



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

Année 2019

Thèse N°166

**Le carcinome lobulaire du sein :
Le profil clinique, épidémiologique,
anatomopathologique et thérapeutique
au service de gynécologie obstétrique**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/07/2019

PAR

Mme. Fatima Ezzahra IDHAJOUR

Née le 21 Mai 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein – Carcinome lobulaire infiltrant – Anatomie pathologie
Traitement–pronostic.

JURY

M.	H. ASMOUKI Professeur de Gynécologie obstétrique	PRESIDENT
Mme.	A. BASSIR Professeur de Gynécologie obstétrique	RAPPORTEUR
Mme.	M. KHOUCHANI Professeur d'Oncologie–radiothérapie	} JUGES
Mme.	B. FAKHIR Professeur de Gynécologie obstétrique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères et mes sœurs.

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

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration de Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

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

ADMINISTRATION

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

Professeurs de l'enseignement supérieur

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

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumatologie-orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhinolaryngologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumophtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhinolaryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumatologie-orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUHSINE Abdelillah	Radiologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUCHE Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale

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

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

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



DEDICACES

*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*





Au bon Dieu Tout puissant
Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour votre clémence et
miséricorde.

A mon magnifique père

Plus qu'un père, tu as toujours été mon meilleur ami et mon confident. Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie.

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.

En témoignage de tout d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur

A mon idole : ma merveilleuse mère

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

Depuis mon enfance, tu étais toujours mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration.

Ce modeste travail, qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi je ne saurais arriver où je suis.

J'espère rester toujours digne de ton estime.

Puisse Dieu tout puissant te préserver de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mon cher frère Oussama

J'espère qu'aujourd'hui, tu vois un peu le bout du tunnel et que tu vas mieux en mieux, que tu arrives à prendre en charge ta maladie et que tes traitements sont bientôt terminés. Tu as été courageux pendant tous ces derniers jours, très bientôt, tu verras, tout cela sera de l'histoire ancienne. je t'adresse tous mes vœux sincères et chaleureux de prompt rétablissement et je te souhaite de retrouver très vite ta pleine santé et ta légendaire joie de vivre tous tes loisirs que tu aimes.

Que mon travail soit témoignage de mon grand amour et respect.

Mon cher mari Youssef

Tu es toujours présent pour me soutenir et m'encourager ! Tu as beaucoup participé à ce travail avec le mérite de me supporter dans mes moments de doutes et de stress. Reçois par ce travail le témoignage de l'amour et la profonde affection que j'ai pour toi.

Aucun mot ne pourrait exprimer mes profonds sentiments d'amour, d'affection et de respect que j'ai envers toi.

Qu'Allah bénisse notre union

A mon petit prince Adam, et le petit qui est dans mon ventre

Merci d'avoir donné un sens à ma vie, de faire de ma vie un rêve et de mon rêve une réalité

J'espère qu'un jour vous lirez ces petits mots pour savoir à quel point je vous aime vous apportez bonheur, joie et bonne humeur dans notre vie : ton papa et moi.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur inchaallah.

A mes chers et adorable frères Mohammed et Saad

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon adorable grand-mère Lalla Zineb,

Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à tes côtés car tu as orné mon enfance par tellement de souvenirs et de rires lesquels suffisent pour plus d'une vie ! Tes yeux pétillants plein d'amour et de tendresse me remplissent d'une sérénité incommensurable et comblent mon être.

A mes chères tantes et oncles

*Vous aviez toujours su rendre, les moments les plus difficiles, plus joyeux.
J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse.*

*Pour tous les moments de folies qu'on a passé ensemble je vous dédie mes chères
tantes ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

Que DIEU vous garde pour nous.

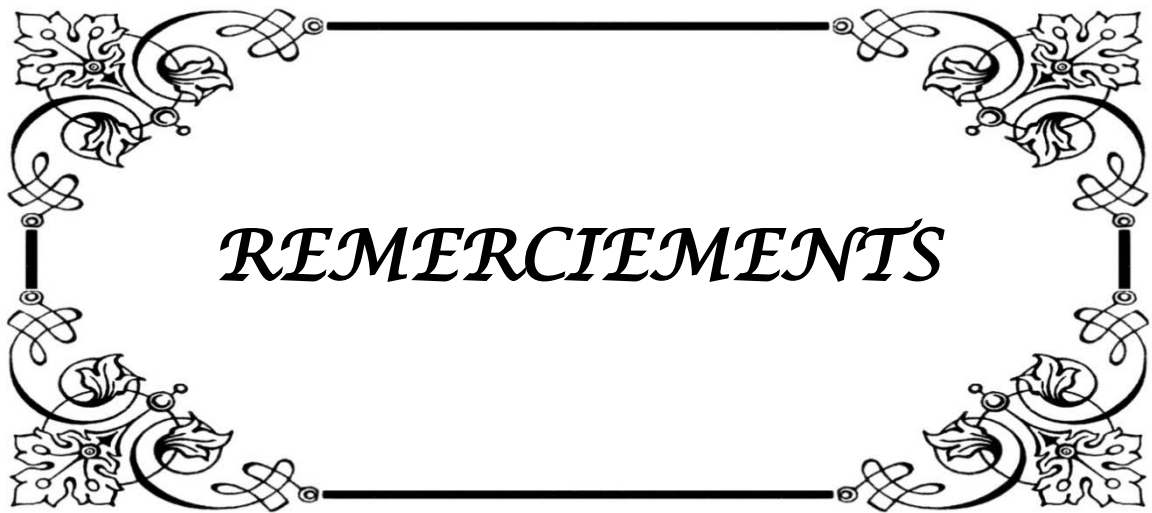
*A mes chères amies ; Sanaa Irifi , Samira Idmanga , Ilham Benba, Meryem , Hayat ;
Oumayma, Khawla, Rokaya, Fadwa , Amal,*

*Vous êtes l'incarnation des meilleures amies que tout le monde rêve d'avoir.
Cela fait presque une décennie qu'on partage nos petits pépins de vie, nos joies ainsi
que nos tristesses.*

*Vous étiez là pour essuyer mes larmes et me prendre par la main dans mes moments
les plus sombres. Vous êtes la raison pour laquelle je suis devenue une meilleure
personne. Votre présence dans ma vie sera toujours une source de bonheur.*

Et pour cela je vous remercie.

Je vous aime.



REMERCIEMENTS

A mon maître et Président de thèse : Monsieur le professeur Hamid ASMOUKI

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect. En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément. Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude

A mon maître et Rapporteur de thèse : Madame Ahlam BASSIR

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en me guidant durant mon long parcours qui prend enfin fin, en me conseillant et en me consacrant une grande partie de votre temps précieux. Merci pour toute la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent. J'espère que ce travail est à votre goût, tout l'honneur vous revient. Veuillez accepter ici, l'assurance de mon estime et de mes sincères remerciements.

A mon maître et juge de thèse : Madame le professeur KHOUCHANI.

Permettez-moi de vous exprimer, cher maître, toute ma gratitude pour le grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, durant mon passage dans votre honorable service. Vous m'avez éblouie par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté. Je vous suis profondément reconnaissante pour le grand intérêt que vous avez témoigné en recevant ce modeste travail, que j'espère cher maître que ça sera à la hauteur de vos attentes.

A notre maître, et juge de thèse : Madame le Professeur FAKHIR

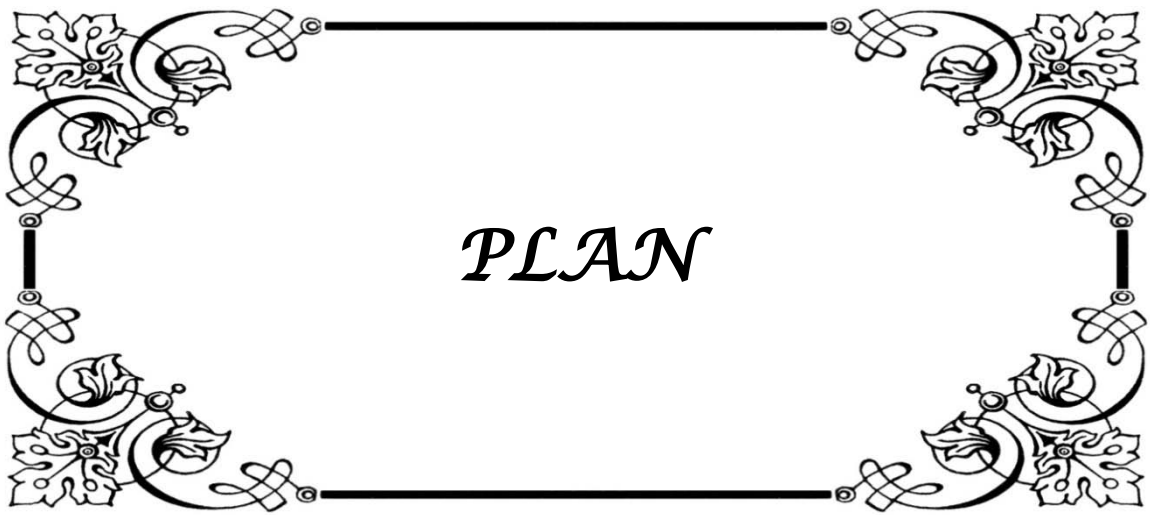
Je suis très touchée par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury. Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de ma part sincère reconnaissance et admiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde estime et mon respect.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

CLI	:	Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	:	Carcinome lobulaire in situ
CCI	:	Carcinome canalaire infiltrant
RO	:	Récepteurs oestrogéniques
RP	:	Récepteurs progestéroniques
RH	:	Récepteurs hormonaux
LIN	:	Néoplasie lobulaire intra-épithéliale
TSH	:	Traitement hormonal substitutif
FEC	:	5 fluorouracil, epirubicine, cyclophosphamide
SBR	:	Scarff-Bloom et Richardson
HER 2	:	Hormonal Epidermal growth factor Receptor 2
CMF	:	Cyclophosphamide, Méthotrexate, et 5-Fluorouracil
Ki67	:	Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de Kiell (Ki) sur un clone de cellules 67)

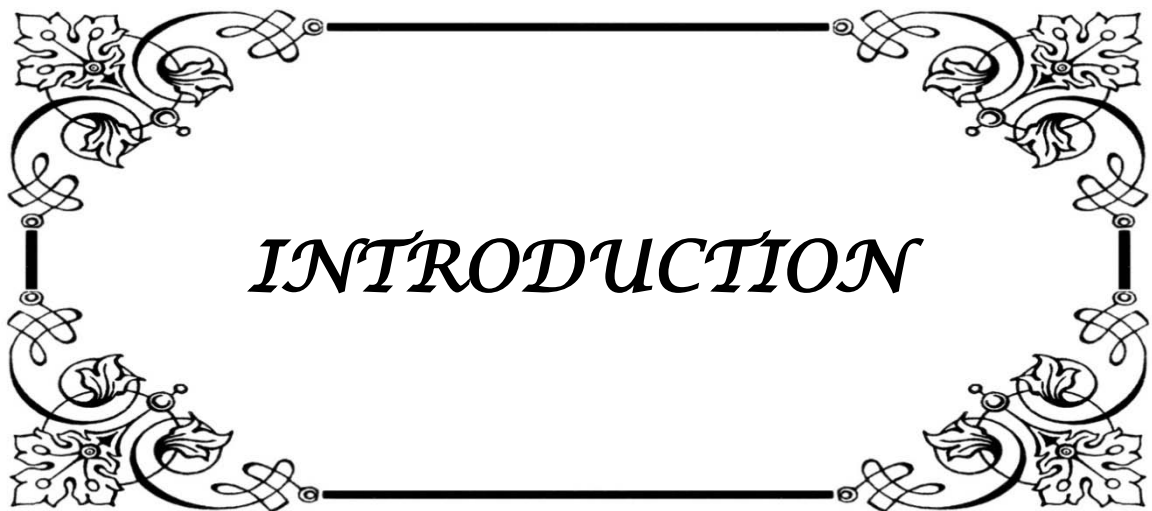


PLAN

INTRODUCTION	01
MATERIELS D'ETUDE	03
I. Objectif de l'étude	04
II. Recueil des informations	04
1. Critères d'inclusions	04
2. Critères d'exclusions	04
III. Analyses statistique	04
RESULTATS	05
I. Epidémiologie	06
1. Incidence	06
2. Age	06
3. Parité	07
4. Contraception hormonale	08
5. Statut hormonal	08
6. Traitement hormonal substitutif	08
7. Allaitement	08
8. Antécédents de mastopathie	09
II. Clinique	11
1. Délai de diagnostic	11
2. Circonstance de découverte	11
3. Examen clinique	12
III. Examens paracliniques	16
1. Mammographie	16
2. Echographie mammaire	18
3. Imagerie par résonance magnétique	19
4. Examen histopathologique	20
IV. Bilan d'extension	20
V. Classification TNM	22
VI. Prise en charge thérapeutique	24
1. Chirurgie	25
1.1. Traitement radical	25
1.2. Traitement conservateur	25
1.3. Examen histopathologique	26

2. Radiothérapie	30
3. Chimiothérapie	30
4. Hormonothérapie	30
5. Thérapie ciblée	31
VII. Classification moléculaire	32
VIII. Evolution	33
IX. Survie	33
DISCUSSION	34
I. Rappel anatomique	35
II. Epidémiologie et facteurs de risque	51
1. Fréquence	51
1.1. Carcinome lobulaire in situ	51
1.2. Carcinome lobulaire infiltrant	51
1.3. Association du carcinome lobulaire in situ et carcinome infiltrant	52
2. Age et le sexe	53
3. Facteurs de risques	55
III. Caractéristiques cliniques	59
1. Délai de consultation	59
2. Circonstance de découverte	60
3. Caractéristiques cliniques du carcinome lobulaire	62
3.1. Le siège	62
3.2. La multifocalité et multicentricité	63
3.3. La taille	63
3.4. La bilatéralité	64
3.5. Attente ganglionnaire	65
IV. Etude paracliniques	66
1. Radiologie	66
2. Examen cytologique	77
3. Examen histologique	77
V. Bilan d'extension	81
1. Examen clinique	81
2. Imagerie	82
3. Marqueurs tumoraux	82
VI. Classification moléculaire	83

VII. Prise en charge	86
1. But	86
2. Réunion de concertation pluridisciplinaire	86
3. Moyens thérapeutiques	87
3.1. Traitement loco régional	87
3.2. Traitement général	101
4. Stratégie thérapeutique	109
VIII. Surveillance générale	119
IX. Evolution et facteurs pronostiques du carcinome lobulaire	120
X. Pronostic	131
1. La survie	131
2. Rechute	133
CONCLUSION	134
ANNEXES	136
RESUMES	150
BIBLIOGRAPHIE	156



INTRODUCTION

Le cancer du sein est actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme, et pose un véritable problème diagnostique et thérapeutique

80 à 85% des cancers du sein sont représentés par des carcinomes canaux. Parmi les 15 à 20% restants, la forme histologique la plus fréquente est représentée par les carcinomes lobulaires (1;2)

Le CLI reste une entité histologique peu fréquente du cancer du sein, toutefois la place qu'occupe le cancer du sein actuellement dans la cancérologie féminine ; justifie la connaissance des particularités de ce type de cancer mammaire.

Par rapport aux carcinomes canaux, in situ ou infiltrant, les carcinomes lobulaires in situ ou infiltrants s'individualisent par des particularités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives, qui doivent être bien connues par gynécologue mais aussi par médecin généraliste qui pourrait être amené à participer au diagnostic et à la surveillance de ces patientes.

Le carcinome lobulaire infiltrant a tendance à avoir un aspect atypique en clinique et en imagerie, lié à ses caractéristiques histopathologique. Par conséquent, sa détection clinique et radiologique est un défi, il est plus fréquent multifocale et multicentrique et bilatéral que le CCI.

Le but de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, histologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer lobulaire du sein à travers l'analyse de 43 cas colligés au service de gynécologie obstétrique du centre hospitalier universitaire Mohamed VI Marrakech durant une période de 6 ans allant du 1er Janvier 2013 au 31 Décembre 2018



MATÉRIELS DE L'ÉTUDE

I. Objectif de l'étude

Le présent travail consiste en une étude rétrospective des différents cas de carcinome lobulaire du sein suivis au service de gynécologie obstétrique au CHU Mohammed 6 Marrakech durant une période de 6 ans allant du 1^{er} Janvier 2013 au 31 Décembre 2018

II. Recueil des informations

Il a été réalisé à partir des fiches d'exploitations (annexe1). Les données recueillies étaient:

- ✓ Les caractéristiques socio démographiques (âge....)
- ✓ Les éléments cliniques (volume du sein, masse, siège, caractères inflammatoires,.....)
- ✓ Les données paracliniques (mammographie, échographie,....)
- ✓ Méthodes thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie,....)
- ✓ Suivi.
- ✓ Pronostic.

1. Critères d'inclusions:

Toutes les patientes atteintes de carcinome lobulaire du sein durant la période d'étude.

2. Critères d'exclusions:

Les tumeurs mammaires sans preuve histologique.

III. Analyses statistique

On a fait une étude descriptive de toutes les variables (âge,.....). Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'étendue et les variables qualitatives ont été décrites en termes de pourcentages.

- ✓ Le codage et le traitement des données ont été faits sur EXCEL



RESULTATS

I. Epidémiologie

1. Incidence

Dans notre série de cas ; parmi les 903 femmes atteintes du cancer du sein qui ont été recensées au service de gynécologie obstétrique à l'hôpital Med 6 à Marrakech durant une période de 6 ans allant du 1er Janvier 2013 au 31 Décembre 2018 ; 43 cas atteints du carcinome lobulaire du sein ; soit une fréquence de 4,76% du nombre global de cancer du sein.

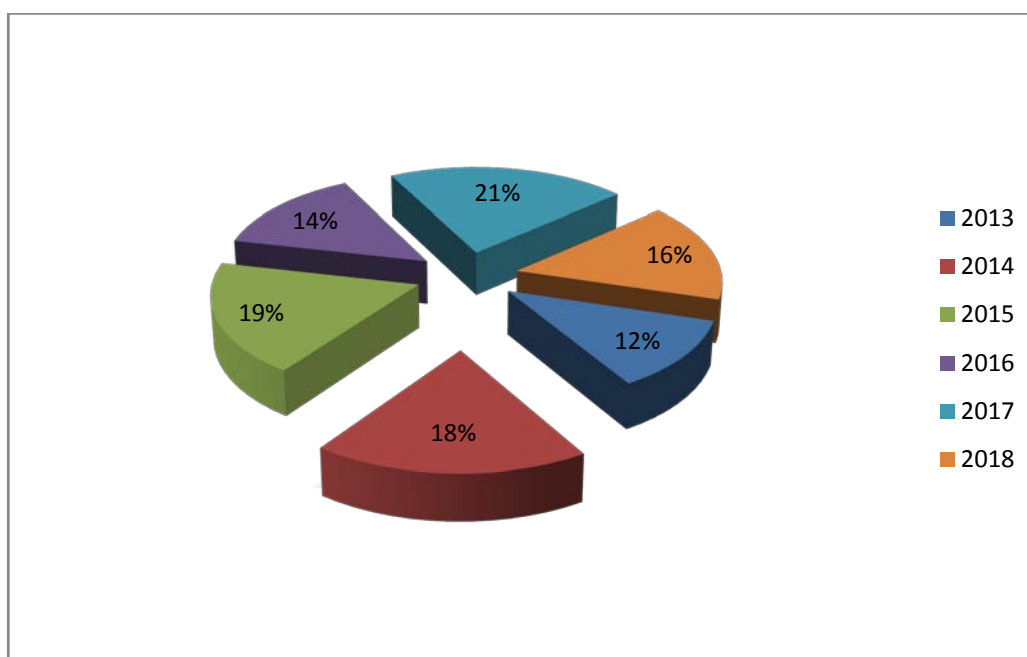


Figure 1: Répartition de l'incidence du CLI en Fonction des années.

2. Age :

Les âges extrêmes étaient de 25 et 74 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 45 et 69 ans avec un taux de 57,5 %, il s'agit de la tranche d'âge ciblée par le programme national de détection précoce, avec une médiane de 50,5ans (Figure 19).

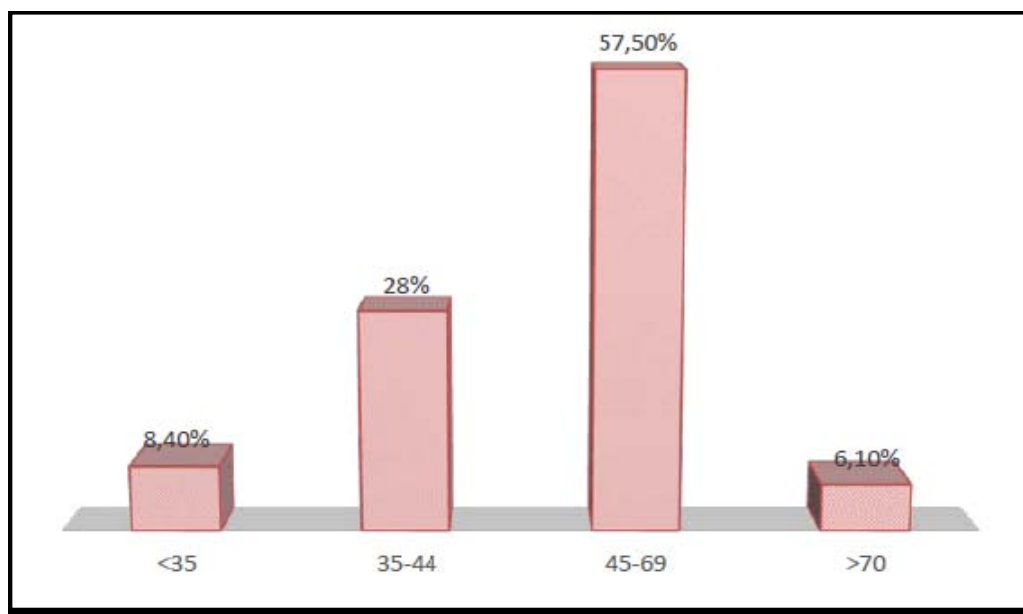


Figure 2 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge au moment du diagnostic

3. Parité :

Dans notre étude, parmi les 43 patientes colligées : les multipares ont constitués la majorité avec un taux de 48.8 %, 11 femmes étaient paucipares soit 25.6% et les 11 autres femmes étaient nullipares soit 25.6%

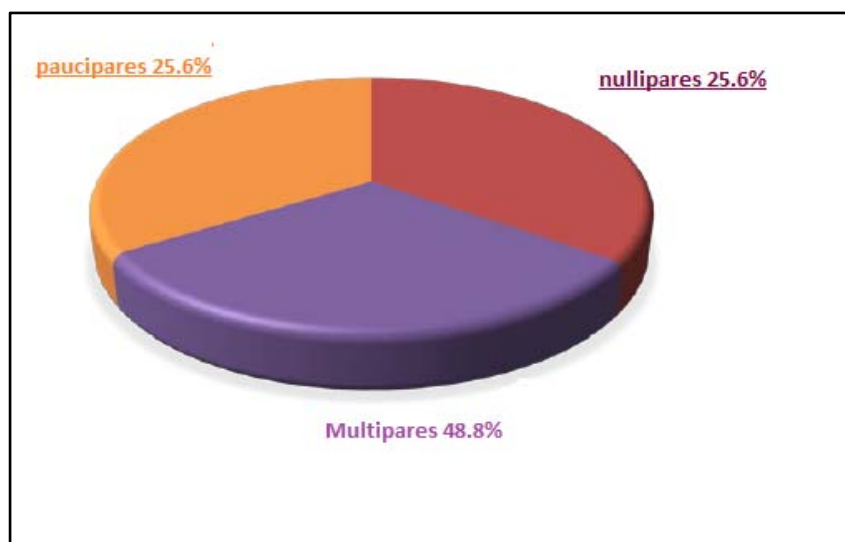


Figure 3 : Répartition selon le nombre de parité chez les patientes de notre série

4. Contraception hormonale :

23 femmes étaient sous contraception hormonale soit 53%, alors que 17 ne prenaient pas de contraceptifs oraux (40%).

La durée de la prise n'a pas été précisée (manque de données)

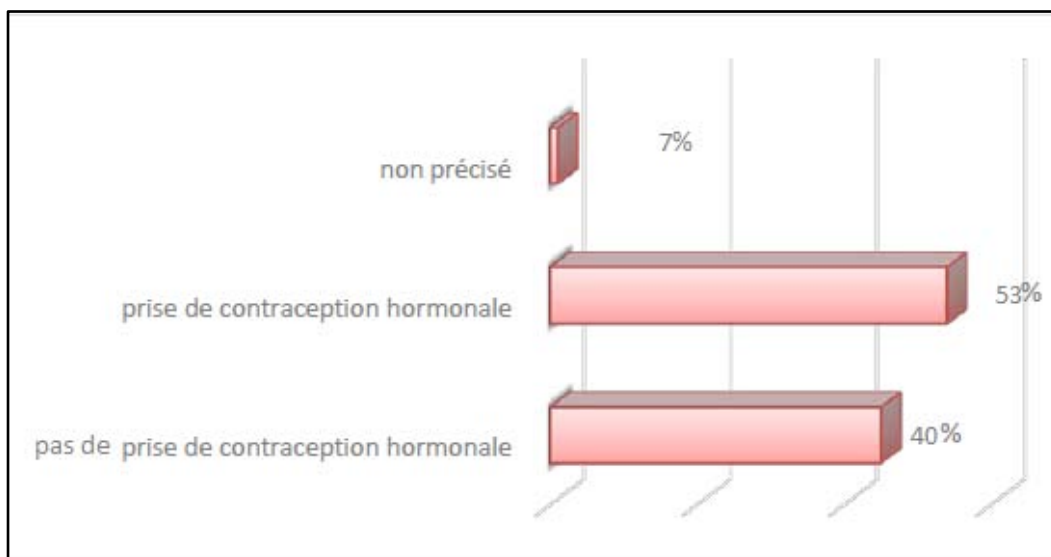


Figure 4 : Répartition des patientes selon la notion de prise de contraception hormonale

5. Statut hormonal :

Dans notre série, parmi les 43 patientes : 31 cas étaient ménopausées soit 72% et 12 patientes étaient encore en activité génitale soit 28%.

L'âge de ménopause était compris entre 45 et 55 ans, avec une moyenne de 46.7 ans

6. Traitement hormonal substitutif :

(Y'avait pas d'informations concernant l'utilisation de traitement hormonal substitutif).

7. Allaitement :

Parmi les 43 cas, 29 allaitaient au sein soit 67.4%, la durée de l'allaitement n'a pas été précisé dans notre étude

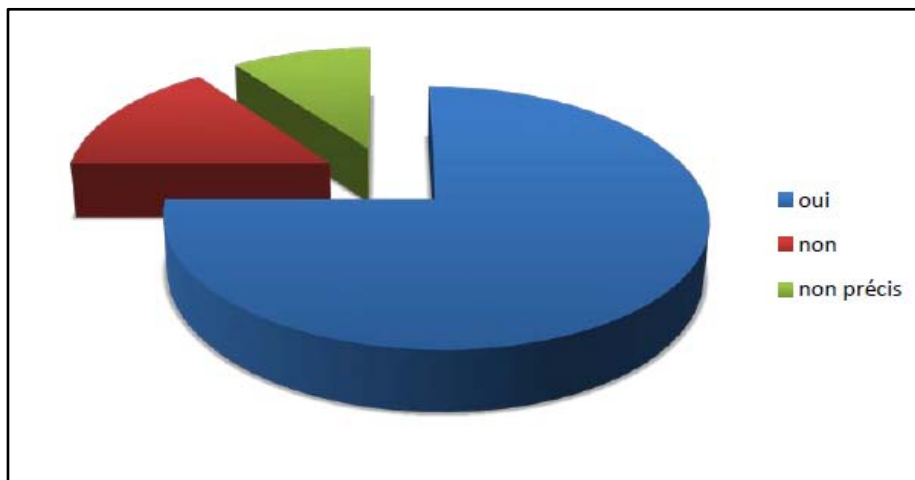


Figure 5 : Répartition des malades selon l'allaitement au sein

8. Antécédent de mastopathie :

En se basant sur les données des interrogatoires

8.1 Antécédent personnel :

- L'antécédent personnel de mastopathie bénigne a été retrouvé chez 2 patientes.
- La présence d'antécédents personnels de cancer du sein a été notée chez 6 patientes soit 14 % dont le type histologique était comme le suivant :
 - 3 patientes ont été suivies pour un carcinome canalaire infiltrant
 - 1 patiente avait un antécédent du carcinome lobulaire
 - 2 patientes dont le type histologique n'a pas été précisé dans le dossier sauf que ces 2 patientes ont bénéficié d'une chirurgie mammaire du cancer du sein.

8.2 Antécédent familial :

La présence d'antécédents familiaux chez 13 patientes soit 30 %.

Tableau 1 : Répartition des patientes selon l'antécédent familial

Les membres de la famille	Le degré de parenté	Le type de cancer	Pourcentage
5 femmes	1 ^{er} (mamans)	Le sein	11.5%
2 femmes	1 ^{er} (mamans)	L'endomètre	4.6%
1 femme	2eme (grand-mère)	Le sein	2.3%
3 femmes	2eme (cousines)	Le sein	7%
2 femmes	2 ème (tantes)	Le sein	4.6%

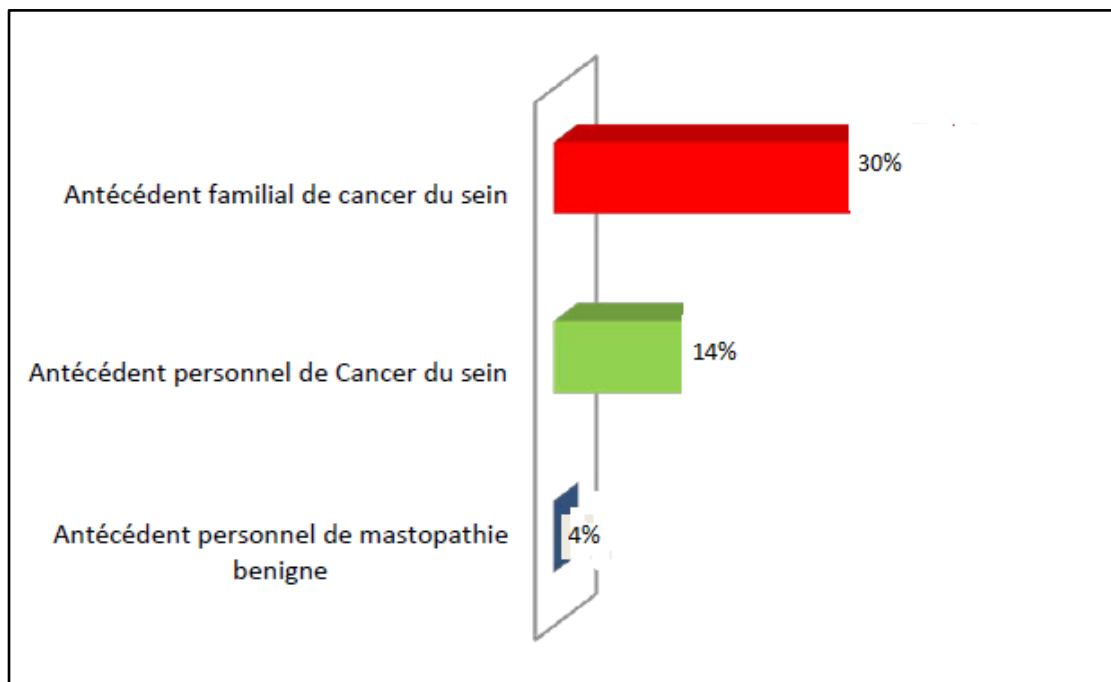


Figure 6: Antécédents de mastopathie chez les malades.

II. Clinique

1. Délai de diagnostic :

C'est le temps écoulé entre le premier signe de la maladie et la date de la première consultation. Dans notre étude ce délai était en moyenne 6 mois avec un minimum de 01 mois et un maximum de 36 mois. 26 patientes soit 59% ont eu un délai de consultation supérieur ou égal à 6 mois

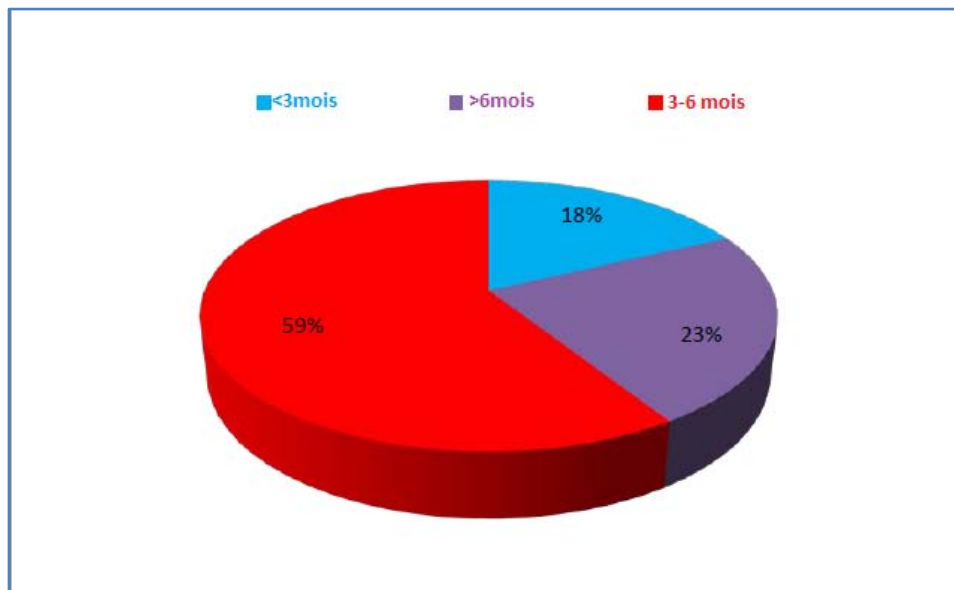


Figure7 : Répartition des cas en fonction du délai d'évolution.

