



CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE DE MOINS DE 35 ANS

(À propos de 93 cas)

Expérience du service de gynécologie obstétrique 2

CHU Hassan II FES MAROC

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Belmajdoub Meryem

Née le 07/09/1987

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION: Gynécologie obstétrique

Sous la direction : Professeur MOULAY ABDELILAH MELHOUF

Rapporteur : professeur FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA

Session Juin 2020



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللهم لك الحمد ولك الشكر أيها المتفضل بنعمك
والقادر بقواك، يا من ألهمتني وأعنتني على هذا
الطريق القويم وما أصبحت عليه الآن هو بفضل
منك ورحمة

سبحانك



Remerciements

A notre maître et Chef de Service

Monsieur le professeur Moulay Abdelilah MELHOUF

Nous venons par ce travail vous exprimer nos remerciements ainsi que notre profonde gratitude d'avoir guidé nos pats dans cette passionnante spécialité à travers votre expérience et votre savoir faire.

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

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

Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre reconnaissance, de notre affection et notre profond respect.



À notre maître

MADAME LE PROFESSEUR CHAARA Hekmet

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Nous avons pu, durant notre formation, apprécier votre ardeur dans le travail et votre grand savoir.

Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et nos sincères remerciements



À notre maître et rapporteur de mémoire

MADAME LE PROFESSEUR FDILI ALAOUI Fatima Zohra

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons apprécié votre aide malgré vos multiples préoccupations. Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer l'expression de ma plus profonde gratitude et de mon respect.



À notre maître

MADAME LE PROFESSEUR Jayi Sofia

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

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

Que ce travail soit le témoignage de notre profonde gratitude.



PLAN

INTRODUCTION.....	14
RAPPEL ANATOMIQUE ET CANCEROGENESE.....	17
MATERIELS ET METHODES	34
RESULTATS	36
I.Etude épidémiologique	37
1.Fréquence	37
2.Age	37
3.ATCD gynéco obstétricaux	39
3.1. Age de la ménarche.....	39
3.2. Parité.....	39
3.3. L'âge de la première grossesse.....	40
3.4. Contraception.....	40
3.5. Allaitement.....	41
4.ATCD personnels de pathologie mammaire bénigne.....	41
5.Antécédents familiaux.....	41
6.Autres facteurs de risque	42
II.Etude clinique	43
1.Délai de consultation	43
2.Symptomatologie révélatrice	44
3.Examen clinique.....	45
3.1. Topographie.....	45
3.2. Taille tumorale	46
3.3. Signes inflammatoires	46
3.4. Fixité de la tumeur	46
3.5. Ecoulement mamelonnaire.....	46
3.6. Adénopathies	47
III.Classification TNM.....	47
1.Taille tumorale T.....	47
2.Adénopathies N.....	47

3.Métastases M	48
IV.Etude Paraclinique	49
1.Taille radiologique	49
2.Les types de lésion radiologique.....	49
3.La classification.....	50
4.Examen histopathologique préopératoire	51
4.1. Moyens.....	51
4.2. Résultats	52
4.2.1. Type histologique.....	52
4.2.2. Grade histopronostique	52
4.2.3. Etude immuno histochimique préopératoire	54
V.Bilan d'extension en pré opératoire	55
VI.Prise en charge thérapeutique	56
1.Traitement néo-adjuvant.....	56
2.Traitement chirurgicale	56
3.Chirurgie axillaire.....	57
4.Analyse anatomo-pathologique définitive	57
4.1. Type histologique.....	57
4.2. Taille tumorale	58
4.3. Grade histopronostique SBR.....	58
4.4. Emboles vasculaires.....	58
4.5. Marge d'exérèse	58
4.6. Envahissement ganglionnaire	58
4.7. Récepteurs hormonaux.....	59
4.8. Index de prolifération Ki 67	59
4.9. HER2	59
4.10. Classification moléculaire	60
5.Chimiothérapie adjuvante.....	60
6.Radiothérapie.....	60

7.Hormonothérapie post opératoire	61
8.Herceptin	61
9.SURVIE	61
DISCUSSION	62
I.Caractéristiques épidémiologiques	63
1.Fréquence	63
1.1. Cancer du sein.....	63
1.2. Cancer du sein chez la femme jeune.....	64
2.Facteurs de risque	65
2.1. Age	65
2.2. Facteurs hormonaux.....	67
2.3. Facteurs liés à la reproduction	69
2.4. Facteurs génétiques.....	70
2.5. Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement	71
II.Caractéristiques cliniques	74
1.Délai de consultation.....	74
2.La symptomatologie révélatrice	75
3.Examen clinique	76
4.Poussée évolutive.....	78
5.Difficultés diagnostique	78
III.Etude Paraclinique	79
1.Radiologie.....	79
1.1. Mammographie	79
1.2. Echographie mammaire	80
1.3. IRM.....	82
2.Etude anatomopathologique et facteurs pronostiques	82
2.1. Moyens diagnostique	82
2.2. Types histologiques	83
2.3. Facteurs pronostiques chez la femme jeune	84

IV.Bilan d'extension	95
1.Exploration du squelette	95
2.Exploration du foie.....	95
3.Exploration du thorax	95
4.Recherche d'autres localisations.....	96
5.Marqueurs tumoraux sériques.....	96
1.1. CA 15-3	96
1.2. A.C.E	96
V.Prise en charge thérapeutique:	97
1.Traitement locorégional	97
1.1. Chirurgie	97
1.2. Radiothérapie	103
2.Traitement systémique.....	104
2.1. Chimiothérapie.....	104
2.2. Hormonothérapie	105
VI.COMPLICATIONS.....	107
1.Complications chirurgicales	107
1.1. Per-opératoires	107
1.2. Post-opératoires immédiates.....	107
1.3. Post-opératoires tardives	107
2.Complications après radiothérapie	109
3.Complications après chimiothérapie.....	109
VII.SURVEILLANCE.....	111
1.Objectifs	111
2.Professionnels impliqués.....	111
3.Surveillance locorégionale	111
4.Surveillance générale.....	113
VIII.CHOIX DE LA CONTRACEPTION	114
IX.ASPECT PSYCHOLOGIQUE.....	115

1.Symptômes psychiques	115
2.L'adaptation psychologique de la femme :.....	116
X.DEPISTAGE :.....	118
XI.PREVENTION	119
1.Prévention primaire	119
2.Prévention secondaire	120
CONCLUSION	121
RESUME	124
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	127
BIBLIOGRAPHIE.....	130

INTRODUCTION

Le cancer du sein occupe chez la femme la première place en termes d'incidence et de mortalité dans le monde. Au Maroc sa fréquence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme, et constitue de ce fait un véritable problème de santé publique.

Malgré les progrès thérapeutiques, il reste encore un cancer grave avec de lourdes séquelles tant physiques que psychiques. Il est encore plus difficile à accepter voire même rejeter lorsqu'il s'agit d'une femme jeune.

Pendant longtemps, le cancer du sein a été lié à un âge plus ou moins avancé. Cependant dans la littérature récente, le cancer du sein est de plus en plus observé chez une population jeune, sa fréquence est estimée à 7 % de l'ensemble des cas de cancer du sein.

La définition du jeune âge chez les femmes atteintes de cancer du sein n'est pas univoque. Différentes études ont défini une femme « jeune » comme correspondant à une femme de moins de 30, 35, 40, 45 ans ou simplement non ménopausée [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Le risque pour une femme d'être atteinte d'un cancer du sein tout au long de sa vie, est d'environ une femme sur 10 [7]. Chiffre alarmant qui augmente avec l'âge mais qui n'épargne point les femmes jeunes.

Le cancer du sein revêt des aspects épidémiologiques particuliers, et confronte des difficultés diagnostiques par les moyens usuels d'investigation, principalement la mammographie vu la densité accrue des seins à cet âge. Même si les traitements ont permis des avancées importantes, le dépistage du cancer du sein reste donc une nécessité.

Au Maroc, l'évocation du cancer a été taboue jusqu'en 2005, date de la création de l'Association Lalla Salma de lutte contre le cancer (ALSC). A cette date, les campagnes de vulgarisation et de sensibilisation des citoyens au cancer, et particulièrement au cancer du sein ont débutés et un grand pas a été franchi dans la

lutte contre le cancer.

Ce travail rétrospectif a pour but d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein de la femme jeune de 35 ans et moins. De Janvier 2013 à Décembre 2018, 93 cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 35 ans et moins, ont été recrutés au service de gynécologie obstétrique II du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès au Maroc.

RAPPEL ANATOMIQUE ET CANCEROGENESE

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax en avant du muscle grand pectoral. Ils s'étendent de la 3ème à la 7ème côte. Et transversalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure.

1. STRUCTURE:

A. L'enveloppe cutanée :

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène, on lui décrit trois zones[8-9] :

- ❖ Zone périphérique : elle est lisse, souple et douce au toucher.
- ❖ Zone moyenne : c'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50 mm de diamètre. Son aspect est rendu granuleux par la présence de glandes sébacées : tubercules de MORGAGNI. Ces glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.
- ❖ Zone centrale : c'est le mamelon, il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole.

B. La glande mammaire :

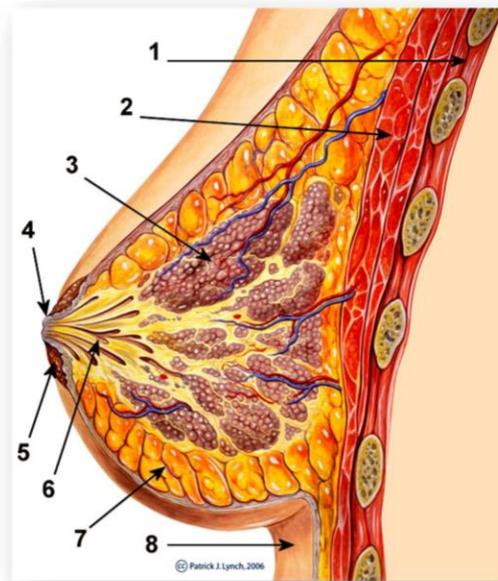
Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules possédant chacun leur canal excréteur ou canal galactophore, dans lequel se jettent les canaux secondaires des acini et des lobules. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon[8-9].

C. L'enveloppe cellulo-adipeuse :

Elle est formée par deux couches graisseuses : la couche antérieure pré glandulaire n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau

à la glande. La couche postérieure est limitée par le fascia superficiels, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif. L'ensemble peau glande-graisse glisse sur le grand pectoral[9].

FIGURE 1 : COUPE SAGITTALE DE LA REGION MAMMAIRE
MONTRANT LA CONSTITUTION DU SEIN



2. VASCULARISATION :

A. Les artères : 3 sources principales[10] :

1. L'artère mammaire interne branche de l'artère sous-clavière, donne des branches perforantes pour la partie médiale du sein.
2. Les branches des intercostales: destinées à la paroi antérolatérale du sein.
3. Les branches de l'artère axillaire : représentées par :
 - La branche thoracique de l'acromio-thoracique.
 - La thoracique supérieure et les petites thoraciques.
 - La sous-scapulaire.
 - Et surtout l'artère mammaire externe.

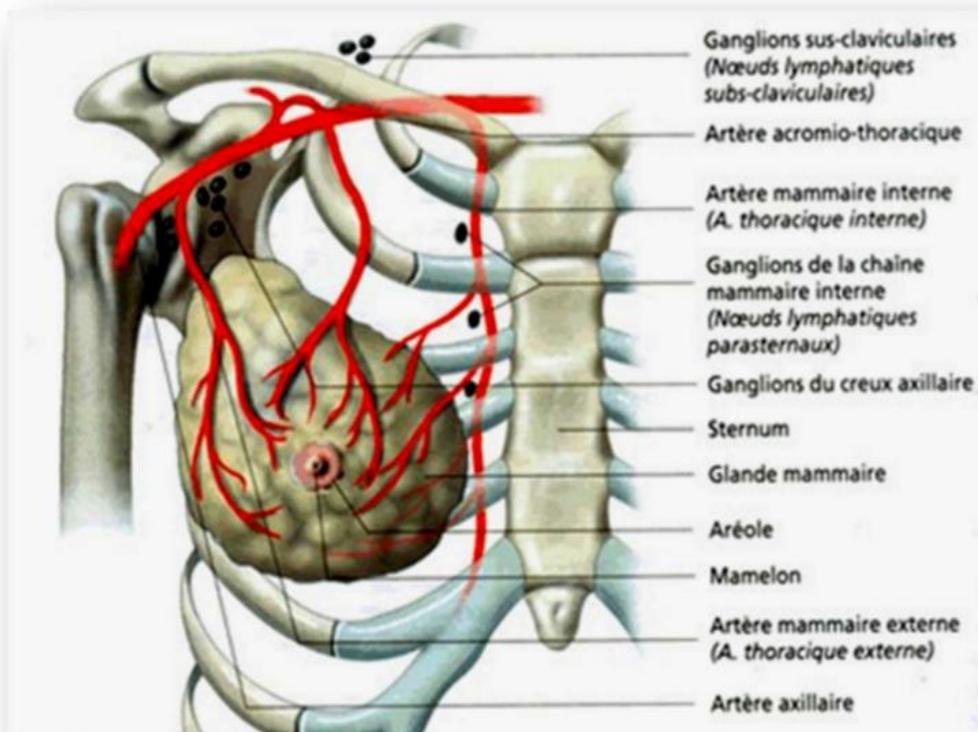
Destinées aux côtés latéral et inférieur de la glande.

B. Les veines :

Réseau veineux superficiel : visible pendant la grossesse, formant le cercle veineux de Haller. Et les veines profondes suivant le trajet des artères homonymes et se groupent en 3 courants [9–10] :

- Les veines mammaires externes en dehors, qui se jettent dans la veine axillaire.
- Les veines mammaires internes, en dedans, qui se jettent dans le TVBC.
- Et les veines perforantes des intercostales, qui se drainent dans le système azygos.

FIGURE 2 : VASCULARISATION DU SEIN



C. Les lymphatiques :

Il existe trois voies de drainage lymphatique leurs importance est capitale en matière d'extension des cancers du sein[9-10]:

Nœuds axillaires : avec 2 voies de drainage :

- Principale : vers le groupe pectoral, au niveau de la fosse axillaire.
- Accessoire : vers les nœuds apicaux.

Nœuds para-sternaux : drainent la partie médiale de la glande.

Nœuds supra-claviculaires : drainent la partie supérieure de la glande.

FIGURE 3 : SYSTEME LYMPHATIQUE DU SEIN

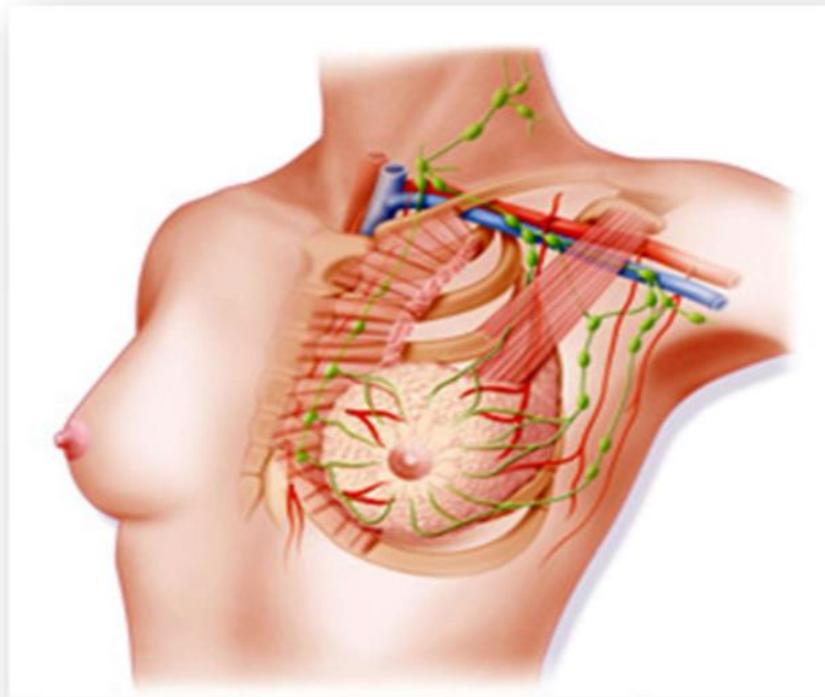


FIGURE 4 : LES GROUPES GANGLIONNAIRES DU SEIN

CURAGE AXILLAIRE

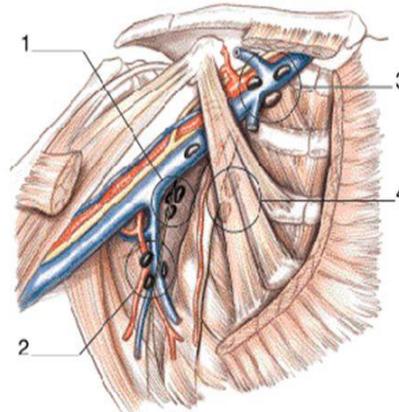
Les groupes ganglionnaires

Etage I de Berg: en dessous du muscle petit pectoral

Etage II de Berg: sous le muscle petit pectoral

Etage III de Berg: au dessus du muscle petit pectoral

1. Groupe central
2. Groupe scapulaire
3. Groupe sous-claviculaire
4. Groupe mammaire externe
5. Groupe de la veine axillaire



D'après Salmon, J. Chir, Edition Masson

3. INNERVATION[10–11] :

Deux groupes de nerfs :

- Nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux
- Nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande

Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles.

L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.

4. CANCEROGENESE

A. Propriétés des cellules tumorales[12–13] :

Le cancer correspond à une prolifération désordonnée de cellules d'un tissu ou d'un organe. Or, la plupart des cellules de notre organisme sont en renouvellement constant. C'est le cas par exemple des cellules de la peau, de la moelle osseuse, du

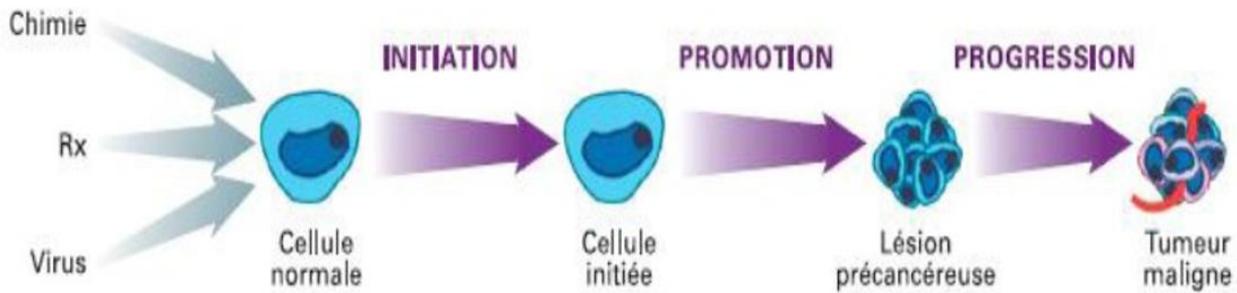
tube digestif, ou des os. Ceci est possible car la cellule cancéreuses à différentes caractéristiques :

- Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération. Les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles reçoivent un stimulus particulier. Les cellules tumorales n'ont plus besoin de ce signal.
- Insensibilité aux signaux inhibiteurs.
- Abolition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée. En cas de stress ou d'anomalie ne pouvant pas être éliminée, une cellule normale se suicide en utilisant l'apoptose. Dans les cellules tumorales, tous ces mécanismes sont inactivés.
- Capacité proliférative illimitée : le nombre usuel de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60 (sénescence cellulaire), après quoi elle cesse de pouvoir se diviser (télomère). Les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite visible grâce à l'activité de la télomérase qui est fortement active dans toutes les cellules cancéreuses.
- Capacité de susciter l'angiogenèse : Les cellules tumorales (et la tumeur) ont un besoin important en oxygène pour survivre. Elles vont donc stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'oxygéner la tumeur et lui apporter les nutriments nécessaires à son développement.
- Acquisition d'un pouvoir invasif : Les cellules tumorales sont capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe où elles vont générer une seconde tumeur (métastase).

B. [Etapas de la cancérogénèse](#)[13–14] :

La cancérogénèse se réalise en plusieurs étapes dont certaines sont irréversibles, d'autres réversibles (**figure 5**) :

FIGURE 5 : ETAPES DE LA CANCEROGENESE



a. Initiation

C'est la première phase, durant laquelle l'ADN est altéré par un agent cancérigène génotoxique dit initiateur. Elle ne concerne qu'une seule cellule et ce phénomène est irréversible ce qui rend la cellule immortelle. Les cellules endommagées (initiales) échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, UV).

b. Promotion

Au cours de la deuxième phase, la cellule acquiert par mutations successives, les caractéristiques qui lui permettent de créer un cancer. Ce phénomène ne résulte pas de modification de l'ADN (processus épigénétique). Ces étapes peuvent être réversibles, et sont modulées par des nombreux facteurs immunitaires, hormonaux.

c. Progression

Pendant cette phase, les cellules filles de la cellule transformée sont sélectionnées pour donner des clones plus malins et pour acquérir des propriétés qui leur permettant par exemple de métastaser. C'est l'étape finale dans le développement d'un cancer qui devient cliniquement détectable.

C. Angiogenèse[13–14–15] :

Ultérieurement, dotées de ces caractéristiques, les cellules cancéreuses

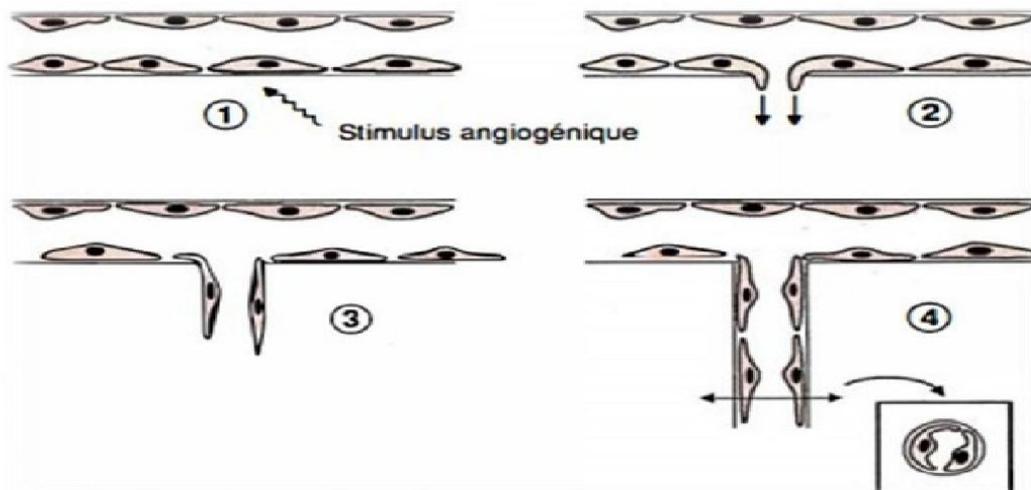
parviennent à provoquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irrigueront la tumeur et l'alimenteront en oxygène et en nutriments, c'est ce qu'on appelle l'angiogenèse. C'est en effet grâce au processus d'angiogenèse que l'on passe d'une cellule cancéreuse à une tumeur.

Un foyer métastatique privé de sa néovascularisation arrête sa croissance dès que le volume tumoral est de un à deux mm. Si la formation de néovaisseaux est restaurée, la croissance tumorale redémarre. La distance maximale entre un foyer tumoral et le lit capillaire néoformé peut être de 150 à 200 μ m, distance qui permet encore la diffusion de l'oxygène. L'activité mitotique des cellules tumorales au sein d'un foyer métastatique diminue au fur et à mesure qu'augmente la distance de ces cellules aux capillaires les plus proches.

Les principales étapes de l'angiogenèse sont (figure 6) :

1. Le capillaire est soumis à une stimulation angiogénique.
2. C'est le début de migration des cellules endothéliales à travers la membrane basale.
3. Etapes de migration, d'élongation et de différenciation des cellules endothéliales.
4. Formation des tubes capillaires dans l'espace (encadré) et prolifération.

FIGURE 6 : ETAPES DE L'ANGIOGENESE



La formation d'un nouveau capillaire sanguin à partir d'un vaisseau existant est initiée par un gradient de facteur d'angiogénèse diffusible, tel que le VEGF sécrété en abondance par les cellules tumorales. En effet, les tumeurs sont caractérisées par un déséquilibre de la balance facteurs angiogéniques (VEGF, EGF...) et facteurs anti-angiogéniques, qui eux, sont faiblement présents au sein des tumeurs. Les thérapies anti-angiogènes des cancers solides visent à détruire spécifiquement la vascularisation tumorale afin d'asphyxier les tumeurs ; elles représentent depuis quelques années, un nouvel outil thérapeutique.

Ce point est capital car, sans irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait pas grossir au-delà d'un dixième de millimètre. Par ailleurs, les cellules cancéreuses deviennent capables de s'insinuer dans les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases [14].

