

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2025

Thèse N°111/25

**CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE ÂGÉE MOINS DE 40 ANS ;  
Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès  
( à propos de 31 cas )**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/04/2025

PAR

Mme. MOUBTAHIJ Hafssa  
Née le 01 Octobre 2000 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein- Âge jeune - Facteurs pronostiques

JURY

Mr. BABA HABIB MOULAY ABDELLAH .....PRÉSIDENT  
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mr. FETOHY MOHAMED .....RAPPORTEUR  
Professeur d'Oncologie Médicale

Mr. BAZINE AZIZ ..... } JUGES  
Professeur d'Oncologie Médicale

Mr. SINAA MOHAMED ..... }  
Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. AFRICHA TAOUFIK ..... }  
Professeur de Radiologie

Mr. MOUKIT MOUNIR ..... MEMBRE ASSOCIÉ  
Professeur Assistant de Gynécologie-Obstétrique

# PLAN

## **SOMMAIRE**

INTRODUCTION .....	15
MATERIELS ET METHODES .....	17
RESULTATS.....	20
I . Etude Epidémiologique : .....	21
1.Fréquence:.....	21
2. Age :.....	21
3. Antécédents gynéco obstétricaux .....	22
3.1 Age de la ménarche : .....	23
3.2. la parité : .....	23
3.3. Age de la première grossesse:.....	24
3.4. Contraception orale oestro–progestative: .....	24
3.5. Notion d'allaitement : .....	24
3.6. Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne : .....	24
4. Antécédents personnels d’irradiation :.....	24
5. Antécédents familiaux :.....	24
II. Etude clinique : .....	25
1. Délai de consultation :.....	25
2.Circonstances de découverte:.....	26
3.Examen clinique :.....	28
3.1.Siège de la lésion : .....	28

3.2.Taille tumorale :.....	28
3.3.Signes inflammatoires :.....	29
3.4.Mobilité de la tumeur :.....	29
3.5.Adénopathies :.....	29
3.6.Examen du sein controlatéral : .....	29
3.7.Examen général : .....	29
III. Etude paraclinique :.....	30
1. Echographie mammaire :.....	30
2.Mammographie :.....	30
3. Imagerie par résonance magnétique : .....	32
4. La biopsie au trucut : .....	32
IV. Etude Histopathologique : .....	32
1. Type histologique : .....	32
2. Grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson : .....	34
3. Etude immunohistochimique : .....	35
3.1. Récepteurs hormonaux : .....	35
3.2. Etude HER2 : .....	35
3.3. Index de prolifération Ki 67 :.....	36
V. Bilan d'extension :.....	37
1. Loco–régional : .....	37
2. A distance :.....	37

3.Biologie :.....	38
VI. Prise en charge thérapeutique : .....	38
1. Traitement locorégional : .....	38
1.1. Chirurgie: .....	38
1.2. Type de chirurgie:.....	39
1.3. Chirurgie axillaire : .....	39
1.4. Plastie mammaire :.....	40
1.5. Complications :.....	40
1.6. Analyse anatomo-pathologique définitive :.....	40
1.7. Radiothérapie :.....	42
2.traitement systémique :.....	42
2.1. La chimiothérapie : .....	42
2.2.Hormonothérapie :.....	45
2.3. Thérapie ciblée: .....	47
VII. Evolution:.....	47
1. Suivi :.....	47
2. Rechutes :.....	47
3.Survie : .....	47
3.1.Survie sans rechute :.....	48
3.2.Survie global :.....	49
DISCUSSION.....	50

I. Caractéristiques épidémiologiques : .....	51
1. Fréquence : .....	51
2. Facteurs de risques : .....	54
2.1. Age : .....	54
2.2. Facteurs hormonaux endogènes : .....	55
2.3. Facteurs hormonaux exogènes : .....	56
2.4. Facteurs génétiques : .....	57
2.5. Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement : .....	58
II. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES: .....	60
1. Circonstances de découverte : .....	60
2. Examen clinique : .....	61
2.1. Topographie de la tumeur : .....	61
2.2. Taille de la tumeur : .....	62
2.3. Signes inflammatoires : .....	63
2.4. Atteinte ganglionnaire : .....	64
III. Bilan paraclinique : .....	64
1. Radiologie : .....	64
1.1 Mammographie : .....	64
1.2. Echographie mammaire : .....	65
1.3. Imagerie par résonance magnétique : .....	66
2. Biopsie de la tumeur : .....	68

IV. Bilan d'extension :.....	69
1. Extension locorégional :.....	70
2. Extension générale :.....	70
V. Classification TNM : .....	72
VI. Facteurs de pronostics chez la femme jeune :.....	76
1. Facteurs épidémio-cliniques : .....	76
1.1 Age :.....	76
1.2. Signes inflammatoires :.....	76
1.3. Taille tumorale et stade tumorale : .....	76
2. Facteurs histologiques : .....	77
2.1. Type histologique : .....	77
2.2. Grade histopronostique SBR : .....	77
2.3. Envahissement ganglionnaire : .....	78
2.4. Emboles vasculaires : .....	80
2.5. Récepteurs hormonaux : .....	80
2.6. Lymphocytes infiltrant la tumeur :.....	81
3. Facteurs biologiques : .....	82
3.1. Amplification du gène HER2 (C-erb-2) : .....	82
3.2. Index de prolifération Ki 67:.....	83
3.3. Gène p53 :.....	83
3.4. BRCA1 et BRCA2 : .....	84

3.5. Cytométrie en flux : .....	84
VII. Traitement: .....	85
1.Chirurgie : .....	85
1.1. Mammaire :.....	85
2. Chimiothérapie : .....	93
2.1. En situation néo–adjuvante : .....	94
2.2. En situation adjuvante :.....	95
2.3. En situation métastatique : .....	96
3. Radiothérapie :.....	97
4. Hormonothérapie :.....	105
5. Thérapie ciblée : .....	107
VIII. Complications : .....	110
1. Chirurgicales :.....	110
2. Après chimiothérapie : .....	112
3. Après radiothérapie :.....	113
1. Surveillance :.....	115
2. Survie : .....	117
X . Retentissement psychologique : .....	118
XI . Prévention :.....	119
1. Prévention primaire :.....	119
2. Prévention secondaire : Dépistage .....	121

CONCLUSION..... 122

ANNEXES ..... 125

RESUMES ..... 130

BIBLIOGRAPHIE ..... 137

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ATCD:</b>	Antécédent
<b>ADP:</b>	Adénopathie
<b>BRCA:</b>	Breast cancer associated gene
<b>BI-RADS:</b>	Breast Imaging Reporting and Data System
<b>ACR:</b>	l’American College of Radiology
<b>SBR :</b>	Scarff-Bloom-Richardson
<b>CCI :</b>	Carcinome canalaire infiltrant
<b>HER:</b>	Récepteur au facteur de croissance
<b>TIL:</b>	Lymphocytes infiltrant la tumeurs
<b>CLI:</b>	Carcinome lobulaire infiltrant
<b>CIS:</b>	Carcinome in situ
<b>Pev:</b>	Poussée évolutive
<b>INCa :</b>	Institut National du Cancer
<b>Tis :</b>	Tumeur in situ
<b>EGFR:</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>VEGF:</b>	Vascular endothelial growth factor

**FSH:** Hormone folliculo-stimulante

**TEP:** Tomo -densito metrie

**NCCN :** L'organisme fédéral américain de lutte contre le cancer

## LISTE DES FIGURES

Figure 1:Répartition des patientes par tranches d'âge : .....	22
Figure 2:Répartition des patientes selon la Parité : .....	23
Figure 3:Répartition des patientes selon les antécédents familiaux du cancer du sein : .....	25
Figure 4:Répartition des patientes selon le délai de consultation : .....	26
Figure 5:Répartition des patientes selon les circonstances de découvert : ...	27
Figure 6:Répartition des patientes selon la classification ACR : .....	32
Figure 7:Répartition des patientes selon le type histologique sur biopsie:...	33
Figure 8:Répartition des patientes selon le grade SBR : .....	34
Figure 9:Répartition des patientes selon le statut RH : .....	35
Figure 10:Répartition des patientes selon le type immunohistochimique : .	37
Figure 11:Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2 : .....	38
Figure 12:Répartition des patientes selon le type de chirurgie : .....	39
Figure 13:Répartition des patientes selon la taille tumorale : .....	40
Figure 14:Répartition des patientes selon le statut des TILs.....	41
Figure 15:Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie : .....	43
Figure 16:Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie : .....	44
Figure 17:Répartition des patientes selon le type d'Hormonothérapie : .....	46
Figure 18:Répartition des patientes selon leur évolution : .....	48
Figure 19:Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein dans le monde en 2022 .....	52

Figure 20:Principales localisations des cancers chez la femme au Maroc selon le registre des cancers du Grand Casablanca 2013–2017 .....	53
Figure 21:Comparaison de la taille tumorale selon les séries : .....	63
Figure 22:La classification de la tumeur primaire (T) de l’AJCC pour le cancer du sein .....	73
Figure 23:La classification pathologique des ganglions lymphatiques régionaux de l’AJCC pour le cancer du sein .....	74
Figure 24: Le système de stadification de l’AJCC pour le cancer du sein [65] .....	75
Figure 25:Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries .....	78
Figure 26:Cicatrices à éviter Figure 27:Cicatrices à préférer.....	86
Figure 28:Oncoplastie simple–technique de Round Block d’un cancer du quadrant supéro–interne droit .....	87
Figure 29:Oncoplastie complexe–mammoplastie de réduction d’un cancer du quadrant inférieur gauche .....	88
Figure 30:Incisions possibles de la mastectomie standard .a : Horizontale, b : Verticale, c : Oblique interne, d : Oblique externe. ....	90
Figure 31:Pièce opératoire de mastectomie sur cancer du sein .....	91
Figure 32:Champs d’irradiation axillaire .....	100
Figure 33:Champs d’irradiation sus–claviculaire.....	101
Figure 34:Limites du champs d’irradiation mammaire interne .....	102
Figure 35:Analyse de la distribution de la dose en curiethérapie de haut débit de dose en coupe coronale (A) et sagittale (B) .....	104
Figure 36:Irradiation partielle du sein par curiethérapie .....	104

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série :.....	21
Tableau 2:Répartition des patientes par tranches d'âge :.....	22
Tableau 3:Répartition des patientes selon la Parité :.....	23
Tableau 4:répartition des signes révélateurs du cancer du sein dans notre série :.....	27
Tableau 5:Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein :.....	28
Tableau 6:Répartition des patientes selon l'aspect échographique :.....	30
Tableau 7:Aspect mammographique des lésions de nos patientes:.....	31
Tableau 8:Répartition des patientes selon le type histologique :.....	33
Tableau 9:Répartition des patientes selon le grade SBR:.....	34
Tableau 10:Répartition des patientes selon le statut HER2 :.....	36
Tableau 11:Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie :.....	43
Tableau 12:Répartition des patientes selon les types de toxicité de la chimiothérapie:.....	45
Tableau 13:Répartition des patientes selon le type d'Hormonothérapie :....	46
Tableau 14:Répartition des patientes selon leur évolution :.....	48
Tableau 15:Fréquence du cancer du sein chez la femme jeune en fonction des séries :.....	54
Tableau 16:Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein selon les séries.....	58

Tableau 17:Circonstance de découverte du cancer de sein selon les différentes séries :.....	61
Tableau 18:Envahissement ganglionnaire chez la femme jeune .....	80
Tableau 19:Comparaison de la chimiothérapie chez la femme jeune entre les séries :.....	96
Tableau 20:Comparaison de la radiothérapie chez la femme jeune entre les séries :.....	98
Tableau 21:Comparaison de taux de rechute locorégionale entre les différentes séries.....	117

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est la maladie cancéreuse la plus fréquente chez la femme dans le monde. Il représente environ 2,3 millions de nouveaux cas (11,7 %) et 670 000 décès dans le monde [1]. Grâce au dépistage son incidence a considérablement augmenté au cours de ces dernières années.

Au Maroc, comme dans le monde cette maladie représente un vrai problème de santé publique, elle est de plus en plus observée chez la population jeune.

Selon les études, le cancer du sein chez la femme jeune a des aspects épidémiologiques et diagnostiques et aussi pronostiques propres, dont ces derniers sont défavorables.

Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence des facteurs à risque. Parmi ces principaux facteurs on trouve des facteurs hormonaux endogènes et exogènes, des facteurs génétiques, et des facteurs liés aux habitudes de vie et à la nutrition.

Le diagnostic de ce type de cancer chez la femme représente un traumatisme émotionnel dont le retentissement psychologique et socio-familial peut s'étendre sur plusieurs années.

La sensibilisation et le dépistage précoce peuvent augmenter le taux de guérison et faire toute la différence dans le traitement de cette maladie.

L'objectif de notre étude est d'analyser les différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme jeune âgée moins de 40 ans.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Matériels :**

Du 1<sup>er</sup> janvier 2019 au 30 septembre 2023, 31 patientes âgées moins de 40 ans ont été admises pour la prise en charge de cancer du sein à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

## **II. Méthodes :**

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

- Critères d'inclusion :
  - Femmes âgées moins de 40 ans au moment du diagnostic.
  - Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement.
- Les critères d'exclusion :
  - Les patientes âgées de 40 ans et plus.

Tout d'abord, nous avons procédé à un triage des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein chez la femme quel que soit son âge.

Ensuite, nous avons sélectionné les dossiers des patientes répondant à nos critères d'inclusion qui étaient au nombre de 31. Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitations bien détaillées et remplies individuellement pour chaque patiente.

Enfin, 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.

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

# RESULTATS

## I . Etude Epidémiologique :

### 1.Fréquence:

Parmi 297 patientes diagnostiquées avec un cancer du sein, 31 avaient un âge moins de 40 ans soit une fréquence de 11 % . (Tableau 1)

Tableau 1:Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série :

Année	Nombre total des cas	Nombre des cas <40 ans
2019	50	05
2020	67	06
2021	75	06
2022	61	11
2023	44	03

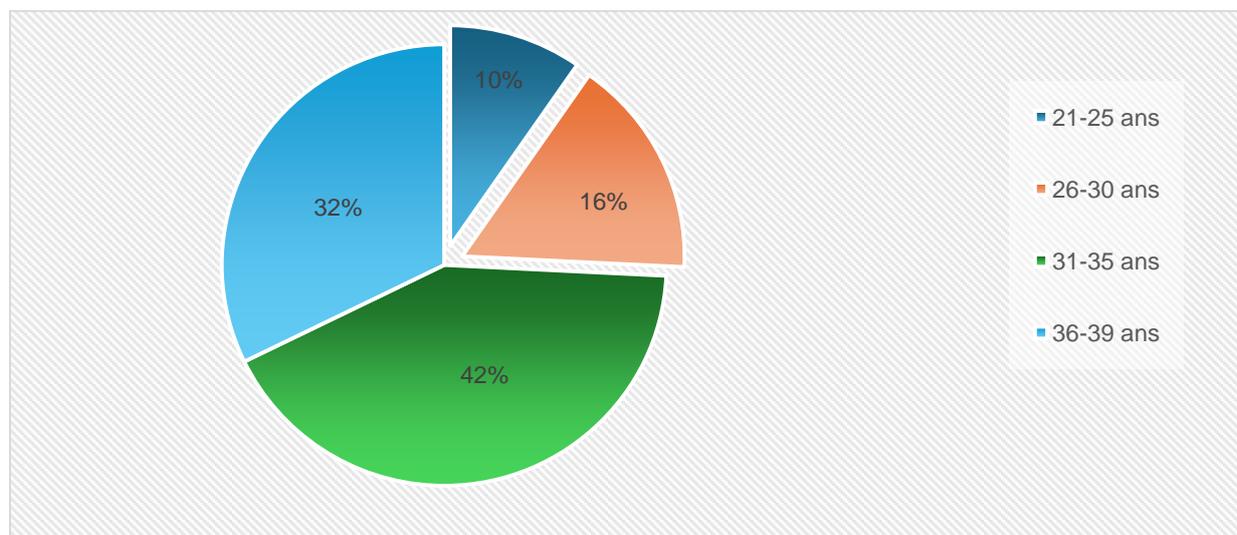
### 2. Age :

La moyenne d'âge des patientes était de 32 ans avec des extrêmes allant de 24 ans à 39 ans.

La tranche d'âge 31-35 ans a été la plus touchée avec un taux de 42 % des cas. (Tableau 2, Figure 1).

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

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage%
≤20 ans	0	0
21-25 ans	3	9,67
26-30 ans	5	16,12
31-35 ans	13	42
36-39 ans	10	32,25
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>



**Figure 1: Répartition des patientes par tranches d'âge :**

### 3. Antécédents gynéco obstétricaux :

#### 3.1 Age de la ménarche :

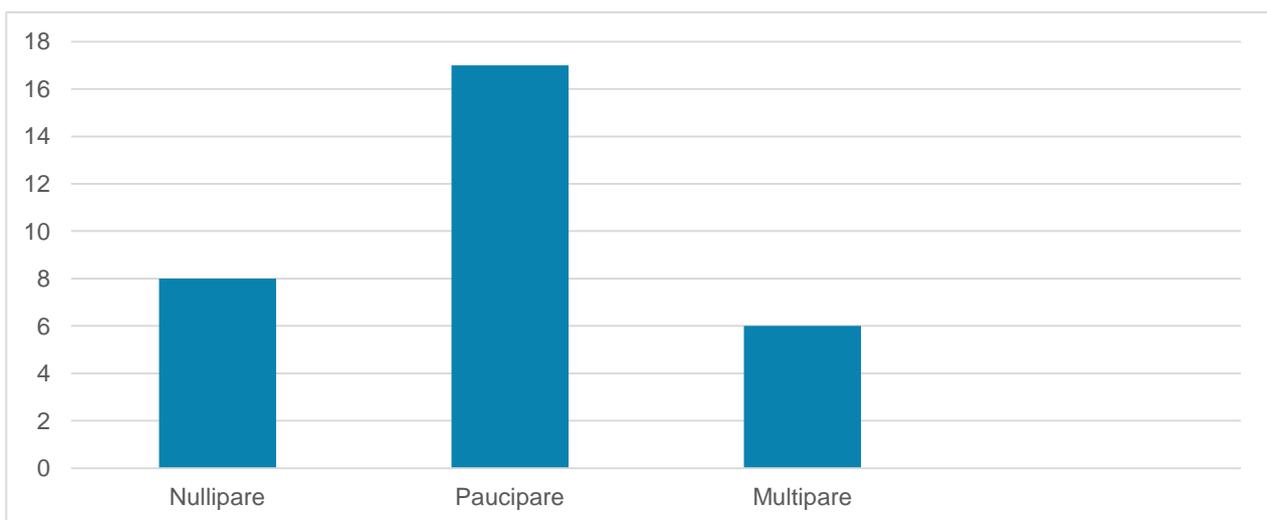
L'âge de la ménarche a été précisé chez 25 patientes, 14 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge > 12 ans soit 56 % des cas, alors que 11 patientes ont eu leur ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 44% des cas.

#### 3.2. la parité :

On note une prédominance de la pauciparité et de la nulliparité avec des taux respectifs de 55% et 26% des cas. (Tableau 3, Figure 2)

**Tableau 3:Répartition des patientes selon la Parité :**

Type de parité	Nombre	Pourcentage%
Nullipare	08	26
Paucipare	17	55
Multipare	06	19
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>



**Figure 2:Répartition des patientes selon la Parité :**

### **3.3. Age de la première grossesse:**

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé dans 19 dossiers, il était de 23 ans en moyenne avec des extrêmes allant de 18 à 30 ans

### **3.4. Contraception orale oestro-progestative:**

La prise de la contraception orale a été précisée chez 25 femmes, 18 d'entre elles ont confirmé la prise de pilule oestro-progestative soit 72% des cas, pour une durée moyenne de 25 mois. 7 patientes affirment n'avoir jamais prendre une pilule soit 28% des cas.

### **3.5. Notion d'allaitement :**

La notion d'allaitement au sein a été mentionné chez 20 cas. La durée moyenne a été de 19 mois avec des extrêmes allant d'un mois à trois ans.

### **3.6. Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne :**

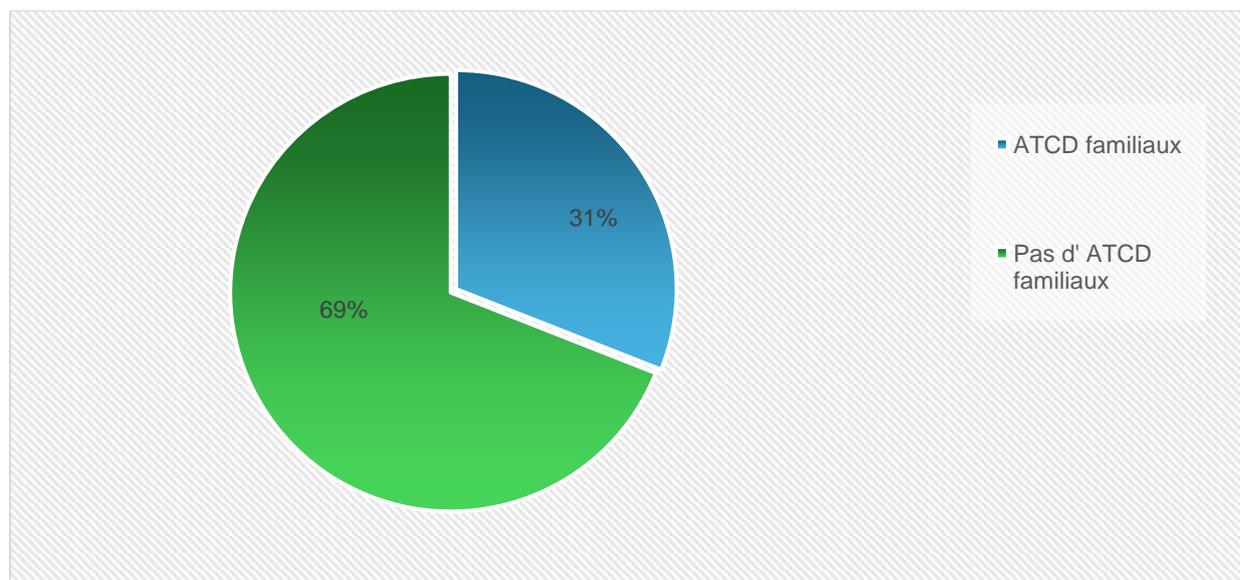
Des antécédents personnels de mastopathie fibrokystique ont été retrouvés chez une seule patiente, soit 3,2% des cas.

## **4. Antécédents personnels d'irradiation :**

Aucune patiente n'a subi d'irradiation du cou ou de médiastin dans ses antécédents.

## **5. Antécédents familiaux :**

Un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 8 patientes soit 31 % des cas, dont 3 étaient de 1<sup>er</sup> degré et 5 étaient de 2<sup>ème</sup> degré.  
(Figure 3)

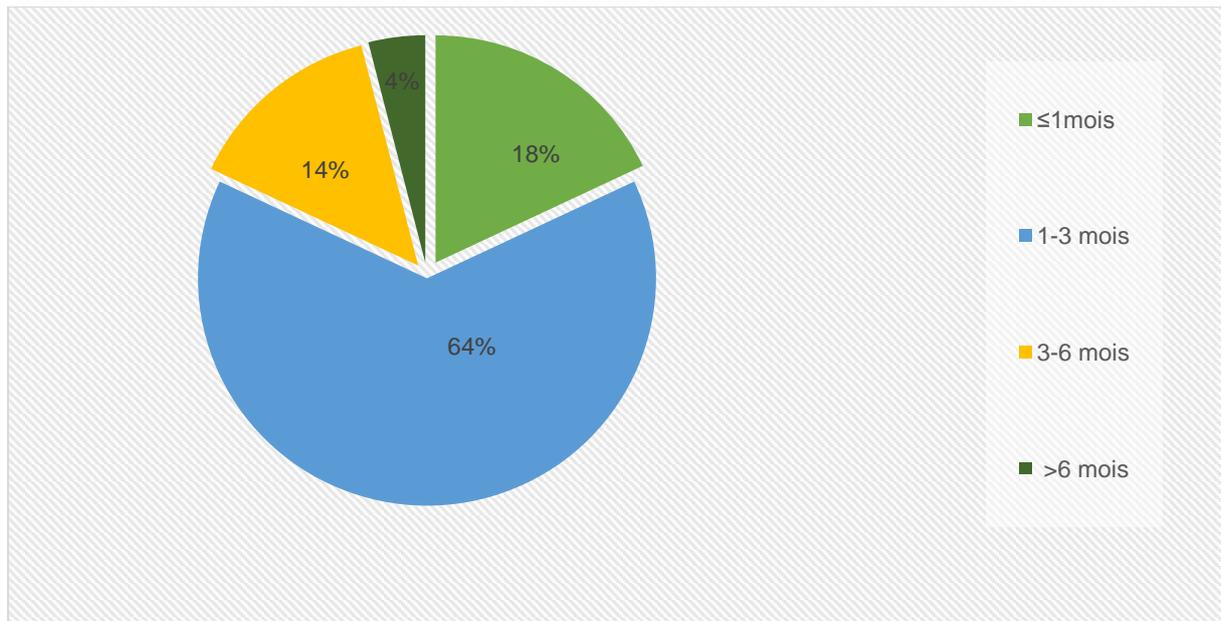


**Figure 3: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux du cancer du sein :**

## **II. Etude clinique :**

### **1. Délai de consultation :**

Le délai entre l'apparition des premiers signes et la date de consultation a été précisée chez 22 patientes. Le délai moyen a été de 2.6 mois avec des extrêmes allant de 3 semaines à 6 mois. (Figure 4 )



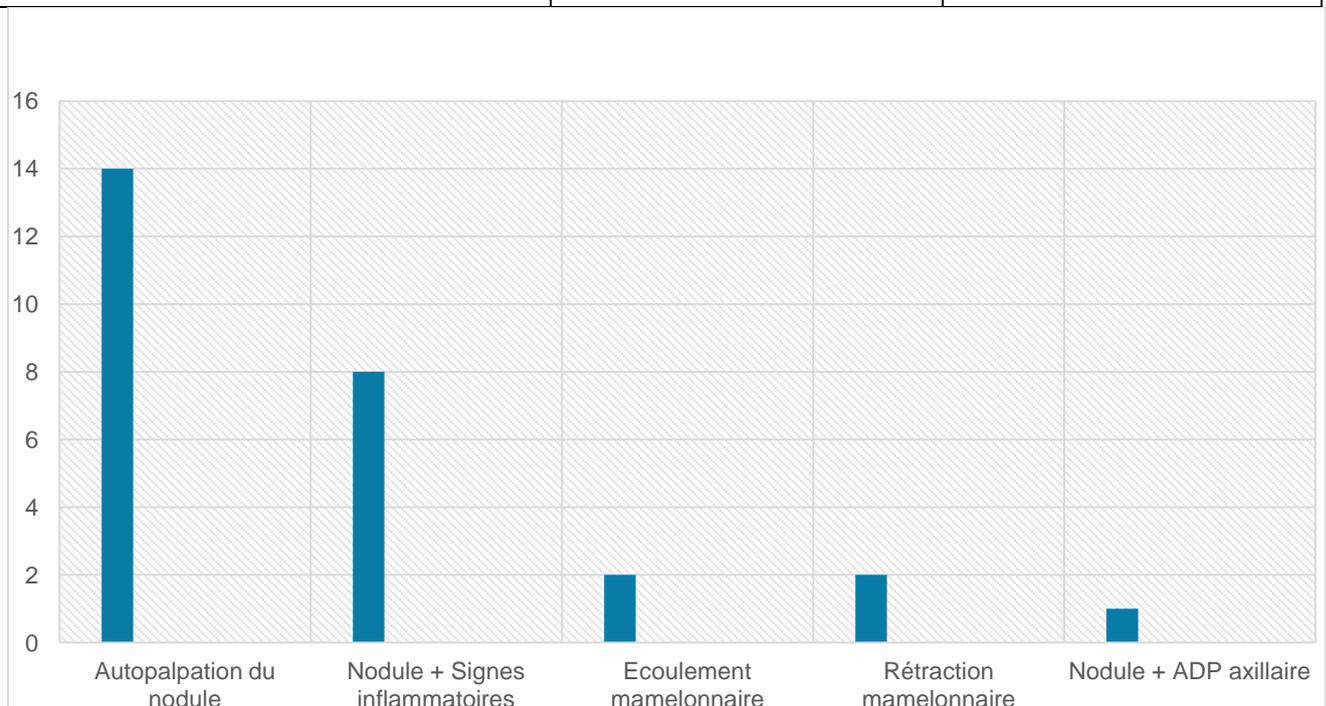
**Figure 4: Répartition des patientes selon le délai de consultation :**

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

La tumeur a été découverte dans 87% des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs. L'autopalpation d'un nodule du sein étaient le motif de consultation le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 82% des cas. (Tableau 4, Figure 5)

**Tableau 4:répartition des signes révélateurs du cancer du sein dans notre série :**

Circonstance de découverte	Nombre	Pourcentage %
Autopalpation de nodule	14	51,5
Ecoulement mamelonnaire	8	27,6
Rétraction mamelonnaire	1	3,9
Nodule + ADP axillaire	2	8,5
Nodule + signes inflammatoires	2	8,5
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100</b>



**Figure 5:Répartition des patientes selon les circonstances de découvert :**

### **3.Examen clinique :**

#### **3.1.Siège de la lésion :**

L'examen des seins a permis d'objectiver une légère prédominance de l'atteinte du quadrant supéro-externe avec une fréquence de 29%. Ainsi l'atteinte du sein gauche a été trouvée chez 17 patientes soit 54,8 % des cas. Une atteinte bilatérale a été trouvée chez 2 patientes soit 6,4% des cas. (Tableau 5)

**Tableau 5:Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein :**

<b>Siège de la tumeur</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage%</b>
QSE	9	29,03
QSI	5	16,1
QII	5	16,1
QIE	4	12,9
QSE + QSI	1	3,2
QIE + QII	1	3,2
Rétro aréolaire	1	3,2

#### **3.2.Taille tumorale :**

La taille tumorale moyenne étaient de 3 cm, avec des extrêmes de 1,5 à 6cm.Les tailles comprises entre 2–5 cm représentaient 58 % des cas, et les tumeurs moins de 2 cm représentaient 12 % des cas.