2. Circonstance de découverte :

La découverte d'un nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent dans cette série avec 32 cas soit 74.4 %, suivie de la mastodynie et inflammation cutanée dans 8 cas, et la rétraction mamelonnaire chez 2 patientes (4.7%).

Tableau II : Répartition des malades selon le motif de consultation

Motif de consultation	Effectif	%
Nodule	32	74,4
Mastodynie	5	11,63
Ecoulement mamelonnaire	1	2,3
Inflammation du sein	3	6,97
Rétraction mamelonnaire	2	4,7
La compagne de dépistage précoce	0	0
Total	43	100

3. Examen clinique :

3.1. Topographie de la tumeur :

Une prédominance du côté gauche a été objectivée chez 25 patientes soit un taux de 60%.

Une atteinte bilatérale a été observée chez 5 patientes soit 10%. (Figure 8)

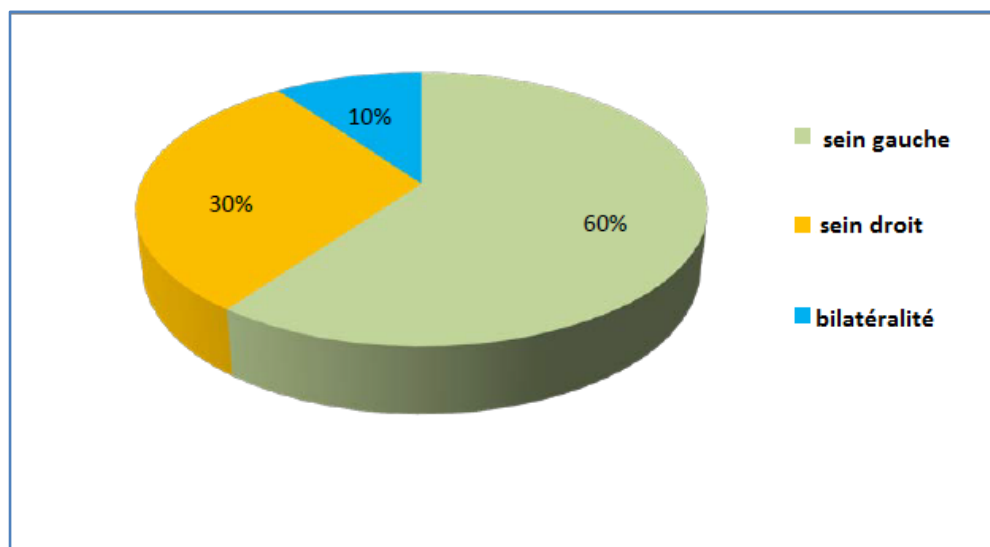


Figure 8 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur

3.2. Répartition des tumeurs selon la localisation du nodule :

Le QSE constitue le siège de prédilection de cancer du sein avec un taux de 60.4% suivi d'une atteinte de plus de deux quadrants d'un pourcentage de 18.6% (Tableau III)(figure 9)

Tableau III : Répartition des tumeurs en fonction du siège

Topographie	QSE	Plusieurs quadrants	QSI	QIE	QII
Nombre de cas	26	8	1	3	5
pourcentage	60.4	18.6	2.3	7.1	11.6

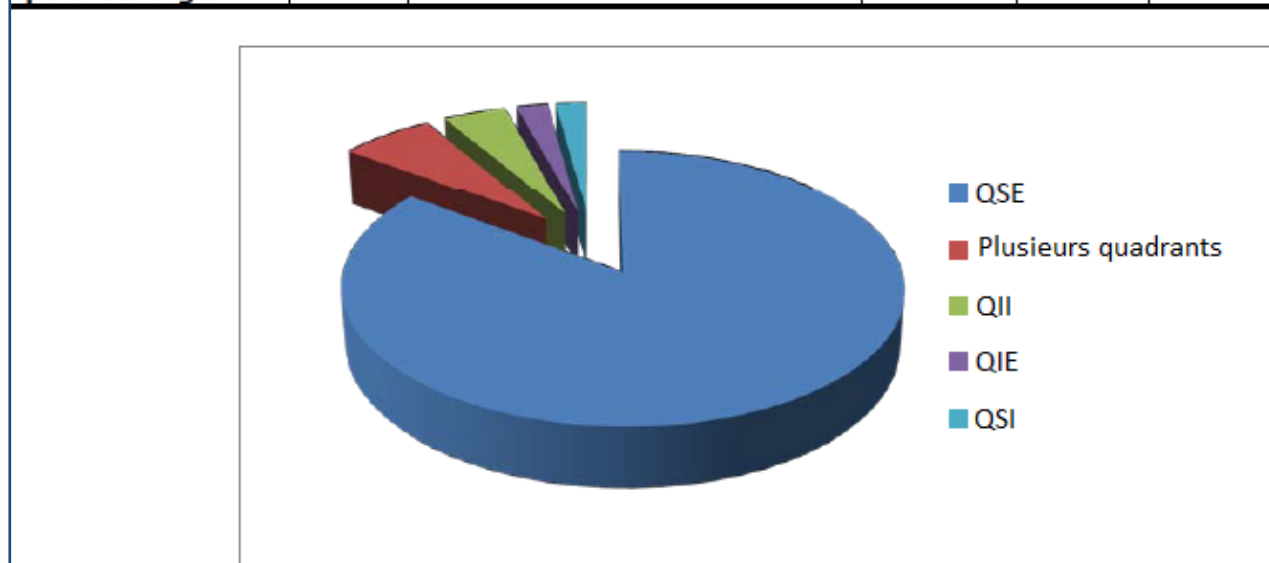


Figure 9 : répartition des tumeurs en fonction du siège

3.3. Taille tumorale :

On a constaté dans notre étude, que 65% des patientes avaient une taille tumorale entre 2 et 5 cm, alors que les tailles > 5cm représentaient 24%.et 11% patientes avaient une taille tumorale inférieure ou égale à 2cm.

La taille tumorale moyenne dans notre étude est de 4,7 cm avec des extrêmes allant de 1.5à 8cm.

Tableau IV : Répartition en fonction de la taille du nodule

taille	effectif	%
T<2cm	5	11
2<T<5cm	28	65
T>5cm	10	24
Total	43	100

3.4. Consistance du nodule :

La consistance du nodule a été précisée chez 43 patientes, dont le caractère dur du nodule a été retrouvé dans 64% des cas. (Figure 10)

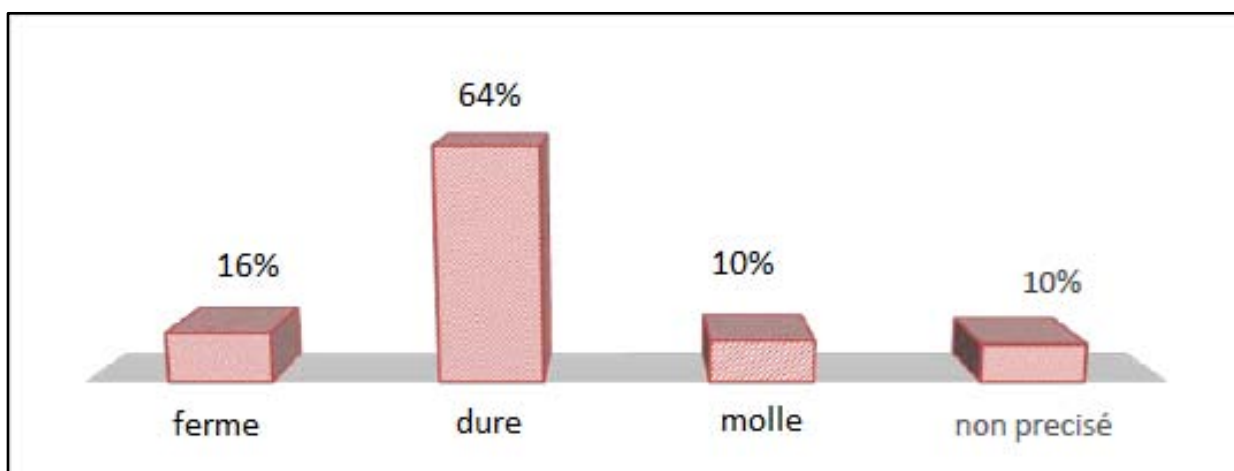


Figure 10 : Répartition selon la consistance du nodule à l'examen clinique

3.5. Mobilité du nodule :

Le caractère mobile de la tumeur était majoritairement retrouvé chez 10 patientes soit 38% des cas.

Le nodule était fixe dans 19% des cas (Figure 11).

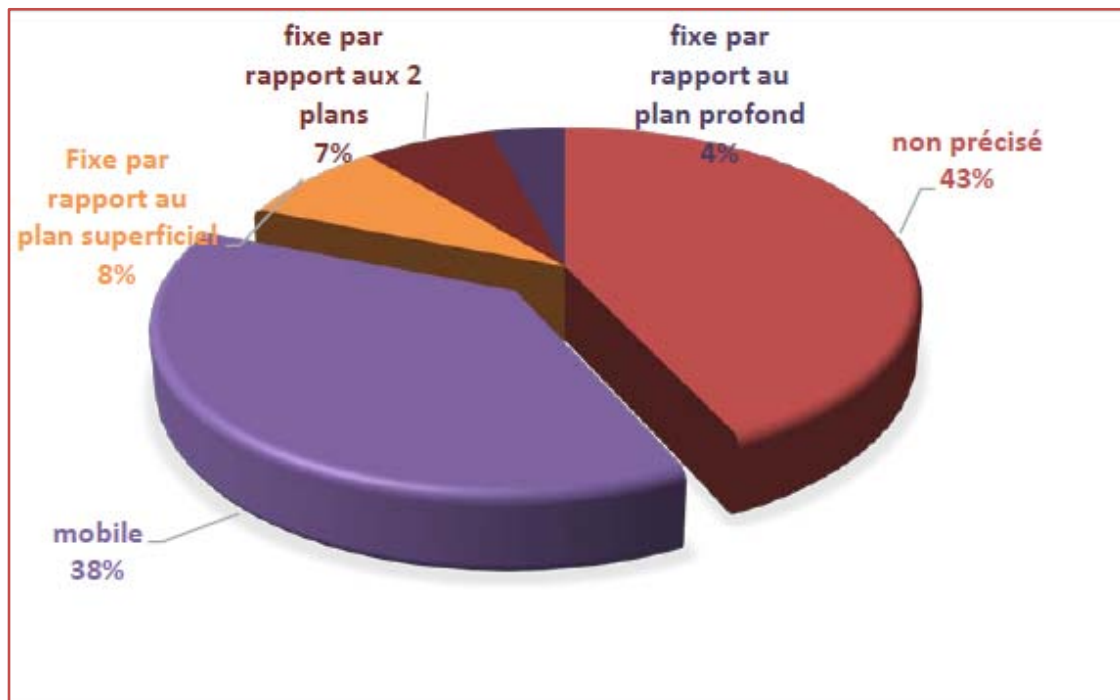


Figure 11 : Répartition selon la mobilité du nodule

3.6. Les aires ganglionnaires :

La palpation des aires ganglionnaires axillaires a permis de retrouver des :

- ✓ Adénopathies homolatérales chez 7 patientes soit 15%. Il s'agissait d'adénopathies mobiles (N1).
- ✓ Adénopathies homolatérales fixées (N2) chez 5 cas soit 10%.
- ✓ Adénopathies sus claviculaires homolatérales (N3) chez 5 cas soit 10%.

55% n'a pas été précisé lors de la collecte des données.

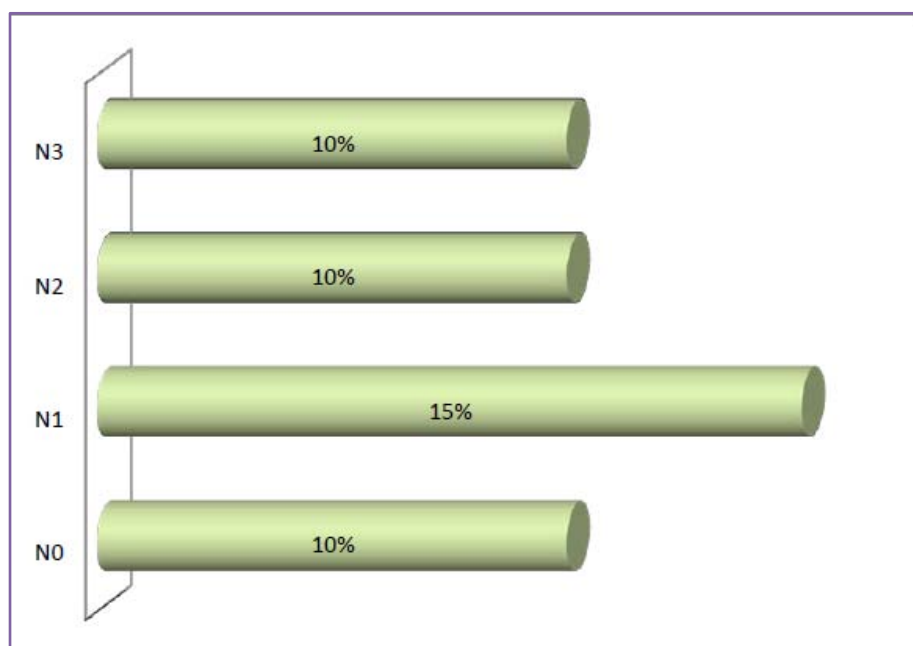


Figure 12: Répartition des patientes selon des adénopathies régionales.

III. Examens paracliniques

1. Mammographie :

La mammographie a été réalisée chez 38 patientes soit dans 88% des cas.

80% des examens mammographies ont mis en évidence au moins une opacité radiologique mammaire suspecte (Figure 14)

Les micros calcifications ont été retrouvées chez 23 patientes soit 53% des cas.

Les adénopathies radiologiques ont été retrouvées chez 17 patientes soit 39% des cas.

La classification ACR a mis en évidence une prédominance de l'ACR 4 et 5 (Figure 13)(annexe 2).

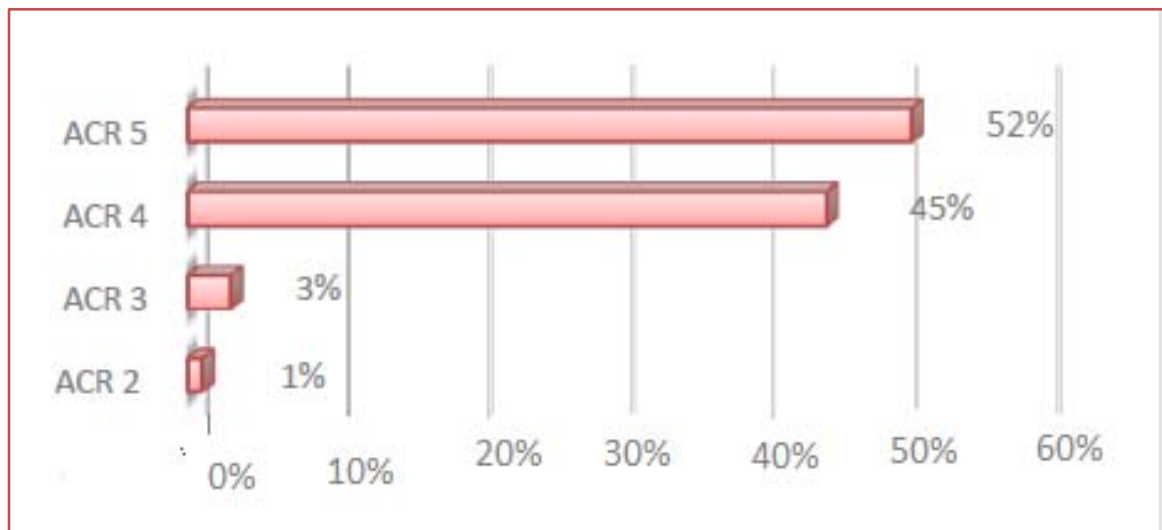


Figure 13 : Répartition selon la classification ACN



Figure 14 : Mammographie, Image spiculée du quadrant supéro externe du sein sur une incidence crano-caudale

2. Echographie mammaire :

Réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé :

- Une formation hypoéchogène et / ou hétérogène avec des contours flous.
+/-signes d'atténuation, suspecte dans 40 cas soit 93%.
- Micro calcifications dans 16 cas soit 37%.
- Epaissement du tissu sous cutané dans 2 cas soit 4.6%
- Formation kystique dans 1 cas soit 2.4%
- Adénopathies axillaires dans 15cas soit 35%
- Multifocalité a été retrouvée chez 5 patientes soit 11.62%
- Multicentricité a été objectivée chez 8 patientes soit 18.6%
- La bilatéralité a été retrouvé chez 5 patientes soit 11.6%



Figure 15 : Echographies mammaires montrant un nodule hypoéchogène

3. Imagerie par résonance magnétique :

Réalisée chez deux patientes :

- a. Un processus lésionnel à cheval entre les 2 quadrants supérieurs, présentant des caractéristiques morphologiques d'une lésion maligne, sans notion de multifocalité ni de bilatéralité, avec une taille tumorale de 12 mm
- b. Processus tumoral rétro-mamelonnaire gauche infiltrant, sans autre foyer notable, absence de ganglion axillaire de taille significative, intégrité du sein droit est normal

Tableau V : Classification Bi-Rads ACR IRM mammaire :(149)

Classification Bi-Rads (ACR)	Résultats
Birads1 (ACR1)	Négative. Retour au bilan habituel
Birads 2 (ACR2)	Résultat typiquement bénin. Retour au dépistage irm si femme à risque génétique
Birads 3 (ACR 3)	Résultat probablement bénin à surveiller à 4-6 mois par IRM VPP<2%
Birads 4 (ACR 4)	Anomalie douteuse nécessitant une biopsie 2%<VPP<95%
Birads 5 (ACR5)	Anomalie évocatrice de cancer nécessitant une biopsie VPP>95%
Birads 6 (ACR6)	Biopsie faite, malignité prouvée

- Pour ces deux résultats d'IRM : sont classées ACR 5

4. Examen histopathologique :

✓ Moyens :

L'examen histologique a été pratiqué chez toutes la patientes en utilisant différents moyens de prélèvement notamment la micro biopsie et l'examen extemporané (Tableau4)

L'examen cytologique n'a pas été réalisé chez aucune patiente.

Tableau VI: Répartition selon les types de prélèvement histologiques

Type de prélèvement	Nombre	Pourcentage
Micro biopsie	40	93
Tumorectomie	2	4.5
Extemporane	1	2.5
Total	43	100

IV. Bilan d'extension

1. Clinique :

Le bilan d'extension s'est rrvélé positif chez 10 patientes soit 23% des cas.

L'examen clinique a mis en évidence la présence associés ou non associés de :

- ✚ Signes neurologiques chez 2 patientes
- ✚ Signes osseux chez 1 patiente □
- ✚ Signes digestifs chez 5 patientes □
- ✚ Signes respiratoires chez 2 patientes.

2. Paracliniques :

2.1. Radiographie thoracique :

Elle a été réalisée chez 37 patientes objectivant la présence d'opacités pulmonaires suspectes chez 2 patientes

2.2. Echographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 40 cas objectivant des formations nodulaires suspectes évoquant origine secondaire chez 5 patientes

2.3. Scintigraphie osseuse :

Elle a été réalisée chez une seule patiente et qui a objectivé la présence de foyers d'hyperfixation évocateurs de métastases osseuses du cancer du sein

2.4. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Elle a été réalisée chez 17 patientes et qui a objectivé :

- ✚ Des localisations secondaires digestives et respiratoires chez 5 patientes

2.5. Marqueurs tumoraux CA15-3 :

Le dosage de CA15-3 a été effectué chez 8 patientes, il était élevé 3 fois à la normale chez 2 patientes

2.6. TDM cérébrale :

TDM cérébrale réalisée chez 2 patientes, elle a objectivé de localisation cérébrale secondaire.

V. Classification TNM :

1. Stade T :

A la lumière des bilans cliniques et para clinique, la classification cTNM a été établie en se basant sur la classification TNM 7^{ème} édition 2010 (Annexe 3)(figure 16)

Le stade T2 était le plus fréquent dans 65% des cas.

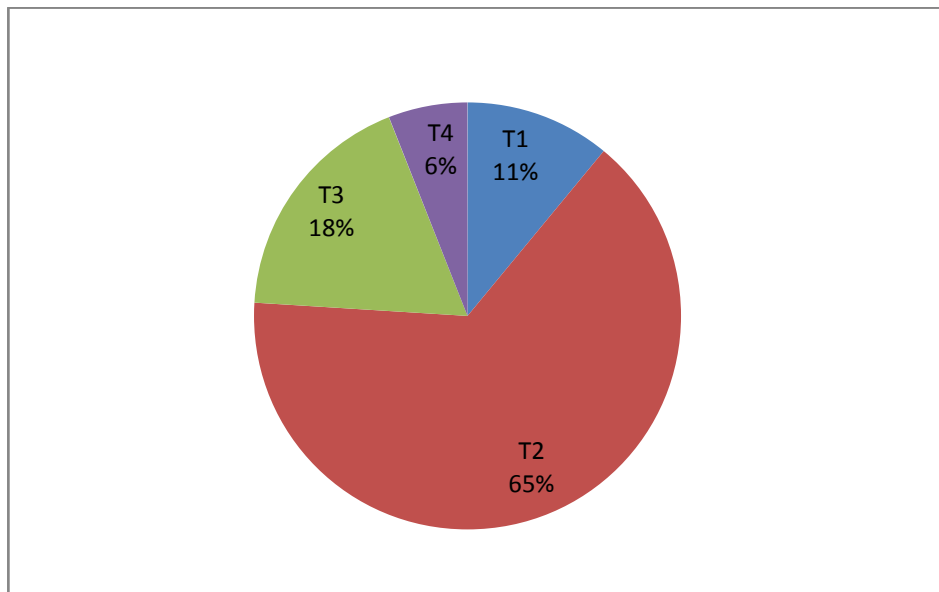


Figure 16 : Répartition des patientes selon le Stade T de la tumeur

2. Stade N : adénopathies régionales : (figure 17)

- Adénopathies homolatérales chez 7 patientes soit 15%. Il s'agissait d'adénopathies mobiles (N1).
- Adénopathies homolatérales fixées (N2) chez 5 cas soit 10%.
- Adénopathies mammaires internes homolatérales (N3) chez 5 cas soit 10%.
- Pas adénopathies régionales (N0) chez 5 cas soit 10%.
- 55% n'a pas été précisé lors de la collecte des données.

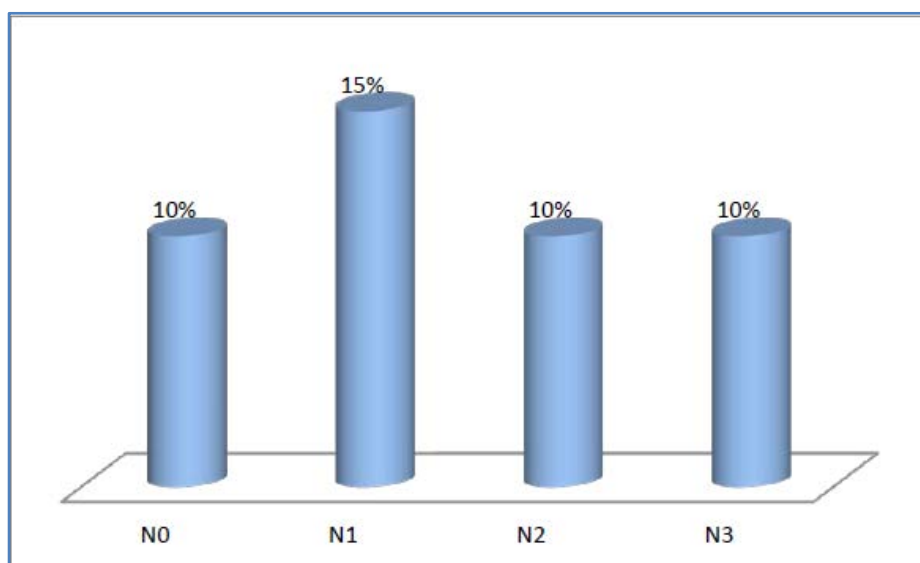


Figure 17: Répartition des patientes selon des adénopathies régionales

3. Stade M :

Dans notre série, 10 patientes présentaient des métastases au moment du diagnostic. Ce qui correspond à 23% de notre série (Figure 18).

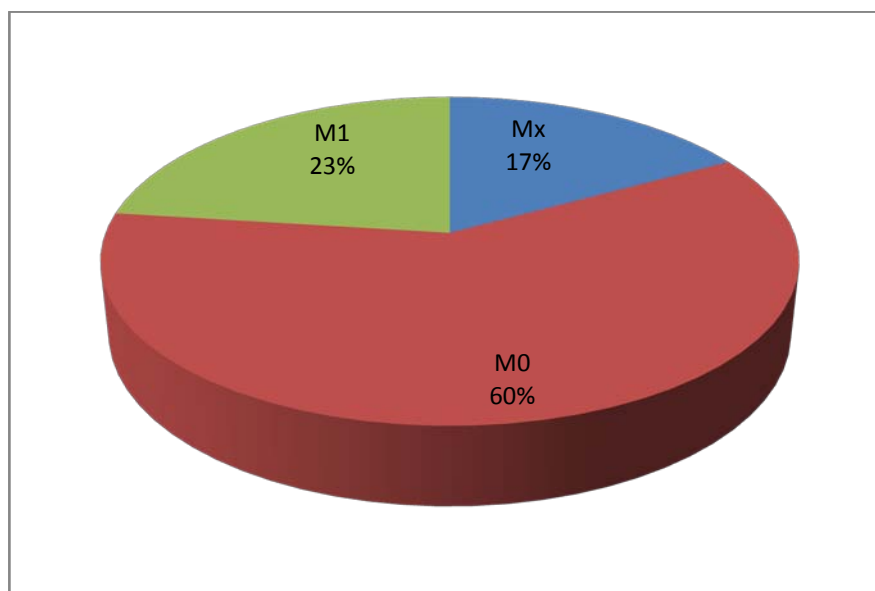


Figure 18 : Répartition selon le stade M de la classification TNM du cancer du sein

4. Stade : (figure 19)

- ✚ seulement 2 patientes ont été classées stade I soit 5 % des cas
- ✚ 23 patientes ont été classées stade II soit 54 % des cas.
- ✚ 8 patientes ont été classées stade III soit 18 % des cas.
- ✚ 10 patientes ont été classées stade IV soit 23% des cas

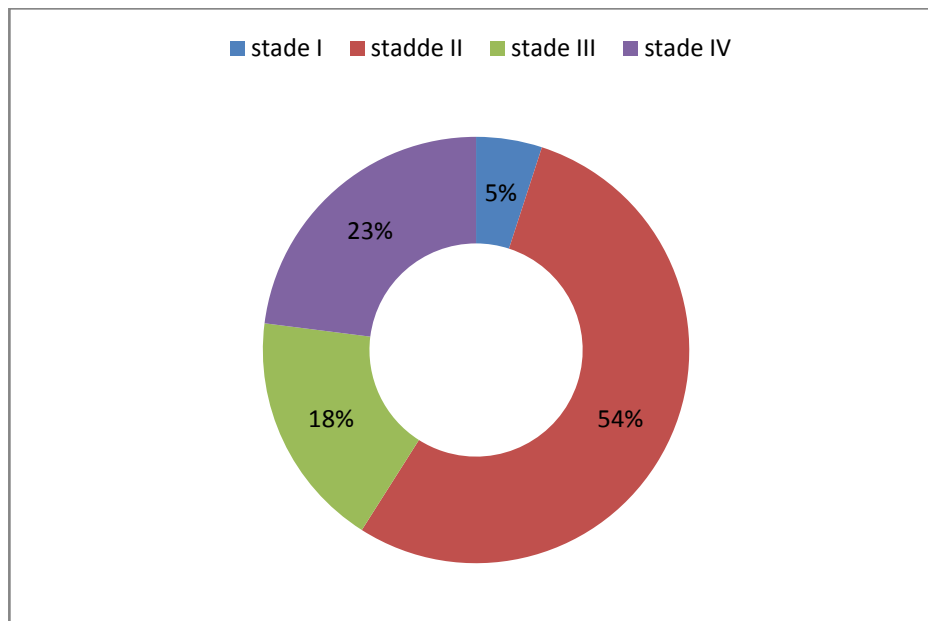


Figure 19 : Répartition des malades selon le Stade.

VI. Prise en charge thérapeutique :

Une réunion de concertation pluridisciplinaire hebdomadaire se tient de façon régulière au service chaque mardi à 13h, dont une fiche RCP est faite pour chaque patiente dont l'exemple dans(l'annexe 3), une décision est prise durant cette réunion, au cour de laquelle il participe les chirurgiens sénologues, les oncologues, les radiologues, les anatomopathologistes, et les autres spécialistes en cas de besoin .

1. Chirurgie : (figure 20)

1.1. Chirurgie radicale :

La chirurgie radicale type Patey a été pratiquée dans 35 cas soit 81% de notre série.

✚ à noter que la taille des seins n'a pas été mentionnée dans les dossiers.

1.2. Traitement conservateur :

La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie avec curage ganglionnaire axillaire a été pratiquée chez 5 patientes soit 12 % des cas.



Figure 20 : image prise dans notre service en post opératoire après un traitement conservateur
et curage axillaire

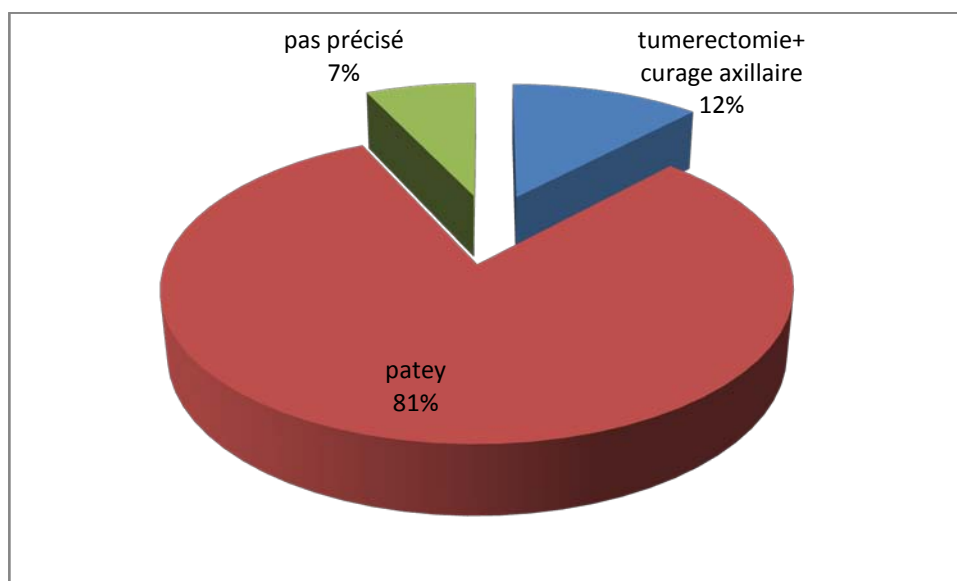


Figure 21: Répartition selon les modalités de traitement chirurgical

1.3. Examen histopathologique :

a. Type histologique :

L'étude anatomo-pathologique a conclu à un carcinome lobulaire invasif chez toutes les patientes, associé à :

- ✓ Carcinome canalaire infiltrant chez 3 patientes
- ✓ Carcinome canalaire in situ chez une patiente
- ✓ Carcinome lobulaire in situ chez une patiente

b. Taille tumorale :

Histologiquement, la taille tumorale moyenne pt était de 46 mm

c. Envahissement ganglionnaire :

Le nombre de ganglions prélevés était déterminé chez tous les patients. Le nombre moyen prélevé était de 11 ganglions, Le curage ganglionnaire était souvent satisfaisant au cours des interventions, puisque dans plus de 85 % des cas le nombre de ganglions étaient supérieur ou égale à 10 ganglions.

L'envahissement ganglionnaire a été analysé histologiquement dans tous les cas. Les patientes N+ représentaient 70 % (soit 31 cas) et les patientes N- ne représentaient que 30% (12 cas), ce qui souligne la grande fréquence des formes avancées de mauvais pronostic.