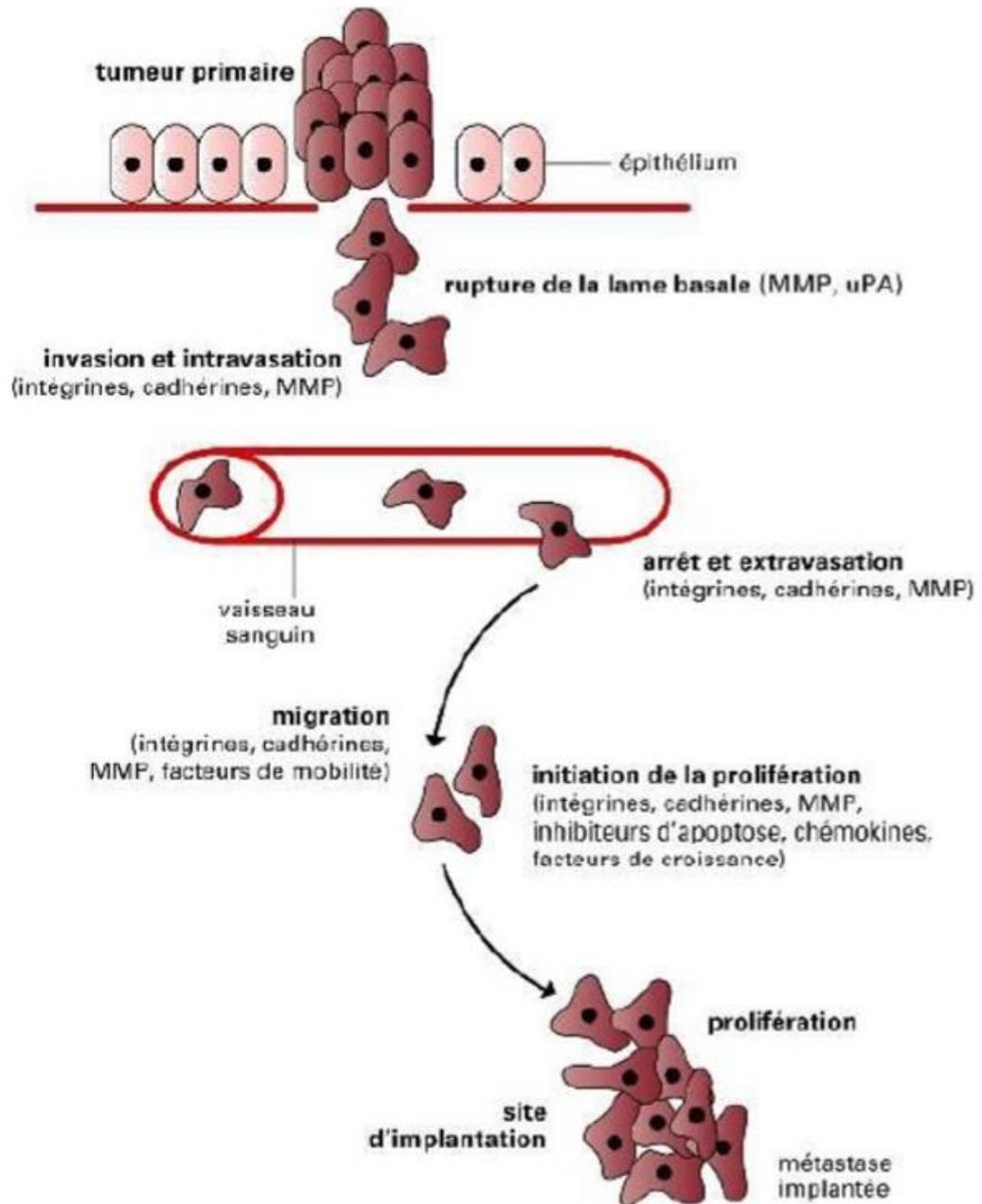
D. Invasion tumorale [15-16-17] :

Le processus métastatique correspond à un phénomène séquentiel, requérant un certain nombre d'étapes successives qui sont, pour la cellule tumorale, autant de barrières à lever.

La cascade métastatique comprend en effet (figure 7). :

- Le détachement des cellules de la masse tumorale,
- L'invasion dans le parenchyme encerclant la tumeur,
- L'intravasation des cellules tumorales, c'est-à-dire leur pénétration dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques,
- Leur transport,
- Puis leur immobilisation dans des organes à distance du site primaire,
- Leur extravasation et enfin leur développement en foyers métastatiques.

FIGURE 7 : ETAPES ESSENTIELLES DE L'INVASION TUMORALE



Les cellules malignes doivent d'abord se dissocier de la tumeur d'origine pour pénétrer, en traversant les parois capillaires, dans la circulation lymphatique ou sanguine. Grâce à la sécrétion de facteurs angiogènes, comme le facteur de croissance endothélial (VEGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes sanguines (PDGF) ou le facteur de croissance fibroblastique (FGF), les tumeurs sont capables d'induire la formation de leurs propres vaisseaux sanguins (vu précédemment), particulièrement perméables, et ceux-ci représentent une voie d'accès privilégiée dans la circulation générale[17].

En ce qui concerne le transport des cellules tumorales par voie sanguine, des Considérations d'anatomie permettent de comprendre que les cellules cancéreuses seront véhiculées jusqu'au cœur et ne seront stoppées qu'en aval de celui-ci. C'est pourquoi la plupart des cancers provoquent des métastases pulmonaires [17-18].

Le cancer du sein est un cancer où les cellules cancéreuses peuvent se fixer dans n'importe quel tissu du corps. Les os restent le site le plus fréquent des métastases. On peut observer des métastases cutanées (au niveau de la peau), ganglionnaires, au niveau des poumons et de la plèvre, du foie, du cerveau [18]. Si les cancers du sein guérissent dans neuf cas sur dix lorsqu'ils sont traités précocement, le développement de métastases est synonyme de pronostic moins favorable : 90 % des cas de décès sont liés à cette dissémination des tumeurs à travers l'organisme. En juin 2015, des chercheurs néerlandais ont mis en évidence le fait que chez les femmes atteintes du cancer du sein, chez qui on retrouve dans le sang une quantité élevée de neutrophiles ont un risque plus élevé de développer des métastases[17].

E. Les gènes impliqués dans la cancérogénèse[18–19–20]

Il existe trois familles de gènes impliquées dans la cancérogénèse :

a. Les gènes oncogènes

Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformante. Ces gènes sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, les proto-oncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication. Les proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur-exprimés deviennent des oncogènes. Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur. Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- Gènes immortalisant codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN,
- Gènes transformant (ex : KRAS, RET, KIT)

Parmi les proto-oncogènes sont retrouvés le gène HER2 qui est un gène RET muté (25).

b. Gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.

Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la TP53, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers.

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose.

c. Gènes de maintien de l'intégrité

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multi fonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose.

L'altération des deux allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes).

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique [17-18].

F. LES MARQUEURS TUMORAUX[20-21-22-23].

Le cancer du sein a la particularité que deux de ses facteurs pronostiques et prédictifs, nominalement les récepteurs hormonaux (RH) et l'oncoprotéine HER-2, sont dans le même temps des cibles thérapeutiques et demeurent, malgré les progrès récents liés aux signatures multigéniques, la clé de voute du pronostic et des choix thérapeutiques.

a. Les récepteurs hormonaux

L'œstrogène et la progestérone sont deux hormones qui peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Les récepteurs d'œstrogènes et de progestérone sont situés à l'intérieur ou à la surface des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules et peuvent affecter leur comportement ou la croissance.

Connaître le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur aide les médecins à prévoir

- La qualité probable de la réaction du cancer du sein à l'hormonothérapie,
- Le comportement possible de la tumeur,
- D'autres traitements qui pourraient être efficace.

Le pathologiste examine le tissu prélevé sur la tumeur du sein pour vérifier s'il y a des récepteurs hormonaux. Il indique dans un rapport si les récepteurs d'œstrogènes (ER) et les récepteurs de progestérone (PR) sont positifs ou négatifs.

Connaître le statut des récepteurs hormonaux aide le médecin à décider si l'hormonothérapie est une option de traitement [22–23].

b. Récepteurs HER2

Le récepteur HER2 est présent à la surface des cellules normales où il participe à la croissance et à la différenciation cellulaire. L'amplification et/ou la surexpression de HER2 serait une des causes de transformation cancéreuse des cellules par un mécanisme de potentialisation de la croissance cellulaire. HER2 se comporterait donc comme un amplificateur de signaux de la croissance cellulaire par l'intermédiaire de son activité tyrosine kinase intrinsèque.

La détection de l'amplification et/ou la surexpression de HER2 fait appel à 3 méthodes : l'IHC (immunohistochimie), la FISH (hybridation in situ par Fluorescence) et l'hybridation chromogénique in situ (CISH).

- **L'IHC** est une technique rapide et peu onéreuse qui est effectuée sur une partie de la pièce tumorale après biopsie. L'expression du résultat est semiquantitative. Seule une surexpression classée +++, permet de bénéficier de la thérapeutique ciblée.
- **La Technique FISH** est très sensible, elle permet de lever l'ambiguïté lorsqu'il y a un doute entre une surexpression ++ et +++ en IHC.

Les tumeurs HER2 positives sont plus agressives et tendent à se développer et à se propager plus rapidement que les tumeurs qui produisent HER2 en quantité normale. Elles sont souvent associées à un plus haut grade de malignité [23–24].

c. Le CA 15–3

Le CA 15–3 est un marqueur sérique utilisé dans le cancer du sein. Il est défini par son immuno-réactivité avec deux anticorps monoclonaux (AcM) :

- L'AcM 115 D8
- L'AcM DF3

Le CA 15–3 n'est spécifique ni de cancer, ni d'organe. Une concentration supérieure aux valeurs usuelles a été observée chez 2 à 7 % des sujets sains.

Différentes pathologies bénignes (mammaires, hépatopathies bénignes, bronchopneumopathies, pathologies digestives inflammatoires, pathologies endocrines et maladies auto-immunes) peuvent s'accompagner d'une discrète élévation du CA 15–3[22–24].

MATERIELS ET METHODES

1. Matériel :

Du 1^{er} janvier 2013 au 31 Décembre 2018, 93 patientes âgées de 35 et moins ont été prises en charge pour cancer du sein par le service de Gynécologie Obstétrique II et d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès ce qui constitue notre échantillon.

2. Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 5 ans et concernant les cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 35 ans et moins qui répondent aux critères suivants :

➤ Critères d'inclusion :

Femmes âgées de 35 ans et moins au moment du diagnostic

Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement

➤ Critères d'exclusion :

Rechute locorégionale ou métastatique d'un cancer du sein traité avant Janvier 2013

Femmes perdues de vue avant confirmation histologique du cancer du sein

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein chez la femme âgée de 35 ans et moins, dans un second temps, nous avons procédé aussi aux archives du service gynécologie-obstétrique II , aux archives du service d'oncologie et de radiologie , puis nous avons utilisé le logiciel Excel pour les analyses statistiques de nos données recueillies. Le traitement de ces derniers s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

RESULTATS

I. Etude épidémiologique :

1. Fréquence :

Durant une période de 05 ans, de Janvier 2013 à Décembre 2018, 1275 femmes atteintes de cancer du sein ont été recensées au service de gynécologie obstétrique 2 du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès au Maroc. Parmi elles, 93 étaient âgées de 35 ans et moins ; soit une fréquence de 7.29 % du nombre global de cancer du sein. (Tableau 1).

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

Année	Nombre de cas < 35 ans	Nombre total des cas	Pourcentage
2013	12	157	7.64%
2014	23	214	10.74%
2015	15	170	8.82%
2016	12	209	5.74%
2017	09	270	3.33%
2018	22	255	8.62%
TOTAL	93	1275	7.29%

2. Age :

Notre échantillon composé de 93 cas a été fractionné en 4 tranches d'âge, à savoir, une première tranche de jeunes cas inférieur ou égal à 21ans avec une fréquence de 2.15%, ensuite une deuxième tranche d'âge allant de 21 à 25ans avec une fréquence de 2.15%, puis une troisième tranche d'âge allant de 26 à 30ans représentant 12.90% et enfin une quatrième tranche d'âge allant de 31 à 35ans avec une majorité de 82.79%.

L'âge moyen de nos malades est de 31ans, avec des extrêmes de 17 et 35 ans, quant à la tranche d'âge la plus touchée c'est celle de 31 à 35ans avec un taux de 82.79% de notre échantillon (tableau 2, figure 8).

Tableau 2: Répartition des patientes par tranches d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
<21	2	2.15%
21 à 25	2	2.15%
26 à 30	12	12.90%
31 à 35	77	82.79%
TOTAL	93	100%

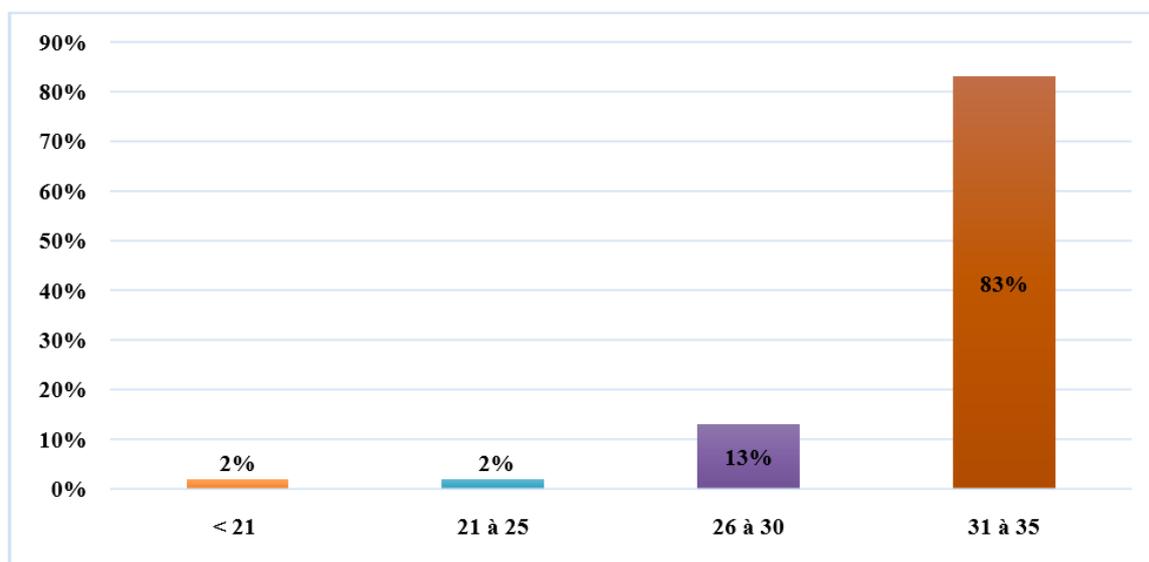


Figure 8 : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge

3. ATCD gynéco obstétricaux

3.1. Age de la ménarche

L'âge de la ménarche a été précisé chez 22 patientes, 14 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge > 12 ans soit 15.05% du nombre total des cas, alors que 8 patientes seulement ont eu leur ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 8.60% des cas (Tableau 3).

Tableau 3 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

Age de la ménarche	Effectif	Pourcentage
≤ 12	8	8.60%
> 12	14	15.05%
Non précisé	71	76.34%
TOTAL	93	100%

3.2. Parité

Dans notre série, la parité a été précisée chez 51 patientes avec une prédominance de pauciparité et de nulliparité notée avec des taux respectifs de 37.63% et 11.82% (Tableau 4, Figure 9).

Tableau 4 : Répartition des patientes selon la Parité

Type de parité	Effectif	Pourcentage
Nullipare	11	11.82%
Paucipare	35	37.63%
Multipare	5	5.37%
Total	51	54.82%

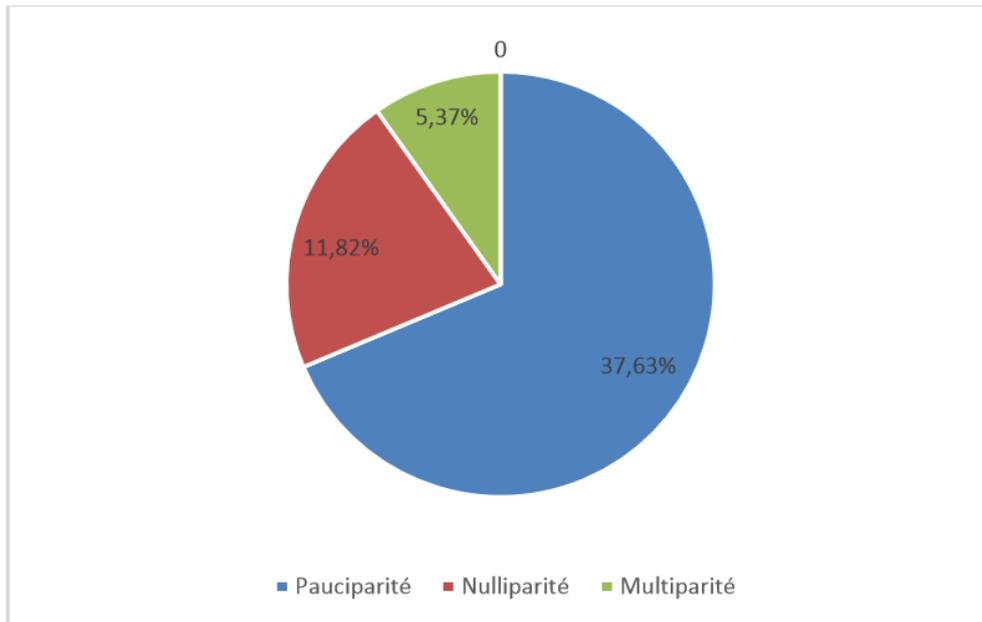


Figure 9: Répartition des patientes selon la parité

3.3. L'âge de la première grossesse

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé chez 34 femmes, il est de 22 ans en moyenne avec des extrêmes de 16 à 35 ans.

3.4. Contraception

La prise de contraception a été précisée chez 11 patientes. Ainsi 5 d'entre elles, ont confirmé la prise de CO soit 5.37% des cas et ce pour une durée moyenne de 8 mois. Alors que 6 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception soit 6.45% des cas. % (Tableau 5).

Tableau 5: Répartition des patientes selon la prise de contraception

Contraception	Type	Durée moyenne	Effectif	Pourcentage
OUI	Contraception orale	8mois	5	5.37%
NON	-	-	6	6.45%
NON PRECISE	-	-	82	88.17%
TOTAL	-	-	93	100%

3.5. Allaitement

La notion d'allaitement exclusif a été recueilli chez 30 patientes soit 32.25% des cas et ce pour une durée de 22 mois.

4. ATCD personnels de pathologie mammaire bénigne

Des antécédents personnels de mastopathie fibrokystique suivie depuis 2 ans ont été retrouvés chez 1 Patiente soit 1%.

5. Antécédents familiaux

Des antécédents familiaux de cancer du sein ont été retrouvés chez 7 patientes soit 7.52% des cas dont 2 chez une cousine maternelle décédée, 1 chez une cousine paternelle, 2 chez une tante maternelle décédée et 2 chez une sœur. (Figure 10).

L'âge d'atteinte du cancer du sein n'a pas été mentionné sur les dossiers (Elément important pour évaluer le risque).

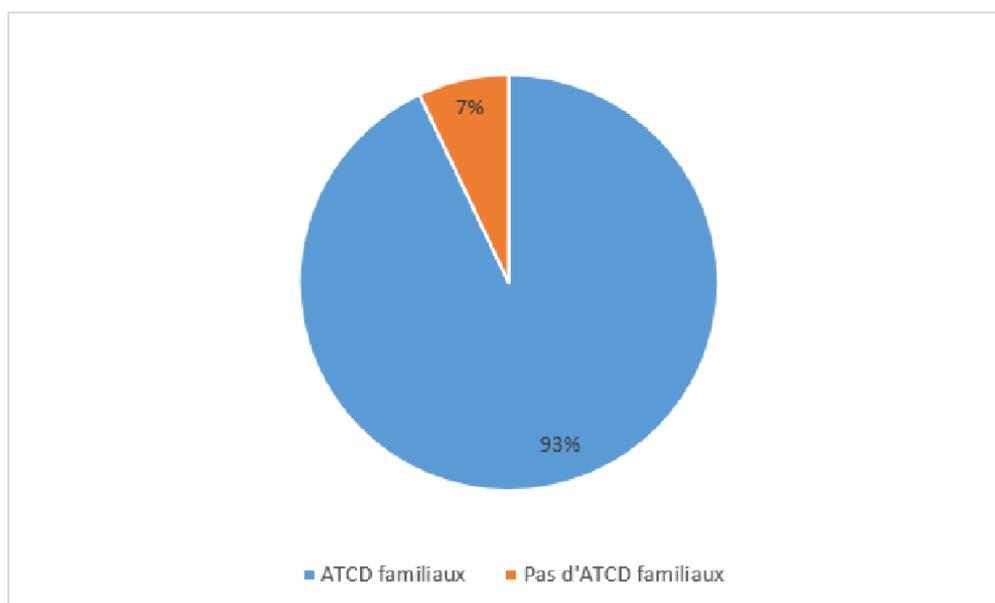


Figure 10 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux de cancer du sein

6. Autres facteurs de risque

Dans notre série, aucune patiente n'a subi d'irradiation médiatisinale dans ses antécédents et aucune d'entre elles n'a d'habitudes toxiques particulières.

II. Etude clinique :

1. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez toutes les patientes. Ainsi, le délai moyen était de 9,17mois. Parmi ces femmes, 12 patientes soit 12.90% ont consulté dans un délai \leq 1 mois, 20 patientes soit 21.50% dans un délai entre 1 et 3 mois, 21 patientes soit 22.58% dans un délai entre 3 et 6 mois et 40 patientes soit 43.01% dans un délai $>$ 6 mois (Figure 11).

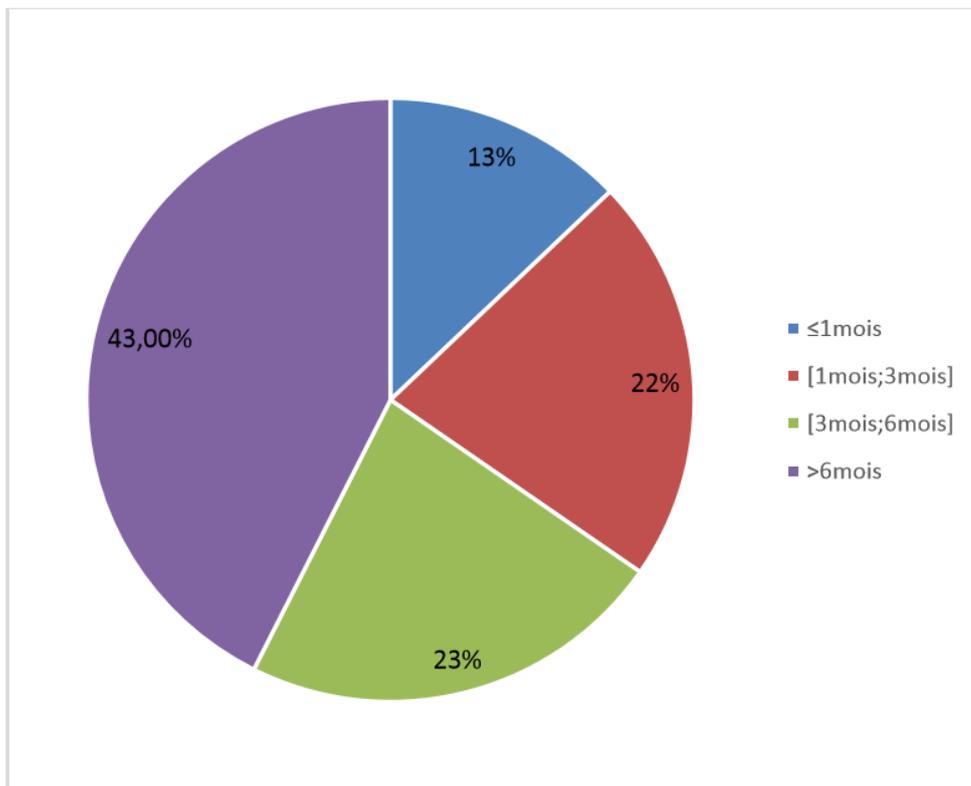


Figure 11 : Répartition des patientes selon le délai de Consultation

2. Symptomatologie révélatrice

Le cancer du sein a été découvert dans 100% des cas par la patiente elle même devant des signes révélateurs. L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 88.17% des cas (Tableau 6, Figure 12).

