

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il

Faut....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

Le respect, la reconnaissance

Aussi, c'est tout simplement que....

Je dédie cette thèse...

A Allah

Tout puissant

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A mon très cher père ALLAL KRIOUILE

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes

Sont-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma

Reconnaissance

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme

Et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement

Sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su

M'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je

Ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté

Et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé,

Bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal

A ma très chère Mère FARIDA BOUGZIZA

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer
L'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude
Que je témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que
Tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon*

Bien être

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant
Toutes les années de mes études, tu as toujours été présente
A mes côtés pour me consoler quand il fallait*

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours

Pour mener à bien mes études

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce
Travail en signe de ma reconnaissance et ma profonde estime.
Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie*

Afin que je puisse te combler à mon tour

A mon cher mari ZOUHIR LAALYOUI

Tes prières m'ont toujours accompagné

Les mots seuls ne sauraient exprimer tout l'amour et

L'affection que je te porte

Ce travail ne serait pas accompli sans ton soutien et tes encouragements qui m'ont

permis de surmonter toutes les difficultés

Je prie Dieu, le tout puissant, de t'accorder santé, bonheur et beaucoup de succès

A mes chers petits princes AHMED RAYANE, TAHA LOKMANE

ET NOUH IMRANE LAALYOUI

Nul ne saurait exprimer le grand amour que je

Porte pour vous

Vous êtes la joie de ma vie, vos sourires éclair mon chemin

Je vous aime beaucoup mes petits anges

Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein

Et que ce travail soit témoignage de mon amour sincère et fidèle

A ma chère sœur MERYEM KRIOUILE

Son époux ISSAM MOUNTASSER et sa petite fille Nivine

*Je te dédie ce travail en témoignage du soutien que tu
M'avais accordée et en reconnaissance des encouragements durant*

Toutes ces années

Veuille trouver dans ce travail l'expression la plus sincère

Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de

Bonheur, de santé et de prospérité

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous

Unissent

A mon cher frère HAMZA KRIOUILE

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement,

L'affection et l'amour que je porte pour toi

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite

Je te dédie ce travail avec tous mes souhaits d'un avenir florissant

A mon cher frère OMAR KRIOUILE

*En témoignant de mon affection fraternelle, de ma profonde
Tendresse et reconnaissance, je te souhaite une vie pleine de
Bonheur et de succès, et que DIEU, le tout puissant,
Te protège et te garde*

A ma chère sœur SARA KRIOUILE

Son époux ABDELLAH KRIOUILE et son petit-fils QOSSAY

*Je ne saurais exprimer ma reconnaissance,
Mon grand amour et ma gratitude envers toi pour ton soutien
Tout au long de mes études, tu étais toujours à mes côtés dans
Les moments les plus difficiles
Je vous souhaite tout le bonheur et le succès du monde*

A ma famille paternelle KRIOUILE

*En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.
J'espère que vous trouverez à travers ce travail, l'expression de
Mes sentiments les plus chaleureux*

A ma famille maternelle BOUGZIZA

*Que ce travail soit le témoignage de mon affection et mon
Attachement. Puisse Dieu vous procurer santé et bonheur*

A ma belle-famille LAALYOUI

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection

A mes amis

*Merci pour le bonheur, la joie et la bonne humeur
Merci pour l'aide apportée et le soutien*

REMERCIEMENTS

A notre maitre et directeur de Mémoire

Professeur MELHOUF MY ABDELILAH

Cher maitre,

On vient par ce travail vous exprimer nos remerciements ainsi que notre profonde gratitude d'une part pour nous avoir confié ce travail, et d'avoir guidé nos pas dans cette passionnante spécialité à travers votre expérience et votre savoir-faire, d'autre part. Nous avons été touchés par votre rigueur scientifique et votre disponibilité extrême en dépit des lourdes tâches qui sont les vôtres. Nous avons également apprécié vos qualités d'homme qui font de vous le meilleur exemple à suivre.

Que ce travail soit l'expression de notre admiration, notre respect et surtout notre reconnaissance.

A notre maitre

Professeur CHAARA HEKMAT

Cher maitre,

Vous avez tant de qualités humaines que professionnelles que nous avons eu l'occasion de découvrir en évoluant à vos côtés.

Pour votre encadrement et votre disponibilité durant notre formation.

Sincères remerciements !

A notre maitre

Professeur FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA

Cher maitre,

Notre reconnaissance envers vous cher maitre,

Par vos compétences scientifiques et vos qualités humaines,

Par vos valeureux conseils et consignes, pour votre
encadrement, ainsi votre rigueur

Aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la
gratitude et le respect qu'on vous doit.

Vous méritez tout notre respect et notre estime digne des
maitres.

A notre maitre

Professeur JAYI SOFIA

Cher maitre,

Durant ces cinq années passées à vos côtés, nous avons été touchés par votre patience, votre expérience et votre professionnalisme.

Votre œil critique nous a été très précieux pour améliorer la qualité de notre formation.

Conscient de l'énorme parcours qui nous reste, vos conseils et votre rigueur dans le travail bien fait seront gravés dans notre mémoire.

Reconnaissance particulière à tous nos collègues et tous les personnels du Service pour le moment passé ensemble.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	5
MATERIELS ET METHODES	8
RESULTATS	11
I. PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE :	12
I.1 FREQUENCE	12
I.2 Tranche d'âge :	12
I.3 Origine des malades :	12
I.4 Antécédents gynéco-obstétricaux :	13
I-5. Antécédents personnels :	16
I-6. Antécédents familiaux de cancer :	16
II. ÉTUDE CLINIQUE :	17
II-1.Motif de consultation/Circonstances de découverte :	17
II-2. Délai de consultation :	17
II-3.Examen clinique :	18
III. CLASSIFICATION :	22
IV. ETUDE RADIOLOGIQUE :	25
V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :	26
VI. BILAN D'ÉXTENSION :	29
VII. DECISION THERAPEUTIQUE :	30
VII-1- Chimiothérapie Néoadjuvante :	30
VIII. REPONSE HISTOLOGIQUE	31
IX. SUIVI ET PRONOSTIC	34
DISCUSSION	36
I. PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE	37
I.1 fréquence	37
I.2- Tranche d'âge :	39
I.3 Origine des malades :	40
I.4 Antécédents gynéco-obstétricaux :	41
II. ÉTUDE CLINIQUE :	51
II-1.Motif de consultation/Circonstances de découverte :	52
II-2. Délai de consultation :	55
II-3.Examen clinique :	59
III. CLASSIFICATION :	64
IV-ETUDE RADIOLOGIQUE :	66
IV-1. La mammographie.....	67
IV-2. L'échographie Mammaire :	69
IV-3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :	71
V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :	71
V.1 Nature des prélèvements :	72
V-2.Résultats des prélèvements histologiques :	73
VI. BILAN D'ÉXTENSION :	85
VI-1.Bilan d'extension standard :	86
VI-3. Intérêt de l'IRM dans le cancer du sein localement avancé :	89

Epreuve de titre

VII. DECISION THERAPEUTIQUE :	91
VII-1- <i>Chimiothérapie Néoadjuvante</i> :	91
VII-2. CHIRURGIE :	102
VIII. REPONSE HISTOLOGIQUE.....	110
VIII-1. <i>Taille tumorale histologique</i> :	110
VII-2. <i>Le type histologique et Grade</i>	111
VIII-3. <i>Extension locale du carcinome</i> :	113
VIII-4. <i>Classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante</i> :	115
IX . SUIVI ET PRONOSTIC.....	118
IX.1 . <i>Radiothérapie</i>	118
X. EVOLUTION :	130
X-1. <i>Complications</i> :	130
X-2. <i>Récidive et Métastases</i> :	133
XI. SURVIE GLOBALE ET FACTEURS PRONOSTIQUES :	134
CONCLUSION	136
RESUME	139
ANNEXES	142
ANNEXE 1 :	143
ANNEXE 2 :	148
ANNEXE 3 :	152
BIBLIOGRAPHIE	153

Liste des abréviations

ACR	: American college of Radiology
ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
ADP	: Adénopathie
AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALSC	: Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antecedent
Bcl-2	: B-cell lymphoma 2
BI-RADS	: Breast imaging reporting and data system
BRCA	: Breast cancer
CA 15-3	: Cancer Antigen 15-3
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CCOPGI	: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CGHFBC	: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer
<i>CISH</i>	: Chromogenic in situ hybridization <i>CISH</i>
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
CNA	: Chimiothérapie néoadjuvante
CRC	: Réponse Clinique complète
CRCR	: Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca
CRO	: Réponse clinique objective
CRSR	: Centre de référence de la santé reproductive
CS	: Cancer du sein
CSLA	: Cancer du sein localement avancé
CT	: chimiothérapie
DNID	: Diabète non insulino-dépendant
ECC	: Congrès européen du cancer
EPIC	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FDA	: Food and Drogues Administration
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
HAS	: Haute autorité de santé
HER2	: Human Epidermal Receptor 2
HTA	: Hypertension artérielle
IGF	: insulin-like growth factor
INO	: Institut national d'oncologie
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
JAMA	: Journal of the American Medical Association

LHRH	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MCEC	: Mastectomie avec conservation de l'étui cutané
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
P35	: Tumor protein
PCR	: Réponse pathologique complete
PNPCC	: Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
QIE	: Quadrant inféro-externe
QII	: Quadrant inféro-interne
QSE	: Quadrant supéroexterne
QSI	: Quadrant supéro-interne
RCH	: Rectocolite hémorragique
RCR	: Registre des Cancers de Rabat
RE	: Récepteurs Oestrogéniques
RECRAB	: Registre des cancers de Rabat
RH	: Récepteurs Hormonaux
RLR	: Récidive locorégionale
RP	: Récepteurs Progestéroniques
RT	: Radiothérapie
SBR	: Scarf Bloom Richardson
SEL	: Serum estrogen levels
SG	: Survie Globale
SISH	: Silver enhanced in situ Hybridization
SOR	: Standards, Options et Recommandations
SSE	: Survie Sans Evènement
SSM	: skin-sparing mastectomy
SSM	: Survie Sans Maladie
SSP	: Survie Sans Progression
SSR	: Survie sans récurrence
SSRLR	: survie sans récurrence locorégionale
SUV	: Standard Uptake Value
TEP	: Tomographie par Emission de Positons
THS	: Traitement hormonal substitutif
UICC	: Union Internationale de Lutte Contre le Cancer
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHI	: Women's Health Initiative
TEPFDG	: Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluoro Deoxy-Glucose

INTRODUCTION

Le cancer du sein est actuellement le premier cancer de la femme dans le monde, son incidence ne cesse d'augmenter depuis 20 ans.

Malgré de considérables progrès dans la prise en charge du cancer du sein, les résultats thérapeutiques restent modestes et ce cancer reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

A l'échelle nationale, le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique, en raison du manque de dépistage et du diagnostic tardif.

Les cancers du sein localement avancés sont un groupe hétérogène de tumeurs, dont la définition n'existe pas avec précision. En 1958 est apparue la première classification TNM pour le cancer du sein : les tumeurs localement avancées ont été classées dans le groupe T4 incluant les tumeurs avec atteinte cutanées, les atteintes de la paroi thoracique et les cancers du sein inflammatoires, sans notion de taille. Le M.D Anderson Cancer Center définit comme cancers localement avancés les tumeurs de plus de 5 centimètres, et/ ou qui envahissent la peau ou la paroi thoracique.

Outre l'absence de définition précise, il s'agit d'un groupe hétérogène de malades, avec des pronostics très variables.

Ces tumeurs sont considérées de mauvais pronostic, essentiellement du fait du risque de récurrence locorégionale et du développement de métastases à distance, d'où la nécessité d'un bilan d'extension à fortiori pour ces tumeurs de potentiel micro métastatique élevé.

La biopsie percutanée apporte des données histo-pronostiques décisives dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein localement avancé. Cette dernière doit être multidisciplinaire faisant appel à un traitement systémique premier à base de chimiothérapie ou d'hormonothérapie en

fonction des critères prédictifs de bonne réponse au traitement et un traitement locorégional indispensable permettant d'assurer le contrôle local de la maladie faisant appel à la chirurgie et la radiothérapie .

En effet, la place de la chirurgie est mal définie et mal connue. La stratégie chirurgicale dans le cancer du sein a changé durant le siècle dernier, passant de la réalisation systématique d'un traitement radical à la réalisation aussi fréquente que possible d'un traitement conservateur.

Si l'objectif principal de la recherche clinique dans ce domaine reste d'améliorer le pronostic et donc la survie des patientes, les objectifs secondaires sont axés sur la limitation de la morbidité des traitements et l'amélioration de la qualité de vie des patientes.

L'objectif de notre travail est de déterminer les caractéristiques, épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques du cancer localement avancé du sein chez nos patientes et ceci en s'appuyant sur une étude rétrospective de 243 cas colligés dans le service de Gynécologie obstétrique II du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique portant sur 243 patientes porteuses d'un cancer de sein localement avancé et traitées au service de gynécologie et obstétrique de l'hôpital universitaire Hassan II de Fès sur une période de 03 ans allant du premier Janvier 2017 au 30 Décembre 2019.

Les objectifs de notre étude sont :

- Spécifier le profil épidémiologique du cancer du sein localement avancé au niveau du service de gynéco-obstétrique 2 au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.
- Préciser la particularité immunohistochimique du cancer du sein localement avancé.
- Evaluer la réponse thérapeutique et suivre l'évolution des malades.
- Mettre le point sur les causes du retard de la prise en charge.
- Déterminer les facteurs pronostiques du cancer du sein localement avancé.
- comparer les résultats de notre étude avec les résultats des pays du monde arabe et des pays occidentaux.

L'étude a inclus aussi bien les patientes métastatiques et non métastatiques.

Par ailleurs, les patientes n'ayant pas de preuve histologique ainsi que celles n'ayant pas eu de traitement ou qui étaient perdues de vue avant d'avoir terminé le traitement multimodal étaient exclues de l'étude.

❖ Critères d'inclusion :

- La taille tumorale supérieure ou égale à 5 cm de diamètre. Et/ou
- Les tumeurs de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique.

Et/ou

- Les tumeurs de toute taille avec extension directe à la peau.
- Traitée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès
- ❖ Critères d'exclusion :
 - Un traitement préalable pour un cancer du sein notamment une tumorectomie
 - 1ere consultation pour une rechute locorégionale d'un cancer du sein non documenté.
 - Cancer du sein chez l'homme.

Le recueil des données a été fait à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1)

RESULTATS

I. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

I.1 Fréquence

Dans notre étude le cancer du sein localement avancé a représenté 10,8% des cancers du sein traités au service. Ce taux était nettement inférieur aux chiffres rapportés dans les autres séries nationales publiées.

I.2 Tranche d'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 49 ans (24–78 ans) avec une médiane de 50 ans.

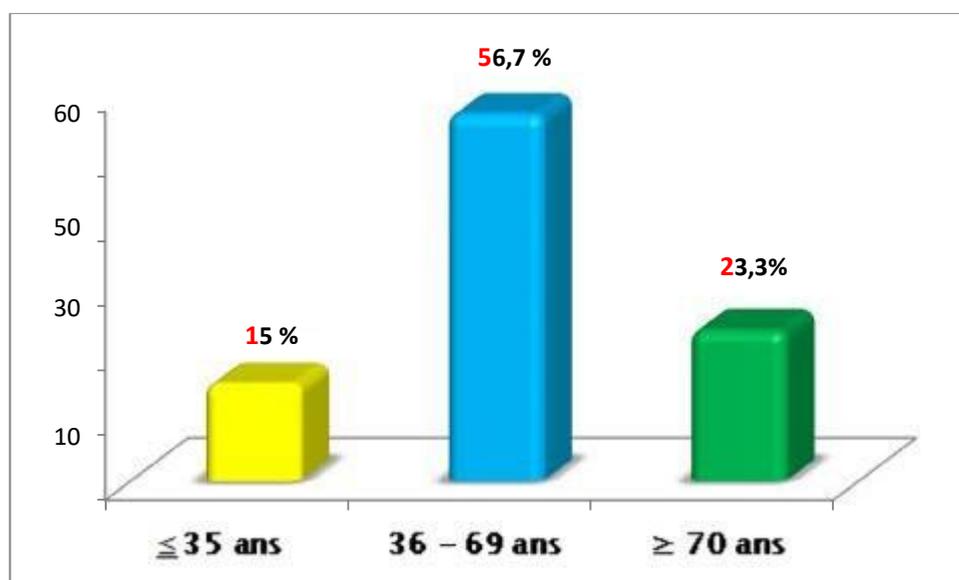


Figure 01 : Répartition des patientes par tranches d'âge dans notre série

I.3 Origine des malades :

Dans notre série, le nombre de cas de cancer de sein au stade localement avancé chez les patientes d'origine rurale (33%) était inférieur à celui des patientes d'origine citadine (67%).

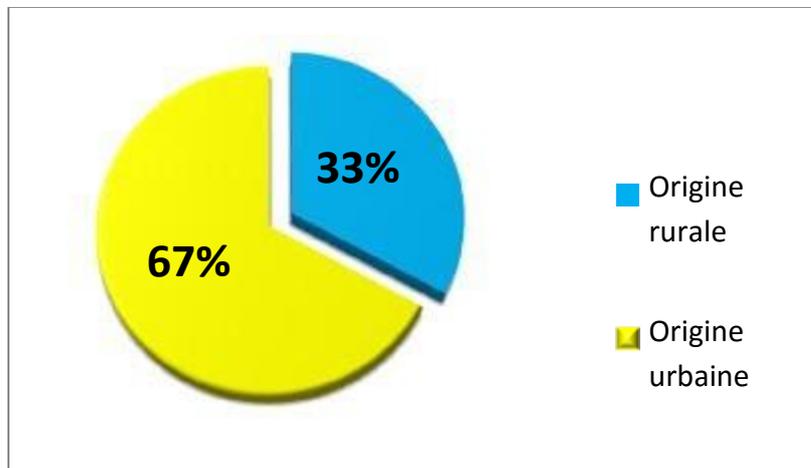


Figure 02 : répartitions des malades en fonction de l'origine géographique dans notre série

I.4 Antécédents gynéco-obstétricaux :

I-4-1. Ménarches :

Dans notre série, l'âge moyen lors des premières règles était de 12,3 ans. Chez 66,9% des patientes avaient une ménarche précoce (avant 12ans), Tandis que 2,1% des patientes avaient une puberté tardive (après 16 ans).

Tableau 01 : Répartition des malades selon l'âge de la ménarche

Age de la ménarche	Effectif	Pourcentage
< 12 ans	163	67%
12-16 ans	75	31%
> 16 ans	5	2%
Total	243	100%

I-4-2.Parité :

Dans notre étude, parmi les 243 patientes recensées, 51 femmes étaient nullipares soit environ 22%, les paucipares (≤ 2 pares) ont constitué la majorité avec un taux de 60 %. 35 femmes étaient multipares (≥ 3) soit environ 15 % Les 22 autres femmes étaient des grandes multipares (>6) soit environ 3%.

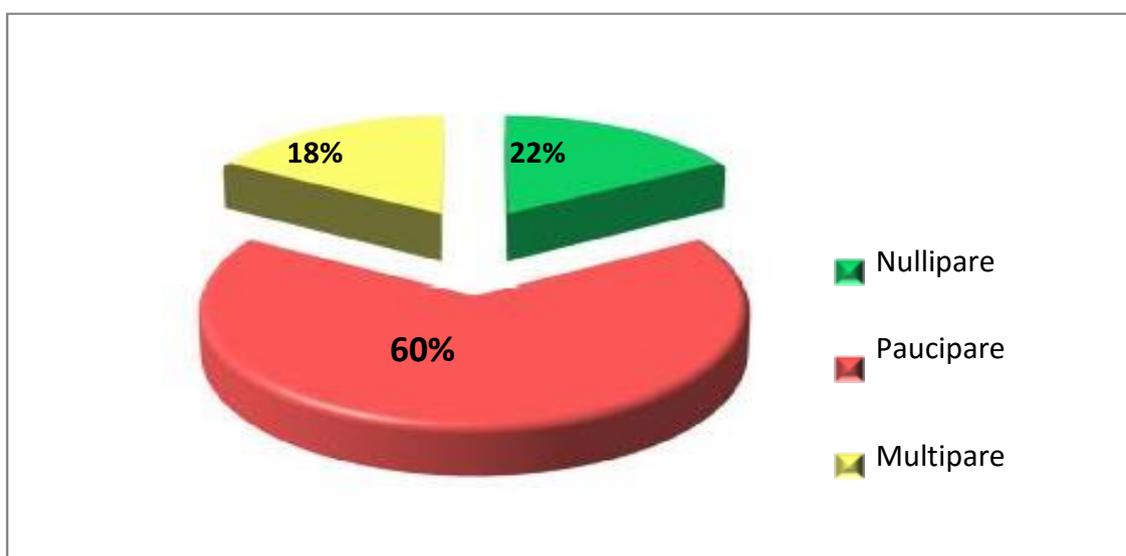


Figure 03 : répartition des patientes en fonction de la parité

I-4-3. Age de la première grossesse :

Dans notre série, 79% des patientes ont eu leur première grossesse avant 30 ans, avec un âge moyen de 22 ans. Une grossesse tardive (>30 ans) a été observée chez 43 patientes soit environ 21% des cas.

Tableau 02: répartition des cas selon l'âge de la première grossesse.

Age de la première Grossesse	Nombre de cas	Pourcentage (%) de l'ensemble de la population
<30 ans	160	66%
≥30 ans	43	18%
Total	203	84%

I-4-4. Activité génitale :

Dans notre série 66% des patientes étaient ménopausées.

Tableau 03 : Répartition des cas en fonction du statut hormonal dans notre série

Situation hormonale	Nombre de cas (n= 243)	Pourcentage (n=243)
Patientes en activité genital	83	34%
Patientes ménopausées	160	66%
Total	243	100%

I-4-5. Age de la ménopause :

Dans notre série la moyenne de l'âge de la ménopause est de 52 ans

I-4-6. Allaitement

Dans notre étude, 150 patientes soit 62,72% confirment avoir allaité au sein leurs enfants. Mais seulement 51 ont confirmé avoir allaiter pour de longues durées (supérieur à 24 mois)

I-4-7. la prise d'hormones :

a. Contraception orale :

Dans notre étude, 46% des patientes ont pris la pilule. La durée et le type de la contraception orale n'ont pas été précisés dans notre étude.

Tableau 04 : répartition des patientes en fonction du mode contraceptif :

Moyen de contraception	Nombre de patiente (n=234)	Pourcentage des patientes (n=234)
Contraception orale	107	46%
Dispositif intra-utérin	10	4%
Ligature section des Trompes	2	1%
Aucun moyen	115	49%
Total	243	100%

b. Traitement hormonal substitutif :

Dans notre série aucune prise de THS n'a été notée

I-5. Antécédents personnels :

I-5-1. Antécédent de pathologie mammaire

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie a été rapporté chez 24 patientes soit 10,25%. Avec 59,5% des patientes dans notre série ayant un antécédent personnel de mastopathie avaient une pathologie mammaire bénigne, tandis que 40,5% avaient une pathologie mammaire maligne.

I-6. Antécédents familiaux de cancer :

Dans notre série, un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé

chez 18 patientes soit 7,69% des cas. Le facteur familial est bien là mais, sans preuve de cancer héréditaire.

Tableau 05 : Répartition selon les antécédents familiaux de cancer du sein :

Lien de parenté	Nombre de cas	Pourcentage (n=18)
Mère	4	22,2%
Sœur	6	33,3%
Grand-mère	2	11,1%
Cousine	2	11,1%
Nièce	4	22,2%
Total	18	100%

II.ÉTUDE CLINIQUE :

II-1.Motif de consultation/Circonstances de découverte :

Dans notre étude, le motif de consultation le plus fréquent était la découverte d'un nodule de sein dans 95% des cas, seul ou associé à des modifications cutanées dans 25,5% des cas ou d'une augmentation du volume mammaire dans 10,8% des cas.

II-2. Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était de 9,6 mois .La majorité des patientes consultaient après 6 mois (66,4%)

Tableau 06 : Répartition en fonction du délai de consultation

Délai de consultation	Nombre	Pourcentage
<3 mois	28	12%
Entre 3 mois-6 mois	51	22%
>6 mois	155	66%
Total	243	100%

II-3.Examen clinique :

II-3-1.Inspection :

Dans notre série 60 patientes (25,8%) avaient une manifestation cutanée, Une mastodynie était observée chez 22 patientes et a été donc responsable d'une asymétrie des 2 seins dans 10,4% des cas, tandis qu'un écoulement mamelonnaire a été rapportée chez 10 patientes (4,2%).



Image 1 : rétraction du sein droit associée à une modification cutanée (plaques érythémateuses multiples) et rétraction mamelonnaire. (Service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).



Image 2 : sein droit siège de plusieurs masses occupant sa totalité associé à des modifications cutanées type peau d'orange+ signes inflammatoires.

(Service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).

a. **Sein atteint** :

Dans notre série, 5 patientes avaient une atteinte bilatérale des deux seins a la première consultation ce qui présente 2,1% des cas. 95% avaient une atteinte unilatérale avec une légère prédominance du côté droit dans 55,2% des cas.

Tableau 7 : Répartition des tumeurs selon e côté atteint

Le côté atteint	Effectif	Pourcentage
Droit	129	55,2 %
Gauche	100	42,7%
Bilatéral	5	2,1%
Total	243	100%

a. Siège :

Tous les quadrants ont été intéressés avec une prédominance au niveau du siège

supéro-externe avec un taux de 45,3% contre 15,4% pour le siège inféro-externe et 25,7% pour le siège central



Figure 4 : répartition des patientes selon le siège de la tumeur dans notre série.