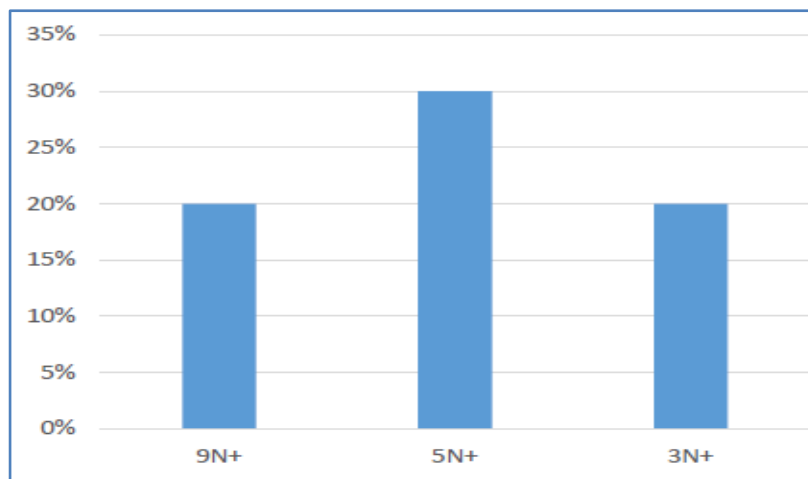


Figure 22 : Répartition en fonction du nombre des ganglions envahis histologique

La répartition des cas selon la classification histopathologique pTNM est représentée par le tableau ci-dessous.

pN0 : absence d'envahissement ganglionnaire.

pN1 : métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions.

pN2 : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions.

pN3 : métastase ganglionnaire axillaire dans au moins 10 ganglions.

Tableau VII: Répartition des cas selon le stade pN de la classification pTNM :

Stade pN	Effectif	Pourcentage
pN0	12	<u>30%</u>
pN1	<u>9</u>	<u>19%</u>
pN2	<u>13</u>	<u>32%</u>
pN3	<u>9</u>	<u>19%</u>
<u>Total</u>	<u>43</u>	<u>100%</u>

d. Effraction capsulaire :

Pour les 31 cas d'envahissement ganglionnaire positif on note :

- 10 cas de rupture capsulaire soit un pourcentage de 32%.
- 7 cas non mentionnés sur les dossiers.

e. Emboles vasculaires :

17 as d'emboles vasculaires soit 40% ont été noté dans notre étude.

f. Grade histopronostique :

Le grade SBR a été précisé chez presque toutes les patientes, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II retrouvé dans 30 cas soit 70%, suivi du SBR III dans 3 cas soit 16 %, alors que le SBR I ne représente que 3 cas soit 7%

Le grade SBR n'a pas été précisé dans 3 dossiers soit 7%.

Tableau VIII : Répartition en fonction de grade SBR

Grade SBR	Nombre de cas	Pourcentage (%)
I	3	7
II	30	70
III	7	16

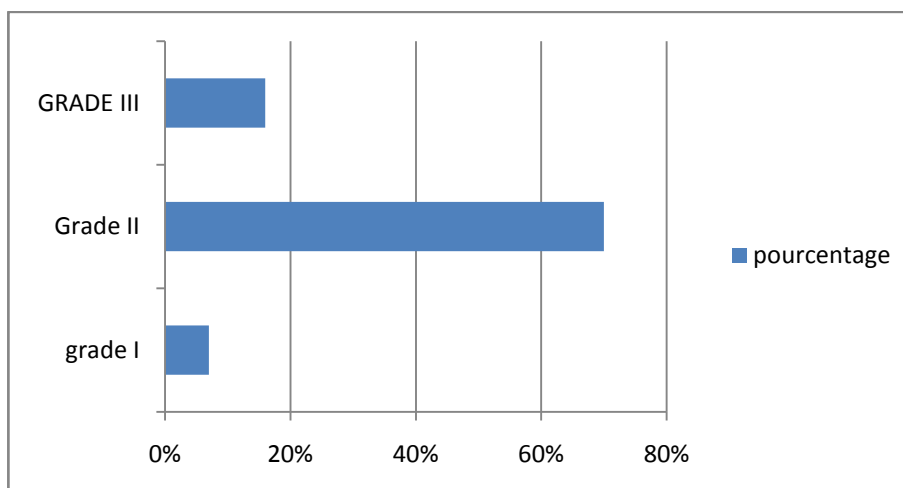


Figure 23 : Répartition en fonction de grade SBR

g. Résultats immuno-histochimiques :

❖ Récepteurs hormonaux :

Le dosage des récepteurs hormonaux a été précisé chez 38 patientes soit 88% des cas, il s'est révélé positif chez 91% des cas : (RE positifs chez 34 patientes, RP positifs chez 21 cas)

Alors que 12% des cas n'a pas été précisé sur les dossiers.

❖ Récepteurs aux Her2 :

Sur les 43 patientes de notre série, l'évaluation HER2 a été précisée chez 88% des cas, la répartition des patientes en fonction de statut HER est exposé dans la (figure 24).

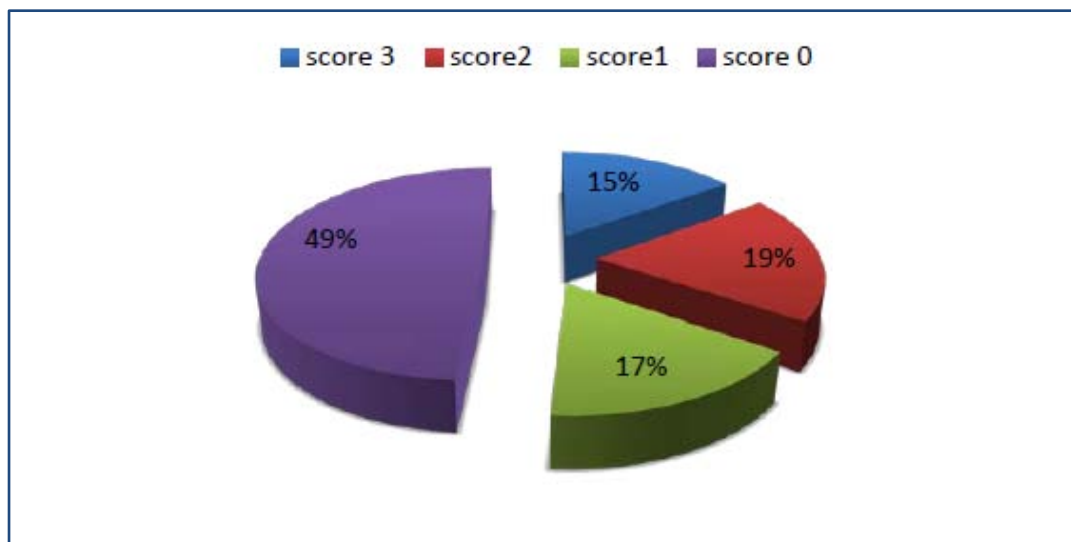


Figure 24 : répartition des patientes en fonction de statut HER

❖ Ki67 :

N'a pas été précisé chez toutes les patientes soit 40%.

ki67 s'est révélé positif chez 18 cas soit 42% des femmes ayant un grade SBR 2.

2. Chimiothérapie :

2.1. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Réalisée avant le traitement locorégional, elle a été indiquée surtout dans les formes avancées (T3, T4) et inflammatoires. Cette chimiothérapie a été réalisée chez 10 malades soit 18%, un schéma séquentiel « PACSO1 :3 FEC 100(5 fluorouracil, epirubicine, cyclophosphamide), 3 Docetaxel » utilisé chez ces 10 patientes.

2.2. Chimiothérapie adjuvante :

Débutée à une moyenne de 8 semaines après l'acte opératoire, elle a été adoptée chez 19 patientes, elle comportait un schéma séquentiel (PACSO1) :

- 3 FEC 100 puis 3 Docetaxel

3. La thérapie ciblée :

Quinze cas HER2 + soit «36% ont bénéficié de trastuzumab en adjuvant à raison de 8mg/kg dose de charge, 6mg/kg dose d'entretien pour un total de 18 cycles

4. Radiothérapie :

Une radiothérapie externe type conformationnelle a été réalisée chez 20 patientes soit 47%.

- 15 Patientes ont bénéficié d'une radiothérapie à raison de 50 Gy sur la paroi après Patey et 46 Gy sur les ganglions avec un fractionnement classique de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.
- 5 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie systématique après traitement conservateur, la radiothérapie était réalisée à raison de 50 GY sur le sein et 46 gy sur les ganglions avec un BOOST de 16 GY sur lit tumoral en électrons.

Cette radiothérapie a été responsable des complications chez 4 patientes a type de radiodermite grade II (érythème et œdème d'intensité moyenne, plaques exsudatives limitées au site d'irradiation).



**Figure 25 : Complication de la radiothérapie d'une patiente suivie dans le service d'oncologie
hôpital Mohammed VI Marrakech**

5. Hormonothérapie :

34 cas ont bénéficié d'une hormonothérapie dont :

- ✓ 21 patientes ont été traitées par Tamoxifène, 13 autres par létrozole.

VII. Classification moléculaire :

Dans notre série, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 33%, suivi du sous type Luminal B à 26%

Sous-type intrinsèque	Définition clinico-pathologique
Luminal A	<p>Luminal A</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - HER2 négative - Ki 67 bas (<14%)
Luminal B	<p>Luminal B (HER2 négative)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - HER2 négative - Ki 67 élevé
	<p>Luminal B (HER2 positive)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - Quel que soit Ki 67 - HER2 surexprimé ou amplifié
Erb-B2 surexprimé	<p>HER2 positive (non luminal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER2 surexprimé ou amplifié - RE et RP négatifs
Basal-like	<p>Triple négatif (ducal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et RP négatifs - HER2 négative

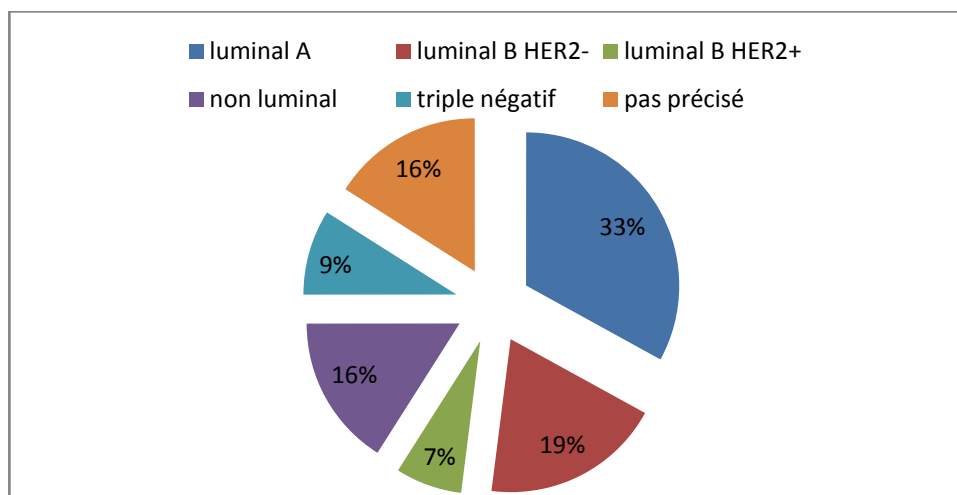


Figure 26 : répartition des patientes selon leurs classification moléculaire d'après Saint Gallen

2011

VIII. Evolution :

- ✚ Rémission complète pour 16 patientes
- ✚ 17 patientes ont été perdues de vue.
- ✚ 6 patientes ont présenté de métastases : 5% de récidence local et 9% à distance et qui ont bénéficié d'une chimiothérapie avec une durée de survie de 4 ans à 7 ans
- ✚ 4 cas sont encore sous traitement avec une bonne évolution

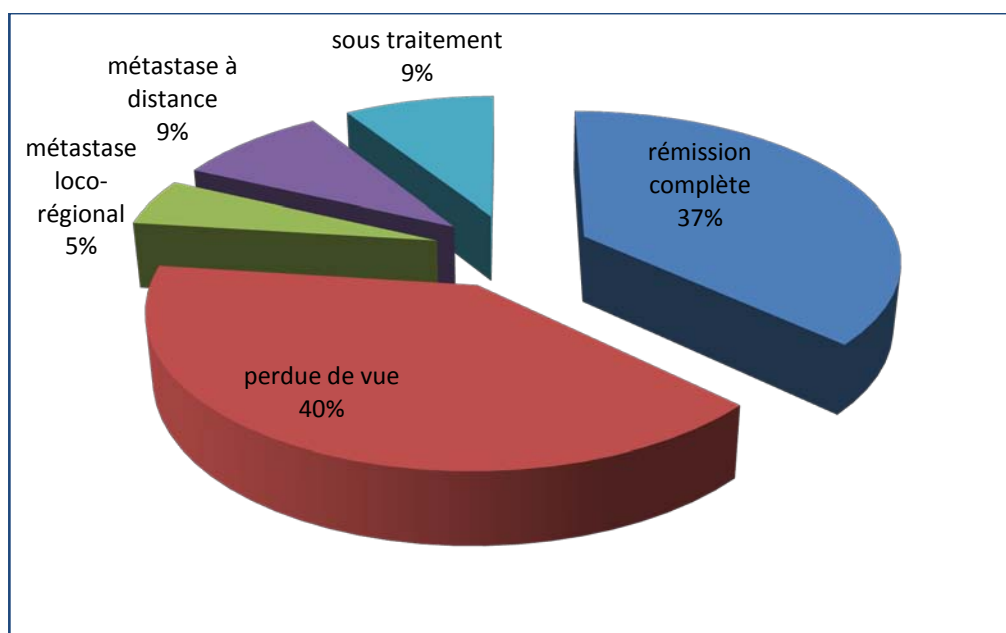


Figure 27 : Répartition des patientes selon l'évolution

IX. Survie :

On a noté 5 cas de décès dans notre étude dont :

- 4 patientes ont été décédées après 6 à 11 ans de traitement
- Une patiente a été décédée au cours des séances de chimiothérapie
- ✚ La raison de leur décès n'a pas été précisée



DISCUSSION

I. Rappel anatomique :

1. Rappel sur l'anatomie chirurgicale du sein(3.4.5.6)

1.1. Situation du sein

La glande mammaire est située en avant du muscle grand pectoral. Sa base s'étend du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal, et transversalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure. Ces limites sont cependant variables d'un sujet à l'autre. Elle comporte à son sommet la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) composée de l'aréole et du mamelon (figure 28 et 29)

1.2. Formes et dimensions

La taille et la forme des seins dépendent de facteurs génétiques, raciaux et diététiques et évoluent au cours de la vie sexuelle. Insignifiants avant la puberté, les seins présentent chez la jeune fille une forme semi ovoïde. A l'âge adulte les seins acquièrent leur maturité, où leur forme est grossièrement hémisphérique à conique. Sous l'influence de son propre poids (dans la station debout) le sein tend à tomber légèrement et crée le sillon infra-mammaire. Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins ont tendance à la ptose et ils deviennent plus flasques (plus ou moins pendants). Chez l'adulte en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11cm de hauteur sur 12 à 13cm de largeur. On note très souvent une asymétrie des deux seins

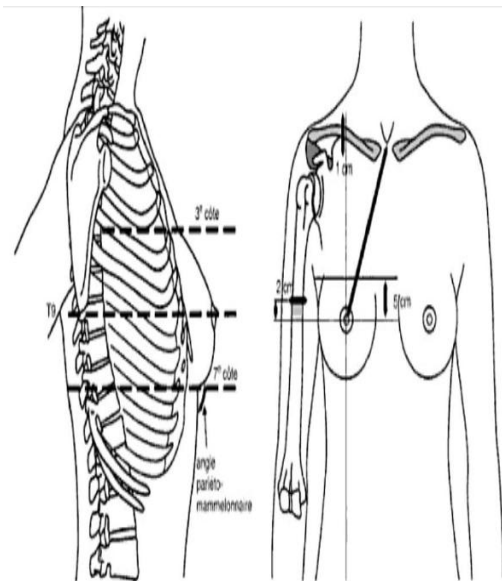


Figure 28: Topographie et anatomie externe du sein

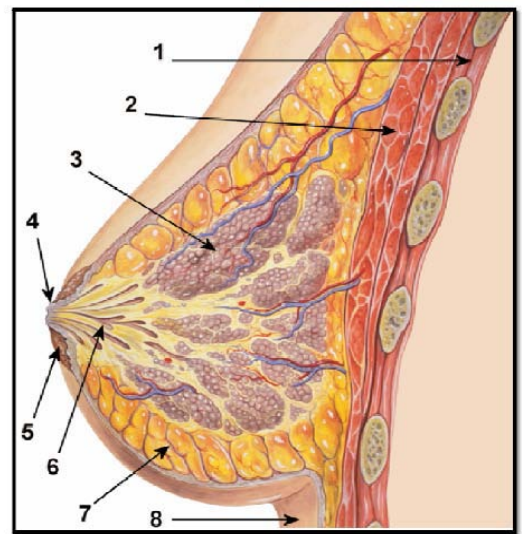


Figure 29 : Coupe sagittale du sein

1.3. Poids et consistance

Pendant la grossesse, sous l'action des hormones, le sein peut doubler voire tripler son volume, et atteindre, au lieu de ses 150 à 400 g (le poids moyen étant de 200 g), jusqu'à 800 ou 900 g. La consistance est ferme, irrégulière chez la jeune fille nulligeste et varie avec les fluctuations hormonales. Sous l'influence des gestations et de l'âge ; les seins deviennent mous et flasques.

1.4. Moyens de fixité

Ils sont représentés par :

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

1.5. Configuration du sein

a. Configuration externe du sein

Le sein est constitué de trois zones :

- La zone périphérique: Elle se continue en dedans avec l'aréole. Sa coloration est identique à celle de la peau avec des veines sous cutanées qui sont particulièrement visibles au cours de la grossesse et la lactation (réseau des veines sous cutanées de HALLER).
- La zone moyenne: Constitue l'aréole, circulaire de 35 à 50mm de diamètre, située dans la partie la plus proéminente du sein. Se distingue par une pigmentation différente de celle de la peau (rosée ou brunâtre). Son aspect est rendu granuleux par de volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGAGNI). Ces glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.
- La zone centrale: Représentée par le mamelon qui forme au centre de l'aréole une grosse papille au sommet de laquelle s'abouchent 15 à 25 conduits lactifères drainant les 15 à 25 lobules glandulaires.

b. Configuration interne (figure 30.31)

La glande mammaire se compose de plusieurs lobes indépendants (10 à 15) de forme pyramidale à base postérieure et à sommet mamelonnaire. Chaque lobe est drainé par un canal galactophore principal qui, après une dilatation appelée sinus lactifère, s'abouche dans le mamelon. Les canaux galactophores principaux se ramifient en canaux secondaires de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale ductolobulaire qui comporte le galactophore terminal extra et intra-lobulaire (drainant un lobule) constituée d'acini (appelés encore canalicules terminaux). Quels que soient leur calibre et leur localisation dans l'arbre galactophorique, les canaux ont une paroi constituée d'une double assise cellulaire bordée extérieurement par une membrane basale.

- ❖ Une couche interne faite de cellules épithéliales cylindriques.

- ❖ Une couche externe constituée de cellules myoépithéliales.

La différenciation entre ces deux types cellulaires à une grande importance sur le plan histologique, puisque les lésions bénignes comprennent des anomalies touchant à la fois les cellules épithéliales et myoépithéliales, alors qu'on ne retrouve pratiquement pas de cellule myoépithéliale dans les lésions cancéreuses. Les acini sont disposés dans un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal. Le tissu conjonctif extra lobaire est dense et peu cellulaire et contient des amas de tissus adipeux (Figure 32 et 33).

Le tissu conjonctif entourant les lobules et les lobes mammaires se prolonge, à la face antérieure de la glande, constituant les ligaments de Cooper qui sont attachés à la peau par les crêtes du Duret (figure 32et 33).

La répartition du tissu glandulaire n'est pas homogène dans tout le sein. Elle prédomine en rétro-aréolaire et dans le territoire supéro-externe.

Les lobes mammaires correspondent à une division plus fonctionnelle qu'anatomique puisqu'il n'existe pas de plan de clivage franc entre les lobes, ni de vascularisation artérioveineuse ou lymphatique propre

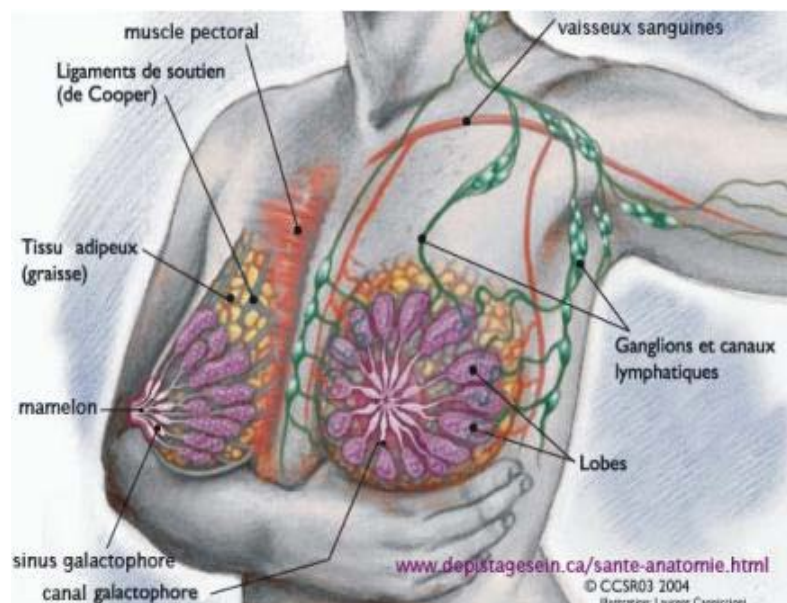


Figure 30 : Configuration interne du sein

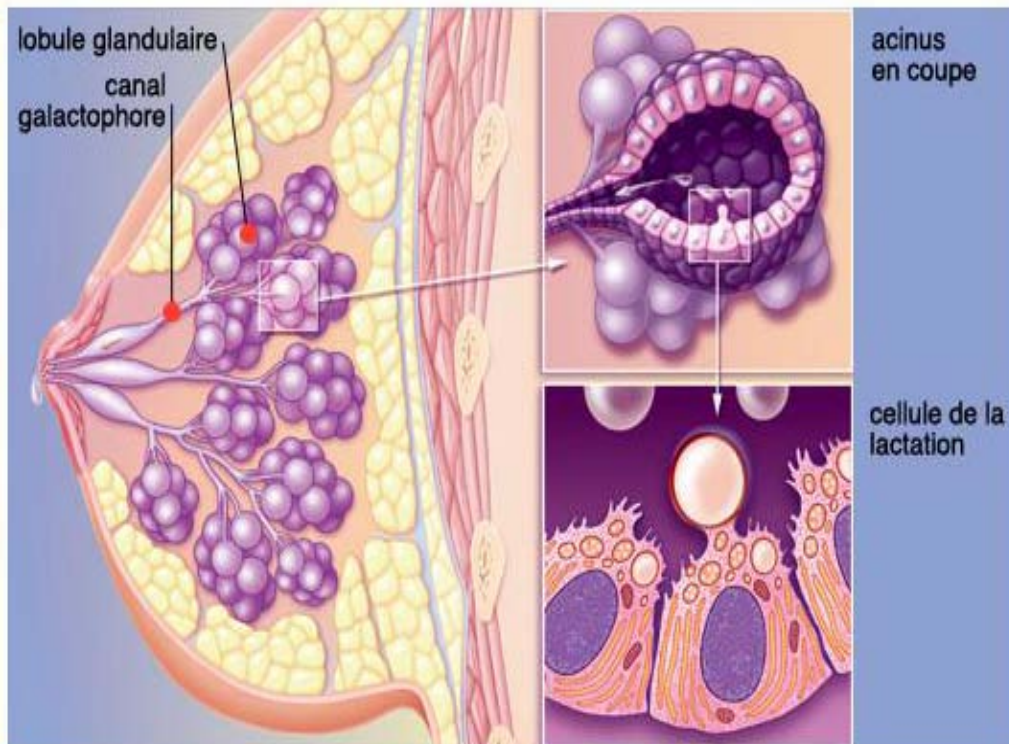


Figure 31: Configuration interne du sein : aspect fonctionnel

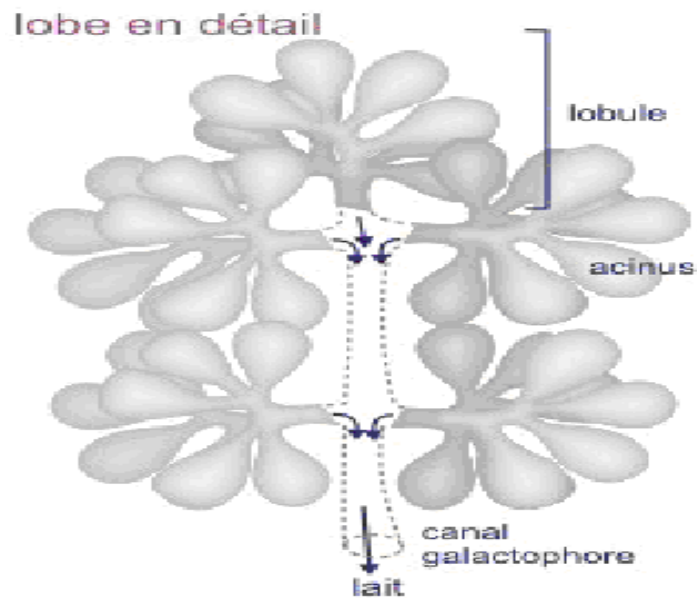


Figure 32: Acini et lobule

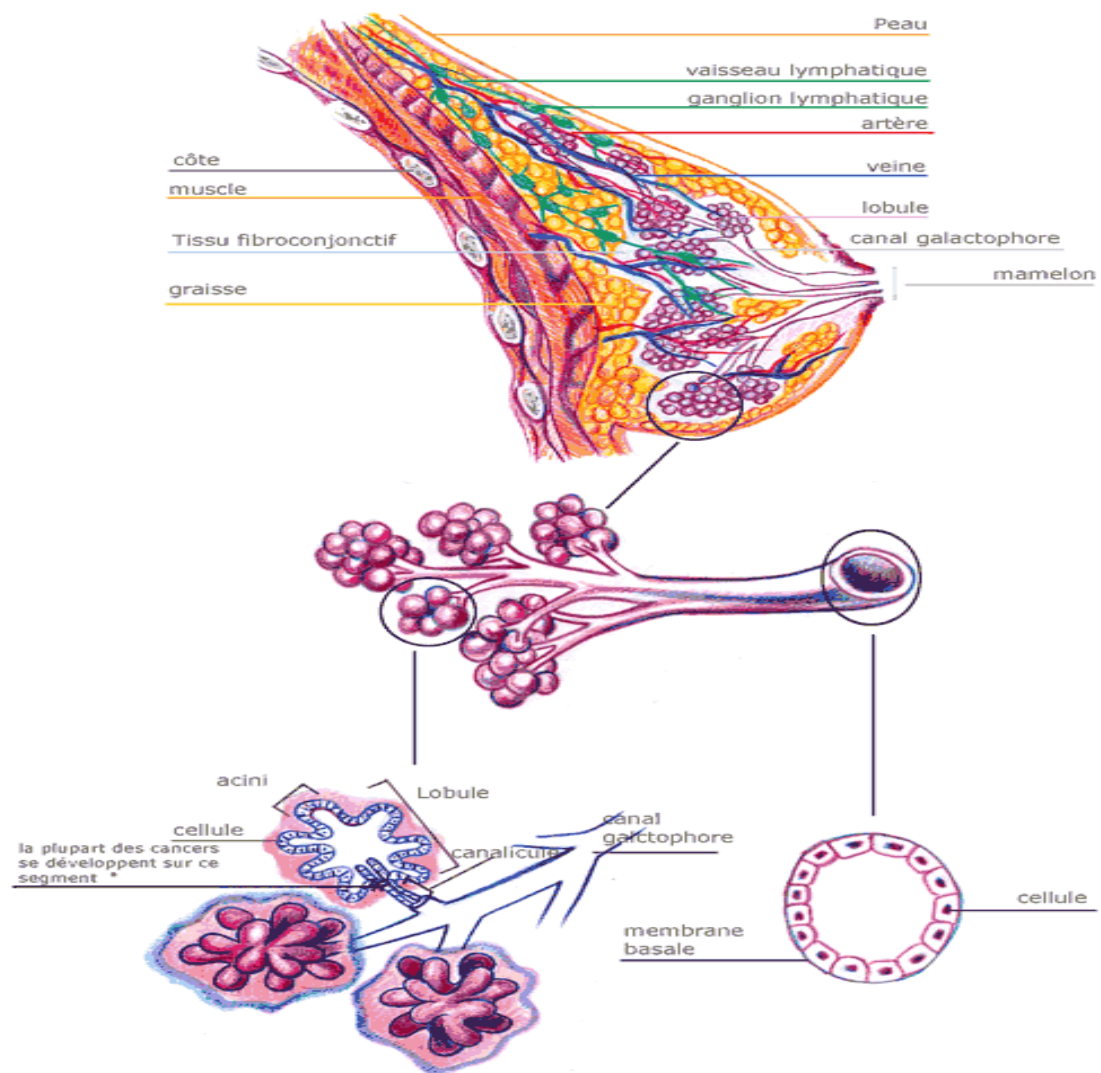


Figure 33 : Configuration interne du sein et aspect fonctionnel

1.6. Vascularisation du sein

a. La vascularisation artérielle (figure 34) :

L'irrigation de la glande mammaire provient de trois sources : l'artère mammaire interne, l'artère mammaire externe, les branches perforantes venues des intercostales aortiques. Ces dernières forment cinq pédicules : 2 principaux (supéro-externe et supéro-interne), 3 accessoires (inféro-externe, inféro-interne et supérieur) perfusant la glande de la périphérie vers le mamelon.

b. La vascularisation veineuse:

La vascularisation veineuse représente une voie rapide de métastase pembroliie carcinomateuse. Cette vascularisation est assurée par deux réseaux :

Un réseau veineux superficiel représenté par le cercle péri mamelonnaire et quise draine vers la jugulaire externe. Très riche et constant quel que soit l'âge du sujet et surtout visible dans les quadrants supérieur du sein. Il dessine un réseau à largesmailles sur l'intégralité de la paroi cutanée, et tout particulièrement au niveau de l'aréole.

Un réseau veineux profond qui s'anastomose avec le premier.

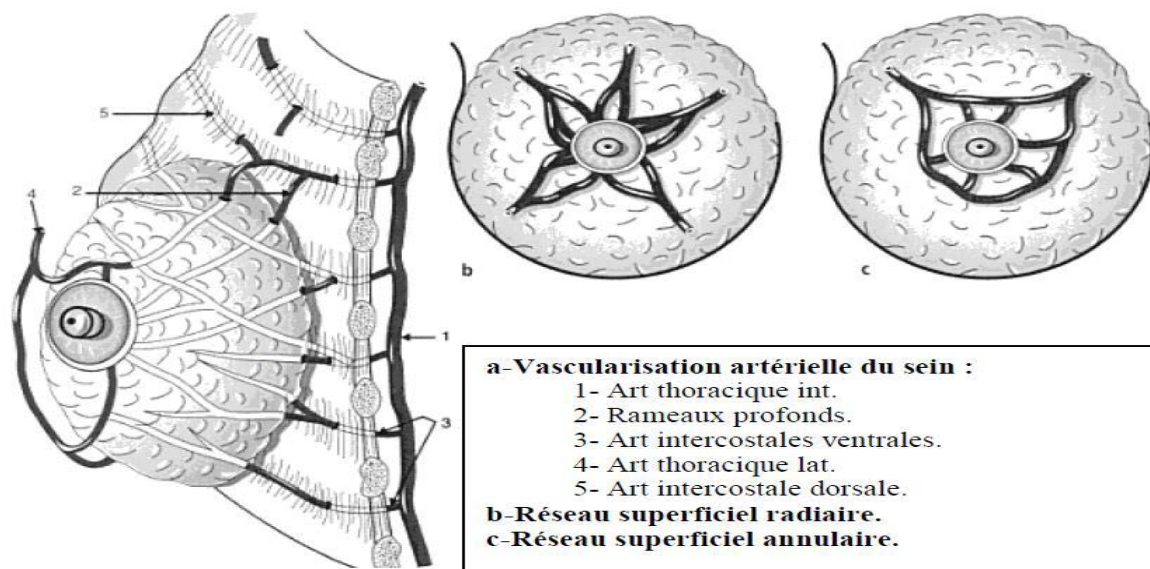


Figure 34 : Vascularisation artérielle du sein

c. Les voies lymphatiques (figure 35)

En raison de l'importance du réseau lymphatique mammaire et de ces très riches anastomoses avec les réseaux voisins, le cancer du sein est considéré comme une maladie grave d'emblée. Il existe trois réseaux lymphatiques :

- Un réseau cutané superficiel au niveau de la couche profonde du derme, riche, plus développé à la proximité du mamelon. A la périphérie du sein, il s'anastomose avec les

lymphatiques cutanées du thorax, cou, et paroi abdominale. Il draine essentiellement vers les lymphocentres axillaires.