### **3.3.Signes inflammatoires :**

Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 8 patientes soit 27,6% des cas.

### **3.4.Mobilité de la tumeur :**

La tumeur était mobile chez 27 patientes soit 87 % , fixe par rapport au plan superficiel chez 3 patientes ( soit 9,6% des cas ) , et fixe au plan profond chez une seule patiente (soit 3,2% des cas).

### **3.5.Adénopathies :**

Des adénopathies axillaires homolatérales ont été trouvées chez 12 femmes soit 38,7 % des cas, une patiente ( soit 3,2% des cas) avait des adénopathies sus-claviculaires associées à des adénopathies axillaires.

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

Une atteinte bilatérales a été trouvée chez 2 patientes soit 6,4% des cas, et l'examen du sein controlatéral et des aires ganglionnaires était normal chez 29 patientes soit 93,5 % des cas .

### **3.7.Examen général :**

L'indice de masse corporelle a été précisée chez 22 patientes. Une légère prédominance de surpoids a été observée chez 45% des femmes, suivie de 40 % des patientes avec une corpulence normale, alors que l'obésité a été notée chez 15 % des cas .

### III. Etude paraclinique :

#### 1. Echographie mammaire :

Les lésions tissulaires suspectes étaient les plus fréquentes retrouvées chez 29 patientes soit 90,3% des cas. (Tableau 6)

Tableau 6: Répartition des patientes selon l'aspect échographique :

Aspect échographique	Nombre	Pourcentage%
Lésion tissulaire suspect	14	45,16
Lésion tissulaire +ADP axillaire	14	45,16
Lésion kystique atypique	2	6,45
Fibroadénome	1	3,22
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

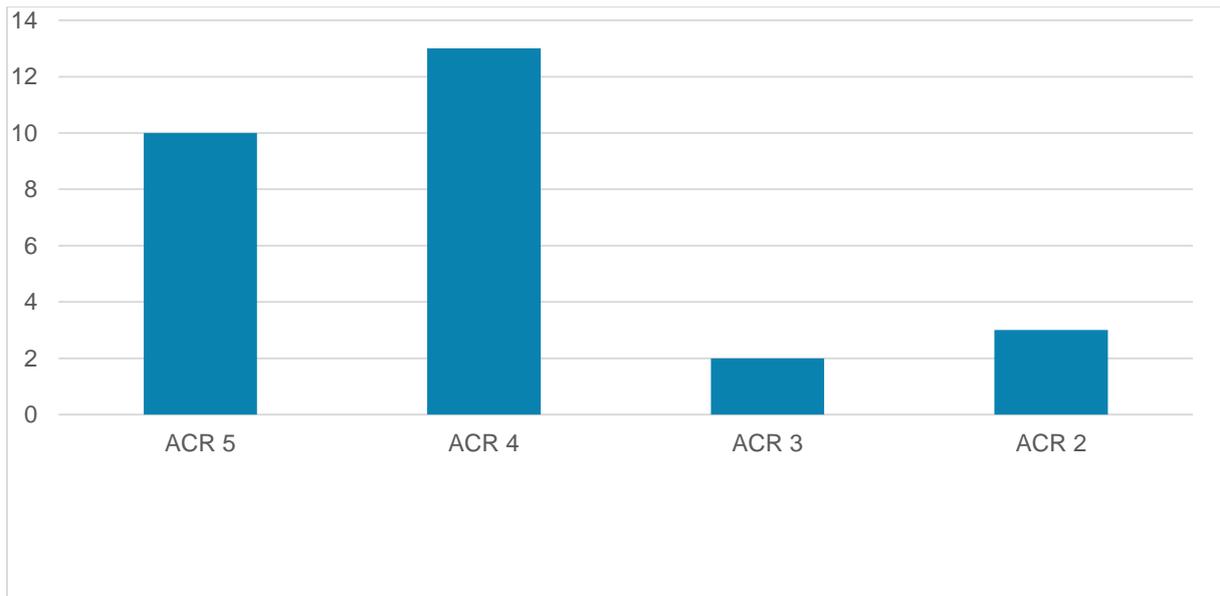
#### 2. Mammographie :

Elle a été réalisée en complément de l'échographie . Dans notre série, une opacité stellaire suspect a été objectivé chez 21 patientes soit 67,7 % des cas .( Tableau 10)

**Tableau 7:Aspect mammographique des lésions de nos patientes:**

Aspect mammographique	Nombre	Pourcentage %
Opacité stellaires	16	51,61
Microcalcifications suspectes	4	12,9
Opacité + Microcalcifications	5	16,12
Désorganisation architecturale	1	3,22
Normal	5	16,12
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Selon la classification BI RADS de. Nous avons noté une prédominance des lésions classées ACR4 avec un taux de 44,82 % des cas . ( **Figure 6** )



**Figure 6: Répartition des patientes selon la classification ACR :**

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

Réalisée chez 4 patientes soit 12,9 % des cas, elle a objectivé une lésion tissulaire suspecte dans les 4 cas .

### **4. La biopsie au trucut :**

17 patientes ont bénéficié d'une biopsie au trucut soit 54,3 % des cas . Le reste des patientes ont bénéficié d'un examen extemporané avec étude histologique per-opératoire.

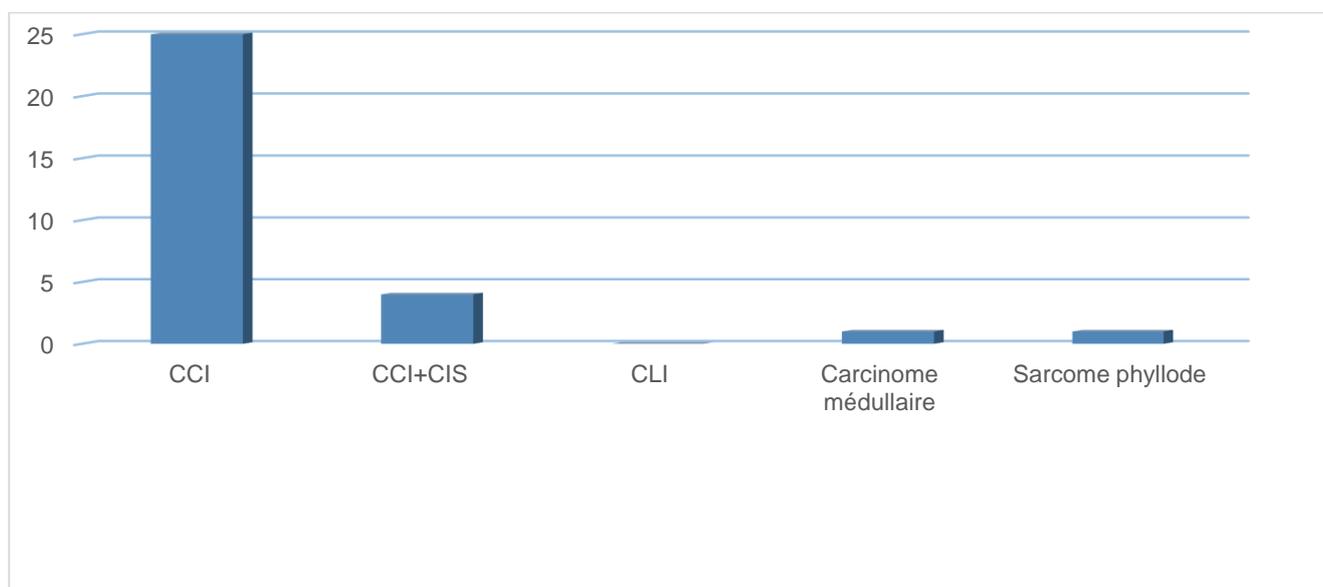
## **IV. Etude Histopathologique :**

### **1. Type histologique :**

Le Carcinome Canalaire Infiltrant était le plus prédominant avec un taux de 94% des cas .Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles . (Tableau 8, Figure 7)

**Tableau 8: Répartition des patientes selon le type histologique :**

Type histologique	Nombre	Pourcentage %
Carcinome canalaire infiltrant	25	80,6
Carcinome canalaire infiltrant + carcinome in situ	4	12,9
Carcinome lobulaire infiltrant	0	0
Carcinome médullaire	1	3
Sarcome phyllode	1	3
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>



**Figure 7: Répartition des patientes selon le type histologique sur biopsie:**

## 2. Grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson :

Le grade SBR II était prédominant avec un taux de 52 % des cas, suivi du grade SBR III à un taux de 48% des cas. Tandis que le SBR I n'était pas retrouvé.

(Tableau 9, figure 8)

Tableau 9: Répartition des patientes selon le grade SBR:

Grade SBR	Nombre	Pourcentage%
SBR I	0	0
SBR II	16	52
SBR III	15	48
Total	31	100

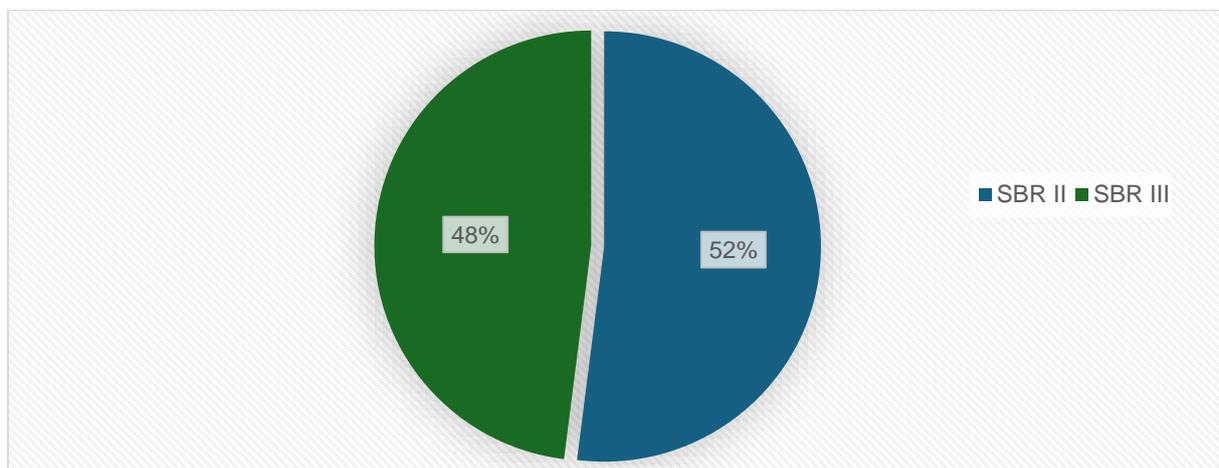
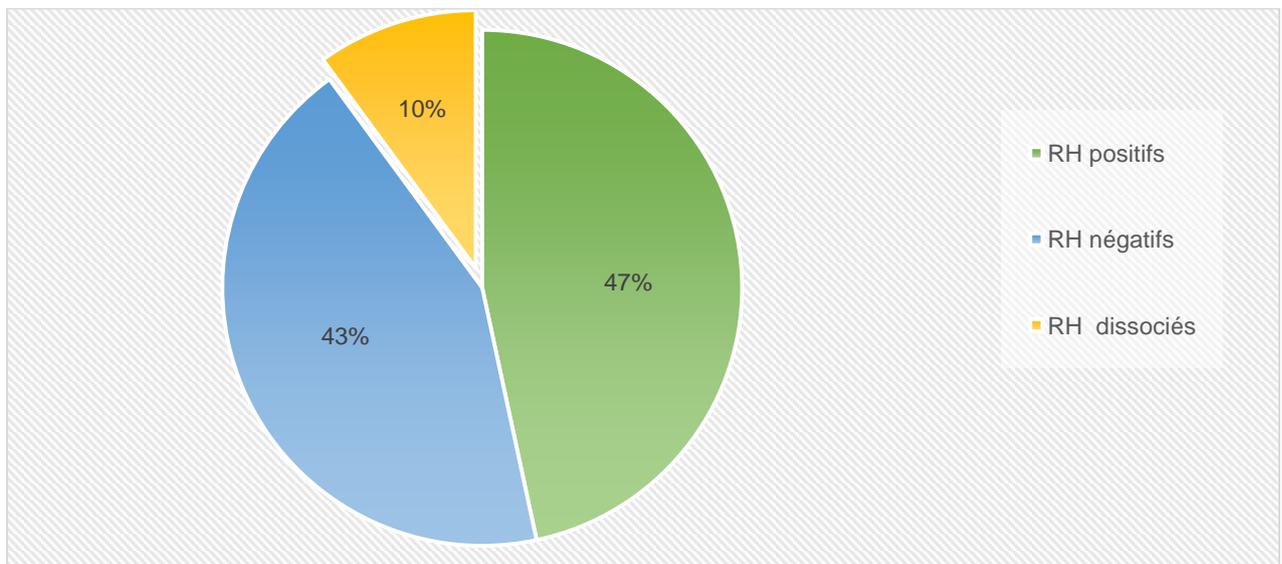


Figure 8: Répartition des patientes selon le grade SBR :

### 3. Etude immunohistochimique :

#### 3.1. Récepteurs hormonaux :

La recherche des récepteurs hormonaux a été réalisée chez toutes les patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone étaient toutes les deux positifs chez 14 patientes soit 46,6 % des cas, dissociées chez 3 patientes soit 10 % et négative chez 13 patientes soit 43,3 %. **(Figure 9)**



**Figure 9: Répartition des patientes selon le statut RH :**

#### 3.2. Etude HER2 :

L'Hercept test a été effectué par technique d'immunohistochimie complétée par la méthode FISH en cas de score 2+. Ainsi 21 patientes soit 67,7% avaient une tumeur HER2 négative. **(Tableau10)**

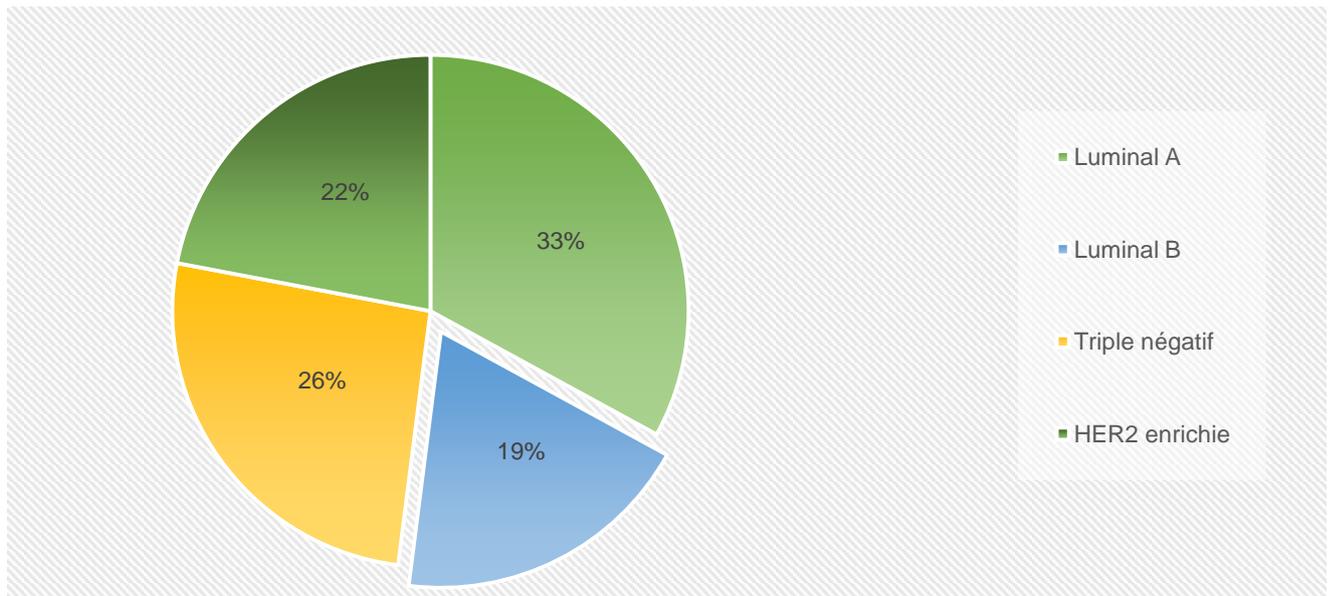
**Tableau 10: Répartition des patientes selon le statut HER2 :**

Score HER2	Nombre	Pourcentage%
0	19	61,2
1+	1	3,22
2+ (non amplifié)	2	6,45
3+	9	29,03
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

**3.3. Index de prolifération Ki 67 :**

L'index de prolifération Ki 67 a été effectué par technique immunohistochimique , dont 5 avaient un taux  $\leq 20\%$  soit 16,12 % des cas , alors que les 26 autres avaient un taux  $> 20\%$  soit 83,8 % des cas .

La détermination du statut hormonal et du statut HER2 des carcinomes infiltrants a objectivé une prédominance du statut Luminal A avec un taux de 33% des cas , et le statut Luminal B étaient de 19% des cas . Les patientes porteuses d'un statut « triple négatif » étaient de 26% des cas et celle avec un HER2 enrichie chez 22 % des cas . (Figure 10)



**Figure 10: Répartition des patientes selon le type immunohistochimique :**

## **V. Bilan d'extension :**

### **1. Loco-régional :**

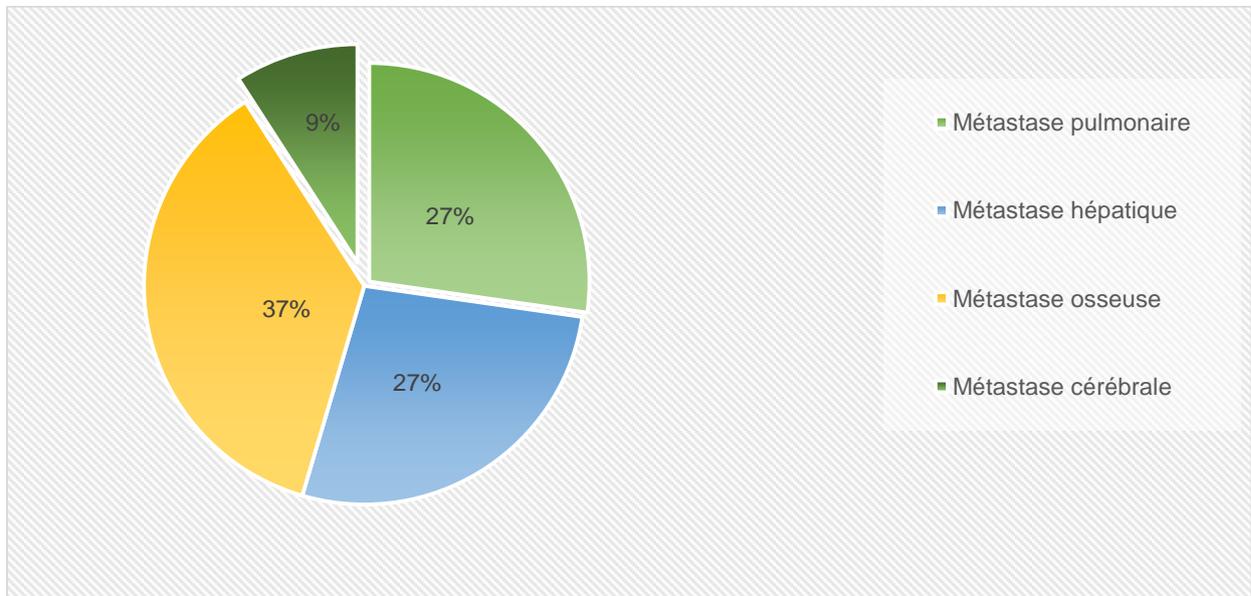
L'échographie mammaire a permis d'objectiver une atteinte des ganglions axillaire chez 14 patientes soit un taux de 45,16% des cas. Une atteinte des ganglions sus claviculaires a été retrouvée chez une seule patiente soit un taux de 3,22 % des cas.

### **2. A distance :**

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension à distance regroupant : TDM thoraco abdominale et Scintigraphie osseuse, dont 3 patientes avaient des métastases pulmonaires soit 9,67% des cas, et 3 patientes avaient des métastases hépatiques soit 9,67% des cas. 4 patientes avaient des métastases osseuses des corps vertébraux soit 12,9 % des cas.

Une TDM cérébrale a été réalisée chez une seule patiente devant des céphalées intenses, elle a objectivé la présence des métastases cérébrales.

(Figure 11)



**Figure 11: Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2 :**

### **3. Biologie :**

Le dosage du CA15-3 a été demandé chez 16 patientes. Il était élevé chez 3 cas soit un taux de 18,7% des cas.

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

### **1. Traitement locorégional :**

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

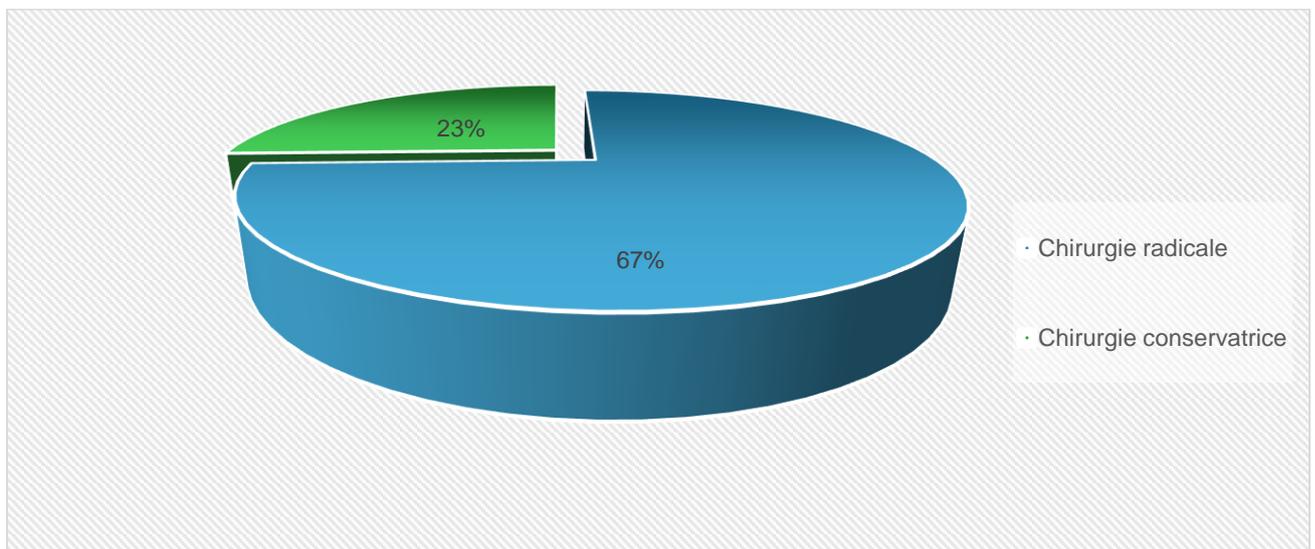
Dans notre série, 28 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical soit 90% des cas. Il s'agissait d'une chirurgie première chez 16 patientes soit 51,6% des cas, et d'une chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante chez 12 patientes soit 38,7% des cas, en ce qui concerne les 3 patientes restantes elles ont bénéficié d'un traitement palliatif soit 10,7% des cas (car 8 patientes

parmi les 11 métastiques ont bénéficié d'une tumorectomie avec ex extemporané et sans bilan d'extension préopératoire).