II-3-2.Palpation :

a. La tumeur :

• Taille :

Dans notre série la taille moyenne a été de 7,5 cm avec des extrêmes de 0 à 40 cm

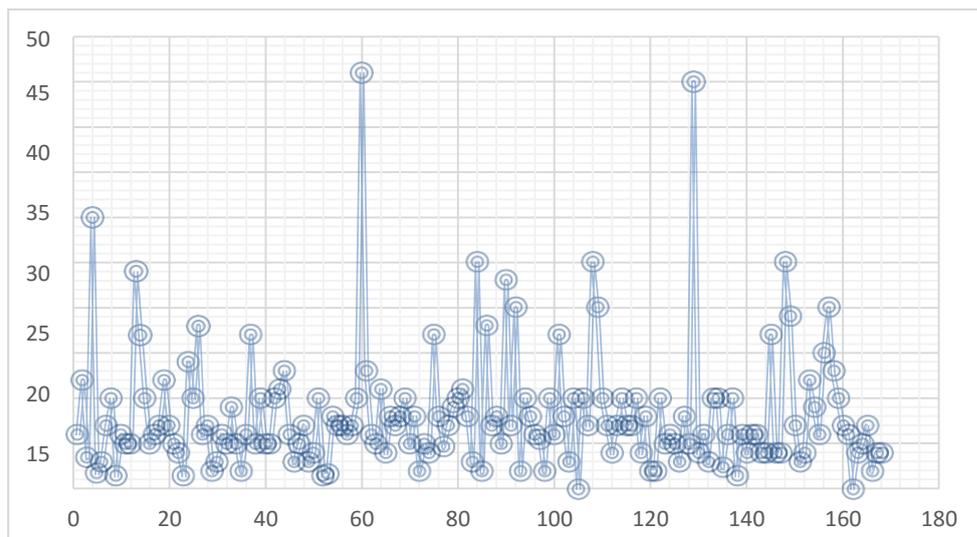


Figure 5: répartition des patientes en fonction de la taille tumorale mesurée cliniquement

- **Fixité :**

L'examen de nos patientes a objectivé une tumeur fixe dans 93,1% des cas. Elle était adhérente au plant profond dans 40,2% des cas et à la peau dans 55% des cas.

- b. **L'état ganglionnaire :**

Des adénopathies cliniquement suspectes ont été retrouvées chez 186 de nos patientes, avec un taux de 76%.

Dans notre série, toutes les adénopathies cliniques retrouvées étaient de consistances fermes et homolatérales chez toutes les patientes. Leur nombre variait de 01 à 04 chez 101 patientes (41,5%), de 05 à 08 chez 75 patientes (30,8%) et un comblement axillaire chez 10 patientes. 22 patientes avaient des adénopathies sus claviculaire qui ont été détecté à l'examen clinique, ce qui présente 9% des cas

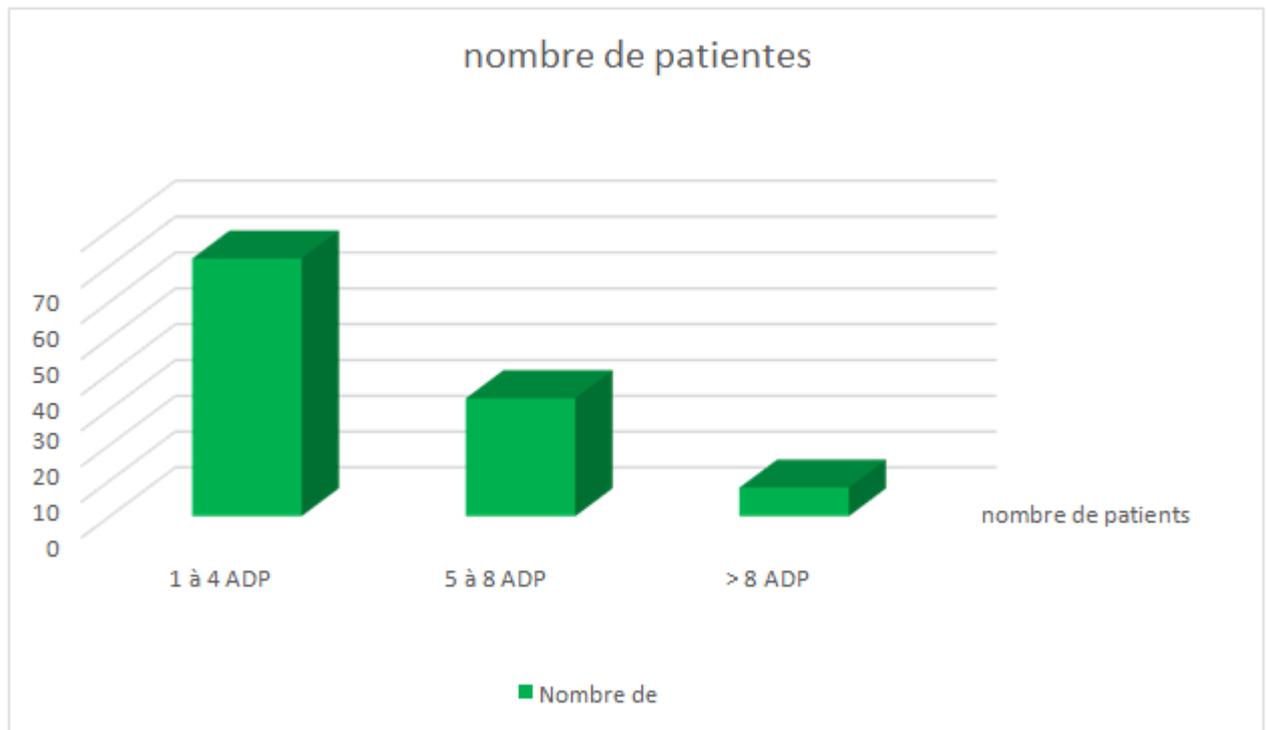


Figure 6 : Nombre de patientes selon le nombre d'ADP cliniques retrouvées

III. CLASSIFICATION :

III-1. Classification TNM :

III-1-1. Tumeur T :

Toutes les patientes ont été classées T4. 126 patientes avaient un stade T4b ce qui présente environ 52,4%, suivi de 104 patientes qui présentaient un stade T4d (42,8%).

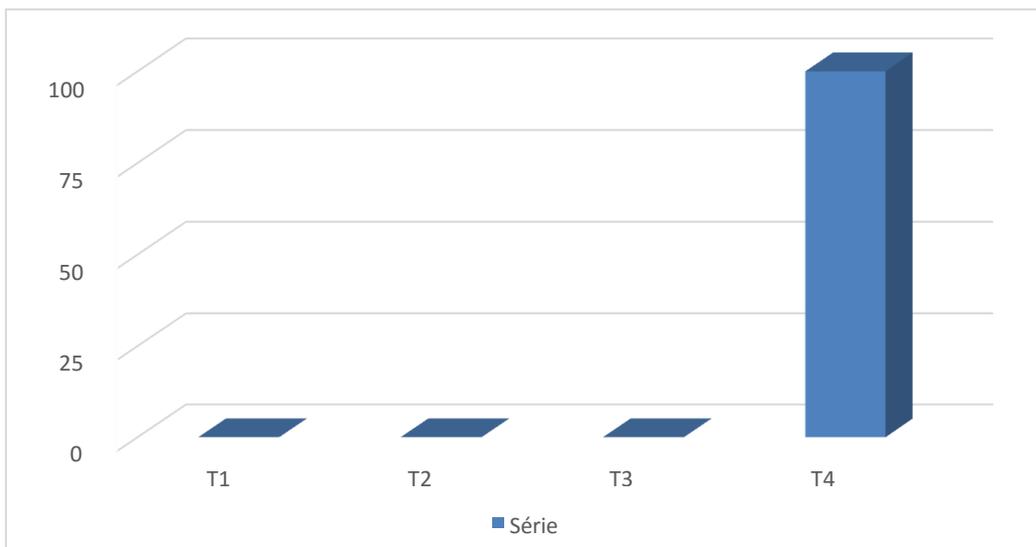


Figure 7 : répartition des patientes selon le « T » la classification TNM

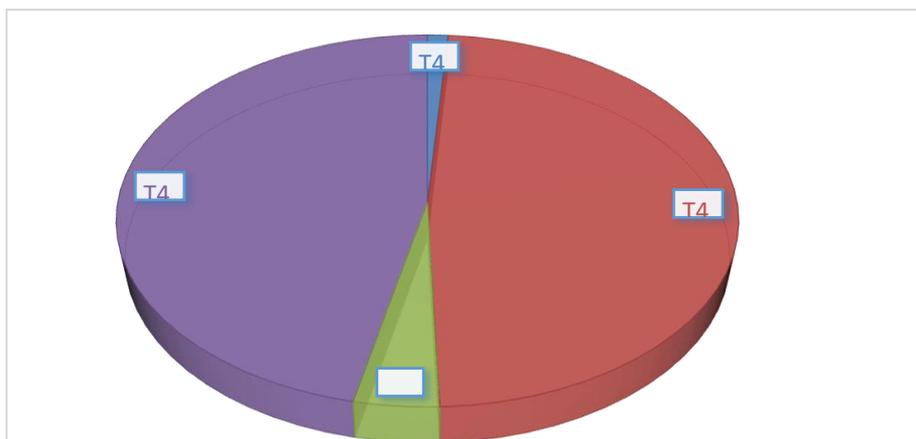


Figure 8 : répartition des patientes selon le T4 de la classification TNM

III-1-2. GANGLIONS RÉGIONAUX (N) :

Dans notre série les formes N1 étaient les plus fréquentes avec un taux de 67% suivies des formes N2 à un taux de 26% sans oublier les formes N3 avec un taux de 7%

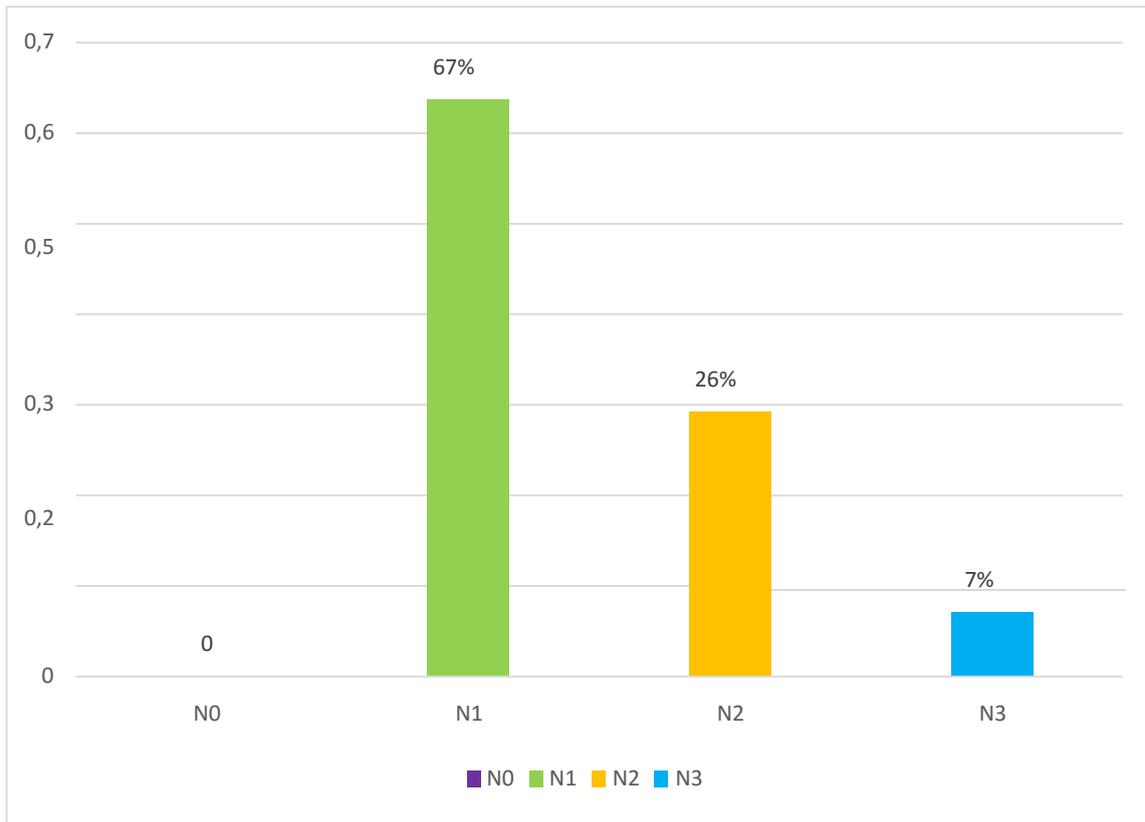


Figure 9 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM

III-1-3. MÉTASTASES (M) :

56 de nos patientes étaient d'emblée métastatique, ce qui représente environ

23% des cas.

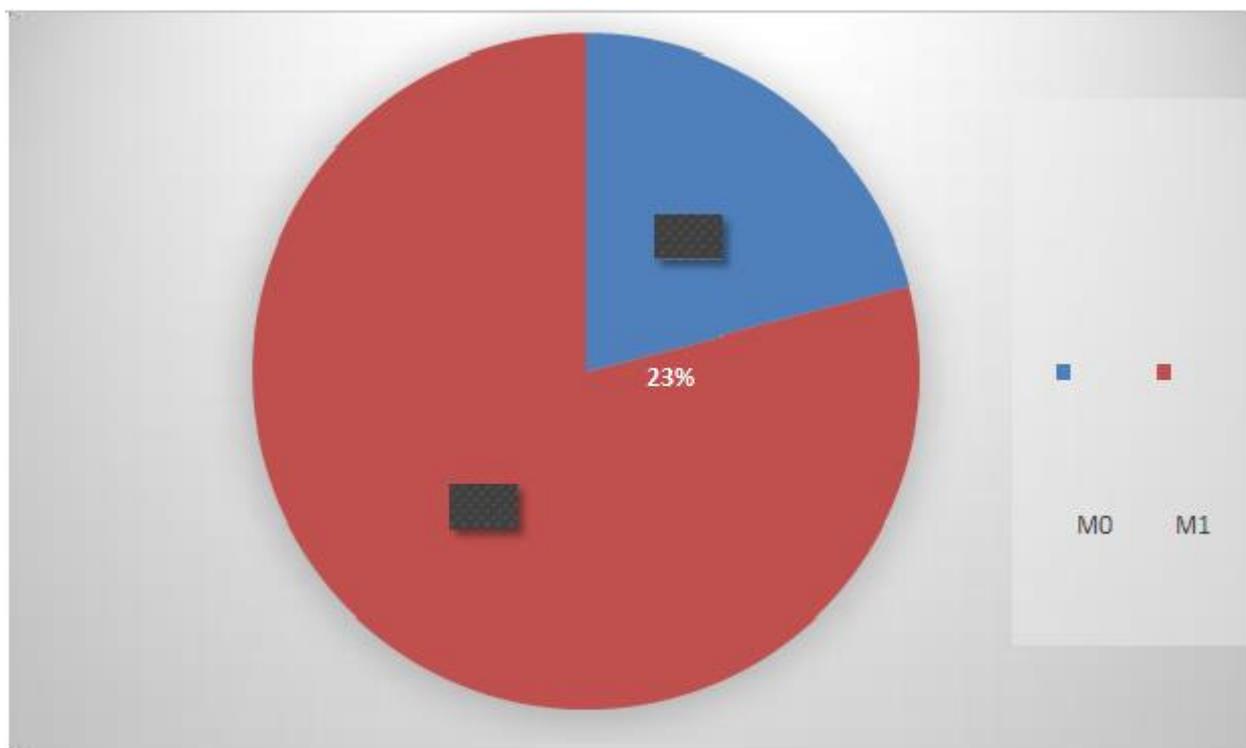


Figure 10 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM

IV. ETUDE RADIOLOGIQUE :

IV-1. La mammographie

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie qui a révélé la prédominance d'images stellaires mal limitées hautement suspectes de malignité chez 71,1% des patientes. Les microcalcifications ont été présentes seulement dans 31,1% des cas

Dans notre série, 85,2% des tumeurs étaient classées ACR5, alors que 15,5% des tumeurs étaient classées ACR4.

IV-2. L'échographie Mammaire :

Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez toutes les patientes et elle a montré des résultats comparables à la mammographie, elle a permis d'objectiver des images suspectes de malignité dans la totalité des cas.

IV-3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Dans notre série, aucune patientes n'a bénéficié d'une IRM mammaire.

V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

V.1 Nature des prélèvements :

Cytoponction à l'aiguille fine

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une cytoponction à l'aiguille fine dans le cadre de l'examen anatomopathologique.

Microbiopsie

Dans notre série, Le diagnostic de cancer a été porté sur des pièces de microbiopsie percutanée au Trucut dans 97% des cas.

V-2.Résultats des prélèvements histologiques :

V-2-1. Type histologique et Grade :

Dans notre série, le carcinome canalaire type NOS a été le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 87,2% des cas. Le carcinome lobulaire infiltrant était retrouvé chez 7,1% des cas. Tandis qu'un carcinosarcome mammaire était retrouvé dans 2% des cas, et les tumeurs phyllodes dans 4%.

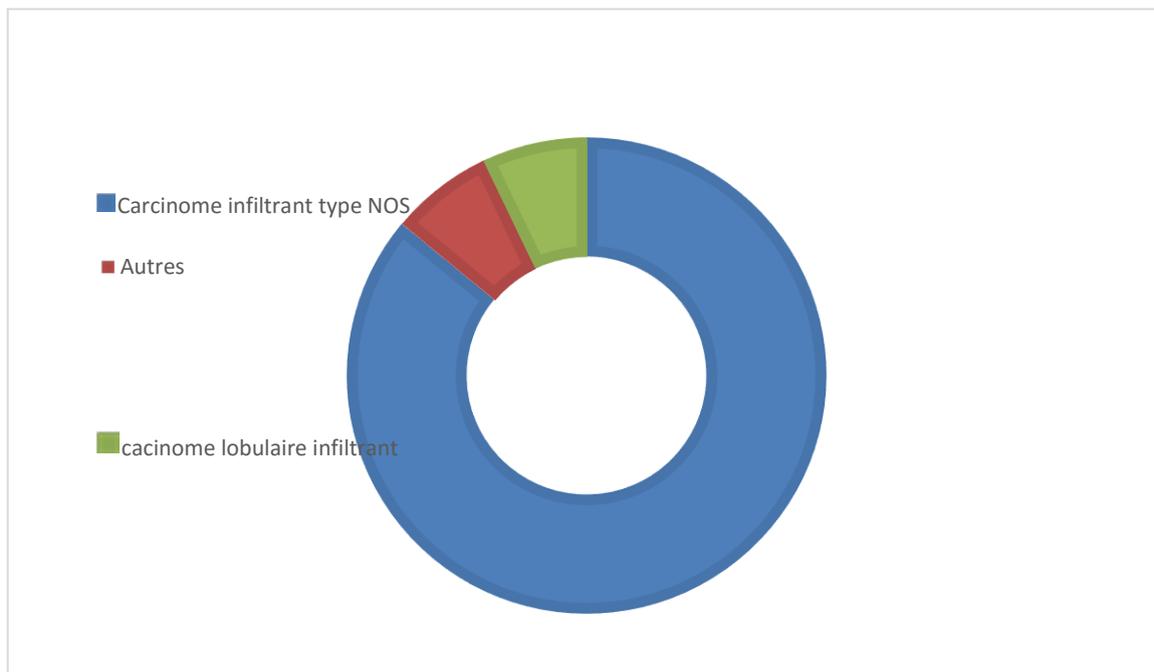


Figure 11 : répartition des patientes selon le type histologique

V-2-2. Récepteurs hormonaux :

Une recherche des récepteurs hormonaux (Estrogène ; progestérone) était réalisée chez toutes les patientes. Ils étaient positifs chez 173 (71%).

Tableau 8: Répartition des résultats du dosage des récepteurs hormonaux

Récepteurs hormonaux	Effectif	Pourcentage
RH+	173	71%
RH-	70	29%
Total	243	100%

L'étude de l'oncogène HER2/neu (L'hercept test) a été effectuée chez la totalité des patientes. Ainsi, 29% des patientes avaient une surexpression de HER2 contre 71%.

Tableau 9: Répartition des patientes selon le statut HER2

Statut HER	Pourcentage (n=172)
Positif	29%
Négatif	71%
Total	100%

V-2-4. Classification moléculaire :

Dans notre série les tumeurs basal-like ou les triple négatifs constituaient 16,5% des cas. Les tumeurs HER2-like présentaient 18,2% des cas. La classe luminal A présentait 17,3% des cas, la classe moléculaire Luminal B présentait 55,2% des cas.

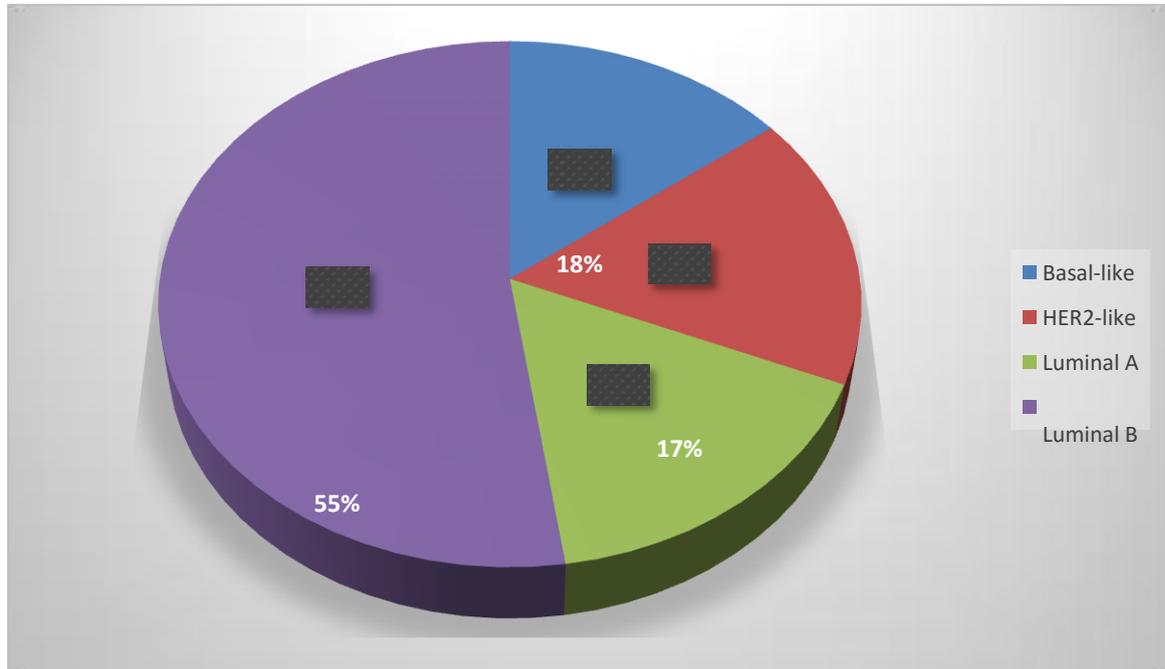


Figure 12 : répartition des patientes selon la classification moléculaire dans notre série.

VI. BILAN D'EXTENSION :

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension, les examens complémentaires ont permis de détecter des métastases à distance Dans 29,7 % des cas (72 patientes).

L'échographie abdominale était pratiquée chez 170 patientes. Elle était normale dans 153 cas (63%) tandis qu'elle a révélée des métastases hépatiques chez 17 patientes (7%).

La scintigraphie osseuse a été effectuée chez la totalité des patientes, elle a permis de montrer des foyers d'hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 15 patientes soit 6% de la totalité des patientes.

La TDM-TAP a confirmé la présence de métastases pulmonaires chez 22 patientes (15 patientes dites pauci-métastatiques), de métastases hépatiques chez 17 patientes, et des métastases osseuses confirmées par la scintigraphie osseuse chez 10 patientes. La TDM cérébrale n'a pas été réalisée chez aucune de nos patientes vue l'absence de signes d'appel neurologiques.

Tableau 10: résultat des métastases détectées dans notre série

Métastases détectées	Nombre de patiente (n=243)	% (n=243)
Pulmonaires	22	9%
Hépatiques	17	6,9%
Osseuses	10	4,1%
Cérébrales	0	0%

VII. DECISION THERAPEUTIQUE :

VII-1 – Chimiothérapie Néoadjuvante :

Dans notre série, une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes était indiquée chez la totalité des patientes non métastatiques soit 70,3% des cas en plus des patientes dites pauci-métastatiques (15 patientes) soit un total de 186 patientes (environ 76,5%).

Le protocole utilisé était le FEC100 + Docetaxel ou le AC60 + Docétaxel

Ce protocole de chimiothérapie a été administré toutes les 3 semaines et le nombre de cure variait entre 3 et 4 cures.

Dans notre série 22% des patientes exprimant HER2 ont reçu le trastuzumab (Herceptin) en association aux taxanes

VII-2. Chirurgie :

Dans notre série, la totalité des patientes ont bénéficiées d'un traitement chirurgical radical. Il s'agissait d'une chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante chez 125 patientes et une mastectomie de propreté chez 15 patientes.

Une mastectomie avec un curage axillaire selon le procédé de Patey, a été réalisée chez les 186 patientes non métastatiques (76,5%). Tandis que 15 patientes pauci-métastatiques ont bénéficié d'une mastectomie de propreté après chimiothérapie d'induction. La répartition des cas en fonction du traitement chirurgical figure dans le tableau.

Tableau 11: Répartition des cas en fonction du traitement chirurgical.

Traitement initial	Nombre de cas	Pourcentage
Chirurgie première	0	0%
Après chimiothérapie Première	186	76,5%
Mastectomie de Propreté	15	6,17%

VIII. REPONSE HISTOLOGIQUE

VIII-1. Taille tumorale histologique :

Dans notre étude la taille tumorale histologique moyenne était de 3,5 cm [0-25 cm]. Le taux de tumeurs < 5 cm représentait 33,3% des cas.

VII-2. Le type histologique et Grade

Dans notre série, 36 patientes (15%) avaient une stérilisation histologique à l'examen de la pièce opératoire.

Les grades II et III étaient de loin les plus fréquents représentant 30,3% et 60,3% respectivement. Tandis que le grade I présentait que 9,4%.