- Un réseau sous aréolaire, forme une anastomose entre le réseau profond de la glande et le réseau cutané.

Un réseau profond formé par des sacs lymphatiques péri-lobulaires qui se drainent dans les canaux lymphatiques des espaces inter lobulaires.

L'ensemble de la lymphe aboutit au plexus lymphatique sub-aréolaire à partir duquel se dirigent vers les nœuds axillaires, para-sternaux, supra claviculaires et intercostaux postérieurs.

On distingue trois niveaux ou étages de BERG:

- Niveau I : étage axillaire inférieur : les ganglions en dehors du petit pectoral ;
- Niveau II : étage axillaire moyen : les ganglions situés derrière le petit pectoral ;
- niveau III : étage axillaire supérieur ou apical : comprend les ganglions du sommet de l'aisselle situés en dedans du petit pectoral.

Un curage axillaire standard comprend les niveaux I et II de Berg.

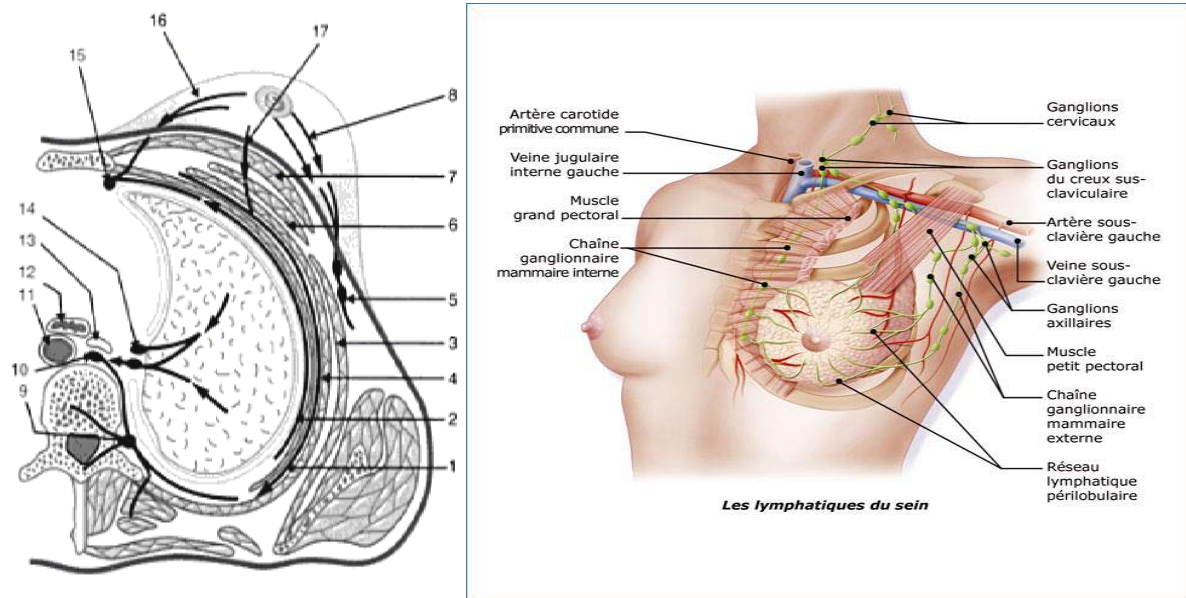


Figure 35 : Les voies lymphatiques du sein(1)

- | | | |
|---|--------------------------------------|---|
| 1. Muscle intercostal interne. | 8. Conduits lymphatiques axillaires. | 14. Nœuds lymphatiques broncho-pulmonaires. |
| 2. Conduit lymphatique intercostal interne. | 9. Nœuds lymphatiques vertébraux. | 15. Nœuds lymphatiques para sternaux. |
| 3. Muscledentelé antérieur. | 10. Canal thoracique. | 16. Conduits lymphatiques thoraciques internes. |
| 5. Nœuds lymphatiques axillaires. | 11. Aorte. | 17. Conduits lymphatiques postérieurs |
| 6. M. Petit pectoral. | 12. Œsophage. | |
| 7. M. Grandpectoral. | 13. Veine azygos. | |

2. Rappel ANATOMO-PATHOLOGIQUE

2.1. Le CLIS

a. Etude macroscopique (figure 36) :

Macroscopiquement, le CLIS est une tumeur le plus souvent palpable mallimitée à contours irréguliers(7).



Figure 36: Coupe macroscopique d'une pièce de mastectomie(7)

b. Etude histologique :

L'examen anatomo- pathologique des pièces opératoires permet d'une part un diagnostic de certitude du cancer du sein, d'autre part fournit un complément très utile à la classification TNM pour engager un protocole thérapeutique et évaluer l'avenir évolutif de la maladie (8).

Les lésions sont caractérisées 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(8). Ces cellules sont dissociées les unes des autres ce qui donne un aspect ébranlé à cette prolifération(9) (figure 37;38).

La définition de CLIS est purement anatomopathologique. Il se développe au début de son évolution dans la partie terminale des canaux galactophores, à la jonction canaliculo-acineuse (unité sécrétoire hormono-sensible). Il est constitué par des lobules de tailles inégales mais souvent inférieurs à la normale.

Les signes histologiques sont de 2 types :

b.1. Lésions intralobulaires :

Les cellules tumorales sont issues de la couche cellulaire épithéliale interne qui borde la lumière ductulaire terminale et non pas de l'assise myoépithéliale. Les cellules d'aspect monomorphe sont de taille légèrement supérieur à celles des cellules normales. Elles possèdent un noyau relativement volumineux, rond à chromatine irrégulière et épaisse au sein duquel les mitoses sont rares. Le cytoplasme modérément abondant, dont les limites sont nettes, apparaît clair, forme un halo régulier autour du noyau et contient parfois des vacuoles. Si le rapport nucléo-cytoplasmique est le plus souvent conservé, il existe une perte de la polarité sécrétoire (figure 39).

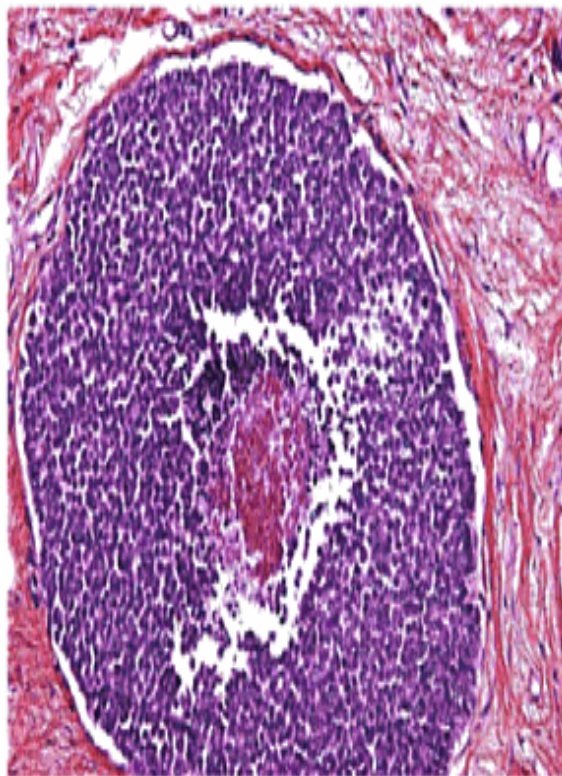


Figure 37 : Carcinome lobulaire in situ : la lumière du canal est totalement oblitérée par les cellules tumorales dont les noyaux sont hyperchromatique et atypique (LINHES × 200).(8)(9)

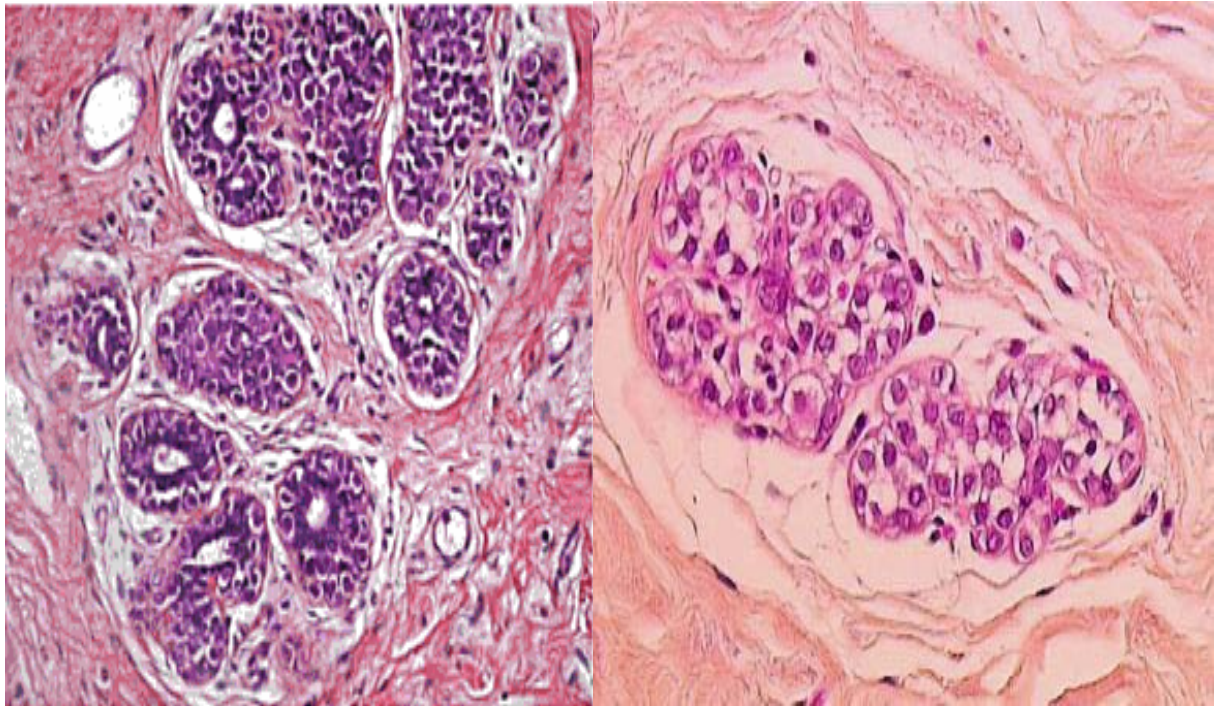


Figure 38 : néoplasie lobulaire : c'est une prolifération de cellules épithéliale dans l'unité terminale ductulo-lobulaire, avec oblitération de la lumière des alvéoles (8) (9)

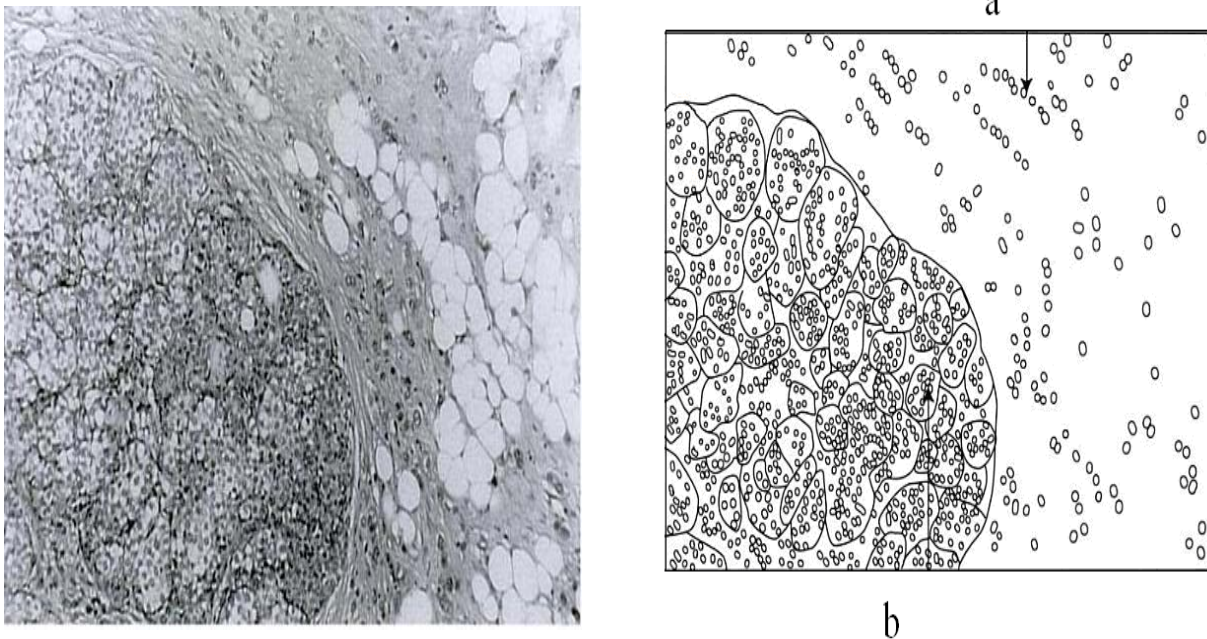
Les lobules atteints sont augmentés de volume et la lumière distendue des ductules terminaux est totalement comblée par ces cellules néoplasiques qui prennent un agencement caractéristique bien arrangé "en sac de bille" (10), et qui conservent leur territoire propre (10). Il n'existe généralement ni cellules xanthelasmisécés ni nécrose, ni calcifications et dans les cas typiques il y a une disparition de la lumière.

b.2. Altérations épithéliales extra lobulaires (figure 37):

Très fréquente 78% des cas, elles se présentent sous forme de cellules semblables à celles du CLIS qui colonisent les structures normales des canaux de plus grand calibre en s'insinuant entre la membrane basale et l'épithélium selon un mode d'extension pagetoïde. Ces images, exceptionnelles dans la région rétro aréolaire peuvent se rencontrer très à distance de la lésion. Cette infiltration pagetoïde qui sera d'un grand intérêt pour poser le diagnostic dans les cas difficiles, constitue souvent un signe anatomopathologique très précoce du CLIS et peut chez

la femme âgée, où les lobules régressent après la ménopause, représenter la seule altération histologique de la pathologie.

Pour FECHNER, les altérations des canaux extra lobulaires peuvent se présenter sous d'autres aspect: mural- massif- cribriforme- papillaire (figure 39)



2.2. Le carcinome lobulaire invasif:

a. Aspet macroscopique

Macroscopiquement ces tumeurs réalisent souvent des masses palpables mal limitées difficilement mesurables ; parfois elles sont très difficiles à mettre en évidence du fait du caractère diffus de l'infiltration. Cette variété tumorale est souvent multifocale, multicentrique et bilatérale. Elle ne s'accompagne pas de maladie de Paget du mamelon.

b. Aspect histologique

Histologiquement la forme typique est constituée de cellules rondes, isolées ou disposées en « file indienne », plus rarement en plages. Les cellules sont monomorphes à noyau rond, presque dépourvues d'anisocaryose ; leur cytoplasme acidophile peu abondant est souvent creusé d'une vacuole de sécrétion PAS ou bleu Alcian positive déjetant le noyau en périphérie. Une composante lobulaire in situ est retrouvée dans 70% des cas. L'extension canalaire se fait selon un mode « pagetoïde ». Cet aspect doit représenter au moins 70% de la lésion pour que la tumeur soit classée parmi les formes typiques. Certaines formes sont atypiques soit sur le plan architectural réalisant des cordons, des alvéoles parfois même des tubes, soit sur le plan cytologique les cellules pouvant présenter des atypies cyto-nucléaires (11). Ces carcinomes lobulaires atypiques auraient un pronostic plus défavorable que la forme typique. Il a été bien décrit cinq sous-types de carcinomes lobulaires invasifs (FECHNER 1975, FESHER et Al. 1979, MARTINEZ 1979). Chaque sous-type est nommé suivant son modèle de croissance :

- ❖ La variante classique (FECHNER 1975, MARTINEZ 1979) qui s'infiltré à travers des tissus sans distorsions architecturales et qui a des cellules tumorales qui sont arrangées dans des cordes étroites, appelées "files indiennes " et qui entoure des structures normales dans un mode objectif (figures 40.41.42).
- ❖ La variante solide (FECHNER, 1979) qui se compose de couches de groupes de cellules typiques avec un stroma peu abondant.
- ❖ La variante alvéolaire (MARTINEZ, 1979) qui se compose de petites clusters de vingt ou plus cellules et s'infiltré de la même façon que la variante classique.
- ❖ La variante tubulo-lobulaire (FISHNER et Al. 1979) où les cellules tumorales forment des structures micro lobulaires.
- ❖ Un sous-groupe mixte (DIXON et AL. 1984) qui comme le nom indique, se compose de mélange des autres sous-types. Il y a encore une controverse sur le fait que le type de cellule "signet ring"(STEINBRECHER, 1976) appartient aux groupes Invasifs « ductal » ou « lobular »

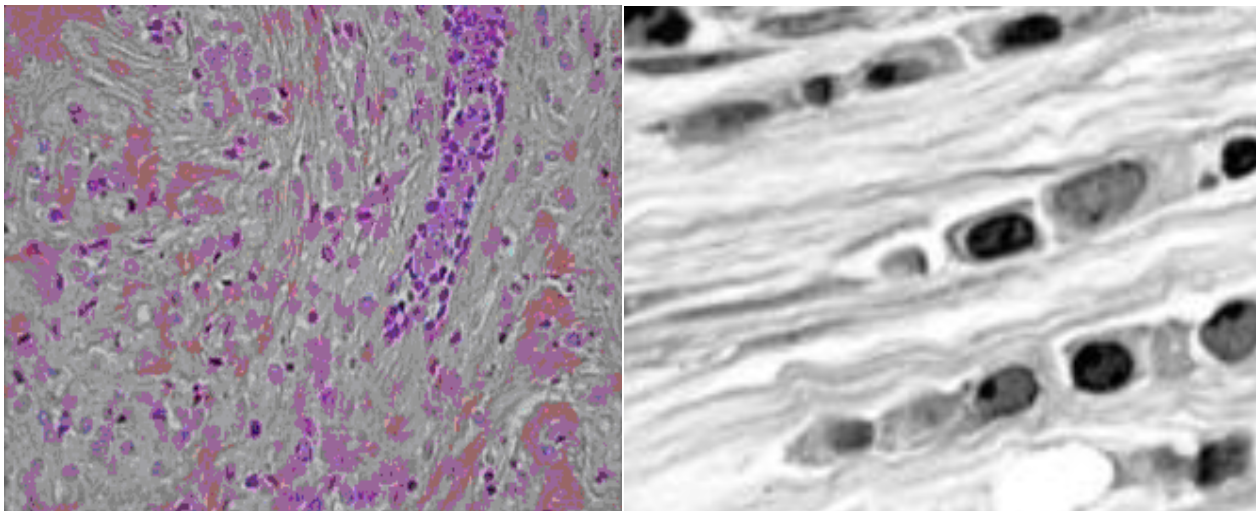


Figure 40 : carcinome lobulaire infiltrant aspect en file indienne HES×40

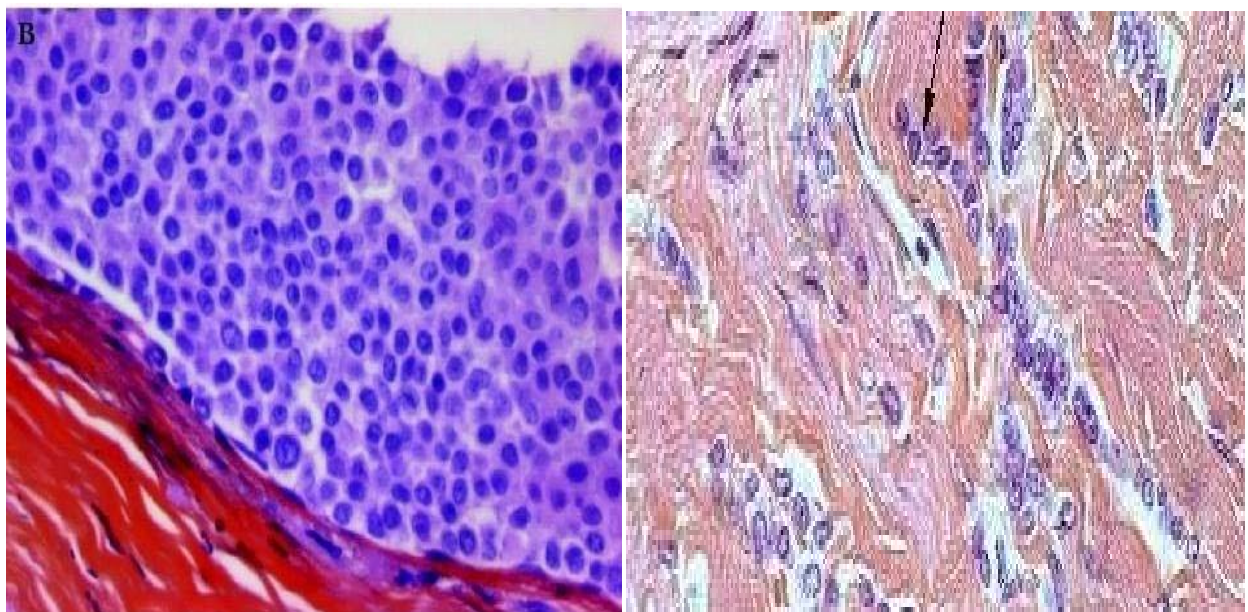


Figure 41: Carcinome lobulaire infiltrant « classique » composé d'une prolifération de cellules uniformes infiltrative arrangées en files indiennes.H.E (12)

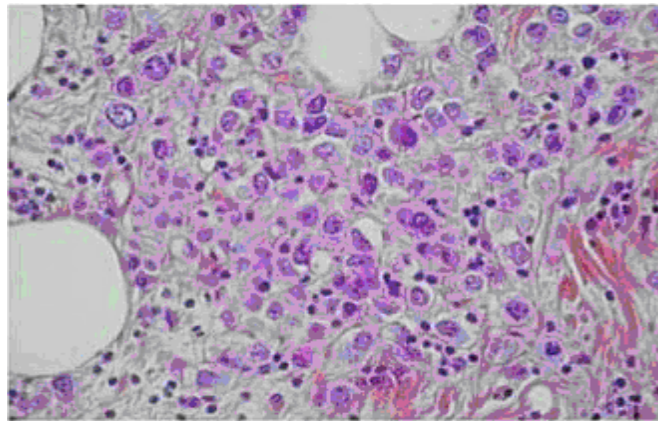


Figure 42: CLI variante pléomorphe ou mixte (HES×400). (13)

c. Immunohistochimie : (14 .15.16 .17.18)

L'immunohistochimie en pathologie mammaire a pris une place de plus en plus importante au cours des dernières années, elle apporte les paramètres indispensables de la définition du pronostic et fournit le statut de marqueurs prédictifs de réponse à des thérapeutiques ciblées ou cytotoxiques classiques.

Le CLI exprime des récepteurs aux œstrogènes dans 87,5% et des récepteurs à progestérone dans 75% des cas.

La majorité des carcinomes lobulaires invasifs classiques manque de surexpression de HER2, elle peut être vue dans moins de 1% des CLI. Cette surexpression se voit généralement dans la variante pléomorphe des carcinomes lobulaires.

Les CLI montrent une perte complète de l'expression membranaire d'Ecadherine, ce qui peut constituer un outil de valeur dans le diagnostic des lésions de carcinome infiltrant de type canalaire ou lobulaire.

La cathepsine, positivité de 34βE12, la P53 et la vimentine sont moins souvent retrouvées que dans le carcinome canalaire infiltrant. La GCDFP-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein) est mise en évidence dans les CLI de type histiocytoïde ou pléomorphe. La cycline D1 est exprimée dans 80% des cas, sans amplification du gène.

d. Altérations génétiques : (19)

Dans le carcinome lobulaire infiltrant, il existe une délétion du gène de l'Ecadherine en 11q22, qui est parallèle à la perte de la surexpression du gène en immunohistochimie. Cette protéine membranaire est impliquée dans l'adhésion cellulaire, ce qui explique en partie la perte de cohésion cellulaire observée dans les carcinomes de type lobulaire.

II. Epidémiologie et facteurs de risques :

1. La fréquence:

Le carcinome lobulaire représente 2,8 % à 6 % de l'ensemble des lésions malignes du sein. Il constitue, par sa fréquence, le deuxième type histologique après le cancer galactophorique (canaire) dont la fréquence est de 85%(1.2)

1.1. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) est défini (selon l'OMS) comme un carcinome intéressant les canalicules intralobulaires sans envahissement du tissu Conjonctif voisin.

Le CLIS est une lésion rare : son incidence est de 2 à 3 % des cancers du sein.

Il est considéré comme un facteur de risque de cancer invasif plus qu'un état cancéreux. Sa fréquence varie selon les auteurs entre 0,8 et 3,8 %(20.21), et il est retrouvé sur 0,8 à 2 % des biopsies réalisées pour lésions bénignes.

✚ Dans notre série aucun cas de CLIS n'a été rapporté, et ceux-ci est dû au

Diagnostic tardif des cancers du sein chez toutes les femmes même si le délai moyen de consultation est de 1 à 3 mois.

1.2. Carcinome lobulaire invasif (CLI) :

Les carcinomes lobulaires infiltrants représentent 4 à 10% des cancers du sein (1.2) Leur originalité tient essentiellement à leur difficulté diagnostique et à leur particularité métastatique évolutive (22).

Le CLI est le deuxième type de cancer du sein invasif après le canalaire.

Dans notre série le CLI du sein a été retrouvé chez 43 patientes, sur 908 cas de cancers du sein soit un pourcentage de 4,76 % des cancers du sein.

Tableau IX : La fréquence du carcinome lobulaire infiltrant (23)

Auteurs	Fréquence %
AGRWAL T	10
MARIE D et HARAKE	8-14
A.FRANCIS et D.W.ENGLAND	10-15
Notre étude	4,76

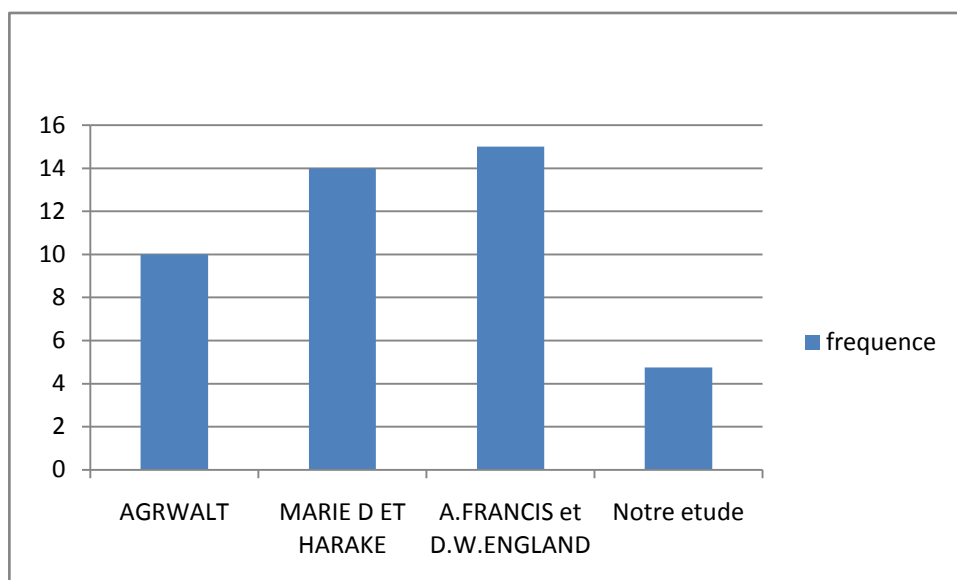


Figure 43: La fréquence du carcinome lobulaire infiltrant

- ✚ Dans notre étude, la fréquence de CLI dans l'ensemble des cancers du sein est inférieure par rapport aux autres études(tableau IX)

1.3. Association du CLIS et du Carcinome infiltrant :

Le CLIS peut être associé à d'autres types de carcinomes infiltrants que Lobulaires(24).

Le carcinome lobulaire in situ est associé à un cancer micro-invasif dans 5% des Cas.

L'association du CLIS à un cancer invasif augmente le risque de cancer bilatéral synchrone et métachrone et donc par conséquent aggrave le pronostic (6–20).

- ✚ Dans notre série, un seul cas a été rapporté du CLIS associé au CLI .

2. Age et le sexe :

2.1 Age :

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein(28). Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale. Par contre aucune étude n'a été rapportée sur un lien entre le carcinome lobulaire et l'âge des premières menstruations.

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3%, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause(29), dont le mécanisme est la production prolongée des hormones ovariennes(29).

Dans des études plus récentes, cette moyenne était de 60 ans avec des extrêmes allant de 27 à 89 selon JAUFFRET(27) et de 52 ans selon Hakan MERSEIN

Au Maghreb, cette moyenne était de 47 ans (28–77) selon Dr BOULAAMANE (25) et de 50 ans (38–80) selon El AIOUANI au Maroc (26)

- ✚ Dans notre étude : les âges extrêmes étaient de 25 et 74 ans.
- ✚ La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 45 et 69 ans avec un taux de 57,5 %, il s'agit de la tranche d'âge ciblée par le programme national de détection précoce, avec une médiane de 50,5ans

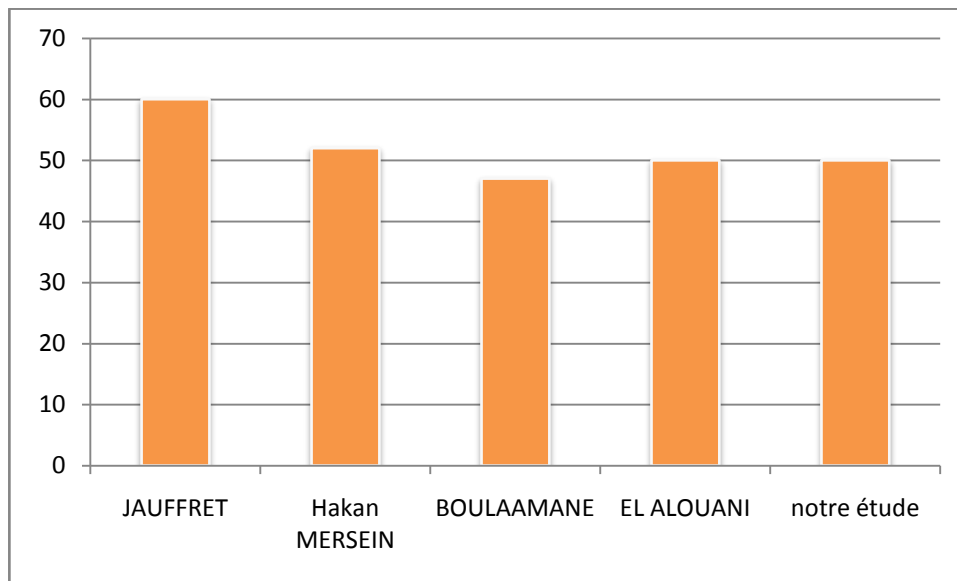


Figure 44: Age moyen des patientes ayant un CLI selon les différentes études

- Alors on note que les résultats de notre étude se rapprochent des constatations épidémiologiques.

2.2. Le sexe :

Le cancer du sein chez l'homme représente 1 % des cancers masculins et moins de 1 % des cancers du sein. Il est rare chez l'homme, 100 fois moins fréquent que chez la femme.

Il faut noter que la fréquence des cancers bilatéraux et des cancers multiples (14% contre 7% chez la femme) est plus importante (30).

L'évolution locale est souvent plus rapide que chez la femme car la glande mammaire a un petit volume (3.4).

Le cancer lobulaire invasif est très rare chez l'homme parce que le sein de l'homme est dépourvu de lobules. Cependant dans une étude publiée en 2008 sur 52 cas de cancer du sein chez l'homme, seul 6,5% était des carcinomes lobulaires (31).

- Dans notre étude, aucun cas n'a été constaté.

3. Facteurs de risques :

3.1. Parité :

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares(32). L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq Accouchements(33). Toutefois il n'y a pas d'étude qui rapporte l'existence d'un lien entre les carcinomes lobulaires et la multiparité ou la nulliparité.

La nulliparité est un facteur de risque de survenue du cancer du sein admis par tous les auteurs, et l'incidence du cancer du sein diminue avec le nombre d'enfants.

En effet, la grossesse exercerait un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire, la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes (34).

L'augmentation de la fréquence des cancers du sein observée juste après une grossesse serait en revanche liée à une stimulation hormonale de la croissance tumorale de cancers déjà existants selon une étude menée par LAMBE et al. (35),

- ✚ Dans notre série, les résultats sont discordants avec les données de la littérature, la nulliparité ne représente que 25.6 %, alors que le taux de multiparité est de 48.8 % et les paucipares 25.6%.

3.2. Contraception hormonale :

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25% chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste(37). Le risque de cancer du sein ne change pas de manière

significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées.

Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulterait sera important(37). En revanche les études n'ont pas montré l'existence d'un lien spécialement entre les carcinomes lobulaires et la prise de contraceptifs oraux. (31 ; 36).