Tableau 6 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Symptomatologie révélatrice	Effectif	Pourcentage (%)
Autopalpation d'une tuméfaction	82	88.17%
Rétraction du mamelon	2	2.15%
Signes inflammatoires	6	6.45%
Ecoulement Mamelonnaire (séreux)	2	2.15%
ADP axillaire associé à la sus claviculaire	1	1.07%
TOTAL	93	100%

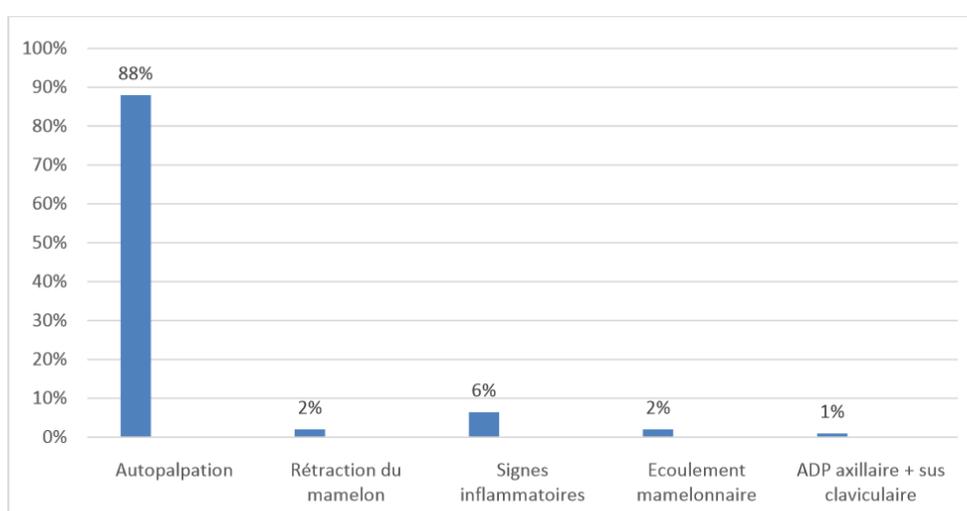


Figure 12 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

3. Examen clinique

3.1. Topographie

L'examen des seins a permis d'objectiver une légère prédominance de l'atteinte du sein gauche chez 52 patientes soit 55.91% des cas. Une atteinte bilatérale a été observée chez 2 patientes soit 2.15%. Le quadrant supéro-externe (QSE) était le siège de prédilection du cancer du sein dans 52 % des cas (Figure 13, Tableau 7)

Tableau 7: Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein

Localisation de la tumeur	Effectif	Pourcentage (%)
QSE	48	51.61%
QIE	8	8.60%
QSI	8	8.60%
QII	2	2.15%
JQS	7	7.52%
JQINF	5	5.37%
JQE	3	3.22%
JQI	1	1.07%
PERIAREOLAIRE	4	4.30%
TOUT LE SEIN	7	7.52%
TOTAL	93	100%

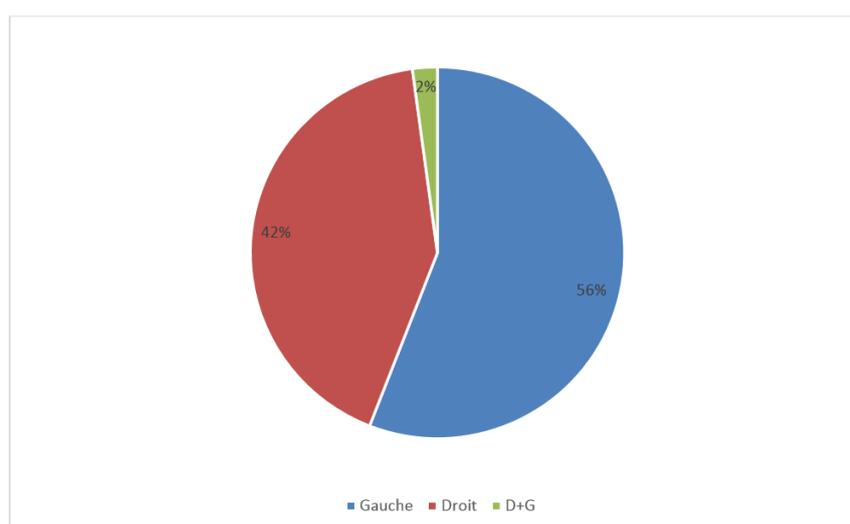


Figure 13 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur

3.2. Taille tumorale

La taille tumorale a été précisée chez toutes les patientes soit 100% des cas avec une taille moyenne de 4.5 cm, avec des extrêmes de 1 à 9 cm. 6 patientes soit 6.45% ont une taille tumorale supérieure à 5 cm, alors que les tailles comprises entre 2 et 5 cm chez 34 patientes soit 36.55%, les tailles inférieures ou égales à 2 cm chez 29 patientes représentent 31.18% des cas (figure 14).

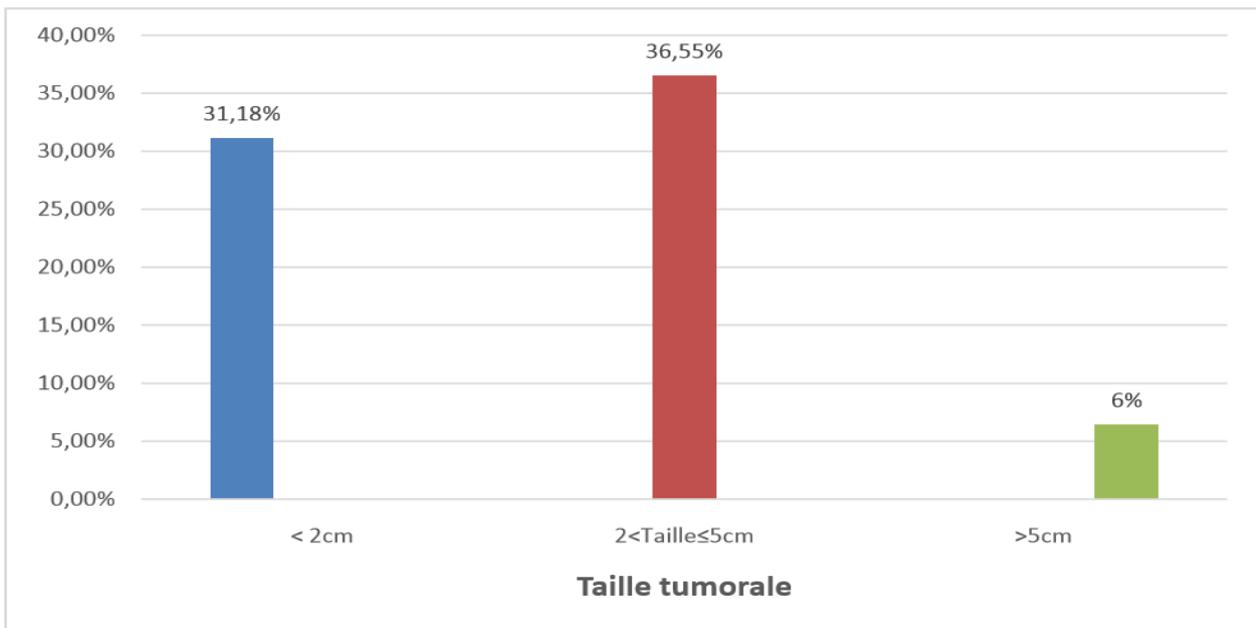


Figure 14: Répartition des patientes selon la taille tumorale

3.3. Signes inflammatoires

Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 6 patientes soit 6.45%. Ces signes sont dominés par la rougeur et la chaleur locale.

3.4. Fixité de la tumeur

La fixité a été noté chez 18 patientes dont 9 soit 9.67% des cas avaient des tumeurs fixe au plan superficiel et profond.

3.5. Ecoulement mamelonnaire

L'écoulement mamelonnaire a été retrouvé chez 2 patientes soit 2.15% dont les 2 étaient séreux.

3.6. Adénopathies

42 patientes soit 45.16% avaient des adénopathies palpables dont 36 soit 38.70% avaient des adénopathies homolatérales mobiles, 5 patientes soit 5.37% avaient des adénopathies homolatérales fixes et une patiente soit 1.07% avait des adénopathies axillaires associées à des adénopathies sus claviculaires.

III. Classification TNM

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

1. Taille tumorale T

Une prédominance des formes T2 a été observée chez 34 patientes soit 36.55%, suivies des formes T1 chez 29 patientes soit 31.18% (figure 15).

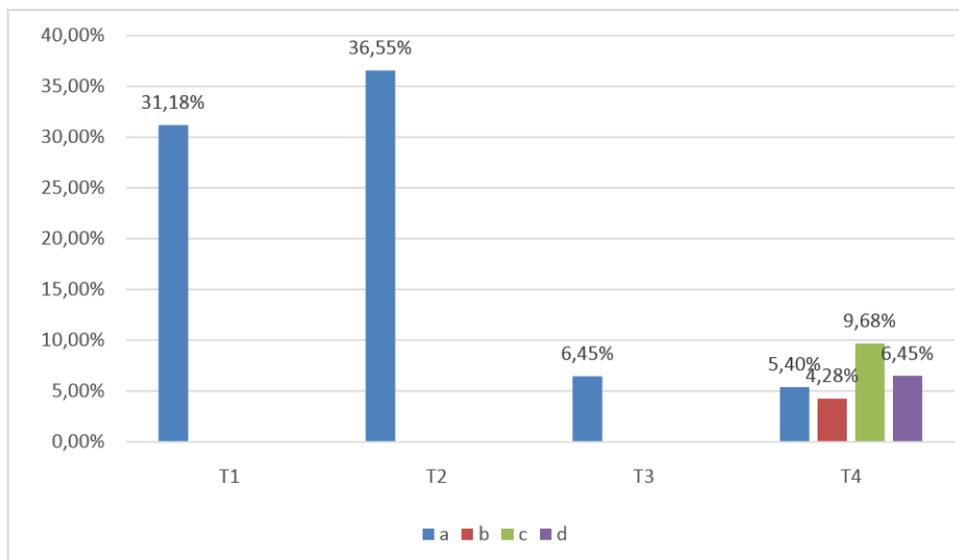


Figure 15: Répartition des patientes selon le T de la classification TNM

2. Adénopathies N

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 était de loin les plus fréquentes chez 51 patientes soit 54.83% des cas suivies des formes N1 chez 36 patientes soit 38.7%, N2 chez 5 patientes soit 5.37% et enfin la forme N3 chez une patiente soit 1.07% (figure 16).

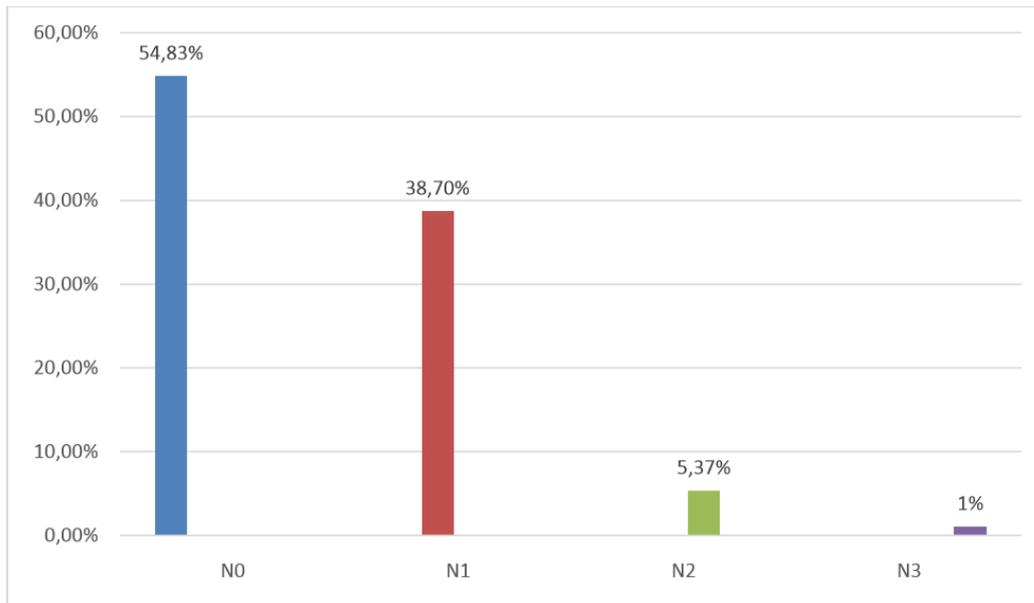


Figure 16: Répartition des patientes selon le N de la classification TNM

3. Métastases M

Sur l'ensemble des patientes, 17 patientes soit 18.27% présentaient des métastases d'emblée (Figure 17).

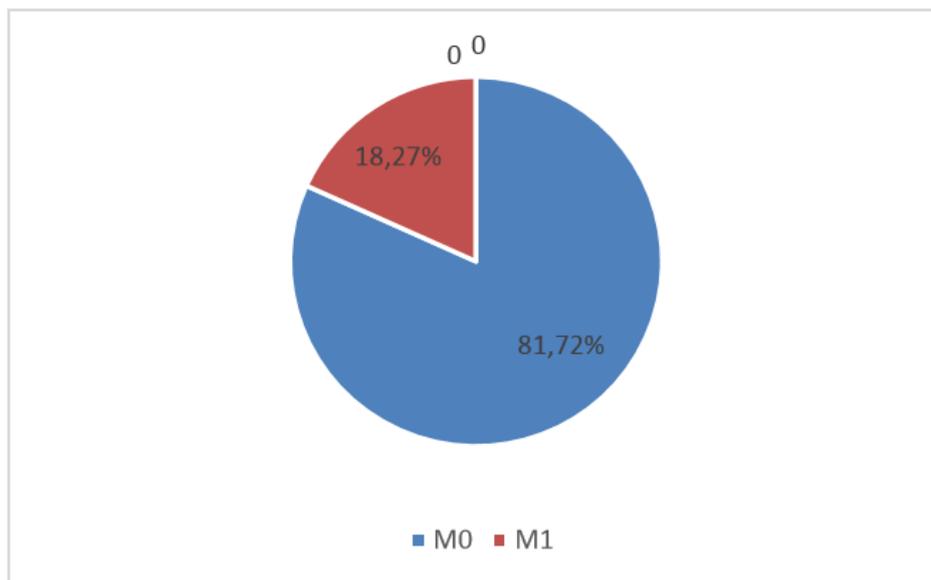


Figure 17 : Répartition des patientes selon le M de la classification TNM

Le site de métastase le plus fréquent est le poumon chez 8 patientes soit 8.60%, suivi de l'os chez 5 patientes soit 5.37% (figure 18).

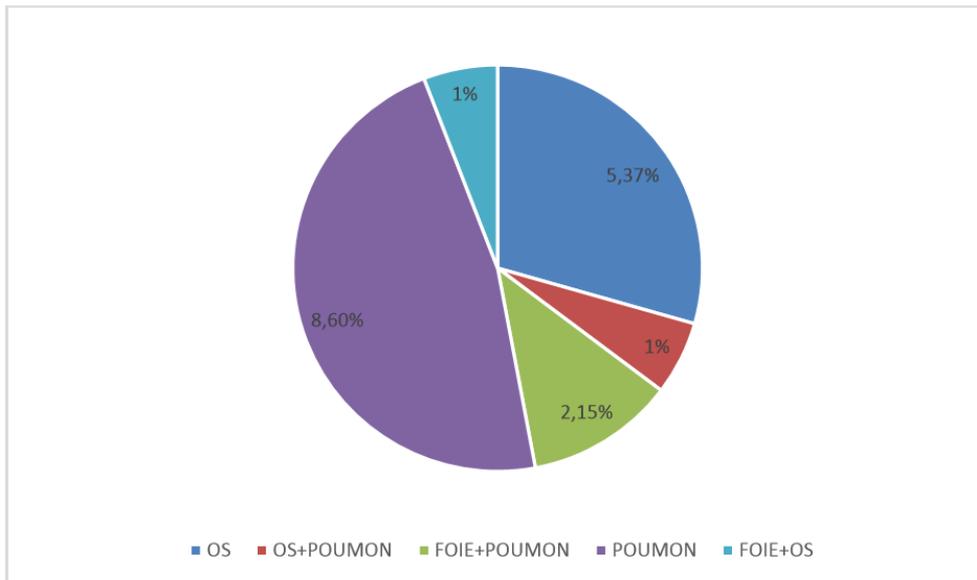


Figure 18: Répartition des patientes selon le site de métastase

IV. Etude Paraclinique

Dans notre étude toutes les patientes ont bénéficié d'une écho-mammographie soit 100% des cas.

1. Taille radiologique

La taille radiologique moyenne était de 21 mm, avec des extrêmes de 8mm à 50mm.

2. Les types de lésion radiologique

Les lésions tissulaires étaient les plus fréquentes chez 74 patientes soit 79.56%, des lésions tissulaires associées à des microcalcifications ont été retrouvées chez 9 patientes soit 9.67%, une lésion kystique associée à une composante tissulaire chez 5 patientes soit 5.37% et 5 patientes avaient des lésions kystiques seulement soit 5.37% (tableau 8).

Tableau 8 : Répartition en fonction des types de lésion radiologique

Type de lésion radiologique	Nombre	Pourcentage
Lésion tissulaire	74	79.56%
Lésion tissulaire + microcalcifications	9	9.67%
Lésion tissulaire + Lésion kystique	5	5.37%
Lésion kystique	5	5.37%

3. La classification

La classification BI RADS de L'ACR des anomalies radiologiques était distribuée de la façon suivante : ACR5 chez 54 cas soit 58.06%, ACR4 chez 25 cas soit 26.88%, ACR3 chez 2 cas soit 2.15% (Figure 19).

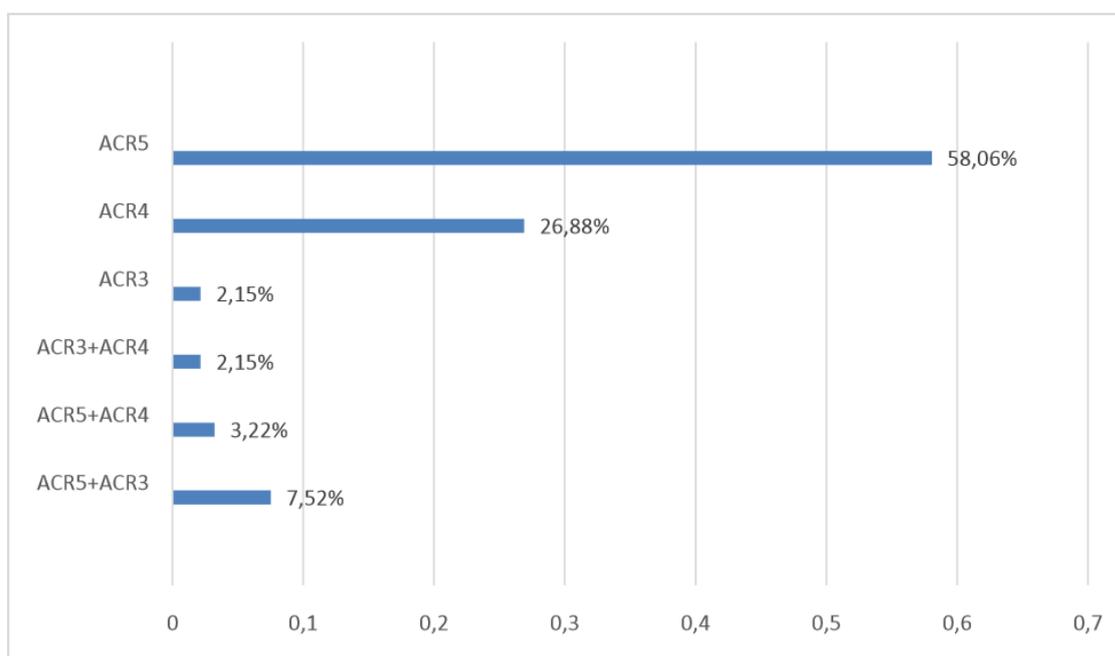


Figure 19: Répartition des patientes selon la classification ACR.

2 patientes soit 2.15% présentaient un sein bilatéral synchrones dont le premier cas était classé ACR5+ACR4 et le deuxième cas ACR5+ACR3.

4. Examen histopathologique préopératoire

4.1. Moyens

L'examen histopathologique a été pratiqué chez toutes les patientes pour confirmer la nature maligne de la tumeur. Différents types de prélèvements ont été utilisés (Tableau9).

Tableau 9: Répartition des patientes selon les types de prélèvements histologique

Types de prélèvement	Effectif	Pourcentage (%)
Microbiopsie au Trucut	79	84.94%
Microbiopsie échoguidée	7	7.52%
Biopsie chirurgicale	2	2.15%
Repérage échoguidée ou stéréotaxique	5	5.37
Total	93	100%

4.2. Résultats :

4.2.1. Type histologique

a. Sur microbiopsie

Le type histologique sur microbiopsie a été précisé chez toutes les patientes. Le carcinome Canalaire infiltrant (CCI), actuellement appelé carcinome infiltrant de type non Spécifique, était le plus prédominant avec un taux de 92.85%. Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles (figure 20).

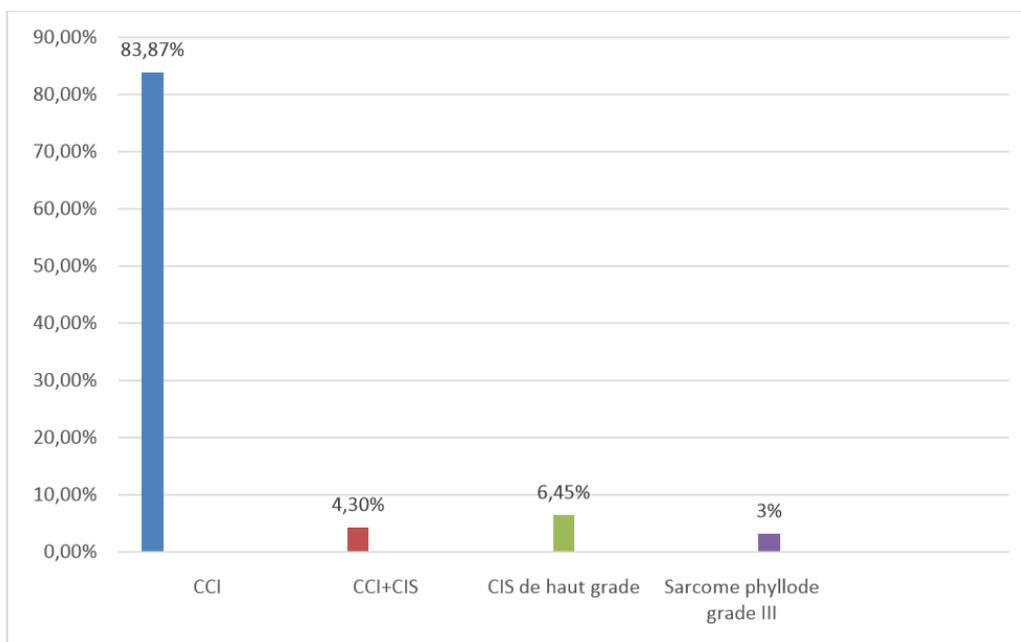


Figure 20 : Répartition des patientes selon le type histologique sur microbiopsie.

b. Sur biopsie chirurgicale

La biopsie chirurgicale a été faite chez deux patientes soit 2.15% des cas.

4.2.2. Grade histopronostique

Le grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez 82 patientes. Le grade SBR III était le plus fréquent avec un taux de 53.65%, suivi du grade SBR II à un taux de 37.80% (tableau 10).

Tableau 10 : Répartition des patientes selon le grade SBR

GRADE	EFFECTIF	POURCENTAGE
SBR I	7	7.52%
SBR II	31	33.33%
SBR III	44	47.31%
TOTAL	82	88.16%

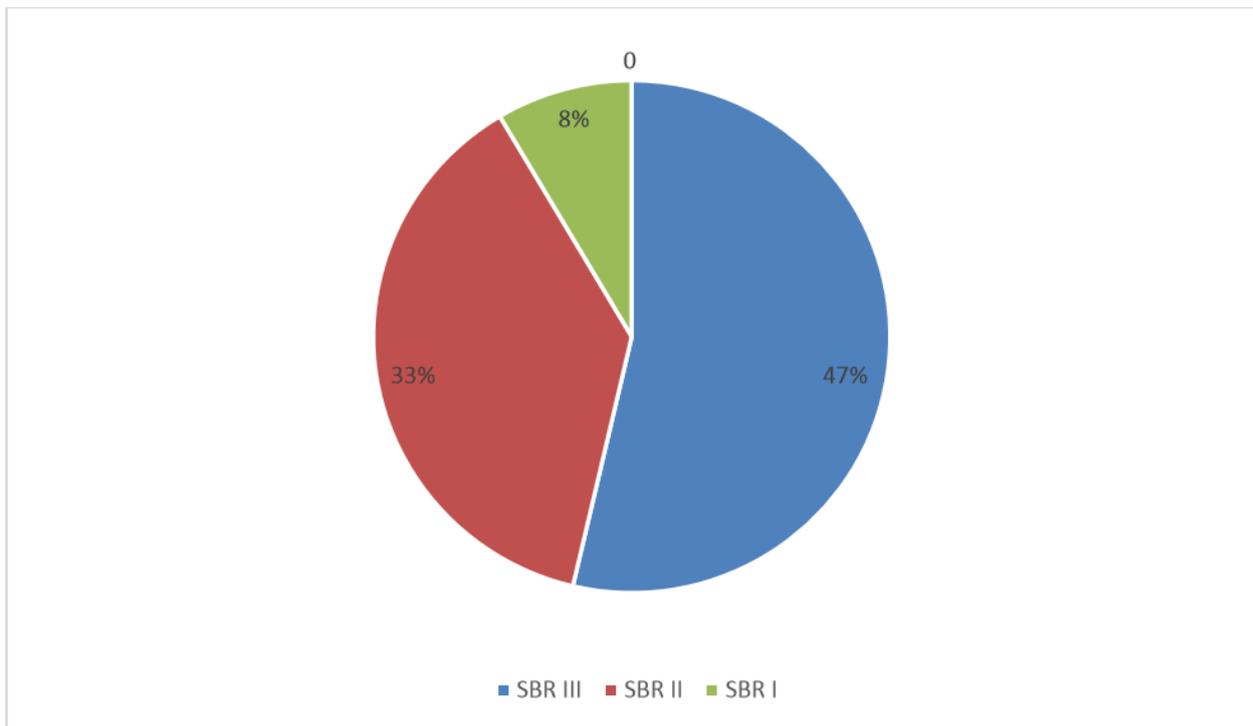


Figure 21: Répartition des patientes selon le grade SBR

4.2.3. Etude immunohistochimique préopératoire

L'IHC n'a pas été réalisé chez toutes les patientes en pré opératoire vu la contrainte de temps, le coût et l'urgence de la prise en charge, on aurait aimé la faire pour ces dernières pour indiquer ou non la chimiothérapie sur le profil IHC (chimio sensible).

a. Récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux sur microbiopsie (RH) a été réalisée chez 47 patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs chez 38 patientes soit 40.86% des cas, dissociés chez 3 patientes soit 3.22% et négatifs chez 6 patientes soit 6.45%.

b. Etude HER2

L'hercept test a été effectué chez 43 patientes soit 46.23% par technique d'immunohistochimie. Ainsi 18 patientes soit 19.35% avaient une tumeur HER2 négative (tableau 11).