### 1.2. Type de chirurgie:

Le traitement par la chirurgie radicale avec conservation du muscle grand pectoral était le plus fréquemment utilisé, il a été réalisé chez 21 patientes soit 67% des cas. La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie LARGE était pratiquée chez 7 patientes, soit 23% des cas, avec mise en place des clips.

( Figure 12)



**Figure 12: Répartition des patientes selon le type de chirurgie :**

### 1.3. Chirurgie axillaire :

Un curage ganglionnaire (niveau 1 et 2 de Berg) a été réalisé chez toutes les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire. La technique du ganglion sentinelle n'a été pratiquée chez aucune de nos patientes.

#### 1.4. Plastie mammaire :

Aucune patiente n'a bénéficié d'une plastie mammaire.

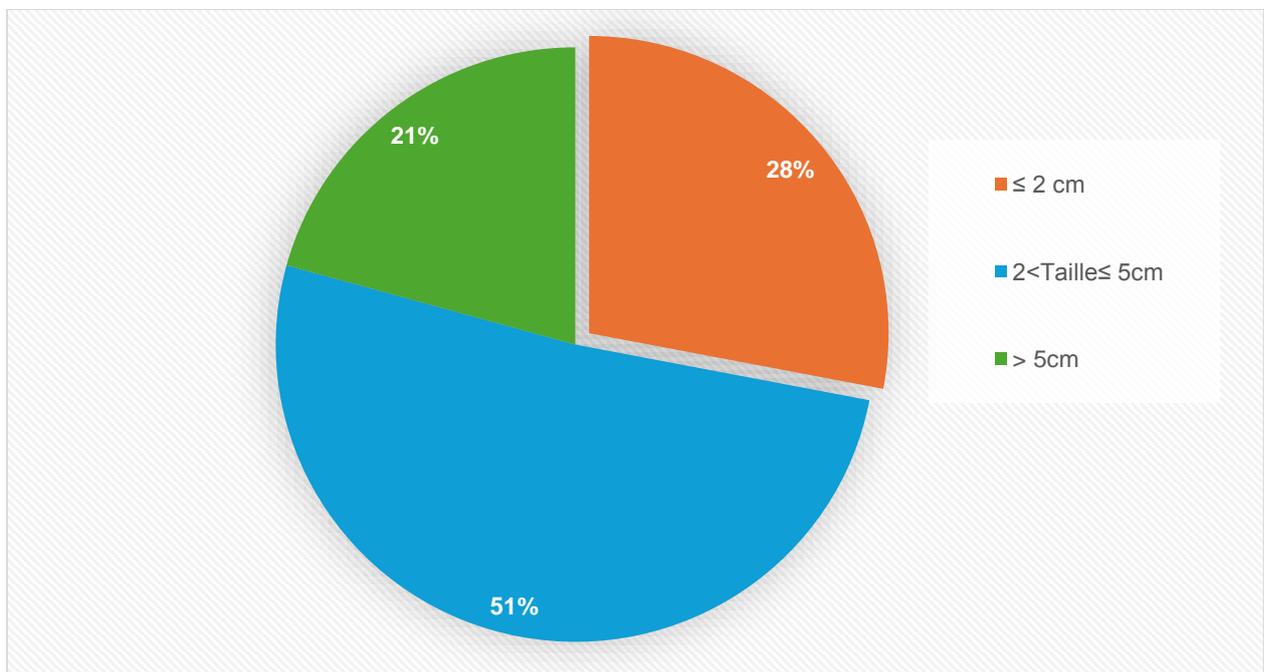
#### 1.5. Complications :

Quelques complications post-chirurgicales ont été notées : 2 cas d'infections du site opératoire, traités par antibiothérapie et soins locaux.

#### 1.6. Analyse anatomo-pathologique définitive :

##### a. Taille tumorale moyenne :

La taille tumorale moyenne étaient de 3 cm, avec des extrêmes allant de 0,5 à 6 cm. Les tailles comprises entre 2-5 cm représentaient 51,3 % des cas, les tumeurs de moins de 2 cm représentaient 28 % des cas, et les tumeurs de plus de 5 cm étaient dans 20,7 % des cas . (Figure 13)



**Figure 13: Répartition des patientes selon la taille tumorale :**

**b .Envahissement ganglionnaire histologique :**

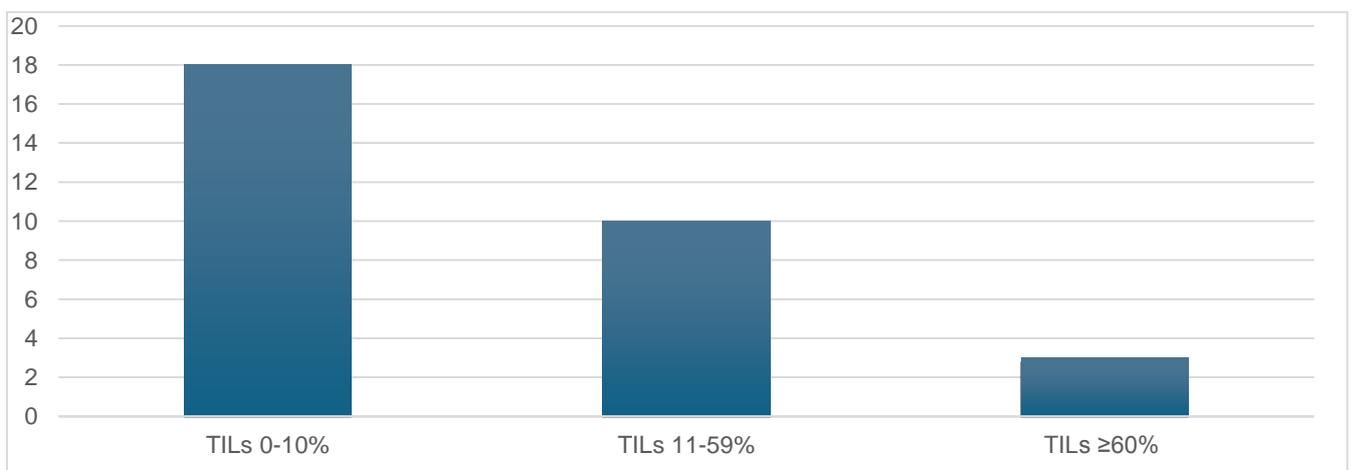
Dans notre série, 28 patientes soit 90% des cas ayant subi un curage ganglionnaire, et le nombre moyen des ganglions prélevés était de 12 ganglions avec des extrêmes allant de 7 à 26 ganglions. 20 patientes parmi elles soit 71% des cas avaient un envahissement ganglionnaire et pour ces 20 cas d'envahissement ganglionnaire était 7 cas de rupture capsulaire soit un pourcentage de 35%.

**c. Emboles vasculaires:**

La présence des emboles étaient trouvés chez 10 patientes soit un taux de 32, 2% des cas.

**d. Les lymphocytes infiltrant la tumeur :**

Un taux entre 0 et 10 % des TILs a été retrouvé chez 18 patientes soit 58% des cas ,et un taux entre 11 et 59 % a été retrouvé chez 10 patientes soit 32 % des cas , ainsi un taux  $\geq 60\%$  des TILs a été noté chez 3 patientes soit 10% des cas . ( Figure 14)



**Figure 14: Répartition des patientes selon le statut des TILs**

### 1.7. Radiothérapie :

Dans notre série, la radiothérapie externe a été réalisée chez toutes les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, et pour les autres cas chez 15 patientes soit 48,3% des cas suite à la présence d'envahissement ganglionnaire et un stade avancé de la tumeur.

Le schéma consiste à administrer sur :

- Sein + paroi thoracique : une dose de 46–50 Gy chez 23% des patientes.
- Aires axillaires + chaîne mammaire interne : une dose de 46–50 Gy chez 45,16% des patientes.
- Boost sur le lit tumoral : une dose de 16 Gy chez 23% des patientes.

Des complications propres à la radiothérapie ont été notées chez 2 patientes soit 8,69 % des cas, et ont consistait en une radiodermite simple.

## 2. traitement systémique :

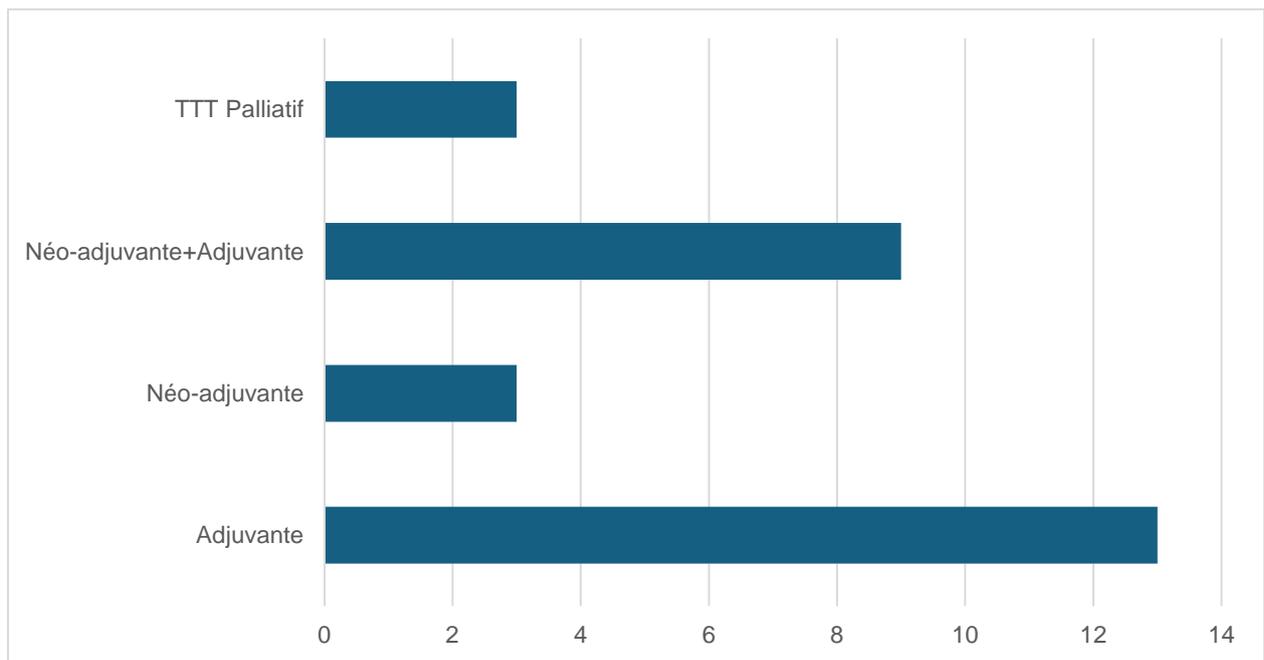
### 2.1. La chimiothérapie :

#### a. Indications et délais :

Sur l'ensemble des patientes, 28 ont bénéficié d'une chimiothérapie. Cette chimiothérapie a été indiquée en néo adjuvant chez 12 femmes soit 42,8 % des cas. En adjuvant chez 25 patientes soit 89,2 % des cas, 3 patientes parmi elles ont reçu un traitement palliatif soit 10,7 % des cas. (Tableau 11, figure 15)

**Tableau 11: Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie :**

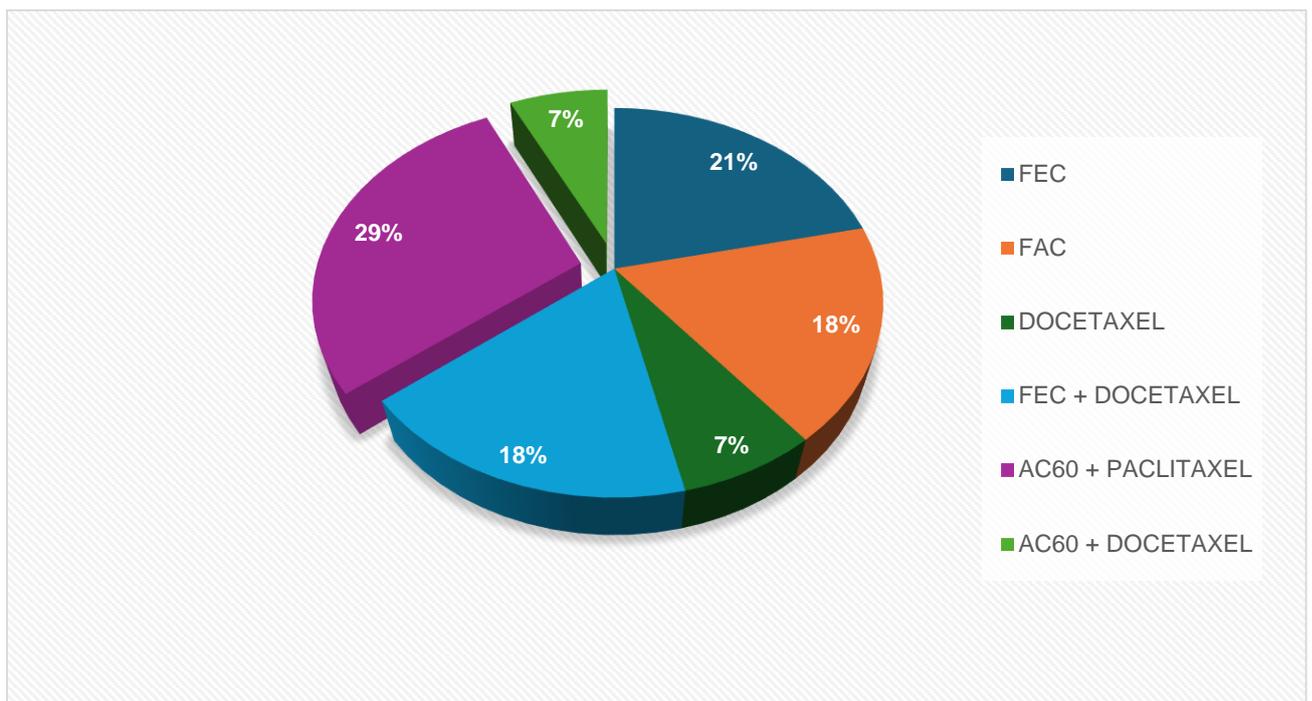
Indication	Nombre	Pourcentage%
Adjuvante	13	46,42
Néo-adjuvante	3	10,7
Néo-adjuvante+Adjuvante	9	32,1
TTT Palliatif	3	10,7
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>



**Figure 15: Répartition des patientes selon les indications de chimiothérapie :**

**b. Protocoles et nombre de cures :**

Les patientes ont bénéficié de différents protocoles de chimiothérapie à base d'anthracyclines, de taxanes, d'alkylants, d'anti-métabolite. Le nombre moyen de cures était de 6 cycles. (Figure 16)



**Figure 16: Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie :**

**c. Effets secondaires :**

L'évaluation de la toxicité des agents de chimiothérapie a mis en évidence 20 cas de toxicité, représentant 71,4% des patientes ayant reçu ce traitement. (Tableau 12)

**Tableau 12: Répartition des patientes selon les types de toxicité de la chimiothérapie:**

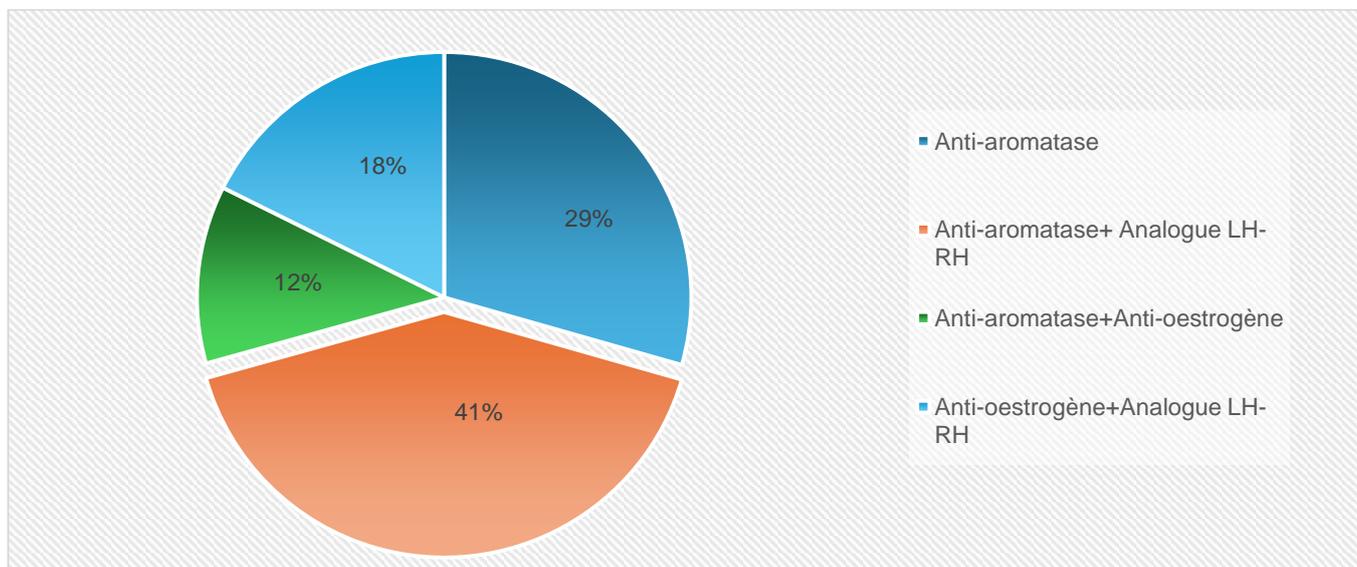
Type de toxicité	Nombre	Pourcentage%
Digestive	10	50
Hématologique	6	30
Cutanéo-muqueuse	4	20
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

### **2.2. Hormonothérapie :**

Une hormonothérapie a été prescrite chez 17 patientes soit 54,8% des cas qui avaient des récepteurs hormonaux positifs. Les anti- aromatase ont été prescrit chez 14 patientes soit 82,3% des cas . La durée moyenne de la prise était de 1 an. (Tableau 13, figure 17)

**Tableau 13: Répartition des patientes selon le type d'Hormonothérapie :**

Type d'hormonothérapie	Nombre	Pourcentage%
Anti-aromatase	5	29,4
Anti-aromatase+Analogue LH-RH	7	41,17
Anti-aromatase +Anti-œstrogène	2	11,7
Anti-oestrogène+Analogue LH-RH	3	17,6
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>



**Figure 17: Répartition des patientes selon le type d'Hormonothérapie :**

### **2.3. Thérapie ciblée:**

Dans notre série , 12 patientes ont bénéficié d'une thérapie ciblée , Herceptin seul a été indiqué chez 7 patientes soit un taux de 58,3% des cas , 5 patientes ont bénéficié de Perjeta associé a l'Herceptin soit 41,6% des cas .

## **VII. Evolution:**

### **1. Suivi :**

Dans notre série, la moyenne du suivi était de 6mois avec des extrêmes allant de 1 à 60 mois.

Durant cette période, le suivi était réalisé tous les 3 à 6 mois au cours les trois premières années suivant la fin du traitement, puis tous les 6 mois pendant les deux années suivantes, et enfin une fois par an à vie au moyen d'une mammographie, une radiographie thoracique et une échographie abdominale.

### **2. Rechutes :**

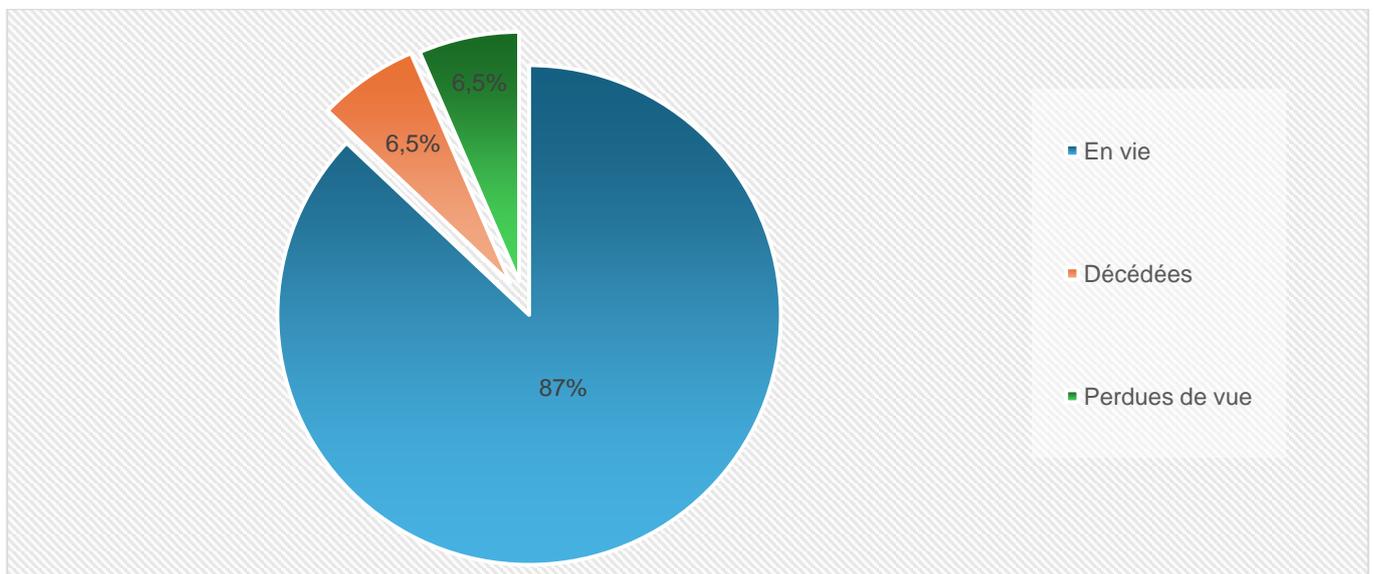
Lors du suivi, 1 seule patiente soit 3,4 % des cas a eu une récurrence après traitement conservateur, sous forme de nodule mammaire homolatérale, dont la prise en charge consistait en une mastectomie avec chimiothérapie.

### **3.Survie :**

Dans notre série, 87 % des patientes étaient en vie , tandis que 6,45% des patientes étaient décédées .(Tableau 14 ,Figure 18)

**Tableau 14: Répartition des patientes selon leur évolution :**

Survie des patientes	Nombre	Pourcentage%
En vie	27	87
Décédées	2	6,45
Perdus de vue	2	6,45
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>



**Figure 18: Répartition des patientes selon leur évolution :**

### 3.1. Survie sans rechute :

Le délai de survie sans rechute a été calculé à partir de la date du 1<sup>er</sup> geste thérapeutique (chirurgie ou CMT néoadjuvante) et jusqu'à la date de la survenue de l'événement (la rechute) ou la date de la dernière consultation.

Dans notre série, la SSR à 3 ans était de 93,4 %.

### **3.2.Survie global :**

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

Dans notre série, le taux de survie global à 3 ans était de 88,2 %.

# DISCUSSION

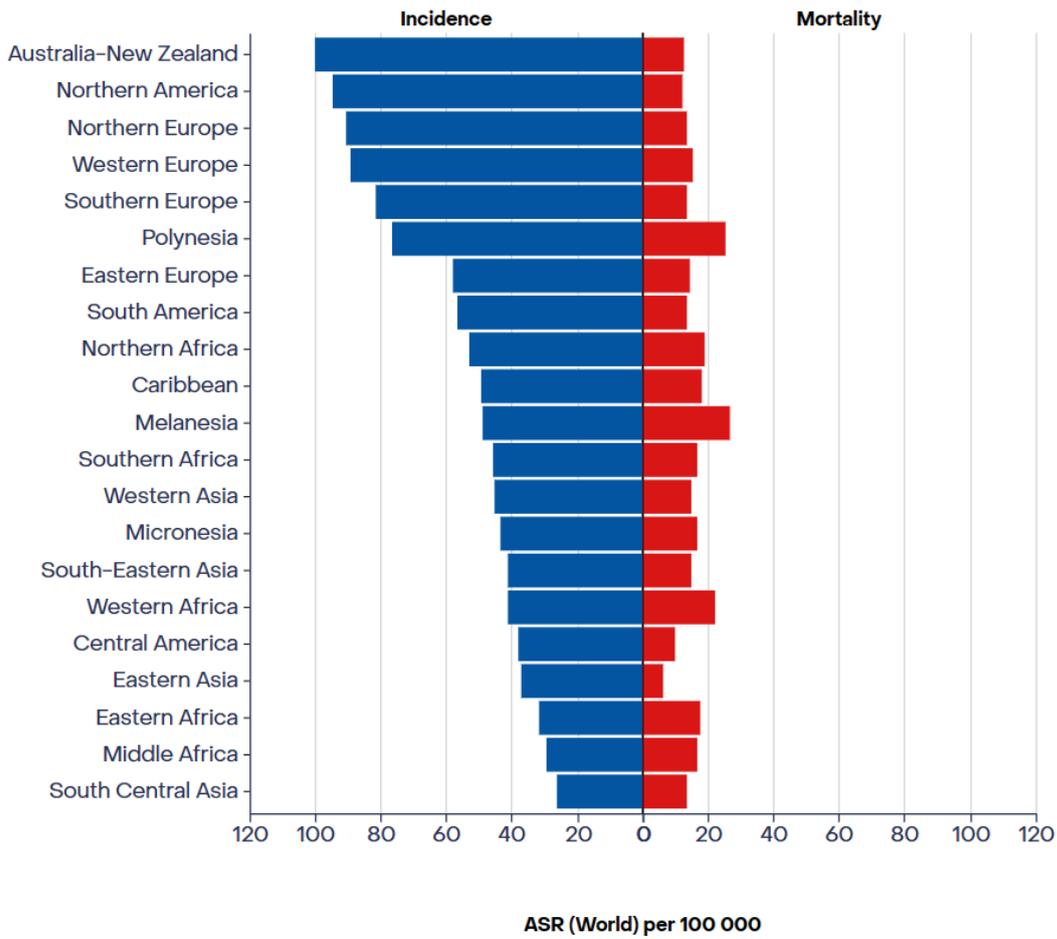
## **I. Caractéristiques épidémiologiques :**

### **1. Fréquence :**

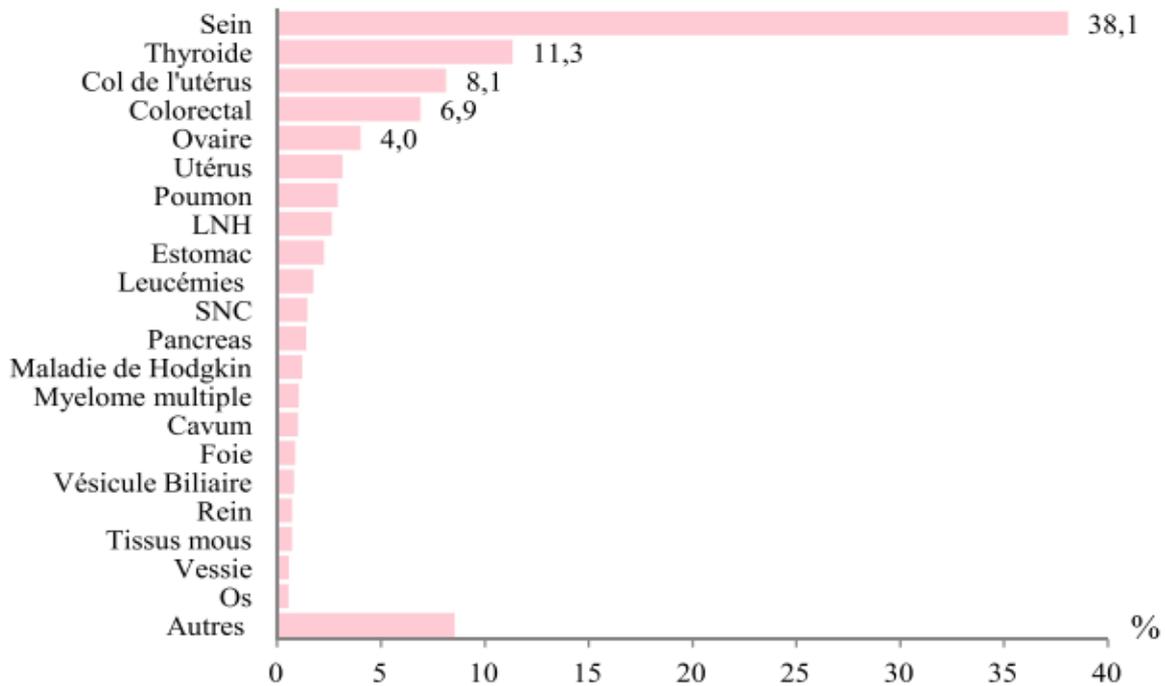
Le cancer du sein chez la femme a dépassé le cancer du poumon en tant que cancer le plus fréquemment diagnostiqué, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas (11,7 %) et 670 000 décès dans le monde [1].