- ✚ Dans notre étude : 23 femmes étaient sous contraception hormonale soit 53% ; alors que 17 femmes ne prenaient pas de contraception hormonale (40%).

3.3. Statut hormonal :

Concernant l'âge de la ménopause, un âge tardif expose à un risque accru de cancer du sein, en raison d'une sécrétion plus longue d'œstrogènes, en particulier lors de la péri-ménopause (38.39).

- ✚ Dans notre série, parmi les 43 patientes : 31 cas étaient ménopausées soit 72% et 12 patientes étaient encore en activité génitale soit 28%.

- ✚ L'âge de ménopause était compris entre 45 et 55 ans, avec une moyenne de 46.7 ans

3.4. Traitement hormonal substitutif :

Le THS est prescrit pour pallier à la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé(29), et ce risque augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, ce risque est

augmenté de 26% à 35 %(29).Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement.

Les données de la littérature ont confirmé que la prescription de THS est associée à un excès de risque de développer un carcinome lobulaires (40). Ainsi, dans la MILLION WOMEN STUDY, le risque relatif de CLIS chez les utilisatrices par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de THS était de 2,82 alors qu'il n'est que de 1,56 pour le carcinome canalaire in situ (40).

✚ Aucune de nos patientes n'étaient sous THS.

3.5. Allaitement :

Une étude a montré que les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité(41). Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois(41).L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles, la lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme(42). Il a été montré que le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares (43).

✚ Parmi les 43 cas, 29 allaitaient au sein soit 67.4%, la durée de l'allaitement n'a pas été précisée dans notre étude.

3.6. Antécédents de mastopathie :

a. Antécédent personnel :

Les antécédents de pathologie bénigne du sein à type de mastose fibrokystique ou d'hyperplasie lobulaire et surtout les mastopathies prolifératives et atypiques s'accompagnent d'une augmentation du risque de cancer du sein.

Dupont et Page dans une série de 1835 patientes (44) ont montré que l'adénofibrome était un facteur de risque de survenue de cancer du sein à long terme. Ces cancers peuvent être de tout type, canaux ou lobulaires, infiltrants ou "in-situ".

- ✚ Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie bénigne a été retrouvé chez 2 patientes.

b. Antécédent familial :

Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque de survenue de cancer du sein. En effet une étude épidémiologique a montré que le risque augmente de 80 % lorsqu'il existe un antécédent au premier degré, de trois fois si deux antécédents du premier degré coexistent et de quatre fois en cas de trois ou plus antécédents (45)

Les femmes ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale soient 20 à 30 %, mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques. La localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 et la localisation de BRCA2 sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène P53 dans le syndrome de Li-Fraumeni ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue de cancer du sein chez les membres des familles concernées. (46)

Le CLI est associé dans 6 à 17 % des cas à des antécédents familiaux de cancer du sein. Plusieurs auteurs indiquent une augmentation de la fréquence du carcinome lobulaire associée à des antécédents familiaux, surtout maternelles (47 .48).

Cependant, Anderson (49) n'a pas jugé cette lésion fréquente dans les familles ayant plusieurs parents atteints. Selon l'étude menée par Rosen et al. , les patientes étaient plus susceptibles d'avoir un carcinome lobulaire, si une sœur était traitée pour cancer du sein.

Pour BOULAAMANE(25) ; 11 % des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, alors que pour El Alouani (26) ce taux est de 14%.

✚ Dans notre série, 30 % des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein

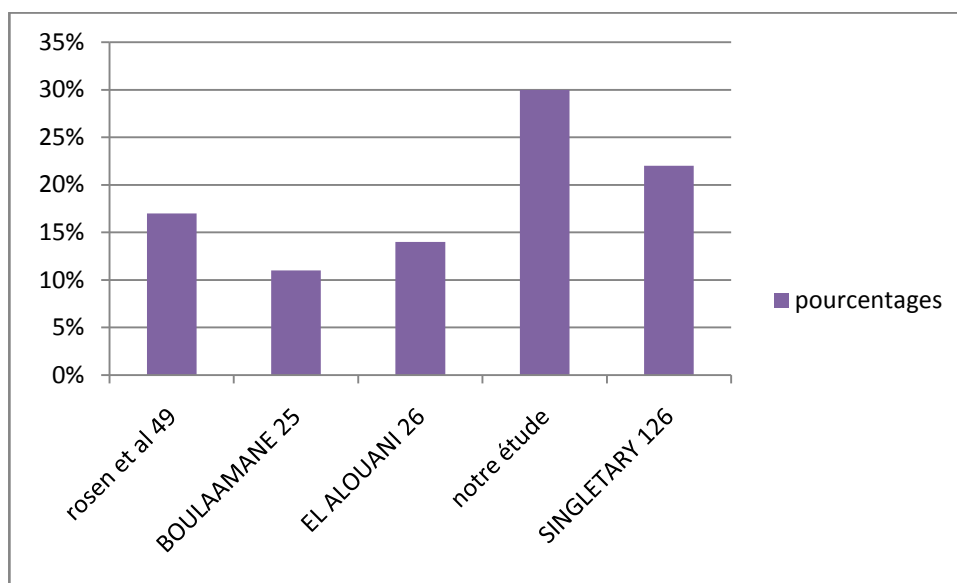


Figure 45: Les antécédents familiaux du CLI selon les différentes études.

III. Caractéristiques cliniques :

1. Délai de consultation :

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

Le délai moyen de consultation selon Rosen et al. était de 3mois, et de 2.7 mois selon Anderson (49)

Le délai était de 9 mois en moyenne pour BOULAAMANE (25), et 7 mois pour ElAlouani(26).

Quant à nos patientes, elles ont consulté dans un délai moyen de 6 mois avec des extrêmes de 01 mois à 32 mois, et seulement 18 % de ces patientes ont consulté avant 3 mois. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature on constate que nos patientes ont consulté dans un délai plus long que celles des autres séries. Ce retard de la première consultation explique le diagnostic de nos patientes au stade souvent avancé.

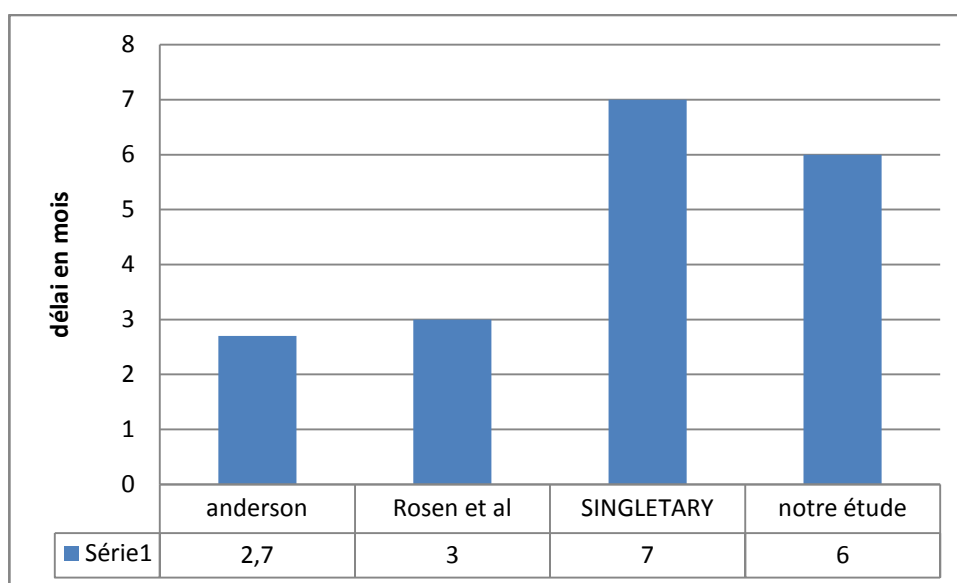


Figure 46 : Le délai de consultation du CLI selon les différentes séries.

2. Circonstance de découverte :

Le cancer lobulaire a une symptomatologie, en général, moins riche que le carcinome intracanalalaire , se traduit souvent par une masse mal limitée, assez volumineuse, difficilement palpable, aux contours mal définis, ressemblant parfois à une zone de consistance mastosique. (1 .2)

Le caractère pauci symptomatique du carcinome lobulaire peut expliquer son diagnostic souvent tardif. (50)

Dans l'étude effectuée par Cao et al. (51) la tumeur était découverte suite à l'autopalpation d'une tumeur dans 84,9%, ou écoulement mamelonnaire dans 1,9%, alors que 13,2% des patientes ne présentaient que des micros calcifications mammographiques.

Selon BOULAAMANE (25), l'autopalpation d'un nodule du sein constituait le motif de consultation le plus fréquent avec un taux de 90,1 %, de même pour El Alouani (26) avec un taux de 80 %.

Dans notre étude, l'autopalpation d'un nodule du sein était le mode de découverte le plus fréquent des CLI, avec un taux de 74,4 %, conformément aux données de la littérature.

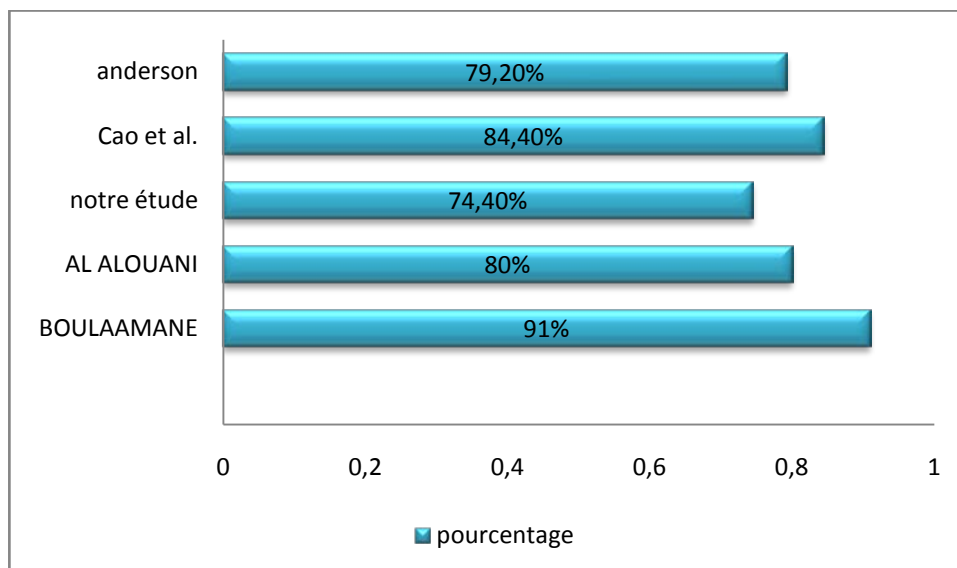


Figure 47 : L'autopalpation d'un nodule du sein selon les différentes séries.

✓ Découverte lors du dépistage orienté:

La grande majorité des sociétés savantes et des autorités de santé publique considère actuellement que la balance bénéfices-risques est en faveur du dépistage et recommande un dépistage systématique par mammographie des femmes de 50 à 69 ans, voire au-delà. La détection précoce des tumeurs par le dépistage reste un outil important de la lutte contre le cancer du sein évolué. L'enjeu est de mettre en œuvre un dépistage de la meilleure qualité possible.

Ainsi le diagnostic de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique du sein est de plus en plus fréquemment porté. Ceci est lié à plusieurs phénomènes: consultation plus précoce devant un signe clinique auparavant négligé et une augmentation de la fréquence des examens de dépistage.

3. Caractéristiques cliniques du carcinome lobulaire :

3.1. Le siège :

Le cancer lobulaire siège plus fréquemment dans le sein gauche que dans le sein droit, préférentiellement le quadrant supéro-externe (QSE) (2).

a. Selon le sein :

- La localisation dans le sein gauche est prédominante; Dans une série publiée de 2017 patientes, le sein gauche est affecté chez 50% des patientes, le sein droit chez 39 % et les deux seins chez 10,4%(2).
- Dans notre série 25 patientes avaient une tumeur au niveau du sein gauche (soit 60%) et 13 cas au niveau du sein droit (soit 30%), 5 patientes avaient du cancer bilatéral.

b. Selon le quadrant :

LAMBIOID et SHELLY sur neuf mastectomies ont trouvés que la localisation la plus fréquente est au niveau du QSE (25%).

Tableau X : Localisation selon le quadrant (52).

Quadrants	Fréquence %
Supéro – externe	25
Supéro – interne	13,9
Inféro – externe	1,2
Inféro-interne	0,5

- ✚ Dans notre série on a noté une prédominance au niveau du quadrant supéro externe (QSE) : 60,4%.

3.2. La multifocalité et multicentricité :

La multifocalité (foyers disséminés dans le même quadrant) est estimée en moyenne à 30% (53), elle est variable selon les auteurs (54). Pour la multicentricité (foyers disséminés dans d'autres quadrants), elle est estimée en moyenne à 50 % (53), elle est variable de 36 % à 70 % selon les auteurs (54).

Selinko (55) dans une série de 62 cas de CLI, a retrouvé la multifocalité et la multicentricité dans 21% des cas.

- ✚ Dans notre série : plus de deux quadrants sont touchés avec un pourcentage de 18.6%.

3.3. La taille :

En termes de taille de la tumeur, le carcinome lobulaire infiltrant est caractérisé par une taille tumorale volumineuse au moment du diagnostic. Cela serait expliqué par le fait que les CLI ont une réaction stromale moins marquée, voire absente, à l'origine d'une infiltration insidieuse de la glande mammaire sans élaboration de masse tumorale, ce qui rend la lésion impalpable et invisible, à la fois cliniquement et à la mammographie. (56 .57).

Un grand nombre d'auteurs ont rapporté, l'existence d'une taille tumorale augmentée au moment du diagnostic des carcinomes lobulaires, par rapport aux carcinomes canaux. Arpino et al. (57) ont analysé 4140 cas de CLI et 45169 cas de CCI : 54% des patientes ayant un CLI avaient une taille tumorale supérieure à 2 cm contre 49% dans les CCI, parmi lesquels 14% des CLI avaient une taille supérieure à 5cm contre 9% seulement des CCI.

Les résultats de l'étude de Pestalozzi (58) rejoignent ceux d'Arpino, une taille supérieure à 2 cm a été retrouvée dans 55,1% des cas.

- ✚ Dans notre étude : 65% des patientes avaient une taille tumorale entre 2 et 5cm, alors que les tailles >5cm représentaient 24%, et 11% des patientes avaient une taille tumorale inférieure ou égale à 2cm.

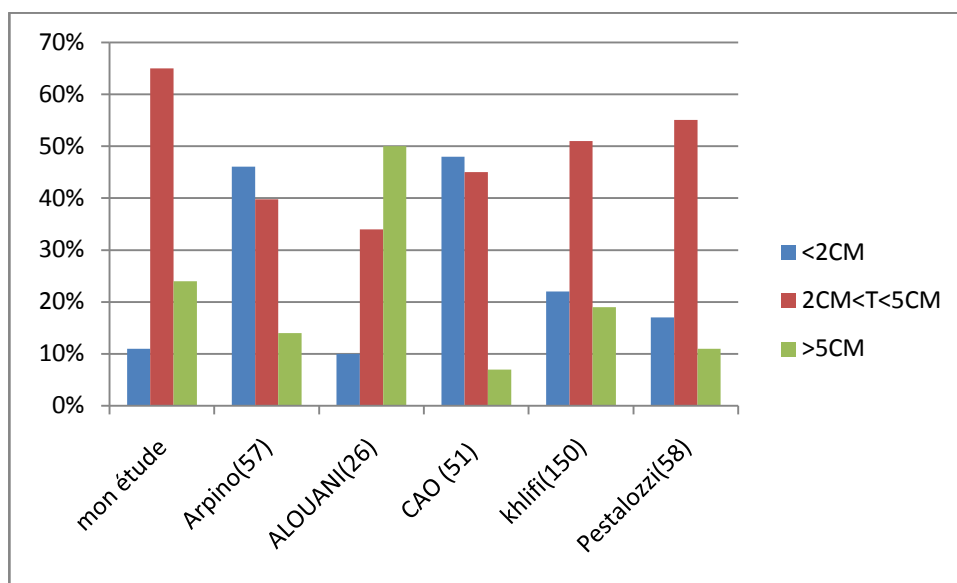


Figure 48 : Taille du nodule dans les différentes séries.

3.4. La bilatéralité :

Le CLIS est bilatéral dans 30 à 35 % des cas, alors que le carcinome lobulaire invasif est bilatéral dans 25 % à 36 % des cas, ce qui conduit certains auteurs à pratiquer de façon systématique une biopsie controlatérale en miroir (54–59). Actuellement Le diagnostic de cancer du sein bilatéral peut être suspecté : en dehors de toute expression clinique, lors de la découverte fortuite par écho mammographie du sein controlatéral, dans le cadre du suivi des cas de cancers du sein unilatéraux traités ou dans le cadre d'une mammographie de dépistage. Mais aussi peut être suspecté devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction du mamelon ou la découverte d'une adénopathie axillaire Le tableau diagnostique du cancer du sein bilatéral, le plus souvent rencontré dans la littérature, associait une lésion clinique d'un côté à une anomalie radiologique controlatérale dans 43,5 % des cas (60). Cette dernière situation était également fréquente dans les deux séries détaillant les modalités diagnostiques avec des taux rapportés de 34% pour Polednak et al. (62) et 45 % pour De La Rochefordière et al. (61). Dans la série de Polednak et al. en 2003, 104 patientes parmi 300 soit 34,7 % avaient un CSBS sans traduction

clinique diagnostiqué à partir d'anomalies bilatérales à la mammographie. Dans celle de De La Rochefordière et al. en 1994, le taux de CSBS sans traduction clinique était seulement de 7 %. Ces différences pourraient s'expliquer par la généralisation du dépistage par mammographie permettant un diagnostic plus précoce de lésions non palpables.

En outre, la capacité diagnostique de la mammographie, accrue par les techniques de numérisation, pourrait également expliquer le faible taux de cancer du sein bilatéraux métachrones pour certains auteurs, cancers qui seraient diagnostiqués plus précocement (62).

- ✚ Dans notre série la bilatéralité a été retrouvée chez 5 patientes soit 10%.

3.5. Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire axillaire est considérée comme l'un des principaux prédictors de survie chez les patientes atteintes de cancer du sein invasif.

La survie des patientes diminue avec l'augmentation du nombre des métastases ganglionnaires.

Le nombre de ganglions lymphatiques atteints est également utilisé pour prendre des décisions de traitement adjuvant. Bien que les carcinomes lobulaires infiltrants ont tendance à être diagnostiqués à un stade plus avancé que les carcinomes canaux, devant les problèmes diagnostiques décrits ci-dessus, et malgré la grande taille des CLI, il a été observé que le taux d'envahissement ganglionnaire lymphatique est le même ou même légèrement inférieur par rapport au carcinome canalaire infiltrant (57,63,64).

Selon BOULAAMANE et ALOUANI (25,26) des adénopathies axillaires homolatérales (N+) étaient retrouvées respectivement dans 42% et 51,66% des cas, or que selon Goldflam et al (152) étaient de l'ordre de 39%.

- ✚ Dans notre étude, l'atteinte des aires ganglionnaires a permis de retrouver des adénopathies axillaires homolatérales mobiles chez 15 % des patientes.

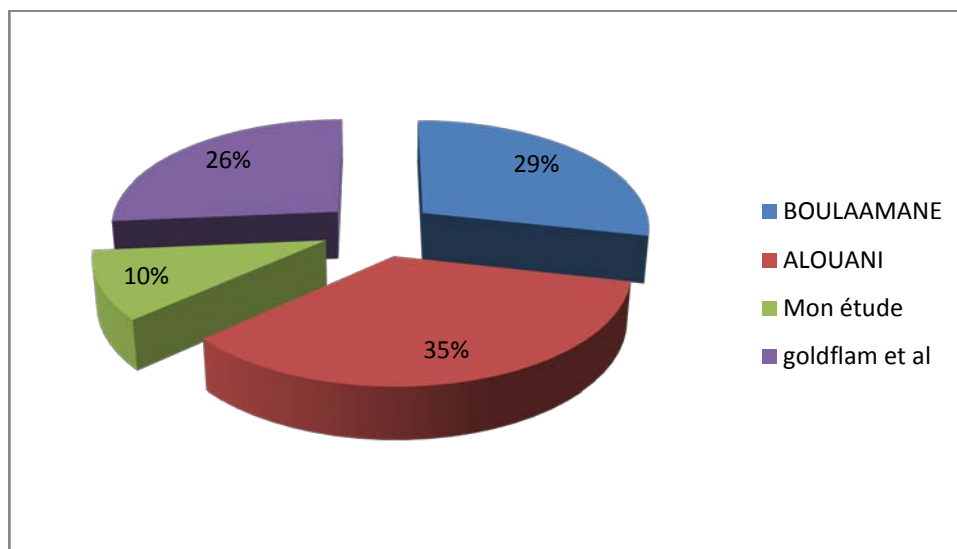


Figure 49: Atteinte ganglionnaire dans les différentes séries.
(ADP axillaires homolatérales)

IV. Etude paraclinique :

1. Radiologie :

a. Mammographie :65.66

Examen essentiel, réalisé dans les 10 premiers jours du cycle, elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, de profil, des prolongements axillaires, et au besoin complétée par des clichés centrés agrandis.

Les aspects les plus fréquemment rencontrés:

❖ Masse spiculée à centre dense (figure50)

C'est la présentation la plus fréquente de la lésion (60 % des cas dans la série d'Evans) . La masse opaque dense à bords irréguliers, à plus ou moins longues spicules, traduit dans ces cas une lésion d'évolution plus lente, avec un stroma réaction plus marquée. Sous cette forme, le CLI ne présente aucune caractéristique permettant de le distinguer du carcinome canalaire infiltrant (CCI).



Figure 50 : Masse opaque dense à contours irréguliers.

□a : masse dense spiculée des quadrants inférieurs du sein.

□b : cliché mammographiques centré et agrandi.

❖ Masse spiculée à centre non dense (figure 51)

Cet aspect, est plus souvent rencontré dans les carcinomes lobulaires que dans les canaux.

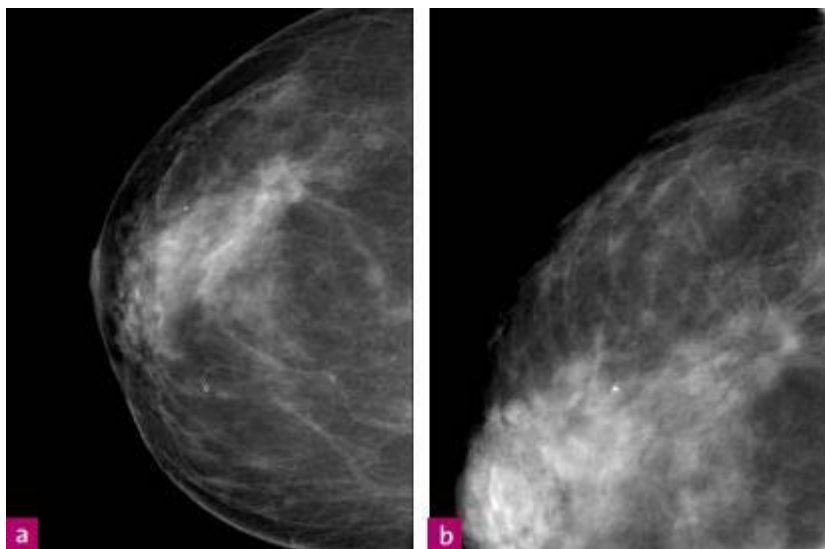


Figure 51 : Masse irrégulière à centre non dense.

a-b : Incidence de face, localisée et agrandie

❖ Distorsion isolée de l'architecture (figure52)

Elle s'observe de façon isolée dans 10 à 20 % des cas selon les séries. Elle s'associe moins souvent à des micro calcifications que le CCI en dehors des formes histologiques mixtes.

On rappelle ici que toute asymétrie glandulaire faisant suspecter un tel aspect doit inciter à la réalisation de clichés centrés avec agrandissement.

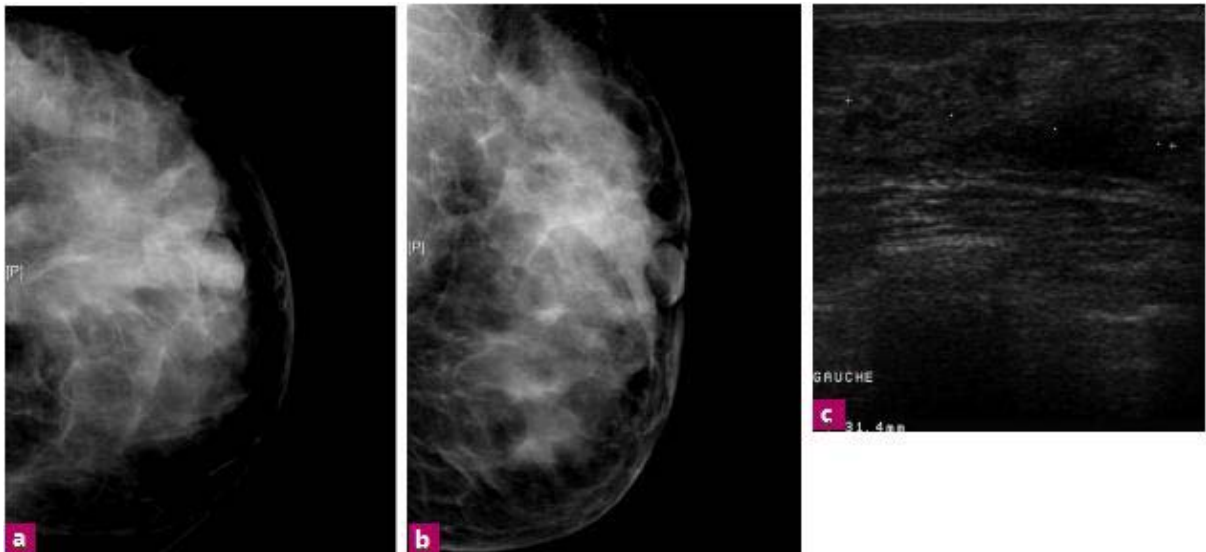


Figure 52 : Distorsion isolée.

□□a-b : mammographie.

□□c : échographie : masse hétérogène mal limitée.

❖ Asymétrie focale de densité

Elle représente 5 à 16 % des aspects observés selon les séries. Une simple asymétrie de densité dans un sein dense doit attirer l'attention. La confrontation à l'examen clinique permet de retrouver parfois une masse indurée. Dans ces cas, les clichés centrés peuvent être négatifs et seule l'échographie mammaire permet de mettre en évidence un syndrome tumoral.

❖ Multifocalité :

Une des particularités du CLI est sa tendance à la multifocalité. Dans une série de 130 CLI, Tot et al. Retrouvent 49 % d'atteinte uni focale, 12 % d'atteinte multifocale et 28 % d'infiltration diffuse, cette dernière forme étant de très mauvais pronostic (fig.53).

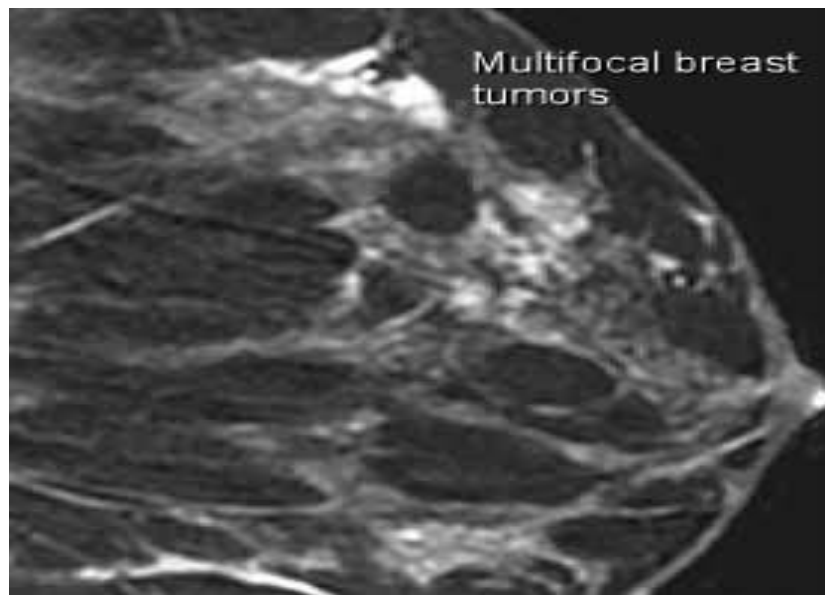


Figure 53 : Multifocalités de lésions

❖ Les microcalcifications:

Les micros calcifications sont beaucoup moins souvent associées à la masse opaque principale que dans le carcinome canalaire (10 à 20 % des cas seulement).

Les calcifications peuvent aussi traduire une composante canalaire associée (fig54)

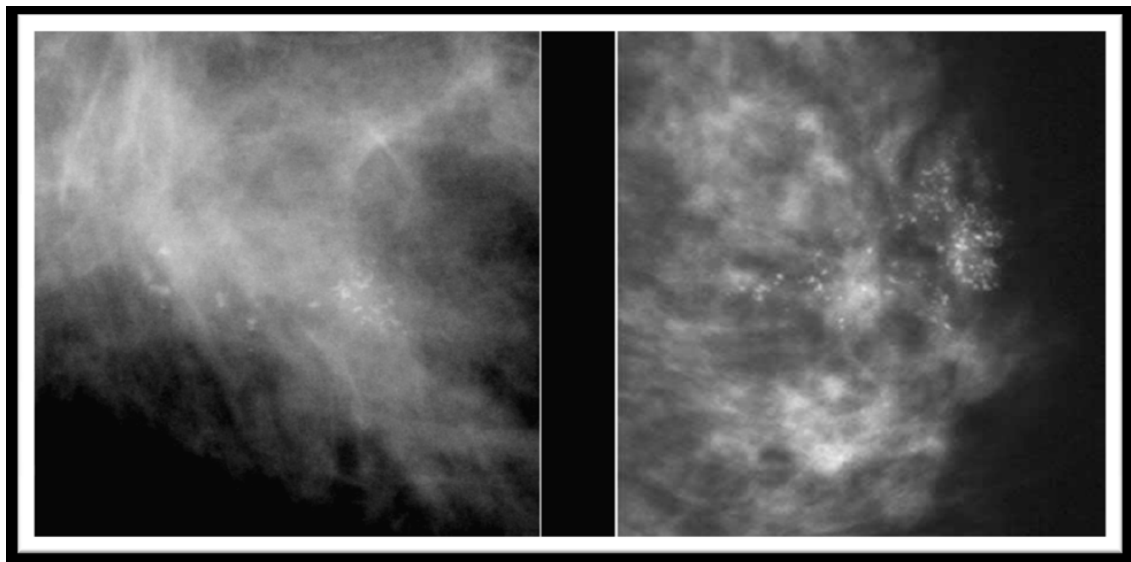


Figure 54 : Foyers de microcalcifications polymorphes.

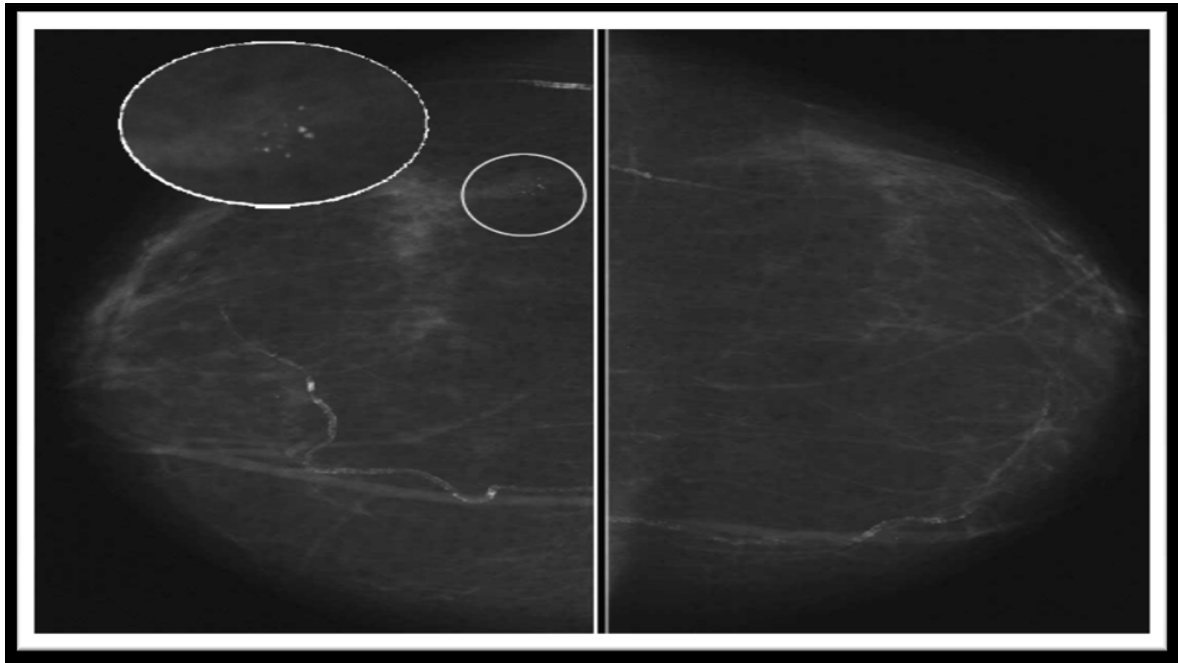


Figure 55 : Microcalcifications rondes.