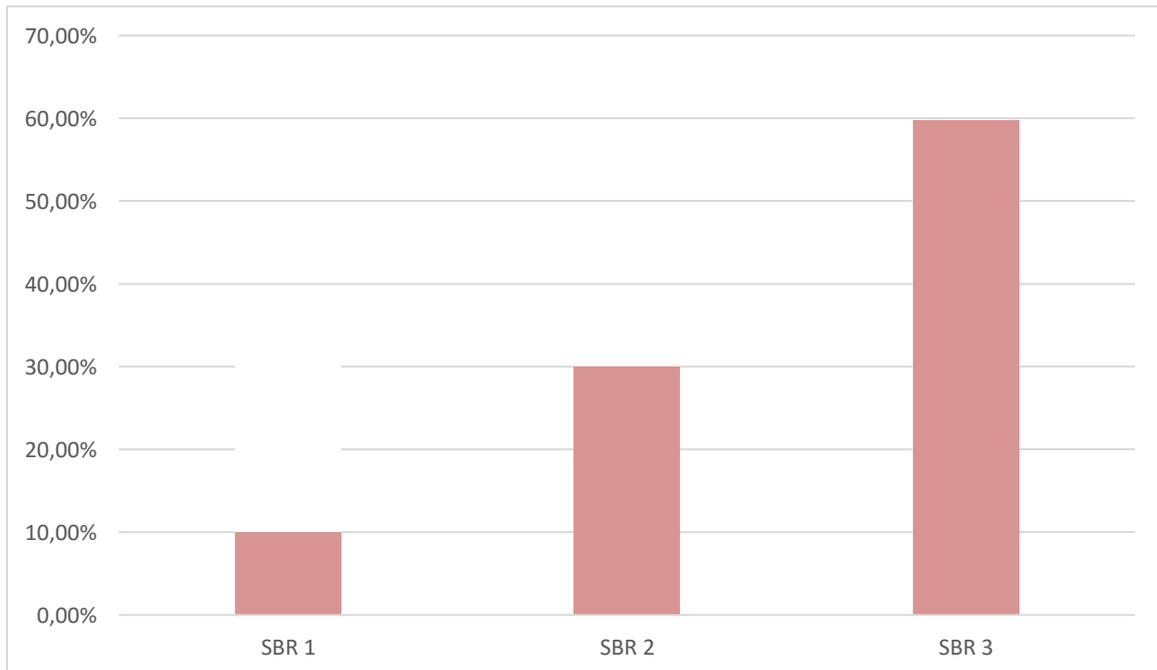


Figure 13 : Répartition des patientes selon le grade SBR

VIII-3. Extension locale du carcinome

La recherche d'emboles vasculaires été notée dans les 243 comptes rendus anatomopathologiques dont 63 cas se sont avérés positives (25,9%).

Tableau 12 : Résultat de la recherche des emboles vasculaires.

Emboles vasculaires	Effectif	%
Positif	63	26%
Négatif	180	74%

Dans notre série, les limites étaient saines chez toutes les patientes sauf chez 7 patientes (2,8%) qui ont été repris chirurgicalement.

Le nombre de ganglions prélevés était déterminé chez la totalité des patientes ayant bénéficiées d'un curage ganglionnaire axillaire, soit 67,5% des cas. Le nombre moyen prélevé était de 14 ganglions avec des extrêmes allant de 12 à 24.

VIII-4. Classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :

Dans notre étude on a utilisé les grades de Chevallier ainsi que celui de Sataloff pour l'évaluation de la réponse histologique a la chimiothérapie.

Tableau 13 : Les résultats de la classification de Chevallier étaient comme suite

:

Grade de Chevallier	Effectif	%
1	37	15,2%
2	52	21,3%
3	127	52,3%
4	27	11,2%

Tableau 14 : Les résultats de la classification de Sataloff étaient comme suite :

Grade de Sataloff	Effectif	%
TA	37	15,2
TB	61	25,2
TC	110	45,2
TD	35	14,4

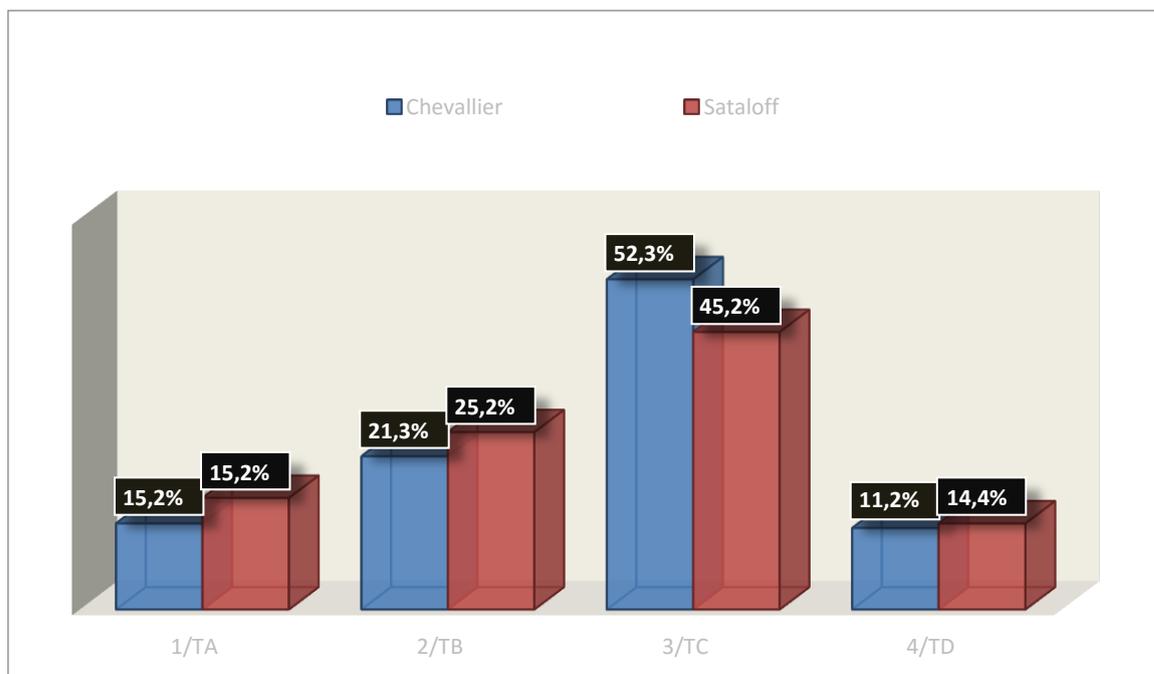


Figure 14 : la classification de la réponse histologique dans notre série

IX. SUIVI ET PRONOSTIC

IX-1. Radiothérapie

Dans notre série, toutes les patientes (243) ont bénéficié d'une radiothérapie externe, dont 186 cas pour complément thérapeutique et dans un but palliatif chez 57 patientes métastatiques. Des complications propres à la radiothérapie ont été notées chez 154 patientes soit 63,3% des cas (radiodermite grade 1 et 2)

Tableau 15: Répartition des malades selon le traitement par radiothérapie

Radiothérapie	effectif	Pourcentage
Adjuvante	186	76,5%
Palliative sur le sein	57	32,4%
Palliative sur l'os	10	4,1%

IX-2. Chimiothérapie Adjuvante :

Dans notre série, toutes Les patientes non métastatiques opérées (186) soit 76,5% ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante

IX-3. Hormonothérapie :

Dans notre série, les 173 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, soit 71% des patientes ont été mises sous hormonothérapie adjuvante.

Les patientes en activité génitale étaient mises sous anti-estrogènes (Tamoxifène) soit 83 cas pour une période de 5 ans, tandis que les patientes ménopausées étaient mises sous anti-aromatases, soit 91 pour une période allant de 2 à 5 ans.

Tableau 16: Répartition des malades selon le traitement par hormonothérapie.

Patientes RH+	Type d'Hormonothérapie	Effectif	Pourcentage (n=243)
En activité genital	anti-estrogènes	83	34,1%
Ménopausées	anti-aromatases	91	37,4%
TOTAL		174	71,5%

DISCUSSION

I. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE

I.1 FREQUENCE

Le cancer du sein est l'affection maligne la plus fréquente chez la femme avec plus d'1.6 million de cas dans le monde chaque année. Il représente, selon les statistiques mondiales de 2018, 27.8 % de l'ensemble des nouveaux cancers féminins, alors qu'il représentait 22,5% des cas chez la femme en 2010. Cette élévation peut être liée à un meilleur dépistage mais, on ne peut exclure qu'elle ne traduise une réelle augmentation du risque de développer un cancer du sein [1].

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements [2].

Âge moyen au diagnostic en 2012 est de 63 ans. Près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans. Le Nombre de décès par cancer du sein estimés en 2015 : 11 913 [3].

Même si nos données restent inférieures aux données occidentales en termes de chiffres. Elles n'en sont pas moins graves et concordent avec les données épidémiologiques du monde arabe. Par exemple, à Algérie ,7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année ce qui représente 18.75% des cancers diagnostiqués chaque année [4].

Au Maroc, avant 1999, le cancer du sein occupait la deuxième place

après le cancer du col utérin quelle que soit la source du matériel d'étude, qu'il s'agissait de dossiers cliniques gynécologiques (Firkatoune, Koutaibi) ou des centres anticancéreux (Berrada, Tazi) [5]. A partir de l'an 2000 le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme marocaine, avec une incidence relativement proche de celle des autres pays de Maghreb (27,69 / 100000 femmes) [6]. En 2008, on a estimé à 5 396 nouveaux cas et 2 804 décès par cancer du sein au Maroc [7]. Le Registre des Cancers de Rabat a enregistré 491 nouveaux cas chez les femmes, entre les années 2006 et 2008, soit 39,9% des cancers féminins, représentant le cancer, de loin le plus fréquent chez la femme. Le registre de la ville de Casablanca, quant à lui présente le cancer du

sein comme étant toujours le premier cancer de la femme avec 662 cas enregistrés représentant 34,3% de l'ensemble des cancers féminins pour les années 2005–2007 (2119 nouveaux cas) [8][9] . La mise à jour de 2012 du CRCR (Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca) et RCR (Registre des Cancers de Rabat) ont rapporté une incidence standardisée de 39, 9 % et 49, 2 % pour 100.000 femmes respectivement (CRCR, 2012 ; RCR, 2012) [10]. HAFID I. [11] dans sa mémoire à propos du registre hospitalier HASSAN II de Fès, a trouvé que le cancers du sein représente 14,39% de l'ensemble des cancers et occupe de ce fait le deuxième rang des cancers, après les cancers cutanés. Il représente également le premier cancer de la femme, comptant pour 28% de l'ensemble des cancers féminins.

Le cancer du sein localement avancé a constitué 44% selon l'institut national d'oncologie (INO) [12], 62,1% dans une étude réalisée par KARIMI à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca sur les cancers du sein localement

avancés [13], 35% dans la série de Tajeddine réalisée au centre d'oncologie du CHU Mohamed VI à Marrakech [14] et 10,4% dans la série de Berrada. A réalisée au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès [15].

I.2- TRANCHE D'AGE :

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants du cancer du sein. La courbe d'incidence de ce dernier est dite : " âge-dépendant " : plus l'âge augmente, plus le risque augmente [16]. Les statistiques montrent que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans [17]. Il est à noter que les deux tiers de ce cancer se développent chez des femmes de plus de 50 ans [18]. Les femmes de moins de 35 ans ont tendance à avoir des tumeurs plus agressives et à un stade plus avancé par rapport aux tumeurs diagnostiquées chez les femmes les plus âgées [19]. En revanche, cette maladie reste rare chez ce groupe de femmes : seulement 2% des diagnostics se produit dans le groupe d'âge plus jeune [19]. Voire exceptionnels chez celles qui ont moins de 20 ans.

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 49 ans (24-78 ans) avec une médiane de 50 ans, plus proche de celui rapporté par les registres de cancer de notre pays [9][20][21] et l'étude marocaine menée par HAFID.I au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès [11]. Ces résultats concernent les cancers du sein tous stades confondus

La moyenne d'âge de nos patientes était également proche de celle rapportée par les différentes séries sur le cancer du sein localement avancé que ça soit au Maroc ou en Algérie, mais beaucoup plus jeune que la moyenne en Tunisie:

Il est en revanche inférieur de 09 ans à l'âge moyen de survenue dans les pays développés, en particulier en France et les Etas Unis, où la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 60 ans [22][3].

Tableau 17: Comparaison de l'âge moyen de survenue du cancer du sein à tous stades confondus entre différentes études

<u>Etude</u>	<u>Age moyen</u>
France	60 ans
Etas Unis	60 ans
Registre de Casablanca	49,5 ans
Registre de Rabat	50,7 ans
Notre série	49 ans

Il est nettement clair que le jeune âge au moment du diagnostic, est une particularité de notre population, par rapport à la population occidentale des pays développés, mais il est difficile de démontrer que l'âge est en lui-même un facteur pronostic indépendant.

I.3 ORIGINE DES MALADES :

Les différentes études ont démontrés que l'incidence du cancer du sein est plus faible chez les femmes en milieu rurale, mais avec un taux de mortalité plus élevé par rapport aux femmes urbaines [23]. Dans notre série, le nombre de cas de cancer de sein au stade localement avancé chez les patientes d'origine rurale (33%) était inférieur à celui des patientes d'origine citadine (67%).

Cette petite différence pourrait être expliqué par plusieurs facteurs tel que : le manque de programmes de dépistage dans les zones rurales et le

déni de l'importance d'assister aux premiers symptômes, s'expliquant par la grande inégalité dans la distribution des soins de santé entre zones rurales et urbaines au Maroc (On compte un médecin pour 8.296 habitants en milieu urbain contre un pour 11 835 dans les zones rurales). la grande distance à parcourir ou l'absence d'un moyen de transport empêchant souvent les femmes vivant dans ces régions d'avoir accès aux centres médicaux et centres de traitement de référence du cancer et parfois aux services de soins primaires résultant d'un manque de fournisseurs en milieu rural. En plus de cette difficulté liée aux déplacements, s'ajoutent les coûts des examens biologiques et radiologiques, ce qui représente un fardeau économique dans cette population rurale qui se caractérise par un niveau socio-économique faible, En effet, le taux de pauvreté relative en 2007 au Maroc était de 14,5% en milieu rural contre 4,8% dans les zones urbaines [24].

La survie à 5 ans chez les femmes diagnostiquées à un stade précoce (stade 0 ou stade I) du cancer du sein est de 88 % à 93 %, Tandis que celle des femmes diagnostiquées avec des stades avancés (II, III, IV) varie entre 15 % à 78 % [25]. Par conséquent, la détection précoce du cancer du sein est donc en relation avec un meilleur pronostic de 5 ans, car elle permet un traitement et des interventions susceptibles d'assurer un taux de survie plus élevé.

I.4 ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX :

I-4-1. MENARCHES :

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles sont survenues tôt plus le risque est

augmenté [26]. Il semble que les premières années d'installation de la vie reproductive soient tout à fait importantes dans la genèse du cancer du sein. Dans notre série, l'âge moyen lors des premières règles était de 12,3 ans.

Cet effet est noté par la majorité des auteurs à tout âge aussi bien pour les cancers survenant avant qu'après la ménopause. Cependant, Kampert [27] et Negri [28] n'ont retrouvé ce facteur de risque que pour les cancers du sein survenant avant la ménopause mais il peut s'agir d'un biais lié à la plus grande difficulté de faire préciser l'âge des premières règles aux femmes âgées.

Certaines études récentes ne retrouvent aucune relation entre âge de survenue des premières règles et le risque de cancer, peut-être en raison d'un effectif insuffisant et en raison de faibles différences dans l'âge de survenue.

Des premières règles précoces semblent induire un surrisque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable.

I-4-2.PARITE :

Deux des facteurs liés au cancer du sein connus depuis longtemps et les plus reproductibles sont la baisse du risque de cancer du sein avec l'augmentation de la parité et l'augmentation du risque avec la nulliparité [29].

Selon la littérature, les femmes nullipares ou paucipares ont un risque de développer un cancer du sein plus élevé que les multipares [30]. Dans notre étude, les paucipares (≤ 2 pares) ont constitué la majorité avec un taux de 60 %. Cet effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [30].

Le nombre d'enfants, ce d'autant que la patiente les a eus jeune, semble également avoir un rôle protecteur. Le RR pour cinq grossesses menées à terme est de 0,5 par rapport à une nulliparité et également par rapport à une ou deux grossesses menées à terme. Rosero-Bixby [31] rapporte une diminution du risque de 9% pour chaque grossesse supplémentaire et ceci en tenant compte de l'âge à la première grossesse. Certains cependant retrouvent comme facteur de risque le fait d'avoir un enfant après 38 ans et ce quel que soit le nombre d'enfants antérieurs.

I-4-3. AGE DE LA PREMIERE GROSSESSE :

L'âge à la première grossesse est le paramètre fondamental vu son impact important sur l'incidence du cancer du sein. Plus l'âge de la première grossesse est jeune, plus cela protège contre le développement du cancer du sein plus tard dans la vie. Dans notre étude l'âge moyen de la première grossesse était de 22 ans.

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette

première grossesse est menée avant 30 ans. MacMahon [32] a montré que par rapport à une nullipare le RR de cancer du sein pour une femme ayant eu sa première grossesse à terme avant 20 ans est de 0,5. Le risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les nullipares (RR = 1,2). La grande majorité des études ultérieures ont confirmé ces données [33]. Plus récemment l'étude de Layde [34] et la méta-analyse d'Ewertz [33] ont conclu qu'une femme qui avait présenté sa première grossesse après 35 ans avait un RR de 1,5 par rapport à une femme qui l'avait présentée à 20 ans. Trichopoulos [35] retrouve une élévation du risque de 3,5 % pour chaque année supplémentaire à l'âge à la première grossesse. Il retrouve également un rôle de l'âge lors des grossesses ultérieures, cependant moindre avec une augmentation du risque de 0,9 % par année d'élévation.

I-4-4.ACTIVITE GENITALE :

Les ménarches et la ménopause sont deux facteurs qui affectent le risque de cancer du sein. En fait, les données d'une méta-analyse de 117 études comprenant 118,964 femmes atteintes de cancer du sein invasif ont démontré que les femmes non ménopausées ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein (risque relatif [RR] 1,43) que chez les femmes ménopausées, du même âge, en particulier pour les tumeurs RE positives [36]. Dans notre série 66% des patientes étaient ménopausées.

Il a été également prouvé par la même étude une diminution du niveau d'œstrogène dans le sérum (SEL) en post-ménopause [36]. Les chercheurs pensent que cette étude confirme le rôle de l'œstrogène périphérique dans le risque de cancer du sein. Bien que ce risque diminue

dans les années post- ménopause, l'ampleur de la baisse a été moins chez les femmes ayant un indice de masse corporelle supérieure à 25.

I-4-5. AGE DE LA MENOPAUSE :

Un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein. Là encore, il semble s'agir d'un facteur relativement peu important ; Trichopoulos [37] par exemple retrouve pour un RR de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un RR de 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans, Brinton [38], Kvale [26], Negri [12] et Tao [39] rapportent des observations similaires. Dans notre série 66% des patientes étaient ménopausées.

Il semble donc qu'une longue vie génitale expose à un risque accru de cancer du sein ; il n'est pas prouvé que l'âge des premières règles et l'âge de survenue de la ménopause participent d'un même facteur causal.

I-4-6. ALLAITEMENT :

De nombreuses études ont démontré que l'allaitement et la durée d'allaitement sont associés à une diminution du risque de cancer du sein

Selon la littérature l'effet protecteur de la lactation ne s'observe que pour des durées longues d'allaitement (supérieur à 24 mois) [40] ce qui était le cas chez seulement 51 patientes.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'estrogènes, ce qui diminue la durée d'exposition globale aux estrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogenèse mammaire [41]. Il faut noter

également que l'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit donc le nombre de cycles ovulatoires, ce qui pourrait expliquer pour Henderson [42] un rôle protecteur. Pour Russo [43], la lactation nécessite une différenciation complète de la glande mammaire et cette différenciation la mettrait ainsi à l'abri des carcinogènes.

I-4-7.LA PRISE D'HORMONES :

a) CONTRACEPTION ORALE :

L'utilisation de contraceptifs contenant des hormones exogènes (œstrogènes et progestatifs) pourrait être associée à un risque accru de cancer du sein. Dans notre étude, 46% des patientes ont pris la pilule. Dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [9], 27,5% seulement ont pris la pilule. Tandis que dans l'étude de Tajeddine [14] 46% de patientes ont pris la pilule. La durée et le type de la contraception orale n'ont pas été précisés dans notre étude.

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale. Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans. Certaines ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme. En ce qui concerne les femmes plus âgées, aucune élévation du risque avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une possible réduction du risque. Il faut cependant noter que nous manquons encore de recul pour ces tranches d'âge.

b) TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF :

Selon la littérature le traitement hormonal substitutif à la ménopause est corrélé positivement à une augmentation du risque de cancer du sein. L'accroissement du risque relatif est lié aussi à la durée du traitement hormonal.

C'est la méta-analyse du « Collaborative group de 1997 » qui fait référence Cette méta-analyse a repris 51 études effectuées dans 21 pays regroupant 52 705 femmes atteintes comparées à 108 411 témoins. Les femmes en pré- ou périménopause ont été exclues de cette étude et elle a donc comparé 17 949 cas à 35 916 témoins. Elle a retrouvé une légère augmentation significative du risque de diagnostiquer un cancer du sein sous THS avec un RR à 1,14 [44]. Ce risque variait avec la durée d'utilisation mais restait faible avec un RR à 1,31 pour 5 à 9 ans de traitement qui passait à 1,24 pour 10 à 14 ans de traitement et qui s'élevait à un peu plus de 1,5 pour 15 ans de traitement. Cette méta-analyse avait montré que l'élévation du risque disparaissait à l'arrêt du THS. Les cancers diagnostiqués sous THS l'ont été à un stade plus précoce avec moins d'envahissement ganglionnaire. Les auteurs concluaient donc qu'en cas de THS, on noterait deux cancers du sein en plus pour 5 ans de prise (0,2 %), 6 pour 10 ans (0,6 %) et 12 pour 15 ans (1,2 %).

I-5. ANTECEDENTS PERSONNELS :

I-5-1. ANTECEDENT DE PATHOLOGIE MAMMAIRE

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie a été rapporté chez 24 patientes soit 10,25%. Ce taux était de 12% dans l'étude de Tajeddine [14] et de 9,7% dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla

Meriem de Casablanca par KARIMI [13]. A noter que 59,5% des patientes dans notre série ayant un antécédent personnel de mastopathie avaient une pathologie mammaire bénigne, tandis que 40,5% avaient une pathologie mammaire maligne.

a) BENIGNE :

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein selon la plupart des auteurs. Cependant, leurs rôle exacte dans la genèse de ce cancer n'est pas actuellement bien établi.

En effet, les mastopathies bénignes ou dystrophique sont aggravées par les œstrogènes et elles régressent après la ménopause [45].

Trois groupes de risque relatif différent sont constitués d'après les résultats de l'enquête :

- Maladie non proliférante, sans risque accru (70%) ;
- Maladie proliférante sans atypies, risque x 1,5 à 2 (26%) ;
- Maladie proliférante avec atypies, risque x 4 à 5 (4%).

Ces trois groupes sont entérinés lors d'une réunion de consensus du collège des pathologistes américains [46].

Le fibroadénome du sein est considéré comme une lésion sans gravité, mais le contingent épithélial de cette tumeur peut subir une transformation maligne. Le fibroadénome apparaît presque toujours chez des femmes plus âgées dont l'âge moyen est de 20 années supérieur à l'âge moyen des femmes qui présentent un fibroadénome classique [47].

Le classement des lésions histologiques élémentaires selon leur niveau de risque relatif de cancer du sein d'après Fitzgibbons et al [48] serait comme suivant:

- ✓ Risque faible ($\times 1,5$ à $\times 2$) : Fibroadénome complexe, Hyperplasie épithéliale modérée ou floride sans atypie, Fibro-adénose, Cystadénome papillaire simple sans atypie associée, Cicatrice radiaire.
- ✓ Risque modéré ($\times 4$ à $\times 5$) : Hyperplasie épithéliale canalaire avec atypie, Hyperplasie épithéliale lobulaire avec atypie.
- ✓ Risque élevé ($\times 8$ à $\times 10$) : Carcinome canalaire in situ, Carcinome lobulaire in situ.

b) MALIGNE :

Dans notre série, 10 patientes ont été opérées et traitées pour un néo du sein.

I-6. ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCER :

Le pourcentage des patientes avec antécédents de cas familiaux de cancer du sein dans notre série, rejoint celui de La série KARIMI [49], alors que La série de Tajeddine [50] et la série de Tunisie ont été marquée par des taux plus élevés.

Tableau18 : Comparaison des taux de cas familiaux de cancer du sein entre les

Etude	Taux de cas familiaux (%)
Littérature	5-10%
Tunisie [8]	14%
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [48]	7,8%
INO [12]	7%
Tajeddine [32]	16%
Notre série	7,69%

Un cancer familial est évoqué en principe devant [51] :

- 3 cas de cancer du sein et / ou de l’ovaire chez des apparentés du 1er

ou du 2ème degré dans la même branche parentale.

- 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du 1er degré et avec au moins l'un des critères suivants :
 - ✓ Cancer de survenue précoce <40 ans.
 - ✓ Cancer bilatéral.
 - ✓ Cancer multifocal
 - ✓ Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez la même patiente.
- cancer du sein < 35 ans sans histoire familiale.
- cancer du sein chez un homme (penser à une mutation BRCA2).

De manière générale, les études montrent que le risque de développer un cancer du sein augmente d'autant plus que [52] :

- une parente au premier degré a été atteinte d'un cancer dans les deux seins (cancer du sein bilatéral) avant la ménopause ;
- deux membres de la famille ou plus ont été atteints d'un cancer du côlon ou de l'ovaire ;
- une parente a été atteinte d'un cancer du sein et d'un cancer de l'ovaire ou de plusieurs cancers différents ;
- un parent de sexe masculin a été atteint du cancer du sein.

Il sera bon d'envisager une consultation d'oncogénétique (recherche génétique de facteurs de risques) dans le cas de certaines histoires familiales. La consultation d'oncogénétique va permettre de calculer la probabilité pour la patiente d'être porteuse d'une prédisposition génétique :

- ✓ Score supérieur ou égal à 3 : consultation indiquée

- ✓ score inférieur à 3 : utilité médicale faible.

Tableau 19 : Risque de cancer du sein en fonction du nombre et degré d'apparentées atteintes (l'âge de survenue du cancer n'est pas pris

Méta-analyse	Risque relatif	IC 95%
Une apparentée au 1er degré atteinte	2,1	[2-2,2]
Une mère atteinte	2	[1,8-2,2]
Une sœur atteinte	2,3	[2,1-2,4]
Une fille atteinte	1,8	[1,6-2]
Deux apparentées au 1er degré atteintes	3,6	[2,5-5]
Une apparentée au 2e degré atteinte	1,5	[1,4-1,6]

En plus des deux gènes majeurs de prédisposition (le gène BRCA1 et le gène BRCA2), les chercheurs ont trouvés l'implication d'autres gènes tel que le gène ATAXTE TELANGECTASIE (ATX) [53], le gène de la protéine p53 [54] et le gène PTEN. Cependant, il existe quelques facteurs de risque nouvellement identifiés ayant une composante génétique telle que l'ADN mitochondrial [55] ou par exemple la densité de l'épithélium glandulaire mammaire, mesurée lors des mammographies (risque de 4 à 6 fois). Ces facteurs émergents pourraient être des facteurs augmentant encore le risque de développer un cancer chez les patientes porteuses de gènes à risque.