Il est rapporté que les pays développés ont la plus forte incidence de cancer du sein avant la ménopause (30,6/100 000) et après la ménopause (253,6/100 000) [2], tandis que les pays en voie de développement avaient une incidence plus faible en préménopause(8,5/100 000) et postménopause (53,3/100 000)[3], mais le taux de mortalité est plus augmenté dans les pays pauvres suite à l'insuffisance de l'approche pour un diagnostic précoce et un traitement efficace [2].

Au Maroc , selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca pour les années 2013–2017 , le cancer du sein était la tumeur la plus fréquente chez la femme avec une fréquence de 38,1 % durant cette période et un total de 5669 nouveaux cas [4].



**Figure 19: Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein dans le monde en 2022 [5]**



**Figure 20: Principales localisations des cancers chez la femme au Maroc selon le registre des cancers du Grand Casablanca 2013-2017**

Chez la femme jeune, la fréquence du cancer du sein varie selon les auteurs.

En Grande Bretagne cette fréquence est de 4% selon Kollias [6], 7.4% selon Fleurier en France [7], tandis qu'elle est estimée à 6,6% et aux États-Unis (USA) selon Anders [8].

En Asie, cette fréquence est estimée à 12,5 % selon Wonshik en Corée du sud [9].

Au Maghreb, cette fréquence est de 11% en Tunisie selon Bouzid [10], à 12% en Algérie selon Guendouz [11].

Au Maroc, selon une étude faite au CHU de Casablanca, Boufettal estime cette fréquence à 25,4% [12].

Dans notre série, la fréquence de cancer du sein était de 11% chez les femmes âgées moins de 40 ans, concordante avec la série de Bouzid et proche de la série de Guendouz et Wonshik. (Tableau 15)

**Tableau 15:Fréquence du cancer du sein chez la femme jeune en fonction des séries :**

Série	Age	Fréquence %
Kollias, (Grande Bretagne)	≤35 ans	4
Fleurier, (France)	< 40 ans	7,4
Anders, (États-Unis)	≤40 ans	6,6
Wonshik, (Corée du sud)	<35 ans	12,5
Bouzid, (Tunisie)	≤35 ans	11
Guendouz, (Algérie)	≤35 ans	12
Boufettal, (Maroc)	≤35 ans	25,4
Notre série	< 40 ans	11

## 2. Facteurs de risques :

### 2.1. Age :

La notion de l'âge jeune chez la femme atteinte du cancer du sein n'est pas univoque. Pour certaines études l'âge est égale ou inférieure à 35 ans [6] , et pour d'autre l' âge jeune est moins de 40 ans [13] .

Dans notre étude, l'âge jeune des femmes atteintes du cancer du sein est au-dessous de 40 ans.

L'âge est considéré comme un facteur pronostic péjoratif. En effet l'apparition du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause [14], [15].

La moyenne d'âge chez la femme jeune atteinte du cancer du sein se diffère selon les auteurs : en Tunisie selon Khanfir elle était de 31.5 ans [16], 31.3 ans selon Bouzid [10], de 32.1 ans selon Chan [17], et au Maroc selon Znati de 30.6 ans [18].

La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune selon les auteurs se situe après 30 ans ce qui concorde avec notre série, où la moyenne était de 32 ans.

## **2.2. Facteurs hormonaux endogènes :**

### **a. Ménarche et ménopause :**

Une ménarche précoce avant 12 ans à un effet significatif sur le risque d'atteinte par un cancer. Les études ont montré que le risque de cancer du sein augmente de 3% pour chaque année de ménopause tardive et chaque retard d'un an dans la ménarche diminue le risque de cancer du sein de 5% , ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux œstrogènes [19].

Dans notre série, 11 patientes ont eu leur ménarche à un âge  $\leq 12$  ans soit 44% des cas.

**b. Parité et âge de la première grossesse :**

Une méta-analyse a observé qu'une grossesse précoce et une durée d'allaitement plus longue réduisent le risque de cancer du sein [20].

Selon la plupart des études , plus une femme est âgée lors du premier accouchement, moins elle est protégée contre le risque de survenue du cancer du sein [21], et chaque grossesse menée à terme diminue le risque de survenue du cancer du sein de 10% [19].

La nulliparité et l'âge tardif de la première grossesse entraîne un manque de différenciation du tissu mammaire, une plus grande exposition aux mutagènes non œstrogéniques et une génotoxicité par les œstrogènes[20].

Dans notre série, on note une prédominance de la pauciparité et de la nulliparité avec des taux respectifs de 55% et 26% des cas, et l'âge moyenne de la première grossesse était de 23 ans.

**2.3. Facteurs hormonaux exogènes :**

Plusieurs études n'ont pas pu confirmer que l'utilisation des pilules oestro-progestatives augmente de façon significative le risque de développer un cancer du sein. En effet la relation entre la contraception orale et le cancer du sein reste un sujet de controverse.

Selon une étude ,l'utilisation à long terme ( $\geq 10$  ans) des contraceptifs oraux était associée à une légère augmentation du risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes âgées de moins de 35 ans [22].

Selon d'autres auteurs, les femmes porteuses de mutations BRCA 1 ou 2, ayant pris des contraceptifs oraux ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein [23].

Pour Bakkali , 83% des patientes avaient un antécédent de prise de contraceptifs oraux [24] , alors que Persand a trouvé un taux de 91% [25].

Dans notre étude, 72% des cas ont confirmé la prise de pilule oestro-progestative, pour une durée moyenne de 25 mois.

#### **2.4. Facteurs génétiques :**

##### **a. Antécédents de tumeurs bénignes du sein :**

Les femmes atteintes d'une hyperplasie atypique ont 3 à 5 fois plus de risque de développer cette maladie [26].

Dans notre série, des antécédents personnels de mastopathies bénignes ont été retrouvés chez une seule patiente, soit 3,2% des cas.

##### **b. Antécédents familiaux du cancer du sein :**

Brewer et al ont présenté les résultats d'une étude prospective sur plus de 113 000 femmes au Royaume-Uni, cherchant à étudier la relation entre l'antécédent familiale de cancer du sein et le risque de développer cette maladie. Les femmes ayant un parent au premier degré atteint d'un cancer du sein ont un risque 1,75 fois plus élevé de développer cette maladie que les femmes sans parents affectés. Ainsi le risque était 2.5 fois plus élevé si au moins 2 cas de cancer du sein avaient été diagnostiqués dans la famille proche. De plus, le risque était 2.5 fois plus élevé si les antécédents concernaient la mère et la sœur et/ou survenaient avant l'âge de 45 ans [27].

Le risque d'atteinte de ce cancer est plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et/ou BRCA2 , connus pour leur implication dans le développement du cancer du sein, souvent à un âge jeune [28].

Dans notre série, 31 % des cas avaient une histoire familiale de cancer du sein. (Tableau 16)

**Tableau 16: Comparaison de l'histoire familiale de cancer du sein selon les séries**

Série	Histoire familiale de cancer du sein (%)
Bélhafiane [29] (Marrakech)	8
Boufettal [12] (Casablanca)	20,6
Guendouz [11] (Algérie)	11,4
Liukkonen [30] (Finlande)	43
<b>Notre série</b>	<b>31</b>

## **2.5. Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement :**

### **a. Radiations :**

Le risque de cancer du sein augmente et semble plus dangereux quand l'exposition aux rayonnements ionisants a eu lieu pendant l'enfance ou l'adolescence , cependant l'exposition aux radiations après l'âge de 30 ans ne semble pas avoir un risque significatif sur les glandes mammaires [31], [32].

Dans notre série, aucune patiente n'a subi d'irradiation.

**b. Obésité :**

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer de l’OMS, 10.6% des femmes de plus de 30 ans avec cancer du sein, étaient en surpoids [33].

Chez la femme ménopausée, l’obésité entraîne une exposition de l’organisme à une conversion des androgènes en œstrogènes qui est catalysée par l’aromatase qui se trouve souvent dans les tissus adipeux ce qui favorise le développement du cancer du sein [34].

Dans notre série, une légère prédominance de surpoids a été observée chez 45% des femmes.

**c. Facteurs alimentaires :**

Malgré des recherches approfondies, l’influence de l’alimentation sur le risque de cancer du sein est sous-étudiée.

Selon les auteurs , une alimentation riche en graisse en particulier les graisses saturées à un mauvais pronostics chez les femmes atteintes d’un cancer du sein , ainsi elle a un effet néfaste sur la survie [35].

La consommation des aliments contenant une quantité élevée d’antioxydants ou riches en vitamine D peut entraîner une réduction de 20% du risque relatif de cancer du sein [36], [37].

**d. Les habitudes toxiques :**

La consommation d’alcool, même d’une petite quantité peut augmenter le risque de survenue de cancer du sein , car elle peut être responsable d’ une élévation de taux d’œstrogènes dans le sang [38].

Selon une méta-analyse basée sur 53 études épidémiologiques , le risque relatif de cancer du sein était de 1,32 pour chaque consommation de 35 à 44 grammes d'alcool par jour , avec une augmentation de 7,1% du risque pour chaque 10 grammes d'alcool supplémentaires par jour [39].

La relation entre le tabagisme et le risque de cancer du sein reste controversée.

Le tabagisme surtout à un âge précoce, augmente le risque de survenue du cancer de sein [21].

Dans notre série, on note la notion de tabagisme passif chez 10 patientes, et aucune de nos patientes ne consommait l'alcool.

## **II. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES:**

### **1. Circonstances de découverte :**

Chez la femme jeune l'autopalpation d'un nodule indolore est le mode le plus fréquent de découvert de cancer du sein. Le cancer peut aussi se révéler par une mastodynie, d'une adénopathie axillaire isolée , une déformation ou un changement de la taille du sein, un écoulement ou une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein [1].

Dans notre série, l'autopalpation d'un nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent avec un taux de 82% des cas, conformément aux données de la littérature. (Tableau 17)

**Tableau 17: Circonstance de découverte du cancer de sein selon les différentes séries :**

	Ndounga [40]	Belhafiane [29]	Khanfir [16]	Idmanga [41]	Notre série
Nodule mammaire	97%	93%	81,4%	88%	<b>82%</b>
Signes inflammatoire	-	2,2%	-	1%	<b>29,6%</b>
Ecoulement mamelonnaire	-	0,3%	10%	-	<b>7,4%</b>
ADP axillaire	-	0,7%	8,5%	4%	<b>7,4%</b>

## 2. Examen clinique :

### 2.1. Topographie de la tumeur :

Selon la majorité des auteurs, le cancer du sein siège le plus souvent au niveau du sein gauche, ainsi le quadrant supéro-externe constitue le siège de prédilection de la tumeur.

D'après Liukkonen [30], chez 59% des cas la tumeur se localise au niveau du sein gauche, 40% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1%, avec une atteinte du QSE dans 56% des cas.

D'après Persand [25], la tumeur se localise au niveau du sein gauche dans 60,3% des cas, 37,9% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1,7%, avec une atteinte du QSE dans 37,6% des cas.

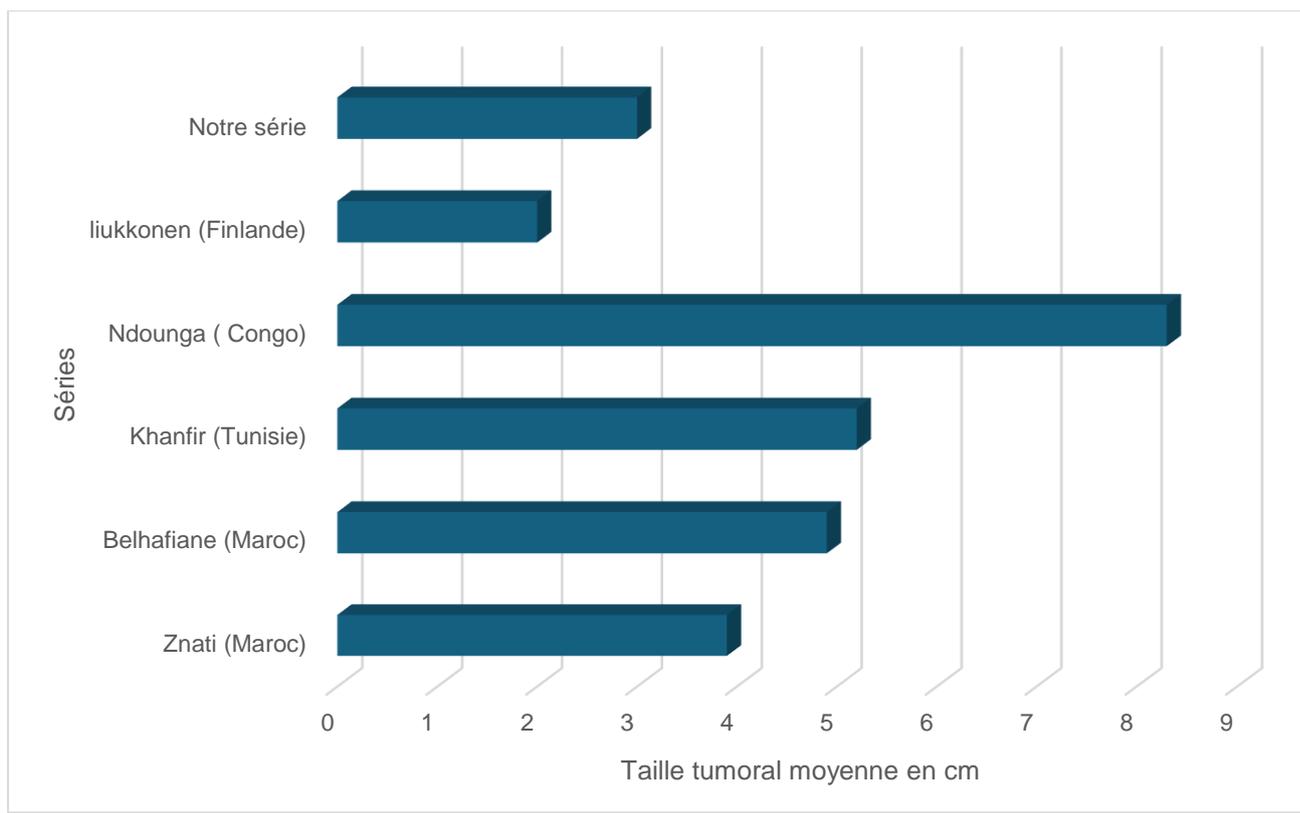
Pour Belhafiane [29] , la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 42% des cas , 54% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1% , avec une atteinte du QSE dans 41% des cas .

Dans notre série, le sein gauche était le siège de la tumeur dans 54,8 % des cas, 38,8 % des cas pour le sein droit, et bilatéral dans 6,4 % des cas. Ainsi on a objectivé une légère prédominance de l'atteinte du quadrant supéro-externe avec une fréquence de 29,03%.

## 2.2. Taille de la tumeur :

Selon les auteurs, la taille de la tumeur au moment du diagnostic est variable.

Dans notre série, la taille tumorale moyenne était de 3 cm, inférieure à celle des séries maghrébines. **(Figure 21)**



**Figure 21: Comparaison de la taille tumorale selon les séries :**

### **2.3. Signes inflammatoires :**

Dans la majorité des cas les cancers inflammatoires constituent les formes de cancer du sein les plus agressifs , avec un pronostic le plus souvent défavorable en raison du fréquence élevée de métastases et du risque de récurrence locorégionale [42], [43].

Selon l'Union Internationale Contre le Cancer son diagnostic est caractérisé par : l'apparition rapide d'un œdème , un érythème diffus, aspect en peau d'orange, induration et chaleur, et histologiquement cette tumeur est caractérisée par une invasion des lymphatiques dermiques [44].

D'après la série de Persand [25] la fréquence de ce type de cancer est de 28% , et pour Lazregh [45] elle est de 26,92% .Cependant, cette fréquence ne dépasse pas les 4% dans la série de MORGAN [46].

Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 27,6% des cas.

#### **2.4. Atteinte ganglionnaire :**

Elle est considérée comme un des plus importants facteurs de pronostiques car il existe une forte liaison entre le degré d'envahissement ganglionnaire et le risque de récurrence. Ainsi le statut ganglionnaire axillaire à un rôle primordial dans la décision thérapeutique [47].

Dans notre série, la fréquence des adénopathies axillaires est 38,7 %. Pourtant cette fréquence ne renseigne pas sur le nombre exact des ganglions envahies puisqu'elle était loin de la fréquence diagnostiquée à l'étude histologique des pièces de curage de nos malades (71% des cas).

### **III. Bilan paraclinique :**

#### **1. Radiologie :**

Le diagnostic de cancer du sein se pose sur l'examen clinique et l'imagerie avant d'être confirmé par l'histologie.

##### **1.1 Mammographie :**

La mammographie permet d'obtenir des images mammaires à l'aide de rayons X pour examiner le sein afin de diagnostiquer toute anomalie.

Chez la femme jeune , les lésions à la mammographie sont difficiles à détecter et à classer à cause de la densité élevée du sein chez ces patientes , cette densité du tissu mammaire pose un défi dans la distinction entre les tissus normaux et les tissus tumoraux, ce qui entraîne une probabilité plus élevée de mammographies faussement négatives [48], [49].

Comme l'a déclaré Kolb et al, l'efficacité de la mammographie diminue à mesure que la densité mammaire augmente. Pour les seins de densité de type 1, la sensibilité est de 98 %, tandis que pour le type 2, elle chute à 83 %, pour le type 3, elle diminue encore à 64 % et pour le type 4, elle chute à seulement 48 %. Cette sensibilité réduite rend la mammographie inadéquate pour diagnostiquer le cancer du sein chez les jeunes femmes [50] .

Une lésion mammographique peut se traduire par une opacité, désorganisation architecturale, asymétrie de densité ou microcalcifications. Ces lésions sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS de l'ACR [51] . **(Annexe 1)**

Dans notre série la mammographie a été réalisée chez toute les patientes, elle a objectivé des images suspectes classées ACR 4 et 5 avec des taux respectifs de 42% et 32,2%. Une opacité stellaire a été retrouvée dans 51,6% des cas et des microcalcifications suspectes dans 12,9% des cas.

### **1.2. Echographie mammaire :**

Elle est particulièrement utile pour l'exploration des seins denses de la femme jeune, car elle permet d' obtenir des images non détectées par la mammographie [52] .

En utilisant l'échographie, il devient possible de détecter et d'analyser des anomalies diverses et préoccupantes pouvant indiquer le diagnostic. Cette technique d'imagerie offre une richesse de caractéristique au-delà de ce que peut fournir la mammographie, notamment des détails sur la taille, l'unicité et même la multifocalité de la lésion. De plus, l'échographie permet un examen plus complet des aires ganglionnaires, ce qui en fait un outil précieux pour classer la tumeur et définir une stratégie chirurgicale du creux axillaire [53].

L'un des principaux avantages des ultrasons réside notamment dans leur accessibilité et dans le fait qu'ils n'impliquent aucune forme de rayonnement.

Les lésions malignes typiques sont hypoéchogène, hétérogène, solide, non compressible, à contours irréguliers et flous, ainsi un cône d'ombre postérieur est caractéristique.

Pour Persand [25], 75 % des cas ont objectivé à l'échographie des images suspectes, et selon Znati [18] 71% des cas ont montré des images suspectes, alors que pour Idmanga [41] 85% des cas ont présenté ces images .

Dans notre série, 90% des cas ont montré des lésions tissulaires suspectes, ainsi 3,2% des cas avaient des lésions sans critères de malignité.

### 1.3. Imagerie par résonance magnétique :

Dans les cas où le diagnostic des tumeurs du sein s'avère difficile, l'imagerie par résonance magnétique est utilisée. Avec son taux de sensibilité élevé de plus de 90 % pour les cancers invasifs, l'IRM permet un examen complet de la physiopathologie tissulaire des tumeurs du sein, y compris l'évaluation de la vascularisation tumorale et l'identification d'une néoangiogénèse anormale.

L'IRM du sein est utilisé généralement en deuxième intention après une écho-mammographie, selon European Society of Breast Cancer Specialist ses indications [54] sont :

Dépistage de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutation de BRCA 1 et 2.

Détection d'un cancer primitif du sein chez les patientes présentant des métastases ganglionnaires axillaires.

Recherche d'un cancer du sein controlatéral, non détecté en imagerie standard.

Dissociation radio-clinique ou l'existence des lésions douteuses sur la radiologie.

Recherche d'une composante in situ intramammaire dans la maladie de Paget du mamelon.

Bilan d'extension d'un cancer primitif diagnostiqué chez la femme jeune pour évaluer la réponse tumorale.

En cas d'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante.

A la recherche d'une récurrence locale, l'IRM a un rôle majeur dans la surveillance de ce cancer.

Malgré les indications importantes de l'IRM, il reste un examen coûteux et peu disponible.

Dans notre série, 4 patientes soit 12,9% des cas ont réalisé cet examen devant une discordance radio-clinique.

## **2. Biopsie de la tumeur :**

La biopsie à un rôle important dans l'affirmation du diagnostic et du choix thérapeutique aussi dans la détermination du caractère invasif de la tumeur et du grade histopronostique, on a différentes techniques de prélèvement qui peuvent être utilisés :

### **2.1. Microbiopsie :**

Les prélèvements sont effectués avec des pistolets réutilisables ou jetables et des aiguilles spéciales de type TRU-CUT. Pour une étude complète, il est nécessaire d' avoir 2 à 6 échantillons, cette méthode est réalisée à l'aide d'une anesthésie locale et parfois guidée par des techniques échographiques si la lésion est de petite taille [55].

### **2.2. Macrobiopsie :**

Le prélèvement se fait à l'aide d'une aiguille de gros calibre grâce à un système coaxiaux assistés par le vide, sous anesthésie locale. Il existe deux types de matériel : le Mammotome® et le Mibb® [55]. Elle est indiquée en cas de microcalcifications suspectes sur la mammographie, mais sans traductions échographique. C'est un examen coûteux et nécessite des radiologues expérimentés.

## **3. Autres :**

### **3.1. Cytoponction :**

En utilisant une fine aiguille pour ponction, cette technique permet l'identification de la malignité des lésions mammaires. Il facilite l'examen cellulaire de la lésion, permettant la détection de 90 % des tumeurs

cancéreuses, tout en minimisant l'apparition de faux négatifs à seulement 5 à 10 %. La cytoponction se caractérise par sa rapidité et son faible cout et sa facilité [56], [57] .

Cependant cet examen est de moins en moins utilisé à cause de ses différentes inconvénients : il ne permet pas de préciser le statut infiltrant ou in situ d'une prolifération maligne , il dépends de l'opérateur et du cytopathologiste [58] , ainsi sa négativité n'élimine pas le diagnostic . De ce fait il faut compléter par une biopsie.

Aucune de nos patientes n'a bénéficié de cette méthode.

### **3.2. Examen extemporané :**

La réalisation de cet examen en peropératoire a pour objectif de diagnostiquer rapidement et précisément le diagnostic, guidant ainsi l'approche thérapeutique appropriée et adapter le geste chirurgicale en conséquence. Il est indiqué surtout pour les lésions de petite taille dont la biopsie est revenue négative. L'inconvénient de cet examen c'est qu'il ne précise pas le type moléculaire de la tumeur.

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

Lors de l'exploration d'un cancer infiltrant, un bilan d'extension est réalisé pour détecter les métastases asymptomatiques à distance. Cela permet d'éviter la morbidité liée à un traitement chirurgical inapproprié et d'adapter efficacement les traitements adjuvants.

## **1. Extension locorégional :**

L'évaluation repose sur l'examen clinique et l'imagerie, qui permettent de classer la tumeur en fonction de sa taille et de la présence ou non d'adénopathies satellites. Cette évaluation est complétée par une exploration chirurgicale.

L'analyse clinique de l'évolution locale permet la codification Pev , qui a une valeur pronostique [59] .

L'examen clinique locorégional recherchera :

- Une fixation de la tumeur au plan profond.
- Une fixation au plan superficiel.
- La présence ou non d'une lésion au niveau du sein controlatéral.
- Des adénopathies axillaires et leurs caractères.
- La présence des signes inflammatoires.

## **2. Extension générale :**

Les nouvelles recommandations de l'INCa préconisent de ne pas effectuer de bilan d'extension en l'absence de signes cliniques chez les patientes ont une tumeur du sein classé cliniquement T1 ou T2 sans atteintes ganglionnaires [60] .

Toutefois, en pratique clinique, le bilan d'extension est souvent effectué avant de débiter une chimiothérapie adjuvante, quel que soit le stade de tumeur. Dans ce cas il pourrait inclure :

- Radiographie de thorax, TDM thoracique : à la recherche de métastases pulmonaires et pleurales.
- Échographie hépatique, TDM abdominale, bilan biologique avec dosage du gamma GT et des phosphatases alcalines, bilirubines, transaminases : à la recherche de métastases hépatiques.
- Scintigraphie osseuse corps entier : à la recherche de métastases osseuses.
- Tomoscintigraphie par émission de position.
- Marqueurs tumoraux : le CA15-3 est le marqueur principal recherché. Un taux dépassant le seuil de dissémination métastatique peut justifier une investigation pour rechercher des métastases , même en l'absence de signes cliniques évidents . Le seuil de positivité le plus couramment utilisé, déterminé par dosage immunoradiométrique , se situe entre 25 et 30  $\mu$ /ml [61] .