Tableau 11: Répartition des patientes selon le statut HER2

Score HER2	Effectif	Pourcentage (%)
0	16	17.20%
1+	2	2.15%
2+	12	12.90%
3	13	13.97%
Total	43	46.23%

V. Bilan d'extension en pré opératoire

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension en pré opératoire en fonction de la taille de la tumeur à base d'une radiographie thoracique et une échographie hépatique ou une TDM thoraco–abdomino–pelvienne.

- La radiographie thoracique et échographie hépatique ont été réalisées chez 63 patientes soit 67.74% des cas.
- La TDM thoraco–abdomino–pelvienne a été réalisée chez 30 patientes soit 32.25% en pré opératoire à partir de T3 ,dont 17 étaient métastatiques soit 18.27% réparties comme suit : elle a confirmé la présence de micronodules pleuro pulmonaires chez 8 patientes soit 8.60%, 5 cas soit 5.37% de métastases osseuses, 2 cas soit 2.15% de métastases hépatique et pulmonaire , 1 cas de métastase hépatique et osseuse et 1 cas de métastase osseuse et pulmonaire , le reste est revenu normal.

VI. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement néo-adjuvant

Dans notre série, 26 patientes soit 27.95% ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs localement avancées dont 17 patientes étaient métastatiques soit 18.27%.

2. Traitement chirurgicale

67 patientes soit 72.04% des cas ont bénéficié d'une chirurgie première et 11 patientes soit 11.82% ont bénéficié d'une chirurgie post-chimiothérapie :

- 38 patientes soit 40.86% ont bénéficié d'un patey.
- 20 patientes soit 21.50% ont bénéficié d'un traitement conservateur.
- 9 patientes soit 9.67% ont bénéficié d'une mastectomie.
- 9 patientes soit 9.67% ont bénéficié d'un patey post chimiothérapie
- 2 patientes soit 2.15% ont bénéficié d'une mastectomie de propreté.

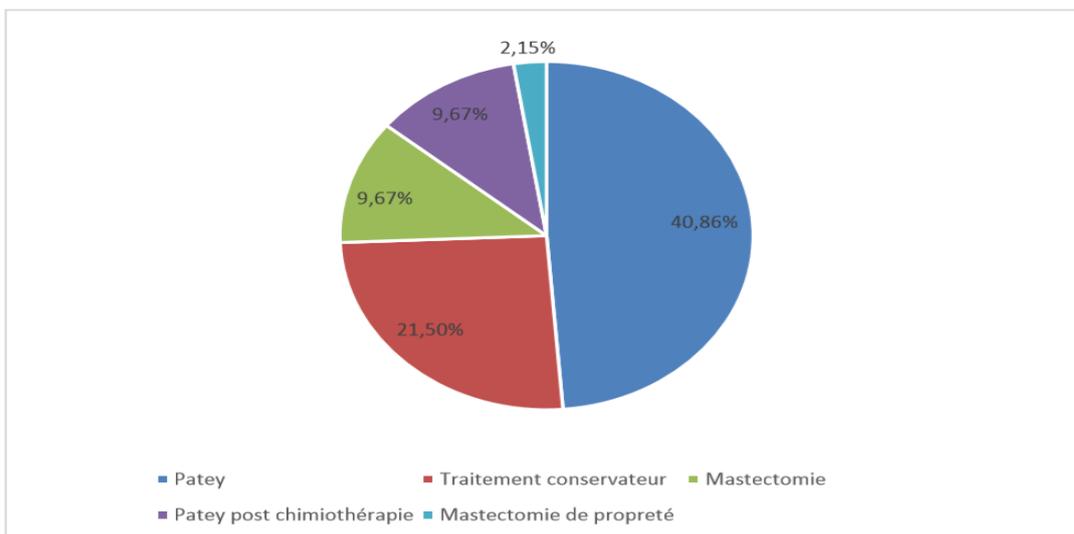


FIGURE 22 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire

3. Chirurgie axillaire

67 de nos patientes soit 72.04% ont bénéficié d'un curage axillaire, à noter que la technique de ganglion sentinelle n'a pas été disponible dans notre formation.

4. Analyse anatomo-pathologique définitive

4.1. Type histologique

Le carcinome Canalaire infiltrant (CCI) était le plus prédominant avec un taux de 87.09%. Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles (Tableau 12).

Tableau 12 : Répartition des patientes selon le type histologique sur anatomopathologie définitive

Type histologique	Effectif	Pourcentage
CCI	81	87.09%
CIS de haut grade	6	6.45%
Tumeur phyllode grade 3	3	3.22%
CCI+CIS	3	3.22%
Total	93	100%

4.2. Taille tumorale

La taille tumorale a été précisée chez toutes les patientes avec une taille médiane de 4 cm et des extrêmes de 0.9 à 9 cm.

4.3. Grade histopronostique SBR

Le grade SBR III était le plus fréquent chez 54 patiente soit 58%, suivi du grade SBR II chez 31 patientes soit 33%, et grade SBR I chez 8 patiente soit 8.60%.

4.4. Emboles vasculaires

La recherche d'emboles tumoraux a été précisée chez 78 patientes dont 17 étaient positifs soit un taux de 18.27%.

4.5. Marge d'exérèse

Toutes la patientes ont présenté des marges d'exérèse saines dont 2 mm pour le CIS et in sano pour le CCI, à noter que durant les premières années la marge d'exérèse était considérée saine si elle était de 2 mm pour le CCI mais actuellement on parle soit in sano ou non in sano.

4.6. Envahissement ganglionnaire

Chez les 67 patientes soit 72.04% ayant subi un curage ganglionnaire, 53 patientes soit 56.98% avaient un envahissement ganglionnaire positif versus, 14 patientes soit 15.05% qui avaient un curage négatif (Tableau 13).

Tableau 13 : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

Envahissement ganglionnaire		Effectif	Pourcentage
Positif	(1 à 4)	28	30.10%
	>4	25	26.88%
Négatif		14	15.05%
Total		67	72.04%

4.7. Récepteurs hormonaux

La recherche des RH sur les pièces post opératoire a été faite chez seulement 68 patientes soit 73.1% dont les récepteurs à l'œstrogène et la progestérone étaient tous les deux positifs chez 47 patientes soit 50.53% des cas , dissociés chez 8 patientes soit 8.60% et négatifs chez 13 patientes soit 13.97%.

4.8. Index de prolifération Ki 67

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 68 patientes soit 73.11% dont 54 soit 58.06% avaient un taux <14% alors que 14 patientes soit 15.05% avaient un taux >14%.

4.9. HER2

L'hercept test a été effectué chez 68 patientes soit 73.11% par technique d'immunohistochimie. Ainsi 28 patientes soit 30.10% avaient une tumeur HER2 négative. (Tableau 14).

Tableau 14: Répartition des patientes selon le statut HER2

Score HER2	Effectif	Pourcentage
0	16	17.20%
1+	12	12.90%
2+	8	8.60%
3	32	34.40%
Total	68	73.11%

4.10. Classification moléculaire

La classification moléculaire a pu être établie chez 68 patientes à partir des données sur les récepteurs hormonaux, KI67 et le statut HER2. Ainsi, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 58.06% (Figure 23).

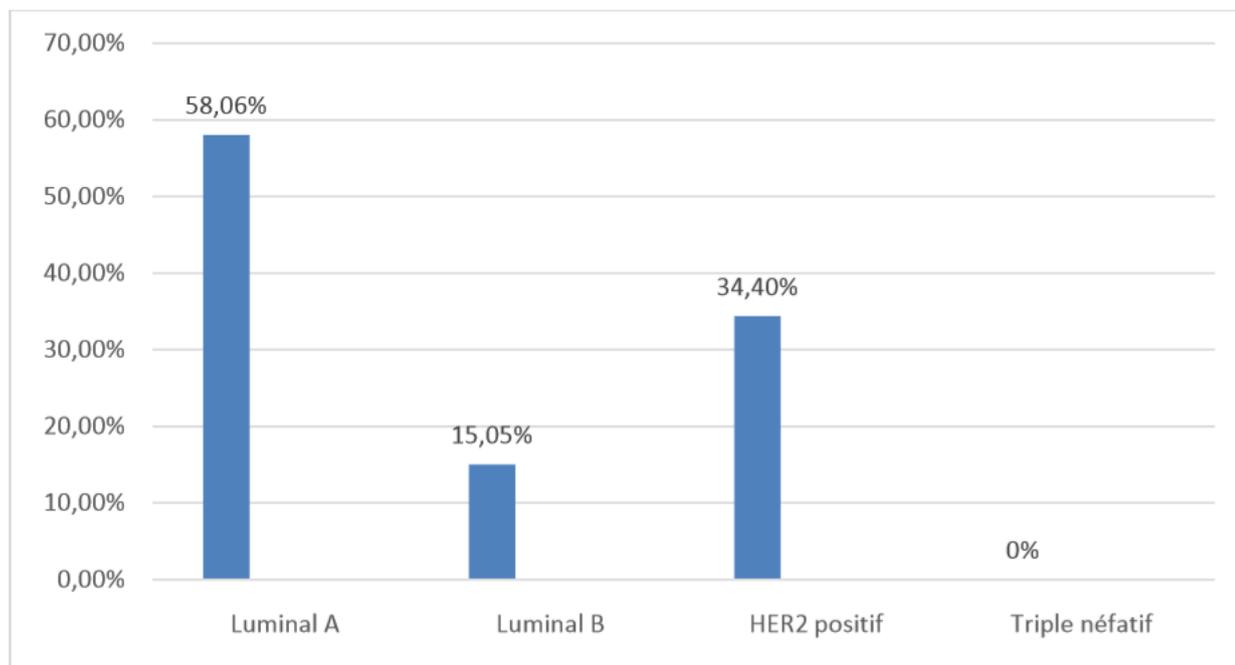


Figure 23: Répartition des patientes selon la classification moléculaire

5. Chimiothérapie adjuvante

Sur l'ensemble des patientes, 67 ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante soit 72.04%.

6. Radiothérapie

Dans notre série, parmi les 78 patientes ayant subi une chirurgie Carcinologique, 67 soit 72.04% ont bénéficié d'une radiothérapie externe dont les Indications étaient les suivantes:

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

7. Hormonothérapie post opératoire

Une hormonothérapie a été prescrite chez 55 patientes soit 59.13% des cas.

8. Herceptin

L'Herceptin a été prescrite chez 32 patientes soit 34.40% des cas, à noter que les patientes ayant HER2 scoré à 2 n'ont pas bénéficié d'un FICH, vu qu'elles ont coïncidé avec la période de manque de matériel pour la réaliser.

9. SURVIE

L'étude de la survie a été faite au service d'oncologie de CHU HASSAN II de FES; Le délai de survie globale a été calculé entre la date du diagnostic du cancer du sein et de la dernière consultation, 42 patientes ont été perdue de vue, 13 patientes étaient décédées suite à leurs statut métastatiques (pulmonaire, osseuses, hépatique) et 38 patientes en vie, la survie globale à 5 ans était de 69.96%.

DISCUSSION

I. Caractéristiques épidémiologiques

1. Fréquence

1.1. Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Il représente 1,7 millions de nouveaux cas par an et 522 000 décès par an [25].

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements [25].

Au Maroc, le cancer du sein est devenu le premier cancer féminin. Il représente 36.9% des cas enregistrés en 2018. SOURCE : GLOBACAN 2018

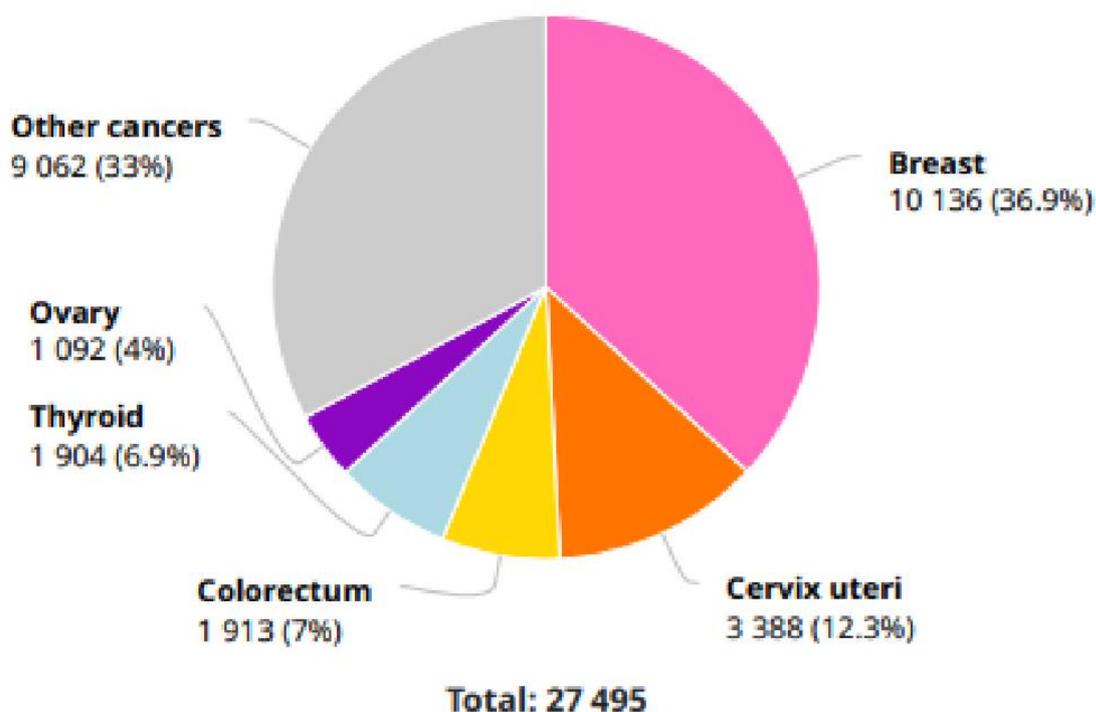


Figure 24: Nombre de nouveaux cas en 2018 / Femme / Tout âge / Maroc

Selon des statistiques du registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) pour les années 2008–2012, la localisation la plus fréquente du cancer chez le sexe féminin était le cancer du sein avec une proportion de 35,8% des cas enregistrés durant la période étudiée.[26].

L'incidence du cancer du sein au Maroc est relativement plus élevée que dans les autres pays du Maghreb, mais elle reste nettement inférieure aux incidences retrouvées dans les pays occidentaux où les taux d'incidence sont supérieurs à 80 pour 100.000 personnes [27].

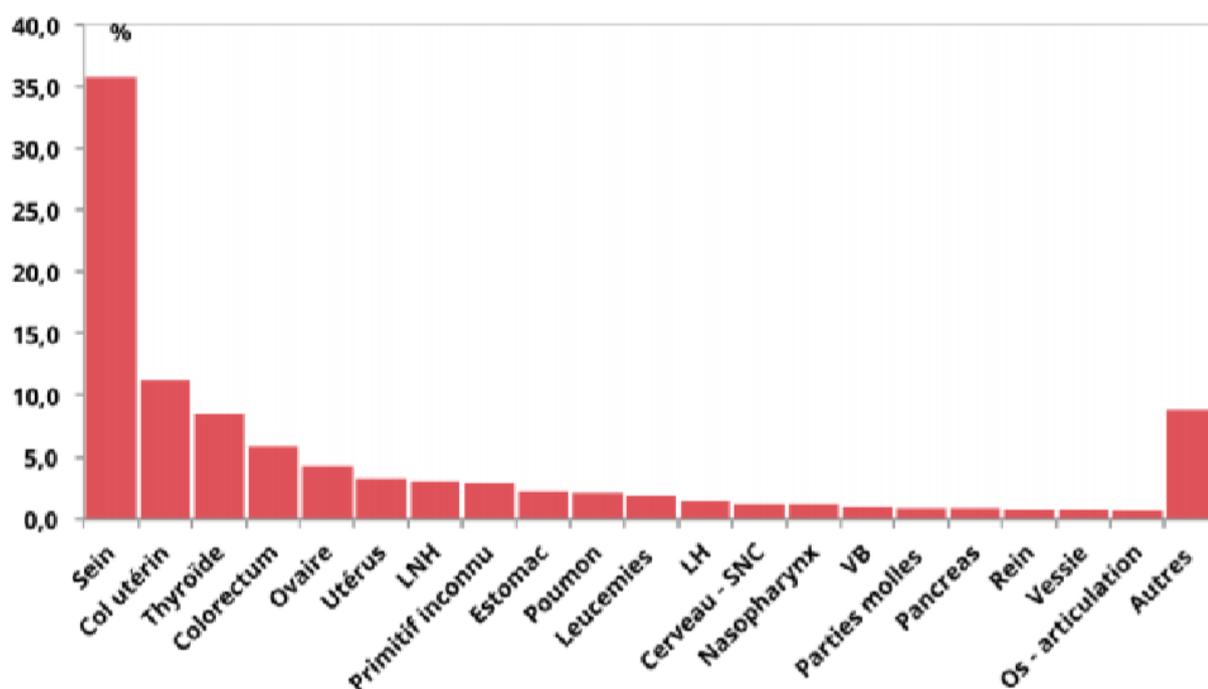


Figure 25: Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012.

1.2. Cancer du sein chez la femme jeune

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune varie selon les auteurs.

En France à Tours, elle est estimée à 7.4% selon Fleurier [28]. En Egypte, elle est estimée à 9.2 % selon Darwish [29]. En Grande Bretagne cette fréquence est de 4% selon KOLLIAS [30], et 2% selon ZAMAN en Suisse [31]. Au Japon, la Colombie-Britannique, la femme âgée de moins de 35 ans comprend environ 3% des Patientes

japonaises atteintes d'un cancer du sein [32]. Au Maroc, d'après une étude faite au CHU de Fès, Znati estime cette fréquence à 8.6% [33].

Dans notre série, la fréquence du cancer du sein était de 7.29% chez les patientes âgées de 35 ans et moins, concordante avec la série de Fleurier et proche de la série de Znati et Darwich. (Tableau 15). Le pourcentage de notre série ne reflète qu'une partie de la réalité car 7.29% des cas concernent le service de GOII, reste les femmes acheminées en oncologie, GO I et les femmes traitées dans le privé.

Tableau 15: Comparaison de l'incidence du cancer du sein ente différents pays

PAYS (ville)	Année	Nombre de cas	AGE	INCIDENCE
Darwich (Egypte)	2008–2010	554 cas	< 35 ans	9.2%
Znati (Maroc)	2004–2009	74 cas	< 40ans	8.6 %
Fleurier(France)	2007–2013	155 cas	<40 ans	7.4%
Kollias (Grande Bretagne)	1973–1993	120 cas	<35 ans	4%
Notre série	2013–2018	93 cas	<35 ans	7.29%

Cette différence de fréquence pourrait être expliquée par la différence des pyramides des âges entre les populations. Tout en y ajoutant l'exposition hormonale, le contexte nutritionnel, l'activité physique, les habitudes toxiques et d'autres facteurs régulièrement cités pour expliquer ces différences.

2. Facteurs de risque :

2.1. Age

La définition du jeune âge chez les femmes atteintes de cancer du sein n'est pas univoque. Différentes études ont défini une femme « jeune » comme correspondant à une femme de moins de 30, 35, 40, 45 ans ou simplement non ménopausée [1, 2, 3, 4, 5, 6].

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important .En effet l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause, la croissance est plus lente [34,35].

La moyenne d'âge chez la femme jeune atteinte du cancer du sein varie selon les auteurs: 31,5 ans pour BOUKERCHE et KHANFIR [36,37], 32.1 ans pour CHAN [38]; Selon ZNATI K. l'âge moyen au moment du diagnostic était de 30,62 ans (extrêmes : 18- 35 ans) ; cette moyenne est de 32 ans pour BOUAMAMA [39]. La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans [39, 40, 41].

Tableau 16: La moyenne d'âge des femmes jeunes atteintes de cancer selon différents auteurs

AUTEURS	NOMBRE DE CAS	MOYENNE D'AGE
DARWICH	554	32 ans
ZNATI K	74	30.62 ans
CHAN	1086	32.1 ans
BOUAMAMA	96	32 ans
BOUKERCHE ET KHANFIR	72	31.5 ans
NOTRE SERIE	93	31 ans

Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge de 35 ans. Ainsi, a été considérée comme jeune, toute patiente n'ayant pas dépassé cet âge au moment du diagnostic. La moyenne d'âge de nos malades est de 31ans, quant à la tranche d'âge la plus touchée c'est celle de 31 à 35 ans avec un taux de 83% ce qui es concordant avec la série de Znati et Boukerch.

2.2. Facteurs hormonaux

a. Age précoce des premières menstruations

L'âge au moment de la ménarche constitue un risque, de nombreuses études ont montré que la survenue des menstruations avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (WCRF/AICR, 1997). Ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux œstrogènes [42,44]. Ainsi, toute année supplémentaire pour l'âge de la ménarche diminue de 5 % le risque de survenue d'un cancer du sein. A l'inverse, l'apparition des premières règles après 14 ans aurait un rôle protecteur [43]. Dans notre série, la ménarche a été retrouvée que chez 22 patientes soit 23.65% des patientes dont 14 patientes soit 15.05% avaient un âge supérieur à 12 ans.

b. Contraceptifs oraux

Plusieurs études n'ont pas pu démontrer que l'utilisation des pilules oestroprogestative augmente de façon significative le risque de développer un cancer du sein. Cependant l'association contraception orale – cancer du sein reste un sujet de controverse[45].

Le rôle de la contraception orale dans la survenue du cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée ou aucune élévation du risque n'a été rapportée [46]. Plusieurs études s'accordent sur le fait que ce risque est d'autant plus important que l'âge de la première utilisation est précoce (avant 20 ans) et qu'il est débuté avant la 1^{ère} grossesse menée à terme ; ces 2 périodes constituent des phases de susceptibilité mammaires puisqu'elles correspondent d'une part à la période de croissance mammaire, et d'autre part à une période où la glande mammaire n'est pas encore différenciée par la 1^{ère} grossesse menée à terme et par l'allaitement [41].

Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et 0.9 pour celle qui les ont déjà pris. Le risque relatif n'augmente pas systématiquement avec des périodes d'utilisation plus longues ou avec des doses plus élevés d'œstrogènes [47]. Une autre étude chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'œstroprogestatifs (la pilule tri phasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde [48].

Selon DARWICH [29] la moyenne de la durée de prise de contraception était de 9 mois, ce qui implique 6,5% des patientes. Pour BAKKAL [46], il a trouvé un antécédent de prise de contraceptifs oraux chez 83% des patientes, alors que PERSAND [49] a trouvé un taux de 91%.

Dans notre série, 5 patientes soit 5.37% ont utilisé des contraceptifs oraux et ce pour une durée moyenne de 8 mois ce qui est concordant avec la série de DARWICH.

Tableau 17: Effectif et durée moyenne de prise de contraception selon différents auteurs.

Auteurs	Effectif	La durée moyenne de prise de contraception
DARWICH	6.5%	9 mois
BAKKAL	83%	-
PERSAND	91%	-
Notre série	5.37%	8 mois

2.3. Facteurs liés à la reproduction

a. Parité et âge à la première maternité

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

L'âge à la première grossesse menée à terme est un facteur bien connu : plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein augmente, avec une estimation à + 3 % par année supplémentaire. La méta-analyse d'Ewertz et al (44) va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'une première avant 30 ans diminue de 25% le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30% par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans (44).

De plus, pour un âge égal à la première grossesse, plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque diminue, avec une estimation de - 8 % par enfant ; cette diminution concerne essentiellement le cancer du sein post ménopausique. Par ailleurs, la plupart des études montrent un effet protecteur d'une parité élevée (35). Certains auteurs ne retrouvent pas d'effet protecteur que pour les patientes âgées ou post ménopausées (45), d'autres seulement pour les patientes jeunes ou pré ménopausées (44).

Dans notre série, l'âge de la première grossesse n'a pas été mentionné, par contre la parité a été précisée chez 51 patientes avec prédominance de pauciparité et de nulliparité avec des taux respectifs de 37.63% et 11.82%.

b. Allaitement maternel

Concernant l'allaitement, les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50.302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96.973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre

le cancer du sein, et ceci quelque soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12 mois d'allaitement(45,46).

Dans notre serie l'allaitement exclusif a été recueilli chez 30 patientes soit 32.25% des cas et ce pour une durée de 22 mois.

