire axillaire systématique est indiquée en cas de carcinome mammaire infiltrant. Il existe des recommandations françaises et internationales sur la technique du GS. Pour toutes les équipes non encore formées à cette technique, le curage axillaire reste le standard. En dehors du champ d'application de la technique du GS ou en cas d'échec de la technique, le curage axillaire est indiqué.

Le curage axillaire fonctionnel consiste à prélever les ganglions situés sous la veine axillaire, entre le bord du muscle grand dorsal et la paroi thoracique que longe le nerf du grand dentelé, en respectant les principaux éléments anatomiques que sont les nerfs perforants intercostaux, les nerfs du dentelé antérieur et du grand dorsal, les pédicule artério-veineux thoracique latéral et scapulaire inférieur.

Le curage axillaire complet comporte l'exérèse du groupe ganglionnaire mammaire externe, scapulaire inférieur, central et sous-claviculaire (3 étages de BERG) (abandonné).

Le curage mammaire interne : son utilité est controversée et seules quelques équipes l'utilisent à visée diagnostique en particulier dans les tumeurs des quadrants internes [124].

Les ganglions lymphatiques retirés sont adressés à l'anatomopathologiste, en mentionnant les renseignements nécessaires.

*a. Exérèse du Ganglion Sentinelle :*

Le concept de GS, premier(s) relais théorique sur la voie de drainage lymphatique du sein et donc premier(s) relais théorique d'arrêt pour les cellules cancéreuses métastatiques. L'hypothèse, validée par les études pionnières, est que si ce relais ganglionnaire sentinelle, identifié par l'injection de produits lymphotropes, ne contient pas de cellules cancéreuses les autres ganglions de l'aisselle sont également indemnes et le curage peut être évité.

On appelle exérèse du ganglion sentinelle l'intervention qui consiste à enlever (biopsie) le ou les premiers ganglion(s) lymphatique(s) de l'aisselle le(s) plus proche(s) de la tumeur et vers où le drainage s'effectue en premier. Ceci pour vérifier, par analyse anatomopathologique, s'ils sont envahis ou non par des cellules cancéreuses.

La stratégie consiste à détecter le GS par une technique codifiée pour avoir 2 situations :

1. En cas d'envahissement du GS, le risque d'envahissement ganglionnaire axillaire est élevé et un curage axillaire pourra être envisagé dans ce cas, suivi de certains traitements complémentaires comme la radiothérapie des ganglions.

2. Inversement, un GS sain témoigne de l'absence d'extension au niveau des ganglions axillaires et le curage axillaire n'est pas nécessaire dans ce cas, de même que la radiothérapie ganglionnaire [125.126.127].

*b. Technique de Détection du Ganglion Sentinelle :*

- La mise en évidence du GS fait appel à l'injection péri-tumorale (préférentiellement), péri-aréolaire ou intratumorale d'un produit lymphotrope : soit colorant appelé « bleu patenté », soit isotopique radioactif (produit radiocolloïde marqué au technétium 99 métastable). Souvent, ces deux produits sont associés faisant distinguer trois méthodes de détection : colorimétriques, isotopique ou combinée.

La méthode colorimétrique doit être évitée en cas d'allergie au bleu patenté lors d'une première tentative, la méthode isotopique doit être alors pratiquée seule.

- L'injection de colorant bleu se fait en salle d'opération quelques minutes avant qu'on ne cherche à localiser les GS. L'injection de la substance radioactive quant à elle, se fait quelques heures avant l'intervention chirurgicale.
- Le colorant ou la substance radioactive est absorbé par les vaisseaux lymphatiques et circule jusqu'aux premiers ganglions lymphatiques représentés par les GS.
- – La dénomination de « ganglion sentinelle » se fait lorsqu'un ganglion est détecté par au moins une des deux techniques (colorimétrique ou isotopique) sans ambiguïté.

Si le colorant a été choisi, on recherche à l'œil nu le(s) premier(s) ganglion(s) teinté(s) de bleu pendant l'intervention.

Si la substance radioactive a été choisie, c'est à l'aide d'une sonde gamma (montrant des ganglions dits « chauds ») ou une scintigraphie qu'on recherche le(s) premier(s) ganglion(s) marqué(s).

- Dès qu'un ou plusieurs ganglions sentinelles ont été repéré(s), le chirurgien les retire par incision. Généralement, un à quatre ganglions lymphatiques sentinelles sont enlevés.
- Ces GS sont enfin adressés à l'anatomopathologiste pour analyse au microscope :

Cette analyse peut être faite immédiatement au cours de l'intervention en extemporané (résultats en quelques minutes). Le chirurgien adapte immédiatement le type de chirurgie (curage axillaire ou non) en fonction du résultat (envahissement du GS ou non).

Souvent, l'examen anatomopathologique des ganglions sentinelles est fait après l'intervention. Dans ce cas et si cela s'avère nécessaire, c'est-à-dire si les ganglions sont atteints par des cellules cancéreuses, une seconde intervention sera programmée ensuite pour réaliser un curage axillaire.

On parle de « ganglions positifs » ou « ganglions métastatiques » lorsque l'examen anatomopathologique révèle que les ganglions sont atteints par les cellules cancéreuses, et de « ganglions négatifs » lorsqu'ils ne le sont pas. On distingue alors 2 situations :

- GS négatif : le risque que des cellules cancéreuses soient présentes dans d'autres ganglions de l'aisselle est faible (moins de 5 %). Les autres ganglions lymphatiques sont donc laissés en place.
- GS positif ou échec de détection du GS : le recours à un curage ganglionnaire axillaire est alors indiqué. Il est effectué au cours de la même intervention si l'analyse du ganglion sentinelle a été réalisée en extemporané. Sinon, il est réalisé au cours d'une intervention programmée ultérieurement.

Il est à noter que l'examen extemporané ne remplace pas l'examen anatomopathologique définitif systématiquement réalisé après l'opération. Parfois, les résultats définitifs de l'examen anatomopathologique rendent nécessaire une reprise chirurgicale [125.126.127.128].

### **2.3. Chirurgie oncoplastique mammaire et reconstruction mammaire:**

#### **a. Chirurgie oncoplastique :**

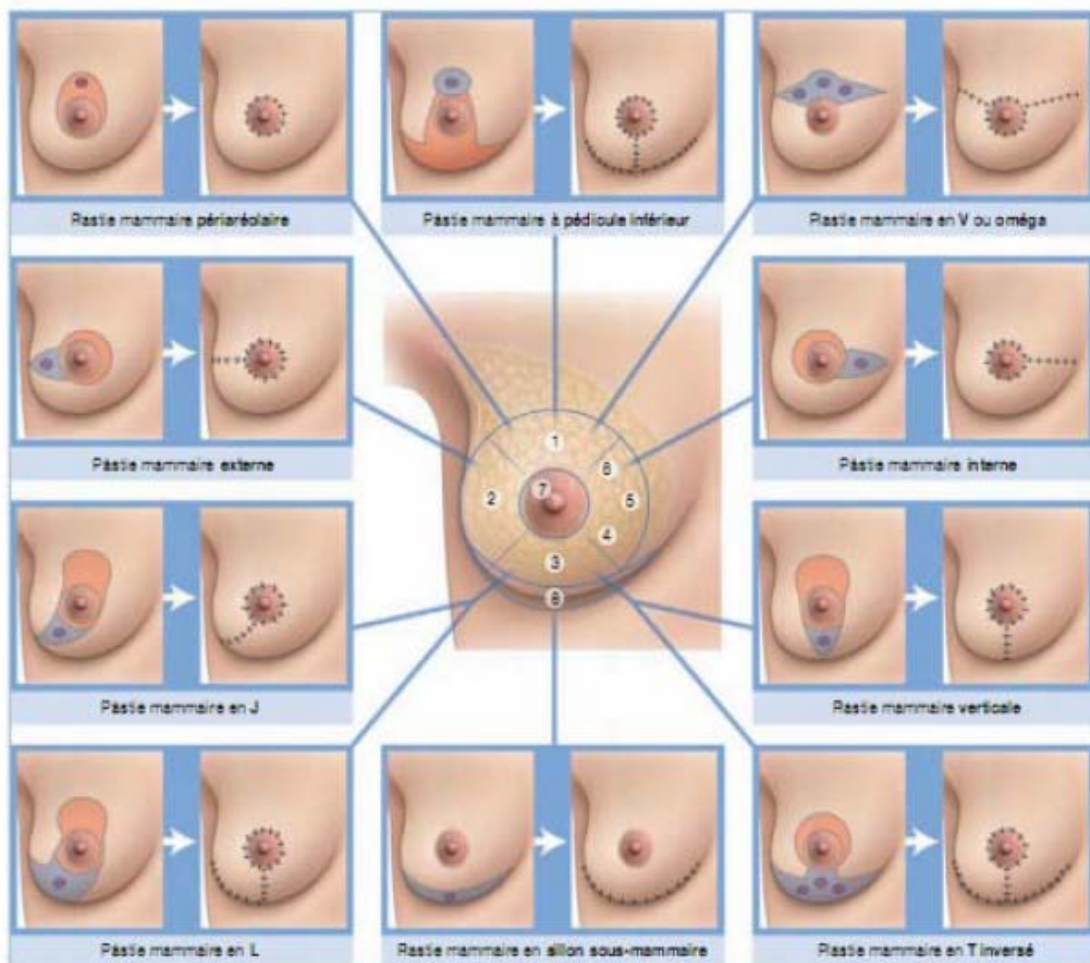
La chirurgie oncoplastique occupe une place à part entière dans le choix des traitements chirurgicaux des cancers du sein. Elle consiste à utiliser des techniques de chirurgie plastique lors du temps d'exérèse de la tumeur. Cette approche a été développée initialement après mastectomie (reconstruction mammaire immédiate).

Elle s'étend depuis plusieurs années au traitement conservateur des cancers du sein. La chirurgie oncoplastique a pour but d'éviter ou de traiter les déformations parfois majeures que peut donner le traitement conservateur. Ces déformations sont définies comme des séquelles esthétiques du traitement conservateur et peuvent aussi bénéficier de ces techniques oncoplastiques pour améliorer leurs résultats.

Les bénéfices de la reconstruction sont majeurs, à la fois physiques, psychiques et fonctionnels et font que la chirurgie oncoplastique fait actuellement partie intégrante du traitement du cancer du sein.

Différentes techniques sont proposées dont le choix dépend essentiellement de la localisation de la tumeur [131] (Figure 45) :

- Pour les quadrants inférieurs:
  - Union des quadrants inférieurs: plastie mammaire de réduction avec cicatrice en T inversé à pédicule supérieur ou technique verticale pure
  - Quadrant inféro-interne: plastie en V, réalisant une plastie mammaire par lambeau cutanéoglandulaire de rotation externe avec recentrage de la PAM
- Quadrant inféro-externe: plastie en J ou lambeau de rotation cutanéoglandulaire interne avec recentrage de la PAM
- Pour les quadrants supérieurs:
  - Union des quadrants supérieurs: plastie mammaire à pédicule inférieur ou plastie mammaire par round block
  - Quadrant supéro-interne: technique en V ou en Omega appelé Batwing
  - Quadrant supéro-externe: plastie radiaire externe avec recentrage de la PAM ou plastie en V
- Pour les tumeurs centrales : pamectomie par incision ellipsoïde transversale centrée sur l'aréole ou technique du round block ou encore plastie mammaire de remodelage avec cicatrice en T inversé



**Figure 48 : Récapitulatif des techniques d'oncoplastie.**

***b. Reconstruction mammaire :***

La reconstruction mammaire fait partie intégrante de la prise en charge d'une patiente ayant subi une mastectomie totale pour cancer du sein.

Elle peut être immédiate ou différée, et dans ce cas il est préférable de respecter un délai minimal de 6 mois après la radiothérapie [132].

Différentes techniques sont proposées face à l'augmentation de la demande des patientes :

- Prothèses : ce sont des implants mammaires en gel silicone ou en sérum physiologique, texturés ou non avec des formes rondes, anatomiques au asymétriques.

La durée de vie de ces implants est d'environ 20 ans. Une surveillance par examen clinique annuel et mammographie numérisée est nécessaire. La dégradation des résultats esthétiques est inévitable dans le temps, notamment si la patiente présente des variations pondérales importantes. Des reprises chirurgicales sont donc nécessaires dans plus de deux tiers des cas.

- Expandeurs temporaires suivis par un implant permanent [133] : pour la reconstruction par expansion tissulaire, une prothèse rétromusculaire est gonflée progressivement grâce à une valve sous-cutanée intégrée à la prothèse ou à distance.

Cette technique est proposée dans les cas de peau insuffisante ou bien si le volume de la reconstruction souhaitée est plus important ou encore lorsqu'une radiothérapie est indiquée. Dans ce dernier cas, l'expandeur est dégonflé durant la radiothérapie puis remplacé par une prothèse définitive à la fin.

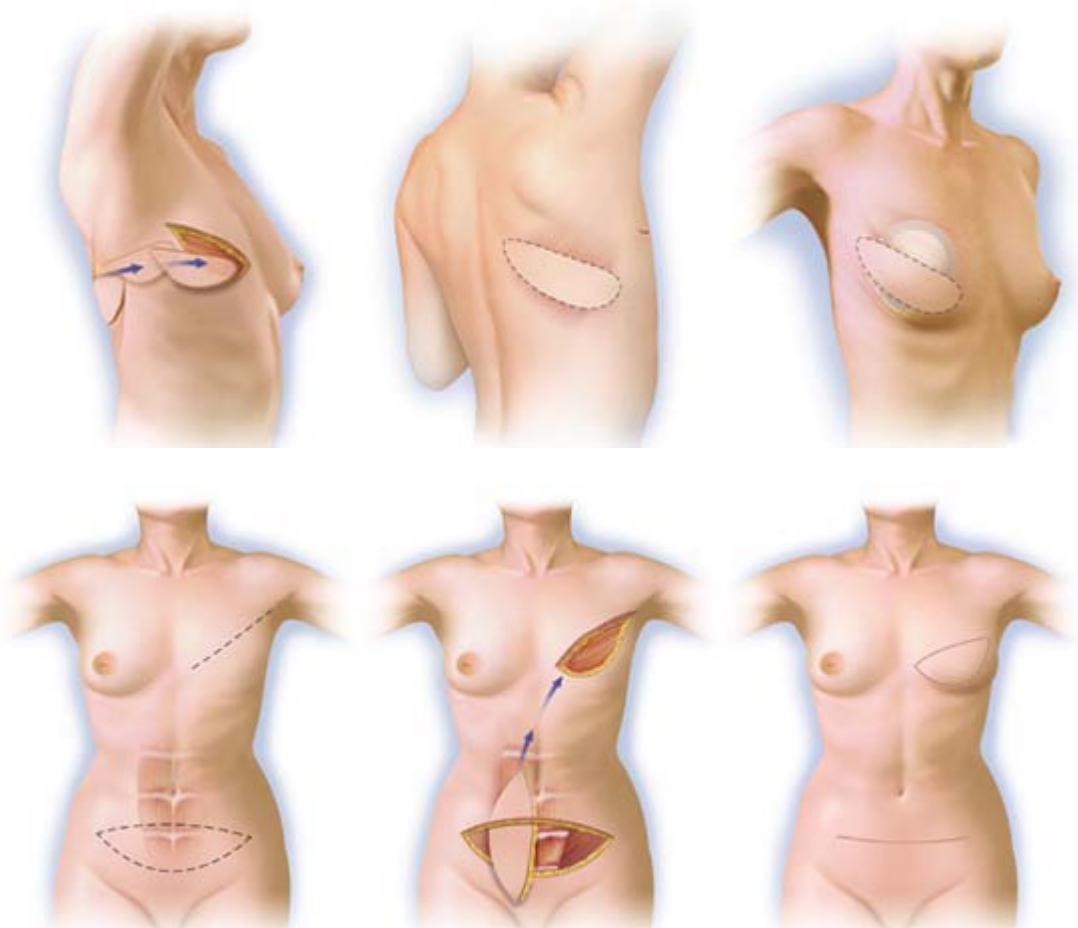
Elle a cependant quelques inconvénients : elle est astreignante, il y a des séances de remplissage et il faut attendre un délai de 3 mois environ entre la fin du remplissage et la nouvelle prothèse.