Dans les séries de la littérature , le taux de métastase est de 6,7 % pour Bakkal [24] , 7% selon Khanfir [16] , 6% selon Persand [25] .

Dans notre série, le bilan d'extension contenait une TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse et une TDM cérébrale devant la présence des signes cliniques. Ceci a permis de préciser 11 cas de métastases essentiellement au niveau osseux. Ainsi le dosage du CA15-3 a été demandé chez 16 patientes, il était élevé chez 3 cas patientes.

## **V. Classification TNM :**

Le système de stadification le plus couramment utilisé aujourd'hui est le système TNM de l'American Joint Committee on Cancer . Ce système a subi des modifications importantes en 2002, aboutissant à la sixième édition, qui représente le fruit de nombreuses années d'évolution de l'AJCC. La septième édition a été publiée en 2010, suivie de la huitième édition à la fin de 2016 [62] [63] . Toute patiente ayant un cancer du sein peut être classée selon le stade clinique, qui représente l'étude avant le traitement en se basant sur l'examen physique et les résultats d'imagerie (indiqué par le préfixe "c") ou selon le stade pathologique / post-chirurgical en se basant sur l'étude anatomopathologique (indiqué par le préfixe "p") [64] .

### **Stade T (la taille de la tumeur) :**

La classification Tis inclut le carcinome canalaire in situ (Tis (DCIS)), le carcinome lobulaire in situ (Tis (LCIS)) et la maladie de Paget du mamelon (Tis (Paget)) sans lésion invasive. La septième édition a également introduit la nécessité d'indiquer la taille de la tumeur. Le stade T1 est attribué aux tumeurs de 2cm ou moins, subdivisées en T1mic, T1a, T1b et T1c. Les tumeurs T2 mesurent entre 2 et 5 cm, tandis que les tumeurs T3 dépassent 5cm .Les tumeurs envahissant directement la paroi thoracique ou la peau sont classées comme T4 [65] .

Catégorie	Critères
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS) <sup>1</sup>	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur ≤ 20 mm
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)

**Figure 22: La classification de la tumeur primaire (T) de l'AJCC pour le cancer du sein [65].**

#### Stade N (l'envahissement des ganglions lymphatiques) :

Lorsque l'évaluation des ganglions lymphatiques régionaux n'est pas possible, ils sont classés sous la catégorie NX. En revanche, si aucun envahissement des ganglions lymphatiques régionaux n'est détecté, ils sont classés sous la catégorie N0. La positivité ganglionnaire pathologique est déterminée en fonction du nombre de ganglions atteints, la catégorie pN1 se divise en quatre sous-catégories : pN1mic (micrométastases de plus de

0,2cm et inférieure à 2mm ) , pN1a ,pN1b et pN1c. Par ailleurs, la catégorie pN2 est subdivisée en deux groupes : pN2a et pN2b. Enfin la catégorie pN3 inclut pN3a , pN3b et pN3c [65] .

Catégorie	Critères
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN0(i+)	Cellules tumorales isolées ( $\leq 0,2$ mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micrométastase ( $\approx 200$ cellules soit $> 0,2$ mm et $\leq 2$ mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une $> 2$ mm
pN1b	Métastase $> 0,2$ mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2	
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une $> 2$ mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	
pN3a	Métastases dans $\geq 10$ ganglions axillaires dont au moins une $> 2$ mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

**Figure 23:La classification pathologique des ganglions lymphatiques régionaux de l'AJCC pour le cancer du sein [65].**

**Stade M (L'absence ou la présence des métastases) :**

Ce stade détermine si le cancer s'est disséminé à des organes éloignés ou aux ganglions lymphatiques , et il est indiqué par MX en cas de renseignement insuffisants pour classer ce stade , M0 en l'absence de métastases, ou par M1 en présence de métastases [65] .

En se basant sur ces critères, un stade global compris entre 0 et 4 est établi. Il permet de préciser si la tumeur est à un stade précoce, avancé ou métastatique , afin d'affiner le pronostic et aider à la décision thérapeutique [65] .

T	N	M	Stade pronostique "anatomique"
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0-1	N1mi	M0	IB
T0-1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	
T0-3	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	
T4	N0-2	M0	IIIB
Tout T	N3	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

**Figure 24: Le système de stadification de l'AJCC pour le cancer du sein [65]**

## **VI. Facteurs de pronostics chez la femme jeune :**

### **1. Facteurs épidémio-cliniques :**

#### **1.1 Age :**

Le pronostic chez les femmes jeune paraît moins favorable que chez les femmes plus âgées, nombreux auteurs ont jugé cette observation comme un facteur de pronostique [66], [67], [68].

Le cancer du sein chez les femmes jeunes présente une lésion avec des caractéristiques biologiques de mauvaises pronostique. Cette spécificité a longtemps justifié une prise en charge thérapeutique plus intensive que celle des femmes plus âgées, dans le contexte d'une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante [66].

#### **1.2. Signes inflammatoires :**

La présence de signes inflammatoires diffus ou localisés a une signification défavorable. En effet, la forme inflammatoire du cancer du sein constitue un facteur pronostique important [69].

#### **1.3. Taille tumorale et stade tumorale :**

Le principal paramètre de la classification TNM est la taille tumorale, il est étroitement lié à la présence de métastases au moment du diagnostic ainsi qu'à la survie à 5 ans.

En effet, une association significative entre l'âge et la taille de la tumeur a été observée lors d'une analyse de la base Surveillance, Epidemiology and End Results, sur plus de 200000 femmes atteintes de cancer du sein entre 1988 et 2003. Le taux de tumeurs T1 était moins fréquent chez les patientes

jeunes. De même, les tumeurs T2 et T3 étaient plus fréquentes chez les femmes jeunes que chez les plus âgées [66].

## **2. Facteurs histologiques :**

### **2.1. Type histologique :**

La recherche indique que le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquemment observé, sa fréquence étant également répandue chez les femmes plus jeunes et plus âgées. La littérature suggère que chez les femmes plus jeunes, la présence élevée du composant intracanaire contribue à une forme de croissance tumorale localisée, qui est liée à des niveaux accrus d'œstrogènes circulants.[70]

Il est noté que certaines formes particulières ( médullaire typique, mucineux, tubuleux ) sont de pronostic plus favorable [71] .

Pour la série de Paillocher et al, le taux de CCI est de 92,3% des cas [72] , 95% pour Bouzid , selon Ben Ahmed il est de 90% [73], tandis que pour Khanfir il est de 68% [16] .

Dans notre série, le CCI représente 94% des tumeurs .

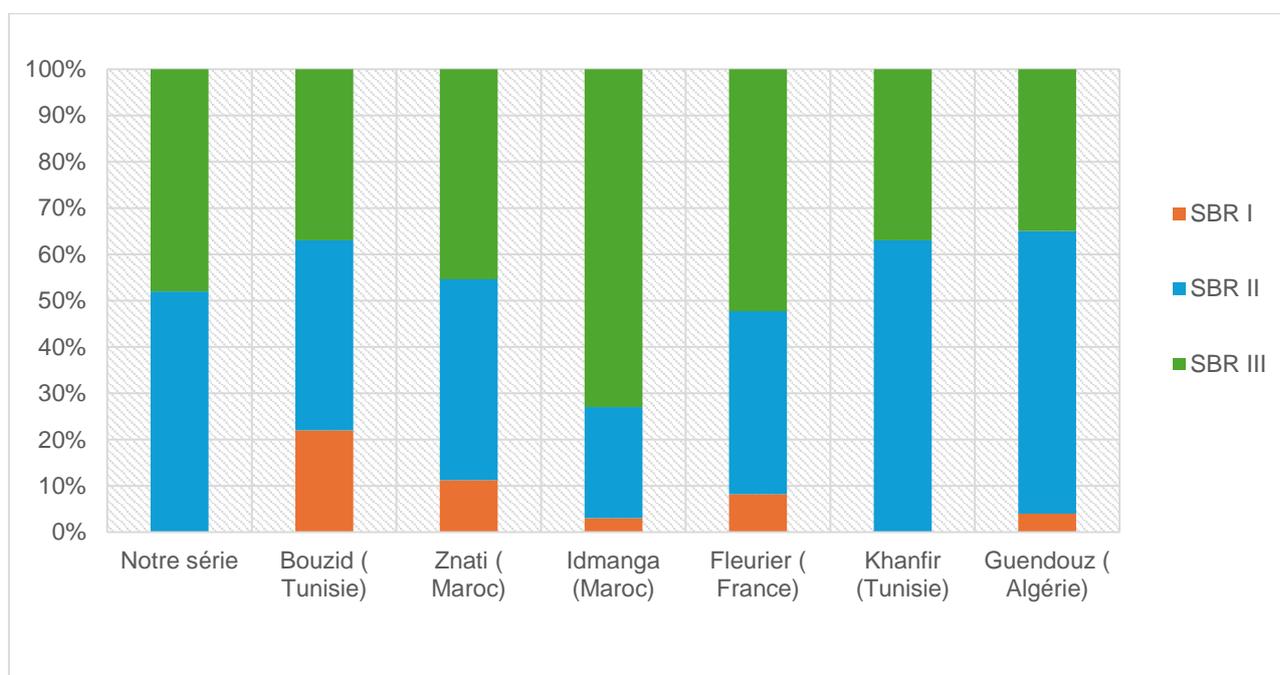
### **2.2. Grade histopronostique SBR :**

C'est un facteur important dans l'évaluation du risque métastatique et du survie de la patiente . Le grade le plus utilisé actuellement est celui de Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis en 2001( **Annexe 2** ) , il catégorise les tumeurs en fonction du degré de différenciation des cellules tumorales . Cette classification prend en compte des facteurs tels que la formation tubulaire , le pléomorphisme nucléaire et le nombre de mitoses .

Le pronostic des tumeurs classé SBR II et III est défavorable en raison de leurs cellules hautement indifférenciées et de leur propagation agressive , cependant les tumeurs classés grade I sont de bon pronostic et bien différenciées .

Nos résultats concordent avec la littérature existante, qui indique que les grades SBR II et III sont répandus chez les jeunes femmes. [74] [75]. (

**Figure 25)**



**Figure 25: Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries**

### **2.3. Envahissement ganglionnaire :**

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique crucial. Il convient de noter que la palpation de la cavité axillaire ne permet pas de prédire avec précision l'atteinte ganglionnaire, cependant l'évaluation se base sur l'analyse histologique.

Il est largement reconnu parmi les auteurs que l'envahissement des ganglions lymphatiques est un phénomène plus fréquent chez les jeunes femmes. Cette observation a également été faite par Cajdos [76] qui rapporte cette fréquence à 37 % pour les femmes âgées moins de 40 ans, contre 25 % chez celles de plus de 40 ans. Un âge plus jeune et un volume tumoral plus important sont deux facteurs qui contribuent à un pourcentage plus élevé de ganglions lymphatiques envahis, comme le soutiennent Gann [77] , Kroman [78] et d'autres études qui valident ce résultat chez la femme jeune.

Selon les études , les taux de de survie sans rechute ni métastase sont significativement impactés par l'atteinte ganglionnaire . Plus le nombre de ganglions est élevé , plus le taux de survie global est faible , ce qui indique une relation inverse entre les deux variables . Ainsi un seuil de plus de trois atteintes ganglionnaires permet de catégoriser les patientes à pronostic défavorable [79]. La taille ganglionnaire et l'effraction capsulaire ont également un rôle dans l'élévation de ce risque .

Dans notre série, 20 patientes (soit 71% des cas) avaient un envahissement ganglionnaire positifs et pour ces 20 cas on note 7 cas de rupture capsulaire soit un pourcentage de 35% . ( **Tableau 18** )

**Tableau 18: Envahissement ganglionnaire chez la femme jeune**

Séries	Envahissement ganglionnaire
Khanfir [16]	55%
Belhafiane [29]	66%
Idmanga [41]	63%
Fleurier [7]	40%
Morgan [46]	54%
<b>Notre série</b>	<b>71%</b>

#### **2.4. Emboles vasculaires :**

La survenue d'emboles vasculaires est un prédicteur significatif d'évolution défavorable du cancer du sein. La détection positive d'emboles a été établie comme un facteur de risque indépendant chez les patients ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire. De plus, la présence d'emboles contribue au développement de métastases à distance et diminue les taux de survie globaux [6]. De plus, cela présente un risque de récurrence locale [70].

Pour Bakkali [24] la fréquence des emboles tumoraux est de 26,6 % des cas, et 60% pour Belhafiane [29], et 29% selon Fleurier [7].

Dans notre série, la présence des emboles était trouvée chez 10 patientes soit un taux de 32,2% des cas.

#### **2.5. Récepteurs hormonaux :**

Une analyse approfondie menée sur un corpus important de littérature révèle que la présence des récepteurs hormonaux et, plus particulièrement,

de récepteurs de progestérone (PR), sert d'indicateur pronostique de survie, indépendamment d'autres facteurs [80] .

Dans les cas où les tumeurs sans envahissement ganglionnaire , l'existence simultanée des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone est associée à un pronostic plus favorable que l'absence d'un ou des deux récepteurs. Ils présentent également des signes de la réponses aux traitements hormonaux [81] .

Aux Etats-Unis, Bhârat et al ont observé que les patients plus jeunes présentent des niveaux d'expression d'ARNm plus faibles de ER et PR, ainsi qu'une expression plus élevée d'HER2, par rapport à leurs homologues plus âgés [82] .

Selon Bouzid [10] , les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 55,6 % des cas , et dans 76,8 % des cas selon Znati [18] , et dans 54,8 % des cas pour Belhafiane [29] .

Dans notre série, ces récepteurs étaient tous les deux positifs dans 46,6 % des cas, dissociés dans 10 % des cas , et négatifs dans 43,3 % des cas .

## **2.6. Lymphocytes infiltrant la tumeur :**

Au sein de la tumeur, les lymphocytes infiltrant la tumeur jouent un rôle crucial en tant que constituants clés de l'infiltrat immunitaire. Ils servent d'indicateurs de la force et de l'efficacité de la réaction du système immunitaire contre le cancer. Une densité TIL de 50 % ou plus est spécifiquement liée à des taux exceptionnellement élevés de réponse pathologique complète au traitement néoadjuvant dans le cancer du sein triple

négatif et HER2+, ainsi qu'à un taux de survie globale considérablement amélioré [83].

La présence d'un taux élevé de CD8(+) TIL et d'un rapport CD8/FOXP3 élevé dans les tumeurs résiduelles, ainsi que l'augmentation ultérieure de ces indicateurs après une chimiothérapie néoadjuvante, peuvent être responsable d'une évolution favorable chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif [84].

Dans notre série, un taux entre 0 et 10 % des TILs a été retrouvé dans 58% des cas, et un taux entre 11 et 59 % a été retrouvé dans 32 % des cas, ainsi un taux  $\geq 60\%$  des TILs a été noté chez 10% des cas.

### **3. Facteurs biologiques :**

Grâce à l'examen des facteurs biologiques chez les patientes, il devient possible d'anticiper la progression de la maladie, d'identifier les individus qui connaîtront une croissance tumorale agressive et, par conséquent, de déterminer le traitement le plus approprié.

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

Sur le bras long du chromosome 17q21, il existe un oncogène appelé HER2. Dans environ 20 % des cancers primitifs du sein, on observe une surexpression de HER2. Cette surexpression est associée à une élévation de taux de métastase et de rechute de 50 % à plus de 80 %, ainsi elle est responsable d'une sur-activation des voies de signalisations pro-oncogènes, en conséquence, la croissance des cellules cancéreuses devient incontrôlable, entraînant des résultats cliniques défavorables [85].

Selon AGRUP [86] , la production excessive de HER2 est un élément crucial pour prédire le pronostic chez les jeunes femmes. Cette surexpression a été détectée chez 27 % des femmes de moins de 36 ans, entraînant une réduction notable des taux de survie.

Dans notre série, la surexpression de HER2 a été trouvée chez 22% des cas , ce qui concorde avec la littérature .

### **3.2. Index de prolifération Ki 67:**

C'est un marqueur de prolifération tumoral , cette technique a un potentiel de servir à diverses fins, telles que la prévision du pronostic, l'évaluation de la réponse ou de la résistance à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie, l'estimation de la probabilité de récurrence chez les patients suivant un traitement standard et le fonctionnement comme indicateur dynamique de la progression de la maladie. Il peut évaluer également l'efficacité du traitement grâce à des échantillons obtenus avant, pendant et après le traitement néoadjuvant [87].

Un taux élevé de Ki67 est un facteur de mauvais pronostic [88] .

### **3.3. Gène p53 :**

La protéine produite par le gène TP53 réagit au stress cellulaire et régule l'expression génétique dans diverses voies, favorisant l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence, l'apoptose et la réparation de l'ADN. Elle est fortement associée à un grade histologique élevé ainsi qu'à de nombreuses métastases ganglionnaires [89].

Dans l'étude de W. Troudi et al., ils ont observé une corrélation significative entre l'accumulation nucléaire de p53 et un grade histologique élevé. En effet, parmi les cas où p53 est accumulée, 63,6% des tumeurs sont de grade III [89].

### **3.4. BRCA1 et BRCA2 :**

Sont des gènes suppresseurs, dont leur mutations est responsables de 95 % des cas de cancer familial du sein et de l'ovaire, et de 65 % des cas de cancer du sein à eux seuls [90].

Une étude axée sur les jeunes femmes a révélé que celles présentant une mutation génétique de BRCA1 et BRCA2 présentaient un taux de risque cumulé de rechutes locales à 12 ans, qui s'élevait à 49 %. En comparaison, les cancers du sein sporadiques n'avaient qu'un taux de rechute de 21 % [91].

DELALOGÉ rapporte que les tumeurs du sein associées à des mutations germinales du gène BRCA se manifestent généralement 10 à 15 ans plus tôt que les cancers sporadiques [91].

Malheureusement, la recherche de ces mutations n'a pas été réalisée chez nos patientes par manque des moyens.

### **3.5. Cytométrie en flux :**

La proportion de cellules dans les différentes étapes de la division cellulaire a été mesuré par cette méthode.

Il est largement admis parmi plusieurs auteurs, que la présence d'aneuploïdie dans les tumeurs est associée à une diminution des taux de survie sans rechute et sans métastases, ainsi qu'à la survie globale [92] .

## **VII. Traitement:**

### **1.Chirurgie :**

#### **1.1. Mammaire :**

Le traitement chirurgical doit être décidé en fonction de plusieurs paramètres, tels que le stade de la maladie, l'histologie, les biomarqueurs, l'envahissement ou non des ganglions lymphatiques et le statut des récepteurs hormonaux.

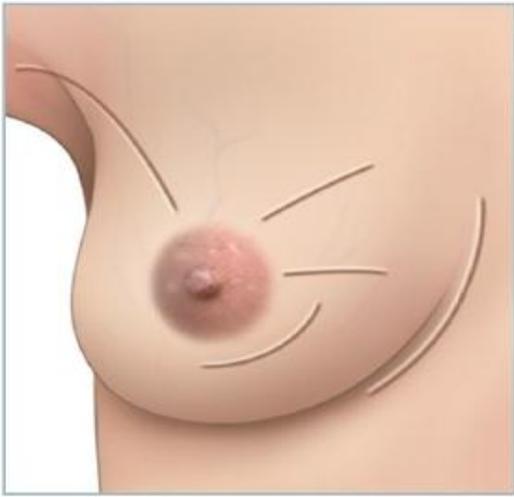
##### **a. Le traitement conservateur :**

La chirurgie conservatrice du cancer du sein a été introduite en Europe dans les années 1960–1970, elle combine l'ablation chirurgicale de la tumeur et de la glande adjacente, le traitement des ganglions axillaires, ainsi que l'irradiation du sein conservé. L'indication dépend des spécificités de la tumeur (possibilité d'une ablation monobloc avec des marges saines et des résultats esthétiques acceptables), du volume mammaire et du choix de la patiente. Si les paramètres liés à la tumeur le permettent, la décision entre une chirurgie conservatrice ou non est prise en coordination avec la patiente, après avoir une information complète sur les avantages et les inconvénients de chaque option [93], [94], [95].

Les incisions à préférer [96]:

- Péri-aréolaires.
- Sous-mammaire pour les tumeurs profondes et situées dans la partie inférieure.
- Axillaire courbe pour les tumeurs situées en haut et à l'extérieur.

- Radiaire à l'intersection des quadrants externes.



**Figure 26:Cicatrices à éviter**



**Figure 27:Cicatrices à préférer**

Cependant, ce type de chirurgie à des contre-indications classiques : Cancer du sein inflammatoire, carcinome canalaire in situ étendu , récurrence locale survenant après une chirurgie conservatrice , réalisation impossible de radiothérapie , rapport taille tumoral / volume mammaire défavorable [95] .

Ainsi ,après une chirurgie conservatrice , le taux de rechute locale varie entre 2 et 10 % à cinq ans .En moyenne , cette rechute survient dans un délai de 34 à 53 mois . Elle constitue également un facteur prédictif de l'apparition de métastases [97] .

Actuellement, grâce à la généralisation du dépistages des petites lésions, un nombre accru de patientes peut désormais accéder à une conservation mammaire. Par ailleurs , les traitements préopératoires, comme la chimiothérapie ou l'hormonothérapie, permettent d'étendre l'indication de cette approche conservatrice aux tumeurs de plus grande taille [98] .

### **Place de l'oncoplastie :**

Le taux de conservation mammaire atteint actuellement environ 70% dans les équipes spécialisées . Selon la littérature, le traitement conservateur entraîne un taux de séquelles esthétiques estimé entre 20 et 25 % .Au cours des vingt dernières années, le concept d' « oncoplastie » s'est progressivement imposé en chirurgie cancérologique. Il repose sur l'intégration de techniques issues de la chirurgie plastique , allant d'un remodelage minimal par incisions discrètes à des réductions mammaires importantes pouvant concerner jusqu'à 50% du volume total du sein .Ces méthodes offrent un double avantage : elles augmentent les possibilités de conservation mammaire, même dans des cas de tumeurs importantes , tout en réduisant le risque de séquelles esthétiques en remodelant l'ensemble de la glande mammaire restante .L'oncoplastie permet d'augmenter les taux de conservation mammaire d'environ 10%. Par ailleurs , les données actuelles de la littérature ne montrent pas d'élévation du risque de récurrence liée à l'utilisation de ces procédures chirurgicales élargies [95] .



**Figure 28:Oncoplastie simple–technique de Round Block d'un cancer du quadrant supéro–interne droit [95]**



**Figure 29:Oncoplastie complexe–mammoplastie de réduction d'un cancer du quadrant inférieur gauche [95]**

Selon la série Boufettal [12] 18% des cas ont bénéficiées d'un traitement conservateur , ce taux était 14% pour Guendouz [11] , 30% selon Bouzid[10] ,32% pour Liukkonen [30] . Dans notre série, 7 patientes ont bénéficiées d'une chirurgie conservatrice soit 23% des cas , taux qui rejoint les séries maghrébines .

#### **b. Traitement radical :**

En 1894, Halsted annonce la première technique de mastectomie radical , cette chirurgie consistait en une exérèse monobloc de la totalité de la glande mammaire , de la peau en regard et des muscles pectoraux avec une lymphadénectomie axillaire des étages I à III de Berg .Le but était un control local de la tumeur par la chirurgie seul [98] .

En parallèle, D.H.Patey observe la rareté des récives musculaires significatives et propose des interventions moins radicales, comme la mastectomie radicale modifiée, décrite pour la première fois en 1948.Cette technique consiste en l'ablation complète de la glande mammaire, de l'enveloppe cutanée, et du fascia sous-jacent au muscle pectoral majeur, accompagnée d'une excision des ganglions lymphatiques axillaires limitée

aux niveau I et II de Berg . Cette approche moins invasive améliore les résultats esthétiques, réduit la douleur, le risque de lymphœdème et préserve la mobilité du membre supérieur, tout en ne compromettant pas le pronostic de survie. En 1990, la mastectomie totale décrite par J.-L. Madden, consiste en l'ablation complète de la glande mammaire ainsi que de la peau , tout en préservant les muscles pectoraux et leur fascias .De plus, les ganglions lymphatiques axillaires sont également conservés, ce qui constitue la principale distinction par rapport à la mastectomie radicale modifiée [98] .

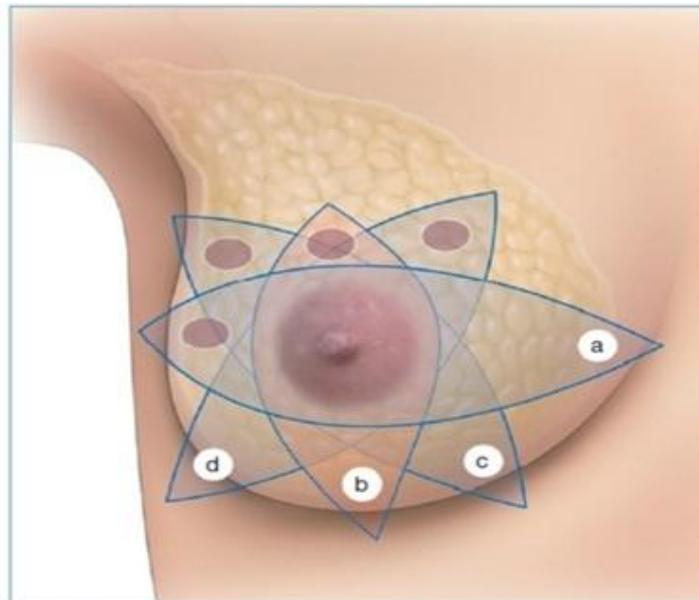
Actuellement, la mastectomie pour un carcinome invasif est indiquée dans les cas suivants : choix exprimé par la patiente , impossibilité de recourir à la radiothérapie, cancer du sein inflammatoire (T4d) après une chimiothérapie néo-adjuvante, présence des berges non saines après plusieurs interventions chirurgicales, impossibilité de réaliser une chirurgie en monobloc, ou encore lorsque le résultats esthétique attendu est jugé insatisfaisant [99] .