Dans notre étude, la mammographie a objectivé des micros calcifications chez 53 % des malades.

❖ Mammographies occultes :

Les résultats sont très variables, jusqu'à 50 % des cas dans certaines séries (65).

On définit comme mammographie normale, l'absence de toute anomalie individualisable sur les 4 incidences de base du dépistage. Le plus souvent, il s'agit de seins denses (densités 3 et 4 du BIRADS).

L'échographie s'avère alors positive dans 80 à 90 % des cas (65). En dehors des seins denses, où la problématique rejoint celle du CCI, le cancer lobulaire peut être à l'origine d'une opacité de tonalité identique au tissu glandulaire environnant (même dans un sein de faible densité) et sans signes d'infiltration.

La taille mammographique sous-estime généralement la taille histologique des carcinomes lobulaires infiltrants. Yeatman (66) a, en effet, mis en évidence que celle-ci était, en moyenne inférieure de 1 cm à la taille retrouvée à l'histologie.

- ✚ Dans notre série, la mammographie a été réalisée chez 38 patientes. Elle a objectivé une opacité radiologique mammaire suspecte .

Dans le tableau ci-dessous nos résultats sont comparés à ceux de la littérature.

Tableau XI : Aspects mammographiques du CLI.

Etudes	Opacité suspecte(%)	micro calcifications	Asymétrie focale de densité	Distorsion isolée	Négatifs	Autres signes
Evans[12]	60	11	9	20	-	-
Uchiyama[129]	38	20	16	16	2	8
Weinstein[127]	30	-	5	10	48	7
Albayarak, ZK[130]	42	13	29	-	29	-
Hillern[119]	53	-	4	16	16	7
Le Gal [118]	50	-	19	18	-	12
Notre etude	80	53	-	-	-	-

b. Echographie mammaire :

L'échographie est un complément de la radiographie en cas d'anomalie. Cet examen a un grand intérêt quand les seins sont radiologiquement denses, c'est l'examen de référence chez les femmes très jeunes (68,69).

Le rendement diagnostique de l'échographie est pratiquement le même que celui de la mammographie dans le cancer mammaire précoce, son avantage est de préciser la nature kystique ou non de la lésion.

Le CLI ne présente pas de caractéristiques spécifiques en échographie permettant de le distinguer du CCI : on retrouve une masse hypoéchogène irrégulière à grand axe vertical. Le contenu est le plus souvent hétérogène ; les contours irréguliers sont flous, anguleux ou micro

lobulés. L'atténuation postérieure est inconstante, mais classique. Il semble que le halo hypoéchogène soit un signe déterminant et fréquemment retrouvé pour Skaane (70–72).

Butler a décrit des aspects échographiques différents en fonction du sous type histologique, il semble également que la taille moyenne du CLI soit significativement supérieure à celle du CCI : 22 mm contre 14 mm(70).

L'échographie présente un intérêt majeur dans la détection des lésions :

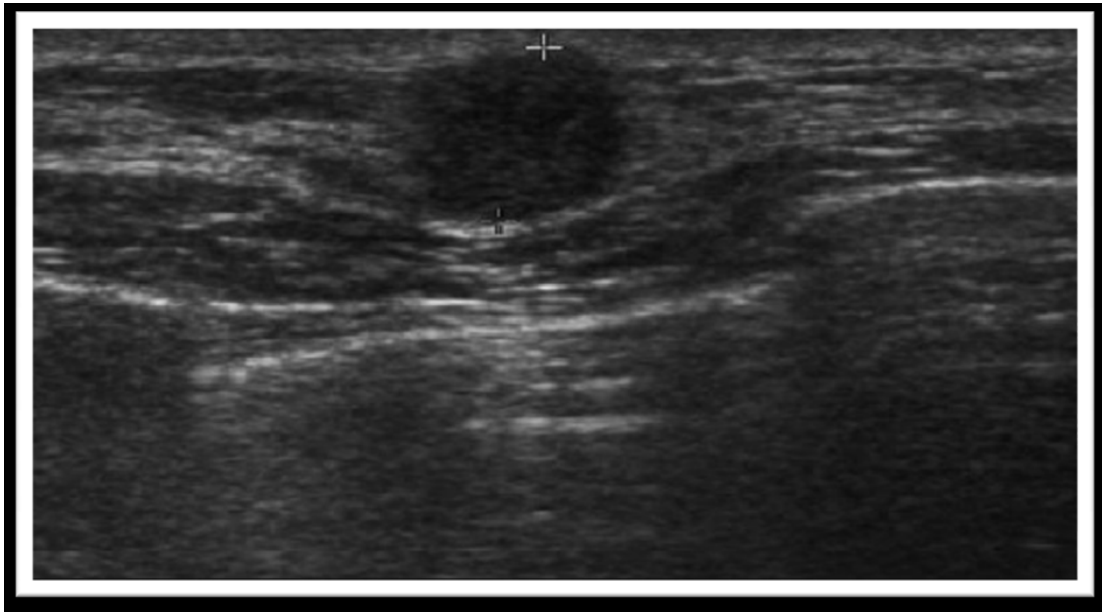
Examen très sensible, elle est positive dans 85 % des cas dans la série de Butler, 100 % des cas dans la série de Mesurolle concernant les lésions de taille inférieure à 1 cm. Elle peut toutefois être prise à défaut dans un certain nombre de cas (12 % dans la série de Butler) notamment dans les lésions infiltratives diffuses :

L'écho texture apparaît alors hétérogène, sans réelle masse individualisable(72).

La valeur diagnostique de l'échographie a été démontrée seulement pour les cas où la mammographie n'a montré aucune anomalie pathologique, (73 .74.75).

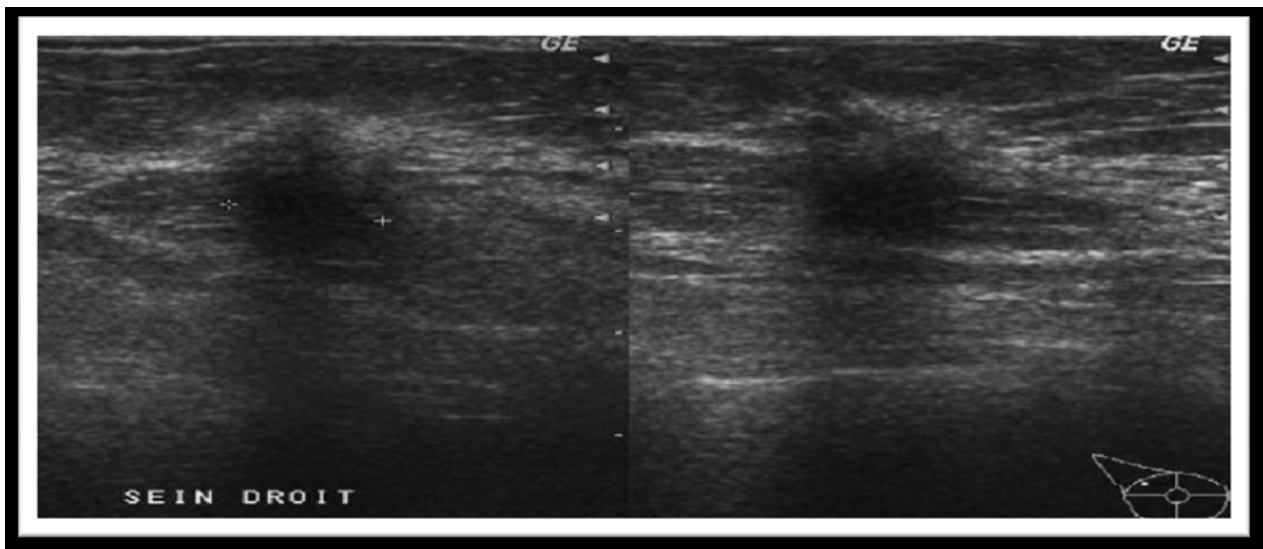
Dans la littérature, la sensibilité de l'échographie pour la détection des CLI connus varie entre 68% et 97%. Cependant, comme la Mammographie, l'échographie a tendance à sous-estimer la taille de la tumeur (76 .77).

En complément à la mammographie, l'échographie permet de suspecter, la malignité dans la plupart des cas et de découvrir une image irrégulière, Hypoéchogène hétérogène, unilatérale, à limite floue chez les 43 patientes et de confirmer la présence des adénopathies chez toutes les patientes.



Masse hypoéchogène à contenu finement hétérogène, à grand axe vertical.

Figure 56: Aspect échographique du CLI.



Masse fortement hypoéchogène, irrégulière, de contour indistinct avec atténuation postérieure.

Figure 57: Aspect échographique du CLI

- Dans notre étude, échographie mammaire a été réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé :
- ✚ Une formation hypoéchogène et / ou hétérogène avec des contours flous.

+/-signes d'atténuation, suspecte dans 40 cas soit 93%.

- ✚ Micro calcifications dans 16 cas soit 37%.
- ✚ Epaissement du tissu sous cutané dans 2 cas soit 4.6%
- ✚ Formation kystique dans 1 cas soit 2.4%
- ✚ Adénopathies axillaires dans 15cas soit 35%

c. Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est largement reconnue comme la modalité de détection la plus sensible dans le carcinome lobulaire infiltrant : elle est de 83 à 100 %, avec deux études prospectives retrouvant une sensibilité de 95 et 97 %. Cette sensibilité est supérieure aux autres modalités diagnostiques : 65 à 98 % pour l'examen clinique, 81 à 98% pour la mammographie, 68 à 98% pour l'échographie (78. 79)

❖ Caractéristique du carcinome lobulaire infiltrant en IRM :

- Masse :(80.81)

La morphologie la plus fréquente est le rehaussement type masse, avec une incidence de 21 à 95% :

- la présentation la plus fréquente est une masse unique de forme irrégulière et de contour spiculée (Fig. 1).Des formes bien circonscrites et rondes sont également décrites. En mammographie, cette lésion se traduit le plus souvent par une masse spiculée. D'après Schelfout et al., qui ont comparé les images mammographiques et IRM, 6 masses en IRM étaient visibles sous forme de distorsion architecturale en mammographie et deux comme asymétrie de densité (82). En pathologie on retrouve le plus souvent une masse unique à contours irréguliers.
- Une masse principale entourée de multiples foci est également décrite.

- Rehaussements non-masse (RNM) et foci

Dans la littérature, seule une étude utilise le lexique Birads pour décrire la morphologie du carcinome lobulaire infiltrant (82). La majorité des autres présentations est donc regroupée ici. Le deuxième type d'image IRM le plus fréquemment décrit associé au carcinome lobulaire infiltrant est des rehaussements multiples : •les lésions observées sont soit de multiples foci reliés par un rehaussement linéaire, soit un rehaussement en grappe. En histologie, le premier type correspond à une tumeur discontinue avec des cellules en file indienne. Le second type est corrélé à des petits amas de cellules séparés par du tissu mammaire normal ; •on retrouve également des rehaussements régionaux, canaux, segmentaires et diffus (Fig. 4). En mammographie, ces rehaussements sont typiquement décrits comme des distorsions architecturales ou des asymétries de densité.

- Asymétrie et distorsion IRM

Dans la littérature, les distorsions en IRM sont beaucoup plus rares qu'en mammographie: Schelfout et al. Décrivent trois cas de distorsion IRM : le premier correspond à une masse palpable sans anomalie au bilan conventionnel (83), les deux autres à une distorsion en mammographie sans anomalie clinique ou échographique. Phillips et al. Décrivent un cas sous forme d'une asymétrie IRM sans prise de contraste. En imagerie conventionnelle, on retrouvait une asymétrie mammographique avec une masse échographique. En pathologie, on retrouvait un carcinome lobulaire infiltrant de bas grade. IRM normale : cette présentation est beaucoup plus rare. Schelfout et al. Décrivent un cas d'IRM normale, correspondant en imagerie standard à une distorsion mammographique et à une masse circonscrite en échographie(83). Elle reste probablement liée à la technique et au protocole utilisé (séquences morphologiques + dynamiques).

En conclusion : le carcinome lobulaire infiltrant peut prendre une apparence variable en imagerie, aussi bien en mammographie qu'en IRM. Malgré ce challenge, l'imagerie reste fondamentale dans la détection et la prise en charge de carcinome lobulaire infiltrant. L'IRM, en

dépit de son coût et sa disponibilité limitée, a une place croissante dans la prise en charge du carcinome lobulaire infiltrant, en raison de sa supériorité prouvée sur la mammographie et l'échographie en termes de détection de multifocalité et multicentricité, et d'évaluation plus précise de l'étendue de la maladie.

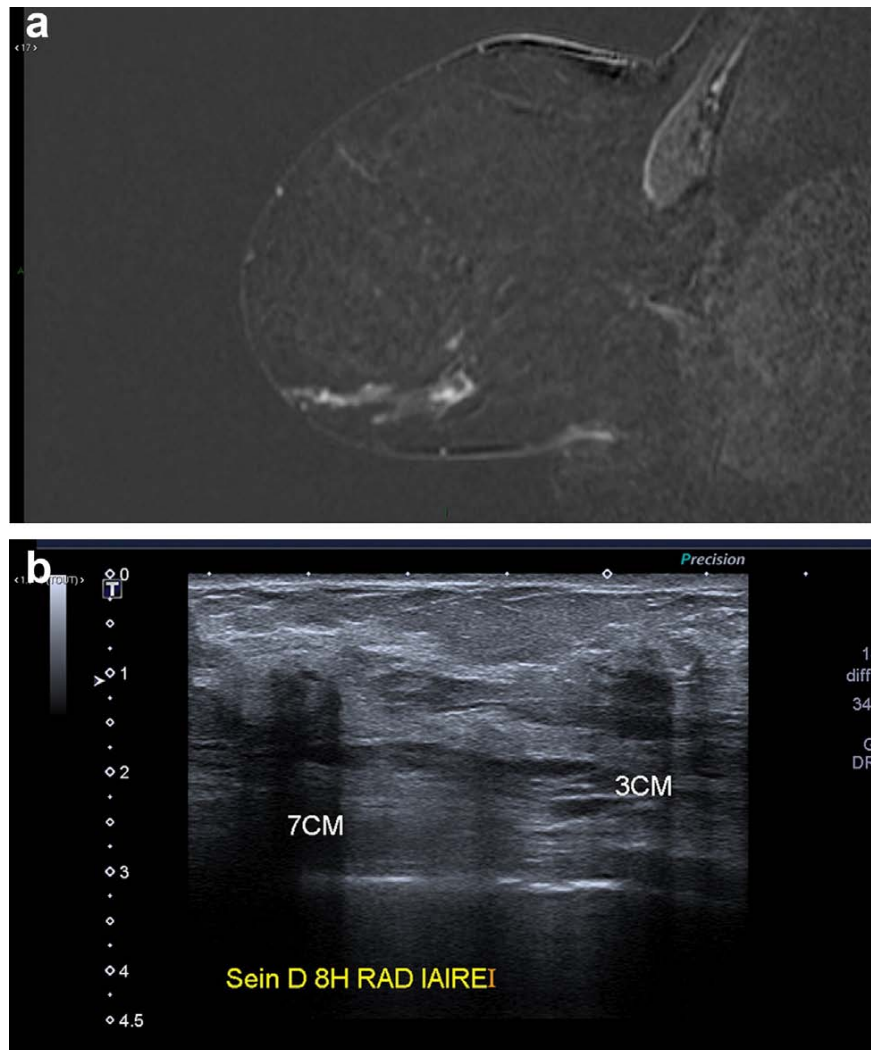


Figure 58 :Patiente de 77 ans, carcinome lobulaire infiltrant bifocale du sein droit : a : IRM coupe sagittale T1 FS après injection de gadolinium avec soustraction. RNM linéaire micro ponctué étendu sur 5 cm du quadrant inféro-externe ; b : échographie sur le rayon de 8 h : présence de deux masses ACR6 dans la topographie du RNM.

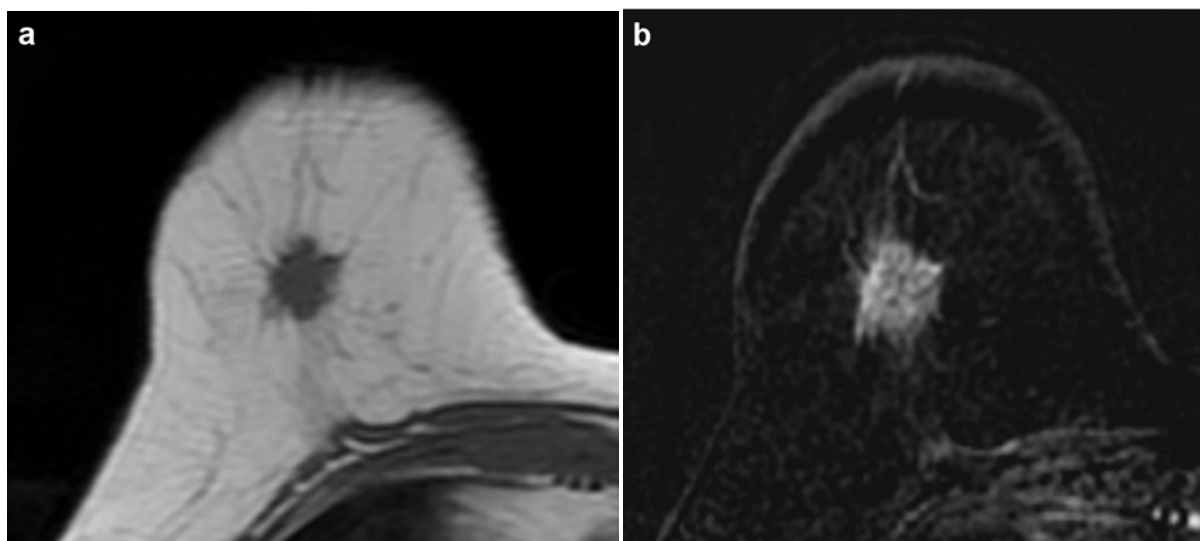


Figure 59 : Patiente de 50 ans avec masse palpable de l'union des quadrants inférieurs, carcinome lobulaire infiltrant grade II, RH, Her – : a : IRM axiale T1 : masse spiculée de 2 cm; b : IRM axiale T1 FS après injection de gadolinium avec soustraction : rehaussement hétérogène.

2. Examen cytologique :

Elle ne précède pas systématiquement la biopsie à l'aiguille, et permet d'évoquer la bénignité ou la malignité mais ne permet pas de préciser le caractère infiltrant.

Les cytoponctions ne peuvent être suffisantes que si l'analyse cytologique est formelle et concordante avec la clinique et avec l'imagerie. Elles peuvent avoir un intérêt devant un ganglion suspect (la positivité permet d'éviter une procédure d'identification du ganglion sentinelle).

Actuellement cet examen n'est plus recommandé à cause de ses multiples inconvénients : possède un taux plus élevé de prélèvements insuffisants et de faux négatifs que la micro biopsie dans les mains d'équipes entraînées à la cytoponction de masse palpable, et ne permet pas de distinguer un carcinome in situ d'un carcinome invasif.

3. Examen histologique :

La micro biopsie occupe une place de choix, associée à l'examen clinique et à la mammographie, dans le cadre du triplet diagnostique. Leur rôle est essentiel dans

l'établissement du diagnostic et du choix thérapeutique qui en découle, mais aussi dans la précision de certains facteurs de pronostique (grade, récepteurs hormonaux)(84).

Les techniques de biopsies percutanées occupent actuellement une place primordiale dans la démarche diagnostique en sénologie. Elles constituent souvent une excellente alternative à la biopsie chirurgicale. Ces techniques possèdent un taux très bas de faux négatifs et permettent, en particulier face à des foyers de microcalcifications, d'éviter les interventions inutiles et de pouvoir proposer d'emblée la «bonne opération ».(85)

Les indications de ces prélèvements percutanés reposent sur la classification ACR recommandée par l'ANAES (Annexe 3). Les anomalies classées ACR 4 représentent la grande majorité de ces indications. Les biopsies mammaires réalisées pour les images classées ACR 5 sont de plus en plus fréquentes s'inscrivant dans une démarche d'optimisation de la prise en charge thérapeutique. (86)

La biopsie chirurgicale est indiquée chaque fois que le prélèvement histologique par micro ou macro biopsie sera impossible ou non contributif. Dans les cas où le diagnostic de la lésion a été fait, l'intervention n'est plus une biopsie chirurgicale mais une intervention thérapeutique. (86)

✚ Dans notre série, la biopsie mammaire a été réalisée chez 40 patientes SOIT 93%.

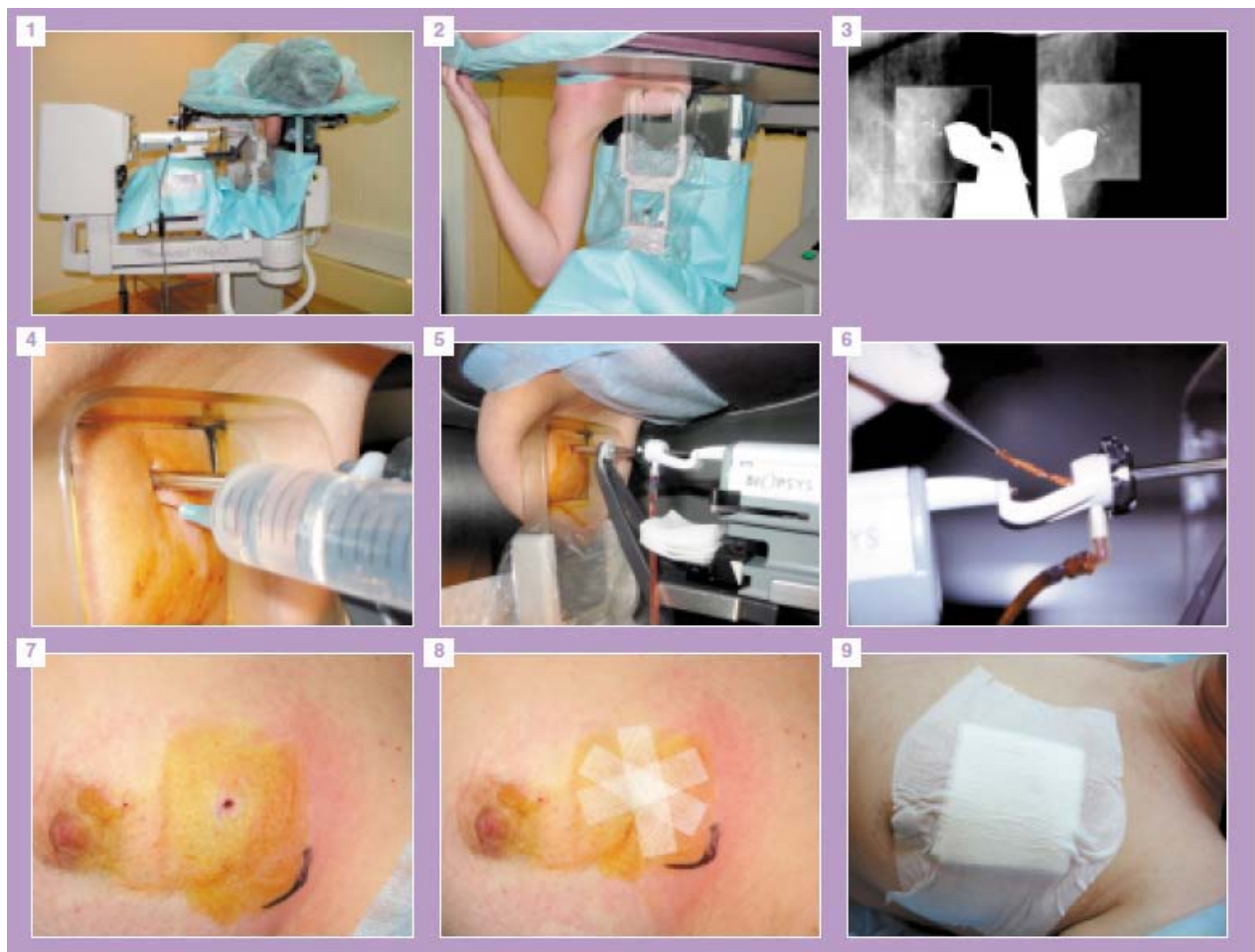


Figure 60 : Etapes des prélèvements d'un foyer de microcalcifications par la technique de macro biopsie avec aspiration mammotome (MMT TK 0 à 8).

1-Positionnement de la patiente en pro cubitus. 2. Pour certains foyers d'accès difficile, le bras de la patiente est positionné dans le trou de la table. 3. Repérage stéréotaxique (+15 et -15 degrés) de la cible (foyer de microcalcifications). 4. Anesthésie locale sous-cutanée et profonde au contact du site de biopsie. 5. Sonde d'aspiration Mammotome 11 Gauge en place. 6. Prélèvement récupéré après aspiration. 7. Micro-incision cutanée de 2-3 mm en fin de procédure. 8. Aucune suture nécessaire mais utilisation de Steristrip. 9. Pansement final compressif.

Le carcinome lobulaire infiltrant, du fait de ses nombreuses présentations atypiques, représente un problème diagnostique tant sur le plan clinique qu'en radiologie. Les risques d'erreurs tiennent au fait que la lésion est souvent mal systématisée corrélée à une tendance à la multifocalité et multicentricité.

Au total, il existe une difficulté certaine de diagnostic de ces tumeurs, la clinique, l'imagerie et même la cytoponction pouvant être faussement rassurantes. La biopsie chirurgicale devant toute anomalie n'ayant pas fait la preuve de sa bénignité reste un geste diagnostique indispensable.

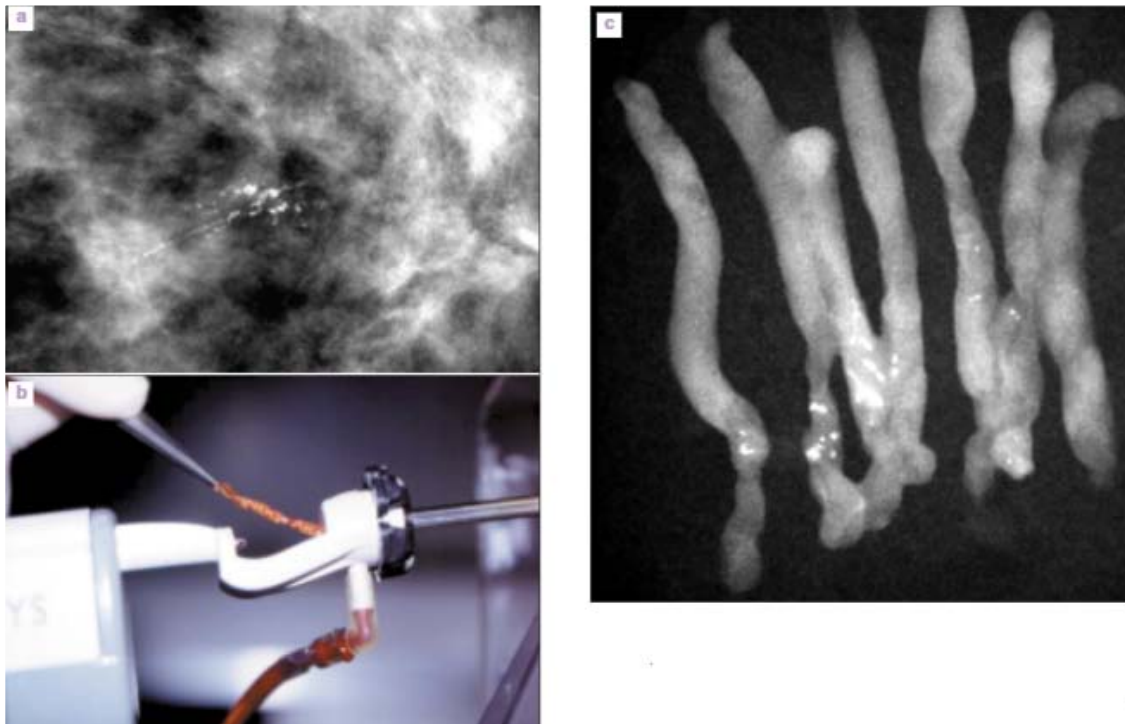


Figure 61: Micro-ACR5 cribriforme. Mammographie (a): foyer de microcalcifications nombreuses, irrégulières, polymorphes, certaines sur un trajet à direction galactophorique ;(b) : macro biopsie par mammotome 11 Gauge ;(c): microcalcifications retrouvées sur les radiographies des prélèvements. Histologie : carcinome cribriforme.

V. Bilan d'extension :

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

Le profil métastatique des CLI est particulier. Cette particularité a été bien démontrée par l'étude de Harris et al.(89) qui ont publié les premiers la capacité des CLI à s'étendre vers des sites inhabituels : péritoine, rétro péritoine et viscères creux.

Dans l'ensemble, les CLI se caractérisent par infiltration diffuse de ces organes, proche des lymphomes. Ces localisations particulières s'observent plutôt en fin d'évolution métastatique et peuvent passer inaperçus cliniquement (89).

1. Examen clinique :

L'examen clinique est capital pour l'évaluation de l'extension locorégionale et générale.

L'examen locorégional recherchera :

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

2. Imagerie :

Le bilan d'extension, selon les recommandations de la NCCN GUIDELINE VERSION 2013 comporte : La scintigraphie osseuse qui peut montrer des images d'hypofixation, l'échographie hépatique à la recherche de lésions focales ainsi que la radiographie thoracique standard dans le but de mettre en évidence une lésion médiastinale ; pulmonaire, pleurale ou pariétale, ces examens sont de première intention pour mettre en évidence une éventuelle dissémination métastatique(90). Une TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse ; TEP-TDM au FDG peuvent aussi être indiqués.

3. Marqueurs tumoraux :

Le dépistage biologique ne peut se faire que si le marqueur permet de détecter la maladie à un stade curable chez les sujets asymptomatiques. Ce n'est pas le cas du CA15-3 qui n'est élevé que dans 30% des cas au moment du diagnostic, et ne peut en aucun cas être utilisé dans le cadre du dépistage.

La sensibilité du CA 15-3 étant trop faible, le diagnostic du carcinome lobulaire du sein n'est pas biologique.

Le CA 15-3 ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic et le suivi des carcinomes lobulaires in situ. Mais présente par contre un intérêt dans le suivi post opératoire des carcinomes lobulaires invasifs.

Le taux de CA 15-3 avant tout traitement constitue une valeur de référence indispensable si l'on souhaite réaliser un suivi ultérieur. Ainsi le taux initial de CA 15-3 est un facteur pronostique reconnu : le risque de métastase ultérieure est de 67% chez les patientes présentant un taux initial supérieur à 30kU/l, 83 % pour un taux supérieur à 40kU/L, une valeur initiale supérieure à 50kU/l doit faire rechercher une éventuelle dissémination (91).

VI. La classification moléculaire :

Actuellement, les décisions d'un traitement adjuvant sont basées sur la classification moléculaire des tumeurs mammaires (Tableau XII).

C'est la conjonction de ces facteurs moléculaires, ainsi que les comorbidités éventuels et les souhaits de la patiente, qui vont déterminer la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ainsi que ses modalités. Les différents traitements systémiques recommandés en fonction de la classification moléculaire et qui ont été retenus lors de la conférence de Saint-Gall en 2011 sont indiqués dans le (Tableau XIII)

On distingue les cinq sous-types sont:

- Le sous-type Luminal A : montre une forte expression des récepteurs à l'œstrogène, et à la progestérone, alors que l'hercept test est négatif. Il montre également une positivité des cytokératines luminales 8, 18 et 19 ainsi que le gène GATA3, et une faible expression des gènes liés à la prolifération. Il présente la meilleure évolution clinique et il est caractérisé par un meilleur pronostic.

Les tumeurs Luminal A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie antihormonale (161)

- Le sous type Luminal B : possède le même profil immunohistochimique que le type précédant. Cependant les récepteurs à l'œstrogène sont moins exprimés en plus de la surexpression de l'HER2 et une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération. La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par rapport au sous type Luminal A. Les tumeurs Luminal B sont également des tumeurs hormonosensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. Ils représentent aussi une indication au traitement par le trastuzumab.

- Le sous type HER-2 : caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon ErbB2 (en particulier GRB7) et une négativité des récepteurs à l'œstrogène. Il présente également une expression élevée des gènes liés à la prolifération et une positivité de p53. Ce sous type est associé à un mauvais pronostic et une résistance à l'hormonothérapie notamment le tamoxifène.
- Le sous type Basal : correspond à des tumeurs ne présentant ni les récepteurs hormonaux ni Her2 ("triple négatif"), de plus, elles doivent exprimer d'autres marqueurs dits basaux que sont les cytokératines de haut poids moléculaire 5, 6, 14, 17, EGFR ou C-kit [101]. Ces tumeurs sont généralement mutées pour p53. C'est un sous type où le pronostic est le plus défavorable. Sur le plan clinique, il affecte le plus souvent la femme jeune et présente un pic de rechute avant la deuxième année (162). Le sous type Normal : il est artéfactuel, provenant de la contamination des échantillons tumoraux par les tissus mammaires normaux. Il n'est donc pas utilisé en clinique.
- ✚ Dans notre série, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 33%, suivi du sous type Luminal B à 26% ce qui rejoint les résultats de la majorité des séries.