2.4. Facteurs génétiques

a. Antécédents de tumeurs bénignes du sein

Les antécédents personnels de mastopathie bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein. En revanche, les lésions prolifératives sans atypies multiplient le risque par 2 et les lésions hyperplasiques avec atypies augmentent ce risque d'au moins 4 fois(50). Dans notre série, des antécédents de mastopathie fibrokystique ont été retrouvés chez une seule patiente seulement soit 1%.

b. Densité des seins à la mammographique

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Ainsi, on estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne (50).

c. Antécédents familiaux de cancer de sein

Selon les données combinées de 52 études épidémiologiques, 20 à 30 % des femmes ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale (50), mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans les mutations génétiques (51). Ils sont surtout responsables des cancers qui surviennent avant 40 ans. Un antécédent matrilinéaire ou patrilinéaire du cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial soit

apparu jeune, qu'il est bilatéral ou qu'il est déclaré chez une parenté de 1^{er} degré (sœur, mère, fille). Le risque de développer un cancer du sein, dénommé pénétrance, est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 contre 10% dans la population générale (52), avant 45 ans, ce risque est moindre pour BRCA2 au tour de 7% contre 25% pour BRCA1. Par ailleurs, de nouveaux gènes sont apparus comme des gènes de susceptibilité au cancer du sein, tels que TP53 et PTEN, ainsi que d'autres gènes sujets de mutations plus fréquentes comme CHEK2, ATM et PALB2 (53), d'où l'intérêt des consultations d'oncogénétique permettant la recherche de mutation de ces gènes chez les individus présentant une histoire personnelle et ou familiale de cancer du sein et de l'ovaire, évocatrice d'une prédisposition génétique.

Au Maroc selon Znati K. (33), Cinq patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Deux patientes avaient un parent de premier degré, trois patientes avaient un parent de deuxième degré atteint d'un cancer du sein.

Dans notre série, des antécédent familiaux de cancer du sein ont été retrouvé chez 7 patientes soit 7.52% des cas dont 2 chez une cousine maternelle décédées, 1 chez une cousine paternelle, 2 chez une tante maternelle décédée et 2 chez une sœur ce qui es concordant avec la série de Znati.

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

a. Radiations

Le lien entre rayonnements ionisants et cancer du sein chez la femme est clairement établi. Le temps de latence observé pour l'apparition du risque varie entre 5 ans et 10 à 13 ans [43]. Ce risque est augmenté chez les femmes qui ont été exposées à de fortes doses de radiations ionisantes au niveau du thorax (>100–200cGy) et le rôle néfaste des radiations semble surtout important quand l'irradiation a eu lieu dans l'enfance ou l'adolescence [44]. Par contre, l'exposition aux radiations après l'âge de 30 ans ne semble pas avoir d'effet cancérigène significatif au niveau

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

b. Activité physique

La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein. Une activité physique régulière diminue ce risque de 20 à 30 %. Il est recommandé, en particulier après la ménopause de pratiquer 30 minutes d'activité physique 5j/7, ce qui entraîne une diminution des graisses [20, 55]. Cette activité physique et une meilleure nutrition, feront partie de la prise en charge pré et post thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer du sein, en particulier pour éviter les récurrences et améliorer la survie [46, 49]. Dans notre série, l'activité physique n'a pas pu être évaluée.

c. Facteurs alimentaires

Certaines habitudes alimentaires comme la consommation excessive de graisses semble augmenter le risque de survenue du cancer du sein selon certains auteurs, cependant d'autres études ne retrouvent pas cette tendance [56]. Toutefois, l'apport riche en vitamines, oligoéléments, fruits et légumes paraît être bénéfique et avoir un effet protecteur [57,58,59].

d. Alcool

La consommation importante d'alcool augmente le risque de survenue du cancer du sein, ce risque augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Certaines études ont rapporté que ce risque est lié à la période de consommation. Ainsi, la consommation d'alcool entre 23 et 30 ans est positivement associée au cancer du sein, mais sa consommation entre 15 et 17 ans est associée à un risque élevé mais statistiquement non significatif, tandis que la consommation durant la période de 18 à 22 ans et 31 à 35 ans ne comporte pas de risque de cancer du sein [34, 60]. Cependant, nous ne savons pas actuellement quelle est la dose qui augmente le risque, de même nous ne savons pas si une petite dose quotidienne a le même effet qu'une dose totale identique consommée en une seule

prise [61].

e. Cigarette

Les études sont contradictoires et ne permettent pas d'obtenir des certitudes [62]. Certains auteurs ont trouvé que les femmes ayant fumé plus de 4 paquets années ont un risque relatif de cancer du sein de 0.64% par rapport aux non fumeuses [44], d'autres auteurs ont montré une relation significative entre le tabagisme et le risque de survenue de métastases pulmonaires d'un carcinome invasif mammaire, cette relation dépend du nombre de paquets années [63]. Des études suggèrent que les femmes ayant des ATCD familiaux de cancer du sein et qui fument ont un risque plus élevé de cancer [44].

II. Caractéristiques cliniques

1. Délai de consultation:

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la première consultation peut être plus ou moins long et diffère d'un cas à l'autre et d'un pays à l'autre. En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires, sans toutefois épargner les pays développés où le retard serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer ainsi qu'une fréquence élevée des autres affections bénignes du sein [54]. La durée médiane de la symptomatologie était de 60 jours (un mois à un an) pour ZNATI [33], Ce délai est de 6.5 mois en moyenne pour BEN AHMED [55], 5 mois pour KHANFIR [37] et 3,5 mois pour CHAN [38]. Quant à nos patientes, le délai moyen était de 9,17 mois avec des extrêmes de 15 jours et 6 ans. Parmi ces femmes, 12 patientes soit 12.90% ont consulté dans un délai \leq 1 mois, 20 patientes soit 21.50% dans un délai entre 1 et 3 mois, 21 patientes soit 22.58% dans un délai entre 3 et 6 mois et enfin 40 patientes soit 43.01% dans un délai $>$ 6 mois. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature on constate que nos patientes ont consulté dans un délai plus supérieur par rapport aux patientes des autres séries.

Tableau 18: Délai de consultation selon différents auteurs

Auteurs	Délai de consultation
Znati K	1 mois et demi
Ben Ahmed	6 mois et demi
Khanfir	5 mois
Chan	3 mois et demi
Notre série	9 mois et 17 jours

2. La symptomatologie révélatrice

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle-même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mamelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein. Selon Znati K [33], le mode de révélation était dominé par l'apparition d'un nodule mammaire dans 98 % des cas. Selon CHAN [38], 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes dans 10% des cas. D'après BAKKALI et BOUAMAMA [39,46], la forme nodulaire était également la plus fréquente et représentait 90% des cas. Pour BEN AHMED ce taux est de 80% [55].

Dans notre série, l'autopalpation d'un nodule du sein a été le mode de découverte le plus important des tumeurs, chez 82 patientes soit 88.17% des cas, conformément aux données de la littérature.

Tableau 19: Fréquence du signe révélateur majeur du cancer du sein (NODULE)

AUTEURS	FREQUENCE (NODULE)
CHAN	83%
BAKKALI ET BOUAMAMA	90%
BEN AHMED	80%
ZNATI K	98%
NOTRE SERIE	88.17%

3. Examen clinique:

➤ **Huit éléments cliniques sont à rechercher à l'examen physique de la patiente**

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

➤ **Selon les données de la littérature :**

Topographie de la tumeur : Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche. Dans notre série, le siège de la tumeur concerne, le côté gauche chez 48 patientes soit 51.61%, le côté droit chez 43 patientes soit 46.23% et dans 2 cas soit 2.15% on a retrouvé une localisation bilatérale

de la tumeur ce qui est concordant avec la série de Ben Ahmed. Le quadrant supéro-externe (QSE) était le siège de prédilection du cancer du sein chez 48 patientes soit 51.61% des cas.

Tableau 20: Topographie de la tumeur selon différents auteurs

Auteurs	Sein gauche	Sein droit	Bilatérale
Presand	60.3%	37.9%	1.7%
Znati	40.54%	58.1%	1%
Ben Ahmed	52%	46.5%	1.5%
Notre série	51.61%	46.23%	2.15%

Taille de la tumeur : La taille de la tumeur au moment du diagnostic est variable selon les auteurs. Dans notre série on note la taille moyenne est 4.5 cm, avec des extrêmes de 1 à 9cm ce qui est concordant avec la série de BAN AHMED ceci peut être expliqué par le fait que la majorité de nos patientes sont d'origine rurale, et par conséquent elles consultent tardivement.

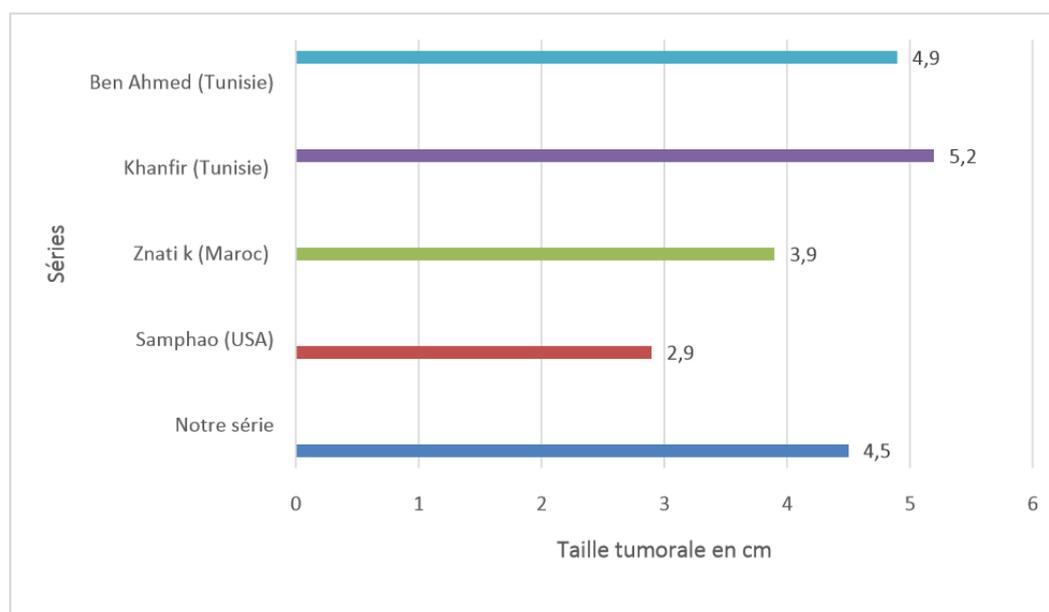


Figure 26: Comparaison de la taille tumorale chez la femme jeune entre les séries

4. Poussée évolutive

Certains auteurs rapportent une prédominance des cancers en poussée évolutive chez la femme jeune, c'est le cas par exemple de CHAOUI [68] qui a noté une fréquence de 39% chez la femme jeune versus 21% chez la femme âgée. D'après la série de Lazreqh [59], cette fréquence est de 26,92%, et pour Persand [60] elle est de 28%. En revanche, cette fréquence ne dépasse pas les 4% dans la série de MORGAN [61].

Pour d'autres, l'âge de survenue du cancer inflammatoire ne diffère pas du cancer commun du sein, et notent un pic de fréquence autour de 50 ans [66, 67].

Les formes inflammatoires constituent les formes de cancer du sein les plus agressives. Leur pronostic est dans la majorité des cas péjoratif et redoutable lié à la fréquence élevée d'envahissement ganglionnaire et de métastases[68].

Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 6 patientes soit 6.45% des patientes ce qui est concordant avec la série de MORGAN.

5. Difficultés diagnostique

Comme pour la femme âgée, le diagnostic repose sur le triplet examen clinique, imagerie et examen anatomo-pathologique. Cependant, le jeune âge peut être un facteur faussement rassurant étant donné que les nodules palpés à cet âge correspondent le plus souvent à des lésions bénignes [67]. L'examen physique chez la femme jeune est peu satisfaisant selon LANNIN [69], il a constaté que les femmes âgées avaient des tumeurs non palpables, car ces tumeurs étaient de petite taille (en moyenne de 1 cm), alors que les jeunes femmes avaient des tumeurs non palpables bien que ces tumeurs soient de grande taille (en moyenne 4 cm). Cela nous amène à penser que la densité mammaire chez la femme jeune est responsable de ces résultats et par conséquent du retard diagnostique.

III. Etude Paraclinique :

1. Radiologie

Le cancer du sein de la femme jeune comporte des particularités qui obligent à une optimisation maximale des moyens diagnostiques. L'imagerie conventionnelle est souvent mise en défaut en raison de la densité mammaire à cet âge pourvoyeuse de faux négatifs [65, 66] (Tableau 21)

Tableau 21: Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique [147]

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

1.1. Mammographie

Chez la femme âgée de 30 à 35ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80 % [65], alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60% [66]. Malgré ces limites chez la femme jeune en raison de la densité du sein en cet âge, la mammographie reste un bon moyen de diagnostic du cancer du sein.

Vu la densité élevée des seins de la femme jeune, plusieurs auteurs [67–70] rapportent des taux élevés de faux négatifs des mammographies, et s'accordent tous sur le faible rendement de la mammographie lorsqu'elle est réalisée à un âge jeune. Pour LANNIN [69] le pourcentage de carcinomes non détectées par la mammographie serait inversement proportionnel à l'âge.

Selon l'étude de Kolb et al, la sensibilité de la mammographie diminue

significativement avec l'augmentation de la densité mammaire. Ainsi, la sensibilité est de 98% pour une densité mammaire de type 1, de 83% pour le type 2, de 64% pour le type 3 et seulement de 48% pour le type 4[71]. Cet examen a donc été considéré comme étant relativement insatisfaisant pour le diagnostic des cancers du sein de la femme jeune [72]. Pour certains auteurs cette sensibilité diminuée est responsable de diagnostic tardif pour cette tranche d'âge [73].

Malgré les insuffisances de la mammographie chez la femme jeune, il est tout de même important de souligner sa valeur. En effet, cet examen s'est révélé être un moyen très performant dans la détection des petits groupes de microcalcifications chez les jeunes femmes dont l'examen clinique et l'échographie n'ont rien montré d'anormal [73]. Dans la série de FOXCORT, 10% des anomalies détectées à la mammographie correspondaient à des microcalcifications et dans les 2/3 des cas, l'examen clinique était normal. [74].

1.2. Echographie mammaire

Lorsque les seins sont denses, notamment chez les femmes jeunes, l'utilisation de l'échographie à haute résolution comme complément à la mammographie est d'un apport précieux [71,75].

HOUSSAMI a trouvé dans une étude que la sensibilité de l'échographie chez les femmes jeunes était significativement meilleure que la mammographie. Ces résultats sont appuyés par l'étude de FOXCORT où l'échographie a détecté des anomalies dans 92.2% des cas chez des femmes de moins de 40 ans et dans 95.5% des femmes de plus de 40 ans. La lésion échographique la plus commune était une formation hypoéchogène à contours irréguliers et à long axe parallèle à la paroi thoracique. L'échographie permet aussi d'avoir une idée fiable sur la taille de la lésion et de détecter les foyers de multifocalité (58 cas, contre seulement 12 cas à la mammographie) [76].

L'échographie s'avère également très utile pour guider des prélèvements cytopathologiques ou anatomo-pathologiques par l'intermédiaire d'aiguille spéciales. [75]

L'échographie reste un bon complément à la mammographie. Ainsi, l'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein chez la femme jeune associée au moindre doute à une ponction cytologique. [77]

Dans notre série l'écho-mammographie a objectivé des images tissulaires suspectes de malignité chez 74 patientes soit 79.56%, des lésions tissulaires associées à des microcalcifications chez 9 patientes soit 9.67%, des lésions tissulaires associées à des lésions kystiques chez 5 patientes soit 5.37% et des lésions kystiques chez 5 patientes soit 5.37%. On constate que l'écho mammographie a pu objectiver plus d'image suspecte dans notre étude.

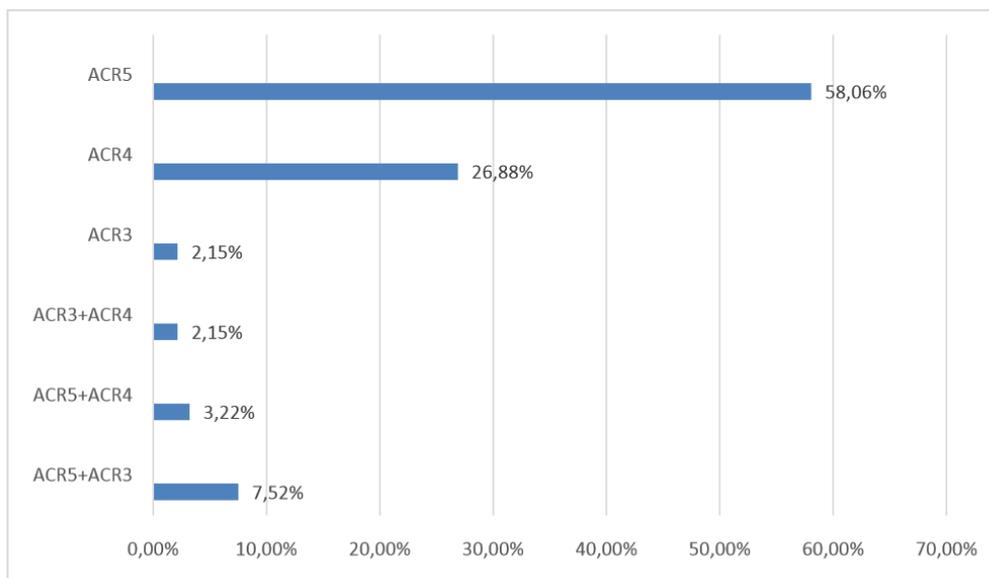


Figure 27: Répartition des patientes selon la classification ACR

L'ensemble de ces aspects écho-mammographiques a pu être classé selon la classification ACR. Ainsi nous avons noté une prédominance des tumeurs classées ACR5 avec un taux de 58.06%. 2 patientes soit 2.15% des cas présentaient un sein bilatéral synchrone dont le premier cas a été classé ACR5+ACR4 et le deuxième cas ACR5+ACR3.

1.3. IRM

Enfin, l'IRM mammaire qui n'a pas encore sa place en pratique courante, elle a été recommandée par certains auteurs comme examen diagnostique préchirurgical chez les patientes destinées à subir une chirurgie conservatrice du sein [78,79]. Elle occupe également une place importante dans le diagnostic des récives après traitement conservateur.

2. Etude anatomopathologique et facteurs pronostiques

2.1. Moyens diagnostique :

2.1.1. Cytologie

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un prélèvement obtenu par ponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire. Cette cytoponction permet une analyse cellulaire de la lésion, sa facilité et son moindre coût ont longtemps fait d'elle l'examen demandé en première intention [80], en particulier si le préleveur est suffisamment entraîné et si le cytopathologiste est expert en pathologie mammaire. Le pourcentage des lésions palpables malignes identifiées par cytologie est proche de 90%, le taux de faux négatifs est de 5%, quant aux faux positifs, ils sont de l'ordre de 0.3% [81]. Toutefois, cet examen ne permet pas d'affirmer le caractère in-situ ou infiltrant d'une prolifération maligne [80]. Cependant, la ponction des ganglions satellites (axillaires, sus claviculaires) apporte une information supplémentaire dans le cadre du bilan pré-thérapeutique lorsqu'elle met en évidence la présence d'une

métastase ganglionnaire.

2.1.2. Histologie :

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Cependant ce dernier est sous estimé dans 30% des cas par rapport à celui déterminé sur la totalité de la tumeur [82]. Les différentes techniques de prélèvement sont :

a. Microbiopsie :

Les prélèvements sont réalisés avec des pistolets jetables ou réutilisables et des aiguilles de 12 à 18 G. Le calibre le plus utilisé est le 14 G. Pour une analyse complète, 2 à 6 prélèvements sont nécessaires. Les prélèvements sont réalisés sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique [82]. Dans notre série, la microbiopsie a été réalisé chez 86 patientes soit 92.47% des cas dont 79 patientes soit 84.94% ont bénéficié d'une microbiopsie au trucut.

b. Macrobiopsie

Les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes, parfois plus dont le diamètre est de 8 à 11 G. Il existe deux types de matériel : le Mammotome® et le Mibb®. Ces dispositifs s'utilisent quasi exclusivement en guidage stéréotaxique sur des tables dédiées et à présent sous guidage échographiques. Leur fiabilité est jugée équivalente à celle de la biopsie chirurgicale [82]. Dans notre série aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une macrobiopsie.

2.2. Types histologiques :

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien chez les femmes jeunes que celles plus âgées. Plusieurs auteurs ont signalé la fréquence d'une composante intracanaire diffuse associée chez les femmes jeunes,

ce qui reflète une forme de croissance tumorale locale dépendante des hauts niveaux d'œstrogènes circulant [83]. Selon plusieurs auteurs [84,85], le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 90% des carcinomes mammaire chez la femme jeune. Dans notre série, le type histologique a été précisé chez toutes les patientes, celui-ci était dominé par le carcinome canalaire infiltrant qui était nettement le plus fréquent puisqu'on l'a retrouvé chez 83.87% des cas.

2.3. Facteurs pronostiques chez la femme jeune :

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

2.3.1. Facteurs épidémiocliniques :

a. Age :

Le pronostic chez les patientes âgées de moins de 35 ans, semble être moins favorable que celui des patientes plus âgées et cette constatation a été utilisée par plusieurs auteurs comme facteur pronostique [86, 87, 88]. Le jeune âge est corrélé à une prolifération tumorale plus rapide, un haut grade histologique, un envahissement ganglionnaire et des embolies vasculaires plus fréquentes, et des récepteurs ostrogéniques volontiers négatifs [89, 90, 91].

Pour DUBSKY (étude rétrospective sur 885 femmes pré-ménopausées), l'âge inférieur à 35 ans représente un facteur pronostic indépendant, et constitue le 2ème facteur en terme d'importance pour les récurrences (RR=2.5) et la survie globale (RR=2.2) [92].

Le taux de survie à 5 ans est d'autant plus bas que l'âge est jeune. Ainsi selon MOLNAR [93], la survie chez les femmes âgées de moins de 35 ans est plus basse comparativement aux groupes de patientes plus âgées. Il en est de même pour d'autres [93,94,95], qui ont tous trouvés une corrélation entre le jeune âge et le faible taux de survie.

b. Statut hormonal :

Les femmes ménopausées semblent avoir un meilleur pronostic que celles en période d'activité génitale, plusieurs auteurs rapportent que l'échec à induire une aménorrhée chez les femmes jeunes a été associé avec une plus faible survie à 10 ans [87].

c. Signes inflammatoires

Les formes en poussée évolutive représentent un facteur de mauvais pronostic. L'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés a une signification péjorative très marquée. Ainsi la forme inflammatoire du cancer du sein représente un facteur pronostique non négligeable [86]. Dans son étude, à propos de 223 cancers inflammatoires, LERBOURS a montré que le pronostic redoutable de ces cancers est lié à la fréquence élevée d'envahissement ganglionnaire [97]. Selon P ALANGIE [98], l'envahissement ganglionnaire est présent dans 46 à 100% des cancers en poussée évolutive, tandis que la survie à 3 ans est de 32 à 42%. Dans notre série, les signes inflammatoires étaient présents chez 6 patientes soit 6.45%.

d. Taille tumorale et stade tumoral :

Il est bien connu que le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport à celui des formes avancées. La taille tumorale, paramètre principal de la classification TNM est directement liée à l'état métastatique au moment du diagnostic et à la survie à 5 ans. On oppose dans ce cas les tumeurs de moins de 1 cm dont le pronostic est excellent et les tumeurs de plus de 1 cm. Cependant, selon Provencher quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale [88]. La survie à 10 ans est de 75% pour les tumeurs de taille < 2 cm et passe à 41% lorsque la taille tumorale est > 6 cm [89] (Tableau 22). Chez la femme jeune, les cancers du sein se présentent généralement à un stade avancé d'où leur mauvais pronostic dans cette

tranche d'âge [99].

Tableau 22: Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale[89].

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

2.3.2. Facteurs histologiques

a. Type histologique:

Il joue un rôle faible. Cependant il est admis que certaines formes particulières (médullaire typique, mucineux, tubuleux) sont de meilleur pronostic [90]. La différence du pronostic entre les formes histologiques invasives et non invasives est nette, Chez la femme jeune le carcinome invasif est le plus fréquent ce qui rend le pronostic péjoratif chez cette tranche d'âge[48, 91]. Pour CHEK [100] et BOUAMAMA [39] ce taux est respectivement de 74,3% et 83%. Selon Znati K (33), le type histologique était dominé par le carcinome canalaire infiltrant dans 75,67 % et 92.8% selon GOGIA A (101). (Tableau 23).

Dans notre série le carcinome canalaire infiltrant sur microbiopsie représente 83.87% des tumeurs ce qui est concordant avec la série de BOUAMAMA.

Tableau 23: Répartition des types histologiques chez la femme jeune de moins de 35 ans.

Auteurs	Age	CCI	CLI	CMI	CIS de haut grade	Sarcome phyllode grade III	CCI+CIS	Autres types
Gogia A (Inde)	<35 ans	92.8%	1.2%	2.8%	–	–	–	3.2%
Znati k (Maroc-Fes)	<35 ans	75.67%	16.21%	5.4%	–	–	–	2.70%
Bouamama (Maroc-Casablanca)	<35 ans	83%	–	–	–	–	–	–
Chek	<40 ans	74.3%	2.9%	2.9%	–	–	–	19.9%
Notre série	<35 ans	83.87%	–	–	6.59%	3.29%	4.39%	–

b. Grade histopronostique SBR :

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

Quel que soit le système de grading utilisé, toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale[94]. Le haut grade SBR III représente un facteur de mauvais pronostic et il est l'apanage de la femme jeune, il est corrélé à un haut risque d'extension métastatique vers des sites de mauvais pronostic comme le foie et les poumons. La fréquence des hauts grades SBR chez la femme jeune est une source d'agressivité de ces tumeurs dans cette tranche d'âge [82, 95]. Chez la femme jeune, la littérature rapporte une plus grande fréquence des grades SBR II et III [96, 97], ce qui concorde avec notre série (Figure 31).