#### **Mastectomie prophylactique :**

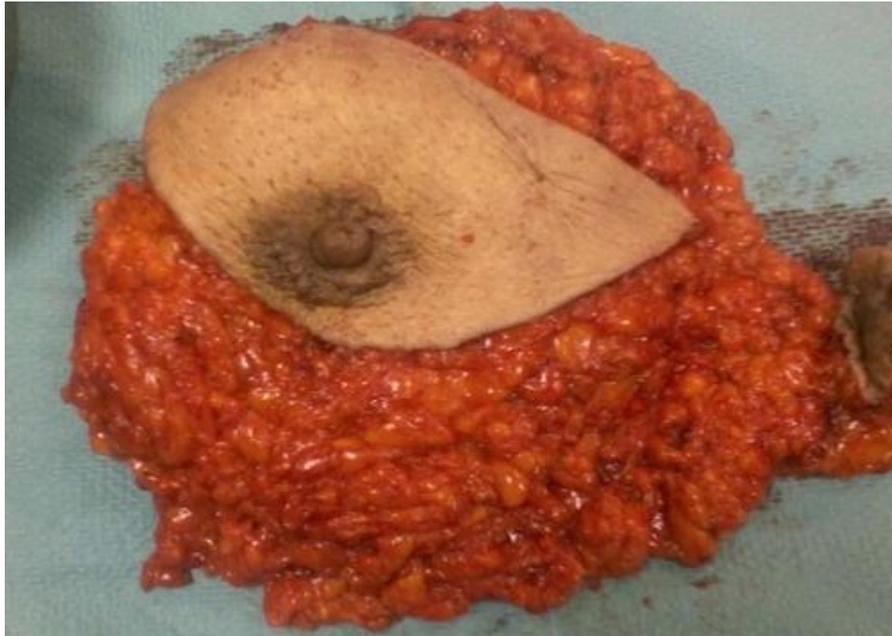
La mastectomie prophylactique consiste en l'ablation complète de la glande mammaire considérée saine, dans le but de prévenir l'apparition d'un cancer. On observe actuellement une augmentation significative du recours aux mastectomies prophylactiques , réalisées simultanément ou ultérieurement au traitement de cancers du sein, souvent à un stade précoce, chez des patientes qui ne présentent pas toujours de mutation génétiques avérées [100].

Les indications de cette intervention chirurgicales sont : Les mutation génétiques BRCA1 et BRCA2, un antécédent familial de cancer du sein, en particulier chez des parents de premier degré, un antécédent d'irradiation thoracique notamment pour lymphome de Hodgkin, selon l'examen histopathologique de la lésion primaire (tumeur : à haut risque, multicentriques, de type lobulaire infiltrant ) ou la présence dans le sein controlatéral des lésions prouvées par l'histologie [100] .

Dans notre série, 21 patientes ont été bénéficiée d'une chirurgie radicale soit un taux de 67% des cas , selon la série de Znati [18] ce taux était de 71% des cas , et chez Darwich il était de 74% des cas , et pour Fleurier[7] le taux était de 54% des cas .



**Figure 30:Incisions possibles de la mastectomie standard .a : Horizontale,  
b : Verticale, c : Oblique interne, d : Oblique externe.**



**Figure 31:Pièce opératoire de mastectomie sur cancer du sein**

#### **Chirurgie de reconstruction mammaire :**

Le sein, symbole important de la féminité, occupe une place centrale dans l'image corporelle de la femme. Ainsi, son ablation peut profondément bouleverser l'équilibre psychologique et la perception de soi. La reconstruction mammaire est accessible à toute personne ayant subi une mastectomie, qu'elle soit partielle ou totale, soit dans le cadre d'un traitement de la tumeur, soit à titre préventif pour les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA 1 ou 2 [95] [101] .

Plusieurs techniques de reconstruction mammaire sont disponibles : En utilisant une prothèse mammaire seule, lambeau musculocutané de grand pectoral avec prothèse, lambeau de grand droit de l'abdomen, lambeau pectoro-mammaire, reconstruction mammaire par lipomodelage exclusif. Le choix de la méthode opératoire et de la stratégie de reconstruction est déterminé en fonction de la taille du bonnet, de la morphologie, du mode de

vie, ainsi que des activités professionnelles et sportives, qui jouent un rôle clé dans cette décision [95] [101].

### 1.2. Creux axillaire :

La chirurgie des ganglions lymphatique a longtemps impliqué un curage axillaire complet et étendu, visant à traiter de manière curative les cancers localement avancés. Son objectif principal est de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir un pronostic et de déterminer la stratégie thérapeutique [95] .

La mastectomie totale était à l'origine systématiquement accompagnés d'un curage des ganglions lymphatiques axillaires impliquant tous les étages de Berg, a progressivement évolué vers une limitation au curage des seuls étages I et II, comme dans la mastectomie simple décrite par J.L.Madden. Toutefois, la morbidité liée à cette technique incluant le lymphœdème du membre supérieur, les douleurs, les dysesthésies et parfois même une gêne à l'abduction , a conduit au développement de techniques axillaires moins invasives [98].

Ainsi en 1994, Giuliano et al. ont décrit pour la première fois la procédure du ganglions sentinelle, ils ont démontrés la faisabilités de la cartographie peropératoire du ganglion sentinelle, permettant ainsi d'identifier le premier ganglion de la chaîne où pourraient se trouver les métastases ganglionnaires pour le prélever et préciser s'il est envahis ou non par les cellules cancéreuses par un examen histologique [98] . Son évaluation remonte aux années 2000 , à travers de vastes essais randomisés comparant cette technique au curage axillaire pour des lésions moins de 2 cm , et c'est en 2007 qu'un essai

américain a approuvé l'abstention du curage axillaire lorsque le ganglion sentinelle est négatif, avec un risque de récurrence axillaire extrêmement faible, ainsi que le recours au curage axillaire est alors recommandé en cas de ganglion sentinelle positif ou en cas d'échec de sa détection [95].

## 2. Chimiothérapie :

La chimiothérapie a prouvé son efficacité dans le traitement adjuvant du cancer du sein, en réduisant de manière significative le risque de récurrence et de mortalité, particulièrement chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire. Cependant, des études ont révélé que la chimiothérapie n'est souvent pas nécessaire pour les petites tumeurs (< 0,5 à 1 cm) sans atteinte ganglionnaire, notamment chez les patientes ménopausées, car le pronostic est déjà favorable [102], [103].

En 2005, le groupe Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group a démontré que la chimiothérapie permettait de réduire le risque de rechute de  $40 \pm 6\%$  en moyenne chez les patientes de moins de 40 ans, comparativement à une réduction de  $23 \pm 3\%$  chez celles âgées de 50 à 59 ans [104].

Les principaux médicaments couramment utilisés sont :

- Inhibiteurs de l'isomérase II, tels que les anthracyclines.
- Agents alkylants, notamment le cyclophosphamide.
- Anti-métabolites, en particulier le 5-fluorouracile (5-FU).
- Antifusoriaux, notamment les taxanes.

### **2.1. En situation néo-adjuvante :**

La chimiothérapie néoadjuvante est devenue un standard thérapeutique pour les patientes atteintes de cancer du sein localement avancé. Elle constitue également une option valide pour le traitement des tumeurs de petite taille directement opérables. Ce traitement entraîne généralement des modifications significatives de l'extension anatomopathologique de la maladie, permettant d'éliminer un envahissement ganglionnaire chez 20 à 40 % des patientes [105] .

Les principales indications de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du cancer du sein incluent les tumeurs qui ne peuvent pas être traitées immédiatement par une chirurgie conservatrice, les tumeurs initialement non résécables ou localement avancées nécessitant une résection carcinologique satisfaisante, ainsi que les cancers du sein inflammatoires. Les patientes atteintes d'un cancer du sein de type triple négatif ou Her2 positif peuvent également tirer parti de ce traitement néoadjuvant [106].

De nombreuses études ont comparé les avantages des protocoles à base d'anthracyclines seules à ceux associant anthracyclines et taxanes, démontrant la supériorité de cette combinaison. L'étude B27 du NSABP a évalué l'efficacité des taxanes en néoadjuvant en comparant quatre cycles d'anthracyclines (4AC) à une séquence de quatre cycles d'anthracyclines suivis de quatre cycles de taxotère ( 4AC→4T ). Les résultats ont montré une amélioration significative du taux de réponse clinique complète, de la réponse globale, et en particulier du taux de réponse pathologique complète dans le groupe 4AC→4T [107] .

Dans notre série, la chimiothérapie néo–adjuvante a été indiquée chez 12 femmes soit 42,8% .

## **2.2. En situation adjuvante :**

Les micrométastases apparaissent très tôt dans le développement de la tumeur, comme le montrent les progrès récents dans la détection des cellules tumorales circulantes [108] .La chimiothérapie vise à éliminer la maladie micrométastatique chez les patientes à risque , afin de prévenir les rechutes et d'améliorer la survie globale .

Kroman et al. ont mis en évidence un risque accru de décès par cancer chez les femmes de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein de bon pronostic, lorsqu'elles n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante [109].

Pour les stades I–III, l'utilisation de protocoles incluant des anthracyclines, seules ou en association avec des taxanes, est recommandée. Un schéma séquentiel, commençant par les anthracyclines, suivi d'un traitement composé de cyclophosphamide –méthotrexate –fluorouracile ou d'une combinaison de taxanes et de cyclophosphamide, peut également être envisagé , cependant, étant donné que les patientes jeunes sont souvent confrontée à des formes plus agressives de la maladie, le traitement standard associe fréquemment anthracyclines et taxanes [104] .

Dans notre série, la chimiothérapie adjuvante a été indiquée chez 25 patientes soit 89,2% des cas .

### **2.3. En situation métastatique :**

La prise en charge du cancer du sein métastatique a évolué en trois étapes majeurs : l'introduction des anthracyclines dans les années 1970, des taxanes dans les années 1990, et l'arrivée du trastuzumab et du lapatinib dans les années 2000.

Elles s'adresse aux formes métastatiques ou avancées ne pouvant bénéficier de traitements curatifs .Ses objectifs sont d'améliorer la qualité de vie, de soulager les symptômes, de prolonger la survie globale , tout en minimisant les effets nocifs. Ce traitement est réservé aux patients ayant un excellent indice de performance et est poursuivi tant que la maladie ne progresse pas [110] [102] .

**Tableau 19:Comparaison de la chimiothérapie chez la femme jeune entre les séries :**

<b>Auteurs</b>	<b>Chimiothérapie adjuvante</b>	<b>Chimiothérapie néo adjuvante</b>
Ndounga [40]	68%	66%
Fleurier [7]	63%	34%
Znati [18]	6%	45%
Notre série	89%	42%

### 3. Radiothérapie :

La radiothérapie est une technique de traitement qui emploie des rayonnements ionisants dans un but thérapeutique . La radiothérapie est l'une des approches thérapeutiques les plus fréquemment employées, aux cotés de la chirurgie et des traitements systémiques, pour la prise en charge de cancer du sein. De nombreuses études ont mis en évidence son intérêt en tant que traitement adjuvant du cancer du sein localisé après une chirurgie conservatrice. La radiothérapie est également utilisée de manière palliative pour traiter les sites métastatiques [111] .

Divers essais randomisés, rassemblés dans la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group , ont montré que la radiothérapie améliore non seulement le contrôle local, mais également la survie, tant après un traitement conservateur qu'après une mastectomie chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire [112] .

- **Indications de la radiothérapie externe :**

- Irradiation après tumorectomie : Pour les tumeurs accessibles à une tumorectomie, le protocole standard actuel prévoit une irradiation postopératoire de l'ensemble de la glande mammaire , suivie d'une dose complémentaire ciblant la cavité opératoire. Dans diverses séries, la radiothérapie postopératoire a permis de réduire le taux de récurrences locales d'environ un tiers [113].

- Irradiation après mastectomie : Le risque de récurrence locorégionale post-mastectomie est estimé à 20%, bien qu'il varie en fonction de divers facteurs , notamment ceux liés à la tumeur, à la patiente et aux traitements

complémentaires. La radiothérapie après mastectomie permet de réduire ce risque d'environ deux tiers [113].

- Irradiation des aires ganglionnaires : Trois études randomisé ayant démontré un bénéfice en survie globale de la radiothérapie post-mastectomie incluait une irradiation des ganglions ( de la chaîne mammaire interne , axillaire, sus-claviculaire) [113].

Dans notre série, la radiothérapie a été réalisée chez 22 patientes soit 70,9 % des cas.

**Tableau 20: Comparaison de la radiothérapie chez la femme jeune entre les séries :**

<b>Auteurs</b>	<b>Radiothérapie</b>
Ndounga [40]	30%
Znati [18]	38%
Fleurier [7]	89%
Notre série	74%

- Irradiation des différentes zones :

- a. Irradiation au niveau du lit tumoral :

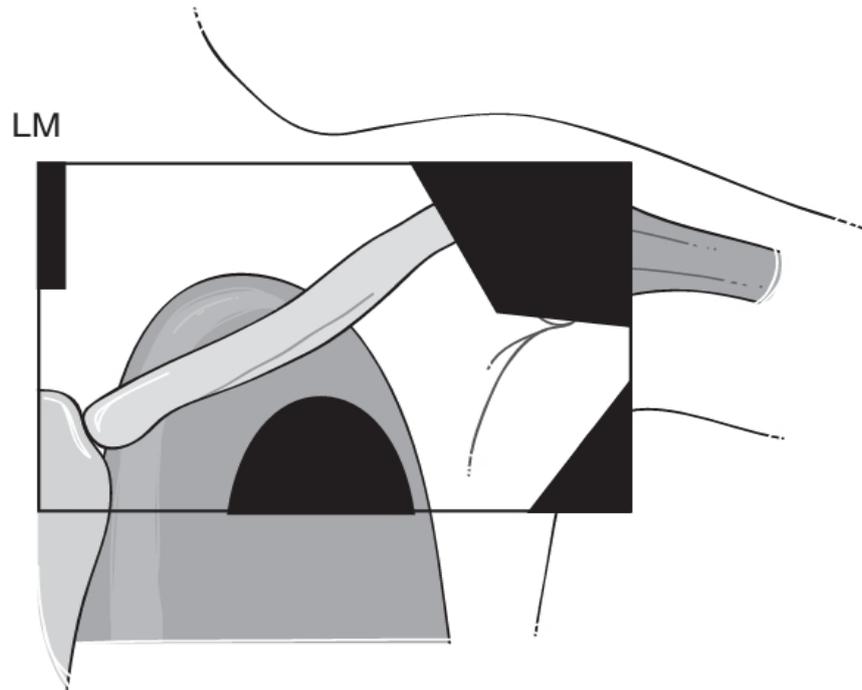
L'étude NSABP B 06 a montré qu'une irradiation de 50 Gy sur l'ensemble du sein après tumorectomie diminue le risque de récurrence locale, le faisant passer de 35 à 10% . L'efficacité de la surimpression a été démontrée pour le contrôle local de la maladie dans les cas de la tumeurs résectionnées avec des marges saines . Il a été prouvé que l'irradiation de 16 Gy est la plus efficace,

ainsi une réduction absolue du risque de récurrence locale est d'autant plus marquée chez les jeunes patientes , ce qui justifie de prendre en compte l'âge lors de la décision thérapeutique . Cependant, le bénéfice de la surimpression doit être nuancé en raison du risque de fibrose, qui s'intensifie avec l'augmentation de la dose d'irradiation [112] .

**b. Irradiation des ganglionnaires axillaires :**

Les récurrences axillaires sont rares après un curage des niveaux I et II, avec des taux rapportés entre 0,7 % et 3% dans la littérature. Cependant, un curage incomplet peut augmenter significativement le risque de récurrence. Ainsi une dose de 46 à 50 Gy en radiothérapie exclusive permet d'atteindre un contrôle local similaire à celui obtenu avec la chirurgie seule [113] .

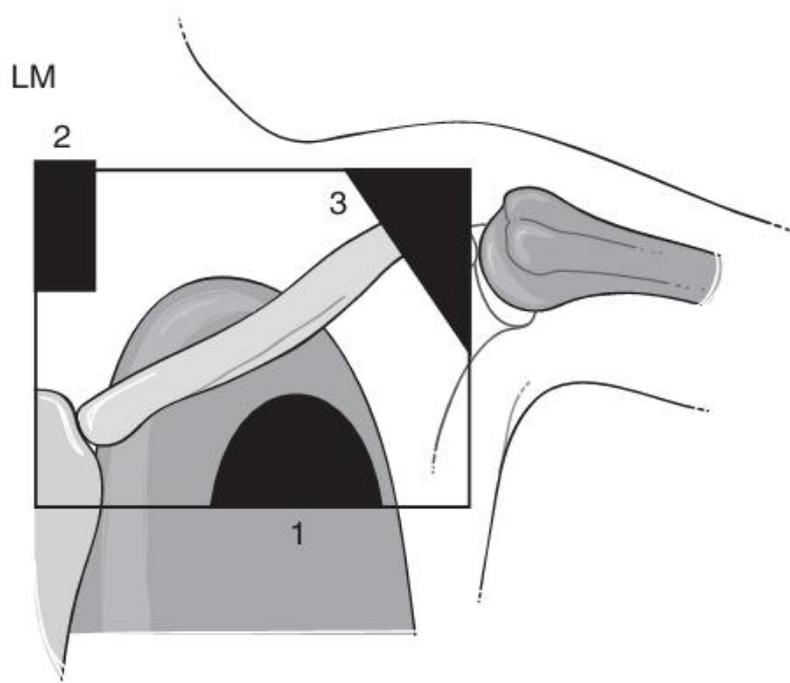
Diverses techniques sont disponibles pour l'irradiation de la région axillaire : Champ axillo-sus-claviculaire traité en un temps, Champ axillo-sus-claviculaire traité en deux temps, Dissociation des champs d'irradiation [113] .



**Figure 32:Champs d'irradiation axillaire [113]**

### c. Irradiation sus claviculaire :

Le risque d'envahissement microscopique de la région sus-claviculaire est fortement influencé par le nombre de ganglions axillaires atteints. Actuellement, l'irradiation de la région sus-claviculaire est réalisée en cas d'atteinte axillaire, bien que certaines équipes ne la recommandent qu'à partir de trois ganglions envahis . Toutes les ganglions sus-claviculaire sont inclus avec une dose délivrée de 46 à 50 Gy [113] .

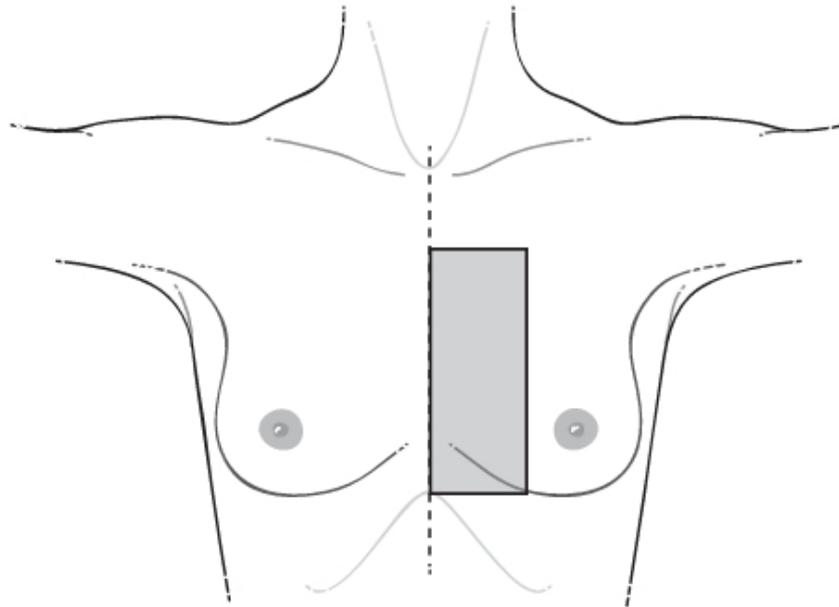


**Figure 33:Champs d'irradiation sus-claviculaire[113]**

#### **d. Irradiation de la chaîne mammaire interne :**

Des études récentes ont montré un bénéfice faible mais significatif en termes de survie lorsque la chaîne mammaire interne est irradiée . Il semble donc pertinent de proposer une irradiation de cette chaîne lorsqu'une indication de traitement des autres aires ganglionnaires est présente , à condition que la toxicité potentielle, notamment pour le cœur, reste acceptable [114] .

Le volume cible comprend au minimum les trois premiers espaces intercostaux, mais peut être étendu vers le bas et l'extérieur afin de couvrir une partie du sein non incluse dans la zone interne des champs tangentiels [113] .



**Figure 34:Limites du champs d'irradiation mammaire interne [113]**

- **Curiethérapie :**

- a. **Définition :**

La curiethérapie consiste à utiliser des sources radioactives pour délivrer une irradiation tumoricide directement à l'intérieur de la tumeur .

La curiethérapie interstitielle demeure une technique efficace pour administrer une dose élevée ( améliorant le contrôle local, dans un petit volume ) tout en minimisant la toxicité, dans le cadre de l'irradiation du cancer du sein [115].

**b. Indications :**

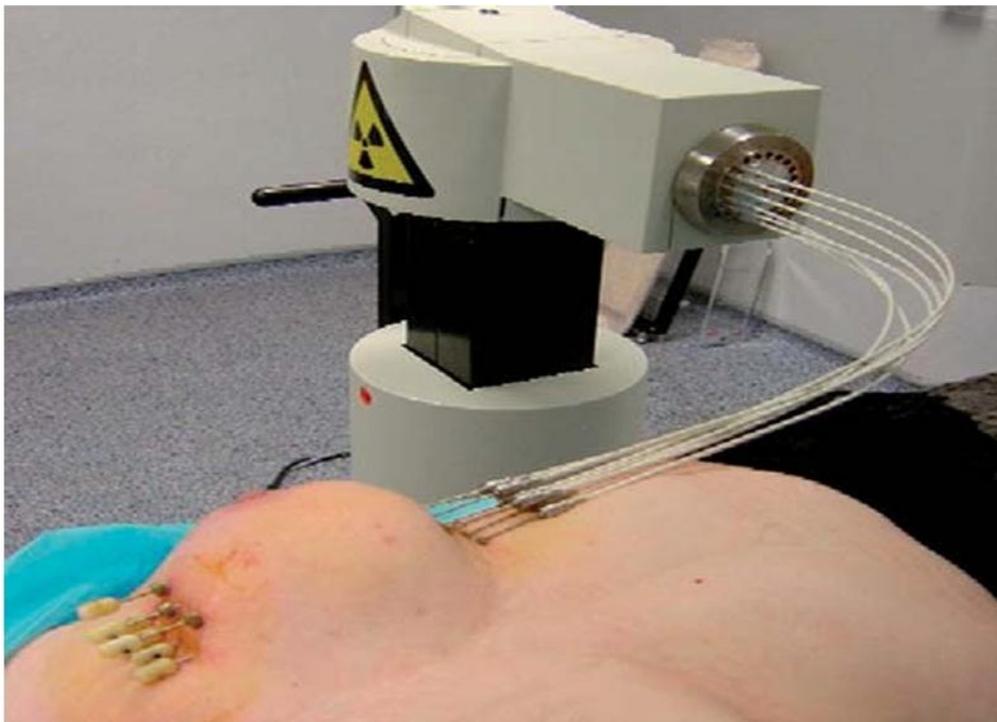
- Complément d'irradiation du lit tumoral , ou boost : L'irradiation complémentaire du lit tumoral (boost) après tumorectomie et radiothérapie externe augmente de manière significative le taux de contrôle locale . Ce boost peut être fait par les électrons, petits faisceaux de photons ou curiethérapie. Dans l'étude de l' European Organisation for Research and Treatment of Cancer, où environ 10% des patientes ont reçu une curiethérapie comme technique de boost, un taux de récurrence de 2,5% a été observé après curiethérapie, contre 4% après irradiation par électrons, bien que cette différence ne soit pas significative [115] .

- Irradiation partielle et accélérée du sein : Il existe plusieurs techniques d'irradiation partielle du sein, y compris l'irradiation peropératoire [116] . À ce jour, deux essais randomisés ont été publiés, tous deux portant sur la radiothérapie peropératoire. Ces essais ont révélé une élévation des récurrences locales dans les groupes ayant reçu ce type de traitement, les populations étudiées n'ayant pas été sélectionnées selon des critères optimaux [117], [118]. En conséquence, l'irradiation partielle du sein n'est actuellement pas recommandée en pratique courante .

- Second traitement conservateur : Une récurrence locale intramammaire constitue une autre indication pour l'utilisation de la curiethérapie dans le traitement du cancer du sein [115] .



**Figure 35: Analyse de la distribution de la dose en curiethérapie de haut débit de dose en coupe coronale (A) et sagittale (B) [115]**



**Figure 36: Irradiation partielle du sein par curiethérapie**

#### **4. Hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est une étape essentielle dans le traitement adjuvant des cancers du sein exprimant les récepteurs aux œstrogènes visant à réduire au maximum la production d'œstrogènes. Chez les femmes jeunes le tamoxifène demeure le traitement de référence. Pour les jeunes patientes non ménopausées présentant un haut risque de récurrence, la suppression de la fonction ovarienne, associée à l'exémestane ou au tamoxifène, peut être envisagée après une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante [119].

Le tamoxifène demeure le traitement hormonal de référence pour les femmes de moins de 50 ans. Les inhibiteurs de l'aromatase seuls ne sont pas indiqués avant cet âge, car ils n'inhibent que la biosynthèse des œstrogènes dérivés de l'aromatase des androgènes surrénaliens, sans affecter la production ovarienne. Les méta-analyses successives de 1998 [120] , 2005 [121] et 2011 [122] ont progressivement précisé l'étendue des bénéfices : chez les patientes RE+, une hormonothérapie au tamoxifène pendant 5 ans au maximum améliore la survie sans récurrence de 13% à 15 ans et la survie globale de 9%. Ce bénéfice, qui se maintient pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement, est quasiment indépendant de la ménopause, du statut des récepteurs à la progestérone (RP), du statut ganglionnaire et de l'association éventuelle avec une chimiothérapie. Il est exclusivement réservé aux patientes RE+. Aucun avantage n'est constaté chez les patientes uniquement RP+. De plus, chez les patientes RE- ou ayant une expression des récepteurs RE inférieure à 10%, l'hormonothérapie semble offrir un

bénéfice minimal, voire inexistant, en termes de réduction des risques de récurrence et de mortalité [119] .

#### **4.1. Les anti-œstrogènes :**

Parmi les molécules anti-œstrogènes, le tamoxifène ( Nolvadex®) et le fulvestrant (Faslodex®) sont actuellement les deux principales recommandées.

- **Tamoxifène :**

Le tamoxifène est un anti-œstrogène avec une double action : il agit comme un puissant antagoniste tout en ayant une activité agoniste légère. Il exerce des effets anti-puissant œstrogène significatifs sur le sein, tout en présentant des effets agonistes partiels sur d'autres tissus [123]. Pour les tumeurs exprimant les récepteurs aux œstrogènes (RE), une cure de cinq de tamoxifène diminue le risque relatif de rechute de  $39 \pm \%$  [124] .