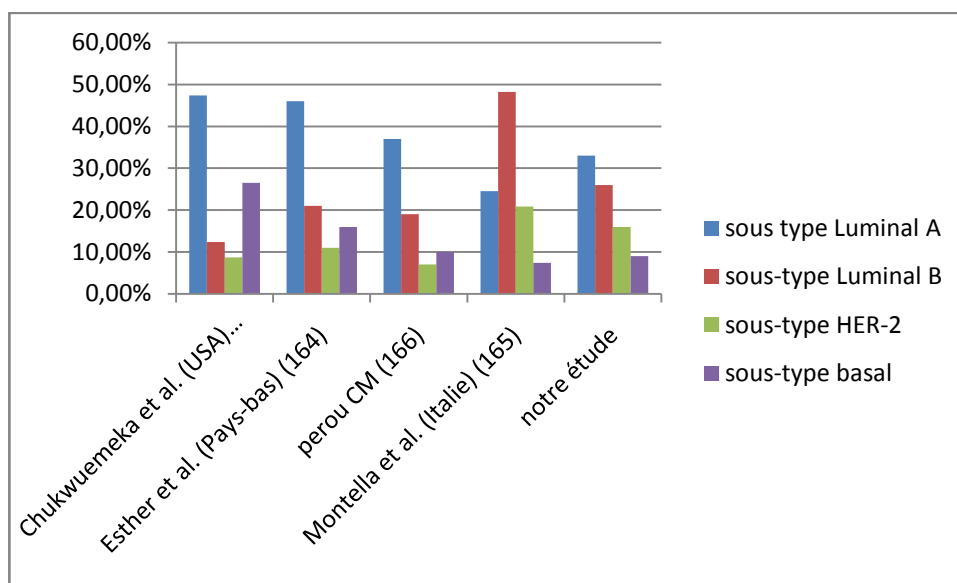


Figure 61: Comparaison des sous types moléculaires chez la femme atteinte du cancer du sein entre les séries

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

Sous-type intrinsèque	Définition clinico-pathologique
Luminal A	<p>Luminal A</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - HER2 négative - Ki 67 bas (<14%)
Luminal B	<p>Luminal B (HER2 négative)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - HER2 négative - Ki 67 élevé
	<p>Luminal B (HER2 positive)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - Quel que soit Ki 67 - HER2 surexprimé ou amplifié
Erb-B2 surexprimé	<p>HER2 positive (non luminal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER2 surexprimé ou amplifié - RE et RP négatifs
Basal-like	<p>Triple négatif (ductal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et RP négatifs - HER2 négative

Tableau XII : Description des 5 sous-types du cancer du sein basés sur leur expression spécifique de certains gènes. Saint Gallen 2011

Sous-type	Type de traitement
Luminal A	HT seule
Luminal B (HER2 négative)	HT +/- CT
Luminal B (HER2 positive)	CT+H+HT
HER2 positive (non luminal)	CT+H
Triple négatif (ductal)	CT
Types histologiques particuliers*	
A.Hormonosensibles	HT
B.Non hormonosensibles	CT

Tableau XIII : Traitement adjuvant : indications globales (d'après Saint Gallen2011)

VII. Prise en charge :

Le traitement du cancer du sein est adapté à chaque cas et décide dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire entre chirurgien, anatomopathologiste, radiologue, radiothérapeute et oncologue médical.

La chirurgie reste le traitement de base, associée à un traitement adjuvant locorégional par radiothérapie, et un traitement systémique par chimiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée dans le but d'obtenir la plus grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un préjudice fonctionnel esthétique, une qualité de vie, et à un coût financier le plus réduit possible.

1. But :

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant et une qualité de vie à un coût financier le plus réduit possible. Ainsi, il aura pour but (92):

- Un contrôle locorégional pour éviter les rechutes au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
- Un contrôle de la maladie générale pour éviter les rechutes métastatiques.
- Un contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
- Un contrôle des effets secondaires des traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité.

2. Réunion de concertation pluridisciplinaire

Une réunion de concertation pluridisciplinaire hebdomadaire se tient de façon régulière au service depuis 2014 chaque mardi à 13h, dont une fiche RCP est faite pour chaque patiente dont l'exemple dans (l'annexe 4), une décision est prise durant cette réunion, au cours de

laquelle il participe les chirurgiens sénologues, les oncologues, les radiologues, les anatomopathologistes, et les autres spécialistes en cas de besoin;

3. Moyens :

3.1. Traitement locorégional :

a. Chirurgie :

La chirurgie consiste à une exérèse tumorale et au curage des aires ganglionnaires axillaires.

a.1. Sur le sein :

❖ Chirurgie radicale :

- Mastectomie totale élargie ou intervention de Halsted :

Elle consiste en l'ablation en " monobloc "de la glande mammaire, des muscles pectoraux (grand et petit) et du tissu cellulo-lymphatique de l'aisselle jusqu'au contact de la veine axillaire qui est mise à " nu ". Elle n'est plus indiquée du fait du préjudice fonctionnel et esthétique (93).

- Mastectomie radicale modifiée selon MADDEN :

Elle comporte une mastectomie avec curage axillaire (94). C'est l'intervention la plus pratiquée en particulier pour les tumeurs de grande taille, essentiellement dans notre contexte ou les patientes consultent tardivement.

- Mastectomie radicale type Patey :

Elle comporte l'ablation de la totalité de la glande (y compris la plaque aréolo-mamelonnaire) par une incision horizontale, permettant par une voie d'abord unique de pratiquer un curage axillaire complet

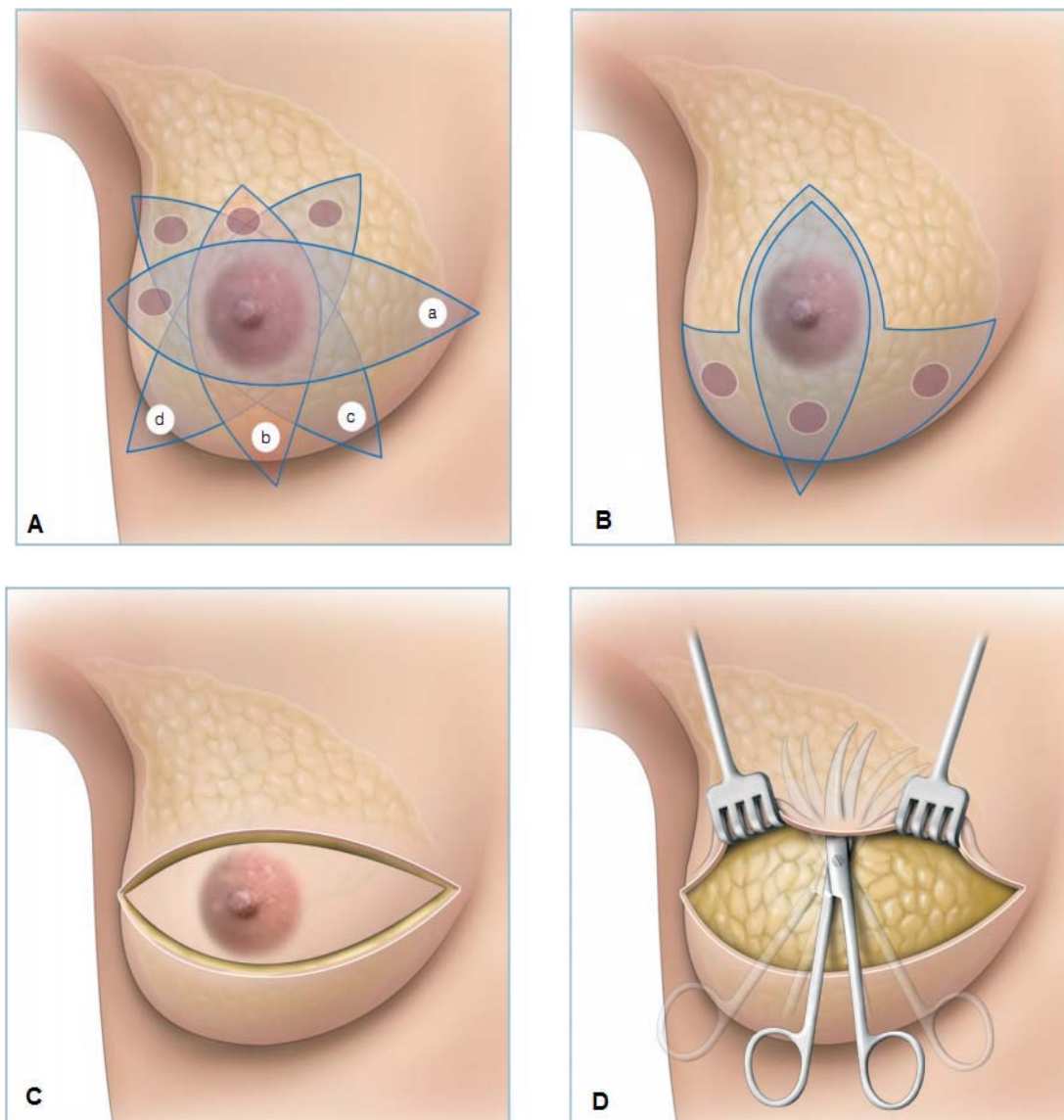


Figure 62 : A : Incisions possibles de la mastectomie standard a. Horizontale. b. Verticale. c. Oblique interne. d. Oblique externe : L'incision verticale ou l'incision en « T » inversé est adaptée aux tumeurs inférieures sur des seins très volumineux : L'incision cutanée horizontale emmène l'aréole et le mamelon D : clivage aux ciseaux(95).



Figure 63 : Pièce opératoire de mastectomie sur cancer du sein

❖ Chirurgie conservatrice :

Le traitement conservateur associe une exérèse de la tumeur et le traitement des adénopathies axillaires (96).

L'exérèse glandulaire est assurée par la tumorectomie, ou la quadrantéctomie si le cône mamelonnaire est inclus dans la pièce de résection. (97).

Ce traitement est actuellement le traitement de référence des cancers du sein T1 et T2 de petite taille non inflammatoires, associé au curage axillaire homolatéral.

On assiste actuellement à une extension des indications du traitement conservateur, rendu possible par plusieurs progrès majeurs: le dépistage précoce des lésions infra cliniques et l'apport du traitement néo adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) (96).

a.2. Sur le ganglion :

Un curage axillaire permet de réduire le risque de récurrence de la maladie mais aussi de préciser si la maladie progresse au-delà du sein et donc de contribuer au choix des traitements complémentaires à la chirurgie. Le traitement des aires ganglionnaires peut être de 3 types :

- Curage mammaire interne: il comporte l'ablation du tissu cellulo-lymphatique entourant les vaisseaux mammaires internes du 1er ou 4ème espace intercostal après section du 2ème, 3ème et 4ème cartilage. Cette technique a été abandonnée.
- Curage axillaire complet: comporte l'exérèse du groupe ganglionnaire mammaire externe, scapulaire inférieur, central et sous-claviculaire (3 étages de BERG) (abandonné) (94).
- Curage axillaire limité ou classique: il comporte l'exérèse des ganglions mammaires externes, scapulaire inférieur et central jusqu'au contact de la veine axillaire (1er et 2ème étage de BERG) c'est le curage standard actuel.

En effet de nouvelles approches thérapeutiques permettent d'étendre le concept du traitement conservateur même pour la chirurgie des ganglions par la recherche du ganglion sentinelle, qui a été développée pour éviter un curage inutile sur le plan thérapeutique à des patientes ne présentant aucun envahissement axillaire, tout en ne Méconnaissant pas leur statut ganglionnaire.

La technique du ganglion sentinelle (GS) (98): le GS est défini comme le premier relais ganglionnaire dans lequel se draine les tumeurs primitives. L'utilisation de traceurs objectivant ce drainage préférentiel couplée à une chirurgie de prélèvement sélectif du ou des relais ainsi détectés, définit la technique dite « ganglion sentinelle ». Toutes nos patientes ont bénéficiées d'un curage ganglionnaire classique, aucun cas de ganglion sentinelle n'a été réalisé faute de moyens techniques.



Figure 64 : l'exérèse des ganglions sentinelles

a.3. Reconstruction mammaire :

Ce n'est pas un traitement carcinologique mais fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein.

Les indications actuelles concernent les tumeurs de plus de 3cm et les tumeurs centrales superficielles, mais aussi les mastectomies totales. Elle peut être réalisée selon 2 modalités : RMI ou RMS. La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est réalisée en même temps que la mammectomie. Cependant, la reconstruction mammaire secondaire (RMS) est réalisée au plus tôt 6 à 12 mois après la fin des traitements complémentaires (radio ou chimiothérapie) et en particulier de la radiothérapie pariétale, et ne doit en aucun moment perturber l'administration des traitements carcinologiques.

➤ Méthodes de reconstructions :

▪ Reconstruction de volume :

Le volume mammaire lors de la première intervention peut être reconstruit par différentes techniques.

- Reconstruction par prothèse sous pectorale :elle consiste à induire, par une partie de la cicatrice de mastectomie, une prothèse sous le muscle grand pectoral.
- Reconstruction par expansion tissulaire :la reconstruction du sein par expansion tissulaire consiste à distendre progressivement la peau thoracique et le muscle grand pectoral par l'implantation d'une prothèse d'expansion qui sera gonflée sur deux à trois mois à l'aide de sérum physiologique
- Reconstruction par lambeau musculocutané : Consiste en un apport tissulaire sous forme d'un lambeau musculocutané.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal

- Reconstruction par lambeau de grand dorsal avec prothèse :cette technique consiste à transférer une palette musculocutané dorsale. Une prothèse est ensuite mise en place sous ce lambeau pour donner le volumesuffisant.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal sans prothèse : cette technique récente consiste à utiliser une palette cutanéograsseuse plus vaste, ce qui augmente considérablement le volume du lambeau transféré et permet de se passer de la prothèse.
- Reconstruction par TRAM (Trans Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap) : La reconstruction du sein par lambeau abdominal inférieur ou TRAM permet d'utiliser la palette cutanéograsseuse sousombilicale, pour reconstruire le sein.
- Reconstruction par lambeaux libres :une dizaine de lambeaux libres sont utilisables en reconstruction mammaire mais les plus utilisés sont le TRAM libre et le lambeau fessier inférieur libre.
- Reconstruction aréolo - mamelonnaire
Elle sera réalisée secondairement par divers procédés:
 - Tatouage aréolaire ou greffe de peau mince.
 - Greffe de l'hémi - mamelon opposé, autoplastie locale ou greffe de tissu autologue



Figure 65 : Patiente de 64 ans. Reconstruction mammaire différée par lambeau de grand dorsal autologue et lambeau d'avancement abdominal. Résultat à un an. a : vue de face préopératoire ; b : vue de trois quarts préopératoire ; c : vue de face à un an postopératoire ; d : vue de trois quarts à un an postopératoire ; e : vue dorsale préopératoire ; f : vue dorsale postopératoire

b. Radiothérapie :

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

La RTH est basée sur l'induction de lésions massives de l'ADN dans les génomes cellulaires qui conduisent à l'apoptose. RTH est un traitement locorégional qui permet de limiter l'étendue de la chirurgie, bien que RTH fonctionne mieux dans le contexte d'une maladie résiduelle minimale.(100)

Et on distingue :

- La radiothérapie postopératoire : elle diminue significativement le risque de récurrence locale, en cas de chirurgie conservatrice ;
- Préopératoire, elle a pour but de diminuer la masse tumorale ;
- Radiothérapie exclusive en cas de malade inopérable

L'irradiation des chaînes ganglionnaires (axillaire, sus claviculaire et mammaire interne), est fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomo-pathologique des ganglions

Les sources de la RTH sont :

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

La technique usuelle reste l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle.(101)

✓ Dose :

Glande mammaire après tumorectomie (101)

La dose recommandée est de 45 à 50 Gy dans l'ensemble de la glande mammaire. Un complément d'irradiation du lit tumoral de 10 à 16 Gy est recommandé après une chirurgie conservatrice et irradiation mammaire de 45 à 50 Gy.

✓ Fractionnement :

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

Les schémas hypo fractionnés suivants peuvent être utilisés :

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

b.1. Radiothérapie externe :

Consiste à irradier le sein et les aires ganglionnaires de drainage dont le but est de réduire le risque de récurrences locorégionales et l'allongement de la survie

▪ *Après chirurgie conservatrice :*

Une dose de 50 Gy en 25 fractions doit être délivrée à l'ensemble de la glande mammaire. (2 Gy par séance, 5 séances par semaine) par photons de 4 à 6 MV ou cobalt puis d'un complément dans le lit tumoral : 10 à 16 Gy équivalent par photons ou électrons. Ce Boost a montré son intérêt quel que soit l'âge(103)

▪ *Après mastectomie :*

Elle délivre une dose de 45 à 50 Gy sur la paroi thoracique. 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine avec des Photons de 4 à 6 MV ou cobalt ou électrons.

L'Irradiation de la paroi thoracique est indiquée s'il existe au moins un des facteurs de risque suivants :

- $T \geq 5$ cm quel que soit le quadrant,

- SBR III.
- Emboles vasculaires ou lymphatiques péri tumoraux «étendues ».
- Infiltration du pectoral, du mamelon, de la peau.
- Âge < 35 ans.
- *Sur les aires ganglionnaires :*
 - Chaîne mammaire interne (CMI) :
 - 46 Gray
 - 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
 - Mixage systématique photons (4 à 6 MV ou cobalt) et électrons.

L'irradiation de la chaîne mammaire interne est indiquée en cas d'envahissement des ganglions axillaires et pour les tumeurs centrales et internes.

- Irradiation sus-claviculaire :
 - 46 Gray
 - 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
 - Photons de 4 à 6 MeV ou cobalt.
 - Champ plus ou moins large selon qu'on inclut ou pas le 3ème étage de Berg.
 - Irradiation systématique en cas d'envahissement axillaire.
- Irradiation axillaire :
 - 46 Gy
 - 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
 - Photons basse énergie sur champ sus-claviculaire élargi
 - Indications rares à discuter en RCP en cas d'absence de curage, de curage insuffisant ou d'envahissement massif de l'aisselle.

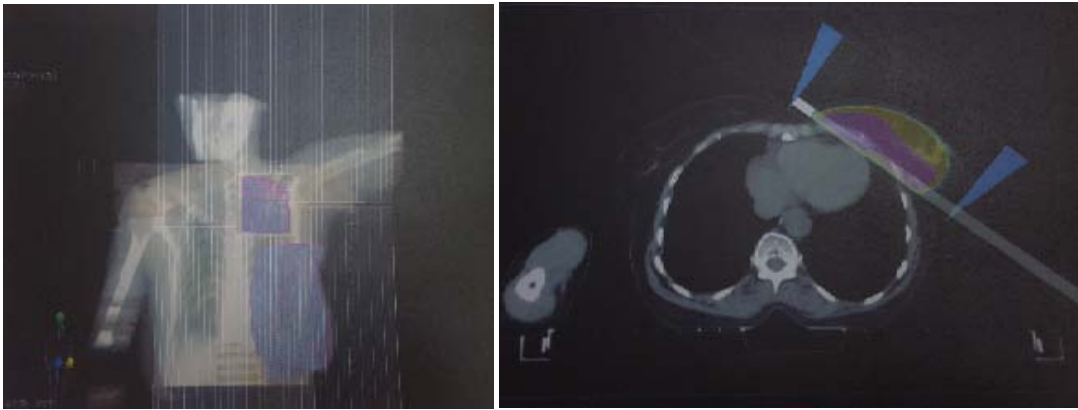


Figure 66: Isodoses focalisées sur le sein.

En situation métastatique, la radiothérapie externe peut être utilisée à titre comme palliatif dans le traitement des métastases en particulier osseuses et cérébrales.

b.2. Curiethérapie :

Certaines équipes remplacent le surdosage par radiothérapie externe par une curiethérapie (situation de plus en plus rare).

Elle consiste à implanter, sous anesthésie générale, des fils d'iridium dans le lit tumoral.

L'agressivité de cette technique est le principal facteur limitant (102)



Figure 67 : Irradiation partielle du sein par curiethérapie

b.3. Complications :

Les complications proprement dites de l'irradiation mammaire sont exceptionnelles avec le fractionnement classique utilisé, qui ne dépasse pas 2 Gy par séance, 5 séances par semaines.

Parmi les complications constatées nous citons :

❖ Radiodermites :

On distingue les radiodermites et les radiomucites aiguës et les radiodermites chroniques. Les radiodermites aiguës correspondent à des lésions précoces pendant ou après (quelques jours ou quelques semaines) une irradiation, elles sont classées en 4 grades :

- Grade 0

Pas de modification cutanée

- Grade 1

Erythème folliculaire ou modéré, dépilation, desquamation sèche ou diminution de la sudation.

- Grade 2 a

Erythème brillant, rouge vif, ou desquamation suintante non confluyente au niveau des plis cutanés ou des sillons, ou œdème modéré

- Grade 3

Desquamation suintante (ailleurs qu'au niveau des plis cutanés), ou œdème prenant le godet, ou saignement induit par petit traumatisme ou abrasion

- Grade 4

Ulcération, hémorragie, nécrose

Les grades 3 et 4 sont exceptionnels et l'interruption du traitement est impérative pour accélérer leur cicatrisation [190].

❖ La périarthrite de l'épaule :

Exceptionnelle si en cache l'articulation scapulohumérale (104).

❖ La fibrose cutanée :

Accumulation anormale de matrice extracellulaire en territoire irradié elle est rare et liée principalement aux surdosages et aux recoupes de champs (104).

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

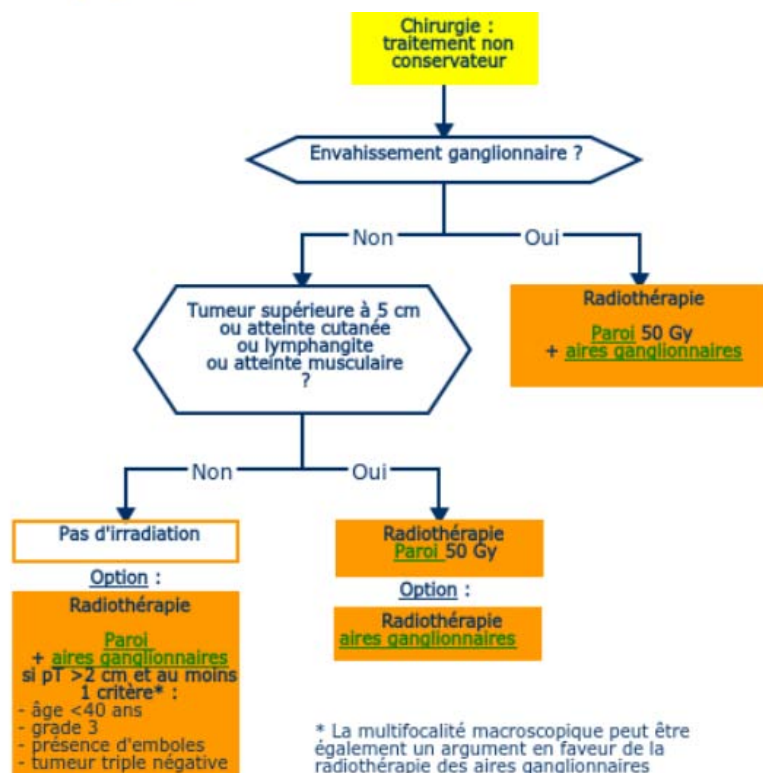
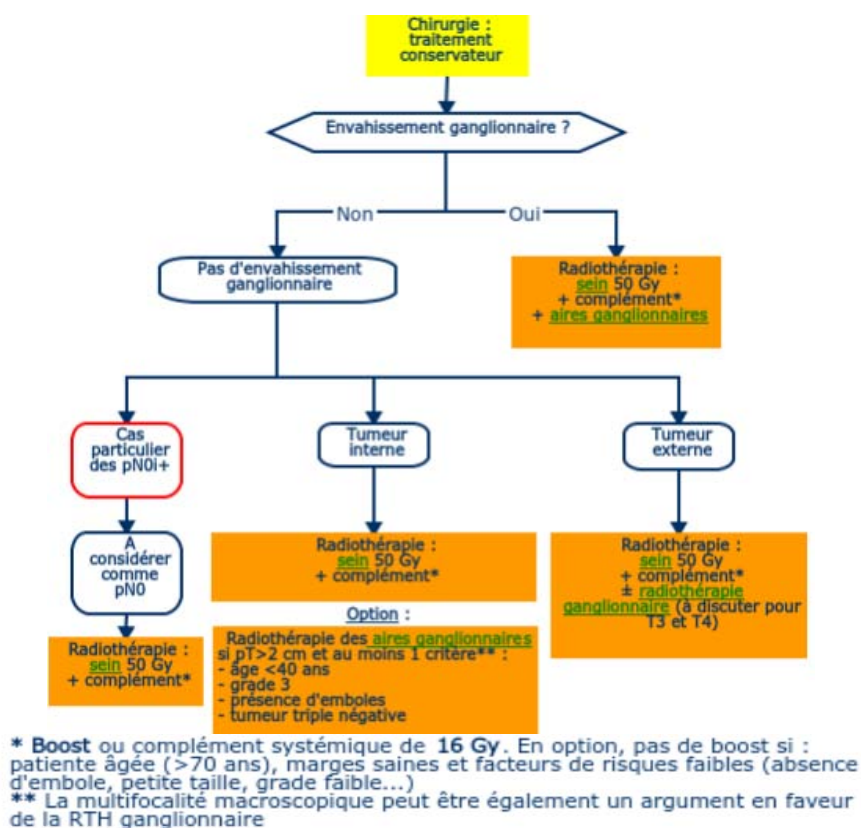


Figure 68 : Arbres de décisions : Radiothérapie après chirurgie(143)

4. Traitement général :

4.1. Chimiothérapie :

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments cytotoxiques soit avant un traitement locorégional (néo adjuvante), soit après le traitement locorégional (adjuvante)

a. Chimiothérapie néo-adjuvante :

La chimiothérapie néo-adjuvante est une option reconnue dans la prise en charge des cancers du sein opérables, d'efficacité comparable à la chimiothérapie adjuvante en termes de survie et capable d'améliorer les taux de conservation mammaire (105)

Indications de chimiothérapie néo adjuvante en routine

Amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication de chimiothérapie :

Tumeur de plus de 20 mm avec rapport tumeur/sein non ou peu compatible avec traitement conservateur satisfaisant et relevant d'une indication certaine de

Chimiothérapie (triple négative, Her2+, N+ prouvé ou prolifération élevée) tumeurs localement avancées 'emblée ou localement très avancées : T4 a, c, d (et certains T4b) ; N3 Réalisée après traitement chirurgicale, le nombre de cures est de 4 à espacées généralement de 3 semaines.

b. Chimiothérapie adjuvante :

Les avantages des chimiothérapies adjuvantes par rapport au traitement chirurgical sans chimiothérapie sont une réduction significative de la mortalité et un taux de récurrence moindre.

La chimiothérapie améliore le taux de survie globale à 10 ans des patientes dont le pronostic est obéré par un envahissement ganglionnaire. Le gain de survie est de l'ordre de 6 à 7% avant la ménopause. On peut donc admettre aujourd'hui que la chimiothérapie adjuvante est efficace pour la prévention de la récurrence locale et surtout métastatique chez toute patiente

atteinte de cancer du sein, quel que soit le stade La décision de chimiothérapie adjuvante repose à la fois sur les caractéristiques tumorales mais aussi sur la patiente. Deux types de facteurs sont ainsi décrits : des facteurs pronostiques (qui prédisent l'évolution en l'absence de traitement), et des facteurs prédictifs (identifiant la réponse à un traitement spécifique)(106).

➤ Différents protocoles thérapeutiques :

– CMF :

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapies à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechutes. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil(CMF) (107.108.109)

– Les anthracyclines :

Les années 1980 ont été marquées par l'apparition des anthracyclines, évaluées dans divers essais prospectifs randomisés. Les différents régimes évalués sont :

- Anthracycline—5-fluorouracil, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC) ;
- 5-fluorouracil, epirubicine, et cyclophosphamide (FEC) ;
- Doxorubicine et cyclophosphamide (AC)

Ces différents régimes ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % et de décès de 16 % par rapport au CMF.(110.111)

– Les taxanes :

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes. Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

analyses. L'utilisation des taxanes est désormais un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante(112).

Tableau XIII : Principaux antimétabolites utilisés dans le traitement du cancer du sein. (113)

Famille	Groupe	Agents
Alkylants		Cyclophosphamide
Anti-métabolites		5-fluoro-uracile Méthotrexate Gemcitabine
Anthracyclines		Doxorubicine Epirubicine
Poisons de fuseau	Vinca Alcaloides Taxanes	Vinorelbine Docetaxel Paclitaxel

Tableaux XV : Protocoles de chimiothérapie en adjuvant. (114)

N-	Un schéma base d'anthracycline : 6 FEC 100 ou 4 AC 60 Option : Traitement avec taxane après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP)
N+ RH+	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL - 6 TAC (GCSF en prophylaxie) - 6 FEC 100
N+ RH-	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL - 6 TAC (GCSF en prophylaxie)
Patiente N+ ou N- SurexprimantHer 2	-3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL et HERCEPTINR

➤ La durée de traitement :

La durée optimale du traitement a été évaluée dans un essai français qui a montré que six cycles de FEC étaient supérieurs à trois cycles de FEC (115) .

Sur la base de ces données, dans les années 1990, un consensus a émergé sur le traitement optimal avec six cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire.

Actuellement, la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande au moins 4 cycles, soit une durée de chimiothérapie adjuvante de 18 à 24 semaines (116).

➤ Complication de chimiothérapie : □

- Toxicité immédiate :
- Myélotoxicité

Destruction des cellules souches hématopoïétiques à l'origine d'une aplasie médullaire, C'est une toxicité précoce (nadir 8e - 12e jour) et toujours réversible en 3 semaines (mais le risque augmente avec le nombre de cures).

- Troubles cutanés :
 - Alopecie : quasi obligatoire avec les protocoles adjuvants du cancer du sein (le casque réfrigérant peut freiner la chute) quasiment toujours réversible, peu d'alopecie persistante à distance.
 - Peau et phanère
 - Sécheresse cutanée
 - Photosensibilisation du 5 FU
 - Syndrome mains pieds et toxicité unguéale des taxanes
 - Atteinte des muqueuses : mucite digestive, génitale, ORL, respiratoire (taxotère) réversible.
- Troubles digestifs :
 - Nausées, vomissements (pendant la chimiothérapie, toujours réversibles)

- Troubles du transit : diarrhée par toxicité directe ou par mucite digestive, réversible
- Perturbations du bilan hépatocellulaire
- Toxicité retardée :
- La toxicité cardiaque des anthracyclines :

Elle est connue depuis le début de leur utilisation avec un risque d'insuffisance cardiaque, lié à leurs dose cumulative .ce risque augmente avec l'association à l'herceptine à la radiothérapie mammaire interne ou aux anti aromatasés, Cependant, le risque de complications reste faible comparé au bénéfice apporté par le traitement (113).

- Toxicité gynécologique : aménorrhée +/-réversible :

Elle est en Fonction de l'âge au moment de la chimiothérapie et peut précipiter la ménopause avec ses conséquences éventuelles comme elle peut persister plusieurs mois après la fin de la chimiothérapie mais pas toujours (113):

- Possibilité d'ovulations et nécessité de prévenir les patientes (moyens contraceptifs)
- Possibilité de grossesse à distance d'une chimiothérapie chez les femmes jeunes
- L'induction de myélodysplasie ou de leucémie aiguë :

Certains auteurs suggèrent que ce risque est augmenté par l'utilisation d'alkylants (1,3 à 3 fois). Le rôle de l'irradiation a également été évoqué dans l'augmentation du risque de leucémie chimio-induite (113).

4.2. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie constitue une étape incontournable dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein exprimant les récepteurs aux œstrogènes, en assurant une privation oestrogénique la plus complète possible (117)

Les objectifs sont aux nombres de trois (118) :

- Agir sur la maladie micro métastatique pour améliorer la survie sans métastase et la survie globale.
- Améliorer le contrôle locorégionale en facilitant la réalisation de la chirurgie et/ou de la radiothérapie.
- Prévention d'un cancer de novo sur le sein controlatéral.

L'hormonothérapie peut être suppressive par chirurgie ou radiothérapie, comme elle peut être additive utilisant des médicaments à action hormonale.