II. ÉTUDE CLINIQUE :

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 [56], un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté : « en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel

devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. » Un examen régulier des seins doit être réalisé au cours de la vie d'une femme même en absence d'anomalie.

II-1.MOTIF DE CONSULTATION/CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

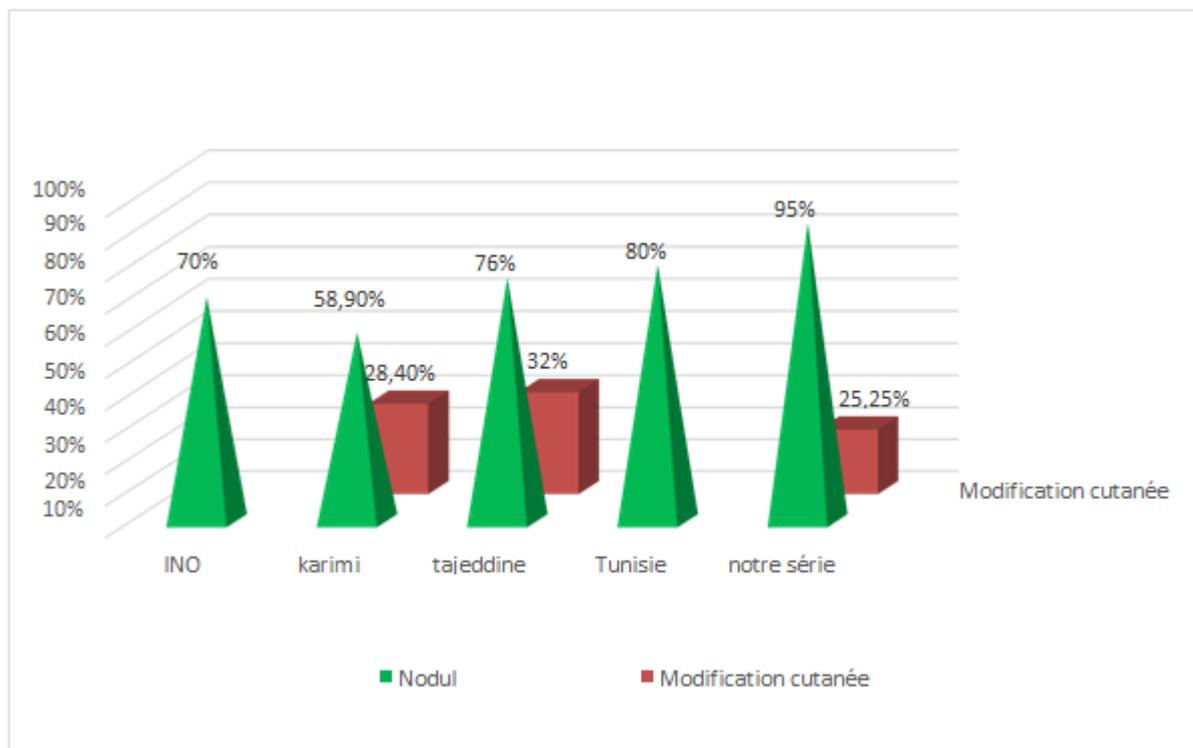
Le motif de consultation le plus fréquent dans la plupart des études est l'autopalpation d'un nodule de sein. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes [57]. À l'INO, ce motif a représenté 70% des motifs de consultation [12], 80% en Tunisie [58], 58,9% à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [13], et 76% dans la série de Tajeddine [14].

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, car le motif de consultation le plus fréquent était la découverte d'un nodule de sein dans 95% des cas, seul ou associé à des modifications cutanées dans 25,5% des cas ou d'une augmentation du volume mammaire dans 10,8% des cas.



Image 03 : Association d'un nodule+ modifications cutanées (voussure, peau d'orange) chez une patiente consultante pour la première fois (service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).

L'apparition de modifications cutanées était présente dans 32% des cas dans l'étude de Tajeddine [14] et 28,4% dans l'étude réalisée par KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [13], ce qui signe que la majorité de nos patientes ont consulté à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : Difficultés économiques, manque d'information et le recours aux thérapeutes traditionnels.

Figure 15 : Les circonstances de découverte dans les différentes études

Au Maroc, le dépistage organisé du cancer du sein, pris en charge à 100 % par l'état, est généralisé sur le territoire national depuis 2011 et s'adresse aux femmes âgées de 45 à 69 ans révolus, sans symptôme apparent ni antécédent de cancer du sein. Sont exclues du programme toutes les femmes ayant déjà eu un cancer du sein. Il comprend, tous les deux ans, un examen clinique des seins plus une mammographie en cas d'examen clinique anormal. La valeur ajoutée du dépistage organisé a été démontrée dans plusieurs études. La participation des femmes est l'un des éléments essentiels de l'efficacité du programme : plus la participation est élevée, plus la probabilité de faire diminuer la mortalité par cancer du sein sera importante [59].

Le dépistage des cancers à un stade précoce, associé au développement des traitements adjuvants, a permis l'extension des indications du traitement conservateur du cancer du sein.

L'examen clinique des seins constitue le test de dépistage de ce cancer retenu par le programme marocain de détection précoce des cancers. Cet examen est peu onéreux mais, non fiables contrairement à la mammographie qui est actuellement le moyen le plus efficace du dépistage précoce des cancers du sein car, il permet même le dépistage de calcifications synonymes de lésions précancéreuses ou de tumeurs mesurant un centimètre non décelables cliniquement. Le diagnostic est exact dans 90% des cas. Elle peut être complétée par une échographie mammaire qui permet d'affirmer la nature de la masse comme les kystes mammaires et en cas de seins denses. Le diagnostic est complété par des biopsies.

II-2. DELAI DE CONSULTATION :

Le délai de consultation a été supérieur à 3 mois dans 65% des cas dans une étude de Laamouri [60], dans 90,2% des cas à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [13], et dans 88% des cas dans la série de Tajeddine [14]. Dans notre série, 88,4% des patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois. Ce qui signe la consultation à un stade déjà avancé pour la majorité de nos patientes.

Tableau 20 : Comparaison du Délai de consultation entre les études.

Etude	Délai moyen de consultation (mois)	Délai de consultation supérieur à 3 mois
Laamouri [60]	6 mois (median)	65%
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [4]	6 mois et 21 jours	90,2%
Tajeddine [14]	15 mois et 12 jours	88%
Notre série	8 mois et 15 jours	88,4%



Images 4 : tumeurs du sein très évoluées chez des patiente ayant refusé le traitement (service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).



Images 5 : tumeurs du sein très évoluées chez des patiente ayant tarder pour consulter (service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).

Le retard du diagnostic est défini par un délai de consultation de plus de 3 mois de la date de l'apparition des premiers symptômes à la date de la première consultation [61]. Il existe une relation étroite entre le délai diagnostic et le stade de la maladie ainsi que la survie : un délai d'évolution des symptômes dépassant les 3 mois est souvent associé à un stade avancé et à une survie moindre. Ceci suggère qu'un diagnostic précoce offre une meilleure chance de guérison [62].

Au Maroc, le cancer du sein est caractérisé par son diagnostic relativement tardif dans la majorité des cas, avec des tumeurs assez volumineuses et d'emblée un pourcentage élevé d'extension métastatique. Selon la classification TNM, le diagnostic du cancer du sein a été fait dans seulement 7,7% des cas au stade I, 40,3% au stade II, 39,5% au stade III et dans 17,7% des cas au stade IV [63].

De ce fait, Il est nécessaire de définir certaines variables :

- Délai de consultation : correspond à l'intervalle du temps entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation médicale. Ce délai est reconnu comme délai attribuable à la patiente ou délai patient.
- Délai diagnostic : correspond à l'intervalle du temps entre la date de la première consultation et la date du diagnostic (date de compte rendu anatomopathologique de la biopsie)
- Délai de début de traitement : correspond à l'intervalle du temps entre la date du diagnostic et la date du début de traitement (Chirurgie). Ces deux derniers délais sont définis comme étant des délais attribuables au système de santé.
- Délai total : l'intervalle entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de début de traitement.

Par conséquent tout programme d'intervention devraient cibler les femmes âgées en particulier [64].

- les femmes sans antécédents familiaux de cancer avaient un grand risque de long délai patient. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer sont plus conscientes et donc plus motivés à consulter plus tôt et ainsi être diagnostiquées à des stades précoces
- Les patientes qui n'avaient pas une connaissance sur l'autopalpation avaient 11,5 fois plus de risque d'avoir un long délai patient. De ce fait une bonne information de la population cible et sa motivation de participer au

programme de dépistage du cancer du sein est très conseillée [65].

II-3.EXAMEN CLINIQUE :

Il se déroule en trois temps : l'inspection (asymétrie, taille, tuméfaction, modification cutanée, écoulement), la palpation des deux seins et la palpation des aires ganglionnaires. Il permet de caractériser une masse et de rechercher des atteintes ganglionnaires par la palpation de toutes les aires ganglionnaires qui drainent le sein (axillaires et sus-claviculaires).

II-3-1 .INSPECTION :

Dans notre série 25,8% avaient une manifestation cutanée, tandis qu'un écoulement mamelonnaire était présent dans 4,2% des cas.

Le diagnostic du cancer du sein localement avancé peut être un diagnostic clinique (stade T4b ou T4c) basé sur la présence d'un envahissement cutané à savoir la présence d'un œdème localisé à moins de la moitié, du sein, d'une ulcération cutanée ou de nodules de perméations.

a) SEIN ATTEINT :

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% – 2% des cas).

Dans notre série 95% avaient une atteinte unilatérale avec une légère prédominance du côté droit dans 55,2% des cas. Dans la série de Tajeddine [14], le siège était également unilatéral dans tous les cas avec une prédominance du côté gauche dans 56% des cas.

b) SIEGE :

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein [66] Selon l'INO [12], l'atteinte du sein gauche représente 56% de même que l'étude tunisienne faite en 2002 avec un taux de 51,2% [67].

Dans notre série il y a une prédominance au niveau du siège supéro-externe avec un taux de 45,3% contrairement à la série Tajeddine [14], qui note une prédominance au niveau du siège supéro-interne avec un taux de 44% contre 40% pour le siège supéro-externe.

II-3-2.PALPATION :

a. LA TUMEUR :

- Taille :

La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse. La taille de la tumeur du sein a une place primordiale tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire. Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie.

Dans notre série la taille moyenne a été de 7,5 cm avec des extrêmes de 0 à 40 cm. Dans une étude tunisienne sur les tumeurs localement avancées (série de Laamouri) [60], la taille tumorale moyenne était de 7,4

cm. Dans 65% des cas, la taille tumorale était supérieure à 5 cm rejoignant ainsi nos résultats. Dans la série de Tajeddine [14] la taille moyenne était de 6,76 cm, les tumeurs de plus de cinq centimètre ont représenté 64 % des cas contre 4 % des tumeurs de moins de trois centimètres.

Tableau 21 : comparaison de la taille tumorale entre les études.

Etude	Taille moyenne (cm)	Taille tumorale >5cm (%)
BONNADONA	4,5	-
LAAMOURI	7,4	65%
Tajeddine	6,76	64%
Notre série	7,5	66%

Dans notre étude, il n'y avait pas de corrélation entre la taille tumorale clinique moyenne et le statut métastatique chez nos patientes, par ailleurs, dans la série de LAAMOURI [60], la taille tumorale moyenne était de 6,6 cm pour les malades non métastatiques et 7,74 cm en cas de métastase. Ceci soulève l'hypothèse que l'apparition de métastases à distance est proportionnelle à la taille tumorale.

- **Fixité :**

La fixité s'apprécie par rapport aux plans superficiels cutanés et profonds par la manœuvre de Tillaux (abduction contrariée du bras) qui permet de reconnaître les tumeurs adhérant au muscle pectoral. L'infiltration du revêtement cutané est à la fois une indication fournie par l'inspection et la palpation. Les tumeurs du sein fixées ou peu mobiles sont souvent suspectes de malignité, or le caractère mobile n'est pas forcément témoin de bénignité [68]. Les tumeurs fixées à la peau et/ou à la paroi

thoracique ont représenté 62,5% dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [13] et 88% dans l'étude réalisée par Tajeddine [14]. La précision de la mobilité tumorale par rapport aux 2 plans, superficiel et profond chez nos patientes a objectivé une tumeur fixe dans 93,1% des cas. Elle était adhérente au plan profond dans 40,2% des cas et à la peau dans 55% des cas.

Tableau 22: Comparaison de la fixité de la tumeur entre les études

Etude	Fixité à la peau et/ou la paroi thoracique
Laamouri [60]	–
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [13]	62,5%
Tajeddine [14]	88%
Notre série	93,1%

b. L'ETAT GANGLIONNAIRE :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quel que soit les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de faux négatifs. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé se présentent avec un envahissement ganglionnaire cliniquement décelable.

Le taux des adénopathies cliniques dans notre étude était de 76,5% (des adénopathies cliniquement suspectes ont été retrouvées chez 186 de nos patientes). Ce taux était de 56% dans l'étude de Tajeddine [14] et de 65,7% à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [13].

Tableau 23: Comparaison du taux des adénopathies cliniques entre les études.

Etude	Taux des adénopathies cliniques
Tajeddine [14]	56%
Karimi (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [13]	65,7%
Notre série	66,5%

Dans notre série, toutes les adénopathies cliniques retrouvées étaient de consistances fermes et homolatérales chez toutes les patientes. Leur nombre variait de 01 à 04 chez 101 patientes (41,5%), de 05 à 08 chez 75 patientes (30,8%) et un comblement axillaire chez 10 patientes.

Suivant les séries, l'envahissement axillaire est retrouvé chez 56,4 à 85% des patientes ayant une tumeur du sein localement avancé. Par ailleurs, 22 patientes avaient des adénopathies sus-claviculaire qui ont été détecté à l'examen clinique, ce qui présente 9% des cas. Dans l'étude réalisée par Laamouri [60], 8,3% des patientes avaient des métastases sus-claviculaires isolées et il y avait une corrélation positive entre le statut ganglionnaire axillaire et la fréquence de métastases sus-claviculaire ($p=0,001$).

III. CLASSIFICATION :

Au décours d'un bilan de diagnostic positif et du bilan d'extension, une classification tumorale clinique s'impose pour une bonne stratégie thérapeutique, la classification TNM reste la plus utilisée.

Nos patientes ont été toutes classées T4 et en stade IIIB Selon la classification TNM du cancer du sein, 7ème édition 2010, et stade AJCC.

III-1. CLASSIFICATION TNM :

III-1-1. TUMEUR T :

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : Carcinome in situ

Tis(DCIS) : Carcinome canalaire in situ Tis(CLIS) : Carcinome lobulaire in situ

Tis(Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : Tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : Micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension

T1a : 1 mm < micro-invasion \leq 5 mm dans sa plus grande dimension T1b : 5

mm < micro-invasion \leq 1 cm dans sa plus grande dimension T1c : 1 cm <

micro-invasion \leq 2 cm dans sa plus grande dimension T2 : 2 cm < tumeur \leq

5 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

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

T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.

T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou

nodules de perméation situés sur la peau du même sein.

T4c : T4a + T4b.

T4d : Cancer inflammatoire.

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 centimètres par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 centimètre par exemple), la tumeur sera codée pT1a. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

A l'issue de l'examen clinique et du bilan d'extension, la classification clinique

cTNM a pu être établie en se basant sur la classification TNM 7ème édition 2010.

On a constaté que les patientes consultaient à un stade avancé de leur cancer.

III-1-2.GANGLIONS RÉGIONAUX (N) :

Nx : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles

N2 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés

N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement

apparents sans adénopathies axillaires cliniques

N3 : Ganglions sous claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux

N3b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects

N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N1 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 67% suivies des formes N2 à un taux de 26% sans oublier les formes N3 avec un taux de 7%

III-1-3.MÉTASTASES (M) :

Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance M0 :

Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

Sur l'ensemble des patientes, 56 présentaient des métastases d'emblée, ce qui fait environ 23% des cas.

IV-ETUDE RADIOLOGIQUE :

L'exploration radiologique est indispensable pour orienter le diagnostic, mais elle est parfois décevante par son manque de spécificité, ne permettant pas toujours le diagnostic différentiel avec les mastites inflammatoires non carcinomateuses.

Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional. La mammographie aidée parfois par l'échographie en sont les piliers. Les autres techniques (IRM, TDM, mammo- scintigraphie...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques de référence. Toutefois, L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératifs à la biopsie de la lésion suspecte cliniquement. Dans notre travail, le couple mammographie-échographie était pratiqué chez la totalité des patientes.

IV-1. LA MAMMOGRAPHIE

La mammographie est l'examen d'imagerie de référence qu'elle soit réalisée dans le cadre d'un dépistage (femme asymptomatique) ou lors d'un bilan diagnostique (examen clinique anormal). Elle comporte au minimum deux incidences par sein (face et oblique externe) et peut être complétée, en cas d'anomalie, par d'autres incidences (profil strict, compression localisée) et par des clichés en agrandissement. L'analyse doit toujours débiter par la validation des critères de qualité des clichés. La recherche d'anomalies est facilitée par la lecture en miroir et la comparaison avec les clichés antérieurs. Trois types d'images sont à rechercher : les opacités, les calcifications et les ruptures d'architecture [69].

Cet examen peut être fait dans le cadre d'un dépistage systématique ou individuel, ou dans un but diagnostique devant toute anomalie clinique. On pourra ainsi mettre en évidence des opacités stellaires et spéculées, représentation mammographique la plus fréquente et la plus suspecte, des microcalcifications dont on s'attachera à décrire le nombre, la forme, le

caractère polymorphe, les asymétries de densité, les désorganisations architecturales et les anomalies de téguments.

Pour améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen, la terminologie des comptes rendus a été standardisée et des critères de malignité ont été définis par un groupe international d'experts : codification du risque radiologique de carcinome par la classification de BI-RADS l'ACR (BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM de L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY) [70] (Annexe 02). Cette classification comporte sept catégories. En fonction de ces critères, les lésions sont classées selon le degré de suspicion de malignité. La stratégie thérapeutique en découle.

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification ACR, version française de la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology). Elle décrit 5 niveaux de risque :

- ✓ ACR 0 : nécessite une évaluation additionnelle, classification d'attente
- ✓ ACR 1 : normal, aucun commentaire
- ✓ ACR 2 : évaluation normale avec particularité bénigne
- ✓ ACR 3 : bénin probable avec proposition de surveillance à court terme (6 mois)
- ✓ ACR 4 : anomalie suspecte, une biopsie doit être envisagée
- ✓ ACR 5 : haute probabilité de malignité, une chirurgie sans biopsie est envisageable

Dans notre série, 85,2% des tumeurs étaient classées ACR5, alors que 15,5% des tumeurs étaient classées ACR4.

Cependant, la spécificité de cet examen radiologique reste moyenne,

ce qui nécessite le recours fréquent à d'autres techniques : échographie, prélèvements guidés, voire IRM.

IV-2. L'ECHOGRAPHIE MAMMAIRE :

L'échographie mammaire nécessite des sondes de haute fréquence (minimum 7,5 MHz) avec un réglage optimal du gain et de la focalisation des ultrasons. Elle est tout particulièrement indiquée pour la caractérisation des masses détectées en mammographie (différentiation solide-liquide) et dans le bilan de lésions palpables quel que soit le résultat de la mammographie. Dans certains contextes cliniques particuliers, c'est le premier examen d'imagerie à être réalisé : femmes jeunes (moins de 30 ans), femmes enceintes, période postopératoire immédiate. Dans le cas de seins denses, elle complète le bilan du fait de la perte de sensibilité de la mammographie [69].

L'échographie a été réalisée chez toutes les patientes et elle a montré des résultats comparables à la mammographie. Cet examen est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie dès lorsqu'il existe une anomalie clinique, radiologique ou une suspicion de cancer. C'est dans les zones de densité accrue chez la femme jeune et en cas de tumeurs kystiques (différentiation entre solide et liquide) que l'échographie apporte plus de renseignements [71].

Elle peut, en plus guider le geste cytologique ou microbiopsique de façon plus aisée et plus rapide que la stéréotaxie radiologique en utilisant des sondes de haute fréquence (7,5 à 13 MHz). Ses performances dépendent étroitement de l'opérateur

[71]. En revanche, la spécificité est plus constante autour de 90%. Enfin, elle permet une meilleure détection des adénopathies axillaires qu'en mammographie, ce qui peut contribuer au diagnostic anatomopathologique en absence de masse mammaire.

L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypo-échogènes, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers, limites flous et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau (dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales). Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers. Parfois Il existe des végétations à l'intérieur d'une tumeur nécrosée d'aspect kystique [73].

Dans notre série, l'échographique a permis d'objectiver des images suspectes de malignité dans la totalité des cas. Ces images étaient d'échogénicité mixte chez toutes les patientes et des limites floues étaient rapportées chez d'autres patientes. Cependant, des modifications aspécifiques cutanées et sous cutanées peuvent être retrouvées, sous forme d'épaississement cutané, de dilatation des lymphatiques et des veines, un œdème interstitiel avec un aspect hyperechogène de la graisse sous-cutanée. Les modifications parenchymateuses se présentent sous forme d'atténuation focale sans masse traduisant l'infiltration stromale.

L'échographie reste un bon complément à la mammographie alors que les nouvelles modalités d'imagerie du sein n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité. Ainsi, l'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein associée au moindre doute à une ponction cytologique.

IV-3. L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM) :

L'IRM mammaire doit être bilatérale avec utilisation d'antennes dédiées au sein. Elle a pour but de détecter une néoangiogénèse anormale que développe la tumeur maligne pour assurer sa croissance, la sémiologie des carcinomes repose donc sur la prise de contraste. Les néovaisseaux étant anormalement nombreux, l'injection de sels de gadolinium va mettre en évidence une prise de contraste focale anormale, précoce et intense. Du fait de leur hyperperméabilité, un transfert rapide du produit de contraste va s'effectuer vers l'espace interstitiel tumoral participant au rehaussement anormal et permettant de décrire la morphologie de la tumeur. Aux temps plus tardifs après injection, l'intensité du signal de la lésion peut décroître du fait de l'existence anormale de shunts artério-veineux (phénomène de lavage ou « washout ») [69].

Le moment de l'examen est important. Il s'agira d'éviter la période du cycle menstruel où la congestion mammaire est la plus marquée. Idéalement, c'est en 2ème semaine du cycle qu'il faudrait réaliser l'IRM. En dehors de cette période, on peut trouver une prise de contraste diffuse non spécifique, mais également focale qui peut conduire à des erreurs d'interprétation.

V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire. Il est indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Il permet en outre, de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser le grading histopronostique de Scarff

Bloom Richardson (SBR) et d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux et de l'HER2.

V.1 NATURE DES PRELEVEMENTS :

Ils sont de deux types : cytologiques et histologiques.

La nécessité d'obtenir un diagnostic préopératoire du cancer du sein (notamment avant mise en œuvre de la technique du ganglion sentinelle) a entraîné un important développement de la radiologie interventionnelle et a modifié les conditions de l'annonce du cancer et de sa prise en charge. Le radiologue est responsable du choix de la technique de prélèvement, fonction du type d'image et de son accessibilité.

Cytoponction à l'aiguille fine

La cytoponction se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine (21 ou 22 Gauge), le plus souvent sous contrôle échographique. Cette technique de prélèvement est indiquée encas d'image kystique ou de nodule palpable. Très opératoire et cytologiste dépendante, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte (ACR5) [74]. Elle n'a de valeur que positive. Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une cytoponction à l'aiguille fine dans le cadre de l'examen anatomopathologique

Microbiopsie

La microbiopsie transcutanée est une technique de prélèvement plus lourde que la cytoponction, car elle nécessite une anesthésie locale et un matériel plus sophistiqué: une aiguille plus grosse (18 à 14 Gauge) prélevant une « carotte » tissulaire. Elle est réalisée sous contrôle échographique en cas de lésion individualisable à l'échographie [74]. Dans notre série, Le diagnostic de cancer a été porté sur des pièces de microbiopsie percutanée

au Trucut dans 97% des cas.

Macrobiopsie par aspiration sous IRM :

Une nouvelle technique de Macrobiopsie par aspiration sous IRM, apparaît extrêmement limitée dans la démarche diagnostique en sénologie, mais elle constitue parfois la seule alternative satisfaisante. Avec les repérages sous IRM, elle est indispensable au développement de l'IRM mammaire en permettant d'optimiser les renseignements apportés par celle-ci, en particulier lors du bilan initial d'un carcinome mammaire [75].

La nécessité d'obtenir un diagnostic préopératoire du cancer du sein (notamment avant mise en œuvre de la technique du ganglion sentinelle) a entraîné un important développement de la radiologie interventionnelle et a modifié les conditions de l'annonce du cancer et de sa prise en charge. Le radiologue est responsable du choix de la technique de prélèvement, fonction du type d'image et de son accessibilité [76].

V-2.RESULTATS DES PRELEVEMENTS HISTOLOGIQUES :

V-2-1. TYPE HISTOLOGIQUE ET GRADE :

Le type histologique des cancers est un élément important pour la conduite thérapeutique et le pronostic.

La classification utilisée par les pathologistes est celle de l'OMS, mise à jour en

2002-2003.

V-2-1-1 QUELQUES DEFINITIONS :

Les carcinomes sont des proliférations malignes de nature épithéliale.

a) CARCINOME INTRAEPITHELIAL OU IN SITU

Prolifération de cellules cancéreuses à l'intérieur et le long de l'arbre canalaire. La présence de la membrane basale empêche tout contact avec les vaisseaux et le tissu conjonctif environnant, d'où un risque métastatique nul.

b) CARCINOME MICRO-INVASIF

Présence de rares zones carcinomateuses invasives dans un carcinome intra- canalaire. Le plus grand diamètre de ces zones invasives doit être inférieur à 1 mm, ou ne représenter que 5 à 10% de la surface tumorale totale. Cette catégorie, non individualisée par l'OMS, entre dans le groupe des carcinomes canaux infiltrants avec composante intracanaulaire prédominante.

c) CARCINOME INFILTRANT AVEC COMPOSANTE INTRACANALAIRE PREDOMINANTE :

Tumeur où la composante invasive représente entre 10 et 25% du volume tumoral total.

d) CARCINOME INFILTRANT :

Tumeur où la composante invasive est supérieure à 25% du volume tumoral total.