2 interventions sont donc nécessaires pour obtenir le volume mammaire définitif et même si les résultats esthétiques sont souvent satisfaisants à court terme, ils se dégraderont aussi avec le temps.

- Tissus autologues [134] (Figure 46, 47) :
  - Lambeau musculocutané du grand dorsal avec ou sans prothèse
  - Lambeau musculocutané du grand droit de l'abdomen ou TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous)

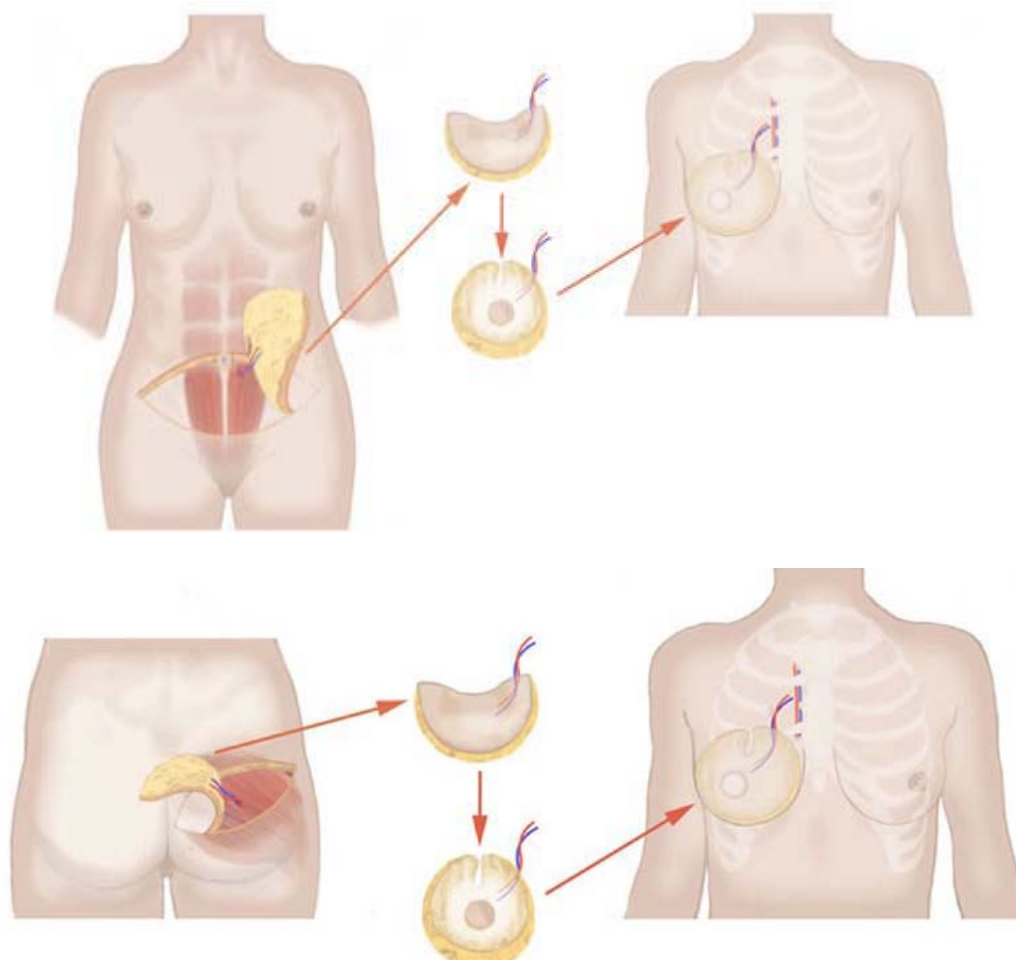
- Lambeau cutanéograsseux abdominal ou DIEP (deep inferior epigastric perforators)
- Lambeau fessier libre
- Lambeau du droit interne
- Lambeau antérolatéral de cuisse

Dans notre série, La reconstruction mammaire a été réalisée chez 5 patientes seulement dont 4 à l'aide d'un lambeau et 1 par prothèse. Elle était immédiate chez 4 patientes et différée chez 1 seule.



**Figure 49 : Lambeaux de reconstruction mammaire :**

**a- lambeau du grand dorsal; b- TRAM**



**Figure 50 : Lambeaux de reconstruction mammaire :**

**a- DIEP; b- lambeau fessier libre**

**2.4. Les marges d'exérèses :**

L'atteinte des berges d'exérèse par du tissu tumoral (invasif ou in situ) est un facteur indépendant de risque de récurrence locale (RL) après traitement conservateur radiochirurgical. Des recommandations américaines [129] concluent que le risque de RL après traitement conservateur radiochirurgical est multiplié par deux en cas d'atteinte des berges et qu'une exérèse conservatrice peut être jugée adéquate (et donc ne justifie pas de reprise), dès lors qu'il n'existe pas sur l'examen histologique définitif de la pièce des cellules tumorales (contingent invasif ou in situ) dans la dernière assise cellulaire encrée. En France, le consensus de Saint-Paul-de-Vence

2007 concluait qu'il n'était pas possible de définir une marge optimale validant ou non l'indication d'une reprise. Il proposait, après évaluation microscopique des seules berges latérales (quand l'exérèse était menée de la sous-peau au fascia prépectoral), une reprise chirurgicale systématique uniquement lorsque la marge entre le tissu tumoral, invasif ou canalaire in situ, était inférieure à 1 mm, la reprise étant inutile si la marge était supérieure à 5 mm. Pour une marge entre 1 et 5 mm, la décision de reprise ou non devait être discutée au cas par cas. L'existence de lésion de carcinome lobulaire in situ non pléomorphe au contact des berges n'était pas une indication de reprise, alors que les données actuelles étaient insuffisantes pour se prononcer s'il s'agissait de lésions de carcinome lobulaire in situ. Enfin, pour les carcinomes canaux in situ purs, les recommandations de l'INCa 2009 proposaient une marge à 2 mm pour décider ou non d'une reprise [130].

Les limites d'exérèse étaient saines sur 64 pièces opératoires ce qui correspond à un taux de 86%. Les limites étaient tumorales dans 14% des cas.

La reprise chirurgicale pour les tumeurs avec des limites tumorales a consisté en la réalisation de mastectomie chez 6 patientes et recoupe avec excision des berges chez 4 patientes.

#### **2.5. Drainage :**

Le consensus courant est que la performance d'un système de drainage unique a le même effet global que la mise en place de deux ou trois drains séparés[205]. Placer un seul drain réduit significativement le traumatisme et l'inconfort du patient, ainsi que la possibilité de complications postopératoires. Cela permet également une sortie de l'hôpital plus tôt sans augmenter l'inconfort du patient et le traumatisme émotionnel [215]

En se basant sur les discussions scientifiques, la méthode avec le meilleur résultat pour la patiente, en ce qui concerne l'hospitalisation et les complications postopératoires, est le placement d'un drain médial à latéral (pectoro-axillaire) sous faible pression négative. Les caractéristiques de cette méthode limitent les complications postopératoires telles que la

formation d'hématome et l'infection des plaies, l'inconfort pour la patiente et la durée d'hospitalisation, mais paradoxalement peuvent également augmenter la fréquence et le volume des séromes. Idéalement, le drain devrait être retiré le deuxième ou le troisième jour postopératoire ou lorsque la quantité de liquide drainé dans les dernières 24 heures atteint moins de 50 millilitres. Dans les cas où ce volume de drain n'est pas atteint, le drain doit toujours être retiré avant le cinquième jour postopératoire [215].

#### **2.6. Antibioprophylaxie :**

Le risque d'infection post opératoire représente un problème majeur lors de la réalisation de tout acte chirurgical, les différentes recommandations, recommande l'administration des antibiotiques en préopératoires, la poursuite des antibiothérapies on postopératoire n'est pas recommander [216,200]

Dans notre étude tous les patients ont reçue antibiothérapie préopératoire

#### **2.7. Prophylaxie thromboembolique :**

L'incidence de complications thromboemboliques chez les patientes subissant un traitement chirurgical pour le cancer du sein varie largement. Par exemple l'étude de l'Américain Collège de l'analyse du Programme National d'amélioration de la qualité en chirurgie[201] chez des patientes subissant une tumorectomie, une mastectomie, une mastectomie avec reconstruction, ou la reconstruction seule, a rapporté une incidence globale de 0,27% dans les 30 jours de la chirurgie avec une variation de seulement 0,13% dans groupe des tumorectomies à 0,52% dans groupe de mastectomie avec groupe de reconstruction.[203] De façon générale, un traitement anticoagulant prophylactique doit être prescrit avec héparine ou HBPM chez le malade cancéreux subissant un acte chirurgical conséquent .Le traitement doit être débuté avant l'intervention ou dès que possible en postopératoire. Les méthodes de contention veineuse sont utiles et complémentaires mais ne peuvent pas remplacer les anticoagulants. Le traitement doit être poursuivi huit à dix jours après l'intervention, plus longtemps chez les sujets à haut risque (obésité et antécédents de thrombose). Dans le cancer du sein, qui est peu thrombogène, il n'y a

pas lieu d'envisager de prophylaxie prolongée après chirurgie, que ce soit au stade initial ou au stade métastatique [204].

Dans notre série Tous nos malade ont bénéficié d'une prophylaxieantithrombo-embolique dans les postopératoire à la base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dose préventive avec une période moyenne de 10 jours.

### **2.8. Complications**

Les complications immédiates courantes de la mastectomie sont :

- Hématomes
- Infections
- Nécrose des lambeaux cutanés
- Séromes.

Après toutes les mastectomies, il existe un risque à long terme de récurrence locale dans les lambeaux cutanés, surtout si la tumeur mesure plus de 4 cm, grade III et associé à une invasion lymphovasculaire. Ce risque est principalement dans les trois premières années après la chirurgie [204].

Dans notre étude les hématomes constitués la complication post opératoire immédiate la plus fréquente avec un pourcentage 3.8%, suivie par l'infection de parois avec un taux de 2.5%, tous les patiente ont bénéficié d'une antibiothérapie par voie parentérale, soins locaux chaque jours.

Au Mali dans la série de Togo et al [205] la morbidité postopératoire immédiate la plus fréquente est l'abcès de paroi à l'ordre de 13,81 %, Alors qu'en Burkina-Faso dans la série de Zongo el al, les lymphocèles sont les plus fréquents à l'ordre de 23.6 % .BIJEK [206] en France a démontré que le risque de survenu de lymphocèle augmentait avec le nombre de ganglions prélevé, le curage axillaire et l'envahissement ganglionnaire clinique ou histologique.

### **2.9. Mortalité post opératoire**

Le taux de mortalité post opératoire est nul dans notre série , en comparant aux résultats de la littérature en trouve un taux faible dans la série (1660 cas ) de et El-Tamer et al en Etats Unies [207] , ce taux bas peut être expliquer tout d'abord par le fait que la prise en charge chirurgicale du cancer du sein est effectuée sur une base élective, ce qui permet une évaluation préopératoire et une optimisation, en particulier pour les patientes à haut risque ,En outre, la chirurgie du sein, évite, les contraintes physiologiques, généralement associées à la violation de l'abdomen ou thorax par exemple , ce qui contribue certainement au faible taux de mortalités. Enfin, la manipulation d'une structure sous-cutanée, comme le sein, limite l'exposition à des organismes virulents [207]

### **3. Radiothérapie :**

La radiothérapie représente une composante essentielle du traitement du cancer du sein, elle a pour but essentiel le contrôle local de la tumeur, quelle que soit la chirurgie initiale, dans sa pratique, il n'existe pas de particularités dépendant de l'âge des patientes.

La RTH est basée sur l'induction de lésions massives de l'ADN dans les génomes cellulaires qui conduisent à l'apoptose. La RTH est un traitement locorégional qui permet de limiter l'étendue de la chirurgie, bien qu'elle fonctionne mieux dans le contexte d'une maladie résiduelle minimale.

L'EBCTCG et le Groupe de consensus international d'experts de Saint-Gall récemment mis à jour leurs constatations / lignes directrices concernant RTH [135] :

La mastectomie partielle avec irradiation du sein entier sont équivalentes à la mastectomie totale

Les patientes qui subissent chirurgie conservatrice sont offerts une irradiation total du sein parce qu'il diminue le risque de récidives locaux-régionaux et peut conduire à une amélioration de la survie. L'aperçu EBCTCG (earlybreast cancer trialists collaborative group) a

montré que pour quatre récurrences locales empêchées, un décès de cancer du sein est évité à 15 ans de suivi après le diagnostic.

Les patients qui subissent une mastectomie avec ganglion sentinelle négatif ne nécessitent pas de RTH. Cependant, certains patients qui ont subi une mastectomie peuvent bénéficier de RTH si elles avaient une tumeur supérieure à 5 cm, une invasion de la paroi thoracique, un ganglion sentinelle positive mais sans chirurgie axillaire, l'implication de quatre ganglions lymphatiques ou plus, ou en présence métastases extra ganglionnaire.