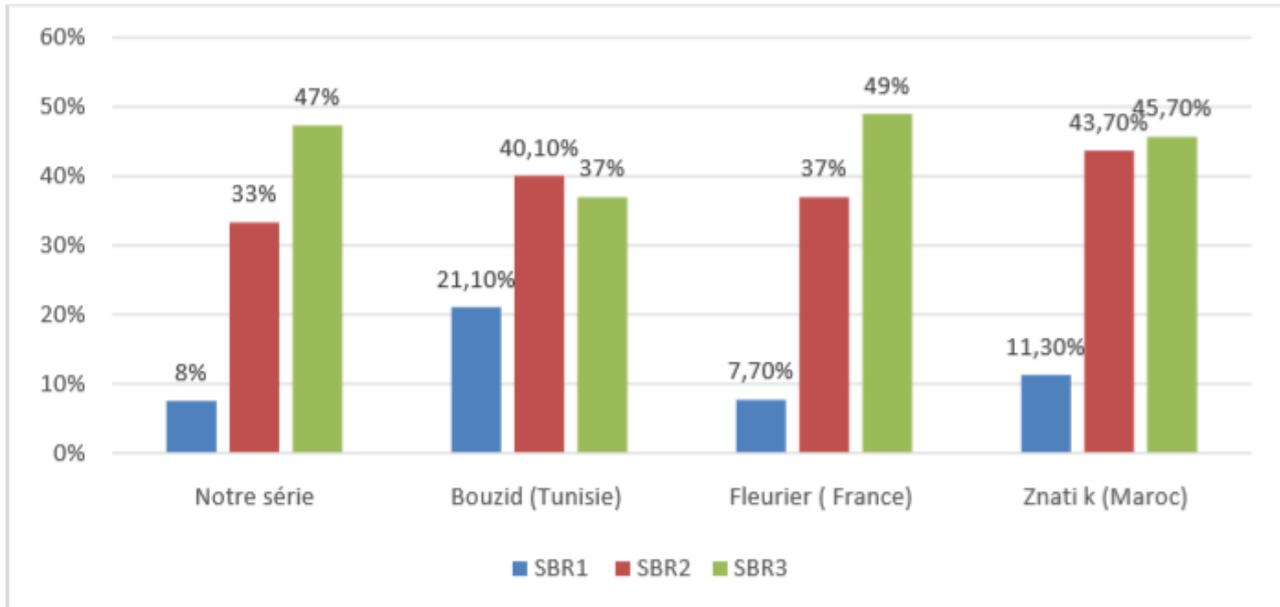


Figure 28: Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries.

c. Envahissement ganglionnaire

C'est le facteur pronostic le mieux connu et le plus important. De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que l'envahissement ganglionnaire est plus fréquemment observé chez la femme jeune. Ainsi selon FOXCORT, 45.1% des femmes jeunes présentent un envahissement ganglionnaire versus 38.2% chez les femmes plus âgées. La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostic essentiel. La présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement plus bas chez les femmes de moins de 35ans atteintes de cancer de sein. D'après plusieurs auteurs, la survie sans rechute, la survie sans métastases et la survie globale sont inversement proportionnelles au nombre des ganglions atteints. La plupart des auteurs admettent un seuil au-delà de 3 N+ permettant de classer les patientes à pronostic péjoratif[98], Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récidence est élevé [99]. Trois groupes pronostiques sont généralement admis: pas d'atteinte ganglionnaire, 1 à 3 ganglions atteints, 4 ganglions et plus. D'autres éléments comme la taille ganglionnaire,

l'effraction capsulaire sont également discutés. Le taux d'atteinte ganglionnaire (N+) chez la femme jeune est situé à 50 % dans la littérature. Il n'est pas constamment supérieur à celui des femmes plus âgées [100, 101]. Dans notre série, le taux d'atteinte ganglionnaire est 56.68% ce qui est concordant avec la série de Morgan et Bakkali.

Tableau 24: Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire [183]

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

Tableau 25: Envahissement ganglionnaire histologique.

	Envahissement ganglionnaire histologique
Fleurier C (30)	40%
Morgan (64)	54%
Bakkali (51)	50%
Khanfir (39)	43.5%
Notre série	56.68%

d. Emboles vasculaires :

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs

présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [32]. Elle constitue un facteur de risque de récurrence locale [81].

La présence de cellules tumorales au niveau des lymphatiques du derme est parfois associée à un cancer cliniquement inflammatoire et constitue alors un facteur de pronostic péjoratif [101]. De nombreux auteurs rapportent des fréquences plus importantes chez la femme jeune. Pour FLEURIER [28], cette fréquence est de 29% chez les jeunes patientes; alors que pour ZNATI K [33] cette fréquence est de 33.78% chez les patientes âgées moins de 35 ans et moins. Cette fréquence est de 26,6%, Selon BAKKALI [46], et 30% selon BOUAMAMA [39].

Dans notre série, la présence d'embolies tumorales a été retrouvée chez 68 patientes dont 17 étaient positives soit un taux de 18.27%.

e. Composante intra-canalair :

La présence d'une composante intra-canalair dans un cancer du sein infiltrant, est un facteur de mauvais pronostic, lorsqu'elle est supérieure à 25% le risque de récurrences est plus important [102].

f. Récepteurs hormonaux :

Les études multifactorielles menées dans les grandes séries de la littérature montrent que la positivité des récepteurs à l'œstrogènes (RE) et surtout à la Progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs [103].

L'Etude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+. La valeur pronostique des récepteurs de progestérone RP a été moins étudiée mais dans plusieurs études, la survie à 5 ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur.

Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des

récepteurs des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants [104]. La plupart des études s'accordent à retrouver une absence d'expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes réduisant ainsi l'arsenal thérapeutique dans cette tranche d'âge et aggravant en même temps le pronostic [105,106,107]. Kothari, Colleoni et al [108] ont retrouvé moins de récepteurs ostrogéniques chez les femmes jeunes de moins de 35 ans que chez celles de plus de 35 ans non ménopausées. Dans la série de FLEURIER [28], les récepteurs hormonaux étaient tous les deux positifs dans 52% des cas, dissociés dans 13% des cas et négatifs dans 35% des cas, selon ZNATI K (33) les récepteurs hormonaux étaient tous les deux positifs dans 76.81%.

Dans notre série, les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone étaient positifs dans 40.86% des cas, négatifs dans 6.45% et dissociés dans 3.22%, ce qui est discordant avec la littérature.

Tableau 26 : Comparaison des récepteurs hormonaux entre les séries

Auteurs	RH+	RH-	RH dissociés
Fleurier	52%	35%	13%
Znati K	76.81%	-	-
Notre série	40.86%	3.22%	6.45%

2.3.3. Facteurs biologiques :

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

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

C'est un oncogène localisé sur le chromosome 17q21. Il est connu par sa mauvaise influence pronostique pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire. Sa présence semble indiquer une certaine résistance à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie [108]. AGRUP [109] confirme que la surexpression de C-ERB-2 représente un facteur pronostique important chez la femme jeune, il a trouvé cette surexpression chez 27% des femmes âgées de moins de 35 ans, les quelles avaient une survie significativement plus faible. Dans notre série, la surexpression de HER2 a été notée chez 30.23% des patientes ce qui concorde avec la littérature.

b. Ki67

C'est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic [110, 111, 112].

c. Gène p53

C'est un produit d'anti-oncogène localisé sur le chromosome 17 en p13, 1 et codant pour une phosphoprotéine nucléaire, sa surexpression était significativement liée au risque élevé de rechutes locales chez des femmes traitées de façon conservatrice et sans irradiation [113]. A part ses propriétés de régulation du cycle cellulaire, la protéine p53 est un élément clé de la cancérogénèse dans de nombreux cancers. Cette protéine a la propriété de déclencher l'arrêt du cycle cellulaire ou bien l'apoptose en réponse à une lésion sur l'ADN. De ce fait, les cellules cancéreuses ayant une mutation du gène p53 paraissent avoir une croissance plus rapide. Ainsi, la mutation du gène p53 et l'accumulation de la protéine p 53, sont associées à un pronostic moins bon. Certaines études ont montré une plus grande incidence d'accumulation de la protéine p53 et des mutations du gène p53 chez les femmes jeunes porteuses d'un cancer du sein par rapport aux femmes plus âgées [114].

d. Protéases :

Plusieurs études montrent que des taux élevés d'Upa et de PAI-1 sont prédictifs de la survenue de métastases à distance, en particulier chez les patientes sans envahissement ganglionnaire. Ces facteurs ont une valeur pronostique indépendante de la taille tumorale et du grade [115]. Cependant leur dosage ne constitue pas un standard et reste peu demandé.

e. BRCA1 et BRCA2 :

Ce Sont des gènes suppresseurs, qui tiennent leur dénomination des premières lettres de Breast Cancer, dont les mutations prédisposent au cancer du sein ou de l'ovaire [116]. Une perte d'expression du gène BRCA1 aurait un rôle dans la croissance tumorale chez la femme jeune puisqu'elle est significativement liée à un grand volume tumoral [116, 117]. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales du cancer du sein et de l'ovaire, et dans 65% des cancers du sein seul (118).

Selon DELALOGÉ, les tumeurs mammaires ayant des mutations germinales des gènes BRCA surviennent 10 à 15 ans plutôt que les cancers sporadiques [113]. Dans une étude menée chez des femmes jeunes, un taux de risque cumulé de rechutes locales à 12 ans de 49% a été noté chez les femmes porteuses d'une anomalie germinale délétère du BRCA1 et 2, alors que ce taux n'est que de 21% pour les cancers du sein sporadiques [113]. PIERCE [113] en comparant des femmes porteuses ou non de mutations germinales de ces gènes, a conclu que le taux de rechutes locales à 5 ans était faible et non différent entre les 2 groupes. Dans une autre étude [117], les auteurs ont comparé la survie chez les 2 groupes, et ont trouvé que la survie avec mutation du BRCA1 a été égale ou très basse par rapport aux autres.

f. Cytométrie en flux :

C'est une technique qui quantifie le pourcentage de cellules dans les différentes phases de division cellulaire. Un contenu anormal en ADN (aneuploïdie) ou une prolifération cellulaire élevée (fraction élevée en cellules en phase S) sont des facteurs de mauvais pronostic du cancer du sein. En effet, plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que les taux de survie Sans rechute, de survie sans métastases et de survie globale étaient plus bas lorsque la tumeur est aneuploïde et que la fraction cellulaire en phase S est intermédiaire ou haute (119) .

IV. Bilan d'extension :

1. Exploration du squelette

Les méthodes diagnostiques sont au nombre de cinq : clinique, radiographie du squelette (crâne, rachis cervico–dorso–lombaire, bassin, gril costal et diaphyses), scintigraphie osseuse, TDM et IRM et la biopsie ostéoméduillaire [33]. La méthode la plus sensible pour détecter les métastases osseuses est la scintigraphie osseuse [108]. L'examen TDM osseux n'est effectué que s'il est ciblé sur une localisation pour laquelle le diagnostic de métastases ne peut être affirmé par les radiographies simples [108]. L'IRM osseuse constitue également une aide au diagnostic de métastases lorsque celui-ci ne peut être porté par les méthodes précédentes [108].

2. Exploration du foie

Les méthodes diagnostiques sont la clinique, l'échographie hépatique, TDM/IRM et la biopsie hépatique [33]. L'échographie est l'examen de première intention. Il est réalisé à chaque fois qu'une anomalie clinique ou biologique a été retrouvée [101]. L'examen scannographique n'est pas proposé comme examen de première intention [33].

3. Exploration du thorax

Les méthodes diagnostiques sont l'examen clinique, la radiographie pulmonaire standard, la TDM thoracique, la fibroscopie bronchique et la ponction pleurale avec analyse cytologique du liquide [33].

Pour un cancer jugé cliniquement opérable, la radiographie pulmonaire a très peu de chance de mettre en évidence une lésion médiastinale, pulmonaire, pleurale ou pariétale [109]. Le scanner thoracique, la fibroscopie bronchique et la ponction pleurale ne seront réalisés qu'en cas d'anomalie sur les radiographies simples du thorax [109].

4. Recherche d'autres localisations

Elles sont variables selon le site. En cas de forte suspicion, il faut privilégier la méthode d'imagerie la plus performante. La TDM pour l'abdomen et l'encéphale et l'IRM encéphalique dans des cas sélectionnés [109].

5. Marqueurs tumoraux sériques

1.1. CA 15-3

C'est un antigène associé aux tumeurs mammaires humaines reconnu et dosé à l'aide de 2 anticorps monoclonaux 1155 D8 et DF3 [110]. L'antigène reconnu à la fois par les anticorps monoclonaux est une glycoprotéine de haut poids moléculaire présente à des niveaux élevés dans le sérum des patientes atteintes d'une tumeur mammaire. Le seuil de positivité le plus utilisé, en dosage immuno-radiométrique est de 25 à 30 μ /ml [110]. Il y'a une corrélation entre le taux de CA 15-3 et le stade, ainsi, le taux de CA15-3 est de 43 μ /ml pour le stade IV, et de 17 μ /ml pour les stades I et II [110].

1.2. A.C.E

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

V. Prise en charge thérapeutique:

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

Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs histopronostique de la tumeur. La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire, associant plusieurs spécialistes. Ainsi sont décidées la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie premières) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement) [119].

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

1. Traitement locorégional

1.1. Chirurgie

a. Traitement conservateur (tumorectomie ou quadrantectomie)

La tumorectomie consiste en l'ablation de la tumeur primitive et d'une zone du parenchyme péri tumoral appelée couronne de sécurité d'environ 2 cm [95, 111]. La quadrantectomie est l'exérèse du quadrant du sein où se localise la tumeur primitive, le revêtement cutané superposé et le fascia du grand pectoral sous-jacent [95, 111]. Le principal défaut des tumorectomies et des quadrantectomies est que leur réalisation entraîne une perte de substance de la glande mammaire, qui ne peut être comblée que par un remodelage glandulaire, souvent imparfait et source de séquelles esthétiques (SETC : séquelles esthétiques des traitements conservateurs) difficiles à

traiter [112]. Mais plus de 70 % des cancers du sein peuvent être traités par traitement conservateur avec une survie identique aux mastectomies [112].

Il existe un consensus général en faveur d'un traitement conservateur pour les tumeurs infiltrantes de moins de 3 cm de diamètre, unifocales, sans signe évolutif, pour lesquelles l'exérèse passe en zone saine et qui ne s'accompagne pas d'une composante in-situ importante [111, 113, 114]. Cependant, ce traitement conservateur comporte un risque accru de récurrence locale particulièrement chez la femme jeune [98, 115]. Ce risque augmente graduellement avec le jeune âge [116]. Néanmoins, de nombreux auteurs [106, 117] ont confirmé que le traitement conservateur est une thérapeutique parfaitement adaptée aux jeunes patientes si les critères de sélection sont bien respectés. De même une histoire familiale positive de cancer du sein chez une jeune patiente ne représente pas une contre indication au traitement conservateur [106].

Ce traitement comporte une tumorectomie permettant l'exérèse large et complète de la tumeur pour diminuer le risque de récurrences locales. Il doit être guidé à priori par un souci surtout carcinologique plutôt qu'esthétique [112]. Selon GAJDOS [120], les jeunes patientes présentaient un taux plus élevé de récurrences locales comparées aux femmes plus âgées (11.5% versus 5.5%). De même, JOBSEN trouve que ce taux varie entre 8 et 31% avant 45 ans. D'après FOWBLE le taux d'incidence d'un second cancer après traitement conservateur est de 16% à 10 ans. Actuellement, grâce aux techniques d'oncoplastie mammaire, on peut faire des exérèses larges tout en ayant un bon résultat esthétique [112].

b. Traitement radical

La mastectomie est encore plus difficile à accepter pour les jeunes patientes du fait d'un préjudice esthétique plus prononcé à cet âge. Elle est pratiquée chaque fois que le traitement conservateur est contre indiqué en raison d'une taille tumorale importante, d'une multifocalité ou en cas de récurrences après traitement conservateur [95]. La mastectomie radicale modifiée ou opération de Patey qui consiste en l'ablation en monobloc de la glande mammaire avec la peau et l'aréole, l'aponévrose du muscle grand pectoral et le tissu cellulo-lymphatique du creux axillaire jusqu'au bord inférieur de la veine axillaire en emportant le groupe ganglionnaire interpectoral. Cette méthode est la plus couramment utilisée. VAN DE VELDE [121] et GENEVIEVE [122], ont comparé la chirurgie radicale à la chirurgie conservatrice chez la femme jeune et ont trouvé que non seulement le taux de récurrences était trois fois plus bas chez les femmes traitées par mastectomie, mais que le taux de survie était nettement plus élevé chez cette catégorie de patientes. La mastectomie de propreté consiste en l'ablation de la glande mammaire, d'une partie du sac cutané, de l'aréole et du mamelon sans geste sur les aires ganglionnaires et les muscles pectoraux sont conservés.

c. Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire axillaire est systématiquement associé à l'exérèse de la tumeur mammaire pour tous les carcinomes infiltrants opérables. Il doit être représentatif en comportant 8 à 10 ganglions[123, 124, 125, 126].

Le curage ganglionnaire apporte une information pronostique importante. Il est malheureusement associé à des effets secondaires non négligeables comme le lymphœdème, une perte partielle de la sensibilité du bras et la réduction partielle de la mobilité de l'épaule [74, 81]. Pour pallier à ce problème, une nouvelle technique chirurgicale est apparue. C'est la technique du ganglion sentinelle qui permet de

prélever le premier relais ganglionnaire drainant la tumeur. Le curage n'est alors fait que si ce relais est envahi [127]. L'identification du ganglion sentinelle se fait par méthode colorimétrique (Bleu Patenté), scintigraphique ou combinée. Il est indiqué pour les tumeurs T1 < 2cm, N0 M0 [127, 128]. Selon les résultats obtenus dans l'étude de RODIER [129], cette technique a une haute sensibilité évaluée à 97% et une spécificité à 100%. Le curage mammaire interne est une intervention lourde qui n'est pas réalisée de façon systématique, la plupart des équipes ne pratiquent plus le curage mammaire interne [126, 130].

d. Reconstruction mammaire

Le vécu de la mastectomie varie considérablement d'une femme à l'autre, entraînant des perturbations plus ou moins profondes de l'image de soi, de la féminité et de la sexualité. La reconstruction mammaire constitue pour certaines femmes une réponse à ces perturbations, tout en ne dispensant pas du deuil du sein perdu et de l'appropriation du sein reconstruit. Pour d'autres femmes, plus nombreuses (environ 80 %), la reconstruction mammaire n'est pas souhaitée, même lorsqu'elle est encouragée par l'équipe soignante.

Actuellement, la chirurgie radicale se trouve encouragée par les possibilités apportées par la reconstruction mammaire qui a facilité l'acceptation d'une telle chirurgie mutilante. Cette reconstruction mammaire peut être immédiate ou mieux encore différée, elle ne rend pas la surveillance plus difficile, et n'augmente pas le risque de récidives locales [111, 114]. La possibilité de reconstruction mammaire (RM) est systématiquement expliquée aux patientes avant toute mastectomie, qu'elle soit curative ou préventive. La RM permet de restituer la forme et le volume du sein au prix d'une chirurgie fondée sur l'utilisation de prothèses ou de lambeaux. La RM ne restitue, en revanche, ni la sensibilité du sein, ni la fonctionnalité de la plaque aréolo-mamelonnaire. Les techniques de chirurgie plastique disponibles pour la RM se sont

beaucoup diversifiées et permettent aujourd'hui d'obtenir des résultats esthétiques satisfaisants dans la majorité des cas [114]. Nombreuses sont les techniques de prothèse, mais aucune n'est parfaite. Chacune présente des avantages et des inconvénients qui lui sont propres. Ces prothèses peuvent entraîner une réaction péri-prothétique plus ou moins importante, ce qui impose un suivi régulier au long cours. Les plus utilisées sont : prothèses gonflables, prothèses d'expansion, prothèses pré-remplies: soit par la silicone, soit par d'autres métaux de remplissage type hydrogel. Enfin, une nouvelle technique de transposition d'adipocytes utilisant les principes de la lipo-aspiration permet d'améliorer la forme du sein reconstruit par une chirurgie ambulatoire sous anesthésie locale [114,115]. Parfois on a recours à un lambeau musculo-cutané du grand dorsal ou du grand droit de l'abdomen.

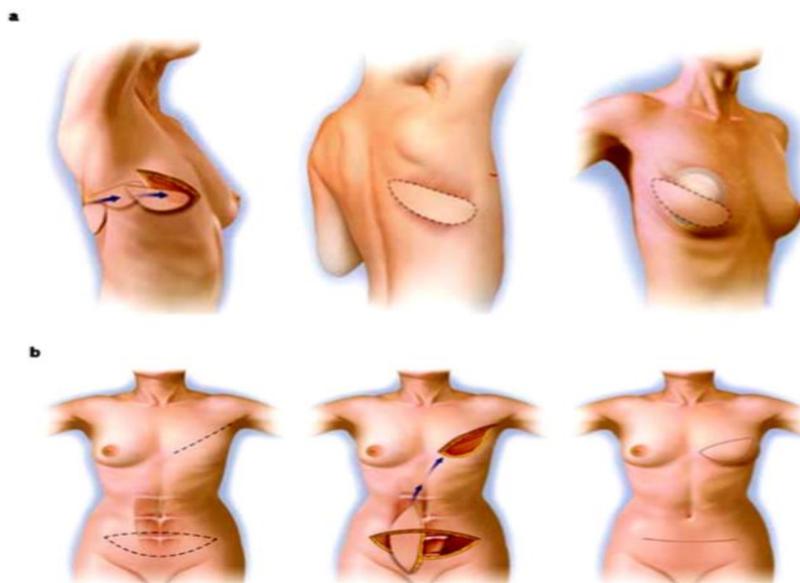


Figure 29 : lambeaux de reconstruction mammaire : a- lambeau du grand dorsal; b- tram

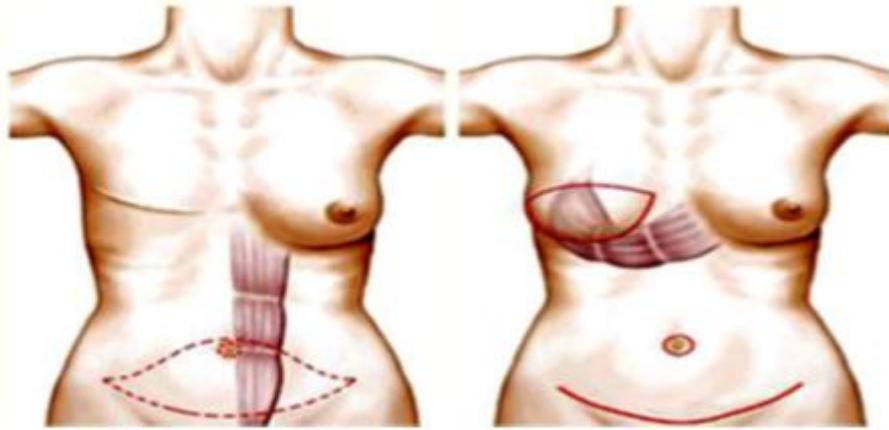


Figure 30 : Reconstruction mammaire par lambeau musculo-cutané du grand droit abdominal

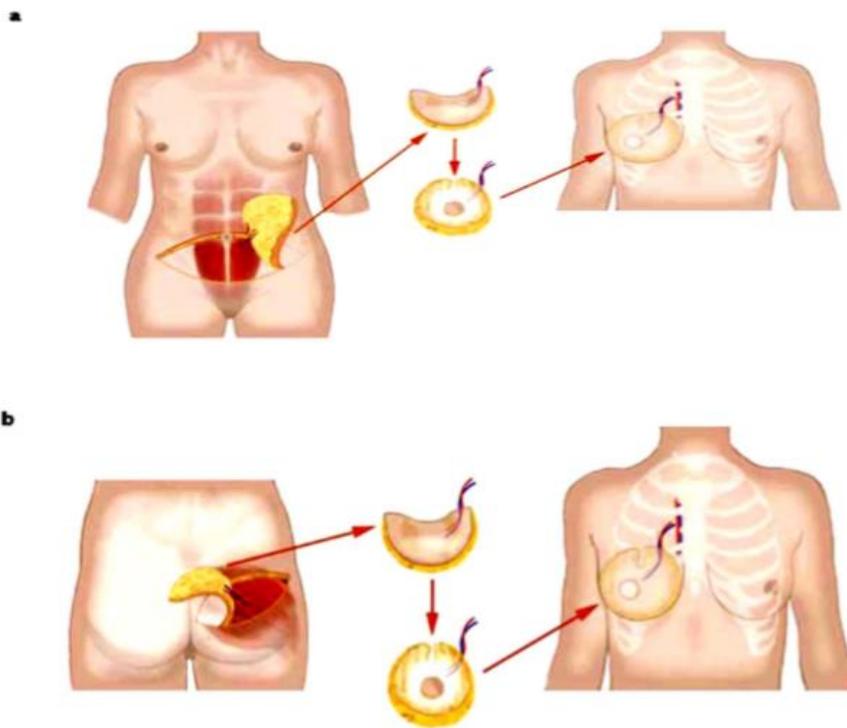


Figure 31 : Lambeaux de reconstruction mammaire : a- DIEP; b- Lambeau fessier libre

1.2. Radiothérapie

Comme la chirurgie, elle a pour but essentiel le contrôle de la tumeur. Elle permet de diminuer par trois le taux de récurrences locorégionales et améliorer la survie [131, 132, 133, 134]. Après chirurgie conservatrice, la radiothérapie permet de réduire les taux de rechute locale à dix ans de 20-25% [132]. Cet effet bénéfique de la RTH a été principalement observé chez les femmes jeunes [123]. Dans sa pratique, il n'existe pas de particularités concernant l'âge des patientes [135]. La radiothérapie peut être délivrée en complément de la chirurgie en pré, per, ou en post-opératoire. Ainsi, la RTH pré-opératoire peut être pratiquée dans les formes inopérables pour réduire une extension locorégionale importante ou freiner une poussée évolutive rendant possible la cure chirurgicale [122]. La radiothérapie est le plus souvent utilisée en post-opératoire après une chirurgie totale ou conservatrice [114, 136]. L'irradiation pariétale après chirurgie radicale est recommandée pour les tumeurs de plus de 20mm (T2), chez les jeunes femmes après un curage ganglionnaire axillaire n'ayant pas montré d'atteinte [137]. L'irradiation est délivrée, soit sur la paroi thoracique après mastectomie, soit sur le sein lui-même pour les traitements conservateurs [135]. Quant aux aires ganglionnaires, l'aire axillaire n'est irradiée que lorsque le curage axillaire est macroscopiquement incomplet ou lorsqu'il n'y a pas eu de curage ; par exemple en cas de cancer localement avancé inopérable [83]. Le creux sus claviculaire est systématiquement irradié en cas d'envahissement axillaire, la chaîne mammaire interne est également irradiée à chaque fois que la tumeur est interne ou centrale et en cas d'envahissement axillaire [111, 114, 130]. Enfin, la radiothérapie peut être utilisée à titre palliatif dans le traitement des métastases en particulier osseuses et cérébrales [86]. Concernant notre série, 67 patientes ont bénéficié de RTH soit 72.04% des cas.