V-2-1-2. TUMEURS EPITHELIALES NON INFILTRANTES :

a) CARCINOME CANALAIRE IN SITU (CCIS) :

Encore appelé carcinome intracanaulaire, ou carcinome intraductal, il est défini par une prolifération de cellules épithéliales malignes de type canalaire, confinées à l'intérieur des structures canaux. Il peut s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire sans signe d'invasion du tissu

mammaire adjacent.

Il s'agit d'un groupe de lésions hétérogènes de traductions clinique et radiologique très variées :

- Tumeur palpable ou visible radiologiquement sous la forme de micro calcifications : mode de révélation de plus en plus fréquent grâce au dépistage systématique
- Lésion cutanée du mamelon (maladie de Paget), écoulement mamelonnaire parfois

b) CARCINOME LOBULAIRE IN SITU (CLIS) :

Lésion caractérisée par la présence d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives. La distinction peut être difficile avec les hyperplasies lobulaires atypiques, d'où le terme de néoplasie lobulaire utilisé par certains pour désigner ces deux entités.

V-2-1-3. TUMEURS EPITHELIALES INFILTRANTES :

Elles représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein. La classification de l'OMS 2002-2003 définit de nombreuses entités, pour certaines classiques, pour d'autres très rares. Seuls les 2 types de carcinomes les plus fréquents seront développés dans ce chapitre: Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS ou SAI), et le Carcinome lobulaire infiltrant

a) CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT TYPE NOS :

Il s'agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein, représentant environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes de « type non spécifique » (TNS) ou « sans autre indication » (SAI) correspondent au fait que

ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie. Ces tumeurs représentent donc un groupe hétérogène de morphologies très variables.

Macroscopiquement, on retrouve le plus souvent une tumeur à contours étoilés, d'aspect strié blanchâtre et dure à la coupe. Au microscope, les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, de la taille des cellules, des atypies nucléaires et de la quantité de stroma, conférant un aspect morphologique différent à chaque tumeur. La présence d'une composante intracanaulaire parfois très développée modifie également l'aspect de la tumeur. Le degré de différenciation, d'anisocaryose et le compte des mitoses interviennent dans l'établissement du grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR I, II ou III). L'agressivité de la tumeur est proportionnelle au grade SBR. L'évaluation du grade SBR est actuellement recommandée pour tous les sous-types histologiques de carcinomes mammaires infiltrants excepté les carcinomes médullaires [77].

Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire type NOS a été le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 87,2% des cas. 80% des cas dans la série de Tajeddine [13], 92,3% des cas dans la série de Laamouri [78] et dans la série de Sakhri [79].

Tableau 24: pourcentage du carcinome canalaire type NOS dans les études et notre série :

Etude	Carcinome canalaire type NOS (%)
Tajeddine [14]	80%
Laamouri [78]	92,3%
Sakhri [79]	92,3%
Notre série	87,2%

b) CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT (CLI)

Ils représentent 5 à 15% des carcinomes infiltrants. L'âge moyen de survenue est légèrement supérieur à celui des carcinomes canauxaires infiltrants.

Cliniquement, il peut s'agir d'une masse palpable associée à une image mammographique ou d'une distorsion architecturale. Les formes bilatérales et multicentriques sont fréquentes.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont mal définies, de contours irréguliers, palpables mais difficilement visibles. Au microscope, il est défini par l'aspect morphologique des cellules invasives comparables aux cellules du carcinome lobulaire in situ : cellules de petite taille, peu cohésives, avec peu mitoses, dispersées ou arrangées en file indienne au sein d'un stroma fibreux. On décrit plusieurs variantes : solide, alvéolaire, pléomorphe ou encore à cellules en « bagues à chaton » [77]. Ces cellules présentent une inactivation de l'E-Cadhérine. Dans 90% des cas de lobulaire infiltrant de type classique, il existe une composante de lobulaire in situ.

Dans notre série, 7,1% des cancers colligés ont été des carcinomes

lobulaires infiltrant, tandis que ce taux était de 12% dans la série de Tajeddine [14] concordant ainsi avec la littérature.

V-2-1-4.AUTRES TUMEURS MALIGNES DU SEIN :

➤ Les tumeurs phyllodes

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs fibroépithéliales dont l'architecture ressemble à celle des fibroadénomes mais dont elles diffèrent par une cellularité plus importante de leur composante conjonctive, une plus grande fréquence des récives et une évolution parfois maligne. Il existe un grading de ces tumeurs allant de la tumeur bénigne jusqu'au sarcome phyllode. Leur incidence est faible puisqu'elle représente 0,3 à 0,9 % de toutes les tumeurs primitives du sein [80]. Dans notre série, 10 patientes ont été diagnostiquées avec une tumeur phyllode ce qui représente 4,1% des cas.

➤ Les sarcomes mammaires

Les sarcomes du sein sont rares et ne représentent que 1 % des tumeurs malignes. Plusieurs variétés histologiques peuvent être rencontrées, dominées par les fibrosarcomes et les fibrohistiocytomes malins. L'envahissement ganglionnaire reste exceptionnel et la dissémination se fait comme pour les autres sarcomes préférentiellement par voie hématogène. Les facteurs pronostiques majeurs sont le grade histologique et l'activité mitotique. La chirurgie demeure un traitement de choix de ces tumeurs, éventuellement complétée par une irradiation. Dans notre série 5 patientes avaient un carcinosarcome mammaire, ce qui représente 2% des cas.

➤ Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein

Malgré leur rareté (0,12 à 1,1 % des tumeurs mammaires), les lymphomes malins primitifs du sein tiennent une place à part parmi les

tumeurs primitives mammaires. Il convient d'en faire le diagnostic afin de ne pas être inutilement excessif au plan chirurgical. Les études cytologiques ont leur place en évoquant le diagnostic. Les biopsies permettent avec le concours d'une étude immunohistochimique de faire le diagnostic précis du type de lymphome. La chirurgie radicale peut ainsi être évitée. Le bilan d'extension et les modalités thérapeutiques sont très différents des tumeurs épithéliales malignes, rejoignant ceux des lymphomes en général.

En résumé, les résultats de la nature des prélèvements effectués sur nos patientes étaient comme suite : 212 patientes (87%) avec un carcinome canalaire infiltrant type NOS, 17 patientes (7%) avec un carcinome lobulaire infiltrant.

V-2-2. RECEPTEURS HORMONAUX :

Une recherche des récepteurs hormonaux (Estrogène ; progestérone) était réalisée chez toutes les patientes. Ils étaient positifs chez 173 (71%).

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic. Plus un cancer est riche en récepteurs hormonaux, meilleur sera la réponse à l'hormonothérapie. La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes [81].

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des récepteurs hormonaux [82].

Tableau 25: Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs

le statut des récepteurs hormonaux	la probabilité de la réponse au traitement hormonal
RE+ RP+	70%
RE- RP-	10%
RE+ RP-	32%
RE- RP+	35%

L'évaluation de ces récepteurs par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique. La détermination des RH s'effectue à partir des blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archives. L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, œstrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées.

Etude de HER2 :

HER2 (ErbB2) est un membre de la famille des récepteurs ErbB et environ 20% à 25% des patientes atteintes de cancer du sein présentent une surexpression du récepteur HER2 positif [83]. Initialement péjoratif, le pronostic de ce type tumoral s'est considérablement amélioré au cours de ces 15 dernières années. Le développement de thérapies ciblées dirigées

contre le récepteur HER2 est à l'origine de cette avancée majeure.

La recherche de ce gène se fait par une technique immuno-histochimique ou par une technique d'immunofluorescence (FISH) sur un bloc de paraffine représentatif de la tumeur, ou à posteriori sur du matériel d'archives.

La surexpression de Her2 confie une résistance tumorale à certains produits de chimiothérapie et à l'hormonothérapie type TAMOXIFENE et une sensibilité aux taxanes et aux anti-aromatases [82]. La découverte d'un anticorps monoclonal humanisé (trastuzumab) dirigé contre ce récepteur a permis d'améliorer le pronostic en métastatique ainsi qu'en adjuvant dans les cancers du sein HER2 positifs. Le Niveau de positivité requis en immunohistochimie pour la mise sous traitement par thérapie ciblée anti-HER2 : seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ ET FISH ou CISH/SISH+ sont éligibles pour ce traitement ciblé.

La connaissance du statut HER2 présente donc un intérêt thérapeutique, ainsi les indications d'une thérapeutique anti HER2 sont résumées sur le tableau

Tableau 26: thérapie ciblée en fonction du statut her2 [84]

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

L'étude de l'oncogène HER2/neu (L'hercept test) a été effectuée chez la totalité des patientes. Ainsi, 29% des patientes avaient une surexpression de HER2 contre 71%.

V-2-3. MARQUEURS DE PROLIFERATION :

- Le Ki67 détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente G0. Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération cellulaire. Il est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [85].

La valeur pronostique de ce marqueur biologique sera abordée dans

le chapitre facteurs pronostiques.

V-2-4. CLASSIFICATION MOLECULAIRE :

Classification intrinsèque à visée taxonomique établie par Perou et Sorlie est une classification issue de cDNA micro-arrays qui identifie des sous classe de tumeurs mammaires par l'expression différentielle de c DNA. Cette classification n'a pas apporté d'information pronostique plus importante que les facteurs anatomo-clinique et immunohistochimiques validées, mais elle a clairement amélioré la compréhension de la maladie en démontrant l'hétérogénéité moléculaire du cancer du sein. On distingue ainsi les tumeurs [86] :

- Basal-like (ER-, PR-, HER2-, CK5/6+, CK14+ ,CK17+, EGFR+ et/ou c-Kit). Elles sont de mauvais pronostic et se caractérisent par une instabilité génétique, une sensibilité à des drogues qui provoquent des cassures ADN : alkykant, sels de platine et aux médicaments qui empêchent la recombinaison homologue comme les inhibiteurs de PARP. Elles pourraient bénéficier potentiellement de thérapeutiques ciblant EGFR. Cette catégorie comporte la majorité des tumeurs mutées pour BRCA1, les carcinomes métaplasiques, carcinomes médullaires, adénoïdes kystiques. A noter une importante hétérogénéité histologique de pronostic différent dans ce sous-groupe. En effet, certains types histologiques même s'ils appartiennent au phénotype basal sont intrinsèquement de bon pronostic tels, les adénoïdes kystiques et les carcinomes médullaires, qui ont un excellent pronostic. Ce qui montre les limites de ces classifications moléculaires et souligne l'importance de la morphologie. Les carcino-sarcomes appartenant à cette sous classe moléculaire sont des tumeurs très agressive à l'exception des

adéno-squameux de bas grade. Il est donc important de ne pas assimiler toute tumeur de phénotype basal à des tumeurs agressives.

Dans notre série les tumeurs basal-like ou les triple négatifs constituaient 16,5% des cas.

- HER2-like, sont des tumeurs HER2+, ER-. Représentent environ 20% des cancers du sein. Elles bénéficient d'un traitement ciblé à base de molécules anti-HER2.

Dans notre série les tumeurs HER2-like présentaient 18,2% des cas.

- Luminal A, sont des tumeurs ER+ (réceptivité hormonale très élevée et homogène), HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, bas grade, peu prolifératives, souvent p53- et HER2-. Elles sont de meilleur pronostic, et bénéficient du traitement hormonal.

La classe luminal A présentait 17,3% des cas dans notre série.

- Luminal B, sont des tumeurs ER+, HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, de haut grade, très prolifératives. Les tumeurs HER2+/ER+ sont classées luminal B. elles sont de moins bon pronostic et semblent bénéficier de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie.

Tandis que la classe moléculaire Luminal B présentait 55,2% des cas.

- Normal-like, est une classe qui a été initialement décrite, il s'avère en fait que cette catégorie identifiait des artefacts de dilutions des ADN tumoraux par les ADN du tissu mammaire normal.
- Trois nouvelles catégories ont été identifiées au sein des tumeurs ER- dont la valeur pronostique et l'intérêt clinique reste à déterminer : Les tumeurs basses en claudin de phénotype proche des cellules souches (carcino-sarcomes) ; le groupe apocrine caractérisé par une activation des récepteurs

aux androgènes ; et le groupe interféron-like exprimant STAT1.

- Cette classification issue de cDNA micro-arrays peut être reproduite par des tests simples d'IHC : ce qui permet de classer 75% des tumeurs. Correctement classées par l'IHC : ER, PR, HER2, Ki67. De plus de la morphologie, l'index mitotique et le grade restent très importants [87].

VI. BILAN D'EXTENSION :

Il est nécessaire de faire la différence entre : Un bilan d'extension locorégionale qui repose sur l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites et qui sera complétée par une exploration chirurgicale. Et le bilan d'extension générale qui porte sur La réalisation d'un examen clinique complet et de divers examens paracliniques permettant d'orienter la recherche de métastase :

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

importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux. Viennent ensuite les métastases osseuses et pulmonaires. La sensibilité du CA 15.3 est médiocre pour les métastases cérébrales [88].

Dans notre série, un bilan d'extension a été réalisé comprenant :

- Une radiographie thoracique
- Une échographie abdominale
- Une scintigraphie osseuse
- Une TDM Thoraco–abdomino–pelvienne.

D'autres examens ont été demandés en fonction des signes d'appel

Ces examens complémentaires ont permis de détecter des métastases à distance Dans 29,7 % des cas (72 patientes).

L'échographie abdominale était pratiquée chez 170 patientes. Elle était normale dans 153 cas (63%) tandis qu'elle a révélée des métastases hépatiques chez 17 patientes (7%).

La scintigraphie osseuse a été effectuée chez la totalité des patientes, elle a permis de montrer des foyers d'hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 15 patientes soit 6% de la totalité des patientes.

VI-1 .BILAN D'EXTENSION STANDARD :

Selon les auteurs, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension général systématique après confirmation du diagnostic histologique même en l'absence de point d'appel clinique, comportant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominopelvienne (et/ou un examen tomodensitométrique thoraco–abdominal) et une scintigraphie osseuse si la taille tumorale est supérieure à 3 cm (ce qui est le cas pour les cancers du

sein localement avancés qui sont souvent associés à des métastases asymptomatiques au moment du diagnostic) ou atteinte ganglionnaire [89].

Ce bilan d'extension ne sera pas demandé en cas d'un cancer du sein in situ. Par contre, en cas de carcinome infiltrant [90]: le bilan d'extension, selon les recommandations de la NCCN GUIDELINE VERSION 2013 sera réalisé après chirurgie, sauf en cas de cancers inflammatoires (T4d) de cancers localement avancés, ou d'atteinte ganglionnaire avec cytologie positive [91].

Tableau 27: Taux de détection des métastases en fonction du stade [92]

	Echo AP (n=1625)	Scinti os (n=5407)	Rx Thorax (n=3384)
Stade I	0	0,5	0,1
Stade II	0,4	2,4	0,2
Stade III	2	8,3	1,7

A la lumière des résultats rapportés, les auteurs recommandent systématiquement le bilan d'extension chez les patientes ayant un cancer du sein stade III. Pour le stade II, une scintigraphie osseuse est recommandée devant un taux de métastase de 2,4%. Ceci pourrait permettre de sélectionner les patientes métastatiques de celles ayant une vraie tumeur localement avancée. La raison d'identifier ce groupe de patientes est importante car elles sont justiciables d'un traitement multimodal agressif contrairement aux patientes métastatiques chez qui le traitement est souvent palliatif.

Tableau 28: Recommandations des examens complémentaires en fonction du stade [92]

	Stade I	Stade II	Stade III
Radio thoracique	Non	Si N+ > 4	Oui
Echographie	Non	Si N+ > 4	Oui
Scintigraphie oss	Non	Oui	Oui

Ces recommandations éviteraient à l'Etat ainsi qu'aux malades un coût élevé des explorations inutiles pour les patientes ayant un stade précoce et un traitement acharné chez les patientes métastatiques.

VI-2. Intérêt de la TDM-TAP :

L'intérêt de la tomодensitométrie réside donc essentiellement dans le bilan d'extension et le suivi thérapeutique. Du fait de son caractère irradiant, elle est essentiellement utilisée en cas de contre-indication à l'IRM.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'un scanner à visée diagnostic. Par ailleurs, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez toutes les patientes dans le cadre du bilan d'extension ayant confirmé la présence de métastases pulmonaires chez 22 patientes (15 patientes dites pauci-métastatiques), de métastases hépatiques chez 17 patientes, et des métastases osseuses confirmées par la scintigraphie osseuse chez 10 patientes. La TDM cérébrale n'a pas été réalisée chez aucune de nos patientes vue l'absence de signes d'appel neurologiques.

Le cancer du sein localement avancé est un cancer agressif avec une forte tendance à métastaser précocement [93]. La place de la TEP-TDM dans la prise en charge des cancers du sein localement avancé concerne donc essentiellement le bilan d'extension à distance [94]. Le TEP-scanner n'est actuellement réalisé que dans le bilan d'extension des cancers du sein localement évolués ou inflammatoires. L'absence de foyer axillaire n'éliminant pas la possibilité de micrométastases ganglionnaires axillaire, il ne dispense en aucune manière de la réalisation de l'étude du ganglion sentinelle. L'information métabolique fournie par cet examen pourrait être utilisée pour évaluer précocement l'efficacité d'une chimiothérapie (en phase néoadjuvante ou en phase métastatique). En effet, l'un des intérêts majeurs de la TEP au 18FDG est sa capacité à évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes présentant un cancer du sein localement avancé. Plusieurs études ont montré par la réalisation de TEP successives l'intérêt de cet examen dans cette indication. En effet la diminution successive du métabolisme tumoral en cours de la chimiothérapie, mesurée par SUV (Standard Uptake Value) est un indicateur de la réponse au traitement. Les auteurs ont conclu à la possibilité de prédire la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante après la première cure et au mieux après 2 cures [95].

VI-3. INTERET DE L'IRM DANS LE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCE :

La place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégional du cancer du sein localement avancé n'est pas clairement définie. Les bénéfices potentiels attendus de l'IRM préopératoire du cancer du sein localement avancé ne

sont pas comme dans les autres types de cancer (obtention de marges saines et taux réduit de récurrence locale), puisque la quasi-totalité des patientes aura une mastectomie. L'objectif du bilan d'extension locorégional est de rechercher un cancer controlatéral [96]. Cependant, aucune donnée de la littérature ne permet d'affirmer ni d'infirmer l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire pour l'étude du sein controlatéral [97]. Comme pour les autres types de cancer du sein, une preuve histologique des lésions surnuméraires détectées dans le sein controlatéral par l'IRM est nécessaire afin de planifier une chirurgie optimale (niveau de preuve 1b, niveau de recommandation A) [97]. L'IRM et les éventuels contrôles histologiques ne doivent pas retarder le traitement.

La place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du sein a été évaluée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mars 2010 et doit être réservé aux situations suivantes [98] :

Sur le sein homolatéral :

- ✓ Discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique
 - ✓ Choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néo-adjuvant, risque de multifocalité)
 - ✓ Femmes de moins de 40 ans
 - ✓ Femmes à haut risque familial de cancer du sein
- Sur le sein controlatéral, aucune donnée ne permet d'affirmer ni d'infirmer l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire pour l'étude du sein controlatéral.

VII. DECISION THERAPEUTIQUE :

Le pronostic du cancer du sein est étroitement lié au stade de la maladie. Les cancers du sein localement avancés qui sont diagnostiqués tardivement sont souvent agressifs avec un potentiel métastatique élevé et un risque de récurrence locorégionale [99]. Le standard thérapeutique chez ce groupe de patientes repose sur un traitement multimodal associant une chimiothérapie néoadjuvante associée ou non à une thérapie ciblée, une chirurgie, une radiothérapie, et/ou une hormonothérapie [100]. En aucun cas, le premier réflexe ne doit rester le traitement médical palliatif qui en fut longtemps l'apanage. Une réflexion doit être menée au cas par cas sur la curabilité locorégionale qui peut être gagnante dès lors que la règle de l'obtention de marges saines est envisageable. Ces formes cliniques doivent être discutées en réunions de concertation pluridisciplinaire.

VII-1 - CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE :

Si la chirurgie reste le traitement de base dans le cancer du sein, l'arrivée depuis quelques années du concept de la chimiothérapie néoadjuvante, a modifié la stratégie thérapeutique et le pronostic. Le premier objectif de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés est de permettre une opérabilité et une résécabilité meilleures tout en améliorant la qualité de la chirurgie [99].

VII-1-1 . DEFINITION :

La chimiothérapie néoadjuvante systémique est utilisée conjointement avec la chirurgie et la radiothérapie pour la gestion des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. Les anthracyclines et les taxanes constituent l'épine dorsale des schémas thérapeutiques actuels, administrés

soit séquentiellement, soit simultanément pendant 8 cycles au maximum. Les avantages du traitement néoadjuvant comprennent l'évaluation in vivo de la réponse au traitement avec réduction de l'étendue des métastases primaires et régionales. La chimiothérapie néoadjuvante pour le cancer du sein opérable est utilisée chez les femmes qui souhaitent une chirurgie conservatrice du sein qui ne sont pas candidates à un tel traitement au moment du diagnostic. L'utilisation du traitement néoadjuvant chez les patientes présentant un cancer du sein opérable présente des résultats de survie équivalents à ceux d'un traitement adjuvant du cancer du sein [101].

VII-1-2. OBJECTIF :

La chimiothérapie néo adjuvante a 3 principaux objectifs cliniques chez les patientes atteintes de cancer du sein localement avancé [102] :

- ✓ Un Down Staging de la tumeur : la chimiothérapie néo adjuvante a pour objectif premier, d'obtenir une régression tumorale et ganglionnaire et donc une sous-stadification de la maladie permettant ainsi un traitement locorégional moins agressif et d'augmenter les chances de résécabilité de la tumeur ou même d'une éventuelle conservation mammaire en diminuant l'étendue de la résection chirurgicale.
- ✓ Tester la chimio-sensibilité de la tumeur afin de l'adapter précocement à la réponse tumorale : l'administration de la chimiothérapie en néo-adjuvant permet d'avoir une idée sur la réponse tumorale. C'est un modèle d'étude idéal de l'effet du traitement in vivo sur la tumeur primaire. L'intérêt est de pouvoir sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole classique, protocole qui pourra être remplacé par une autre association sans résistance croisée à la précédente et donc établir un

traitement «à la carte». Ainsi les traitements inutiles et toxiques peuvent être évités. En effet l'obtention d'une réponse tumorale (clinique, biologique et radiologique) complète a une importante valeur pronostique. C'est un marqueur précoce de l'efficacité du traitement sur la survie à long terme.

- ✓ Améliorer la survie globale : en traitant précocement la maladie métastatique occulte (éradication précoce des micrométastases qui sont fréquentes dans les tumeurs du sein localement avancé) avant l'émergence de clones chimio- résistants, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale.

La chimiothérapie néoadjuvante présente aussi quelques inconvénients [103]:

- Elle retarde le traitement locorégional, Ce qui expose au risque de progression de la maladie durant la chimiothérapie.
- En cas d'une réponse clinique complète, elle peut sous-estimer la maladie résiduelle et peut ainsi risquer de majorer secondairement la fréquence des récurrences locales et/ou des métastases.
- administrée en néo-adjuvant, la chimiothérapie sous-estime l'envahissement ganglionnaire axillaire initial. Cependant, le curage ganglionnaire axillaire garde son rôle pronostique après la chimiothérapie néoadjuvante.

VII-1-3. INDICATIONS :

La chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du sein opérables d'emblée s'adresse à des tumeurs non métastatiques, de taille supérieure à 3 cm, ou plus petites mais, de position centrale, de stade II pour lesquelles une chirurgie conservatrice n'est pas envisageable et aux stades III non

opérables d'emblée dans le but de les rendre opérables tout en améliorant la qualité de la chirurgie. À ce jour, aucun critère biologique tumoral n'est pertinent pour indiquer ou contre-indiquer la chimiothérapie première, même s'il est admis par les thérapeutes que le cancer lobulaire invasif du sein, les grades histopronostiques bas (grade I de SBR) et les tumeurs peu prolifératives (Ki67 bas) répondent moins bien à la chimiothérapie. À l'inverse, le profil biologique de réponse potentielle correspond aux tumeurs de grades II, III de SBR avec des récepteurs hormonaux négatifs, Ki67 élevé et Bcl2 négatif. Quant à l'âge des patientes, il doit sûrement être pris en compte dans la décision de chimiothérapie d'induction. Au-delà de 75 ans, celle-ci est rarement de mise [104].

Au total, La chimiothérapie doit être privilégiée lorsque la tumeur exprime des facteurs de bonne chimiosensibilité, comme l'absence totale de récepteur stéroïdiens, la présence d'un grade histologique élevé, un taux de prolifération élevé avec un Ki67 haut ou lorsque la masse tumorale est volumineuse ou rapidement évolutive.

VII-1-4. PROTOCOLE :

Les traitements à base d'anthracyclines et de taxanes sont les plus souvent utilisés. Il est possible de prescrire des anthracyclines seuls, comme cela était fait dans les années 1990 [105], les prescrire en association avec les taxanes, soit sur un mode séquentiel soit sur un mode combiné.

❖ Anthracyclines :

Dans le cancer du sein localement avancé, le rôle des anthracyclines a été largement démontré par les études qui ont rapporté des taux de pCR (réponse pathologique complète) de 10% à 17% [106].

Tableau 29: études de chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines pour le cancer du sein localement avancé (protocole à base d'anthracyclines)

Auteurs	Nombre de Patients	Protocoles de Chimiothérapie	cRO (%)	cRC (%)	pCR (%)
NSABP B18	734	AC x 4	80%	36%	13%
Institut Curie Paris	200	FAC x 4	65%	24%	–
Centre Jean Perrin (CJP)	40	FEC 100	69%	33%	15%
Petit	119		80%	19%	13%
CJP	167	AVCF ± MTX	63%	27%	7%
Bonadonna 1990	165	CMF / FAC	–	17%	4%
ABCSCG-07 trial	203	CMF × 3	–	56%	6%

A:doxorubicin (adriamycine); C: cyclophosphamide; E: epirubicin; F:fluorouracil; MTX: methotrexate; V:vincristine.