L'irradiation nodale régionale n'est pas indiquée si les nœuds ganglionnaires sont négatifs. Si les ganglions lymphatiques sont positifs, l'addition de RNI à la RTH entière du sein diminue le risque de récurrences ipsilatérale sans changement de survie à long terme. Une étude a montré que l'irradiation des chaînes mammaires internes pourrait être associée à un avantage de survie si elles étaient positifs [136,137].

La RTH exige une technique irréprochable afin de réduire l'irradiation des tissus sains. On distingue [138] :

La radiothérapie postopératoire : elle diminue significativement le risque de récurrence locale, en cas de chirurgie conservatrice ;

- Préopératoire, elle a pour but de diminuer la masse tumorale ;
- Radiothérapie exclusive en cas de malade inopérable.
- L'irradiation des chaînes ganglionnaires (axillaire, sus claviculaire et mammaire interne), est fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomopathologique des ganglions

Les sources de la RTH sont :

- Cobalt 60 radioactif par émission de photons.
- Accélérateurs linéaires par émission de photons X de haute énergie à partir des électrons.

La technique usuelle reste l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle [138].

### 3.1. Dose :

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 Gy est délivrée en 23 fractions à raison de 2 Gy / fraction étalées sur 5 semaines [138].

### 3.2. Fractionnement :

L'hypofractionnement est à considérer chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs classées T1, T2, pN0, exprimant les récepteurs hormonaux, qui ne sont pas de haut grade histopronostique, en l'absence d'emboles vasculaires péri-tumoraux et après résection en berges saines. Il n'est pas recommandé en cas de chimiothérapie adjuvante, ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée.

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.

En raison d'une augmentation de la dose par fraction, une vigilance particulière doit être apportée pour limiter la dose cardiaque, pulmonaire et assurer l'homogénéité des doses au sein du volume cible [138].

Les données prospectives concernant l'irradiation pariétale ont été obtenues avec une irradiation de 45 à 50 Gy en fractionnement classique.

Il n'y a pas de données prospectives validant l'hypofractionnement en cas de mastectomie.

Les données prospectives concernant l'irradiation des aires ganglionnaires ont été obtenues avec une irradiation de 45 à 50 Gy en fractionnement conventionnel.

Il n'y a pas de données prospectives validant l'hypofractionnement des aires ganglionnaires du sein.

### **3.3. Indications**

L'irradiation doit être systématique après tumorectomie. Après mastectomie, une irradiation pariétale complémentaire s'impose pour les patientes atteintes d'une tumeur classée pT3-T4, envahissant ou non les ganglions. Après chimiothérapie néo-adjuvante et mastectomie, et en l'absence d'atteinte ganglionnaire durant l'intervention, l'irradiation est préconisée s'il existait une lésion classée T3-T4 ou une atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique avant la chimiothérapie. L'irradiation axillaire n'est pas indiquée après curage chirurgical ; elle se discute en cas de ganglion sentinelle atteint et en l'absence de curage. L'irradiation des aires sus- et sous-claviculaires est préconisée en cas d'atteinte histologique axillaire [138].

L'irradiation mammaire interne se discute au cas par cas, en évaluant le rapport bénéfice-risque (toxicité cardiaque). Une dose de 45-50 Gy est délivrée dans la totalité du sein en fractionnement classique. Un complément de dose (boost) dans le lit tumoral doit être délivré chez les patientes de moins de 60 ans après traitement conservateur. Des modalités d'hypofractionnement sont possibles après tumorectomie, si les aires ganglionnaires ne nécessitent pas d'irradiation (42,5 Gy en 16 fractions, ou 41,6 Gy en 13 ou 40 Gy en 15).

### **3.4. Curiethérapie**

Dans le cadre du cancer du sein, les indications de la curiethérapie sont le boost (femmes jeunes, taille tumorale, emboles vasculaires ou lymphatiques, tumeurs profondes des quadrants externes, marges chirurgicales positives ou limites. . .), l'irradiation partielle et accélérée du sein pour les patientes atteintes d'une tumeur à faible risque de rechute et les seconds traitements conservateurs (Figure 51).

Alors que la curiethérapie de complément d'une irradiation externe utilise le plus souvent une technique d'implantation interstitielle, le débit de dose peut être bas, haut ou pulsé.

La curiethérapie reste la meilleure technique d'irradiation pour délivrer une forte dose dans un petit volume surtout lorsque le contrôle local de tumeur est corrélé avec l'escalade de la dose. Dans le cadre du cancer du sein, sous réserve que la curiethérapie soit réalisée conformément aux règles d'implantation communément admises, les résultats en termes de taux de contrôle local demeurent excellents (forte dose) avec des taux de complications comparables, voire meilleurs, que ceux obtenus après radiothérapie externe (petit volume) [139, 140].

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

### **3.5. Complications :**

#### ***a. Complications précoces (inférieures à 6 mois)***

Les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème cutané plus ou moins intense, œdème du sein, douleurs et fatigue [141].

#### ***b. Complications tardives***

Les séquelles ne peuvent survenir qu'au niveau des volumes irradiés. Les plus fréquentes sont : fibrose, télangiectasies, séquelles esthétiques, douleurs, pneumopathie radique (le plus souvent asymptomatique) et toxicités cardiaques [141].s

## **4. Chimiothérapie**

Le succès de la chimiothérapie dans la leucémie infantile a inauguré une nouvelle ère pour le traitement du cancer. Beaucoup de médicaments qui avaient efficacité en hématologie ont été testés sur tumeurs solides, y compris le cancer du sein. Le succès du cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracil (CMF) conçu par Bonadonna [142] a été suivie par d'autres schémas de combinaison avec efficacité égal ou supérieur. Compte tenu de l'hétérogénéité du

cancer du sein, il n'y a pas chimiothérapie optimale unique pour tous les sous-types de la maladie.

Cependant, quelques principes généraux ont été établis [135] :

1. La décision d'offrir une chimiothérapie à la patiente devrait intégrer les caractéristiques du cancer (statuts stade, HR et HER2, grade et invasion lymphovasculaire) et facteurs liés à la patiente (bénéfice attendu, toxicité possible, âge, espérance de vie et préférence de la patiente).
2. L'utilisation de l'analyse génomique ou calculatrice en ligne pour évaluer les avantages et les risques et ajouter les informations importantes qui peuvent aider la patiente à prendre une décision.
3. La polychimiothérapie est plus efficace que monochimiothérapie.
4. Les schémas contenant des anthracyclines sont devenus la norme, mais le risque de toxicité cardiaque, doit faire évaluer leurs bénéfice/risque
5. Le bénéfice supplémentaire des taxanes doit être évalué par rapport à leur véritable risque de neuropathie de longue durée.
6. Chimiothérapie Dose-dense (courts intervalles entre les traitements) est légèrement supérieur par rapport aux traditionnels calendriers, mais nécessite l'utilisation de facteur de croissance ce qui ajoute un coût supplémentaire.
7. La toxicité de la chimiothérapie affecte de nombreux organes. Le côté majeur des effets comprend les nausées et les vomissements, la myélosuppression, la fatigue, la perte de cheveux, les mucites et neuropathies.

Les soins de soutien modernes et les antibiotiques ont amélioré le contrôle de ces effets secondaires. La probabilité d'une toxicité majeure doit toujours être prise en compte lors de la décision d'offrir une chimiothérapie aux patientes.

#### 4.1. En situation néo-adjuvante :

Les avantages théoriques de la chimiothérapie néo-adjuvante reposent sur différentes hypothèses [143]:

- Action plus rapide sur la croissance des micrométastases, ce qui devrait entraîner une augmentation de la survie des patientes.
- Réduction du volume tumoral, ou downstaging, ce qui donnerait la possibilité d'augmenter le taux de conservation mammaire et d'opérer les tumeurs initialement inopérables.
- Evaluation de la réponse tumorale in vivo.

Ainsi, la CTH néo-adjuvante est indiquée pour les tumeurs classées T4 et/ou N2-N3, pour les tumeurs T2/T3 et N0/N1 en vue d'un traitement conservateur et pour les tumeurs inflammatoires.

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 néo-adjuvant 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 [144].

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 [145].

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 [146, 147].

Dans notre série, 22% des patientes ont bénéficié de CTH néo-adjuvante. Les protocoles utilisés étaient à base d'anthracyclines seules dans 65% des cas et association séquentielle d'anthracyclines-taxanes dans 35%.

#### **4.2. 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.

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 reçues de chimiothérapie adjuvante [148].

La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera d'une part sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques et d'autre part, sur l'état général de la patiente et la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement [149].

Ces 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

En situation adjuvante, 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 [150].

Une autre méta-analyse a démontré la supériorité du schéma séquentiel par rapport au schéma concomitant d'anthracyclines–taxanes [151].

Dans notre série, la CTH adjuvante a été indiquée chez 64% des patientes, dont 57% à base d'anthracyclines seules et 43% en association à des taxanes.

#### **4.3. En situation métastatique :**

La prise en charge des cancers du sein métastatiques a connu 3 étapes importantes : l'arrivée des anthracyclines dans les années 1970, les taxanes dans les années 1990 et enfin, le trastuzumab puis le lapatinib dans les années 2000.

D'autres chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles ont enrichi l'arsenal thérapeutique (capécitabine, gemcitabine, etc.), mais leur bénéfice est plus modeste. Pour nombre d'agents prescrits en situation de rattrapage, et donc chez des patientes déjà largement prétraitées, le niveau de preuve des options thérapeutiques possibles demeure faible faute d'essais randomisés spécifiques [152].

Par ailleurs une nouvelle drogue a été récemment découverte : L'éribuline (Halaven®), analogue synthétique modifié d'un macrolide naturel, l'halicondrine B, est issue d'une éponge rare Halicondria okadai pêchée sur les côtes japonaises.

L'éribuline, agent déstabilisant les microtubules, est synergique avec de nombreux autres cytotoxiques et est actif in vitro dans des tumeurs résistantes aux taxanes. Elle aurait ainsi un bénéfice chez les patientes lourdement prétraitées mais également en terme de survie globale [152].

Ainsi, différents protocoles en mono ou polychimiothérapie sont prescrits selon une ou plusieurs lignes. Il est parfois avantageux d'utiliser une polychimiothérapie dans le but d'obtenir une réponse rapide, sans toutefois négliger sa toxicité par rapport à la monochimiothérapie.

La durée du traitement dépend de la réponse et la tolérance de la CTH administrée. D'après la méta-analyse de Gennari et al incluant 11 essais randomisés, une plus longue durée de chimiothérapie est associée à une survie globale légèrement plus longue et une survie sans progression sensiblement plus importante [153].

Toutefois, le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable dans la majorité des cas. Sa prise en charge doit être adaptée à chaque patiente en fonction des paramètres de la tumeur, des métastases mais aussi du profil socio-économique.

Dans notre série, 17% des patientes étaient en situation métastatique d'emblée et ont reçu une CTH essentiellement à base de taxanes.

#### **4.4. Complications :**

La chimiothérapie peut être responsable de complications, dont beaucoup disparaissent à court terme: nausées, vomissements, alopecie, aplasie médullaire, neuropathies, etc... .

Chez les femmes non encore ménopausées, la chimiothérapie peut induire une ménopause précoce, dont les effets secondaires sont majeurs et sont source d'une mauvaise qualité de vie : bouffées de chaleurs, diminution de la libido, sécheresse et atrophie vaginale et ostéoporose [154].

Toutefois certains effets secondaires comme la fatigue, les troubles cognitifs, les troubles de la fertilité [155, 156], les rares cas de cardiotoxicité [157] et de leucémies secondaires demeurent préoccupants à long terme.

Dans notre série, 34,3% des patientes ayant reçu une CTH ont présenté des signes de toxicité essentiellement hématologiques.

## 5. Hormonothérapie :

Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormondépendante, c'est-à-dire que son rythme de croissance peut-être stimulé par les oestrogènes et à l'inverse ralenti par leur suppression par un moyen physique ou pharmacologique.

Ainsi, la recherche des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone doit être systématique lors de l'examen anatomopathologique de tous les cancers du sein invasifs. En cas de positivité de ces récepteurs, l'objectif des traitements anti-hormonaux est d'agir sur la maladie résiduelle micro-métastatique et réduire le risque de survenue de métastases [158].

L'hormonothérapie peut être suppressive ou additive :

### 5.1. Suppression de l'activité ovarienne :

Pouvant être définitive (radiothérapie ou chirurgie) ou transitoire (agonistes de la LH-RH), elle n'est à ce jour pas indiquée systématiquement chez la femme non ménopausée. Elle reste une option possible surtout en association avec le tamoxifène.

L'intérêt se porte surtout sur les agonistes de la LH-RH utilisés en même temps que la chimiothérapie à visée de protection ovarienne afin de conserver au mieux la fertilité dans un désir ultérieur de grossesse [159, 160].

Cependant, la méta-analyse de Cuzick et al mentionne qu'un traitement isolé par LHRH est insuffisant et qu'il faut y associer le tamoxifène [161].

On notera également la possibilité de réaliser une castration chirurgicale dans le cas particulier des femmes non ménopausées ayant un cancer associé à une forme familiale exposant à un risque de cancer de l'ovaire (mutations de BRCA1 ou BRCA2).

Ces formes sont beaucoup moins hormonosensibles (notamment pour les mutations de BRCA1) mais la castration chirurgicale réalisée dans ce cas est avant tout un geste préventif sur le risque de cancer ovarien lié à la présence de ces mutations.

### 5.2. Tamoxifène :

Médicament de référence, il s'agit d'un inhibiteur compétitif des oestrogènes au niveau des récepteurs ayant une affinité plus importante que les oestrogènes natifs. Il est administré de manière quotidienne pour une période de cinq ans par voie orale.

Une large méta-analyse sur l'effet de cinq ans de traitement adjuvant par tamoxifène a montré une réduction du taux de rechutes à quinze ans de 39% et de la mortalité liée au cancer du sein de 30% [162].

L'étude ATLAS [163], comparant 10 ans de tamoxifène à 5 ans de tamoxifène puis surveillance sans placebo, a mis en évidence une diminution du risque cumulé de rechute entre la 5<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> années de 3,7 % (25,1 % versus 21,4 % ;  $p = 0,002$ ) et de décès de 2,8 % (12,2 % versus 15 %) en faveur du groupe 10 ans de tamoxifène.

Mais, comme attendu, le risque cumulé de cancer de l'endomètre a doublé (3,1 % versus 1,6 %), comme la mortalité liée au cancer de l'endomètre (0,4 % contre 0,2 %).

Par ailleurs, le tamoxifène peut être associé à un traitement par agonistes de la LH-RH notamment en cas de mauvaise tolérance gynécologique et pelvienne du fait d'un effet oestrogène "like" du tamoxifène au niveau utérin et ovarien [164].

Le Tamoxifène, prescrit depuis plus de 25 ans, est probablement la thérapeutique la mieux tolérée dans l'arsenal des thérapeutiques adjuvantes des cancers du sein [165].