2. Traitement systémique

2.1. Chimiothérapie

L'intérêt de la chimiothérapie est actuellement démontré dans le traitement adjuvant des cancers du sein, car elle réduit significativement le risque de rechute et de décès quand elle est appliquée chez des malades avec envahissement ganglionnaire [132]. La chimiothérapie a un effet protecteur local important : on note un taux de rechute locale de 13% après chimiothérapie versus 28% sans chimiothérapie. L'efficacité de la CTH adjuvante est plus importante chez les femmes jeunes en période d'activité hormonale que chez les femmes ménopausées [125, 137], d'où le recours plus fréquent à la chimiothérapie adjuvante chez la femme jeune (80% versus 54% chez les femmes âgées). BAKKALI [46] juge que la CTH adjuvante est d'un apport certain chez les femmes non ménopausées, qu'il y'ait ou non une atteinte ganglionnaire axillaire. KROMAN [138] rapporte que sur la base seulement de l'âge, les jeunes femmes avec cancer du sein doivent être considérées comme des patientes à haut risque, et recevoir par conséquence une CTH adjuvante.

Selon MENARD, l'efficacité de la CTH adjuvante est plus importante chez les femmes jeunes en période d'activité hormonale que chez les femmes ménopausées. De même, The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group a montré que les femmes de moins de 40 ans traitées par CTH adjuvante présentaient une diminution de 37% du taux de récurrence et de 27% du taux de décès. Quant à la CTH néo-adjuvante, sa prescription a transformé radicalement le pronostic des cancers inflammatoires en faisant passer le taux de survie globale à moins de 10% à 5 ans [32, 134]. Grâce à cette CTH première, la mastectomie peut être évitée pour certaines tumeurs supérieures à 3 cm, et cela en réduisant la taille tumorale et permettant ainsi un traitement conservateur. Enfin, la CTH peut être utilisée à titre palliatif dans le cancer

du sein métastatique [139].

2.2. Hormonothérapie

Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormonodépendante, c'est-à-dire que son rythme de croissance peut être stimulé par les œstrogènes et à l'inverse ralenti par leur suppression par un moyen physique ou pharmacologique [140]. L'hormonothérapie peut être suppressive par chirurgie ou radiothérapie, ou par l'utilisation de médicaments (ex : analogues LHRH), comme elle peut être additive utilisant des médicaments à action hormonale (type Tamoxifene) :

a. Hormonothérapie suppressive

Vise à supprimer de l'organisme les hormones qui stimulent la croissance hormonale. Cette suppression peut être obtenue soit chirurgicalement par ovariectomie ou par castration radicale. C'est une thérapie qui a prouvé son efficacité indépendamment de l'âge et de l'atteinte ganglionnaire. L'analyse de différentes études randomisées a montré une réduction du taux de récurrences de 6%, de même, le risque de décès a été réduit de 6.3% [141]. Les analogues LH-RH sont particulièrement intéressants chez la femme jeune, car ils permettent d'obtenir une castration qui est temporaire et de même efficacité que celle obtenue par ovariectomie avec moins d'effets secondaires et évitant le traumatisme psychologique produit par la castration définitive chez la femme jeune [141].

b. Hormonothérapie compétitive

Elle repose surtout sur les anti-œstrogènes (Tamoxifene) qui agissent par compétition en s'opposant à la fixation des œstrogènes naturels sur leurs récepteurs. Cependant, le Tamoxifene donné aux femmes jeunes prolonge aussi la survie et retarde les rechutes bien que son bénéfice ne soit pas aussi important que celui obtenu chez les femmes ménopausées [110]. ROUESSE [142] rapporte aussi que le Tamoxifène prescrit en situation adjuvante chez les femmes non ménopausées

n'apporte qu'un bénéfice minime même s'il existe des récepteurs hormonaux. Par contre AEBI [143] et BACCHI [144] insistent sur l'intérêt pour les patientes jeunes d'envisager des thérapies hormonales supplémentaires à la chimiothérapie (Tamoxifène ou ovariectomie) si leurs tumeurs possèdent des récepteurs à l'œstrogène. Dans notre série, l'hormonothérapie était indiquée chez seulement 55 patientes soit 59.13% des cas, il s'agissait d'une hormonothérapie par traitement anti-œstrogénique type Tamoxifène.

VI. COMPLICATIONS

1. Complications chirurgicales

1.1. Per-opératoires

- Blessure veineuse gênante surtout au niveau de la veine axillaire.
- Blessure nerveuse : nerf grand dentelé, du grand dorsal.

1.2. Post-opératoires immédiates

- **Lymphocèle** : elle est habituelle et ne constitue une complication que quand elle se prolonge. Aucune mesure préventive n'est certaine. Elle peut imposer des ponctions après ablation des drains [33].
- **Infections pariétales** : selon LEFRANC, le taux d'infections pariétales représente 3%. Dans notre série, 2 cas d'infection de la plaie ont été notés, soit 4.25%[124].
- **Des faisceaux nerveux peuvent être lésés au cours de l'opération**, et certaines femmes peuvent ressentir des fourmillements ou une insensibilité de la zone pectorale, de l'aisselle, du bras ou de l'épaule. Ces troubles disparaissent généralement au bout de quelques semaines, mais une insensibilité localisée peut être définitive [33].

1.3. Post-opératoires tardives

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

affecter tout le bras ou seulement une partie, comme la main, le poignet, la zone située sous le coude ou, plus rarement, la zone au dessus du coude. Il peut également se développer dans la poitrine. Il est plus fréquent en cas d'association radio-chirurgicale sur le creux [133].

- **Lymphangite** déclenchée par une blessure du membre supérieur. Elle doit être traitée sans retard [66, 133].
- **Raideur de l'épaule et trouble des mouvements de l'élévation.** En cas de mastectomie radicale, l'affaiblissement musculaire peut être définitif, mais dans la plupart des cas, la limitation du mouvement est passagère. L'aide d'un kinésithérapeute permettra de retrouver progressivement toute sa mobilité [66].
- **problème esthétique :** La chirurgie conservatrice du sein pose aussi un problème esthétique, aboutissant à des déformations mineures, voire majeures du sein [133].
- **séquelles psychologiques :** la chirurgie du cancer du sein peut également entraîner des séquelles psychologiques par atteinte de l'intégrité corporelle, de la féminité et de la sexualité [133].

2. [Complications après radiothérapie](#)

Les effets secondaires peuvent être très différents d'une personne à l'autre. Ils diffèrent aussi selon la dose administrée et selon les champs d'irradiation. L'irradiation du sein provoque souvent un léger gonflement et une augmentation de la sensibilité et une impression de tension. Après quelques séances, il apparaît une irritation de la peau (radiodermite) et des muqueuses (mucite) [113].

A distance de l'irradiation, surtout si la dose a été forte et s'il y a eu un curage ganglionnaire, il peut apparaître des problèmes de circulation lymphatique. Cependant, la fréquence du lymphœdème (ou "gros bras") a beaucoup diminué avec les progrès de la chirurgie et de l'irradiation. L'irradiation a aussi des effets indésirables généraux : les malades décrivent un manque d'appétit, des nausées, des maux d'estomac. Il est rare que ces effets soient réellement sérieux. KAHLAIN a estimé le taux de dermite induit par la RTH à 6% et le taux de mucite à 8%[86].

3. [Complications après chimiothérapie](#)

Il y a des conséquences immédiates et des conséquences différées. Il est difficile d'en donner la liste complète, car chaque produit a ses caractéristiques propres. Les conséquences immédiates les plus fréquentes sont les troubles digestifs: les nausées et les vomissements sont cependant aujourd'hui prévenus de façon efficace, ou au moins fortement atténués, grâce à des médicaments dits antiémétiques [134]. Les conséquences différées de quelques semaines sont liées à l'effet des médicaments anticancéreux sur les cellules qui se divisent rapidement. Il en est ainsi la chute de cheveux qui survient dans les semaines qui suivent le traitement dans 8% des cas [145]. L'alopécie n'est pas obligatoire, elle dépend des médicaments utilisés. Cette chute de cheveux peut être prévenue par l'utilisation d'un casque réfrigérant posé avant la perfusion et maintenu pendant toute sa durée: en refroidissant le cuir chevelu,

il provoque la constriction des vaisseaux et empêche le médicament d'y circuler [66]. Il peut apparaître dans les suites du traitement une atteinte des muqueuses (mucite) dans 10 à 25% des cas représentée par des aphtes buccaux ou des diarrhées. Vu la grande sensibilité de la moelle osseuse à la CTH on retrouve souvent une anémie (pâleur, essoufflement et fatigue) ainsi qu'une augmentation du risque d'infection due à la neutropénie voire l'aplasie induite par les médicaments [134, 141, 143]. Enfin, la chimiothérapie a des effets sur les cellules reproductrices et sur la fertilité, et peut s'accompagner d'anomalies du cycle menstruel. Il faut rappeler à ce sujet que la chimiothérapie est formellement contre indiquée chez la femme enceinte [134, 146].

VII. SURVEILLANCE

L'intérêt et le mode de la surveillance des malades traitées constituent un problème non résolu en pathologie mammaire. Selon BAKKALI [46], la surveillance intensive d'un cancer du sein ne permet pas toujours de détecter plus précocement les récurrences et surtout n'améliore pas la survie par rapport à une surveillance légère, car dans les 34 des cas, les récurrences sont découvertes par les patientes elles-mêmes. Cette surveillance paraît surtout être intéressante pour le confort psychologique de la patiente [66].

1. Objectifs

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

2. Professionnels impliqués

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

3. Surveillance locorégionale

La plus utile car elle est susceptible d'améliorer la survie, elle repose essentiellement sur l'examen clinique et la mammographie [66]. Actuellement, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'American Society of Clinical

Oncology (ASCO), les Standard Options Recommendations (SOR) et la Haute Autorité de Santé – HAS recommandent de réaliser les examens et le rythme de surveillance suivante [145]:

- Un examen clinique :
 - ✓ Tous les 3 à 6 mois les trois premières années
 - ✓ Tous les 6 mois pendant 2 ans
 - ✓ Tous les ans par la suite
- Une imagerie mammaire :
 - ✓ 6 mois après la fin de la radiothérapie externe
 - ✓ 1 fois / an par la suite
- Une consultation dans le plus court délai en cas de symptômes : Aucun autre examen, radiologique ou biologique, ne doit être réalisé en absence de signes cliniques.
- Pour les patientes traitées par tamoxifène: une échographie pelvienne annuelle est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre

La réalisation d'un examen clinique trois fois par an la première année et tous les six mois ensuite, cet examen porte sur les deux seins, la paroi thoracique et les aires ganglionnaires satellites. La pratique de l'auto examen, ce qui impose une éducation de la patiente en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose. La réalisation de La mammographie doit concerner aussi le sein controlatéral vu la fréquence des cancers controlatéraux chez la femme jeune [46].

4. Surveillance générale

Elle vise à rechercher d'éventuels symptômes de métastases, plus de la moitié des métastases sont découvertes par l'examen clinique et l'interrogatoire. Les examens paracliniques à réaliser en cas de symptômes [66]:

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

Quant aux marqueurs tumoraux, ils permettent de détecter précocement des métastases infra-cliniques, mais leur impact sur la survie n'est pas clairement démontré [110]. Pour BOUKERCHE [36], avec un suivi médian de 61 mois (14 à 116 mois), il a été observé 26 rechutes (63%), 3 récurrences locorégionales (12 %), 17 rechutes métastatiques (65 %), 4 atteintes contralatérales (15%), une récurrence locorégionale avec rechutes métastatique (6%) et une atteinte contralatérale avec rechute métastatique (4%). Les taux de survie à 5 ans sans récurrence locorégionale et sans rechute étaient respectivement de 88 %, 45 % et 73 %. D'après une étude effectuée par BOUAMAMA [39] sur 96 patientes, avec un recul moyen de 3 ans, les dossiers de 63 patientes étaient évaluables. Cette étude a noté 11 récurrences locales (17.5%), deux récurrences locorégionales (3.2%), deux contralatérales (3.2%), et 27 disséminations métastatiques (43%). Le taux de survie globale à trois ans était de 76%. Dans notre série, pas de notion de rechute locorégionale chez toutes Les patientes.

VIII. CHOIX DE LA CONTRACEPTION

La contraception chez les femmes atteintes de cancer du sein pose un vrai problème.

Certaines contraceptions sont contre-indiquées après cancer du sein. C'est le cas des contraceptions hormonales qui ne peuvent pas être utilisées après un cancer du sein, et ce quel que soit le « type » de cancer (y compris si les récepteurs hormonaux n'ont pas été détectés sur la tumeur).

Les contraceptions sans hormones seront donc privilégiées. Parmi elles, celles qui assurent la meilleure efficacité contraceptive sont le stérilet au cuivre (sans hormones) et pour les femmes n'ayant plus de projet de grossesse une contraception définitive par ligature ou résection tubaire. Les préservatifs sont également une option possible, à condition d'une utilisation systématique et respectant toutes les précautions d'utilisation, pour assurer une efficacité contraceptive suffisante. Les autres types de contraceptions dites « barrières » (diaphragme, spermicides, etc.), ainsi que les méthodes « naturelles » (retrait, méthodes liées à l'observation du cycle...) ont une efficacité insuffisantes dans ce contexte et ne sont pas recommandées.

IX. ASPECT PSYCHOLOGIQUE

Le patient cancéreux nécessite une prise en charge psychologique d'autant plus que le cancer est une maladie mettant en jeu, à plus ou moins long terme, le pronostic vital, qu'il s'accompagne le plus souvent de traitements pénibles et que, dans l'imaginaire collectif, son image est déplorable. Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie par le corps médical et l'équipe soignante[147]

Le diagnostic et les traitements du cancer du sein représentent un traumatisme émotionnel et physique dont le retentissement psychologique et socio-familial peut s'étendre sur plusieurs années. Le réel espoir de guérison offert par l'amélioration du dépistage et des traitements n'empêche pas la confrontation à l'angoisse de mort et à la vulnérabilité. Ces difficultés sont particulièrement importantes chez la femme jeune du fait de l'importance des investissements socio familiaux et professionnels à cet âge de la vie[148].

1. Symptômes psychiques :

On estime à un quart le nombre de patientes jeunes présentant des symptômes de détresse psychologique sévère [89], quel que soit le type de traitement proposé. La prévalence des symptômes émotionnels est variable selon les origines socioculturelles et ethniques, ce qui est à rapporter entre autres aux particularités culturelles des modes de soutien socio-familial [148]. À sévérité de la maladie égale, le niveau de détresse psychologique des patientes jeunes apparaît plus important que celui des patientes plus âgées[149].

Les symptômes d'anxiété les plus fréquemment retrouvés sont à type de pensées intrusives centrées sur la maladie (pouvant aller jusqu'à des états de stress post-traumatiques), d'anxiété anticipatoire avec ou sans évitement, de préoccupations anxieuses au sujet d'une rechute éventuelle. Un syndrome dépressif

majeur est mis en évidence chez environ 10 % des patientes. Il doit être systématiquement recherché devant des troubles du sommeil, des troubles cognitifs, une asthénie persistante [150].

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

2. L'adaptation psychologique de la femme :

Le travail d'adaptation psychologique a pour but de préserver au mieux l'intégrité physique et psychologique du sujet devant la maladie. Cette adaptation semble dépendre de plusieurs facteurs [147] :

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

ressources financières et le soutien socio-familial, dont le rôle est majeur. Chez les femmes jeunes, le support social est d'autant moins disponible que leurs époux sont actifs professionnellement, et leurs enfants trop jeunes pour acquérir leur autonomie ou leur apporter un soutien. Les femmes divorcées ou vivant seules apparaissent plus vulnérables ; le nombre d'enfants à charge est également un facteur de risque.

X. DEPISTAGE :

La précocité du diagnostic améliore le pronostic des cancers du sein. Un diagnostic précoce conduit à un traitement simple et non mutilant [33].

La nécessité d'assurer un diagnostic au stade précoce justifie alors les initiatives des campagnes de dépistage clinique visant à encourager la pratique de l'auto-examen des seins. Cependant, le diagnostic clinique par l'auto-examen des seins est souvent tardif car, le plus souvent pour qu'une tumeur soit palpable par la patiente elle-même, son diamètre doit se situer aux environs de 2 cm [37]. Comme il existe une relation directe entre le volume tumoral, le risque d'atteinte ganglionnaire et la survie, on comprend l'importance du diagnostic précoce autorisé par les mammographies de dépistage qui sont susceptibles de mettre en évidence des images anormales même s'il n'existe aucune anomalie clinique lors de l'examen [33].

Pour la femme jeune, le dépistage systématique n'est préconisé que pour les femmes à très haut risque génétique notamment celles avec une histoire familiale de cancer du sein [149]. Chez ces patientes, l'échographie est réalisée de façon annuelle jusqu'à 30 ans, associée éventuellement à une IRM. Chez les patientes plus âgées, l'échographie est couplée à la mammographie [59]. Il est donc fondamental d'organiser des campagnes de dépistage, car de cette démarche dépendra de la diminution ou non du risque de décès. Ce dépistage, pour l'instant et vu notre contexte, est loin d'être à la portée de toute la population féminine.

XI. PREVENTION

Plusieurs études menées à travers le monde ont permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs intervenant dans l'étiologie du cancer du sein, plus particulièrement les facteurs liés au mode de vie, au profil lipidique, au statut hormonal, à la génétique, à la vie reproductive, et enfin à l'obésité et l'alimentation. Ces deux derniers facteurs ont suscité beaucoup d'intérêt, dans le but de mettre en évidence l'incrimination de l'obésité et des lipides alimentaires dans la cancérogenèse mammaire. Toutefois, un certain nombre de controverses et d'inconnues persistent concernant l'impact des facteurs alimentaires sur l'étiologie de ce cancer. D'autre part, le cancer est une maladie multifactorielle résultant de processus cellulaires complexes qui dépendent non seulement du génotype des cellules tumorales, mais aussi des interactions entre ces cellules avec leur microenvironnement au cours des différentes étapes de l'évolution de la pathologie[151].

1. Prévention primaire

La mise en place d'une stratégie de prévention primaire apparaît difficile en raison des différents points suivants :

- L'origine multifactorielle et non complètement élucidée du cancer du sein.
- L'ampleur du risque entraîné par chacun des facteurs de risque est faible.
- Certains facteurs de risque ne sont pas accessibles à des mesures de prévention comme :

Les facteurs liés à la vie reproductive et à la génétique.

Les messages généraux de prévention incitant à la pratique d'une activité physique régulière, à éviter l'obésité, à adopter une alimentation équilibrée comprenant suffisamment de fruits et légumes, à arrêter le tabagisme et à limiter la consommation d'alcool, pourraient contribuer à limiter le nombre de cancers du sein.

L'efficacité de tels messages est néanmoins difficile à quantifier. En l'absence de moyens de prévention primaire efficace pour le cancer du sein, la prévention secondaire ou le dépistage représente à l'heure actuelle la principale mesure qui permet de réduire la gravité de la maladie[152].

2. Prévention secondaire

Le diagnostic de cancer du sein à un stade pré-clinique, permet de proposer un traitement curatif avec davantage chances de guérison. Le dépistage, appelé aussi prévention secondaire, est une mesure qui peut réduire la gravité de la maladie ou en améliorer l'évolution, il a pour objectif la découverte des tumeurs à un stade infra-clinique (taille < 10 mm). Le test de dépistage, pour pouvoir être appliqué à une population asymptomatique et en bonne santé, doit répondre à un certain nombre de critères : il doit être simple, peu coûteux, peu désagréable, avec un minimum d'effets secondaires, bien accepté et reproductible. Ce test doit également avoir une bonne performance, à savoir une sensibilité et une spécificité les plus élevées possibles. La mammographie est actuellement le moyen le plus efficace du dépistage précoce du cancer du sein, il peut être complété par une échographie mammaire qui permet de confirmer la nature de la lésion[151,152].

CONCLUSION

Le cancer du sein est problème de santé public, c'est une maladie grave dont l'incidence chez la femme jeune est en constante augmentation. Cette étude chez la population jeune de 35 ans et moins, nous a permis de relever ses différentes propriétés sur le plan épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique, thérapeutique et évolutif.

Nos résultats rejoignent ceux de différents auteurs autour du monde, plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes que celles plus âgées.

Ceci étant expliqué par le retard diagnostique, une taille tumorale plus importante, un envahissement ganglionnaire fréquent, un grade histologique souvent élevé, des récepteurs hormonaux volontiers négatifs, une prédisposition génétique plus élevée, des récurrences locorégionales et à distance plus fréquentes, et enfin une faible survie globale.

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

Le dépistage dans notre pays n'incluant pas les femmes jeunes, il serait intéressant de reconsidérer ses indications, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune ainsi que son pronostic réservé.

Il faut donc poursuivre les efforts dans le domaine de dépistage et de prévention. Cette tâche n'incombe pas seulement aux organismes de santé responsables de l'organisation des campagnes de dépistage, mais appartient aussi à chaque médecin en particulier qui doit savoir évaluer pour chacune de ses patientes les facteurs de risque qu'elle présente par rapport à cette pathologie et définir ainsi la stratégie de surveillance qui lui paraît la plus appropriée. C'est à cette condition,

que l' on pourra espérer obtenir une amélioration du pronostic vital, dans l'attente de nouvelles découvertes dans le domaine du dépistage génétique de la maladie, ce qui autorisera alors, vraisemblablement, la possibilité d'une prévention ou une intervention encore plus précoce.

RESUME

Notre travail avait pour objectif d'identifier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein de la femme jeune de 35 ans et moins, à travers une étude rétrospective portant sur 93 patientes hospitalisées au service de gynéco-obstétrique 2 au CHU Hassan II de Fès durant une période de 5 ans allant de 2013 à 2018.

La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune de 35 ans et moins était de 7,29%. L'âge moyen était de 31 ans, avec un pic de fréquence chez la tranche d'âge de 31-35 ans (83%). La majorité de nos patientes étaient nullipare ou paucipare. 7,52 % avaient un antécédent familial de cancer du sein. Age moyen de la première grossesse était de 22ans, l'allaitement était noté chez 32,5% pour une durée moyenne de 22 mois. La prise de contraception orale était notée chez 5,37 % des patientes.

Le délai moyen d'évolution étant de 9.17 mois et le mode de révélation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule du sein trouvé chez 88% des cas. La taille moyenne de ce nodule a été de 4.5cm, 17 patientes présentaient une extension métastatique.

Histologiquement, il y avait une nette prédominance du CCI (87,06%), Le grade SBR III a été noté dans 58% des cas, et le SBR II dans 33% des cas alors que le grade SBR I ne représente que 9% des cas. L'envahissement ganglionnaire histologique a été retrouvé chez 53 patientes, alors que les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 50.53% cas.

Sur le plan thérapeutique, 78 patientes ont bénéficié d'un geste chirurgical, il s'agissait d'une chirurgie radicale dans 50.53% des cas et d'une chirurgie conservatrice dans 21.50%.

La radiothérapie était délivrée chez 67 patientes et la chimiothérapie prescrite chez 67 de nos malades, quant à l'hormonothérapie, elle a été indiquée chez 55

patientes.