❖ Taxane :

Les approches thérapeutiques se sont penchées ces dernières années sur l'utilisation des nouvelles drogues en situation néoadjuvante. Les taxanes sont apparues dans les années 1990 et ont montré une activité importante en situation métastatique [107], même chez des patientes ayant une maladie résistante aux anthracyclines. La démonstration de cette efficacité en situation métastatique a rapidement conduit à les tester en situation adjuvante et néoadjuvante.

➔ Le paclitaxel (Taxol®) :

Le paclitaxel, première molécule à avoir inauguré la nouvelle classe thérapeutique des taxanes et a été autorisé dans le cancer du sein métastatique avec le schéma classique toutes les 3 semaines à la dose de 175 mg/m² en monothérapie. Les taux de réponse intéressants observés

chez ces patientes déjà traitées pour leur maladie métastatique en monothérapie (de 10 % à 42 %) ont incité très rapidement les équipes à évaluer parallèlement Taxol® en première ligne de traitement [108], en association et selon un schéma hebdomadaire.

→ Le docetaxel (Taxotère®) :

Le docetaxel est entré dans l'arsenal thérapeutique dans les années 1990. Comme tous les nouveaux agents cytotoxiques, il a d'abord été évalué en situation métastatique. La mise en évidence d'une activité importante en situation avancée, même après un échec des anthracyclines, a conduit à son étude en première ligne métastatique, en monothérapie puis en association avec les anthracyclines. La démonstration de son efficacité a conduit à son incorporation dans le traitement des stades précoces et avancés en situation adjuvante ou néoadjuvante.

Il est actuellement admis que la chimiothérapie doit précéder intégralement le geste chirurgical [109]. En cas de reliquat tumoral macroscopique après chimiothérapie néo-adjuvante, on pourrait se demander si la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante sans résistance croisée avec la chimiothérapie néoadjuvante pourrait améliorer la survie globale et sans rechute. Par ailleurs, il n'est pas prouvé que prolonger la chimiothérapie au-delà de 6 cures améliore les taux de pCR, comme le montre l'étude GeparTrio [110].

Dans notre série, une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes était indiquée chez la totalité des patientes non métastatiques soit 70,3% des cas en plus des patientes dites pauci-métastatiques (15 patientes) soit un total de 186 patientes (environ 76,5%).

Le protocole utilisé était le FEC100 + Docetaxel ou le AC60 + Docétaxel

Ce protocole de chimiothérapie a été administré toutes les 3 semaines et le nombre de cure variait entre 3 et 4 cures.

Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique avant chaque cure de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse clinique (la taille et la fixité de la tumeur, les adénopathies et l'aspect de la peau en regard de la tumeur) et la toxicité de la chimiothérapie.

Une réduction clinique de la masse tumorale a été observée chez la totalité des patientes (n=170), facilitant ainsi l'acte chirurgical. Aucune patiente n'a présenté une progression tumorale métastatique.

VII-1-5 .THERAPIE CIBLÉES :

Ce sont des thérapies ciblant l'human epidermal growth factor receptor (HER) qui est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. A l'exception d'HER2, les autres membres de cette famille (HER 1, 3, 4) ont des ligands connus. Leur homo- ou hétéro-dimérisation permet l'activation de voies de signalisation intracellulaires (PI3K/Akt/mTOR et MAPK) impliquées dans la prolifération, la migration et l'apoptose cellulaire.

Ces thérapies ciblées connaissent un véritable essor depuis ces 10 dernières années et actuellement dominées par le ciblage HER2.

Deux stratégies ont été explorées pour bloquer la voie de signalisation dépendant de HER2 :

- L'une, extracellulaire, reposant sur des anticorps, dont le trastuzumab est l'incontournable chef de file, rejoint récemment par 2 nouvelles molécules, le pertuzumab et un anticorps molécule-conjugué, le T-DM1.

•L'autre, intracellulaire, par le biais de petites molécules inhibitrices du site tyrosine kinase du récepteur. Trois molécules ont été développées et évaluées dans le cancer du sein : le lapatinib, l'afatinib et le nélatinib. À ce jour, seul le lapatinib a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication du cancer du sein HER2+ métastatique.

L'utilisation réussie de la chimiothérapie néoadjuvante nécessite une approche multidisciplinaire coordonnée [110].

Dans notre série 22% des patientes exprimant HER2 ont reçu le trastuzumab (Herceptin) en association aux taxanes

Au total, toutes les patientes présentant une surexpression de l'HER2 doivent recevoir du Trastuzumab, en association à une chimiothérapie à base de Taxane (paclitaxel ou au docétaxel) et ceci indépendamment du statut hormonal. Compte tenu du bénéfice démontré sur la survie sans progression, le pertuzumab et le lapatinib constituent une nouvelle modalité de prise en charge des cancers du sein HER2+.

VII-1-6. TOLERANCE / TOXICITE :

Comme tout autre traitement, les traitements médicaux utilisés en oncologie médicale (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées) ont des effets secondaires bien connus. Certaines toxicités sont communes aux différentes drogues de chimiothérapie et thérapies ciblées : toxicité hématologique, cutanée, cardiaque. Cependant, d'autres toxicités (rénale, neurologique...) sont plutôt spécifiques à certaines thérapeutiques (sels de platine, ifosfamide, Taxane).

Effets secondaire spécifiques pour certaines drogues cytotoxiques [112] :

- MTX : toxicité hépatique, digestive (diarrhées +++), rénale (HU) et pulmonaire
- 5FU : toxicité cardiaque (+++), spasme coronaire ++, syndrome pied-main (desquamation), mucite ++, diarrhées ++, peu émétisant ++
- ENDOXAN : toxicité vésicale ++ (cystite hémorragique, K vessie)
- CISPLATINE : toxicité rénale ++ (IRC), auditive ++, neuropathies périphériques ++, très émétisant ++
- ANTHRACYCLINES : toxicité cardiaque ++ (dose dépendante, insuffisance cardiaque +/- troubles du rythme)
- BLEOMYCINE : toxicité pulmonaire ++ (fibrose pulmonaire, PNP interstitielle), pas de toxicité hémato ++ ni alopecie
- VINCRISTINE : toxicité digestive (constipation ++ par paralysie intestinale), neuropathies périphériques, SIADH
- TAXANES : choc anaphylactique ++, neuropathies périphériques

En ce qui concerne les thérapies ciblées, ces traitements ont permis d'augmenter l'efficacité des traitements sans en majorer la toxicité de façon trop importante (mais tout en possédant des toxicités propres, généralement distinctes des toxicités classiques de la chimiothérapie cytotoxique).

✓ trastuzumab: Sa tolérance est bonne avec comme pour tous les anticorps monoclonaux, un risque d'hypersensibilité. Sa toxicité peut être cardiaque d'où la nécessité d'un monitoring régulier de la fonction cardiaque. C'est pourquoi, l'association concomitante du Trastuzumab et des Anthracyclines ne doit pas être recommandée [113]

✓ Pertuzumab: L'essai (TRYPHAENA) a évalué la tolérance cardiaque de plusieurs schémas thérapeutiques avec ou sans anthracycline, il

n'a pas mis en évidence de cardiotoxicité majeure en associant le pertuzumab aux anthracyclines [114].

Au cours de la chimiothérapie, la surveillance de nos patientes s'est basée sur un

examen clinique général et biologie (NFS ; urée ; créatinine).

Des effets indésirables de cette chimiothérapie ont été notés. Les plus importants sont cités ci-dessous :

► Toxicité non spécifique :

- Des troubles digestifs : nausées et de vomissements dans 100% des cas ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante. Cette toxicité a été jugulée par l'utilisation d'antiémétiques de type setrons associé à une corticothérapie chez quelques patientes.

- Des troubles hématologiques, en particulier une neutropénie mais aucun cas de neutropénie fébrile n'a été recensé.

- D'autres effets indésirables ont été retrouvés. On peut citer :

- Une alopecie dans 88% des cas.
- Une anorexie et une asthénie dans 75% des cas.
- Une aménorrhée chez toutes les patientes en activité génitale.

► Toxicité spécifique :

Aucune toxicité spécifique aux médicaments utilisés n'a été retrouvée, notamment pas de toxicité cardiaque.

VII-1-7. Control IRM :

L'intérêt des traitements systémiques adjuvants par chimiothérapie

et/ou hormonothérapie dans les cancers infiltrants localisés du sein à risque élevé n'est plus à démontrer. La chimiothérapie première est considérée comme un standard thérapeutique dans les formes localement avancées et ses indications ont été étendues aux tumeurs opérables.

Son but est d'augmenter la possibilité de traitement chirurgical conservateur après réduction du volume tumoral et de tester in vivo la chimiosensibilité tumorale pour adapter un éventuel traitement systémique adjuvant [115].

L'IRM avec injection de gadolinium en pathologie mammaire est une technique indépendante de la densité mammaire ; sa sensibilité est supérieure à celle de la mammographie (95 à 97 %) mais sa spécificité est faible (30 à 97 %). Son intérêt majeur, outre l'étude morphologique, est l'approche physiopathologique tissulaire des tumeurs du sein par le biais de l'étude de l'angiogenèse tumorale, en évaluant la régression du volume tumoral et la diminution de la vascularisation intra-tumorale [115].

Actuellement l'IRM mammaire a une place déterminante dans l'évaluation pré thérapeutique des patientes susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Son apport pourrait être déterminant sur la prévision d'un traitement chirurgical conservateur ou non qui sera appliqué à la patiente [116]. Cette technique est reconnue comme le meilleur outil diagnostique du suivi sous traitement, ses données concordent avec l'histopathologie chirurgicale finale dans 70 à 90 % des cas. Ses performances paraissent supérieures chez les non répondeurs et en cas de réponse partielle faible [117]. Pour les patientes répondeuses, elle permet néanmoins, selon les données de l'extension tumorale initiale et sur

l'évaluation de la tumeur résiduelle, de guider le geste chirurgical afin d'assurer une sécurité carcinologique et un résultat esthétique optimal.

Dans notre contexte, l'IRM mammaire doit trouver place dans nos indications en néo-adjuvant pour les patientes ayant un cancer localement avancé opérable ou inflammatoire sans métastase systémique traitées par chimiothérapie néoadjuvante.

Le CNGOF, le groupe EUSOMA et l'ACR, selon leurs recommandations, indiquent la réalisation d'une IRM au début et à la fin de la chimiothérapie néo adjuvante à condition qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique [117].

VII-2. Chirurgie :

Le traitement chirurgical est le pilier du traitement du cancer du sein. En effet, il assure un rôle essentiel dans le contrôle mammaire et le diagnostic de la maladie. Elle a pour objectifs :

- ↳ de pratiquer l'exérèse de la tumeur en berges saines ;
- ↳ de permettre un diagnostic histologique précis de la tumeur et de confirmer l'analyse biologique de la tumeur réalisée au moment de la biopsie;
- ↳ d'analyser les ganglions qui drainent la tumeur (curage axillaire)
- ↳ de minimiser les séquelles esthétiques (chirurgie plastique reconstructrice),

Deux techniques chirurgicales sont possibles après chimiothérapie première : la tumorectomie (traitement conservateur) ou la mastectomie (traitement radical). Ces deux traitements sont systématiquement associés au curage axillaire homolatéral.

- **Le traitement conservateur** : c'est la mastectomie partielle consistant en l'ablation d'une partie de la glande mammaire et du tissu adjacent qui l'entoure. On distingue plusieurs types de mastectomie partielle

- Tumorectomie : lorsque la lésion est palpable et accessible.
- Zonectomie : lorsque la lésion est non palpable et infraclinique. Elle se fait après repérage préalable.
- Quadrectomie : ablation large d'environ un quadrant mammaire. Elle est donc réservée aux lésions étendues.
- Pyramidectomie : envisagée en cas d'écoulement mamelonnaire.
- Segmentectomie.

- **Le traitement radical** :

- La mastectomie simple (totale) : ablation totale de la glande mammaire, de la peau adjacente à la tumeur, de la plaque aréolo-mamelonnaire et du fascia pectoral avec respect du muscle pectoral.

- La mastectomie radicale modifiée : semblable à la précédente mais complétée par l'ablation de certains ganglions lymphatiques axillaires.
- La mastectomie radicale : semblable à la précédente, mais les muscles pectoraux sont également retirés.

- La chirurgie axillaire : c'est une ablation des ganglions de drainage mammaire (lymphadénectomie). On distingue l'exérèse du ganglion sentinelle et le curage axillaire.

- La reconstruction mammaire : geste complémentaire et optionnel car non curateur. Elle consiste à essayer de rétablir l'esthétique du sein, en plus de l'acte onco-chirurgical, et ce grâce à des techniques de chirurgie plastique. Elle qui ne doit pas entraver le traitement carcinologique.

Le choix entre ces deux options thérapeutiques dépend de plusieurs facteurs:

- ❖ la tumeur elle-même : l'exérèse doit être unicentrique, les marges doivent être saines et les résultats esthétiques acceptables.
- ❖ la patiente : elle ne doit pas présenter de contre-indication à la radiothérapie (antécédent de radiothérapie, grossesse...). Si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.

La stratégie chirurgicale dans le cancer du sein a changé au cours du siècle dernier au profit du traitement conservateur [118]. Si ce traitement respecte la qualité de vie des patientes, il ne doit pas se faire aux dépens du risque de récurrence locale. La chirurgie oncologique associée aux progrès de l'oncologie médicale, de la radiothérapie et de la radiologie répond à ces deux objectifs.

Bien que la chirurgie conservatrice du sein soit indiquée dès que possible, la chirurgie radicale est encore largement pratiquée.

VII-2-1. Particularités des tumeurs du sein localement avancées :

Le traitement de choix de ces tumeurs reste la mammectomie associée au curage axillaire. Cette chirurgie assez étendue peut nécessiter le recours à un geste de reconstruction mammaire. Cependant, la faisabilité et l'innocuité de la chirurgie conservatrice en matière de cancer du sein localement avancé a été démontré par plusieurs auteurs.

VII-2-1-1. Indications :

a) Chirurgie agressive de première intention :

Elle garde une place cas de tumeur hémorragique ou infectée ou pour des formes histologiques très particulières : sarcome de bas grade. Il s'agit souvent d'une intervention de patey pouvant nécessiter dans ce cas un geste de recouvrement pariétal.

En raison du bénéfice apporté par la chimiothérapie première dans le contrôle des micrométastases et l'évaluation de la chimiosensibilité in vivo dans les cancers du sein localement avancé, la chirurgie première garde sa place pour les tumeurs hémorragiques et infectées ou dans des formes histologiques particulières.

b) Après traitement d'induction :

❖ Chirurgie radicale ou Radiothérapie ?

Quatre essais ont comparé la mastectomie radicale seule avec la radiothérapie seule après une CNA chez des patientes ayant un cancer du sein localement avancé.

Les résultats de ces études ont montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie entre les 2 groupes [119]. Par ailleurs, de nombreux auteurs ont rapporté le bénéfice apporté de la chirurgie en association avec la radiothérapie après un traitement d'induction et que la radiothérapie ne peut pas remplacer un geste d'exérèse de tumeur si l'état local le permet [120].

❖ En cas de réponse clinique complète, la radiothérapie seule est-elle suffisante ?

La notion de réponse au traitement d'induction est capitale pour établir le pronostic. En cas de réponse clinique complète (RCC), certains auteurs préconisent un traitement non chirurgical dans un but de conservation mammaire. Par ailleurs, en cas de non réponse tumorale la sanction thérapeutique est souvent radicale. Les résultats de ces études [121] ont rapportés un taux de RLR était élevé pour les patientes traitées par une radiothérapie seule comparé à celles ayant eu une mammectomie avec radiothérapie.

Ainsi, la chirurgie apporte un bénéfice statistiquement significatif en terme de contrôle local et de SSRLR. Le tableau 30 récapitule les résultats de ces études.

Tableau 30: Comparaison mammectomie en cas de résidu tumoral versus radiothérapie encas de RCC

Etudes	Nombre	Rechute (%)	RLR (%)	Meta (%)	Taux RLR 5ans(%)	Taux RL à 10ans(%)
Touboul	82	37,5	6,2	37,5	6,3	-
Mammect	(44% T4)	34,4	21,8	31,5	12,6	-
RT						
Lerouge	120	42,8	6,1	34,7	-	4,2
Mammect	(35% T4)	46,1	20,5	25,6	-	13
RT						
Pierce	107		4		5	
Mammect	(43%		16		23	
RT	stade IIIB)					

Ces résultats prouvent que même en présence d'une réponse clinique complète, une chirurgie radicale garde un bénéfice en terme de contrôle local et

de survie sans récurrences locorégionales.

❖ Chirurgie radicale ou conservatrice ?

L'indication du geste chirurgical doit intégrer, en plus du pronostic carcinologique, l'impact sur la qualité de vie. La nécessité d'une résection macroscopiquement complète et de suites opératoires simples reste l'objectif principal de l'acte. En cas de non réponse au traitement d'induction, le but d'une chirurgie radicale, quoi que agressive, est de réséquer tout volume tumoral et de passer dans des marges saines afin d'augmenter les chances de curabilité. Elle constitue le standard thérapeutique en matière de cancer du sein localement avancé.

En cas de bonne réponse, plusieurs études s'intéressant au traitement conservateur en matière de cancer du sein localement avancé, ont rapporté la faisabilité de cette modalité.

En effet La mammectomie, considérée comme le standard thérapeutique pour les tumeurs localement avancées, peut être remplacée dans certains cas par la chirurgie conservatrice sous réserve d'une sélection stricte des malades.

Critères de sélection :

1. Tumeur résiduelle \leq 4 cm ou 2 tumeurs dont l'ensemble mesure moins de 4 cm.
2. Absence de microcalcifications diffuses.
3. Pas d'envahissement cutané après la chimiothérapie
4. Le volume du sein restant doit permettre un bon résultat esthétique.
5. Statut ganglionnaire N0 ou N1.
6. Consentement de la patiente.

7. Absence d'un envahissement au niveau du reste de la glande ou au niveau de derme
8. Pas de contre-indication à la radiothérapie

VII-2-1-2. Des techniques oncoplastique dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein localement avancé :

A. Matthes et al [122] ont mené une étude prospective dont l'objectif était de démontrer la possibilité des techniques chirurgicales oncoplastiques dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein localement avancé ayant été soumises à une chimiothérapie néoadjuvante. 50 patientes ont été évaluées et traitées chirurgicalement. Les tailles tumorales variaient de 3,0 à 14,0 cm (médiane de 6,5 cm). La réponse tumorale a été évaluée comme réponse partielle progressive, stable et complète dans 10%, 8%, 80% et 2% des cas, respectivement. Dix-sept (34%) patients ont été soumis à oncoplastie. Aucune patiente n'a présenté des marges positives. De ce fait, on peut conclure que l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante avec des techniques chirurgicales oncoplastiques dans le traitement des patientes sélectionnées avec un CSLA pourrait être une bonne option pour diminuer les taux de chirurgie radicale, malgré la taille importante des tumeurs.

D.M. Egbeare et al [123] ont mené une étude afin de déterminer la sécurité et l'efficacité de la mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire immédiate et après radio-chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. Deux complications ont été rapportées : une infection de la paroi et une rupture de plaie d'un site donneur. Par ailleurs, aucune patiente n'a présenté une récurrence locorégionale. Ainsi, la reconstruction

mammaire immédiate par lambeau autologue semble être une option sûre et viable chez les patientes qui ont subi une chimio-radiothérapie néoadjuvante, élargissant ainsi le choix de la chirurgie du sein pour les femmes avec un cancer du sein localement avancé.

VII-2-1-3. La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC) dans le traitement du cancer du sein localement avancé :

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC), ou skin-sparing mastectomy (SSM) dans les pays anglo-saxons, s'est imposée comme la technique de mastectomie la mieux adaptée pour le traitement de cancers débutants ou pour les récives après traitement conservateur, chez les patientes désireuses d'une reconstruction immédiate de qualité depuis une quinzaine d'années.

La MCEC préserve tous les repères anatomiques de l'étui cutané (notamment le sillon sous-mammaire et la forme conique du sein). Cette intervention nécessite une équipe chirurgicale expérimentée pour optimiser la qualité de la résection et de la reconstruction mais, surtout pour éviter les complications postopératoires : notamment les souffrances vasculaires des lambeaux cutanés et les infections sur prothèses. Ces complications, qui entraînent une altération du résultat esthétique, ont un retentissement non négligeable sur l'acceptation de la reconstruction à court et long terme et peuvent plus rarement différer d'éventuels traitements adjuvants (chimiothérapie ou radiothérapie) [124].

Cependant, la sécurité et l'efficacité de cette technique a été peut étudiée dans le cancer du sein localement avancé.

Dans notre série, la totalité des patientes ont bénéficiées d'un traitement chirurgical radical. Il s'agissait d'une chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante chez 125 patientes et une mastectomie de propreté chez 11 patientes.

Une mastectomie avec un curage axillaire selon le procédé de Patey, a été réalisée chez les 186 patientes non métastatiques (76,5%). Tandis que 15 patientes pauci-métastatiques ont bénéficié d'une mastectomie de propreté après chimiothérapie d'induction.

VIII. REPONSE HISTOLOGIQUE

Les paramètres histo-pathologiques devant être évalués sont les suivants :

VIII-1. TAILLE TUMORALE HISTOLOGIQUE :

Il s'agit de la taille macroscopique déterminée sur la pièce avant fixation. Si cette taille est différente à l'examen microscopique, c'est la taille microscopique qui sera retenue.

Les tumeurs T4 sont souvent de grande taille témoignant de leur caractère évolué. Dans notre étude la taille tumorale histologique moyenne était de 3,5 cm [0-25 cm]. Mais au sein de cette catégorie de tumeurs considérées comme localement avancé, il y avait une proportion non négligeable de tumeurs T4 de petite taille. Cette notion a été précisée par certains auteurs qui se sont intéressés à ce sujet.

Dans L'étude de laamouri [125], les tumeurs T4 mesurant moins de 5 cm étaient de 47%. Ainsi, chez nos patientes, le taux de tumeurs < 5 cm représentait 33,3% des cas. Le tableau rapporte la répartition des tumeurs en fonction de la taille histologique.

Tableau 31: Répartition des tumeurs en fonction de la taille histologique et sa comparaison à notre étude

Auteurs	pT4 < 5cm (%)
Zucali et Kenda	28%
Harms et Wittekind	56,8%
Wieland et al	70%
Guth	(T4b) 50%
Laamouri	47%
Notre étude	33,3%

VII-2. LE TYPE HISTOLOGIQUE ET GRADE

La forme la plus fréquente dans les cancers du sein est le carcinome canalaire infiltrant (appelé « carcinome sans type spécifique » dans la dernière classification OMS 2012) (85% des cas). Ensuite environ 10 % des cas sont des carcinomes de type lobulaire et les 5% restants regroupent des formes plus rares.

Dans notre série, 36 patientes (15%) avaient une stérilisation histologique à l'examen de la pièce opératoire témoignant ainsi de la réponse histologique complète au traitement néoadjuvant.

↳ Le grade histo-pronostique :

Le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston est le plus utilisé. Il prend en compte trois critères histologiques : la différenciation, le pléomorphisme nucléaire, les mitoses.

Il a été précisé chez la totalité des patientes. Les grades II et III étaient de loin les plus fréquents représentant 30,3% et 60,3% respectivement.

Tandis que le grade I présentait que 9,4%.

Nous avons comparé nos résultats avec ceux obtenus par la série de Tajeddine [14] et Laamouri [125] ;

Tableau 32: Comparaison entre nos résultats et ceux des séries sur le cancer du sein localement avancé à propos de l'Etude de grade histopronosique SBR

Grade SBR	Laamouri [125]	Tajeddine [14]	Notre série
Grade I	9,6%	4,35%	9,4%
Grade II	34,2%	56,52%	30,3%
Grade III	56,1%	39,13%	60,3%

Dans notre étude, nous constatons la prédominance du grade II et III de pronostic intermédiaire et défavorable. Nos résultats étaient concordants avec ceux de la série de Tajeddine [14] et Laamouri [125].

Le grade de Scarff–Bloom–Richardson (SBR) est un grade histopronosique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative [126] qui se base sur la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4, 5) de bon pronostic, le grade II (6, 7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable [127].

Tableau 33: grade et survie à 7ans [127]

Grade	Survie a 7 ans
I	89%
II	65%
III	54%

↳ L'activité mitotique

Parmi les trois composants du grade, l'activité mitotique a été le plus étudié. Une activité mitotique élevée est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie adjuvante.

↳ Ki67

L'anticorps Ki67 est un marqueur de prolifération exprimé par les cellules en cycle (phases G1, G2, S, M). Des études récentes concordent pour montrer la valeur pronostique défavorable d'un index Ki67 élevé. De nombreuses études sont en cours pour améliorer la standardisation de la lecture et le choix du seuil de positivité (entre 10 à 20% selon les études)

↳ HER2 :

L'amplification du gène HER2 conduit à une surexpression de la protéine et une stimulation de la croissance cellulaire.

VIII-3. EXTENSION LOCALE DU CARCINOME :

❖ Les emboles tumoraux vasculaires :

La présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins est un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire. Il est un facteur pronostique défavorable pour les patientes sans envahissement axillaire (N-), dans certaines études.

La recherche d'embolies vasculaires a été notée dans les 243 comptes rendus

anatomopathologiques dont 63 cas se sont avérés positifs (25,9%).

La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leur présence favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale.

❖ la composante intracanalalaire:

Le pourcentage de carcinome intracanalalaire en périphérie de la tumeur doit être évalué. S'il est élevé ou extensif, il est associé à une augmentation du taux de rechutes locales.

❖ les limites d'exérèse :

Ces limites doivent être déterminées de façon précise, après encre des bords de la pièce. Selon les équipes, une limite d'exérèse sera considérée comme satisfaisante si elle est de 0 à 5 mm pour le carcinome infiltrant (0 mm à l'GR) et de 2 à 10 mm pour le carcinome intracanalalaire (2 mm à l'GR). Une méta-analyse montre que le risque de récurrence est lié à la présence de carcinome sur les limites d'exérèse et l'absence de tumeur sur les marges est retenu comme adéquate dans les recommandations américaines (Moran 2014). La qualité des limites d'exérèse profondes et superficielles sera évaluée par le pathologiste mais confrontée au compte rendu opératoire.