### 5.3. Anti-aromatases :

Après la ménopause, les androgènes d'origine surrénalienne (androstenedione et testostérone) sont convertis en oestrogènes par l'aromatase présente dans le foie, le muscle, le follicule pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales. Les anti-aromatases inhibent cette activité. Elles ne sont pas indiquées chez la femme non ménopausée [165].

Les anti-aromatases de troisième génération sont utilisées pour le traitement du cancer du sein depuis les années 1990. Il existe deux types d'anti-aromatases : l'inhibiteur stéroïdien

irréversible (exémestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole et anastrozole). Les trois molécules sont considérées comme équivalentes en efficacité et en profil de toxicité.

Chez les patientes ménopausées, les anti-aromatases sont devenues un standard suite à plusieurs grands essais randomisés ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence, voire de survie globale par rapport au tamoxifène seul [166, 167, 168]. Les options les plus efficaces consistent en cinq ans d'anti-aromatases ou un schéma séquentiel, à savoir deux à trois ans de tamoxifène, suivi d'une anti-aromatase (ou l'inverse), jusqu'à atteindre une durée totale de cinq ans.

L'enjeu des dernières études a été de déterminer la durée optimale de l'hormonothérapie : 5 ans ou plus ? L'étude MA.17 [169] a randomisé 5 ans de létrozole versus placebo après 5 ans de tamoxifène adjuvant. 51 87 femmes ménopausées ont participé à l'étude.

L'analyse intermédiaire a révélé une amélioration significative de la survie sans maladie à 4 ans de 4,6 % (94,4 % versus 89,8%). La survie globale apparaissait meilleure dans le sous-groupe des N+ (HR = 0,61 ; IC 95% : 0,38-0,98). L'étude a donc été arrêtée alors que le suivi médian était de 30 mois, avec une levée d'aveugle. 60% des patientes du bras placebo ont choisi le traitement par létrozole. Après une médiane de suivi de 64 mois, les résultats, qui tiennent compte du cross-over, restent en faveur de la poursuite de l'hormonothérapie avec un gain en survie sans maladie (HR = 0,52 ; IC 95 % : 0,45-0,61), en survie sans maladie métastatique (HR = 0,51 ; IC 95% : 0,42-0,61) et en survie globale (HR = 0,61 ; IC 95% : 0,52-0,71).

#### **5.4. Fulvestrant :**

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogènes positifs. Il est également prescrit en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-oestrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-oestrogène.

Plusieurs études ont montré l'équivalence d'efficacité avec l'exémestane après échappement à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, ainsi que l'équivalence d'efficacité en deuxième ligne métastatique avec l'anastrozole [170, 171].

Le choix sera également basé sur la capacité d'observance du traitement par la patiente.

Dans notre série, la prise de traitement hormonal est précisée que dans 49% des cas, Elle a consisté à administrer des anti-oestrogènes type tamoxifène chez 30 patientes et des inhibiteurs de l'aromatase chez 8 patientes.

Actuellement, la décision d'un traitement adjuvant est basée sur la classification moléculaire des tumeurs mammaires et c'est la conjonction de ces facteurs moléculaires, ainsi que les comorbidités éventuelles et les souhaits de la patiente, qui vont déterminer la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ainsi que ses modalités. Les différents traitements systémiques recommandés en fonction de la classification moléculaire et qui ont été retenus lors de la conférence de Saint-Gall en 2015 sont indiqués dans le tableau suivant :

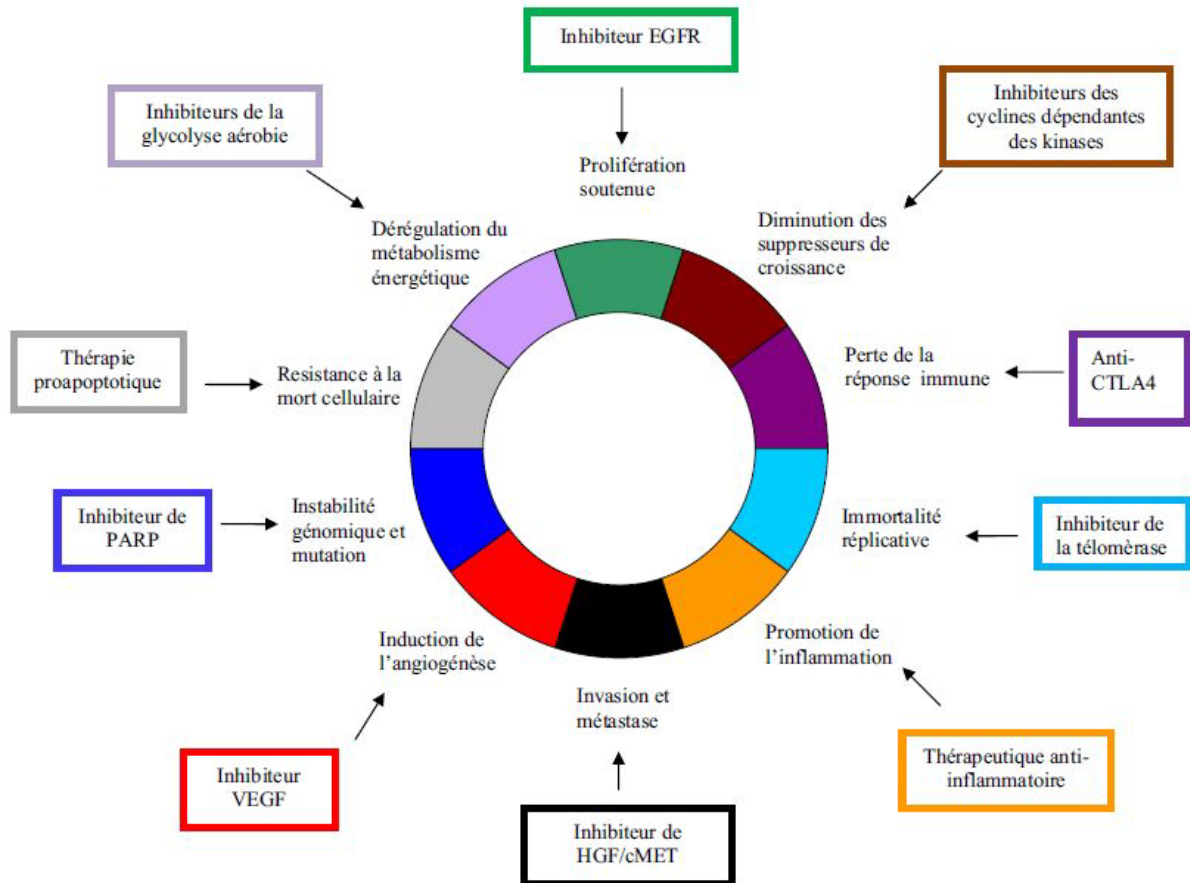
Sous-type	Définition	Traitement recommandé	Remarques sur le traitement
Luminal A	RO et RP élevés Ki67 clairement bas <sup>b</sup> « Bas risque » selon les signatures génomiques Taille tumorale < 5 cm N+ ≤ 3	HT pendant 5 à 10 ans selon le niveau de risque	CT si ≥ 4 N+
Intermédiaire	« Risque intermédiaire » selon les signatures génomiques	HT pendant 10 ans ?	
Luminal B	RO ou RP bas Ki67 clairement élevé <sup>b</sup> « Haut risque » selon les signatures génomiques Grade histopronostique à 3 Emboles extensifs Taille tumorale ≥ 5 cm N+ ≥ 4	CT et HT	Pas d'indication à une CT si la tumeur est classée « bas risque » par les signatures génomiques

**Tableau XXIX : Définition des sous-types de cancers du sein et indications de traitement adjuvant pour les cancers du sein RH+/HER2-, selon la conférence de Saint-Gallen 2015[173].**

## 6. Thérapie ciblée

Les thérapies ciblées connaissent un véritable essor depuis ces 10 dernières années. Actuellement peu de thérapies ciblées amènent à la guérison mais beaucoup permettent une amélioration de la survie sans progression chez les patientes en phase métastatique.

Le schéma de Hanahan et Weinberg [174] permet de classer ces différentes thérapies ciblées et de souligner la diversité des mécanismes oncogéniques (Figure 52).



**Figure 51 : Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées d'après**

Hanahan et Weinberg [174]

### 6.1. Thérapies ciblant HER :

HER est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. A l'exception d'HER2, les autres membres de cette famille (HER 1, 3 et 4) ont des ligands connus. Leur homo ou hétéro-dimérisation permet l'activation de voies de signalisation intracellulaires (PI3K / Akt / mTOR et MAPK) impliquées dans la prolifération, la migration et l'apoptose cellulaire. HER2 est surexprimé dans 20 % des cancers mammaires.

a. Trastuzumab :

Le trastuzumab est le premier anticorps développé ciblant HER2 et ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en adjuvant et néo-adjuvant pour une durée totale de traitement d'un an, ainsi qu'en phase métastatique.

➤ En néo-adjuvant :

L'intérêt du trastuzumab a été mis en évidence par 3 études princeps avec des gains en termes de réponse complète histologique et survie sans récurrence [175, 176, 177].

Une actualisation de l'essai NOAH a été présentée à l'ASCO 2013 [178]. Des patientes atteintes de tumeurs localement avancées ou inflammatoires ont été randomisées entre une chimiothérapie associée ou non au trastuzumab. Après un suivi médian de 5,4 ans, cet essai a confirmé l'augmentation de la SSR (57,5% versus 43,3% ;  $p = 0,016$ ) et une tendance pour la survie globale (SG) (73,5% versus 62,9%,  $p = 0,055$ ) liées à l'ajout du trastuzumab.

➤ En adjuvant :

Une méta-analyse comprenant les essais princeps (HERA, FinHer, PACS 04, NSABP B31, BCIRG 006, NCCTG N9831) montre un bénéfice majeur de l'utilisation du trastuzumab en adjuvant en termes de SSR et de SG [179]. Récemment, les résultats des études PHARE et HERA ont confirmé la durée d'utilisation d'un an du trastuzumab en adjuvant.

L'étude PHARE [180] est un essai de phase III évaluant la non-infériorité d'un traitement par trastuzumab de 6 mois versus 12 mois, en termes de SSR, chez des patientes traitées par chimiothérapie. Après 3,5 ans de suivi, les résultats n'ont pas permis de conclure à la non-infériorité d'une durée de 6 mois.

L'étude HERA [181] a comparé la durée d'un traitement par trastuzumab de 1 an versus 2 ans chez 5102 patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, en termes de SSR. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les 2 bras.

➤ En métastatique :

Deux essais princeps ont montré l'intérêt du trastuzumab en première ligne métastatique en association avec la chimiothérapie en mettant en évidence une amélioration de la SSR (7,4 mois versus 4,6 mois dans l'essai de Slamon et al. [182] et 11,7 mois versus 6,1 mois dans celui de Marty et al. [183]) mais aussi de la SG (25,1 mois versus 20,3 mois pour Salmon et al. et 31,2 mois versus 22,7 mois pour Marty et al.) lors de l'ajout de la thérapie ciblée.

## **IX. Aspect Psychologique :**

Le diagnostic et les traitements du cancer du sein représentent un traumatisme émotionnel et physique dont le retentissement psychologique et socio-familial peut s'étendre sur plusieurs années. Le réel espoir de guérison offert par l'amélioration du dépistage et des traitements n'empêche pas la confrontation à l'angoisse de mort et à la vulnérabilité. Ces difficultés sont particulièrement importantes chez la femme jeune du fait de l'importance des investissements sociofamiliaux et professionnels à cet âge de la vie [184].

### **1. Symptômes Psychiques :**

On estime à un quart le nombre de patientes jeunes présentant des symptômes de détresse psychologique sévère [185], 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 [186]. À sévérité de la maladie égale, le niveau de détresse psychologique des patientes jeunes apparaît plus important que celui des patientes plus âgées [187,188].

Les symptômes d'anxiété les plus fréquemment retrouvés [189] 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 [190].

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 [188,208].
- Facteurs psychologiques [209] :
  - 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.

## **X. La surveillance :**

La surveillance des femmes traitées pour cancer du sein varie d'un centre à l'autre. Les modalités de surveillance vont d'un simple examen clinique à une série d'examens complémentaires coûteux dont le rendement est souvent mal évalué et le rapport coût / efficacité discutable.

Cette surveillance est utile aux malades en permettant le diagnostic plus précoce des récidives ou des métastases avec pour conséquences, un traitement plus précoce de celles-ci (si possible un traitement plus simple) et une meilleure survie [190].

### **1. Moyens de diagnostic des récidives :**

#### **1.1. Examen clinique :**

L'interrogatoire et l'examen clinique évaluent l'évolution et recherchent :

- L'apparition de complications liées au traitement.
- De signes d'appels de récidive locale ou à distance.

L'examen clinique comprend l'inspection et la palpation du sein traité, de la cicatrice de mastectomie en cas de traitement chirurgical radical, du sein controlatéral et des aires ganglionnaires axillaires, sus et sous-claviculaire recherchant :

- Des ganglions palpables ou visibles au niveau du cou, de l'aisselle ou de l'aîne.
- Modification du sein traité et de la cicatrice (masse, lymphoedèmes, lymphocèle).
- Symptômes généraux : fatigue générale et inexplicquée, perte de poids en dehors de tout régime amaigrissant.

- Symptômes osseux (douleurs plus ou moins précises, de plus en plus fortes surtout la nuit) mal calmés par les antalgiques.
- Symptômes respiratoires : essoufflement récent, toux d'irritation, douleurs dans la poitrine, crachats hématiques.
- Symptômes digestifs : perte d'appétit, nausées ou dégoût pour certains aliments, démangeaisons.
- Symptômes neurologiques : maux de tête, vertige, troubles de la vision, paresthésie, faiblesse musculaire.

Le site de métastases par ordre de fréquence est comme suite : os, foie, poumon, peau, moelle osseuse et cerveau.

A noter que certaines particularités sont liées au profil des tumeurs

- Les CLI se métastasent vers les séreuses (estomac, ovaire).
- Les cancers hormonosensibles donnent des métastases ganglionnaires, cutanés, et osseuses (rachis lombaire, pelvis, côtes, fémur).
- Les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux donnent des métastases hépatiques, pulmonaire et cérebromeningées.
- Les cancers surexprimant HER2 font des métastases cérébrales [190]

## **1.2. Radiologique :**

### **a. Mammographie :**

Une mammographie annuelle bilatérale (après chirurgie partielle) ou unilatérale (après mastectomie totale) constitue l'examen de référence de la surveillance paraclinique. Elle peut être associée à l'échographie mammaire (bilatérale ou controlatérale selon la chirurgie).