- **Fulvestrant :**

Le fulvestrant diffère du tamoxifène en tant qu'anti-œstrogène (pur), sans activité agoniste faible. Bien que son mécanisme d'action soit en grande partie semblable à celui du tamoxifène, il se distingue en induisant une régulation négative de la synthèse des récepteurs aux œstrogènes. Par conséquent, le traitement par fulvestrant entraîne une diminution de l'expression des RE [123] .

#### **4.2. Les anti-aromatases :**

L'aromatase est l'enzyme responsable de la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes, en catalysant la suppression du C19 et l'aromatation du cycle A du stéroïde [123] . Les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens (

exémestane ) ou non stéroïdiens (anastrozole et letrozole) inhibent la production périphérique des œstrogènes et sont exclusivement utilisées chez les femmes ménopausées [119] .

#### **4.3. Les analogues de la LH–RH :**

Les analogues de la LH–RH sont des molécules utilisées en combinaison avec des anti-œstrogènes pour induire une castration ovarienne. Deux de ces molécules sont actuellement disponibles sur le marché : la gosérelène 3,6 mg (Zoladex®) et la leuproréline 3,75 mg (Enantone®) [125] .

Le bénéfice de la suppression de la fonction ovarienne (SFO) médicale transitoire par agoniste de la LHRH ou radicale par chirurgie ou radiothérapie a été évalué dans le cadre de la méta-analyse parue en 2007 dans le Lancet. La SFO comme seul traitement adjuvant n'a pas démontré de bénéfice majeur en comparaison à la simple observation, ni en terme de survie sans récurrence, ni en termes de survie globale . Le bénéfice net à 15 ans est respectivement de 4.3% et 3,2% pour la survie sans récurrence et la survie globale [119].

L'hormonothérapie a été prescrite chez 23% des cas dans la série de Znati [18], 41% dans la série de Khanfir [16], et 30% dans la série de Ndounga [40] ; alors que ce taux est de 54% des cas dans notre étude ce qui est proche de la série de Khanfir .

#### **5. Thérapie ciblée :**

En recherche sur le cancer, une avancée majeure et prometteuse a été la validation clinique de molécules capables de cibler et d'inhiber les voies métaboliques pro-oncogéniques, à savoir les thérapies ciblées. Cela a marqué

le début d'une nouvelle ère dans les traitements anticancéreux, caractérisée par l'utilisation de substances plus sélectives et générant moins d'effets secondaires. Ces agents innovants incluent les anticorps monoclonaux qui se lient aux antigènes des cellules cancéreuses, ainsi que des molécules agissant sur le blocage des réactions enzymatiques clés. L'interaction de ces molécules ou anticorps avec leurs cibles inhibe des voies essentielles à la prolifération et aux processus métastatiques, ou au contraire, active des voies induisant la mort cellulaire (apoptose) [126].

Les avantages cliniques de ces nouvelles approches thérapeutiques sont rapidement apparus chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique, avant d'être étendus à des situations localisées en contexte périopératoire [126] .

### **5.1. Les inhibiteurs de HER2 :**

Le récepteur HER2, une tyrosine kinase transmembranaire codée par le proto-oncogène HER2/neu situé sur le chromosome 17, joue un rôle clé dans la régulation de la prolifération cellulaire. Lorsque ce récepteur subit une amplification génétique ou une surexpression, il confère aux cellules cancéreuses un caractère plus agressif. Cette anomalie, présente dans 15 à 20% des cancers du sein. En raison de son impact pronostique défavorable, des traitements ciblés tels que le trastuzumab (Herceptin®) et le lapatinib (Tyverb®) ont été mis au point pour bloquer l'activité de HER2 et améliorer les résultats cliniques [126] .

**a. Trastuzumab :**

Le trastuzumab est le premier anticorps ciblant HER2, se fixant sur le IV<sup>e</sup> sous-domaine extracellulaire de ce récepteur. Il agit en inhibant la transduction du signal, en induisant l'apoptose, en inhibant l'angiogénèse et en activant l'immunité non spécifique ( antibody-dependent cell-mediated cytotoxicité ). Ce traitement a amélioré le pronostic des patientes avec des tumeurs HER2+ et est autorisé en adjuvant, néo-adjuvant et en phase métastatique pour une durée totale d'un an [127] .

**b. Lapatinib :**

Le lapatinib est inhibiteur de tyrosine-kinase administré par voie orale qui cible les récepteurs EGFR et HER2 . Il est approuvé en association avec la capécitabine en deuxième ligne métastatique pour les patientes ayant déjà reçu du trastuzumab, avec un inhibiteur de l'aromatase, et depuis 2013, en association avec le trastuzumab seul pour les cancers mammaires avancés et métastatiques chez les patientes dont les tumeurs n'expriment pas les récepteurs hormonaux [127].

**5.2. Les anti-angiogéniques :**

L'angiogénèse, un processus clé dans le développement des vaisseaux sanguins, joue un rôle fondamental dans la croissance tumorale locale et la formation de métastases. Parmi les régulateurs de ce processus, le VEGF se distingue comme l'un des plus puissants promoteurs. Plusieurs stratégies thérapeutiques permettent d'interférer avec la voie du VEGF , telles que les anticorps anti-VEGF, les anticorps dirigés contre les récepteurs VEGF, ou encore les inhibiteurs de la fonction tyrosine kinase des récepteurs VEGF.

Actuellement, le Bévacizumab (Avastin®) est le seul traitement indiqué pour le cancer du sein métastatique, utilisé seul ou en combinaison avec d'autres thérapie. Le Bévacizumab est un anticorps monoclonal recombiné humanisé ciblant le VEGF-A empêche son interaction avec les récepteurs tyrosine kinase VEGFR1 et VEGFR2. Cette inhibition conduit à un arrêt de la prolifération des vaisseaux sanguins, freinant ainsi le développement tumoral et les métastases [127].

## **VIII. Complications :**

### **1. Chirurgicales :**

#### **a. Post-opératoires immédiates :**

Lymphorrhée : est une accumulation de liquide lymphatique sous la peau se manifeste généralement après l'ablation des ganglions lymphatiques lors d'une mastectomie ou d'une chirurgie conservatrice. Le traitement consiste principalement en un drainage par ponction afin d'éliminer l'excès de liquide et d'atténuer la douleur [128] .

Un œdème localisé dans la zone opérée, l'épaule, le thorax ou le bras est fréquent immédiatement après une chirurgie mammaire conservatrice. En général, il se résorbe de manière spontanée en quelques jours [129] .

Douleur : au réveil, comme après toute intervention chirurgicale, un inconfort ou une sensibilité peut survenir autour de l'incision et sous l'aisselle, pouvant s'étendre le long de la face interne du bras [129] .

Hématome : Les petits hématomes sont souvent résorbés spontanément avec le temps. Cependant, si l'hématome est important ou cause de la douleur, un drainage chirurgical peut être requis pour évacuer le sang accumulé [128].

Infection : peut survenir après l'intervention, se manifestant par des rougeurs, une sensation de chaleur, un gonflement sous la peau, un écoulement de pus ou de la fièvre. Elle peut être facilitée par une mauvaise cicatrisation, la présence d'une lymphocèle ou d'un hématome. Le traitement repose sur une antibiothérapie, éventuellement combinée à un drainage pour éliminer le liquide infecté [128].

Des troubles de la sensibilité sur la face interne du bras : se manifestant par des sensations telles que des engourdissements, un refroidissement, une faiblesse, ainsi que des sensations de brûlure ou de picotements. Ces symptômes peuvent être dus à la section du nerf perforant . Ces troubles s'améliorent progressivement sur une période de 6 à 12 mois [129] .

**b. Post-opératoires tardives :**

Lymphœdème : Selon la société française de lymphologie, un lymphœdème peut être diagnostiqué lors d'une consultation si la différence de circonférence par rapport au membre controlatérale est d'au moins 2 cm. D'autres auteurs recommandent une différence de volume de 200 ml ou de 10%. Une méta-analyse récente réalisée par Shen a examiné 84 études de cohorte portant sur 58 358 patientes atteintes de cancer du sein. Les résultats ont montré une incidence particulièrement élevée du lymphœdème, atteignant

21,9%. Trois principaux facteurs de risque ont été identifiés dans cette étude : le curage axillaire, la radiothérapie et l'obésité [130].

Des séquelles fonctionnelles telles que la douleur, la raideur au niveau de l'épaule ou du bras, peuvent apparaître, ainsi qu'une diminution de la force musculaire, qui sont des complications fréquentes [129] .

Un changement de l'image corporelle et de l'estime de soi est souvent observé, en particulier après une chirurgie non conservatrice. Parfois, la cicatrice peut être visible ou inesthétique, et si le sein est conservé, il peut présenter des déformations, comme la modification du galbe [129] .

## **2. Après chimiothérapie :**

Les chimiothérapies cytotoxiques ciblent à la fois les cellules tumorales et les tissus sains à renouvellement cellulaire rapide. Les toxicités les plus courantes incluent celle affectant la moelle osseuse, le système digestif, les muqueuses, la peau, les phanères et les gonades [131] .

Parmi les principaux facteurs de risques, on peut mentionner : la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, mucite, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la perte de cheveux , les éruptions cutanées, ainsi que la faiblesse et la fatigue. Certains agents chimiothérapeutiques peuvent également entraîner des altérations temporaires du fonctionnement des reins, du foie, du cœur ou des poumons, qui tendent généralement à se rétablir à la fin du traitement [131], [132].

Au sein des effets secondaires aussi possibles du traitement, l'oncologue discutera avec la patiente l'impact potentiel sur la fertilité. Des

études menées chez des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein ont révélé une diminution de l' hormone antimüllérienne, même en présence de cycles menstruels réguliers, ainsi que des taux anormalement élevés de FSH et d'œstradiol [133] .

### **3. Après radiothérapie :**

Lors de l'irradiation d'une tumeur mammaire, les tissus environnants peuvent également être exposés aux rayonnements. Malgré des avancées en termes de précision et l'utilisation de faisceaux de plus en plus ciblés, il reste difficile d'éviter totalement l'irradiation de certains tissus voisins [134] .

Il est essentiel de souligner que les effets secondaires varient considérablement d'une personne à l'autre. Ils dépendent également de la dose administrée, des zones d'irradiation ciblées et du technique utilisé [135].

Les effets secondaires, qualifiés d'immédiats, aigus ou précoces, surviennent pendant le traitement ainsi que dans les semaines qui suivent. Ils sont généralement temporaires [135] :

– Épithélite : L'épithélite sèche survient fréquemment après 15 jours de radiothérapie ( 20 à 30 Gy ) et se traite aisément avec des corps gras. En revanche, l'épithélite exsudative nécessite l'interruption de l'irradiation. Elle peut survenir quelques jours après la fin du traitement [113].

– Douleurs : L'irradiation mammaire peut provoquer des douleurs au niveau du sein traité, généralement dues à un œdème [113].

– Œsophagite : Une dysphagie douloureuse est courante lorsque l'irradiation touche les zones ganglionnaires de la chaîne mammaire interne

et de la région sus-claviculaire. Un traitement préventif peut être utile, en particulier en cas de hernie hiatale [113] .

– Pneumopathie radique : Le risque est faible après irradiation mammaire ( environ 1%), et dépend principalement du volume de poumon irradié [113] .

Les effets secondaires tardifs, également appelés complications, peuvent survenir plusieurs mois, voire des années après la fin du traitement. Ils peuvent parfois être durables ( séquelles ) [135] :

– Toxicité cardiaque : Une surmortalité d'origine cardiaque a été clairement observée en cas d'irradiation de la chaîne mammaire interne, particulièrement lorsque celle-ci est réalisée uniquement avec des photons. Cependant, les techniques d'irradiation modernes, qui combine l'utilisation de photons et d'électrons, permettent actuellement de limiter la dose reçue par le cœur [113] .

– Toxicité cutanée : Les télangiectasies, qui sont les complications cutanées tardives les plus fréquentes, surviennent à la suite de fortes doses d'électrons [113] .

– Risque de second cancer : Les cancers secondaires apparaissent avec une incidence légèrement accrue dans les zones irradiées. De petites augmentations du risque de cancers de l'œsophage, du poumon et d'angiosarcomes ont été observées [113] .

– Plexite radique : Le risque faible si la dose totale de 50 Gy (avec des fractions de 2 Gy, 5 fois par semaine) n'est pas dépassée. En revanche, au-

delà de 50 Gy, le risque apparait et augmente rapidement avec l'augmentation de la dose [113] .

- Lymphœdème : Le risque augmente après un curage axillaire suivi d'une irradiation. Les facteurs de risque principaux sont la technique d'irradiation, l'étendue du curage, ainsi que l'obésité et l'âge [113] .

## **IX. Evolution :**

### **1. Surveillance :**

La surveillance des patientes après un traitement du cancer du sein vise plusieurs objectifs [136] :

- Objectifs pour améliorer la survie :
  - Identifier une récurrence mammaire ou un nouveau cancer, qu'il soit homolatéral ou controlatéral .
  - Détecter une progression métastatique du cancer .
  - Repérer des cancers liés à une prédisposition génétique ou des cancers induits par les traitements administrés contre le cancer du sein .
  
- Objectifs pour améliorer la qualité de vie :
  - En détectant et en prenant en charge les complications liées aux traitements locorégionaux ou systémiques, qu'elles surviennent précocement ou tardivement .

Actuellement, l'European Society of Medical Oncology, l'American Society of Clinical Oncology, les Standards Options Recommandations et la

Haute Autorité de Santé préconisent la réalisation des examens ainsi que le suivi selon le rythme suivant :

Un examen clinique [137] :

- Tous les trois à six mois durant les trois premières années .
- Tous les six mois pendant les deux années suivantes .
- Puis une fois par an par la suite .

Une imagerie mammaire :

- Six mois après la fin de la radiothérapie externe .
- Puis une fois par an .

Une consultation dans les plus brefs délais en cas d'apparition de symptômes .

Ainsi une surveillance générale est mise en place afin de détecter d'éventuels signes de métastases par l'interrogatoire du patient et un examen clinique , en présence de de symptômes évocateurs, des examens para-cliniques sont réalisés, notamment : une scintigraphie osseuse, radiographie pulmonaire, échographie abdominale, tomodensitométrie .

Par ailleurs, un examen clinique pelvien régulier est conseillé pour les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, en particulier celles sous traitement par tamoxifène [138].

Les jeunes femmes sont plus susceptibles de développer des formes agressives de cancer du sein, ce qui augmente le risque de récurrence [139] .

D'après Roche Fordière et al., après cinq ans, la diminution du risque relatif de récurrence est plus lente chez les femmes jeunes [140] .

Dans notre série, la surveillance était assurée au moyen d'examen clinique du sein et d'une mammographie. Lors du suivi, 1 seule patiente soit 3,4% des cas a eu une récurrence locorégionale .

**Tableau 21: Comparaison de taux de rechute locorégionale entre les différentes séries**

<b>Auteurs</b>	<b>Taux de rechute</b>
Bouزيد [10]	8%
Belhafiane [29]	12,5%
Fleurier [7]	21%
Boufettal [12]	13,3%
Notre série	3,4%

La surveillance vise non seulement à dépister, diagnostiquer et prendre en charge précocement les récurrences locales, le cancer controlatéral et les métastases, mais également à évaluer les résultats, détecter les difficultés psychologiques et favoriser la réinsertion socioprofessionnelle des patientes [138] .

## **2. Survie :**

Chez les femmes jeunes, le cancer du sein présente souvent des caractéristiques plus agressives, influençant le pronostic et la survie. La survie dépend du stade au diagnostic, du profil moléculaire et de la réponse aux traitements, incluant la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les

thérapies ciblées. Bien que les cancers localisés aient un taux de survie élevé, les formes métastatiques restent un défi [141], [142] .

Dans la série de Boufettal [12] le taux de survie globale à 3 ans était de 56,4% et la survie sans rechute à de 48,4% , ainsi pour la série de Bouzid [10] le taux de survie globale à 3 ans était de 67,7% et la survie sans rechute à 58% , alors que pour Fleurier [7] le taux de survie globale à 3 ans était de 87,7% .

Dans notre série, le taux de survie global à 3 ans est de 88,2% ce qui rejoint la série de Fleurier , ainsi le taux de survie sans rechute à 3 ans était de 93,4% .

## **X . Retentissement psychologique :**

Bien que l'espérance de vie des patients atteints de cancers continue d'augmenter, cette maladie demeure un sujet de crainte, souvent liée à des idées de handicaps, de douleur et de mortalité [143] . Le sein, symbole de féminité, de sexualité et de maternité, est impacté, modifiant l'image corporelle des femmes. Ces changements ont des répercussions sur leurs relations interpersonnelles, perturbant l'équilibre du système familial ( couple, enfants ) et, plus largement, du système social. Les patientes ont tendance à se replier sur elles-mêmes. Ainsi, le cancer du sein et ses traitements affectent l'équilibre physique, psychologique et social des femmes concernées, compromettant leur qualité de vie [144] .

Le thermomètre ou l'échelle visuelle analogique de détresse psychologique , proposé par le NCCN, sa validité a été établie en le comparant

à d'autres instruments psychométriques, tels que le Hospital Anxiety and Depression Scale et le Brief Symptom Inventory. Une version française, appelée « échelle visuelle analogique de détresse », a été validée en 2007. Elle fixe à 3 le seuil à partir duquel une détresse psychologique pathologique est identifiée [143] .

La dépersonnalisation est courante chez les femmes atteintes de cancer et peut se manifester soit par une incapacité à se reconnaître, soit par une sensation de se diviser ou de se détacher d'elles-mêmes [144] .

Pour favoriser leur bien-être psychosocial, les patientes peuvent bénéficier de soins oncologiques de support. Ces soins visent à répondre à leurs besoins et à atténuer les effets des traitements contre le cancer à court, moyen et long terme [144] .

Les d'une étude fait par Lantheaume et ses collègues mettent en évidence les bienfaits des séances de la psychothérapie par médiation photographique sur l'image corporelle et ses dimensions associées. Cette approche, adaptée et personnalisée, aide les patientes à retrouver ou à maintenir un lien avec leur corps, malgré les transformations induites par le cancer et ses traitements [144] .

## **XI . Prévention :**

### **1. Prévention primaire :**

Les femmes présentant un risque très élevé de cancer du sein, sont celles qui ont une prédisposition héréditaire avérée ou un antécédent familial évocateur, même en l'absence de mutation génétique identifiée, notamment

pour les gènes BRCA1 et BRCA2. Ainsi l'inquiétude d'un risque supplémentaire est lié à l'usage de certaines contraceptions hormonales ou d'un traitement hormonale substitutif [145] .

Chez ces patientes une intervention prophylactique (mastectomie) peut être envisagée. Concernant l'hormonothérapie préventive, des effets bénéfiques ont été observés avec les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes, tels que le tamoxifène et le raloxifène, ainsi que, plus récemment, avec les inhibiteurs de l'aromatase, notamment l'exémestane et l'anastrozole [146] .

D'après une méta-analyse récente, un traitement de cinq ans par tamoxifène ou raloxifène réduit l'incidence du cancer du sein d'environ 38%. De plus, cet effet bénéfique persiste pendant au moins cinq ans après l'arrêt du traitement [147].

L'hormonothérapie préventive, bien que moins efficace que la mastectomie, présente des effets indésirables parfois sévères et des défis en termes d'observance du traitement. Toutefois, elle peut être une option pour les femmes à risque élevé de cancer du sein qui souhaitent éviter ou retarder une intervention chirurgicale [146].

De plus, pour lutter contre les facteurs environnementaux tels que l'obésité, l'alcool, alimentation déséquilibrer, les femmes doit maintenir un index de masse corporelle normal, pratiquer une activité physique régulière, adopter une alimentation saine privilégiant les aliments d'origine végétale, réduire la consommation d'alcool [148].

## **2. Prévention secondaire : Dépistage**

Une des actions possibles pour réduire les risques de décès liés au cancer du sein est la détection de la maladie à un stade aussi précoce que possible, ce qui constitue l'un des objectifs du dépistage. Les effets attendus de ce dépistage concernent non seulement la réduction de la mortalité, mais aussi l'allègement des traitements, notamment en réduisant le nombre de mastectomies, de curages axillaires et de chimiothérapie, au profit de traitements moins agressifs [149] .

Selon un rapport de l'INCa publié en 2018, le dépistage organisé du cancer du sein a permis de réduire le recours à la chimiothérapie tout en favorisant une augmentation des interventions chirurgicales mammaires conservatrices chez les femmes diagnostiquées grâce à ce dépistage [150] .

La mammographie reste actuellement le moyen le plus efficace pour le dépistage précoce du cancer du sein, et elle peut être complétée par une échographie mammaire afin de confirmer la nature de la lésion détectée [149].

Au Maroc, la Fondation Lalla Salma-Prévention et traitement du cancer a été créée en 2005, sous l'initiative de la Princesse Lalla Salma. Cette fondation a mis en place des programmes de dépistage précoce du cancer, comme le dépistage de cancer du sein qui se fait par un examen clinique des seins effectué par un professionnel de la santé et une mammographie, ce dépistage cible les femmes âgées entre 45 et 69 ans ainsi que les femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein [151] .

# CONCLUSION

Le cancer du sein reste la tumeur maligne la plus fréquente chez les jeunes femmes. Ces dernières années, une augmentation significative de son taux a été observée chez cette population, exigeant une attention particulière en raison de ses caractéristiques morphologiques et pronostiques spécifiques, ainsi que de ses enjeux uniques, notamment la préservation de la fertilité.

Ainsi, un jeune âge est souvent lié à des caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives défavorables. Parmi celles-ci figurent un retard diagnostique, une prévalence accrue des formes avancées avec une tumeur de plus grande taille, une atteinte ganglionnaire histologique plus fréquente, un grade histologique généralement plus élevé, une moindre expression des récepteurs aux œstrogènes et une surexpression de HER2 plus élevée, un risque accru de récurrences locorégionales et à distance, ainsi qu'une survie globale réduite.

Il est donc essentiel d'adopter une approche multidisciplinaire visant à diagnostiquer la maladie plus tôt, à favoriser les consultations d'oncogénétique chez les femmes à risque et à adapter les traitements en fonction des facteurs pronostiques propres aux jeunes patientes, afin d'améliorer leur évolution.

Dans notre pays, le dépistage ne cible pas les femmes jeunes, il serait nécessaire de réévaluer ses recommandations afin d'inclure cette population à risque, notamment en raison de la prévalence croissante de ce cancer chez les jeunes femmes et de son pronostic défavorable.

L'annonce de diagnostic de cancer du sein à un âge jeune représente un traumatisme difficile à surmonter, elles sont confrontées à des préoccupations

telles que la fertilité, l'image corporelle, la sexualité, et l'avenir, ce qui peut renforcer l'anxiété et la dépression. D'où l'importance d'un accompagnement psychologique spécifique et de campagnes de sensibilisation pour mieux informer et soutenir cette population face à cette maladie.

# ANNEXES

## **Annexe 1 : classification BI-RADS de l'ACR des anomalies**

### **mammographiques :**

ACR 0 : Des examens complémentaires sont nécessaires, notamment la comparaison avec les documents antérieurs, la réalisation d'incidences supplémentaires, de clichés centrés comprimés, d'agrandissement des microcalcifications ou encore une échographie. Cette classification est provisoire et utilisée en contexte de dépistage ou en attente d'un second avis, jusqu'à ce que celui-ci soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété, permettant ainsi une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Certaines anomalies bénignes ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec macrocalcifications, souvent associée à un adénofibrome ou un kyste.
- Présence d'un ganglion intramammaire.
- Opacité(s) ronde(s) identifiée(s) comme un/des kyste(s) typique(s) en échographie.
- Image(s) de densité graisseuse ou mixte, correspondant à un lipome, un hamartome, une galactocèle ou un kyste huileux.
- Cicatrices connues et calcifications liées à un matériel de suture.

- Macrocalcifications sans opacité, observées dans des cas d'adénofibrome, de kyste, d'adiponécrose, d'ectasie canalaire sécrétante ou encore de calcifications vasculaires.
- Microcalcifications présentant des formes annulaires, arciformes, semi-lunaires, sédimentées ou rhomboédriques.
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : Une anomalie probablement bénigne nécessite une surveillance à court terme. Il peut s'agir de :

- Microcalcifications rondes, punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, regroupées en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreux, suggérant un début de calcification d'un adénofibrome.
- Opacité(s) bien circonscrite(s), de forme ronde, ovale ou légèrement polycyclique, sans microlobulation, non calcifiée et non liquidienne à l'échographie.
- Asymétrie focale de densité, présentant des limites concaves et/ou mêlée à de la graisse.

ACR 4 : Présence d'une anomalie indéterminée ou suspecte nécessitant une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières, nombreuses et/ou regroupées en amas aux contours ni ronds ni ovales.

- Microcalcifications pulvérulentes, nombreuses et groupées.
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, en faible nombre.
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
- Opacité(s) non liquidienne(s) de forme ronde ou ovale, présentant des contours lobulés, masqués ou une augmentation de volume.
- Distorsion architecturale sans lien avec une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) avec des limites convexes ou une évolution notable.

ACR 5 : Anomalie hautement évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.
- Regroupement de microcalcifications, quelle que soit leur morphologie, présentant une disposition galactophorique.
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou une opacité.
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Opacité mal délimitée, aux contours flous et irréguliers.
- Opacité spiculée avec un centre dense.

## Annexe 2 : 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)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : 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 x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
<b>AU TOTAL</b>	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

# RESUMES

## RÉSUMÉ

**THÈSE** : Cancer du sein chez la femme jeune âgée moins de 40 ans : à propos de 31 cas.

**AUTEUR** : MOUBTAHIJ HAFSSA

**MOTS-CLÉS** : Cancer du sein- Âge jeune – Facteurs pronostiques.

Au Maroc, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec un taux de 36% et la survenue de ce cancer à un âge jeune est souvent associée à des caractéristiques anatomo-cliniques de mauvaises pronostiques.

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 31 cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée moins de 40 ans admises pour prise en charge à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès entre janvier 2019 et septembre 2023.

Le cancer du sein chez la femme jeune âgée moins de 40 ans à représenter 11% de nombre globale de cancer du sein diagnostiqués durant cette période avec un âge moyen de 32ans ,et un pic de fréquence chez la tranche d'âge de 31 –35 cas ( 42%) . La pauciparité et la nulliparité étaient prédominantes (55% / 26%). 31% avaient un antécédent familial de cancer du sein .La prise de contraception orale était noté chez 72 % des patientes.

Sur le plan clinique le délai moyen de consultation était de 3 mois. Le mode de révélation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule du sein

trouvé chez 82% des cas . L'atteinte du sein gauche était trouvée chez 58% des patientes, et du sein droit chez 42% des patientes.

Sur le plan paraclinique, les patientes qui ont bénéficié d'une échographie – mammographie 59% étaient classées ACR4 et 41 % étaient classées ACR5.