Dans notre série, les limites étaient saines chez toutes les patientes sauf chez 7 patientes (2,8%) qui ont été reprises chirurgicalement.

❖ Envahissement axillaire

Concernant les ganglions axillaires, ils sont étudiés individuellement et la présence d'un envahissement métastatique ou de modifications thérapeutiques sont enregistrées. L'évaluation histopathologique est importante, puisqu'elle peut permettre aux cliniciens de modifier le schéma thérapeutique

Le nombre de ganglions prélevés était déterminé chez la totalité des patientes ayant bénéficiées d'un curage ganglionnaire axillaire, soit 67,5% des cas. Le nombre moyen prélevé était de 14 ganglions avec des extrêmes allant de 12 à 24.

Selon la littérature, l'envahissement ganglionnaire histologique est le facteur pronostique le plus important, ainsi la présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement plus bas chez les femmes atteintes de cancer du sein.

VIII-4. CLASSIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES DE LA REPONSE A LA CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE :

Plusieurs équipes de pathologistes ont proposé des classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Il faut cependant souligner qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus permettant de privilégier une classification plutôt qu'une autre. Cela complique notablement les comparaisons des taux de réponses complètes histopathologiques (RCH) obtenues dans différentes études. Le tableau résume les différentes classifications qui ont été décrites dans la littérature.

Tableau. Évaluation anatomopathologique de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein.

Classification de Feldman (1986)	Groupe A : absence de tumeur résiduelle macroscopique. Groupe B : tumeur résiduelle.
Classification de Chevallier (1993b)	Classe 1 : rémission complète = disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle. Classe 2 : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire. Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale. Classe 4 : rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales.
Classification de Sataloff (1995)	Réponse sur le sein TA : effet thérapeutique total ou pratiquement total. TB : effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 %. TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident. TD : pas d'effet thérapeutique Réponse ganglionnaire NA : effet thérapeutique évident, pas de métastases. NB : pas d'effet thérapeutique, pas de métastases. NC : aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases. ND : pas d'effet thérapeutique, métastases viables.
Classification de Viens (1998)	Grade I : réponse complète = absence de tumeur résiduelle. Grade II : bon répondeur = reliquat de carcinome in situ ou tumeur invasive résiduelle minime de moins de 5 mm ou embole résiduel nécrotique. Grade III : répondeur partiel = carcinome invasif avec altérations cellulaires tumorales et/ou stromales. Grade IV : non répondeur = plus de 75 % de tumeur résiduelle sans altération.
Classification de Honkoop (1998)	Maladie résiduelle minime pCR (pathologic Complete Response) : réponse complète. mPR (microscopic Pathologic Response) : macroscopie normale, rares cellules néoplasiques dispersées (sein ou ganglions). Maladie résiduelle macroscopique Macroscopique Diffuse Stratification de la réponse ganglionnaire Pas de métastases 1 à 3 ganglions envahis (N+) 4 à 10 N+ plus de 10 N+
Classification d'Aberdeen (COSTA 1999)	Grade 1 : aucun changement. Grade 2 : persistance de foyers tumoraux. Grade 3 : réduction majeure du nombre de cellules tumorales. Grade 4 : quelques cellules tumorales résiduelles. Grade 5 : aucune cellule tumorale identifiable

La classification de Feldman est valable seulement sur la pièce d'exérèse mammaire et non sur les ganglions lymphatiques.

Les patientes du groupe A ont une survie sans récurrence significativement plus longue que celles du groupe B. De plus, l'absence de toute tumeur résiduelle dans la pièce d'exérèse après chimiothérapie première est un excellent facteur pronostique.

La classification de Chevallier étudie la réponse sur le sein et les ganglions lymphatiques. Elle est classique en France et reste une référence. Cependant, la classe 3 englobe une population très hétérogène de patientes comprenant de très bons répondeurs (pour lesquels le reliquat est minime et très altéré) et des répondeuses partielles (qui présentent une régression tumorale de moins de 50%). Le grade 2 est considéré comme une rémission complète.

La classification de Sataloff évalue la réponse sur le tissu mammaire et sur les ganglions lymphatiques. Cette classification est plus proche de la réalité, car elle tient compte de la viabilité cellulaire. En effet, elle isole un groupe de très bons répondeurs en prenant en compte les reliquats tumoraux très nécrosés, non mesurables macroscopiquement, dont la signification clinique est très proche des répondeurs complets. De plus, elle stratifie les répondeurs partiels en "bons répondeurs" (effet thérapeutique supérieur à 50 %) et "mauvais répondeurs". Les auteurs ont pu mettre en évidence une survie prolongée pour les patientes qui présentaient une RCH.

Les classifications les plus utilisées en France sont celles de Chevallier et de Sataloff. Au Centre Jean-Perrin, nous utilisons également ces deux classifications. En effet, il nous paraît fondamental de détailler la réponse

ganglionnaire, cette dernière est souvent plus faible que la réponse au site initial. Dans notre étude on a utilisé les grades de Chevallier ainsi que celui de Sataloff pour l'évaluation de la réponse histologique a la chimiothérapie.

IX . SUIVI ET PRONOSTIC

IX.1 . RADIOTHERAPIE

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement loco-régional du cancer du sein, elle réduit le risque de récurrence locale et régionale et augmente la survie globale de 5 %. La position idéale de la radiothérapie dans la séquence thérapeutique reste controversée. Un certain nombre de travaux, souvent rétrospectifs, semblent suggérer qu'un retard apporté à la mise en œuvre de la radiothérapie serait susceptible d'augmenter le taux de récurrence locale. Pour ces raisons, lorsque les deux thérapeutiques sont indiquées après la chirurgie, il est actuellement recommandé d'administrer d'abord la chimiothérapie (en général 4 à 6 cycles) et de délivrer ensuite la radiothérapie, qui est donc administrée trois à cinq mois après la chirurgie d'exérèse.

Les auteurs [128] concluaient à la nécessité d'administrer d'abord la chimiothérapie pour ne pas augmenter le risque de dissémination métastatique à distance. Les principales données sur ce point sont rassemblées dans le tableau ci- dessous.

Tableau 34 : Impact du délai entre chirurgie et radiothérapie sur le taux de contrôle local chez les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante

Auteur	Nombre	Séquence	Intervalle CHT- RTH	RL (%)
Bucholz et al.	105	Chir-RT	< 24 semaines	2
		Chir-CT-RT	> 24 semaines	24
Buzdar et al	552	Chir-RT-CT	< 18 semaines	7
		Chir-CT-RT	> 18 semaines	7
Hartsell et al.	474	Chir-RT-CT	< 16 semaines	2
		Chir-CT-RT	>16 semaines	14
Léonard et al.	106	Chir-RT-CT	< 24 semaines	5
		Chir-CT-RT	>24 semaines	2
Meek et al.	310	Chir-RT	8 semaines	4
		Chi-CT-RT	31 semaines	2

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein localement avancé est indiscutable. Son objectif principal est de réduire le risque de rechute tumorale mammaire et pariétale ou ganglionnaire locorégional. En situation adjuvante (après chirurgie conservatrice où après mastectomie), elle réduit de deux tiers le risque de récurrences locorégionales. Par son action locorégionale, elle contribue à réduire le risque de métastases secondaires et le risque de décès par cancer du sein constituant un facteur déterminant influençant la survie globale et sans récurrence. En effet, en situation néoadjuvante, elle permet de contrôler la maladie locorégionale évitant aux patientes de graves symptômes comme les hémorragies, l'anémie, les douleurs, l'infection, liés à ces lésions très évoluées. En effet, l'irradiation mammaire est rarement réalisée en pré opératoire ou de manière

exclusive à visée curative dans des formes localement avancées ou lorsque le terrain contre indique un acte chirurgical.

IX-1-1. RADIOTHERAPIE POST OPERATOIRE

L'objectif primaire de la radiothérapie post opératoire est de stériliser les cellules tumorales résiduelles au niveau pariétal et ganglionnaire permettant ainsi d'assurer le contrôle locorégional de la maladie.

Le bénéfice apporté par la radiothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein associé à des facteurs de mauvais pronostic (tumeur T3-T4 et/ou envahissement ganglionnaire) n'est plus à prouver. En effet, 3 essais randomisés et 3 méta-analyses ont clairement démontré le bénéfice apporté par la radiothérapie post-opératoire dans leurs tumeurs du sein stade II et III [129].

La radiothérapie a apporté chez ces patientes une augmentation de la survie globale de 20%. Mais qu'en est-il de la place de la radiothérapie chez les patientes ayant achevé une rémission histologique complète après une chimiothérapie d'induction ? Il n'y a pas à l'heure actuelle d'essais randomisés pouvant répondre à cette question qui a intrigué certains auteurs qui se sont intéressés à ce sujet à travers des études rétrospectives non randomisées.

Au terme des études, les auteurs ont démontrés que l'obtention d'une pCR chez les patientes présentant initialement une tumeur localement avancée (T4, N2 ou stade III) ne leur épargnait pas un traitement par radiothérapie qui a significativement amélioré le contrôle locorégional et la SG.

Ainsi, la radiothérapie postopératoire doit être indiquée en fonction du

stade initial de la tumeur quel que soit le degré de réponse au traitement d'induction.

IX-1-2. RADIOTHERAPIE-CHIMIOOTHERAPIE CONCOMITANTE PREOPERATOIRE

Le rationnel d'appliquer cette modalité thérapeutique dans les cancers du sein localement avancé est basé sur la stérilisation par la radiothérapie du résidu tumoral viable après la chimiothérapie néoadjuvante et sur l'hypothèse de la radio sensibilisation des cellules tumorales induite par les taxanes [130] permettant ainsi :

- L'opérabilité des tumeurs initialement inopérables
- Aboutir à une réponse histologique maximale qui constitue un facteur de pronostic déterminant en termes de survie.
- Éviter le retard du traitement.

Le rôle de la radio-chimiothérapie concomitante n'a jamais été rapporté dans de larges essais randomisés, mais les résultats de petites études rétrospectives sont prometteurs. Se basant sur la radio-sensibilisation des cellules tumorales par les taxanes, certains auteurs ont évalué cette association en terme de réponse histologique complète (pCR). La radiothérapie a été délivrée en étalement classique avec un boost sur la tumeur. Les différentes études sont résumées dans le tableau.

Tableau 35: Tableau récapitulatif des plus importantes études portant sur la radiothérapie-chimiothérapie concomitante préopératoire dans les cancers du sein localement avancés

* Après un suivi de 32 mois

Tableau 36 : Résultats en termes de réponse histologique et médiane de survie des groupes CT

	CT	CT-RT
Nombre	64	134
Stade : I (%)	12	6
II (%)	56	50
III (%)	28	40
Taille tumoral (médiane)	3,3	5
pCR (%)	3	42
PRP (%)	63	51
Médiane de SG (mois)	13	19
Médiane de SSR (mois)	10	25

Bien que les patientes du groupe CT-RT sont de plus mauvais pronostic (stade plus élevé), le taux de p CR, la SG et SSR étaient meilleures lorsque la radiothérapie est réalisée en préopératoire en concomitant avec la chimiothérapie.

Devant la sous stadification importante observée dans les tumeurs T4, il paraît justifié d'appliquer cette modalité thérapeutique dans cette catégorie de tumeurs.

Les auteurs ont montré que paclitaxel administré seul en même temps avec la radiothérapie à l'ensemble du sein et des aires ganglionnaires pourrait atteindre des taux de pCR comparables à une poly-chimiothérapie néoadjuvante.

IX-1-3. RADIOTHERAPIE EXCLUSIVE :

L'analyse des principales séries de la littérature, concernant surtout des patientes traitées dans les années 60, 70 et début 80, a fait apparaître que pour ces tumeurs mammaires localement avancées, le traitement par radiothérapie seule, a été une alternative satisfaisante à la mastectomie. Il a permis d'obtenir un contrôle local de la maladie dans 60 % à 80% des cas, taux identiques à ceux des traitements mutilants et de préserver le sein des patientes dans plus de 50% des cas. Les études rétrospectives ont aussi permis de reconnaître parmi les facteurs prédictifs du contrôle local le rôle essentiel de la dose totale délivrée, les autres paramètres de l'irradiation ont été moins étudiés. En raison de l'importance des traitements généraux dans la prévention d'apparition des métastases, le traitement local seul par irradiation ou par chirurgie n'est plus de mise dans ces tumeurs localement avancées [131].

Aujourd'hui la radiothérapie exclusive a presque totalement disparu de l'arsenal thérapeutique curatif en raison des taux bas rapportés en termes de SG et SSR. Elle garde sa place dans 2 situations :

- ↪ En association à un traitement systémique (hormonothérapie ou chimiothérapie) chez des patientes ne pouvant ou ne voulant pas être opérées.
- ↪ Dans le cadre d'une maladie métastatique.

Les patients ayant une tumeur localement avancée (stade IIIB) répondant à la chimiothérapie doivent recevoir une chirurgie suivie de radiothérapie.

L'utilisation concomitante de la radiothérapie et chimiothérapie en

préopératoire est une bonne alternative en raison des résultats encourageant en terme de p CR et de contrôle locorégional.

Par ailleurs, les patientes gardant une tumeur inopérable après la CNA doivent être traitées par la radiothérapie et éventuellement une chirurgie de rattrapage.

Dans notre série, toutes les patientes (243) ont bénéficié d'une radiothérapie externe, dont 186 cas pour complément thérapeutique et dans un but palliatif chez 57 patientes métastatiques.

Les patientes ont été irradiées sur l'ensemble des volumes : paroi thoracique, aires ganglionnaires axillaire homolatéraux et chaîne mammaire interne selon le schéma suivant :

- 45 Gy pendant 5 semaines fractionnées en 1,8 Gy/jour à raison de 5 jour/semaine
- 50 Gy pendant 5 semaines fractionnées en 2 Gy/jour à raison de 5 jour/semaine

En plus d'une radiothérapie osseuse chez 10 patientes.

Au cours de la radiothérapie, les patientes ont été suivies par un examen clinique de zones irradiées.

Des complications propres à la radiothérapie ont été notées chez 154 patientes soit 63,3% des cas et ont consisté en une radiodermite grade 1 chez 120 femmes et radiodermite grade 2 chez 52. Il n'a pas été noté de complications tardives.

IX-2.CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE :

La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein est un standard thérapeutique, elle diminue le risque de rechute et de décès. Réservee

qu'aux lésions invasives, dans les cas suivants, son indication est consensuelle : lésions invasives de plus de 20 mm, SBR III, âge inférieur à 35 ans, récepteurs hormonaux négatifs, présence d'emboles tumoraux lymphatiques et les lésions avec envahissement ganglionnaire.

Les chimiothérapies modernes comprenant des anthracyclines sont plus efficaces que le CMF et diminuent le pourcentage absolu de mortalité à 5 ans de 3% par rapport au CMF [132]. Dans une récente méta-analyse de 13 études, l'addition des taxanes a permis une amélioration de la survie sans rechute de 5 % et de la survie globale de 3% [133].

Les protocoles les plus utilisés sont à base d'anthracyclines (polychimiothérapies) pour la population N- et d'anthracyclines et taxanes dans la population N+. Le schéma d'administration comporte un minimum de 6 cures. Il peut être séquentiel ou concomitant avec les anthracyclines avec une meilleure tolérance en ce qui concerne les schémas séquentiels.

Dans la littérature très peu de données ont été publiées concernant la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localement avancé. Après une chimiothérapie première, considérée comme un standard thérapeutique dans la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein localement avancé, un traitement locorégional associant chirurgie et radiothérapie doit être réalisé.

En cas de persistance d'un résidu tumoral viable, il n'existe pas à l'heure actuelle d'essais randomisés rapportant le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante [134]. Certains auteurs [135] recommandent de continuer la chimiothérapie chez les patientes ayant une tumeur classée

stade IIIB ou IIIC qui ont reçu moins de 6 cures en néoadjuvant (minimum 4 cures).

Dans notre série, toutes Les patientes non métastatiques opérées (186) soit 76,5% ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, les facteurs de mauvais pronostic, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes.

❖ Modalités :

Standard :

- 3 FEC 100 + 3 Docétaxel si HER2 négatif.
- 3 FAC 60 + 3 Docétaxel si HER2 négatif.
- 4 AC 60 + 4 Docétaxel si HER2 négatif.
- 3FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab si HER2 positif (le Trastuzumab débutera dès la mise en route du Docétaxel).
- 3 FAC 60 + 3 Docétaxel + Trastuzumab si HER2 positif (le Trastuzumab débutera dès la mise en route du Docétaxel).
- 4 AC 60 + 4 Docétaxel + Trastuzumab si HER2 positif (le Trastuzumab débutera dès la mise en route du Docétaxel).

Le Docétaxel peut être remplacé par le Paclitaxel hebdomadaire. Options :

- Si contre-indication cardiaque à l'utilisation d'Anthracyclines :
Si HER2 négatif : 4 cycles Docétaxel + Cyclophosphamide.
Si HER2 positif : 6 cycles de TCH (Docétaxel–Carboplatine–Trastuzumab) ou 4cycles Docétaxel + Cyclophosphamide + Trastuzumab.
- Si intolérance aux différents Taxanes : 6 FEC 100 ou 6 FAC 50.

IX-3. HORMONOTHERAPIE :

L'hormonothérapie est un traitement systémique qui consiste à inhiber l'action des hormones féminines favorisant la croissance des cellules du cancer du sein, à savoir, les œstrogènes et la progestérone.

Ceci est réalisable à condition que la sensibilité soit mise en évidence par la présence de récepteurs hormonaux exprimés à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales : récepteurs à œstrogènes positifs RE(+) et/ou récepteurs à progestérone positifs RP(+), on parle alors d'hormonosensibilité ou RH(+). Si cette condition n'est pas remplie, l'hormonothérapie n'a pas d'intérêt. Il faut savoir qu'environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles.

Selon la nature de l'hormonothérapie, on distingue :

- Hormonothérapie médicamenteuse : représente la grande majorité des cas, elle est réalisée grâce à l'administration de molécules chimiques inhibant les œstrogènes ou la progestérone. Le médicament agit soit en diminuant le taux d'œstrogènes dans le sang et donc la stimulation des récepteurs hormonaux (castration chimique, anti-aromatases, progestatifs, androgènes), soit en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-estrogènes).
- Hormonothérapie non médicamenteuse : rarement utilisée et d'indication secondaire, elle consiste en une ablation chirurgicale de la source hormonale (ovariectomie) ou de son irradiation (radiothérapie ovarienne).

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%. [136]

En effet, l'hormonothérapie est utile pour diminuer le risque de récurrence locale dans le sein opéré, le risque d'atteinte au niveau du sein controlatéral et le risque d'avoir une métastase à distance. Elle garde aussi son intérêt dans le traitement des récurrences, des cancers localement avancés et pour soulager la douleur ou maîtriser des symptômes (traitement palliatif).

- ❖ Les principales hormonothérapies les plus courantes sont citées ci-dessous:
1. Anti-oestrogènes (ou modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques (SERM)) : tamoxifène principalement, torémifène.
 2. Inhibiteurs de l'aromatase (IA) : anastrozole, exemestane, letrozole.
 3. Suppression ovarienne :
 4. Progestatifs.
 5. Androgènes.

Le choix de l'hormonothérapie est variable selon de nombreux facteurs comme : femme en pré ou post-ménopause (efficacité supérieure des IA par rapport au tamoxifène en cas de ménopause), stade du cancer du sein, présence de comorbidités, hormonothérapie préalable et qualité de réponse à une hormonothérapie débutée (changement de molécule possible). En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie ne doit pas être administrée en même temps que la chimiothérapie [136].

IX-3-1.INDICATION:

Selon le « Manuel de Prise en Charge du Cancer du Sein », à l'usage des personnels médicaux, publié en 2015 par le Ministère Algérien de la

Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, les indications sont comme suite:

Carcinome infiltrant :

➤ T4 a b c

Chimiothérapie première+ Mastectomie + curage+ Radiothérapie+/-
Hormonothérapie+/- Trastuzumab
Option (discussion en RCP) :

Chirurgie première (mastectomie + curage)+ Chimiothérapie+
Radiothérapie+/- Hormonothérapie+/- Trastuzumab

➤ T4d

Contre-indication à une chirurgie première.

Chimiothérapie première+ Mastectomie + curage+ Radiothérapie+/-
Hormonothérapie+/- Trastuzumab

Dans notre série, les 173 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, soit 71% des patientes ont été mises sous hormonothérapie adjuvante.

Les patientes en activité génitale étaient mises sous anti-estrogènes (Tamoxifène) soit 83 cas pour une période de 5 ans, tandis que les patientes ménopausées étaient mises sous anti-aromatases, soit 91 pour une période allant de 2 à 5 ans.

X. EVOLUTION :

X-1. COMPLICATIONS :

X-1-1. Complications Précoces :

- Complications Liées à la Chirurgie Mammaire et Axillaire :

Lymphocèle

Plaies Nerveuses

Douleurs postopératoires

Troubles de la Cicatrisation, Hématomes et Infection

Impotence Fonctionnelle

Troubles Sensitifs de la Face Interne du Bras

➤ Complications Liées à la Radiothérapie :

Radiodermite Aigue (Annexe 3)

Œdème et Inflammation du Sein

Dysphagie Transitoire :

➤ Complications Liées à la Chimiothérapie :

Elles dépendent directement de la molécule utilisée :

- Troubles digestifs
- Toxicité hématologique
- Syndrome main-pied
- Toxicité neurologique
- Toxicité cardiaque pouvant être potentialisée en cas d'irradiation thoracique gauche ou d'exposition cumulée aux différents produits
- Troubles des phanères
- Autres : éruption cutanée, aménorrhée, hypofertilité majeure après 40 ans, prise de poids, gonflements et douleurs musculaires ou articulaires.

X-1-2. Complications Tardives :

➤ Complications Liées à la Chirurgie Mammaire et Axillaire :

Lymphœdème

Séquelles Fonctionnelles

Séquelles Esthétiques

Risque Infectieux Accru

➤ Complications Liées à la Radiothérapie :

- Fibrose et télangiectasies
- Séquelles esthétiques
- Réduction de l'amplitude du mouvement au niveau de l'épaule
- Pneumopathie radique
- Toxicité cardiaque.
- Péricardite
- Toxicité myocardique
- Toxicité thyroïdienne
- Cancer du poumon radio-induit

➤ Complications Liées à la Chimiothérapie :

- Cardiotoxicité
- Neurotoxicité (taxanes)
- Toxicité sur la fonction ovarienne
- Troubles de la sexualité
- Troubles digestifs
- Asthénie

➤ Complications Liées à l'Hormonothérapie :

Antiœstrogènes (Tamoxifène) :

- Hyperplasie de l'endomètre.
- Bouffées de chaleur.
- Prurit vulvaire, pertes blanchâtres ou sécheresse vaginale.

- Nausées rares, maux de tête.
- Aménorrhée ou cycles irréguliers chez la femme non ménopausée
- Cataractes, modification cornéennes, rétinopathies (rares).
- Prise de poids.
- Anomalies hémato et/ou hépatiques (rares).
- Thrombose profondes (phlébites) et embolie pulmonaire
- Arthralgies.
- Troubles de la libido.

Antiaromatases (Arimidex, Femara, Aromasine) :

- Douleurs musculaires et articulaires très fréquentes avec dérouillage matinal ou après immobilité.
- Bouffées de chaleur.
- Sécheresse vaginale.
- Troubles digestifs rares à type de nausées.
- Modifications des enzymes hépatiques.
- élévation du cholestérol (contrôle annuel recommandé).
- Risque de déminéralisation osseuse et ostéoporose.
- Exacerbation d'un syndrome du canal carpien.
- Insomnies, perte de la libido.

X-2. RECIDIVE ET METASTASES :

X-2-1. Définitions :

Récidives, rechutes et métastases, sont des termes parfois confondus, mal utilisés et qui décrivent pourtant des situations très différentes.

- Récidive : on parle de récidive lorsqu'un nouveau cancer se développe dans un organe qui a déjà été atteint au préalable par une première tumeur

maligne.

- Rechute : elle signifie la réapparition du premier cancer après une période de rémission complète. En fonction de sa localisation, on parlera de rechute:
 - ↳ Locale : au même endroit que le cancer de départ.
 - ↳ Régionale : métastases dans les ganglions lymphatiques qui drainent l'organe atteint par le cancer de départ.
 - ↳ À distance : métastases dans le foie, les poumons, les os, etc.
- Métastase: c'est une colonie secondaire de cellules cancéreuses qui s'installent et se développent à distance du cancer initial. Ces métastases peuvent être découvertes dès le diagnostic initial du cancer ou, au contraire, se manifester après une période de rémission plus ou moins longue. C'est toujours le cancer de départ qui détermine la nature de la maladie.

XI. SURVIE GLOBALE ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

- La survie Globale :

Toute la population étudiée comprenait des patientes ayant achevé leur traitement (n=243).
- Les facteurs pronostiques :

L'âge, la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR, la présence d'emboles vasculaires, l'envahissement ganglionnaire, l'indice de prolifération, le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2 ou encore la classification moléculaire et les signatures génomiques ont tous un lien avec le pronostic du cancer du sein précoce. Cependant, ces facteurs clinico-pathologiques ne permettent pas tous de répondre à l'évolution du

cancer du sein localement avancé. Les facteurs pronostiques du cancer du sein localement avancé sont très peu rapportés dans la littérature.

Cependant, il paraît que le stade clinique, le degré du grade SBR ainsi que l'envahissement ganglionnaire représentent les facteurs pronostics les plus importants pour ce groupe de tumeurs [137]. La composante inflammatoire a été également rapportée comme facteurs de mauvais pronostic indépendant [138], tandis que L'âge, le statut hormonal et HER2, le type moléculaire et la réponse clinique et pathologique à la chimiothérapie d'induction ne semblent pas influencer la survie selon la plupart des auteurs [139]. Par ailleurs, l'indice de masse corporelle semble avoir un impact sur le pronostic mais, ceci reste à confirmer car, les données de la littérature à propos de ce sujet restent controversées [140].

CONCLUSION

L'analyse d'une étude rétrospective de 243 cas ainsi qu'une revue de la littérature, nous a permis de conclure que, le cancer du sein localement avancé (CSLA) est un groupe hétérogène de tumeurs de mauvais pronostic en raison du potentiel métastatique élevé et du risque de récurrence locorégionale.