- Après une chirurgie mammaire conservatrice : les mammographies de surveillance concernent les deux seins. La première, doit se faire dans les 06 mois après la fin de la radiothérapie, puis annuellement.
- Après une chirurgie mammaire non conservatrice : une mammographie du sein controlatéral est à prévoir un an après la mammographie initiale du diagnostic, puis elle sera faite annuellement. Il n'y a pas de mammographie faite sur sein reconstruit, celle-ci est inutile. [190]

***b. Autres Bilans Morphologiques :***

D'autres bilans d'imagerie sont recommandés dans les cas suivants :

- Femmes ayant une tumeur classée T3c T4 ou N+ (qu'elles aient ou non reçu un traitement systémique néo adjuvant).
- Après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique.
- Le bilan de première intention repose sur l'une des deux options suivantes :
- Radiographie du thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse.
- TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse.

Une surveillance cardiologique annuelle par échocardiographie pendant 05 ans est nécessaires pour les femmes ayant reçu des traitements médicaux cardiotoxiques [190].

**1.3. Biologie :**

Une surveillance des marqueurs tumoraux, notamment CA15, 3 et ACE, est aussi nécessaire. La stratégie de surveillance privilégie le marqueur initialement élevé ou le plus sensible (CA 15,3). La surveillance biologique individuelle doit être assurée par un seul laboratoire et une seule technique.

L'interprétation du taux du marqueur doit tenir compte de son profil évolutif et du contexte clinique ou radiologique. Lorsqu'un marqueur est élevé, sa normalisation et sa vitesse

de diminution constituent des critères précoces d'efficacité thérapeutique. La prescription doit être adaptée à la nature des traitements institués, au risque de récurrence et aux alternatives thérapeutiques disponibles. On doit éviter de doser les marqueurs en l'absence d'alternatives thérapeutiques.

Le compte rendu doit intégrer la cinétique d'évolution individuelle du marqueur, les antécédents et la valeur biologique apparente du marqueur si celle-ci est utile au clinicien dans sa démarche de soin [190]

## **2. Rythme de la surveillance :**

- Pour les cancers in situ : Il n'y a pas de métastases à rechercher, on se contentera donc d'un examen clinique biannuel et d'une mammographie annuelle, les 5 premières années. Au-delà, la surveillance sera celle de toutes les femmes du même âge.
- Pour les cancers invasifs : L'examen clinique est le plus intéressant. Il sera biannuel durant les 5 premières années et annuel au-delà, comme chez toutes les femmes du même âge.

Une mammographie sera prescrite tous les ans, les 5 premières années ; au-delà elle peut être espacée tous les 2 ou 3 ans. Ce n'est que devant des signes 'd'appel osseux, hépatiques ou pulmonaires que l'on demandera des clichés orientés, une échographie et/ou un bilan biologique [190].

## **XI. Prévention :**

### **1. Prévention primaire :**

La prévention est un ensemble de mesures qui ont pour but de diminuer l'apparition d'un cancer du sein chez des femmes qui n'ont jamais eu elle-même de cancer du sein, mais qui présentent un risque d'en développer un. L'objectif de la prévention est de réduire ce risque et de réduire la mortalité associée au cancer du sein.

Les facteurs de risque le plus souvent considérés sont : l'âge de la femme, l'âge de la ménarche, l'âge de la première grossesse, les antécédents familiaux de cancer du sein, la présence de mastopathies bénignes et les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2.

Des études ont évalué la prise du tamoxifène en prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque. L'étude NSABP P-1 regroupait plus de 13 000 femmes âgées d'au moins 35 ans et considérées comme démontrant un risque accru de développer un cancer du sein. Les femmes participant à cette étude recevaient soit le tamoxifène à une dose de 20 mg une fois par jour, soit un placebo. Au cours de l'étude qui dura 4 ans, les chercheurs ont constaté une diminution marquée de 49 % du risque relatif de développement d'un cancer du sein chez les femmes qui prenaient le tamoxifène par rapport au groupe placebo [210].

Un autre médicament a été évalué pour la prévention du cancer du sein chez les femmes à risque. Il s'agit du raloxifène (Evista®), médicament déjà utilisé pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. L'étude STAR P-2 a comparé la prise du raloxifène au tamoxifène. Les résultats démontrent que le raloxifène et le tamoxifène auraient des bénéfices similaires sur la réduction du cancer du sein. De plus, les deux médicaments étaient bien tolérés par les femmes de l'étude [211].

Cependant, la prise de ces médicaments n'est pas sans risque. Leur utilisation serait responsable d'effets secondaires tels un cancer de l'endomètre, des troubles thromboemboliques, des fractures et des cataractes. Il est donc important d'évaluer le rapport bénéfices/ risques. Par ailleurs, la seule méthode non hormonale qui peut être proposée à une femme qui a un risque très élevé de faire un cancer du sein est la mastectomie prophylactique bilatérale qu'elle soit sous cutanée ou totale [212].

Les indications principales de ce genre de chirurgie sont :

- Les antécédents personnels de cancer du sein
- Le cancer du sein bilatéral chez un parent du premier degré

- Deux cancers du sein chez des parents du premier degré survenant avant la ménopause
- Le carcinome canalaire ou lobulaire in situ
- L'hyperplasie avec atypie ou dysplasie sévère .

## **2. Prévention secondaire : Dépistage**

Le dépistage du cancer du sein est le sujet d'un débat vigoureux entre partisans et opposants.

Les principaux éléments de désaccords portent, d'une part, sur l'évaluation du bénéfice apporté par le dépistage mammographique (estimation de la réduction de mortalité par cancer du sein associée au dépistage), et, d'autre part, sur l'estimation du surdiagnostic (risque de détecter un cancer du sein qui ne serait jamais devenu symptomatique du vivant de la femme).

La synthèse des essais conduit à une estimation de la réduction du risque de décès par cancer du sein de 20 % dans la population invitée au dépistage et d'environ 30 % dans la population ayant effectivement participé au dépistage [219].

Comme il existe une relation directe entre le volume tumoral lors de la prise en charge initiale, le risque d'atteinte ganglionnaire et la survie, on comprend l'importance du diagnostic précoce autorisé par les mammographies de dépistage qui sont susceptibles de mettre en évidence des images anormales, alors qu'il n'existe aucune anomalie clinique lors de l'examen.

Pour la femme jeune, le dépistage mammographique systématique n'est préconisé que pour les femmes à très haut risque génétique notamment celles avec une histoire familiale du cancer du sein, et en raison de la courte phase infraclinique des carcinomes mammaires chez la femme jeune comparativement aux femmes plus âgées, n'importe quel programme de dépistage mammographique doit être réalisé à des intervalles plus courts.

En France, le dépistage de masse organisé consiste en une invitation des femmes de 50 à 74 ans à faire une mammographie tous les deux ans. Il persiste par ailleurs un dépistage


individuel (sans deuxième lecture, sans évaluation) débutant à 40 ans sans date butoir de fin [220].


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 35 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 (Figure 54).


## L'AUTO-EXAMEN DU SEIN

#OctobreRose





**1**




**2**

**Debout, devant un miroir**


**Levez le bras droit**

Inspectez les deux seins et vérifiez qu'il n'y a rien d'anormal : par exemple un écoulement par le mamelon d'un liquide, ou encore de sang, crevasses, fossettes, plis ou peau qui pèle..

Avec les trois doigts de la main gauche, palpez le sein droit, fermement, attentivement et complètement. En commençant par la partie externe, parcourez le sein en effectuant de petits cercles avec les bouts des doigts.



**3**



**4**

**Veillez à examiner tout le sein**

**Terminez par le mamelon**

Une attention particulière doit être portée à la zone entre le sein et l'aisselle, cette dernière comprise. Cherchez toute grosseur ou toute induration anormale sous la peau.

Pressez délicatement le mamelon et vérifiez qu'aucun écoulement ne se produit. Si c'est le cas, prévenez votre médecin sans attendre.

Répétez l'auto-examen sur le sein gauche.!

**Figure 52 : Autopalpation du sein**



*CONCLUSION*



Le cancer du sein est une maladie grave, 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.

Les différents auteurs plaident en faveur de formes plus évoluées et de pronostic plus défavorable que chez les femmes plus âgées, 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.

Une amélioration du pronostic pourrait être effectuée par un traitement adapté aux facteurs pronostiques, surtout chez les femmes avec un risque familial ou avec une mutation BRCA1/BRCA2.

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.

Le dépistage dans notre pays n'incluant pas les femmes jeunes, il serait intéressant de reconsidérer ses indications, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune ainsi que son pronostic réservé.

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.



*RESUMES*



## Résumé

Le cancer du sein chez la femme jeune est en constante augmentation. L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans. A travers une étude rétrospective étalée sur 4 ans allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 31 Décembre 2018 et déroulée au service de Gynécologie-obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech, nous avons recensé 78 cas de cancer du sein chez des patientes âgées de 35 ans et moins. La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans était de 10%. L'âge moyen était de 32.3 ans. La pauciparité et nulliparité étaient prédominantes (74%). 16.6% avaient un antécédent familial de cancer du sein. L'autopalpation d'un nodule était prédominante (88%). Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes (51%), suivies des tumeurs T1 (16%). 9% étaient métastatiques d'emblée avec prédominance des localisations hépatiques. Il s'agissait d'un carcinome infiltrant de type non spécifique dans 82% des cas, avec prédominance des grades SBR II et III (97%). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 60% des cas et l'HER2 surexprimé dans 29%. 74 patientes ont bénéficié de chirurgie, radicale chez 70% et conservatrice chez 30%. 33 ont eu une irradiation locorégionale. 35% ont reçu une chimiothérapie adjuvante avec prédominance du protocole FAC60 (42%). L'hormonothérapie a été prescrite chez 49% des cas ayant des récepteurs hormonaux positifs et le trastuzumab chez 73,8% des cas surexprimant l'HER2. Notre série rejoint les données de la littérature plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes.

## Abstract

Breast cancer in young woman is increasing. The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic characteristics of breast cancer in young woman under 35 years. Through a retrospective study spread over 4 years from 1 January 2015 to 31 December 2018 and held at the obstetric gynecology service of the University Hospital Mohammed VI Marrakech, we identified 78 cases of breast cancer in patients aged 35 years and under. The frequency of breast cancer in young women under 35 years was 10%. The average age was 32.3 years. The pauciparity and nulliparity were predominant (74%). 16.6% had a family history of breast cancer. The self-examination of a nodule was predominant (88%). Tumors classified T2 were the most frequent (51%), followed by T1 tumors (16%). 9% were metastatic immediately with predominant hepatic localizations. It was Invasive carcinoma of no special type in 82% of cases, with predominance of SBR grades II and III (97%). Hormone receptors were positive in 60% of cases and HER2 overexpressed in 29 % of cases. 74 patients underwent surgery, which was radical in 70% and conservative in 30%. 33 had a locoregional irradiation. 35% received adjuvant chemotherapy with predominance of FAC60 protocol (42%). Hormonotherapy was prescribed in 49% of cases with positive hormone receptors and trastuzumab in 73.8 % of patients overexpressing HER2. Our study joins the data in the literature advocating more advanced forms and worse prognosis of breast cancer in young patients.

## ملخص

يعرف سرطان الثدي لدى المرأة الشابة ارتفاعا مستمرا. الهدف من هذا العمل تحليل الخصائص الوبائية والسريرية والعلاجية والمنذرة لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة تحت 35 عاما. تم هذا من خلال دراسة استرجاعية ممتدة على مدى 4 سنوات اعتبارا من 1 يناير 2015 إلى 31 دجنبر 2018 بمصلحة طب النساء والتوليد بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش حيث قمنا بإحصاء 78 حالة إصابة بسرطان الثدي لدى المريضات اللاتي تقل أعمارهن عن 35 سنة. بلغ تردد سرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت 35 سنة 10% ومتوسط العمر 32,3 عاما. كما بلغت نسبة النساء ذوات طفلين أو أقل أو بدون اطفال 74% مع تسجيل تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي لدى 16.6% منهن. هذا وقد كان الفحص الذاتي للعقيدة سائدا بنسبة 88% وكانت الأورام المصنفة T2 الأكثر شيوعا (51%) تليها الأورام المصنفة T1 (16%).

بلغت نسبة النقيلات الفورية 9% مع غالبية المواقع الكبدية كانت هناك هيمنة للسرطان المتغلغل من نوع غير محدد بنسبة 88% وكذلك هيمنة للدرجات II,III من سلم SBR بنسبة 97%. كانت مستقبلات الهرمون إيجابية لدى 60% من الحالات بينما بلغت نسبة HER2 الإيجابية 29% هذا وقد خضعت 74 مريضة لعملية جراحية منها 70% استئصالية و 30% محافظة. تلقت بعدها 33 حالة علاجا إشعاعيا بينما استفادت 35% من العلاج الكيماوي المساعد مع غلبة بروتوكول FAC 60 (42%) تم وصف العلاج الهرموني لنسبة 49% من الحالات ذات مستقبلات الهرمون إيجابية

وكذا التراسنوزوماب لنسبة 73% من الحالات ذات 2HER إيجابية.

هكذا تتضمن سلسلتنا للمعطيات العلمية التي ترجح الأشكال الأكثر تطورا مع تكهن سيء

لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة.