Sur le plan histologique, il y avait une nette prédominance de carcinome canalaire infiltrant avec un taux de 94% et la taille tumorale moyenne était de 3,5 cm. Les grades SBR II et SBR III ont concerné 100% des tumeurs accompagnés d'emboles vasculaires dans 34% des cas. L'envahissement ganglionnaire histologique a été retrouvé chez 71%. Concernant l'étude moléculaire la surexpression de HER2 était trouvée chez 22% des cas et le triple négatif chez 26 % des cas.

Sur le plan thérapeutique, 67% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie radicale et 23% d'une chirurgie conservatrice et 10 % d'un traitement palliatif.

Sur le plan pronostique, dans notre série la survie globale à 2 ans était de 69% et à 5 ans était de 17% .Les taux de survie étaient influencés par le stade tumoral, le statut ganglionnaire, le grade SBR et l'existence de métastases.

## SUMMARY

**THESIS:** Breast Cancer in Young Women Under 40 Years Old: A Study of 31 Cases

**AUTHOR:** MOUBTAHIJ HAFSSA

**KEYWORDS:** Breast cancer – Young age – Prognostic factors

In Morocco, breast cancer is the most common cancer among women, with a rate of 36%. The occurrence of this cancer at a young age is often associated with anatomoclinical characteristics of poor prognosis.

This is a retrospective study of a series of 31 cases of breast cancer in young women under the age of 40 who were admitted for treatment at the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes between January 2019 and September 2023.

Breast cancer in women under 40 years old accounted for 11% of the total number of breast cancer cases diagnosed during this period, with an average age of 32 years and a peak frequency in the 31–35 age group (42%). Pauciparity and nulliparity were predominant (55% / 26%). A family history of breast cancer was reported in 31% of cases. Oral contraceptive use was noted in 72% of the patients.

Clinically, the average consultation delay was three months. The most frequent mode of discovery was self-palpation of a breast lump, found in 82% of cases. The left breast was affected in 58% of patients, while the right breast was affected in 42%.

On the paraclinical level, among the patients who underwent ultrasound-mammography, 59% were classified as ACR4 and 41% as ACR5.

Histologically, there was a clear predominance of infiltrating ductal carcinoma, accounting for 94% of cases, with an average tumor size of 3.5 cm. SBR grade II and SBR grade III tumors were present in 100% of cases, accompanied by vascular emboli in 34% of cases. Histological lymph node involvement was found in 71% of patients. Regarding molecular studies, HER2 overexpression was found in 22% of cases, and the triple-negative subtype in 26% of cases.

Therapeutically, 67% of patients underwent radical surgery, 23% underwent conservative surgery, and 10% received palliative treatment.

From a prognostic perspective, in our series, the overall survival rate at two years was 69%, while the five-year survival rate was 17%. Survival rates were influenced by tumor stage, lymph node status, SBR grade, and the presence of metastases.

## ملخص

**أطروحة :** سرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت سن 40 سنة: دراسة حول 31 حالة

**المؤلف:** مبتهج حفصة

**الكلمات الأساسية :** سرطان الثدي - المرأة الشابة - العوامل الإنذارية

في المغرب، يُعد سرطان الثدي السرطان الأكثر شيوعاً لدى النساء، حيث يمثل نسبة 36%. ويُعتبر ظهور هذا السرطان في سن مبكرة مرتبطاً غالباً بخصائص سريرية و مرضية ذات إنذار سيئ.

هذه دراسة استرجاعية لسلسلة من 31 حالة لسرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت سن 40 سنة، واللواتي تم قبولهن للعلاج في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس بين يناير 2019 وسبتمبر 2023.

مثل سرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت سن 40 سنة نسبة 11% من إجمالي حالات سرطان الثدي المشخصة خلال هذه الفترة، بمتوسط عمر بلغ 32 سنة، وذروة تردد بين الفئة العمرية 31-35 سنة (42%). كانت قلة الإنجاب وانعدامه سائتين بنسبة 55% و 26% على التوالي. وُجد أن 31% من الحالات لديهن تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي، كما لوحظ استخدام موانع الحمل الفموية لدى 72% من المريضات.

من الناحية السريرية، كان متوسط مدة التأخر في استشارة الطبيب 3 أشهر. وكان أكثر طرق الكشف شيوعاً هو قيام المريضة بجس كتلة في الثدي، حيث تم تسجيل ذلك لدى 82% من الحالات. وقد تم العثور على إصابة الثدي الأيسر لدى 58% من المريضات، بينما أصيب الثدي الأيمن لدى 42%

خضعت المريضات لفحص الاكوغرافيا-ماموغرافيا، حيث تم تصنيف 59% منهن ضمن فئة ACR4

من ناحية التشريح النسيجي، سُجلت سيادة واضحة لسرطان الأقفنية ، بنسبة 94%. وكان متوسط حجم الورم

3.5 سم. جميع الأورام كانت بدرجات SBR II و SBR III، مع وجود انسدادات وعائية في 34% من الحالات. كما

وُجد انتشار للعقد اللمفاوية في 71% من الحالات. أما فيما يخص الدراسة الجزيئية، فقد تم تسجيل فرط تعبير HER2

لدى 22% من الحالات، فيما كانت 26% من الحالات ثلاثية السلبية. (Triple Negative)

من الناحية العلاجية، خضعت 67% من المريضات لجراحة استئصال جذري، و 23% لجراحة محافظة، بينما

تلقت 10% علاجاً تطبيقياً.

في دراستنا، بلغت نسبة البقاء على قيد الحياة خلال سنتين 69%، في حين كانت النسبة خلال خمس سنوات 17%. وقد تأثرت معدلات البقاء بعوامل مثل مرحلة الورم، حالة العقد اللمفاوية، درجة SBR، ووجود النقائل

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cancer du sein (who.int)
- [2] E. Heer, A. Harper, N. Escandor, H. Sung, V. McCormack, and M. M. Fidler–Benaoudia, “Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population–based study
- [3] M. Oluwasanu and O. I. Olopade, “Global disparities in breast cancer outcomes: new perspectives, widening inequities, unanswered questions,” *The Lancet Global Health*, vol. 8, no. 8, pp. e978–e979, 2020
- [4] [Registre\\_des\\_Cancers\\_de\\_la\\_Region\\_du\\_Grand\\_Casablanca\\_2013–2017.pdf](#) (contrelecancer.ma)
- [5] Cancer Today (iarc.fr)
- [6] Kollias, J., et al., Early–onset breast cancer–histopathological and prognostic considerations. *British journal of cancer*, 1997. 75(9): p. 1318
- [7] Fleurier C, et al. Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [2018], <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.012>
- [8] Anders C. K, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Seminars in Oncology* 2009 ;36 :237–249
- [9] Wonshik Han et Al The incidence of breast cancer in young women (age < 35) *BMC Cancer* 2004, 4, P:82
- [10] Bouzid, N., et al., Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie: étude rétrospective à propos de 124 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2013. 41(6): p. 356–360

- [11] Guendouz, H., et al., Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans: étude rétrospective à propos de 612 cas. Société française de sénologie et de pathologie mammaire. La Lettre du sénologue, 2011. 52
- [12] Boufettal, H., M. Noun, and N. Samouh, Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. Cancer/Radiothérapie, 2010. 14(8): p. 698–703
- [13] The diagnosis of breast cancer in women younger than 40 Author links open overlay panel L.M. Foxcroft, E.B. Evans, A.J. Porter
- [14]. Livi, L., et al., The impact of young age on breast cancer outcome. European Journal of Surgical Oncology, 2010. 36(7): p. 639–645
- [15] Merviel, P., et al., Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2011. 39(9): p. 486–490
- [16] A.Khanfir et al Cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. Cancer / radiothérapie 2006; 10 :565– 571
- [17] A.Chan, M. Pintilie, K.Vallis, C.Girourd et P.Goss. Breast cancer in women younger than 35 years: Review of 1002 cases from a single institution. Annals of Oncology 2000; 11: 1255– 62
- [18] Znati, K., Bennis, S., Abbass, F., Akasbi, Y., Chbani, L., Elfatemi, H., ... & Amarti, A. (2014). Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 42(3), 149–154
- [19] Dall GV, and Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. Front Oncol. 2017; 7: 110

- [20] Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. Biomed Res Int. 18 avr 2022;2022:9605439
- [21] Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci. 1 nov 2017;13(11):1387-97
- [22] Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use E White 1, K E Malone, N S Weiss, J R Daling 1994 Apr 6;86(7):505-14. doi: 10.1093/jnci/86.7.505
- [23] Grabrick, D.M., et al., Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. Jama, 2000. 284(14): p. 1791-1798
- [24] 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
- [25] Persand Busunt Sandhya Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins Thèse Med, Université Bordeaux 2, 1999 ; n°127
- [26] Antécédents personnels – Facteurs de risque [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancerdu-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-personnels>
- [27] Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treat. 2017; 165: 193-200

[28] Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)-Patient Version – National Cancer Institute [Internet]. 2020 [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq>

[29] BELHAFIANE, M.S. and M. KHOUCHANI, Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. Cancer, 2015

[30] Liukkonen, S., et al., Breast cancer in very young women. European Journal of Surgical Oncology, 2011. 37(12): p. 1030–1037

[31] Telle-Lamberton M. Données épidémiologiques sur le cancer du sein radio-induit Revue d'Épidémiologie et de Sante Publique 2008 ; 56:235–243

[32] 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

[33] Cancer du sein [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein](#)

[34] Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. Br J Cancer. 23 août 2011;105(5):709-22

[35] Makarem N, Chandran U, Bandera EV, et al. Dietary fat in breast cancer survival. Annu Rev Nutr. 2013; 33: 319–348

[36] Saxe GA, Rock CL, Wicha MS, et al. Diet and risk for breast cancer recurrence and survival. Breast Cancer Res Treat 1999; 53: 241–2

- [37] Bauer SR, Hankinson SE, Bertone–Johnson ER, et al. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose–response meta–analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 123
- [38] Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka–Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* sept 2015;14(3):196-202
- [39] Hamajima N, Hirose K, Tajima K, 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 Cancer.* 2002; 87: 1234–1245
- [40] Ndounga E, Bambara T A ,Fortuné A B L, Itoua C, Moukassa D, Nkoua JB M, « Cancer du sein chez la femme de 35 ans et moins au CHU de Brazzaville », Brazzaville, 2020. Disponible sur: <https://www.clinical–medicine.panafrican–med–journal.com/content/article/2/94/full>
- [41] Samira IDMANGA, « Cancer du sein chez la femme jeune moins de 35 ans au service de gynécologie obstétrique CHU Med VI de Marrakech », étude rétrospective, faculté de medecine et de pharmacie Marrakech, Maroc, 2019
- [42] Matro, J.M., et al., Inflammatory breast cancer management in the national comprehensive cancer network: the disease, recurrence pattern, and outcome. *Clinical breast cancer*, 2015. 15(1): p. 1–7
- [43] Natori, A., et al., A comparison of epidemiology, biology, and prognosis of inflammatory breast cancer in Japanese and US populations. *Clinical breast cancer*, 2013. 13(6): p. 460–464

[44] Hance, K.W., et al., Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. Journal of the National Cancer Institute, 2005. 97(13): p. 966–975

[45] Lazreqh, H., Cancer du sein de la femme jeune (1996–2000):(A propos de 52 cas à la maternité Lalla Meryem). 2001

[46] Morgan, A., et al., Young women with breast cancer, clinical, histopathological and prognostic considerations. Williams RJL Royal Glamorgan Hospital March, 2004

[47] 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

[48] Johnstone, P.A., et al., Yield of mammography in selected patients age  $\leq$  30 years. Cancer, 2001. 91(6): p. 1075–1078

[49] Neinstein, L.S., Breast disease in adolescents and young women. Pediatric Clinics, 1999. 46(3): p. 607–629

[50] 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

[51] Balleyguier C, Thomassin–Naggara I. BI–RADS 2013 en mammographie: petit guide des nouveautés Imagerie de la Femme 2015 ; 25:1–7

- [52] Buchberger W, Niehoff A, Obrist P et al. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000 21 (4): 325–336
- [53] Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1342–8
- [54] 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
- [55] Dahlstrom, J., S. Sutton, and S. Jain, Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. *Histopathology*, 1996. 28(6): p. 537–541
- [56] CLOUGH. Diagnosis of breast tumors: fine needle aspiration versus microbiopsy. *Gynecol Obstet Fert* 2005; 33: 539
- [57] VIELH. Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. *Gynecol Obstet Fert* 2005; 33 (7–8): 543–5
- [58] Sneige, N., B.D. Fornage, and G. Saleh, Ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions: cytologic and histologic findings. *American Journal of clinical pathology*, 1994. 102(1): p. 98–101
- [59] Lerebours, F., et al., Two prognostic groups of inflammatory breastcancer have distinct genotypes. *Clinical cancer research*, 2003. 9(11): p.4184–4189

[60] Institut National du cancer. Cancer du sein infiltrant non métastatique : questions d'actualité, Rapport intégral; 2012

[61] Riedinger JM. Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ? Médecine Nucléaire 2010 ; 34:44-51

[62] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010

[63]

[64] TNM 8<sup>ème</sup> édition 2017 (EPU Pathologie Mammaire 2018; G. xMac Grogan, A. Vincent-Salomon, L. Arnould)

[65] <https://123dok.net/document/zkw1e24p-classification-tnm-cancer-sein-e-%C3%A9dition.html>

[66] Laurent Arnould, Frédérique Penault-Llorca, Nadine Dohollou, Olivier Caron, Christelle Levy . Cancer du sein de la femme jeune: Spécificités histologiques, pronostiques : en quoi sont-elles différentes des femmes plus âgées ? Bull Cancer 2019; 106: S10-S18

[67] Anne-Margeaux Mascrale et al., Spécificités de la prise en charge diagnostique du cancer du sein chez la femme jeune , vol. 34 issue 2, p. 89-92, juin 2024.

[68] Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions; Pathologie Biologie 51 (2003) 391-392

- [69] Mvere, M., et al., Frequency and patterns of metastatic disease in locally advanced inflammatory and non-inflammatory breast cancer. *Clinical Oncology*, 2011. 23(9): p. 608–612
- [70] Foo, C.S., et al., Breast cancer in young Asian women: study on survival. *ANZ journal of surgery*, 2005. 75(7): p. 566–572
- [71] Fitzgibbons, P.L., et al., Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2000. 124(7): p. 966–978
- [72] Paillocher Nicolas, Abadie Lacourtoise Sophie and al. Cancer du sein infiltrant chez les femmes de moins de 25 ans. *La Presse Médicale*. 2006, Vol. 35, N°11 : 1618–1924
- [73] Ahmed, S.B., et al., Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique*, 2002. 14(3): p. 231–241
- [74] 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
- [75] 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
- [76] CAJDOS C, TARTTER PI, BLEIWESS IJ, BODIAN C, BROWER. Stage 0 to stage III breast in young women. *J Am College Surgery* 2000; 190 (5): 523–9

- [77] GANN PH, COLILLA SA, GAPSTUR SM, WINCHESTER. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *Cancer* 1999; 86 [8]: 1511– 9
- [78] KROMAN N, JENSEN M, MOURIDSEN H T. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000, 320: 474–9
- [79] Turner, B.C., et al., BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations. *Journal of clinical oncology*, 1999. 17(10): p. 3017–3024
- [80] Morabito, A., et al., Prognostic and predictive indicators in operable breast cancer. *Clinical breast cancer*, 2003. 3(6): p. 381–390
- [81] Azria, D., et al., Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art. *Cancer/Radiothérapie*, 2004. 8(3): p. 188–196
- [82] Albasri AM. Clinicopathological characteristics of young versus older patients with breast cancer. *Saudi Med J*. juill 2021;42(7):769-75
- [83] Radosevic-Robin N, Béguinot M, Penault-Llorca F. Évaluation de l'infiltrat immunitaire dans le cancer du sein [Evaluation of the immune infiltrate in breast cancer]. *Bull Cancer*. 2017 Jan;104(1):52–68. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.11.010. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27986267

- [84] Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Hirakawa H, Takahashi Y, Nakagawa S, Watanabe G, Tada H, Suzuki A, Ohuchi N, Ishida T. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res.* 2015 Sep 4;17(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x. PMID: 26341640; PMCID: PMC4560879
- [85] McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 9 sept 2000;321(7261):624-8
- [86] Agrup, M., et al., C-erbB-2 overexpression and survival in early onset breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 2000. 63(1): p. 23-29
- [87] Jmor S Breast cancer in women aged 35 and under : prognosis survival. *JR. Coll Surg. Edinb* 2002 Dec,47 (6)
- [88] M. Peasmans et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British Journal of Cancer* (2007) 96, 1504-1513
- [89] W.Troudi et al. Analyse de la rupture de tolérance vis-à-vis de la p53 dans le cancer du sein en Tunisie. Stratégie d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 21 (2006) 38-44
- [90] Millet I, Badat N, Petit É, Cayrac M, Pages-Bouic E, Taourel P. Cancer de l'endomètre induit : quelle place pour l'échographie? *Imag Femme.* 2016 Jun;26(2):55-65

[91] Delalogue, S. and H. Marsiglia, Bases génétiques de la radiosensibilité descancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*, 2005. 9(2): p. 77–86

[92] Moureau-Zabotto, L., et al., L'évaluation conjointe du contenu en ADN et de la fraction de cellules en phase S est un paramètre pronostique indépendant dans les cancers du sein de stades I et II. *Cancer/Radiothérapie*, 2005. 9(8): p. 575–586

[93] Société canadienne du cancer, « Les différents grades du cancer du sein », disponible <http://www.cbcf.org/frfr/central/AboutBreastCancerMain/Diagnosis/Pages/StagingGrading.aspx>

[94] DURAND JC, FOURQUET A. La théorie et la pratique du traitement locorégional du cancer du sein. *Pathol Biol* 1991 ; 39 [9] : 840

[95] Nouvelle chirurgie du cancer du sein *New surgery* .Marie-Pierre Chauvet. Volume 48, Issue 10, October 2019, Pages 1123–1130

[96] Docteur Alfred FITOUSSI, Institut Curie, Service de chirurgie générale et sénologique, 26 rue d'Ulm, 75005 PARIS et Centre du Sein et de la Femme, 18 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris

[97] M. Bahri, F. Elloumi, ..., J. Daoud. Récidives mammaires après chirurgie conservatrice d'un cancer du sein . Volume 17, Issues 5–6, October 2013, Page 616

[98] Marie Lucile, .. , Roman Rouzier. Désescalade thérapeutique dans le cancer du sein en chirurgie oncologique . Volume 108, Numéro 12, Décembre 2021, Pages 1145–1154

[99] C.Mathelin.S.Brousse,C. Vaysse. Actualisation des indications chirurgicales et des indicateurs de qualité et sécurité des soins dans la prise en charge des carcinomes mammaires invasifs.Volume 52, Issue 3, March 2024, Pages 125–131

[100] L. Ouldamer .A. Tréfoux . G Corps .La mastectomie prophylactique controlatérale : sur quels arguments ?.Volume 41, numéros 7 et 8, juillet–août 2013, pages 419–420

[101] Delia Dammacco .La chirurgie de reconstruction mammaire.Volume 37, Issue 245, March 2023, Pages 12–14

[102] <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>

[103] [https://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/breast-cancer/breast-cancer#Treatment\\_v1066173](https://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/breast-cancer/breast-cancer#Treatment_v1066173)

[104] Elise Deluche, Jean–Yves Pierga . Chimiothérapie et femme jeune dans le cancer du sein : quelle prise en charge ? Volume 106, Issue 12, Supplement 1, December 2019, Pages S19–S23

[105] R.Le Scoden , S. Bruant , et al . Rôle de l’irradiation locorégionale adjuvante en l’absence d’envahissement ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie totale et lymphadénectomie axillaire pour un cancer du sein. Expérience de l’hôpital René–Huguenin–institut Curie.Volume 15, Issue 8, December 2011, Pages 675–682

[106] J.Cirier, G.Body , L.Ouldamer . Impact de la réponse histologique complète à la chimiothérapie néo–adjuvante pour cancer du sein selon le sous–type moléculaire. Volume 45, Issue 10, October 2017, Pages 535–544

[107] 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

[108] Alix–Panabieres, C., Riethdorf, S., & Pantel, K. (2008). Circulating Tumor Cells and Bone Marrow Micrometastasis. Clinical Cancer Research, 14(16), 5013–5021. doi:10.1158/1078– 0432.ccr–07–5125

[109] 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

[110] [https://fr.lilly.com/oncologie/cancer–du sein/metastatique/traitements](https://fr.lilly.com/oncologie/cancer-du-sein/metastatique/traitements)

[111] A.Beddok , P.Cottu et al . Radiothérapie et thérapie ciblée pour la prise en charge du cancer du sein : mise au point. Volume 27, Issue 5, September 2023, Pages 447–454

[112] S.Besnard, B.Cutuli et al. Radiothérapie du cancer du sein infiltrant: recommandations nationales françaises. Volume 16, Issues 5–6, September 2012, Pages 503–513

[113] Marie–Pierre Sunyah .Chapitre 12 – Radiothérapie des cancers du sein.2011, Pages 107–116

[114] Pauline Jardel, Zenab Alami et al. Radiothérapie des cancers du sein inflammatoires. Volume 105, Issue 4, April 2018, Pages 415–425

[115] M.E.Chand et al. Curiethérapie du cancer du sein . cancer/radiothérapie. Volume 17, Issue 2, April 2013, Pages 125–129

[116] Hennequin, C., et al., Radiothérapie du cancer du sein. Cancer/Radiothérapie, 2016. 20: p. S139–S146

[117]

[118] Bartelink, H., et al., Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(22): p. 3259–3265

[119] Aurélien Saltel–Fulero et al . Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. Volume 103, Issue 1, January 2016, Pages 104–112

[120] Group, E.B.C.T.C., Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet, 1998. 351(9114): p. 1451–1467

[121] Group, E.B.C.T.C., Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet, 2005. 365(9472): p. 1687–1717

[122] Group, E.B.C.T.C., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient–level meta analysis of randomised trials. The lancet, 2011. 378(9793): p. 771–784

[123] Patricia de Cremoux. Hormonothérapie des cancers du sein .Volume 98, Issue 11, November 2011, Pages 1311–1319

[124] M.Debled, L.Salabert . Hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein. Cancer du Sein Dépistage et prise en charge 2016, Pages 95–107

[125] Clere, N., Les traitements du cancer du sein. Actualités Pharmaceutiques, 2016. 55(558): p. 20–25

[126] D.Molnar–Stanciu et al. Thérapie ciblée et cancer du sein: état de l'art.Pathologie Biologie Volume 60, Issue 4, August 2012, Pages 254–263

[127] F.Coussy et al. Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein .Gynécologie Obstétrique & Fertilité .Volume 42, Issue 11, November 2014, Pages 787–794

[128] <https://www.idsein.fr/blog/quelles-sont-les-complications-possibles-apres-un-traitement-chirurgical-du-cancer-du-sein>

[129] [https:// www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Effets-secondaires](https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Effets-secondaires)

[130] Azuar et al. Actualisation des indications et des techniques de prise en charge du lymphœdème après chirurgie du cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie .Volume 52, Issue 3, March 2024, Pages 142–148

[131] Chapitre 4 – Effets secondaires, complications et séquelles de la chimiothérapie. Complications et Séquelles des Traitements en Cancérologie ORL. Rapport SFORL 2013, Pages 125–147

[132] <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/chemotherapy/side-effects/about>

[133] Audrey Mailliez, Decanter, Bonnetterre. Chimiothérapie adjuvante de cancer du sein et fertilité : estimation de l'impact, options de préservation et place de l'oncologue. Bulletin du Cancer .Volume 98, Issue 7, July 2011, Pages 741-751

[134] <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/traitements/effets-secondaires-de-la-radiotherapie-mammaire>

[135] [https:// www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Effets-secondaires](https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Effets-secondaires)

[136] P.Bonnier. Principe de surveillance et d'accompagnement des femmes après traitement d'un cancer du sein localisé. Cancer du Sein Dépistage et prise en charge 2016, Pages 203-210

[137] J.M.Classe et al., Surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Volume 39, Issue 8, Supplement, December 2010, Pages F85-F88

[138] P.Vennin, Y.Belkacémi, M-P.Chauvet. Surveillance après traitement des cancers du sein localisés invasifs. Gynecologie Obstetrique & Fertilité 36 (2008) 183-189

[139] <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque-de-recidive>

[140] De La Rochefordiere, A., et al., Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. The Lancet, 1993. 341(8852): p. 1039 1043

[141] <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/traitement-cancer-sein/evaluer-les-chances-de-guerison-du-cancer-du-sein>

[142] <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/prognosis-and-survival>

[143] Benoitte Méry et al., Dépistage de la détresse psychologique chez les patientes en cours de traitement du cancer du sein. Volume 102, Issue 10, October 2015, Pages 845–853

[144] Sophie Lantheaume et al., Cancer du sein, image du corps et Psychothérapie par Médiation Photographique (PMP). Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. Volume 174, Issue 5, June 2016, Pages 366–373

[145] C. Duffau et al., Femmes à très haut risque de cancer du sein : contraception, traitement hormonal substitutif et dépistage personnalisé. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie Volume 51, Issue 5, May 2023, Pages 275–283

[146] [https://www.cbip.be/fofia\\_pdfs/FR/P42F02B.pdf](https://www.cbip.be/fofia_pdfs/FR/P42F02B.pdf)

[147] Lancet 2013;381:1827–34 (doi:10.1016/S0140–6736(13)60140–3)

[148] <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/risks/reducing-your-risk>

[149] C. Mathelin, I. Nisand. Dépistage des cancers du sein : le CNGOF se mobilise. Volume 46, Issue 6, June 2018, Pages 507–508

[150] Lucie Veron et al., Autres approches en dépistage du cancer du sein.  
bull cancer 2022; 109: 786–794

[151] <https://www.contrelecancer.ma/fr/media/categories/domaines-daction>



أطروحة رقم 25/111

سنة 2025

## سرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت سن 40 سنة:

تجربة بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(دراسة حول 31 حالة)

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/04/08

من طرف

السيدة مبنهج حفصة

المزدادة في 01 أكتوبر 2000 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - المرأة الشابة - العوامل الإنذارية

### اللجنة

السيد بابا حبيب مولاي عبد الله..... الرئيس

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيد الفتوح محمد..... المشرف

أستاذ في الأنكولوجيا الطبية

السيد بازين عزيز.....

أستاذ في الأنكولوجيا الطبية

السيد سيناء محمد..... أعضاء

أستاذ في التشريح المرضي

السيد أفريشة توفيق.....

أستاذ في علم الأشعة

السيد موقيت منير..... عضو مشارك

أستاذ مساعد في أمراض النساء والتوليد