La survie globale à 5 ans a été de 69.96%. Les facteurs pronostiques ayant influencé cette survie sont : le diagnostic tardif à des stades avancés, une tumeur en poussée évolutive (2 et 3), l'existence de métastases, un grade SBR III et l'existence d'envahissement ganglionnaire histologique.

Notre étude rejoint les données de la littérature plaidant en faveur des formes plus évoluées et de pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes. Les meilleures armes thérapeutiques restent le contrôle des facteurs de risque, ainsi que le dépistage particulièrement chez les patientes à haut risque.

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LA LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Coupe sagittale de la région mammaire montrant la constitution du sein

Figure2 : vascularisation du sein

Figure3 : Système lymphatique du sein

Figure4 : les groupes ganglionnaires du sein

Figure5 : Etape de la cancérogénèse

Figure6 : Etapes de l'angiogénèse

Figure7 : Etapes essentielles de l'invasion tumorale

Figure 8 : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge

Figure 9 : Répartition des patientes selon la parité

Figure 10 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux de cancer du sein

Figure 11 : Répartition des patientes selon le délai de Consultation

Figure 12 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Figure 13 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur

Figure 14: Répartition des patientes selon la taille tumorale

Figure 15 : Répartition des patientes selon le T de la classification TNM

Figure 16 : Répartition des patientes selon le N de la classification TNM

Figure 17 : Répartition des patientes selon le M de la classification TNM

Figure 18 : Répartition des patientes selon le site de métastase

Figure 19 : Répartition des patientes selon la classification ACR.

Figure 20 : Répartition des patientes selon le type histologique sur microbiopsie.

Figure 21: Répartition des patientes selon le grade SBR

Figure 22 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire

Figure 23: Répartition des patientes selon la classification moléculaire

Figure 24 : Nombre de nouveaux cas en 2018 / Femme / Tout âge /Maroc

Figure 25: Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012.

Figure 26 : Comparaison de la taille tumorale entre les séries

Figure 27: Répartition des patientes selon la classification ACR

Figure 28 : Comparaison des grades SBR chez la femme jeune entre les séries.

Figure 29 : lambeaux de reconstruction mammaire : a- lambeau du grand dorsal; b- tram

Figure 30 : Reconstruction mammaire par lambeau musculo-cutané du grand droit abdominal

Figure 31 : Lambeaux de reconstruction mammaire : a- DIEP; b- Lambeau fessier libre

LISTE DES TABLEAUX :

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

Tableau 2: Répartition des patientes par tranches d'âge

Tableau 3 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

Tableau 4 : Répartition des patientes selon la Parité

Tableau 5 : Répartition des patientes selon la prise de contraception

Tableau 6 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Tableau 7: Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein

Tableau 8 : Répartition en fonction des types de lésion radiologique

Tableau 9: Répartition des patientes selon les types de prélèvements histologique

Tableau 10 : Répartition des patientes selon le grade SBR

Tableau 11 : Répartition des patientes selon le statut HER2

Tableau 12 : Répartition des patientes selon le type histologique sur anatomopathologie définitive

Tableau 13 : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

Tableau 14 : Répartition des patientes selon le statut HER2

Tableau 15: Comparaison de l'incidence du cancer du sein entre différents pays

Tableau 16 : La moyenne d'âge des femmes jeunes atteintes de cancer selon différents auteurs

Tableau 17 : Effectif et durée moyenne de prise de contraception selon différents auteurs .

Tableau 18 : Délai de consultation selon différents auteurs

Tableau 19: Fréquence du signe révélateur majeur du cancer du sein (NODULE)

Tableau 20: Topographie de la tumeur selon différents auteurs

Tableau 21 : Sensibilité, spécificité, VPP, et VPN des moyens du diagnostic paraclinique

Tableau 22 : Survie globale à 10 ans selon la taille tumorale

Tableau 23: Répartition des types histologiques chez la femme jeune de moins de 35 ans.

Tableau 24: Survie globale à 10 ans selon l'envahissement ganglionnaire

Tableau 25 : Envahissement ganglionnaire histologique.

Tableau 26 : Comparaison des récepteurs hormonaux entre les séries

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Filleron T, Maid FD, Kramar A, Spielmann M, Levy C, Fumoleau P, et al. Prognostic factors of young women (≤ 35 years) with node positive breast cancer: possible influence on post-therapeutic follow-up *Bull Cancer* 2013; 100:22–29
- [2]. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins *Cancer/Radiothérapie* 2003; 7:153–159
- [3]. Hussein A, Assi A, Khoury H, Haifa D, Bouk L, Lana E, Khalil T, Tarek H, Mouhieddine, Nagi S. El Saghir Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women *J Thorac Dis* 2013; 5:2–8
- [4]. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast cancer in young women in Latin America: *Oncologist* 2013 ; 18:1298–306
- [5]. Canello G, Maisonneuve P, Mazza M, Montagna E, Rotmensz N, Viale G. Pathological features and survival outcomes of young patients with early breast cancer: 2013; 22:1046–1051
- [6]. Boufettal H, Noun M, Samouh N. Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc *Cancer/ Radiothérapie* 2010 ; 14:698–703
- [7]. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC International Agency for Research on Cancer; 2013 <http://globocan.iarc.fr>
- [8]. Moore KL, Dalley AF. Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck Supérieur; 1222 p. 2001.
- [9]. Université Médicale Virtuelle Francophone. Anatomie de la glande mammaire. 2011.
- [10]. Espie M et Gorins A. Le sein. Edition ESKA, Paris. 1995.

- [11]. Société canadienne du Cancer. Anatomie et physiologie du sein [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancertype/breast/anatomy-and-physiology/region>
- [12]. Beauthier DJP et Lefèvre P. Traité d'anatomie, de la théorie à la pratique palpatoire. Tête et tronc Propédeutique viscérale. De Bœck Université. 1999.
- [13]. Tuchmann-Dup H, Lessis O et Haegel P Embryologie-Travaux pratiques d'enseignements dirigés- Organogénèse. Masson, Paris. 1998.
- [14]. Lawrance R.A et Lawrance R.M. Breast feeding: a guide for the medical profession. 6ème édition. Philadelphie Elsevier Mosby. 2005.
- [15]. Laurent D. Thèse sur : Stimulation autocrine de la croissance des cellules du cancer du sein par le Nerve Growth Factor. Université de Lille I. 2003.
- [16]. Hamladji RM. Précis de sémiologie- Office des Publication Universitaires. [2006].
- [17]. Pauline Brosselin et Mounia El Yaman. Cancer et Environnement [Internet]. http://www.santeenvironnementtravail.fr/minisite.php3?id_rubrique=868&id_article=2678
- [18]. Gérard Tobelem / INSERM. L'angiogénèse tumorale [Internet]. http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4164/MS_1990_5_426.pdfsequence1
- [19]. Boyer B. Métastases [Internet]. [cited 2015 Nov 26]. Available from: <http://www.universalis-edu.com.proxy-scd.ubourgogne.fr/encyclopedie/metastases>

- [20]. La Coalition européenne contre le cancer du sein – Le Cancer du sein métastatique. 2011
- [21]. Triathlon des roses. Cancer du sein, la recherche sur les métastases avance [Internet]. Triathlon des roses. 2015.
http://www.triathlondesroses.fr/Actualites/Lire/Actualite/cancer_du_sein_la_recherche_sur_les_metastases_avance__34.sls
- [22]. Collège Français des Pathologistes – Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2011
- [23]. Jacot W, Romieu G, Lamy P-J. Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles. *Médecine Nucl.* 2010;34[1]:52-57.
- [24]. Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW, et al Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women *World J Clin Oncol* 2014 ; 5:1097-1106
- [25]. Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon: IARC. 2013.
- [26]. Registre des cancers de la région du grand Casablanca Années 2005-2006-2007, Édition 2012
- [27]. Tazi, M.A., A. Er-Raki, and N. Benjaafar, Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008. *E-cancer medical science*, 2013; 7:338
- [28]. 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>
- [29]. Darwish, AD, Helal, AM, El-Din, NA, Solaiman, LL et Amin, A. [2017]. Cancer du sein chez les femmes âgées de 35 ans et moins: l'expérience du Egyptian National Cancer Institute [NCI]. *La poitrine* , 31 , 1-8.

- [30]. Kollias, J., et al., Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *British journal of cancer*, 1997. 75(9): p. 1318
- [31]. Perey, K.Z.A.A.L., W.J.-S.J.-F. Delaloye, and D. De Ziegler, Cancer du sein chez la jeune femme: traitements adjuvants et désir de grossesse. *Rev Med Suisse*, 2007. 3: p. 32281.
- [32]. Kataoka A, Tokunaga E, Masuda N, Shien T, Kawabata K, Miyashita M. Clinicopathological features of young patients [<35 years of age] with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study.
- [33]. 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.
- [34]. Livi, L., et al., The impact of young age on breast cancer outcome. *European Journal of Surgical Oncology*, 2010. 36(7): p. 639-645.
- [35]. 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.
- [36]. A. Boukerche , A. Yahia , R. Madouri , C. Bechekat , N. Benaicha , A.F. Dali-Youcef Cancer du sein de la femme jeune dans l'ouest de l'Algérie *Cancer/ Radiothérapie* 12 [2008] p 713_753
- [37]. A.Khanfir et al Cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer / radiothérapie* 2006; 10 :565- 571
- [38]. 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

- [39]. I.Bouamama et al Le cancer du sein chez la femme jeune : particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques *Cancer/ Radiothérapie* 13 [2009] 644-697
- [40]. Yeo, W., et al., Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women. *World journal of clinical oncology*, 2014. 5(5):p. 1097.
- [41]. 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.
- [42]. Boufettal, H., M. Noun, and N. Samouh, Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. *Cancer/Radiothérapie*, 2010. 14(8): p. 698-703.
- [43]. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies *Lancet Oncol* 2012 ; 13:1141-51
- [44]. Ewertz, M., et al., Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *International journal of cancer*, 1990. 46(4): p. 597-603.
- [45]. Minami, Y., et al., Risk factors for breast cancer: a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Breast cancer research and treatment*, 1997. 44(3): p. 225-233.
- [46]. Bakkali, H., et al., Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie*, 2003. 7(3): p. 153-159.
- [47]. Marchbanks PA, M.J., Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al., Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 2016. 12(2): p. 49-57.

- [48]. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010; 19:2496–2502
- [49]. Persand Busunt Sandhya Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins Thèse Med, Université Bordeaux 2, 1999 ; n°127
- [50]. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*, 2001. 358(9291): p. 1389–1399.
- [51]. Peto, J., et al., Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999. 91(11): p. 943–949.
- [52]. Antoniou, A., et al., Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*, 2003. 72(5): p. 1117–1130.
- [53]. Eisinger, F., et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l’ovaire (mise à jour 2004). *Bulletin du cancer*, 2004. 91(3): p. 219–237.
- [54]. Espié, M. and P. Cottu, *Cancer du sein de la femme jeune: problèmes et questions*. 2003, Elsevier Masson.
- [55]. S. Ben AHMED et Al Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d’une série hospitalière de 729 patientes, *Santé publique* 2002/ 3, N° 14, p. 231– 241.

- [56]. 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.
- [57]. 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.
- [58]. 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.
- [59]. Lazreqh, H., Cancer du sein de la femme jeune (1996–2000):(A propos de 52 cas à la maternité Lalla Meryem). 2001.
- [60]. Persand Busunt, S., Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins.1999, Bordeaux 2.
- [61]. Morgan, A., et al., Young women with breast cancer, clinical, histopathological and prognostic considerations. Williams RJL Royal Glamorgan Hospital March, 2004.
- [62]. Smith, R.A., The evolving role of MRI in the detection and evaluation of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2007. 356(13): p. 1362–1363.
- [63]. Espié, M., Prise en charge du cancer du sein. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 2014. 95(7–8): p. 740–744.
- [64]. Biglia, N., et al., Role of MRI (magnetic resonance imaging) versus conventional imaging for breast cancer presurgical staging in Young women or with dense breast. *European Journal of Surgical Oncology*,2011. 37(3): p. 199–204.

- [65]. M Boisserie- Lacroix, E Dos Santos, N Lebiez- Michel, JB Galtier, M Bouzgarrou et H Trillaud Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? J Radiol 2004 ; 85 :2135- 42
- [66]. Ho M- F, Chang N- Y, Yang FO, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan Ultrasound Med Biol 2002;28[4]:415-20.
- [67]. Neinstein, L.S., Breast disease in adolescents and young women. Pediatric Clinics, 1999. 46(3): p. 607-629.
- [68]. BERRADA R, CHAHTANE A, CHAOUI A and al. Le cancer du sein est-il plus grave chez la femme jeune ?Magh Méd 1997; 314.
- [69]. LANNIN DR, HARRIS RP, SWANSON FH, EDWARDS MS. Difficulties in diagnostics of carcinoma of the breast in patients less than fifty years of age. Surg Gynecol Obstet 1993; 177 [5]: 457-62.
- [70]. Johnstone, P.A., et al., Yield of mammography in selected patients age \leq 30 years. Cancer, 2001. 91(6): p. 1075-1078.
- [71]. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology, 2002. 225(1): p. 165-175
- [72]. Balu-Maestro, C et al. Dépistage du cancer du sein: quelle imagerie pour quelles femmes? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010. 39(1): p. 3-10.
- [73]. Kerlikowske, K., et al., Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. Annals of Internal Medicine, 2000. 133(11): p. 855-863.
- [74]. Balleyguier, C. and I. Thomassin-Naggara, BI-RADS 2013 en

mammographie: petit guide des nouveautés. Imagerie de la Femme, 2015.

- [75]. Boisserie-Lacroix, M., et al., Échographie du sein: nouvelles approches. Gynécologie obstétrique & fertilité, 2006. 34(12): p. 11701177.
- [76]. Boisserie-Lacroix, M., et al., Mammographie de la femme jeune: comment interpréter une image anormale? Journal de Radiologie, 2004. 85(12): p.2135-2142
- [77]. DAVID MINTZER, JOHN GLASSBURN, BERNARD A. MASON, DAHLIA SATALOFF Breast Cancer in the Very Young Patient: A Multidisciplinary Case Presentation The Oncologist 2002;7:547- 554
- [78]. DAWSON AE, MULFORD DK, TAYLOR AS, LOGAN YOUNG W. Breast carcinoma detection in women age 35 years and younger: mammography and diagnosis by fine needle aspiration cytology.Cancer 1998; 84 [3]: 163-8.
- [79]. CONRAD C, CORFITSENMT, GYLDOHLM N. Pre-operative MR mammography in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 1999; 25[2]: 142-5.
- [80]. CLOUGH. Diagnosis of breast tumors: fine needle aspiration versus micro biopsy. Gynecol Obstet Fert 2005; 33: 539.
- [81]. VIELH. Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. Gynecol Obstet Fert 2005; 33 (7-8) : 543-5.
- [82]. 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.
- [83]. Foo, C.S., et al., Breast cancer in young Asian women: study on survival. ANZ journal of surgery, 2005. 75(7): p. 566-572.
- [84]. Kim, S.H., et al., Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. Journal of the American College of Surgeons, 1998. 187(1): p. 1-8.

- [85]. Jobsen, J., J. Van Der Palen, and J. Meerwaldt, The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *European journal of cancer*, 2001. 37(15):p. 1820–1827.
- [86]. PAILLOCHER N, ABADIE LACOURTAISE S and al. Cancer du sein infiltrant chez les femmes de moins de 25 ans. *Presse Méd* 2006 ; 35, 11 : 1618–924.
- [87]. TUNON de LARA C. Carcinome canalaire in situ (CCIS) chez les femmes de moins de 40 ans : une prise en charge particulière *Gynécol Obstét Fert* 2008 ; 36, 5 : 499–506.
- [88]. Breast Cancer in Young Women : Case Report and a Review. *European Review Medical Pharma* 2006 Mar–Apr; 10 (2): 5–12.
- [89]. YANKASKAS BC. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Disease* 20052006; 23–3–8.
- [90]. EL KHUIZEN PH, VAN DE VIVJER, HERMANS. Local recurrence after breast conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poorer survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 [4] : 859–67.
- [91]. YILDIRIM E, DALGIC T, BERBEROGLU U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74[4] : 267–72.
- [92]. MELINDA A. MAGGARD MD. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* july 2003; 113[1]: 109–13.

- [93]. VANLEMMENS L, HEBBAR M, PEYRAT JP. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res* 1998; 18 (3B) : 1891–6.
- [94]. HAAS JA, SCHUL TZ DJ, PETERSON ME. An analysis of age and family history on outcome after breast conservation treatment: the university of Pennsylvania experience. *Cancer Am* 1998; 4 [5]; 308–15.
- [95]. YILDIRIM E, DALGIC T, BERBEROGLU U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74 [4] : 267–72.
- [96]. TOUBOUL BELKACEMI Y, LEFRANC JP E, BOURAT L, et al. Local recurrences and distant metastases after breast conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 [1]: 25–38.
- [97]. LEREBOURS, BERTHEAU P, BIECHE I, PLASSA LF, CHAMPEME MH. Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes. *Clin Cancer Res* 2003; 9[11]: 4184–9.
- [98]. P ALANGIE, ANDERSON, CHU K.C and CHANG S. Inflammatory breast carcinoma and non inflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncology* 2003; 21 (12): 2254–9.
- [99]. RAPITI G et al. Prognosis of breast cancer in young women : a population based study. Geneva cancer registry, department of gynecology and obstetrics, Geneva university, Switzerland, March 2004.
- [100]. Chek Siang Foo, David Su, Chee Keong Chong, Hong Chee Chng, Khoon Hean Tay, Sze Chuan Low. Breast cancer in young Asian women: Study on survival *J Surg*, 2005; 75 :54– 6
- [101]. Gogia A, Raina V, Deo S, Shukla N K, Mohanti B K. Young breast cancer: A single center experience. *Indian J Cancer* 2014;51:604–8

- [102]. Rouesse, J., et al., Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein. *La Revue du praticien*, 1990. 40(10): p. 885–889.
- [103]. Morabito, A., et al., Prognostic and predictive indicators in operable breast cancer. *Clinical breast cancer*, 2003. 3(6): p. 381–390.
- [104]. Azria, D., et al., Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art. *Cancer/Radiothérapie*, 2004. 8(3): p. 188–196.
- [105]. Morre J-F, Peanault-Llorca F, Apro MS, Salmon R. Le cancer du Sein [Internet]. New York: Springer; 2008 [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>
- [106]. Chand, M.-È., et al., Curiethérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*, 2013. 17(2): p. 125–129.
- [107]. Saltel-Fulero, A., et al., Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. *Bulletin du Cancer*, 2016. 103(1): p. 104–112
- [108]. Colleoni, M., et al., Very young women (< 35 years) with operable breastcancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology*, 2002.13(2): p. 273–279.
- [109]. 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.
- [110]. Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. *Breast*, 2001; 10: 399–404.
- [111]. 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

- [112]. I.Bouamama et al Le cancer du sein chez la femmejeune : particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques *Cancer/ Radiothérapie* 13 [2009] 644–697
- [113]. Delalogue, S. and H. Marsiglia, Bases génétiques de la radiosensibilité des cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*, 2005. 9(2): p. 77–86.
- [114]. Kalfon, B., et al., Microvessel density and p53 over expression in young women with breast cancer: a case–control study. *Clinical breast cancer*,2001. 2(1): p. 67–72.
- [115]. Tang, L. and X. Han, The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2013. 67(2): p. 179–182.
- [116]. Schrag, D., et al., Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *Jama*,2000. 283(5): p. 617–624.
- [117]. Özer, E., et al., BRCA1, C–erbB–2, and H–ras gene expressions in young women with breast cancer: an immunohistochemical study. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2000. 8(1): p. 12 18
- [118]. 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.
- [119]. Voogd, A.C., et al., Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast–conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials.*Journal of clinical oncology*, 2001. 19(6): p. 1688–1697.
- [120]. 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.

- [121]. VAN DE VELDE, VAN SPRUNDEL, VANDER HAGE, VANDEVIVJER. Mastectomy: the preferred treatment in young women ?Cancer Institute Department of Pathology, Amsterdam, the Netherlands, March 2004.
- [122]. COULOMBE G, TYLDESLEY S, SPEERS C AND PALTIEL C. Is Mastectomy Superior to Breast-Conserving Treatment for Young Women Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67, 5: 1282-90.
- [123]. ROUESSE JB, FEUVERT L, MOISSON P. Controverses actuelles sur le cancer du sein : le traitement en question. Gynécol Int 1995, 4 [5] : 192-9.
- [124]. LEFRANC JP, ROUESSE J, TRISTANT H. Cancer du sein : controverses et convergences. Arnettes Paris ; 1999.
- [125]. LEJEUNE V, KHADEL P, VOLUMENTE JL. Indications du curage axillaire dans les cancers du sein. Gynécol Obstet Biol Reprod 1998 ; 27, 1 : 14-20.
- [126]. ALAMI H, ZERAIDI N, BAYDADA A CHAOUI A. Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein : est ce la fin du curage pour les petites tumeurs N0 ? Espérance Médicale 2004 ; 11, 104 : 212-5.
- [127]. NOS C, FRENEAUX, LOIUS SYVESTRA C. Ganglion sentinelle et cancer du sein. Presse Méd 2001 ; 30 : 1394-8.
- [128]. OTTMAN R, PIKE MC, KING MC, HENDERSON BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. Cancer 1983; 2: 556-8.
- [129]. RODIER JF. Intérêt du ganglion axillaire sentinelle dans les cancers opérable du sein. Ann Chir 1998 ; 52, 7.
- [130]. BREMOND A. Traitement du cancer du sein non métastatique : formes habituelles. Encycl Méd Chir, Gynéco 1997 ; 870-A-10 : 6 P.
- [131]. DELAY E, GOSSET J, TOUSSOUN G, DELAPORTE T and DELBAERE M. Séquelles thérapeutiques après traitement conservateur du cancer du sein. Ann Chir Plast Esthét 2008 ; 53, 2 : 135-52.

- [132]. POUILLART P. Chimiothérapie et hormonothérapie des cancers du sein. Rev Prat 1998 ; 48 : 60–6.
- [133]. WHELANT T, JULIAN J, WRIGHT, JADAD A. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer. A meta analysis. J Clin Oncol 2000; 18 [6]: 1220–9.
- [134]. TAGHIAN AG. The role of radiation therapy for primary breast cancer. Surg Clin North Am 1999; 79 [5] : 1091–115.
- [135]. MARTY M, ROSSIGNIL C, SERRUYS G. Présentation du cancer du sein en France: étude de 3010 cas assurés par le CANAM. Path Biol 1991 ; 39 [9]: 855–6.
- [136]. MANSOURI H, HASSOUNI K, GAYE M, BENJAAFAR N. Place de la radiothérapie post opératoire dans le cancer du sein. Espérance Médicale 2001, 8 [72] : 265–7.
- [137]. BEN AMMAR C.N, KOCHBATI L, CHRAEIT N, AMROUCHE A, GARGOURI W, FRIKHA H, BESBES M AND ABDALLAH M.B. L'irradiation pariétale est-elle justifiée après mastectomie et curage négatif Cancer/Radiothérapie 2008; 12, 2 : 73–7.
- [138]. 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.
- [139]. MAURIAC L, LUPORSI E, CUTULI B. Cancers du sein infiltrant non métastatiques. Paris, John Libbey Eurotext 2001, standards, options et recommandations ; 12.
- [140]. HIRSH G, GELBE. Meeting high lights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3357–65.

- [141]. AEBI S. Special issues related to the adjuvant therapy in very young women in university hospital bern Switzerland. *The Breast* 2005; 14 [6]: 594–9.
- [142]. ROUESSE JB, FEUVERT L, MOISSON P. Controverses actuelles sur le cancer du sein : le traitement en question. *Gynécol Int* 1995, 4 [5] : 192–9.
- [143]. AEBI S, GELBER S, CASTIGLIONE GERTSH M. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen receptor positive breast cancer *Lancet* 2000; 355 (9218): 1869–74.
- [144]. BACCHI L.M, CORP A M, SANTOS P .P , BACCHI C.E. AND CARVALHO F.M. Estrogen receptor–positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: A pathological and immunohistochemical study. *The Breast* 2010; 19, 2: 137–41.
- [145]. ALBAIN KS, ALLRED DC, CLARK GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Nat Cancer Institute Monogr* 1994; [16]: 35–42.
- [146]. PRITCHARD K.I. Adjuvant therapy of the very young woman. *The Breast* 2007; 16, suppl 2: 136–46.
- [147]. Sghari, M.B.A. and S. Hammami. Prise en charge psychologique des patients cancéreux. in *Annales Médico–psychologiques, revue psychiatrique*. 2017. Elsevier.
- [148]. Shannon, C. and I. Smith, Breast cancer in adolescents and young women. *European Journal of cancer*, 2003. 39(18): p. 2632–2642.
- [149]. Bloom, J. and L. Kessler, Risk and timing of counseling and support interventions for younger women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 1994(16): p. 199–206.

- [150]. Jenkins, V., et al., Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncology*, 2004. 13(1): p. 61–66.
- [151]. Eilstein, D., et al., Estimation de l'impact du dépistage organisé sur lamortalité par cancer du sein. Institut de veille sanitaire, 2007: p. 5.
- [152]. Thomassin–Naggara, I., N. Chabbert–Buffet, and I. Trop, Du dépistage demasse au dépistage stratifié selon le risque. *Imagerie de la Femme*, 2018.