*ANNEXES*



## Annexe 1

### Fiche d'exploitation

#### A/ IDENTITE :

Nom :                      Prénom :                      Age :

Statut marital : – Célibataire – Mariée – Divorcée

Profession : –avec              –sans

Niveau socio-économique : –haut              –moyen              – bas

Résidente à :

#### B/ ANTECEDENTS :

1/ Personnels :

❖ Médicaux :

- HTA : – Oui – Non
- Diabète : – Oui – Non – type
- IMC :
- Cancer – Oui – Non –type
- Irradiation médiastinale : – Oui – Non – type

❖ Chirurgicaux

❖ Gynéco obstétricaux

- Age de la ménarche
  - Age de la 1ère grossesse
  - Parité
  - Gestité
  - Notion d'allaitement : – Oui – Non
  - Contraception : – Oui – Non – Méthode : – durée :
  - Antécédents de mastopathie bénigne : – Oui – Non
  - Antécédents de cancers d'ovaire : – Oui – Non
- ❖ Habitudes toxiques

2/Familiaux :

- ❖ Antécédents de cancer du sein : – Oui – Non
- ❖ Antécédents de mastopathie bénigne : – Oui – Non
- ❖ Antécédents d'autres cancers :
- ❖ Autres antécédents :

C/ ETUDE CLINIQUE :

1. Circonstances de découverte :

- Autopalpation d'un nodule
- Mastodynie
- Inflammation cutanée
- Ulcération cutanée
- Ecoulement mammelonnaire
- Rétraction du mamelon
- Adénopathie axillaire
- Métastase hépatique
- Métastase osseuse
- Métastase pulmonaire
- Métastase osseuse
- Métastase cérébrale
- Découverte fortuite
- Dépistage systématique
- Autres

2. Délai d'évolution

3. Examen physique

- Topographie du nodule
- Taille du nodule
- Mobilité / plan superficiel / Plan profond
- Consistance Contours
- Signes cutanées :
  - Inflammation de la peau – Oui – Non ·

- Ulcération cutanée : – Oui – Non .
- Rétraction du mamelon : – Oui – Non .
- Ecoulement mammelonnaire – Oui – Non
- unipore multipore Unilatéral bilatéral
- Adénopathies :
  - Axillaires : – Oui – Non

\* si oui : Homolatéral Controlatéral

- Sus claviculaires – Oui – Non

\*si oui : Homolatéral Controlatéral –

#### Autres

- Poussée évolutive :
- Examen du sein controlatéral .
- Examen abdominal
- Examen pulmonaire
- Examen ostéo – articulaire
- Examen neurologique

#### **D/ ETUDE PARACLINIQUE :**

1/ Mammographie : – Oui – Non

Résultat :

- opacité suspecte
- microcalcifications type
- surcroît d'opacité –
- normale –
- classification ACR

2/ Echographie mammaire : – Oui – Non

Résultat

3/ IRM : – Oui – Non

Résultats

4/ Cytologie : Faite Non faite –Positive – Négative

**E/ ETUDE HISTOLOGIQUE :**

1 / Diagnostic histologique :

a) Ex. Extemporane : –Oui –Non

b) Tumorectomie : –Oui –Non

c) Biopsie au trucut : – Oui –Non

2/ Résultat histologique :

a. Type histologique

b. Grade SBR: I II III

**F/ BILAN D'EXTENSION :**

1 / Examen clinique

2/ Examens para cliniques

a. Radio du poumon : – Oui – Non

Résultat :

b. Echographie abdomino- pelvienne : – Oui – Non

Résultat :

c. Radio du squelette : – Oui – No

n Résultat :

d. Scintigraphie osseuse : – Oui – Non

Résultat :

e. TDM : – Oui – Non

Résultat :

f. Marqueurs tumoraux : CA15-3 : – Oui – Non

Résultat :

**G/ CLASSIFICATION TNM :** -

Taille : T1 T2 T3 T4a T4b T4c T4d -

Adénopathie : N0 N1 N2 N3 -

Métastase : M0 M1

**H/ TRAITEMENT :**

1 / Chirurgie : Oui Non

- Type : -Radicale -Conservatrice

- Résultats histologiques :

- Taille tumorale :
- Type histologique

<input type="checkbox"/> Carcinome Canalaire in situ	<input type="checkbox"/> Carcinome lobulaire in situ	<input type="checkbox"/> Carcinome canalaire infiltrant
<input type="checkbox"/> Carcinome lobulaire infiltrant	<input type="checkbox"/> Carcinome mucineux	<input type="checkbox"/> Carcinome papillaire
<input type="checkbox"/> Carcinome médullaire	<input type="checkbox"/> Carcinome tubuleux	<input type="checkbox"/> Sarcome
<input type="checkbox"/> Tumeur phyllode	<input type="checkbox"/> autre	

- Grade SBR
- Envahissement ganglionnaire : - Oui - Non
- Multifocalité : Oui Non
- Nombre de gg prélevés :
- Nombre de gg envahi
- Effraction capsulaire : Oui Non
- Marges d'exérèse : Saines Envahies
- Contingent intra-canalaire : Oui Non
- Eextensif en périphérie
- Emboles vasculaires : - Oui - Non
- Foyer de comedocarcinome : -Oui -Non

- Récepteurs hormonaux : – Oui – Non

–Complications :

2/ 2/ Radiothérapie : – Oui – Non

Indication :  Curative  Palliative

→ Délai après chirurgie :

→ Volumes cibles :

→ Dose :

→ Fractionnement :

→ Etalement :

→ Boost sur le lit tumoral :

→ Complications adiothérapie : – Oui – Non –

3/ Chimiothérapie : →

Date de début :

→ Délai après chirurgie :

→ Indication :

<input type="checkbox"/> Néo-adjuvante	<input type="checkbox"/> Adjuvante	<input type="checkbox"/> Palliative
--	------------------------------------	-------------------------------------

→ Protocole+ nombre de cycles :

→ Tolérance :  Bonne  Moyenne  Mauvaise

→ Toxicité :

<input type="checkbox"/> Hématologique	<input type="checkbox"/> Digestive	<input type="checkbox"/> Cutanéomuqueuse
<input type="checkbox"/> Cardiaque	<input type="checkbox"/> Neurologique	<input type="checkbox"/> autre

→ Si chimiothérapie néo-adjuvante :

• Réponse clinique :

• Réponse histologique :

– R.E : %	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> –
– R.P : %	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> –

<input type="checkbox"/> –	<input type="checkbox"/> + –Score : –Technique : <input type="checkbox"/> IHC <input type="checkbox"/> Fish <input type="checkbox"/> Cish
----------------------------	---

4/ Hormonothérapie : – Oui – Non

– Type : Chirurgicale Radique Médicale  Anti-aromatases  anti-oestrogènes  Analogues  
RH-LH

– Complications :

I/ SURVIE :

## Annexe 2 : Classification TNM du cancer du sein, 7<sup>ème</sup> édition 2010, et stades UICC

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

- T1 mic : micro-invasion  $\leq 1$  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 : oedème (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 cN

Nx : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles

N2 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

- N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés
- N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques

N3 : Ganglions sous claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

- N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux
- N3b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
- N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

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 = 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 sus-claviculaires homolatéraux

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

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

• N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stades UICC

0 : Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

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

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

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

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

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T Tous N M1

## Annexe 3 : 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 grasseuse 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 liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume.
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

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

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications tubées, 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 4 : 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 didradenoma
- 

##### 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

Extranodal 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 5 : Grading histopronostique de SBR

(Modifié par Elston et Ellis)

<b>1. Différenciation tubulo-glandulaire :</b> proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	<b>Score</b>
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
<b>2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie</b> apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
<b>Nombre de mitoses</b> (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; 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
<b>AU TOTAL</b>	
Grade I	3 ou 4 ou 5
Grade II	6 ou 7
Grade III	8 ou 9

## Annexe 6 : FICHE RCP DE GYNECO-MAMMAIRE service gynécologie

### CHU Mohammed VI Marrakech

#### FICHE RCP DE GYNECO-MAMMAIRE

MARRAKECH le .... /...../.....

Demandeur :	téléphone :	Mail :
Généraliste :	Spécialiste :	

#### IDENTITE PATIENT :

nom	Prénom	Sexe : M F
Age : RAMED OUI NON AUTRE		Ville : adresse :
IP OSIX		
TELEPHONE		

#### ANTECEDENTS :

#### HISTOIRE DE LA MALADIE et traitements antérieurs :

Type histologique :	Date biopsie :	Date et Type Chirurgie :
Bilan d'extension :		
TDM ( ) IRM ( )		
autres résultats		
Classification : T :	N :	M :
	pT :	pN : pM :
FIGO (hors sein) :	Ménopause : oui non péri	
Taille tumeur en mm :	CIS associé : oui non	Grade :
SBR :	RE : RP :	Ki 67 :
Her2-neu :	Marge :	
N+ /N prélevés : / /	Gs+ /Gs :	

Motif de la RCP : Décision de traitement  Ajustement thérapeutique  Surveillance après traitement Avis diagnostic  Prise en charge initiale  Autres

#### QUESTION :

#### RÉPONSE DE LA RCP

Mail : rcp.gyne.marrakech@gmail.com

Tel : 05 24 39 65 39/00/01



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Winchester DP et al.**  
Breast cancer in young women.  
Surg Clin North Am 1996; 76, P: 279– 87
2. **F. Sabban\*, P. Collinet\*, J.-P. Lucot\*, F. Boman\*\*, J.-L. Leroy\*, D. Vinatier\***  
Tumeurs phyllodes du sein.A propos de 8 patientes  
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; 34 (cahier 1) : 252–256
3. **Gerges Attia Demian \*,1, Salah Fayaz, Heba El-Sayed Eissa, Nashwa Nazmy, Suzanne Samir, Thomas George, Mustafa El-Sherify, Sadeq Abuzalouf**  
Phyllodes tumors of the breast: Analysis of 35 cases from a single institution  
Journal of the Egyptian National Cancer Institute (2016) 28, 243–248
4. **Delamarch P., Dufour M., Multon F.**  
Anatomie, physiologie, biomécanique en STAPS. 2002, P:207.
5. **PONS J.Y.**  
Abrégé de Sénologie.1985.
6. **Johson M.H., Everitt B.J.**  
Reproduction, 2001:235.
7. **Stevens, Alan, Lowe, James, et Young, Barbara.**  
Anatomie pathologique.  
DeBoeck, 2004.
8. **A. Gonçalves ,P.Viens, H. Sobol, D. Maraninchi, F. Bertucci.**  
Altérations moléculaires des cancers du sein :applications cliniques et nouveaux outils d'analyse  
La Revue de médecine interne 26 (2005) 470–478
9. **François Bertucci et al.**  
Gene expression profiling of breast carcinomas Using Nylon DNA arrays  
C. R. Biologies 326 (2003) 1031–1039

10. **Hanahan D, Weinberg RA. et al.**  
The hallmarks of cancer.  
J Cell Sci, 2000; 100:57-70.
11. **John EM, Miron A, Gong G et Al.**  
Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups  
JAMA, 2007; 298:2869-2876
12. **P. PUJOLEt al.**  
Prédispositions familiales aux cancers du sein  
J. Le Sein, 2004, t. 14, n° 2, pp. 141-144
13. **Baguet, A, et al.**  
The exon-junction-complex-component metastatic lymph node 51 functions in stress-granule assembly.  
J Cell Sci (2007);120:, 2774-2784-99
14. **Frederic Lam and Morten Ervik Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al.**  
Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 International Agency for Research on Cancer; 2018  
<http://globocan.iarc.fr>
15. **Registre des cancers de la région du grand Casablanca**  
Années entre 2008 et 2012, Édition 2012
16. **Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008.**  
Ecancermedicalscience 2013 ; 7:338
17. **Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B.**  
Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune  
32es Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010
18. **Anders C. K, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A.**  
Breast Cancer Before Age 40 Years.  
Seminars in Oncology 2009 ;36 :237-249

19. **Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom–Mattson J.**  
Breast cancer in very young women  
European Journal of Surgical Oncology 2011 ; 37:1030–1037
20. **Villarreal–Garza C, Aguila C, Magallanes–Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al.**  
Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden.  
Oncologist 2013 ; 18:1298–306
21. **Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW, et al**  
Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women  
World J Clin Oncol 2014 ; 5:1097–1106
22. **Thangjam S, Laishram RS, Debnath K.**  
Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective.  
South Asian Journal of Cancer 2014 ; 3:97–100  
Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans  
– 175 –
23. **Bouزيد N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N.**  
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 ; 41:356–360
24. **Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A.**  
Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas  
La Lettre du Sénologue n° 52 – avril–mai–juin 2011.
25. **Boufettal H, Noun M, Samouh N.**  
Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc  
Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14:698–703

26. **K. Znati a, S. Bennis a, F. Abbass b, Y. Akasbi c, L. Chbani a, H. Elfatemi a, T. Harmouch a, A. Amarti a**  
Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc a Laboratoire d'anatomie pathologique Service d'oncologie médicale, hôpital des spécialités, CHU Hassan II, Fès, Maroc.
27. **Livi L, Meattini I, Saieva C, Borghesi S, Scotti V, Petrucci A et al.**  
The impact of young age on breast cancer outcome  
Eur J Surg Oncol 2010 ; 36:639-45  
Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans  
- 176 -
28. **Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-goubet R, Gagneur O, et al.**  
Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ?  
Gynécol Obstét Fertil 2011 ; 39:486-490
29. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**  
Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies  
Lancet Oncol 2012 ; 13:1141-51
30. **Espie´ M, Hamy AS, Eskenazy S, et al.**  
Epidemiologie du cancer du sein.  
EMC-Gynecologie.2012;7 : 1-17.
31. **Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P.**  
Risk factors for breast cancer : pooled results from three Italian case-control studies.  
Am J Epidemiologic 1988 ;128 :1207-15
32. **Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C.**  
Breastfeeding and breast cancer.  
GynecolObstetFertil 2005;33(10):739-44.