Ces tumeurs constituent un réel problème de santé publique à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement. Cependant, Cette forme négligée de cancer du sein reste encore fréquente dans notre pays.

La majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : les difficultés économiques, le manque d'information, le recours aux thérapeutes traditionnels, l'absence de compagnes de dépistage, la difficulté d'accès aux soins et en partie à un contexte socioculturel particulier. De plus, l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes. Ces tumeurs sont de présentation clinique différente avec une agressivité biologique variable ce qui leur confère un pronostic différent.

Le standard thérapeutique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé nécessite un traitement multimodal impliquant une chimiothérapie néoadjuvante à base d anthracyclines et de taxanes, suivie d'une chirurgie le plus souvent de type mastectomie avec curage axillaire et d'une radiothérapie locorégionale, une hormonothérapie à chaque fois que les récepteurs hormonaux sont positifs et plus récemment, les thérapeutiques ciblées ayant constituées un réel progrès

dans l'amélioration du pronostic chez les patientes surexprimant l'oncoprotéine HER2. La combinaison de l'ensemble de ces moyens thérapeutiques a permis une amélioration significative de la survie.

Cependant, la prévention primaire du cancer du sein parait difficile étant donné son étiologie multifactorielle. Il importe que les cancers du sein soient inclus dans les politiques nationales de santé. Ceci par la mise en place d'une politique de dépistage par la promotion de programmes d'information et de formation des femmes (auto examen des seins), la formation des agents de santé et des médecins praticiens.

RESUME

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique, que ça soit au Maroc ou dans le monde entier. Au Maroc, Il représente le premier cancer féminin par ordre de fréquence et la première cause de mortalité féminine cancer. Les formes localement avancées restent fréquentes dans notre pays par rapport aux pays occidentaux.

Nous avons essayé, à travers ce travail, d'élucider les particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques évolutives et pronostiques des cancers du sein localement avancés à travers une étude rétrospective de 243 cas, du premier Janvier 2017 au 30 décembre 2019, au service de Gynécologie et obstétrique de II du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

Le cancer du sein localement avancé a représenté 10,8 % des cas parmi les cancers du sein diagnostiqués durant cette période. L'âge moyen des patientes était de 49 ans (24-78). Les résultats liés aux facteurs hormonaux étaient comme suite : l'âge précoce des ménarches (avant 12 ans) a été noté dans 67% des cas, la nulliparité a été notée dans 22%, l'âge moyen de la première grossesse était de 22 ans, un âge moyen de ménopause de 52 ans et un allaitement prolongé chez 21%. Néanmoins la prise de pilule constituait 46%. Un antécédent personnel de cancer du sein a été rapporté dans 4,5% des cas, tandis que les antécédents familiaux de cancer gynécologique ont été rapportés chez 7,7%.

Au plan clinique, le délai moyen de consultation était tardif (9,6 mois) et le mode de révélation le plus fréquent a été la découverte par la patiente elle même de nodule +/- modifications cutanées retrouvés dans 25,8% des

cas (associé ou non à d'autres signes) avec une atteinte élective du sein droit (55,2%) et du quadrant supéro-externe (45,3%). La taille tumorale moyenne au diagnostic était de 7,5 cm. Les adénopathies axillaires ont été retrouvées chez 76% des cas et 22 patientes présentaient une extension métastatique au moment du diagnostic.

Sur le plan anatomopathologique, le type histologique dominant était le carcinome canalaire infiltrant (87,2%), avec un grade histopronostique SBR élevé (II : 30,3% et III : 60,3%), accompagnés d'embolies vasculaires dans 26,%. La positivité des récepteurs hormonaux était notée dans 71% des cas.

Sur le plan thérapeutique, 76,5% des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines. Le traitement chirurgical était pratiqué chez 82,6% des patientes. Il s'agissait d'une chirurgie radicale dans 76,5% des cas et d'une chirurgie de propreté dans 15 cas. La radiothérapie était délivrée chez la plupart des patientes, et une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines et/ ou taxanes chez 76,5% des cas. Quant à l'hormonothérapie, elle a été indiquée chez 173 patientes et une thérapie ciblée à base de Trastisumab chez 51 patientes.

ANNEXES

Annexe 1 :

FICHE D'EXPLOITATION

N dossier : IP : Nom :

↵ Profil Epidémiologique :

· Âge : ans

· Origine des malades : Rural Urbain Antécédents :

· Antécédents gynéco-obstétricaux :

Ménarches :

Parité : Nullipare Paucipare (≤ 2) Multipare (≥ 3)

Grande multipare (>6)

Âge de la première grossesse : ans

L'activité génitale : Active Ménopausée Si ménopause, âge de

la ménopause :

L'allaitement : Au sein Artificiel

La prise d'hormones :

OP DIU Ligature section des trompes Aucun

- THS : Oui Non

· ATCD : Personnels : * Gynécologiques :

+Mastopathies

Oui Non

Si oui : Bénigne Maligne

+Pathologies ovariennes : Oui Non

+Pathologies utérines : Oui Non

Antécédents Familiaux de cancer du sein : Oui Non

atténuation postérieure non concluante Autre

↳ Etude Histologique :

Prélèvements : Microbiopsie Autre Grade SBR : I II
III

Emboles vasculaires : Oui Non Récepteurs Hormonaux :

RE : Positif Négatif

RP : Positif Négatif HER2 : Positif Négatif Marqueurs de

Prolifération :

Ki67 : Faible (<15%) Modéré (15–30%) Elevé (>30%)

Classification Moléculaire :

Luminale A Luminale B HER2+ TN(triple négatif)

↳ Bilan d'extension:

* Radio thorax : Normale Métastatique Non faite

* Echographie abdominale : Normale Métastatique Non faite

*TDM-TAP : Normale Métastatique Non faite

* Scintigraphie osseuse : Normale Métastatique Non faite

↳ La décision thérapeutique:

· Chimiothérapie néoadjuvante : Oui Non Nombre de cures :

Protocole : FEC100 DOCETAXEL AC60
HERCEPTINE

PACLITAXEL DECAPEPTYL Autre Tolérance / Toxicité

:

Décès toxique : Oui Non Réponse clinique : Oui
Non

Control IRM : Normal Pathologique Non fait

· Chirurgie :

Intervention type PATEY : Oui Non Mastectomie de propreté : Oui
 Non Curage axillaire : Oui
Non



Etude anatomopathologique de la pièce opératoire : Taille

tumorale histologique : cm

Type histologique : le même lors de la biopsie
Stérilisation tumorale

Autre

Limites d'exérèse : saines économiques

tumorale Si limite tumorale, reprise : oui non

Réponse histologique :

Grade CHEVALIER : 1 2 3 4

Grade SATALOFF : TA TB TC TD



Suivi et pronostique :

· Radiothérapie :

· Chimiothérapie adjuvante :

· Hormonothérapie :

· Thérapie ciblée :

↳ Évolution :

- Récidive :
- Métastase :
- Décès :
- Survie :

Annexe 2 :

Classification des anomalies mammographiques de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR (American College of Radiology)

Adaptée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en janvier 2010.

ACR	Anomalies mammographiques	Interprétation et Attitude
ACR 0	-C'est une classification d'attente qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive	Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, Échographie
ACR 1	Aucune anomalie : mammographie normale	
ACR 2	-Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) -Ganglion intramammaire (opacité ovales à centre clair) -Opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie	Il existe des anomalies bénignes identifiables ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire

	<ul style="list-style-type: none"> -Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) -Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture -Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, cytostéatonécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc...) -Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques -Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses. 	
ACR 3	<ul style="list-style-type: none"> -Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé -Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcification amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome -Opacité(s) bien circonscrite(s), 	<p>Il existe une anomalie probablement bénigne pour laqu</p> <p>Dans ertaines circonstances une biopsie peut être envisagée.</p>

	<p>ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie, ou pour lesquelles l'échographie n'est pas réalisée</p> <p>-Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la Graisse</p>	
ACR 4	<p>-Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales</p> <p>-Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses</p> <p>-Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses</p> <p>-Image(s) spiculée(s) sans centre dense</p> <p>-Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s), aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume</p> <p>-Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable</p>	<p>Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte, qui fait poser l'indication d'une vérification histologique</p>

	-Asymétrie(s) ou hyperdensité(s) localisée(s) évolutive(s) ou à limites convexes.	
ACR 5	<p>-Microcalcifications vermiculaires arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées</p> <p>-Groupement (amas) de microcalcifications quelle que soit leur morphologies, dont la topographie est galactophorique</p> <p>-Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité</p> <p>-Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcification dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes</p> <p>-Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers</p> <p>-Opacités spiculées à centre dense.</p>	Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer

Annexe 3 :

Les grades de la radiodermite aigue

Grade	Description
Grade 1	Érythème débutant, épithélite desquamative sèche.
Grade 2	Érythème modéré à intense, œdème modéré, épithélite exsudative limitée aux plis cutanés.
Grade 3	Épithélite exsudative confluyente ou en dehors des plis cutanés, œdème important, saignement provoqué par un traumatisme modéré ou une abrasion cutanée.
Grade 4	Nécrose cutanée, ulcération de toute l'épaisseur du derme, saignement spontané dans les champs d'irradiation

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Data source: Globocan 2018 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)
- [2] Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'agence spécialisée de l'Organisation mondiale de la santé sur le cancer,
- [3] les cancers en France, édition 2016 <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>
- [4] Hamdi Cherif M et al. J Cancer Res Ther 2015, 3(9):100-104
- [5] MOHAMMED GHERBAOUI, Le cancer du sein au Maroc : épidémiologie descriptive.
Edition 2000,page:32
- [6] BENJAAFAR N .Epidemiologie du cancer au Maroc institut national d'oncologie: le cancer au Maroc 24 eme congres medical national.Nov 2005.
- [7] World Health Organization. International Agency for Research on Cancer.GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.
- [8] Institut National de la Santé Publique. Registre des cancers Nord Tunisie.1999- 2003. Tunis: INSP-2007; Unité de recherche en épidémiologie des cancers en Tunisie.
- [9] Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2005-2006-2007, Edition 2012.
- [10] Breast Cancer in Morocco: A Literature Review Meriem Slaoui Rachid Razine , Azeddine Ibrahimi Mohammed Attaleb Mohammed El Mzibri Mariam Amrani.

- [11] registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires dusevice d'anatomiepathologique CHU Hassan II de Fès. Mémoire session Mai 2014. Fès
- [12] BOUZIANI. Z, SOFI. et al. Aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques ducancer du sein : Expérience de l'institut nationale d'oncologie 2003. Service de radiothérapie INO Rabat.
- [13] KARIMI F. Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire. Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.
- [14] TAJEDDINE F. Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés. Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.
- [15] BERRADA A. Etude comparative entre le cancer du sein localement

- avancé inflammatoire et non inflammatoire. Thèse de médecine. Fès 2016.
- [16] Tchou J, Morrow M. Overview of clinical risk assessment. In: Morrow M, Jordan VC, editors. Managing breast cancer risk. Ontario: BC Decker; 2003.
- [17] Cancer du sein : Les recommandations de bonnes pratiques. Albayane Maroc, 21/04/2009.
- [18] Zerrour L. Trois millions de Marocaines sont exposées au cancer du sein. Aujourd'hui le Maroc, 15/02/2010.
- [19] Ries LAG, Eisner MP, et al. editors: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001 2004 [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/]. Bethesda, MD: National Cancer Institute Last accessed 29 April 2005
- [20] Incidence des cancers à Rabat 2006–2008, Juin 2012.
- [21] RECRAB: Incidence des cancers à Rabat 2005, Edition 2009.
- [22] Florence Binder–Foucard, Aurélien Belot, et al. ; Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ; Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ; Partie 1 – Tumeurs solides; JUILLET 2013
- [23] Sallyanne Nguyen–Pham BSc, Janni Leung BHS, Deirdre McLaughlin PhD ; Disparities in breast cancer stage at diagnosis in urban and rural adult women: a systematic review and meta–analysis. Annals of Epidemiology 24 (2014) 228e235 ScienceDirect .
- [24] Haut Commissariat au Plan – indicateurs sociaux du Maroc, 2007
- [25] National Cancer Institute. Cancer Staging. National Institutes of Health; 2010 [cited 2011 Dec 10]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>.
- [26] Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. Cancer 1988;62:1625–31.
- [27] Kampert JB, Whittmore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of childbearing, menstrual events and body size on age specific breast cancer risk. Am J Epidemiol 1988;128:962–79.
- [28] Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P. Risk factors for breast cancer: pooled results from three Italian case–control studies. Am J Epidemiol 1988;128:1207–15.
- [29] C. Jamin. Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances Effects of reproductive factors on breast cancer risk: a change of outlook; La Lettre du Gynécologue • n° 363 – juin 2011:

p20–24.

- [30] Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2004; 14: 721–740.
- [31] Rosero–Bixby L, Oberle MW, Lee NC. Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility. Costa Rica, 1984–1985. *Int J Cancer* 1987;40:747– 54.
- [32] MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970;43:209–21.
- [33] Ewertz M, Duffy SW, Adami HO. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta–analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597–603.
- [34] Layde PM, Webster LA, Baughman AL. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1989;42:963–73.
- [35] Trichopoulos D, Hsieh CC, MacMahon B. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983;31:701–4.
- [36] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta–analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1141–51.
- [37] Trichopoulos D, MacMahon B. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605–13.
- [38] Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6:245–54.
- [39] Tao SC, Yu MC, Ross RK. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988;42:495–8.
- [40] Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:405–11.
- [41] Byers T, Graham S, Rzepka T. Lactation and breast cancer: evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985;121:664–74.
- [42] Henderson BE, Paganini–Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75–8.
- [43] Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:131–42.

- [44] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [45] Parsa P, Parsa B. Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review. *Asian Pacific J Canc Prev* 2009;10:545-50.
- [46] Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 24 (7): 966-78
- [47] M. ESPIÉ¹, A. DE ROQUANCOURT² , B. TOURNANT¹, F. PERRET¹
MASTOPATHIES BÉNIGNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN 1. Centre des Maladies du Sein, Hôpital St Louis, Paris 2. Service d'Anatomo-pathologie Pr Janin, Hôpital St Louis, Paris 2003
- [48] Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:1053-5.
- [49] Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014. Collection Les Données, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2015,
- [50] Marguglio N. Lower incidence of breast cancer and cancers of the reproduction system among former college athletes compared to non athletes. Soc for gynecologic investigation meeting, Phoenix (Arizona), 1985. p. 20.
- [51] CONROY T. Cancer du sein invasif. Question ECN n° 159 -Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, 27p.
- [52] Y.M. Kirova, A. Fourquet. Prise en charge du cancer du sein chez les femmes présentant un risqué génétique ou une mutation de BRCA1 ou de BRCA2: Place du traitement conservateur avec radiothérapie La Lettre du Sénologue n 60 Juin 2013.
- [53] Athma P, Rappaport R, Swift M. Molecular genotyping shows that ataxiatelangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 2: 130-4.
- [54] Malkin D (1994) p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1198: 197-213
- [55] Bai RK¹, Leal SM, Covarrubias D, Liu A, Wong LJ. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. *Cancer Res.* 2007 May 15;67(10):4687-94.PMID: 17510395 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- [56] Guide: affection longue durée. Cancer du sein. [20/11/2012], http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201002/ald_30_gm_k_sein_vd.pdf.
- [57] MATHELIN.C, GAIRARD.B, BRETTE.J.P, RENAUD.R. Examen clinique du cancer du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale. Gynécologie ; 1997 ; 865 C10. 11p.
- [58] BEN AHMED S, ALOULOU S, et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé publique 2002; 14 (3), pp: 231–241.
- [59] H. Charaka a, M. Khali a, F. Elaabassi b, S. Elfakir b, M. Zidouh c, C. Nejari b. Participation des femmes au programme national de détection précoce du cancer du sein au Maroc EPI-CLIN 2015 / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 63S (2015) S61–S89 P12.11
- [60] LAAMOURI B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- [61] Amel Landolsi, et al. Causes du Retard diagnostique du cancer du sein chez la femme tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. La Tunisie Médicale 2010 ; Vol 88 (n°12) : 894–897 ;
- [62] – Ben Abdallah M., Achour N., et al. Cancer du sein en Tunisie : caractéristiques épidémiologiques et tendance évolutive de l'incidence. La Tunisie médicale. La Tunisie Médicale 2009; 87: 417 – 425.
- [63] Plan national de Prévention et du contrôle du cancer, Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (ALSC). Etude des stades de diagnostic et des résultats de traitement des cancers au Maroc. Volume 3, 2009: 123p
- [64] Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS and Richards MA: Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. Br J Cancer 2002, 86:1373–1378.
- [65] Landolsi A, Gahbiche S et al. Causes du Retard diagnostique du cancer du sein chez la femme Tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. La Tunisie Médicale 2010 ; 88 (n°12) : 894 – 897
- [66] CABBAROT. E. Histoire naturelle des cancers du sein. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865–A –10, 2000.
- [67] BEN AHMED S, ALOULOU S, et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé publique 2002; 14 (3), pp: 231–241.

- [68] Cox M, Gilliland R, Odling Smee GW et al. An evaluation of radionuclide scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *Austr NZ J Surg* 1992;32:550-5
- [69] TARDIVON A., MALHAIRE C. Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie, *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris)*, 2009, vol. 34-8000-A-40.
- [70] De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53-9.
- [71] M. Boisserie-Lacroix, et al. Échographie du sein : nouvelles approches *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006 ; 34 : 1170-1177
- [72] Tristant H, Benmussa M, Bokobsa J, Elbaz P : Diagnostic des microcalcifications mammaires. *EMC, Gynécologie*, 810-G-30,1996 ,6p.
- [73] M Boisserie-Lacroix et al. Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? *J Radiol* 2004 ; 85 :2135-42
- [74] WWW.HAS-SANTE.FR. Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, 2010.
- [75] LES MACROBIOPSIES VACORA 10 GAUGE SOUS IRM : EXPERIENCE PRELIMINAIRE RPlantade Nice - France
- [76] M. Boisserie-Lacroix a, M. Asad-Syed a, G. Hurtevent-Labrot a, J. Chopier b. Prélèvements mammaires percutanés - 31/08/12 [810-F-10] - Doi : 10.1016/S0246-1064(12)57305-6 (EMC)
- [77] WWW.CANCER-SEIN.NET
- [78] LAAMOURI B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- [79] SAKHRI S. Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé. Thèse de médecine. Faculté de médecine Tizi Ouzou 2015.
- [80] MAKKE S.L.: Facteurs histopronostiques de récurrence des tumeurs phyllodes du sein : une étude rétrospective à propos de 120 cas. Thèse de Doctorat en médecine, Faculté de Médecine Nancy 2008.
- [81] World Health Organization. International Agency for Research on Cancer.GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.
- [82] MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M. Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie(Saint-

- Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003) Springer Verlag - ISBN 2003 : 2-287-00664-8
- [83] Mothaffar F. Rimawi et al. A Neoadjuvant, Randomized, Open-Label Phase II Trial of Afatinib Versus Trastuzumab Versus Lapatinib in Patients With Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 15, No. 2, 101-9^a 2015 Elsevier Inc.
- [84] Penault-Llorca F. et coll, *Ann pathol.* 2002;22:150-157.
- [85] Molecular portraits of human breast tumours. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. 6797, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, California 94305, USA. : s.n., 17 Aug 2000, *Nature.*, Vol. 406, pp. 747-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963602>.
- [86] Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. 14, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA. : s.n., 8 Jul 2003, *Proc Natl Acad Sci U S A.* , Vol. 100, pp. 8418-23. Epub 2003 Jun 26..
- [87] ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A,. Lisbon, Portugal : s.n., Oct 2014, *Annals of Oncology*, pp. 1871-88. Epub 2014 Sep 18
- [88] B. de la Lande et al Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2004 ; 19 : 274 278
- [89] BALU C. MAESTRO, CHAPPELLIER C, CARRIER P, DARCOURT J, ETTORE Fet I. RAOUST. Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. *J. Radiologie*; 2005, 86, pp: 1649-57.
- [90] Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after mastectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20:4141-4149.

- [91] www.oncolor.org ESMO 2002
- [92] Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *Can Med Assoc J* 2001;164:1439–44.
- [93] Lerebours F, Bieche I, Lidereau R. Update on inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7(2):52—8.
- [94] Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. 18F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009;115(21):5038—47.
- [95] EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE: ROLE DU RADIOLOGUE J Chopier, C Salem, N.Perrot C Bornier, C Marsault 1 PLACE DU TEP-SCANNER DANS LE BILAN D'EXTENSION ET LE SUIVI LMabilie Sarcelles - France
- [96] Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology* 2002;223(3):829—38.
- [97] Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296—316.
- [98] WWW.HAS-SANTE.FR. Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, 2010.
- [99] Krak NC, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 Suppl 1 : S103–11.
- [100] Moneer M, et al. preliminary report. *Breast* 2001; 10(3) : 220–4
- [101] Send to *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Mar;15(1):86–98. doi: 10.1007/s11864-013-0266-0. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? Rapoport BL1, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA. (pubmed)
- [102] CALS L, TCHIKNAVORIAN X, BEEDASSY B. Facteurs prédictifs de réponse a la chimiothérapie néo adjuvante : un modèle mal utilisé. *Oncologie*(2004) 6 :158–163
- [103] WOLMARK N, WANG J, MAMOUNAS E. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : Nine year result from national surgical adjuvant Breast and Bowel Project B 18 (2002) *J Natl Cancer Inst* 30: 96–102.
- [104] MOURET-REYNIER MA, ABRIAL C, et al. Indications, contre-indications, résultats attendus et choix de la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein opérable. *Bull Cancer* 2006 ; 93 (11) : 1121–9

- [105] Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003;21:843-50
- [106] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2 févr 2005;97(3):188-194.
- [107] NABHOLTZ JM, SENN HJ, BEZWODA WR, ET AL. Prospective randomized trial of Docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1413-24.
- [108] Bishop JF, Dewar J, Toner GC et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2355-64
- [109] Kaufmann M, von MG, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18:1927-34.
- [110] Von Minckwitz G, Blohmer JU, Vogel C et al. Comparison of neoadjuvant 6 vs 8 cycles of docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC) in patients early responding to TACx2: the GEPARTRIO study. *J Clin Oncol* 2006;24,18S
- [111] Send to *Curr Treat Options Oncol.* 2014 Mar;15(1):86-98. doi: 10.1007/s11864-013-0266-0. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? Rapoport BL, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA. (pubmed)
- [112] Mitnick JS, Gianutsos R, Pollack AH, Susman M., Baskin BL, Ko WD et al. Tubular carcinoma of the breast : sensitivity of diagnostic techniques and correlation with histopathology. *Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 319-23.
- [113] Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Refined morphologic criteria for tubular carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma patients. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 122(5):728-739.
- [114] Oakley GJ, III, Tubbs RR, Crowe J, Sebek B, Budd GT, Patrick RJ et al. HER-2 amplification in tubular carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 2006 ; 126(1):55-58. Imagerie
- [115] L.Vénat-Bouvet, M.Desfougères, Y.Aubard, et al; Évaluation par IRM de la réponse à la chimiothérapie d'induction dans les cancers du sein ; *Bull Cancer*

- 2004 ; 91 (9) :721–8.
- [116] Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1159–68.
- [117] Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, et al. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002 ; 12 : 1711–9.
- [118] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 17 oct 2002;347(16):1233–1241.
- [119] Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:137–47.
- [120] Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170:983–94
- [121] Pierce LJ, Lippman M, Ben Baruch N et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Ph* 1992;23:949–60.
- [122] Angelo Gustavo Zucca Matthes, Gilberto Uemura, Ligia Kerr et al. Feasibility of oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer. *International Journal of Surgery* 10 (2012) 500–505
- [123] D.M. Egbeare, L. Cohen, et Al. The safety and efficacy of the sequence of treatments for locally advanced breast cancer patients undergoing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Abstracts / The Breast* 23 (2014) S1–S6
- [124] <http://www.em-consulte.com/article/152226/article/mastectomies-avecconservation-de-letui-cutane-com>
- [125] LAAMOURI B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- [126] Wieland AW, Louwman MW, Voogd AC, van Beek MW, Vreugdenhil G, Roumen RM. Determinants of prognosis in breast cancer patients with tumor involvement of the skin (pT4b). *Breast J* 2004;10: 123–8.
- [127] DURAND M. Evaluation des facteurs pronostiques du cancer du sein.

- Bull. Cancer, 1984, 71(4): 331–335.
- [128] MEEK AG, PARK TL, WEISS TA, BETHUNEWA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996;3:615–9.
- [129] Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: The missing link. *Radiother Oncol* 2000;55:263–72.
- [130] Mason KA, Kishi K, Hunter N et al. effect of docetaxel on the therapeutic ratio of fractionated radiotherapy in vivo. *Clin Cancer Res* 1999;5:4191–8.
- [131] O Le Floch. Le traitement conservateur des cancers du sein localement avancés par irradiation exclusive. *Bull Cancer/Radiorherapie* (1995) 82, 168–172 .
- [132] EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 365 : 1687–717.
- [133] DE LAURENTIIS M, CANCELLO G, ET AL. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer : a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 44–53.
- [134] Specht J, Galow J. neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:222–8.
- [135] D.M. Egbeare, L. Cohen, et Al. The safety and efficacy of the sequence of treatments for locally advanced breast cancer patients undergoing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Abstracts / The Breast* 23 (2014) S1–S6
- [136] Manuel de prise en charge du cancer du sein, à l'usage des personnels médicaux, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière– Direction de la Prévention, Algérie, 2015
- [137] Prognostic factors of locally advanced breast cancer patients in Morocco L.Amaadour¹ *, N. Benaicha², C. Nejjar², H. Fatemi³, S. Arifi¹, N. Mellas¹. *1MedicalOncology, Hassan II University Hospital, Fez, 14th St.Gallen International BreastCancer Conference / The Breast* 24S1 (2015) S87–S150
- [138] Locally Advanced Non-metastatic Breast Cancer: Analysis of Prognostic Factors in 125 Patients Homogeneously Treated with a Combined Modality Approach G. Gardin, R. ROSSO, et Al. *Conte European journal of cancer* Vol. 31A, No. 9, pp.142~1433,1995
- [139] Prognostic factors of locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. Akhsan A1, Aryandono

T. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(3):759–61.

- [140] Overweight and obesity as poor prognostic factors in locally advanced breastcancer patients. Arce–Salinas C1, Aguilar–Ponce JL, et al. Breast Cancer Res Treat. 2014 Jul;146(1):183–8. doi: 10.1007/s10549-014-2977-8. Epub 2014 May 20.