33. **Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al.**  
Oral contraceptives and the risk of breast cancer  
N Engl J Med 2002 ; 346:2025–32
  
34. **Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al.**  
Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women  
Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2010 ; 19:2496–2502
  
35. **Grabrick DM, Hartman LC, CERHA W JR.**  
Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer  
JAMA 2000 ; 92:328–332
  
36. **Louise M. Stewart, B.Sc, C. D'Arcy J. Holman, M.P.H, Ph.D, Roger Hart, et al.**  
In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern?  
Fertility and Sterility 2012 ; 98:334–340
  
37. **Espié M., De Roquancourt A, Tournant B, Perret F.**  
Mastopathies bénignes et risque de cancer du sein  
JTA 2002
  
38. **Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plumer WD JR, Simpson JF.**  
Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. LANCET 2003 ; 361:125–9
  
39. **Bricou A, Delpech Y, Barranger E.**  
Hyperplasies atypiques du sein  
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2009 ; 37:814–819
  
40. **Lavoué V, Bertel C, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F, et al.**  
Hyperplasie épithéliale atypique du sein : bilan des connaissances et pratique clinique  
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010 ; 39:11—24

41. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**  
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  
LANCET 2001 ; 358:1389–99
42. **Leblond D, Brédart A, Dolbeault S, De Pauw A, Stoppa–Lyonnet D, Sultan S.**  
Adéquation de la perception du risque de prédisposition génétique BRCA1/2 chez des femmes atteintes de cancer du sein (cas index) et facteurs associés  
Bull Cancer 2012 ; 99:673–84
43. **Stoppa–Lyonnet D, Gauthier–Villars M, Coupier I, This P, Andrieu N.**  
Diagnostic des patientes à risque de cancer du sein.  
Ref Gynecology Obstetetric 2005;11:S19– S31.
44. **44. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL 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.  
Am J Hum Genet 2003 ; 72:1117–30
45. **Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA.**  
New hereditary breast cancer susceptibility genes  
Cancer Treatment Reviews.2015 ; 41:1–8
46. **F. Bray\*, R. Sankila, J. Ferlay, D.M. Parkin**  
Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006.
47. **[https://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223\\_F.pdf](https://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_F.pdf)**  
(Communiqué de presse N° 223 12 décembre 2013 Dernières statistiques mondiales sur le cancer En augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 : L'augmentation marquée du cancer du sein demande des réponses)
48. **[www.depistagesein.ca/anatomie-du-sein](http://www.depistagesein.ca/anatomie-du-sein)**

49. **Telle-Lamberton M.**  
Données épidémiologiques sur le cancer du sein radio-induit  
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2008 ; 56:235-243
  
50. **Demoor-Goldschmidt C, Supiot, Mahe BF.**  
Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille prépubère comme organe à risque  
Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:140-151
  
51. **Eichholzer M, Schmid SM, Bovey F.**  
Impact of overweight and obesity on postmenopausal breast cancer : Analysis of 20-year data from Switzerland  
Arch Gynecol Obstet 2012 ; 285:797-803
  
52. **Maître C.**  
Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein  
Annales d'Endocrinologie 2013 ; 74:148-153
  
53. **Romieu I, Touillaud M, Ferrari P, Bignon Y-J, Antoun S, Berthouze-Aranda S, et al.**  
Activité physique et survie après cancer  
Bull Cancer 2012 ; 99:979-94
  
54. **Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH.**  
An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis  
J Cancer Surviv 2010 ; 4:87-100
  
55. **Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle E, Heath CW JR et al.**  
Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease  
Br J Can 2002 ; 87:1234-45

56. **Attignon E, Rouach H, Blanc E.**  
Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool  
Cahiers de nutrition et de diététique 2015 ; 50:84–93
57. **Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB.**  
Cigarette Smoking and the Incidence of Breast Cancer  
Arch Intern Med 2011 ; 171:125–133
58. **Johnson KC, Hu J, Mao Y.**  
Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada  
Can Caus Control 2000 ; 11:211–21
59. **Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA et al.**  
Premenopausal fat intake and risk of breast cancer  
J Natl Can Inst 2003 ; 95:1079–85
60. **Bastide N, Gabet A, Kangas S, Revois S, Clavel–Chapelon F, Boutron–Ruault M–C.**  
Étude de l'association entre la capacité antioxydante totale de l'alimentation et le risque de cancer du sein chez les femmes de la cohorte E3N  
Cahiers de Nutrition et de Diététique 2013 ; 48:75
61. **Bakkali, C. Marchal, A. Lesur–Schwander and J. –L. Verhaeghe**  
Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins  
Cancer/Radiothérapie . 2003, 7(3) : 153–9.
62. **Félix Essiben<sup>1\*</sup>, Pascal Foumane<sup>1</sup>, Esther JNU Meka<sup>1</sup>, Michèle Tchakounté<sup>2</sup>, Julius Sama Dohbit<sup>1</sup>, Christiane Nsahlai<sup>1</sup>, Etienne Atenguena<sup>3</sup>, Philip Nana Njotang<sup>1</sup>, Emile Telesphore Mboudou**  
Descriptive analysis of 192 cases of breast cancer occurring before age 40 in Yaounde, Cameroon
63. **Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks,**  
Presentation and diagnosis of adolescent breast disease.  
Breast, 2001; 10: 399–404.  
100

64. **Espié M., De Roquancourt A, Tournant B, Perret F.**  
Mastopathies bénignes et risque de cancer du sein  
JTA 2002
65. **Faidah B, Chianakwalam C, Stevenson V.**  
Laterality of Breast Cancer – is it true ?  
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2011 ; 37:987
66. **Matro JM, Li T, Cristofanilli M, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, et al.**  
Inflammatory Breast Cancer Management in the National Comprehensive Cancer Network:  
The Disease, Recurrence Pattern, and Outcome  
Clinical Breast Cancer 2015 ; 15:1–7
67. **Natori A, Hayashi N, Soejima K, Gautam A, Takahashi O, Cristofanilli M, et al.**  
A Comparison of Epidemiology, Biology, and Prognosis of Inflammatory Breast Cancer in  
Japanese and US Populations  
Clinical Breast Cancer 2013 ; 13:460–464  
Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans  
– 182 –
68. **Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH.**  
Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance,  
epidemiology, and end results program at the national cancer institute  
J Natl Cancer Inst 2005 ; 97:966–75
69. **D.J.P. van Uden, H.W.M. van Laarhoven, A.H. Westenberg, J.H.W. de Wilt, C.F.J.M. Blanken-  
Peeters.**  
Inflammatory breast cancer: An overview  
Critical Reviews in Oncology/Hematology 2015 ; 93:116–126
70. **Bekhouche A, Tardivon A.**  
Statut ganglionnaire axillaire chez les patientes prises en charge pour un cancer du sein:  
évaluation préopératoire et évolution de la prise en charge. Imag. Femme 2017;27:25–40.

71. **M Boisserie-Lacroix, E Dos Santos, N Lebiez-Michel, JB Galtier, M Bouzgarrou et H Trillaud**  
Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ?  
J Radiol 2004 ; 85 :2135-42
72. **Ho M-F, Chang N-Y, Yang FO, et al.**  
Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan  
Ultrasound Med Biol 2002;28(4):415-20.  
105
73. **Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH.**  
Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them : an analysis of 27825 patients evaluations  
Radiol 2002 ; 225:165-75
74. **Balleyguier C, Thomassin-Naggara I.**  
BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés  
Imagerie de la Femme 2015 ; 25:1-7
75. **Chopier J, Jalaguier-Coudray A, Thomassin-Naggara I.**  
Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques  
Feuillets de Radiologie 2014 ; 54:211-228
76. **M. Boisserie-Lacroix, N. Lebiez-Michel, P. Cavigni, J. Bentolila, H. Laumonier, M. Bouzgarrou, H. Trillaud**  
Échographie du sein : nouvelles approches  
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34 : 1170-1177
77. **Boisserie-Lacroix M, Dos Santos E, Lebiez-Michel N, Galtier JB, Bouzgarrou M, Trillaud H.**  
Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ?

78. **Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD.**  
Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts  
American Journal of Obstetrics and Gynecology, January 2015 ; 212:9-17
79. **Taourel P, Thomassin I, Tardivon A.**  
Indications actualisées de l'IRM du sein: synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA). Imag. Femme 2011;21:154-159.
80. **Mignotte H.**  
Maladies du sein. 2e  
éd. Lyon: Elsevier Masson SAS; 2011.
81. **Tardivon A, Elkhoury C, Meunier M, Thibault F.**  
Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire  
Encycl Méd Chir, Radiol 2004 ; 1:50-67
82. **Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R.**  
Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS  
Imagerie de la Femme 2014 ; 24:1-13
83. **Jalaguier-Coudray A, Villard-Mahjoub R, Chopier J, Tardivon A, Thomassin-Naggara I.**  
Cancer du sein : interventionnel diagnostique et thérapeutique  
Imagerie de la Femme 2014 ; 24:20-30
84. **Croce S, Bretz-Grenier MF, Mathelin C.**  
Les principales lésions épithéliales mammaires bénignes et à risque :Prise en charge diagnostique et thérapeutique  
Gynécol Obstét Fertil 2008 ; 36:788-799.
85. **Saglier J.**  
Le cancer du sein non métastatique. J. Chir. (Paris) 2005;142:355-366.
86. **Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J.**  
WHO Classification of Tumours of the Breast. 4e  
éd. 2012

87. **Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarell E.**  
Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity  
The Breast 2003 ; 12:247–250
88. **Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino AP, et al.**  
Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001  
European Journal of Cancer 2005 ; 41:1446–1452
89. **Mvere MZ, James JJ, Cornford EJ, Tennant SL, Evans AJ, Ellis IO, et al.**  
Frequency and Patterns of Metastatic Disease in Locally Advanced Inflammatory and Non-inflammatory Breast Cancer  
Clinical Oncology 2011 ; 23:608–612
90. **Provencher L, Diorio C, Hogue JC, Doyle C, Jacob S.**  
Does breast cancer tumor size really matter that much?  
The Breast, October 2012 ; 21:682–685
91. **Mousseau M, Garnier C.**  
Cancer du sein : épidémiologie, bilan extension, modalités thérapeutiques  
Médecine nucléaire–Imagerie fonctionnelle et métabolique 2002 ; 26:7–21
92. **Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al.**  
Breast cancer with axillary lymph node involvement.  
Can Radiother 2010 ; 14:136–46
93. **Botteri E, Bagnardi V, Goldhirsch A, Viale G, Rotmensz N.**  
Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer: Does It Depend on Age?  
Clinical Breast Cancer 2010 ; 10:318–321
94. **Tranbaloc P, Rouesse J.**  
Facteurs pronostiques classiques dans le cancer du sein.  
Cancer du sein controverses et convergences : 21èmes journées nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire Paris 1999 ; 361–7

95. **Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al.**  
Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire  
Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14:136–S146
  
96. **Lamy P–J, Romieu G, Rouanet P, Jacot W.**  
Classification moléculaire des cancers du sein: utilité en clinique. Médecine Nucl.  
2010;34:32–43.\*\*
  
97. **Morabito A, Magnani E, Gion M, Sarmiento R, Capaccetti B, Longo R, et al.**  
Prognostic and Predictive Indicators in Operable Breast Cancer  
Clinical Breast Cancer 2003 ; 3:381–390
  
98. **Desiris K, Dragoumis D, Assimaki A, Tsiftoglou A, Lukes ST.**  
Very Young Women (<35 Years) with Primary Breast Cancer. Single Institution  
Retrospective Analysis  
Eur J Cancer 2012 ; 48–55
  
99. **Kothari AS, Fentiman IS.**  
Breast cancer in young women  
Int J Clin Pract 2002 ; 56:184–7
  
100. **Selz J, Stevens D, Jouanneau L, Labib A, Le Scodan R.**  
Valeur pronostique des sous–types moléculaires et du Ki67 pour les cancers du sein  
indemnes d’envahissement ganglionnaire après mastectomie : expérience de l’institut  
Curie–hôpital René–Huguenin et revue de la littérature  
Cancer/Radiothérapie 2014 ; 18:35–46
  
101. **Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, et al.**  
Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups  
Clinical Breast Cancer 2014 ; 14:323–329
  
102. **Stuart–Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P.**  
Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systemic review and meta–  
analysis of 85 studies in 32,825 patients  
Breast 2008 ; 17:323–34

103. **Vasseur F, Baranzelli MC, Fournier C, Bonneterre J.**  
Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein  
Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:16-19
104. **Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS.**  
Triple-negative breast cancer. N. Engl. J. Med. 2010;363:1938-1948.
105. **Barry M, Thornton F, Murphy M, Younis F, Watson R.**  
The value of metastatic screening in early primary breast cancer.  
IrJMedSci 1999;168(4):248-50.
106. **Institut National du cancer. Cancer du sein infiltrant non métastatique : questions d'actualité,**  
Rapport intégral; 2012
107. **Brennan M, Houssami N.**
108. **Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed**
109. **Riedinger JM.**  
Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ?  
Médecine Nucléaire 2010 ; 34:44-51
110. **Hudry D.**  
La désescalade thérapeutique pour la chirurgie du cancer du sein. Bull. Infirm. Cancer 2014;14:22-23.
111. **Fondrinier E, Remoue P, Vannier C, Paillocher N.**  
Oncoplastie et chirurgie conservatrice des cancers du sein (en dehors des lambeaux musculocutanés)  
Gynécol 2008 ; 871-A-27

112. **Quentin B, Tunon-de-Lara C, Debled M, Hurtevent G, Bussieres JE.**  
Cancers du sein localement avancés : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante  
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2015 ; 44:483–484
113. **Classe JM, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejode 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 ; 39:43–62
114. **Van der Sangen MJC, Poortmans PMP, Scheepers SWM, Lemaire BMD, Van Berlo CLH, Tjan-Heijnen VCG, et al.**  
Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer  
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2013 ; 39:892–898
115. **Vila J, Gandini S, Gentilini O.**  
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 ; 24:175–181
116. **Classe, J. M., Sentilhes, L., Jaffré, I., Mezzadri, M., Lefebvre-Lacoeuille, C., Dejode, M., ... & Descamps, P. (2010).**  
Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l'exception de la reconstruction mammaire).  
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 39(8), F43–F62.
117. **Alfred Fitoussi, Benoît Couturaud, Emmanuel Delay, Laurent Lantier.**  
Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.  
Elsevier Masson SAS. 2011.
118. **Féron JG, Leduey A, Mallon P, Couturaud B, Fourchette V, Guillot E, et al.**  
Mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire et cancer du sein. Mise au point  
Annales de chirurgie plastique esthétique 2014 ; 59:333–343

119. **Oger AS, Classe JM, Ingster O, Morin–Meschin ME et al.**  
Prophylactic surgery in patients mutated BRCA or high risk: retrospective study of 61 patients in the ICO.  
Ann Chir Plast Esthet. 2015 ;60:19–25 .
120. **Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Aydogan F et al.**  
Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite no Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer.  
Ann Surg. 2016. [Epub ahead of print]
121. **Metcalfe KA, Kim–Sing C, Ghadirian P, Sun P et al.**  
Health care provider recommendations for reducing cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.  
Clin Genet. 2014 ;85:21–30.
122. **Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM et al.**  
Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy–proven node–positive breast cancer: the SN FNAC study.  
J Clin Oncol. 2015 ;33:258–64.
123. **Bouhey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM et al.**  
Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node–positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial.  
JAMA. 2013;310:1455–61.
124. **Delpech Y, Bricou A, Lousquy R, Hudry D et al.**  
The exportability of the ACOSOG Z0011 criteria for omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node biopsy findings: a multicenter study.  
Ann Surg Oncol. 2013;20:2556–61.

125. **Clavier, A., Cornou, C., Capmas, P., Bats, A. S., Bensaid, C., Nos, C., ... & Ngô, C. (2016).**  
Ganglion sentinelle et curage axillaire dans le cancer du sein: la pratique française face aux recommandations à l'ère post-2011. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 45(5), 451-458.
  
126. **Valero M.G., Golshan M. (2018)**  
Management of the Axilla in Early Breast Cancer. In: Gradishar W. (eds) *Optimizing Breast Cancer Management. Cancer Treatment and Research*, vol 173. Springer, Cham.
  
127. **Daly-Schweitzer, N. (2008).**  
*Cancérologie clinique*. Elsevier Masson.
  
128. **Jankowski C, Hudry D, Vaillant D, Varbedian O. et al.**  
Evaluation of axillary involvement by ultrasound-guided lymph node biopsy: A prospective study.  
*Gynecol Obstet Fertil*. 2015 ;43:431-6.
  
129. **Organization WH.**  
International Agency For Research on Cancer GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Geneva; 2012.
  
130. **Giard S, Chauvet MP.**  
Chirurgie mammaire dans la prise en charge du cancer du sein non métastatique. *Cancer Sein Dépist. Prise En Charge* 2016;119.
  
131. **Classe JM, Sentilhes J, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejodea 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 ; 39:43-62
  
132. **El-Nemr M, Rimareix F, Karsenti G, Acevedo-Henao CM, El Hussein G, Marsiglia H, et al.**  
Reconstruction mammaire et irradiation adjuvante des cancers du sein  
*Cancer/Radiothérapie* 2012 ; 16:302-308

133. **Daisuke Ota, Atsushi Fukuuchi, Yoshiko Iwahira, Takao Kato, Masashi Takeuchi, Joji Okamoto, et al.**  
Clinical Outcome of Reconstruction With Tissue Expanders for Patients With Breast Cancer & mastectomy  
Clinical Breast Cancer 2014 ; 14:339–345
134. **Lamp S, Lester JL.**  
Reconstruction of the Breast Following Mastectomy  
Seminars in Oncology Nursing 2015 ; 31:134–145
135. **Makhoul, I. (2018).**  
Therapeutic strategies for breast cancer. In *The Breast (Fifth Edition)* (pp. 315–330).
136. **Ignatiadis, Michail, Marc Buyse, and Christos Sotiriou.**  
« St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer: an invaluable tool for physicians and scientists. » (2015): 1519–1520.
137. **Thorsen, L. B., Thomsen, M. S., Berg, M., Jensen, I., Josipovic, M., Overgaard, M., ... & Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy committee. (2014).**  
CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncologica*, 53(8), 1027–1034.
138. **Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al.**  
Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S139-S146.
139. **Chand ME, Rivera S, Hennequin C, Hannoun-Lévi JM, Quero L.**  
Curiethérapie du cancer du sein  
*Cancer/Radiothérapie* 2013 ; 17:125–129
140. **Quéro L, Taright N, Guillerm S, Michaud S, Selz J, Ménard J, et al.**  
Boost par curiethérapie ambulatoire de haut débit de dose dans le traitement conservateur du cancer du sein : résultats à 10 ans chez 621 patientes  
*Cancer/Radiothérapie* 2014 ; 18:583

141. **Senkus-Konefka E, Jassem J.**  
Complications of Breast-cancer Radiotherapy  
Clinical Oncology 2006 ; 18:229-235
142. **Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C.**  
Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer—the results of 20 years of follow-up. N. Engl. J. Med. 1995;332:901-906.
143. **Diéras V, Laurence V, Pierga JY.**  
Chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein.  
La Lettre du Cancérologue – N° 5 Septembre/Octobre 2002
144. **Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al.**  
Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27  
J Clin Oncol. 2008 ; 26:778-85
145. **Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, 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  
J Clin Oncol. 2005 ; 23:2676-85
146. **Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B.**  
Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18  
J Natl Cancer Inst Monogr 2001 ; 30:96-102
147. **Dave RV, Millican-Slater R, Dodwell D, Perren T, Horgan K, Sharma N.**  
Neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer; predictors of pathological complete response  
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2015 ; 41:41

148. **Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M.**  
Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study  
BMJ 2000 ; 320:474-8
149. **Gunter von Minckwitz, Sibylle Loibl.**  
Evolution of adjuvant chemotherapy for breast cancer  
The Lancet 2015 ; 385:1812-1814
150. **Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK.**  
Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer.  
Cochrane Database Syst Rev. 2007 ; (4):CD004421.
151. **Nan Shao, Shenming Wang, Chen Yao, Xiangdong Xu, Yunjian Zhang, Yuanyuan Zhang, et al.**  
Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials  
The Breast, 2012 ; 21:389-393
152. **Zelek L, Cottu P.**  
Chimiothérapie et traitements ciblés des cancers du sein métastatiques : mise au point sur les avancées récentes  
La Lettre du Sénologue · n°56 – avril-mai-juin 2012
153. **Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al.**  
Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials  
J Clin Oncol 2011 ; 29:2144-2149
154. **Desiris K, Dragoumis D, Assimaki A, Tsiftoglou A, Lukes ST.**  
Very Young Women (<35 Years) with Primary Breast Cancer. Single Institution Retrospective Analysis (2005-2009)  
Eur J Cancer 2012; 48:55

155. **Roche N.**  
Follow-up after treatment for breast cancer in young women.  
Breast 2006; 15 :71-5
156. **Fenichel P, Chevalier N.**  
Existe-t-il des médicaments fertilo-protecteurs en cas de chimiothérapie chez la femme ?  
Gynecologie Obstetrique & Fertilité 2011 ; 39:63-66
157. **Jeyakumar A, Dipenta J, Snow S, Rayson D, Thompson K, Theriault K, et al.**  
Routine Cardiac Evaluation in Patients With Early-Stage Breast Cancer Before Adjuvant  
Chemotherapy  
Clin Breast Cancer 2012 ; 12:4-9
158. **Sikora MJ, Jankowitz R C, Dabbs DJ, Esterreich O.**  
Invasive lobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrine  
Steroids 2013 ; 78:568-75
159. **Christinat A, Di Lascio S, Pagani O.**  
Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long?  
J Thorac Dis 2013 ; 5:36-46
160. **Comtet M.**  
Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ?  
Bull Cancer 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.01.008>
161. **Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kauffman M, Regan M, et al.**  
Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in  
premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a metaanalysis of  
individual patient data from randomized adjuvant trials  
Lancet 2007 ; 369:1711-23
162. **Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD et al.**  
Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen  
International Expert Consensus on  
the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015.  
Ann Oncol. 2015 ;26:1533-46

- 163. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al.**  
Longterm effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial  
Lancet 2013 ; 381:805-16
- 164. Cecchini MJ, Yu E, Potvin K, D'souza D et al.**  
Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review.  
Cureus. 2015 ;7:e364.
- 165. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N.**  
Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer  
Breast 2009 ; 18:122-30
- 166. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A.**  
Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up  
Lancet Oncol 2011 ; 12:1101-8
- 167. Cuzick J, Sestak I, Baum M.**  
Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 10-year analysis of the ATAC trial.  
Lancet Oncol 2010 ; 11:1135-41
- 168. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE.**  
Disease-related outcomes with long-term follow-up : An updated analysis of the intergroup exemestane study  
J Clin Oncol 2012 ; 30:709-17
- 169. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI , Nicholas J et al.**  
A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer.  
J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA1)

170. **Mauriac L, Pippen JE, Quaresma Albano J, Gertler SZ, Osborne CK.**  
Fulvestrant (Faslodex™) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials  
European Journal of Cancer 2003 ; 39:1228-1233
171. **Chia S, Gradishar W, Mauriac L.**  
Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer: Results From EFECT  
J Clin Oncol 2008 ; 26:1664-1670
172. **Nagao T, Kira M, Takahashi M, Honda J et al.**  
Serum estradiol should be monitored not only during the peri-menopausal period but also the post-menopausal period  
at the time of aromatase inhibitor administration.  
World J Surg Oncol. 2009;7:88.
173. **Zemmouri Y, De Croze D, Salomon AV, Rouzier R, Bonneau C.**  
Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2016;44:285-292.
174. **Hanahan D, Weinberg RA.**  
Hallmarks of cancer: the next generation  
Cell 2011 ; 144:646-74
175. **Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al.**  
Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen  
Clin Cancer Res 2007 ; 13:228-33

176. **Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al.**  
Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort  
Lancet 2010 ; 375:377-84
177. **Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al.**  
Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study  
J Clin Oncol 2010 ; 28:2024-31
178. **Gianni L, Eiermann W, Semiglavoz V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al.**  
Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer.  
ACO Annual Meeting; 2013.
179. **Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J.**  
Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials  
PLoSOne 2011 ; 6:e21030
180. **Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al.**  
6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial  
Lancet Oncol 2013 ; 14:741-8
181. **Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al.**  
2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial  
Lancet 2013 ; 382:1021-8

- 182. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al.**  
Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2  
N Engl J Med 2001 ; 344:783-92
- 183. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al.**  
Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group  
J Clin Oncol 2005 ; 23:4265-74
- 184. Shannon. C, Smith. IE**  
Breast cancer in adolescents and young women.  
Eur J Cancer 2003,39:2632-42.
- 185. Northouse.LL et al.**  
Breast cancer in younger women: effects on interpersonal and family relations.  
J Natl cancer Inst Monogr 1994;16:183-90
- 186. Baider L, Andritsch E, Uziely B et al.**  
Effects of age on coping and psychological distress in women Diagnosed with breast cancer  
Critical Review in Oncology Hematology 2003;46:5-16
- 187. Bloom JR, Kessler L.**  
Risk and timing of counseling and support interventions for younger women With breast cancer.  
J Natl cancer Inst Monogr 1994;16:199-206.
- 188. Schag CA, Ganz PA, Polinsky ML et al.**  
Characteristics of women at risk for psychosocial distress In the year after breast cancer.  
J Clin Oncol 1993;11:783-93.

189. **Tjemsland L, Soreide JA, Malt UF.**  
Traumatic distress symptoms in early breast cancer. II: Outcome Six weeks post surgery.  
Psycho-oncology 1996;5:295–303
190. **Classe J-M, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejode M, et al.**  
Surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein. J. Gynécologie Obstétrique Biol.  
Reprod. 2010;39:F85–F88.
191. **Tuma RS.**  
Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting  
J Natl Cancer Inst 2005 ; 97:870–1
192. **De La Rochefordière A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al.**  
Age as prognosis factor in premenopausal breast carcinoma  
Lancet 1993 ; 341:1039–43
193. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al.**  
Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast  
and Bowel  
Project P-1 Study  
J Natl Cancer Inst 1998 ; 90:1371–88
194. **Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al.**  
Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and  
other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial  
JAMA 2006 ; 295:2727–41
195. **Namer M.**  
La prévention des cancers du sein  
Imagerie de la Femme 2012 ; 22:18—29
196. **Fondation Lalla Salma.**  
Plan national de prévention et de contrôle du cancer 2010–2019.

197. **Haute autorité de sante HAS (france).**  
Développement professionnel continu (DPC), Réunion de concertation pluridisciplinaire. 2017.
198. **207. Martin C, Auboyer C, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, Lepape A, et al.**  
Antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes. Ann Fr Anesth Reanim 2010;30:168-90.
199. **Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L 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;13:61-6.
200. **Throckmorton AD, Degnim AC.**  
Infections after breast surgery: potential ways to reduce infection rates. Breast Cancer Manag. 2015; 4:17-24.
201. **Nwaogu, I., Yan, Y., Margenthaler, J. A., & Myckatyn, T. M. (2015).**  
Venous thromboembolism after breast reconstruction in patients undergoing breast surgery: an american college of surgeons NSQIP analysis. Journal of the American College of Surgeons, 220(5), 886-893.
202. **Momeni, A., & Fox, J. P. (2018).**  
Venous Thromboembolism After Surgical Treatment of Breast Cancer. Annals of plastic surgery, 80(2), 188-192.
203. **21 Médioni, J., Guastalla, J. P., & Drouet, L. (2012).**  
Thrombose veineuse et cancer du sein. Bulletin du Cancer, 99(2), 199-210.
204. **Sweetland HM. Surgery for breast cancer. Womens Health Med. 2006;3:31-33**
205. **Togo A, Traore A, Traore C, Dembele BT, Kante L, Diakite I, et al.**  
Cancer du sein dans deux centres hospitaliers de Bamako (Mali): aspects diagnostiques et thérapeutiques Breast cancer in Bamako hospitals: diagnostic and treatment. J. Afr. Cancer African J. Cancer 2010;2:88-91.

206. **Bijek J-H, Aucouturier J-S, Doridot V, Ghemari T, Nos C.**  
Lymphocèles axillaires après curage ou prélèvement du ganglion sentinelle en cas de cancer du sein. Bull. Cancer (Paris) 2005;92:179-183.
207. **El-Tamer MB, Ward BM, Schiffner T, Neumayer L, Khuri S, Henderson W.**  
Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care. Ann. Surg. 2007;245:665.
208. **Ganz PA, Greendale L, Petersen GA et al.**  
Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment, J Clin Oncol 2003;21(22):4184-93.
209. **Spiegel O, Giese-Davis J.**  
Depression and cancer: mechanisms and disease progression.  
Biol Psychiatry 2003;54:269-82
210. **Hill C.**  
Dépistage du cancer du sein  
Presse Med. 2014 ; 43:501-509
211. **Houdebine S, Doutriaux I, Geffroy D, Labbe C, Nenciu D, Meingan P, Ricaud M.**  
Dépistage du cancer du sein  
Médecine Nucléaire 2014 ; 38:283-292
212. **Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al.**  
Molecular portraits of human breast tumours  
Nature 2000 ; 406:747-52
213. **Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al.**  
Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets  
Proc Natl Acad USA Sci 2003 ; 100:8418-23
214. **Frédérique Penault-Llorca, Marie-Hélène Dauplat.**  
Les signatures moléculaires des cancers du sein : le point de vue du pathologiste  
Revue Francophone des Laboratoires 2011 ; 43-47

215. **Chukwuemeka U. Ihemelandu, LaSalle D. Leffall.**  
Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American Women: Age-Specific Prevalence and Survival  
Journal of Surgical Research 2007 ; 143:109-118
216. **Kruijf EM, Bastiaannet E, Rubertá F, Craen AJM, Kuppen PJK, Smit V, et al.**  
Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients  
Molecular Oncology 2014 ; 8:1014-1025
217. **Montella M, Crispo A, Grimaldi M, Botti G, Di Bonito M, Arpino G, et al**  
Difference of clinical features and molecular subtypes between under-forty and post-menopausal breast cancer patients in southern Italy  
The Breast 2014 ; 23:9-10  
Cancer du sein chez la femme Jeune de moins de 40 ans
218. **Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, Anderson PR, Nicolau N.**  
Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation. J. Clin. Oncol. 2002;20:4015-4021.
219. **Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, 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. J. Clin. Oncol. 2001;19:1688-1697.
220. **Saratzis, A., Soumian, S., Willetts, R., Rastall, S. S., & Stonelake, P. S. (2009).**  
Use of multiple drains after mastectomy is associated with more patient discomfort and longer postoperative stay. Clinical breast cancer, 9(4), 243-246.

# قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب  
والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.  
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة  
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 176

سنة 2019

# سرطان الثدي لدى المرأة الشابة تحت 35 سنة في مصلحة طب النساء والتوليد بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/04

من طرف

**السيدة سميرة إدمنكا**

المزودة في 15 ماي 1991 بكلميم

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي – امرأة شابة - سريري - علاج جراحي

## اللجنة

الرئيسة

المشرفة

الحكام



**م. خوشاني**

أستاذة في العلاج الإشعاعي

**أ. بصير**

أستاذة مبرزة في طب النساء والتوليد

**ح. الرايس**

أستاذة مبرزة في التشريح المرضي

**ي. أيت بن قدور**

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة

السيدة

السيدة

السيد