- Hormonothérapie suppressive :

Elle supprime de l'organisme les hormones qui peuvent faciliter la croissance tumorale, c'est-à-dire les œstrogènes par castration chirurgicale ou par irradiation ovarienne ou par antagonistes LH-RH. Ces derniers offrent la possibilité d'une meilleure approche psychologique grâce au caractère réversible à l'arrêt du traitement

- Hormonothérapie additive :

Elle repose surtout sur les anti-œstrogènes (Tamoxifène) qui agissent par compétition en s'opposant à la fixation des estrogènes naturels sur leurs récepteurs, c'est donc un agent agoniste-antagoniste du récepteur aux estrogènes et possède de ce fait une part d'effet ostrogénique, clomifène-like avec hyperœstrogénie induite, entraînant de multiples effets secondaires endométriaux et ovariens (119). Les antiaromatases, inhibent la conversion périphérique des androgènes en estrogènes qui constitue la plus importante source de production des estrogènes chez la femme après la ménopause .

Ils appartiennent à deux grandes classes :

- Les inhibiteurs stéroïdiens, entraînent une inhibition irréversible (inhibiteurs suicides). Une molécule est disponible, l'exémestane.

- Les inhibiteurs non stéroïdiens, entraînent une inhibition réversible. Les molécules disponibles sont le létrozole et l'anastrozole.

✓ Les stratégies thérapeutiques peuvent se résumer de la manière suivante :

Un inhibiteur de l'aromatase (IA) pendant cinq ans (létrozole, anastrozole, et exemestane) dans la majorité des cas

- Un IA entre cinq et dix ans face à un haut risque de récurrence ;
- Le Switch de l'IA (après deux ou trois ans) vers le tamoxifène en cas de problème de tolérance ;
- Le tamoxifène entre cinq et dix ans (préférences du patient, troubles sexuels, densité osseuse trop faible ou problèmes liés aux traitements par bisphosphonates).

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

Dans le cas d'une patiente en pré ménopause en situation adjuvante,(120)le tamoxifène peut être utilisé durant dix ans, cinq ans si des problèmes de tolérance surviennent. Si la femme est ménopausée ou âgée de plus de 50 ans, les IA constituent une alternative. Chez les patientes présentant un risque de récurrence élevé, l'association IA avec une suppression ovarienne (agoniste LH-RH) est une solution.

❖ Complication

L'hormonothérapie peut entraîner des troubles vasomoteurs. L'utilisation du tamoxifène est notamment associée à une augmentation de risque de cancer de l'endomètre et d'accident thromboembolique. L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase et la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes chez la femme jeune sont notamment associées à un risque d'ostéoporose nécessitant une surveillance par ostéodensitométrie (au début du traitement puis à intervalles réguliers) et le cas échéant la mise en route d'un traitement.

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase s'accompagne souvent de douleurs articulaires.

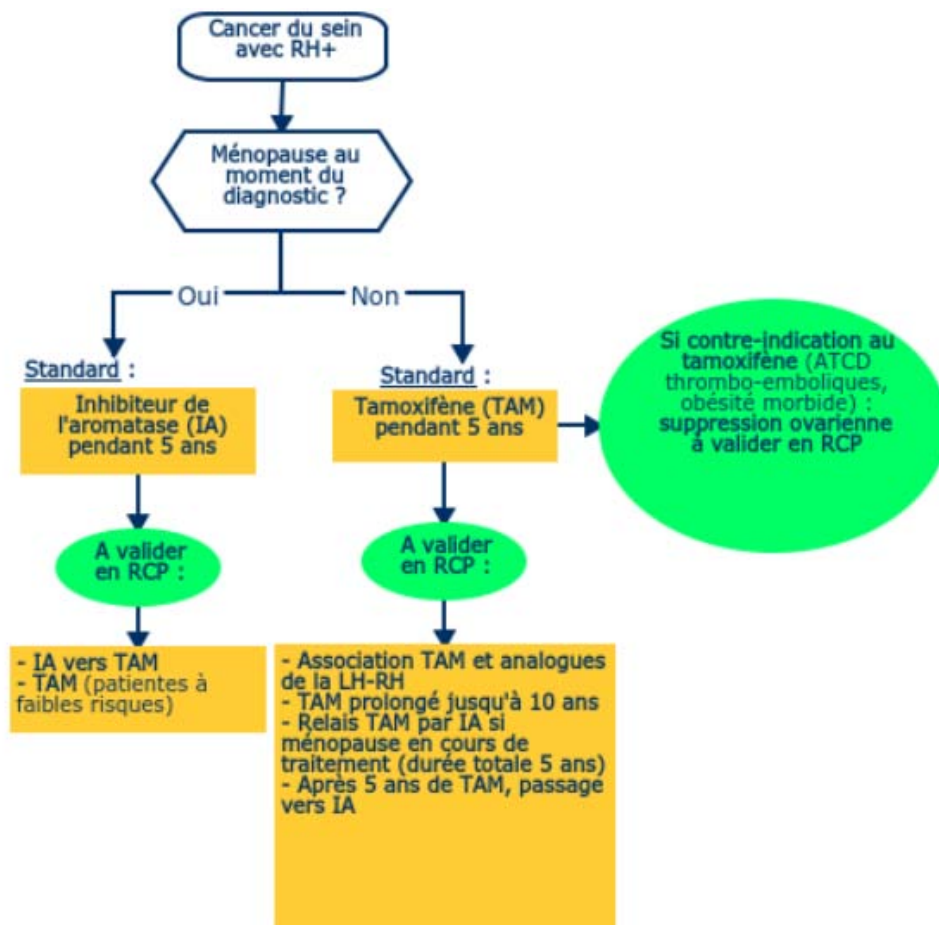


Figure 69 : Arbre de décision selon RH(143)

4.3. La thérapie ciblée :

Seules les patientes dont la tumeur surexprime HER2 sont susceptibles de bénéficier de la prescription de l'anticorps monoclonal recombinant spécifique, le trastuzumab. Habituellement prescrit de façon isolée et ceci tant qu'il n'existe pas de progression de la maladie métastatique. Le trastuzumab peut également être associé à une chimiothérapie(121).

Le Trastuzumab adjuvant diminue le risque de rechute dans une proportion de 40 à 58%, et le risque de décès de 30 à 59% à 2 ou 4 ans de recul selon les essais, Il améliore également le devenir des cancers du sein HER2+ en situation métastatique et en néo adjuvant (122) .

5. Stratégie thérapeutique :

5.1. La chirurgie :

La conservation du sein a été largement acceptée comme alternative de traitement pour la majorité des patientes avec stade précoce du cancer du sein (122).

Une étude récente à montrer que devant un carcinome lobulaire infiltrant l'indication d'un traitement conservateur ne se fait que chez les patientes qui ne présentent pas les caractéristiques suivantes : une tumeur supérieure à 1,5cm à la mammographie ou, ceux avec l'invasion lymphovasculaire, multifocalité, ou des patientes d'un âge jeune (groupe a risque de récurrence). Les techniques d'imagerie ont tendance à sous-estimer la taille, en particulier dans le cas de l'échographie (123).

Une autre étude a conclu que le type de chirurgie n'affecte pas la survie globale. Cependant les patientes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant traités avec la chirurgie de conservation du sein ont un risque accru de récurrence local par rapport à des patientes traitées par mastectomie (124).

Hussein et al. (125) ont proposé un traitement radical d'emblée pour ce type histologique, au vu du taux de récurrences locales très élevé après chirurgie conservatrice. Néanmoins la plupart des études récentes ne retrouvent pas de différence significative du taux de récurrences locales entre un traitement conservateur et une mastectomie (figure). (126)

Ces auteurs concluent à la faisabilité et la pertinence d'un traitement conservateur dans les CLI. Les deux études (125) qui rapportent un taux anormalement élevé du taux de récurrence locale après traitement conservateur atteignant les 42% ne peuvent être prises en considération à cause des imprécisions sur le nombre et les caractéristiques des patientes incluses dans chaque groupe.

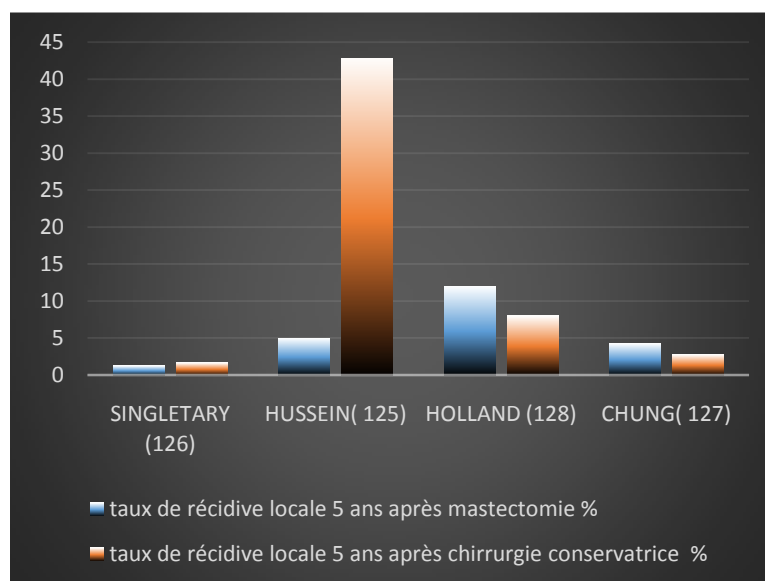


Figure 70 : Taux de récurrence après la chirurgie selon les auteurs

La technique du ganglion sentinelle est possible en cas de carcinome lobulaire infiltrant, mais nécessite certainement une grande expérience des équipes pour réduire les risques de faux-négatifs, qui sont très fréquents en raison du peu d'anomalies cytonucléaires retrouvées dans le CLI. En plus, le diagnostic différentiel entre les cellules lymphoïdes et les cellules du cancer lobulaire peut être très difficile. (129)

- Curage ganglionnaire(130) :
- ✓ Le curage ganglionnaire est toujours indiqué.

Donc dans les formes opérables d'emblée : T0 T1 T2 T3 N0N1 Pev1 et M0, la mastectomie et curage axillaire sont indiquées devant :

- Taille > 3cm
- Multicentricité
- Berges non saines
- Récidive après traitement conservateur.

- ✓ Les Indication de traitement conservateur et curage axillaire sont :
 - Taille <ou= 3cm.
 - Tumeur uni focale.
 - Berges saines.
- ✚ Dans notre étude : 35 patientes ont bénéficié d'une chirurgie radicale alors que 5 patientes d'une chirurgie conservatrice.

En conclusion, il est important de respecter les même critères d'indication du traitement conservateur pour le CLI que pour le CCI, à savoir pour une lésion uni focale, une exérèse complète en marges saines, avec une pièce opératoire orientée pour faciliter les éventuelles reprises, en tenant compte du rapport entre la taille tumorale et le volume du sein pour obtenir un résultat esthétique satisfaisant. À stade équivalent le traitement conservateur peut être appliqué au CLI avec les mêmes perspectives de résultats en termes de survie globale et de survie sans récurrence qu'en cas de CCI. Il n'y a aucun argument pour baser l'indication des traitements locaux, sur la nature canalaire ou lobulaire du carcinome infiltrant mammaire.

5.2. Radiothérapie :

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle est envisagée dans le cadre d'un traitement curatif en complément d'une chirurgie radicale ou conservatrice, ou de manière palliative sur différents sites métastatique. Le CLI ne semble pas constituer un facteur discriminatif. (131)

La radiothérapie postopératoire : elle diminue significativement le risque de récurrence locale (132) :

- Après chirurgie conservatrice, quel qu'en soit le type, tumorectomie ou quadrantéctomie, l'irradiation mammaire complémentaire est indiquée, comme cela a été confirmé par plusieurs essais randomisés et méta-analyses.

Un traitement conservateur peut donc être appliqué à un grand nombre de patients au stade précoce, grâce à la forte radiosensibilité des CLI.

- Après mastectomie, la radiothérapie contribue de manière significative à la prévention de la récurrence locale chez les patientes ayant un CLI (133). Dans l'étude de Diepenmaat et al. (132) le risque de récurrence locale à 5 ans, n'était que de 2,1% pour les patientes qui ont reçu une radiothérapie après mastectomie en dépit de leur stade avancé, par rapport à 8,5% pour les patientes qui n'ont pas bénéficié d'une radiothérapie. Ce chiffre montre que le traitement par mastectomie et radiothérapie est une combinaison très efficace pour atteindre le contrôle local des CLI. L'irradiation doit inclure l'ensemble de la paroi thoracique, site principal des récurrences locales, et les aires ganglionnaires en fonction des facteurs de risque de rechute, en particulier de l'envahissement ganglionnaire.

Ainsi, les patientes avec CLI dont le traitement chirurgical est suivi d'une radiothérapie ont un très faible risque de récurrence locale, que ce soit pour les patientes subissant une chirurgie mammaire conservatrice ou une mastectomie.

Ce faible risque pourrait être le reflet d'une grande radiosensibilité du CLI, et pourrait conduire à la conclusion que toutes les patientes avec CLI devraient recevoir une radiothérapie après mastectomie, quel que soit leur stade tumoral.(132)

Actuellement, l'utilisation d'un traitement locorégional soit par chirurgie, radiothérapie, ou une combinaison des deux, en cas de métastases à distance est en cours de discussion, afin d'éviter les complications liées à l'envahissement locorégional et le développement des métastases secondaires.

Cette option pourrait être particulièrement intéressante en cas de CLI, puisque la survie globale après le diagnostic de métastases est nettement plus longue par rapport aux CCI.

- ✚ Dans notre série, 20 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie.

5.3. Chimiothérapie :

La chimiothérapie adjuvante est indiquée chez toutes les patientes (à l'exception d'un faible sous-groupe très hormono-sensible), pratiquement toutes les tumeurs N- à haut risque, quel que soit le statut de la ménopause; seules pourraient échapper à une chimiothérapie adjuvante les tumeurs N- à très bas risque.

Une étude a démontré que le CLI répond moins à la chimiothérapie par rapport au CCI. Cette faible chimio sensibilité est expliquée par le profil immunohistochimie particulier du CLI. Par conséquent, l'utilisation de

Chimiothérapie néoadjuvante pour le CLI devrait être remise en question.

les CLI présentent contrairement aux CCI, des taux plus élevés des récepteurs hormonaux, une forte expression de bcl-2, avec un faible score de Ki67 et une faible expression de c-erbB-2, ce qui pourrait expliquer cette chimiorésistance selon Mathieu et al.(134)

Toujours dans l'étude de M.-C. Mathieu et al. (134), les tumeurs ayant un statut p53 positif ont présenté une meilleure réponse clinique à la chimiothérapie, et la faible expression de la p53 par le CLI pourrait expliquer cette chimiorésistance mais les données de la littérature sont contradictoires et la relation entre l'expression de la p53 et la chimio sensibilité est encore débattue dans la littérature.

Par ailleurs, la relation entre l'activité mitotique et la chimio sensibilité a été largement démontrée, les tumeurs très prolifératives présentent une meilleure réponse aux agents cytotoxiques, mais avec un taux plus élevé de rechutes à distance(135.136).

Cristofanilli et al. ont repris 1034 patientes incluses dans des essais de chimiothérapie néoadjuvante dont 122 (12 %) avaient un carcinome lobulaire infiltrant (153). Ils ont retrouvé que ces patientes étaient plus âgées, avaient des tumeurs plus riches en récepteurs hormonaux, avec un grade nucléaire plus faible et un stade plus avancé lors du diagnostic. La chimiothérapie a induit moins de réponse histologique complète chez ces patientes (3 % contre 15 % $p < 0,001$) et

l'on a noté la persistance d'un envahissement ganglionnaire post-chimiothérapie plus important (41 % contre 26 % d'atteinte résiduelle de plus de trois ganglions, $p = 0,001$). À une médiane de suivi de 70 mois, ces patientes avaient cependant une meilleure survie sans rechute ($p = 0,004$) et survie globale ($p = 0,001$). Katz et al. ont également repris des études de chimiothérapie néoadjuvante comportant des cancers lobulaires (154). Pour six études rétrospectives regroupant près de 3000 patientes, le taux de réponse histologique complète était de 1,7 % en cas de carcinome lobulaire infiltrant contre 11,6 % pour les cancers canaux infiltrants ($p < 0,0001$). L'étude randomisée de l'institut Curie confirme ces données de même que l'étude rétrospective du centre René-Huguenin ou que les études de Lips et al. et de Delpech et al. (155-156). Les patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant ne semblent donc pas les meilleures candidates pour une chimiothérapie première sauf si la tumeur est inopérable d'emblée. Il semble plus logique d'envisager des hormonothérapies néoadjuvante à base d'inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes ménopausées (157-158).

✚ Dans notre série, la chimiothérapie néo adjuvante était prescrite chez 10 patientes.

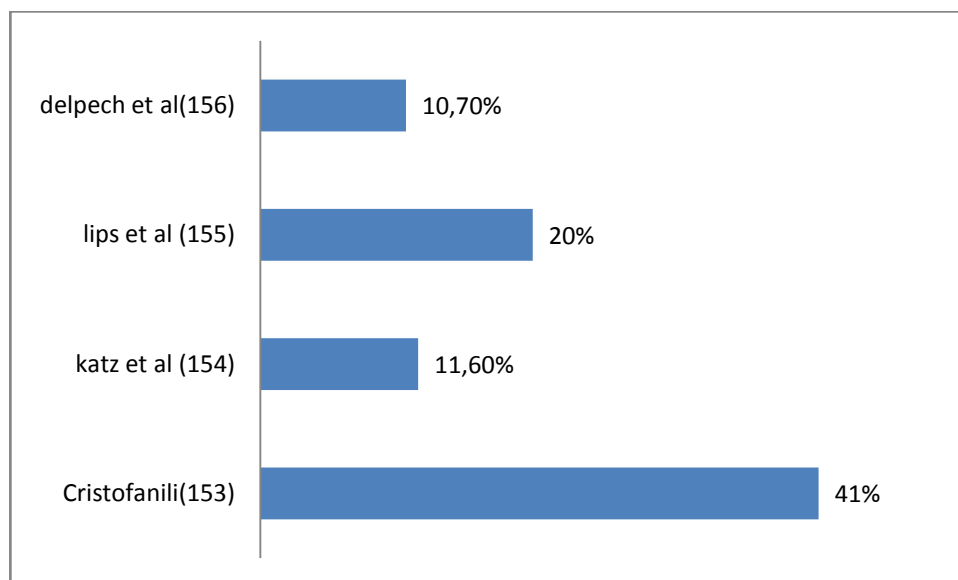


Figure 71: La persistance de l'envahissement tumoral après chimiothérapie néoadjuvante selon les différentes séries

Pour la chimiothérapie adjuvante (figure 72) : Certains auteurs (137), indiquent que seules quelques patientes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant sont candidates à la chimiothérapie, ce qui peut être expliqué par l'âge avancé de ces patientes, la plus grande positivité des récepteurs d'œstrogènes et la faible atteinte ganglionnaire par rapport au carcinome canalaire infiltrant.

✚ Quant à notre série, la chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez 19 patientes soit 45%.

un schéma séquentiel (PACSO1) :

- 3 FEC 100 puis 3 Docetaxel
- 3 FAC puis 3 Docetaxel

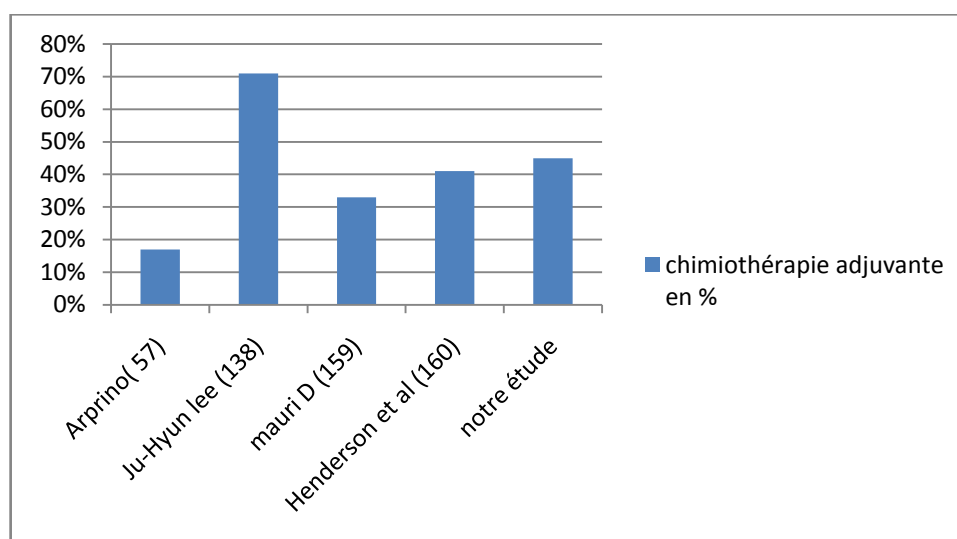


Figure 72 : La chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes du CLI selon les différentes séries.

5.4. Hormonothérapie :

Les patientes atteintes d'un CLI sont plus fréquemment traitées par hormonothérapie que les patientes atteintes d'un CCI, en raison de la plus grande fréquence des récepteurs hormonaux positifs. La combinaison de biomarqueurs favorables et des caractéristiques typiques du CLI fait de l'hormonothérapie adjuvante une option de traitement intéressante pour les patientes atteintes de CLI(139).

Dans la littérature, plus de 90% des CLI possèdent des récepteurs hormonaux positifs, alors que seulement 5-14% des CLI sont cliniquement HER2-positif (140). En se basant sur ces données, la majorité des CLI devraient être traités par le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase, et sont supposés avoir une meilleure réponse par rapport aux autres cancers du sein. Cependant, la réponse globale des CLI à l'hormonothérapie n'est pas compatible avec leur biomarqueurs favorables.

En dépit de la discordance qui existe entre les biomarqueurs du CLI et sa réponse à l'hormonothérapie, observée depuis plus de 25ans (141), très peu d'auteurs ont étudié l'efficacité de l'hormonothérapie dans le CLI, parmi eux Pestalozzi et al. (58) qui ont analysé les résultats de 15 groupes d'études internationales du cancer du sein, comportant 667 CLI et 8607 CCI. Seule la moitié des patientes (57%) dans chaque groupe a reçu une hormonothérapie, malgré la positivité des récepteurs hormonaux dans la majorité des CLI (76,4% vs. 59,5% des CLI et CCI, respectivement). Le risque de récurrence était nettement inférieur chez les patientes atteintes de CLI, mais au-delà de 6 ans de traitement, le risque de récurrence augmente considérablement, en atteignant les 54% par rapport aux autres types histologiques

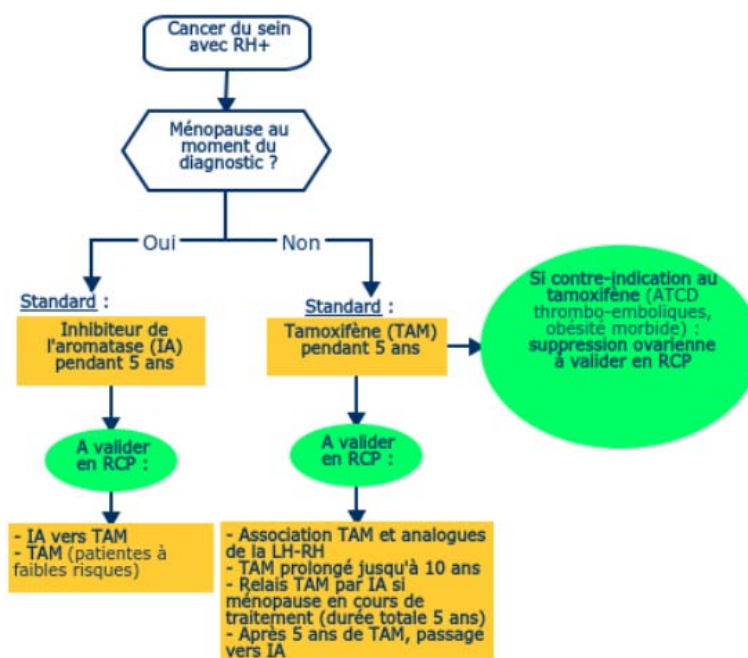


Figure 73 : Arbre de décision concernant l'hormonothérapie (143)

Rakha et al. (142) ont retrouvé des résultats similaires à ceux présentés par Pestalozzi et al. (58). Les patientes atteintes de CLI ont présenté moins de récurrences que les patientes ayant un CCI dans les 10 ans qui suivent le début du traitement par hormonothérapie. Cependant, la réponse des CLI n'était pas assez favorable après 10ans.

En se basant sur les données de ces études, (58,142) on constate que les CLI n'ont pas toujours une meilleure réponse à l'hormonothérapie par rapport aux CCI, bien que souvent RO/RP positifs et HER2 négatif, avec la présence de biomarqueurs prédictifs de bons résultats.

Il reste néanmoins difficile de savoir si l'hormonothérapie est moins efficace dans le traitement des CLI par rapport aux CCI, étant donné l'insuffisance des informations retenues à partir des études cliniques rétrospectives réalisées dans ce sens. (142)

✚ Dans notre série,34 cas ont bénéficié d'une hormonothérapie.

5.5. La thérapie ciblée :

Les indications de la thérapie ciblée devant un CLI sont représentés sur les arbres(143)Une étude récente a conclu, que les cancers du sein canaux ou lobulaires peuvent être gérés de la même manière, et le sous-type histologique (lobulaire ou canalaire) ne devrait pas être un facteur dans la prise de décision thérapeutique en sachant que ce n'est pas un facteur pronostique pour la survie globale.

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

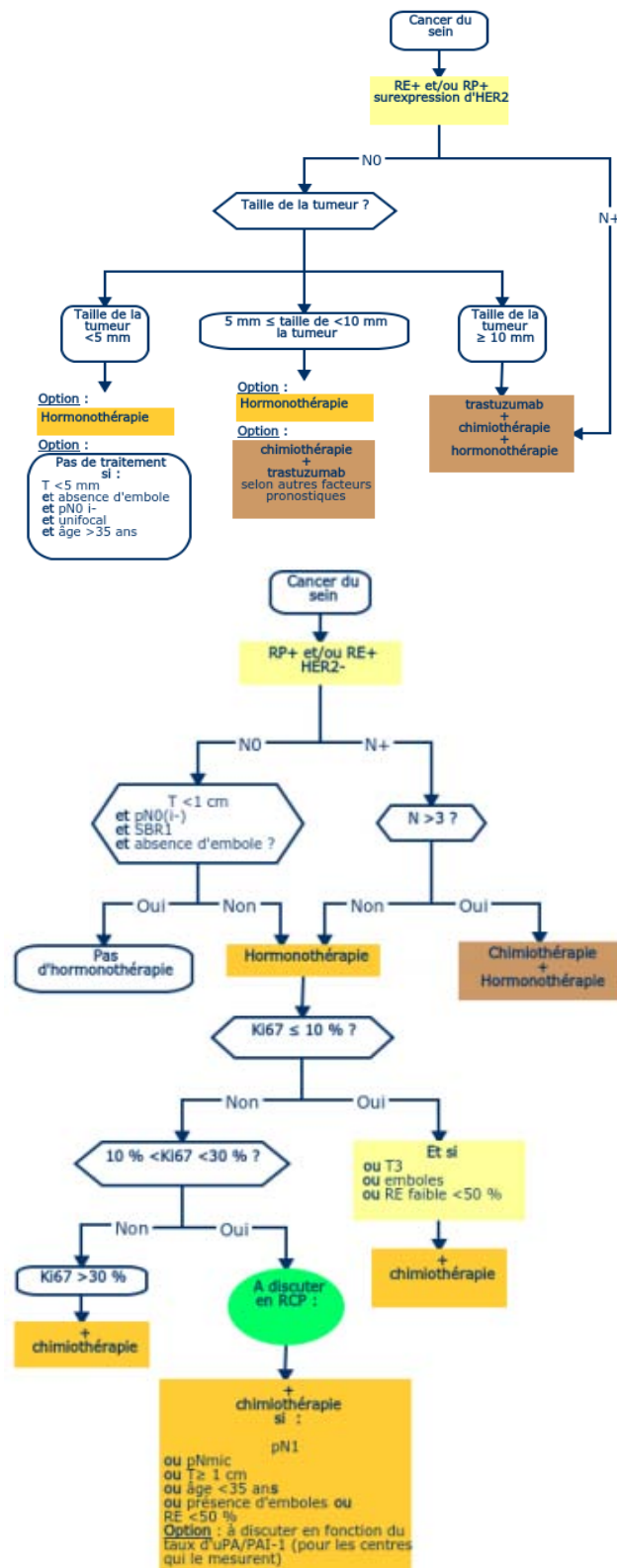


Figure 74 : Indications de la thérapie ciblée devant un cli(143)

VIII. Surveillance générale :

Selon les recommandations de l'INCA 2016 la surveillance comprend l'interrogatoire et examen clinique par une consultation tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans. Ce calendrier de surveillance doit être discuté et adapté pour chaque patiente, notamment selon les critères de gravité et le risque de rechute. Ce schéma de suivi doit être précisé dans un compte rendu de fin de traitement remis au médecin traitant.

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent l'apparition de complications liées au traitement, de signes d'appel de récurrence locale ou à distance et en évaluent l'évolution.

Un temps est réservé à un échange sur la réinsertion socioprofessionnelle et la qualité de vie de la patiente.

Le deuxième volet de la surveillance est la surveillance paraclinique

La mammographie annuelle bilatérale (après chirurgie partielle) ou unilatérale (après mastectomie totale) constitue l'examen de référence de la surveillance paraclinique.

Elle peut être associée à une échographie mammaire (bilatérale ou controlatérale selon la chirurgie).

La première mammographie de surveillance doit être réalisée 1 an après la mammographie initiale et au moins 6 mois après la fin de la radiothérapie.

Pour les patientes traitées par tamoxifène, une échographie pelvienne annuelle est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre.

Il n'y a pas d'indication à la réalisation systématique d'autres examens d'imagerie (en particulier hépatique ou thoracique). Les autres examens

Complémentaires sont discutés en présence de signes d'appel.

✚ Dans notre série :

- ✓ Rémission complète pour 16 patientes
- ✓ 17 patientes ont été perdues de vue.
- ✓ 6 patientes ont présenté de métastases et elles ont bénéficié d'une chimiothérapie
- ✓ 4 cas sont encore sous traitement avec une bonne évolution

IX. Evolution et facteurs pronostiques du carcinome lobulaire

Il existe peu de travaux dans la littérature mondiale qui étudient l'évolution et les facteurs pronostiques du carcinome lobulaire invasif du sein, cependant il s'agit d'une entité peu connue à laquelle ont été attribués des caractères d'agressivité tumorale supérieurs à ceux d'autres tumeurs mammaires.

1. Evolution(6):

L'évolution du CLIS, est imprévisible. Elle est marquée par deux éventualités dont on doit tenir compte pour poser les indications thérapeutiques (6) :

- Possibilité de régression post-ménopausique.
- Risque de survenue d'un cancer invasif.

1.1. Régression:

L'évolution du CLIS peut se faire vers la régression post-ménopausique spontanément (19).

Aucune étude n'a été rapportée dans la littérature et qui permet de déterminer le pourcentage des CLIS qui peuvent régresser spontanément.

1.2. Evolution vers le cancer invasif(9) :

La fréquence de survenue d'un cancer infiltrant après le diagnostic sur biopsie de CLIS est de 10 à 20% selon les séries. Le délai d'apparition de ce cancer infiltrant est long, En effet, dans

les différentes études rétrospectives publiées, le taux de cancers invasifs du sein chez des patientes ayant eu un diagnostic de CLIS porté sur biopsie puis surveillé, montre qu'avec un recul de 10 à 25 ans, le risque varie de 4 à

22% pour le sein biopsié et de 3 à 20% pour le sein controlatéral. Le délai entre le diagnostic du CLIS et la survenue du cancer invasif est de 10 à 15 ans(144).

Dans une étude récente, PAGE DL(144). et al évalue le risque relatif de développer un cancer invasif chez les femmes atteintes d'une hyperplasie lobulaire atypique à 3,1 (IC 95% 2,3-4,3, $p < 0,0001$) et le risque de survenue d'un cancer infiltrant est 3 fois plus important pour le sein homolatéral que pour le sein controlatéral. En moyenne le cancer infiltrant s'est développé 14,8 années après la biopsie initiale ayant mis en évidence une hyperplasie lobulaire atypique

1.3. Métastase(145):

Certaines évolutions métastatiques sont plus fréquentes que dans les carcinomes canaux et c'est le cas notamment des atteintes séreuses : péritoine, rétro-péritoine, méninges, tractus digestif, estomac, moelle osseuse ou gynécologique.

- ✚ Dans notre série : 6 patientes ont présenté de métastases

1.4. Décès :

Les risques de décès après traitement conservateur varient selon les séries de 0 à 16% en fonction du type histologique de la lésion. Il est de 4% pour Haagensen avec un recul de 16 ans, et de 16% pour Rosen avec un recul de 24 ans (17).

- ✚ Dans notre série : on a noté 5 cas de décès.

2. Facteurs pronostiques

2.1. Facteurs cliniques:

a. L'âge:

L'âge est un facteur pronostique important. Il joue sur la survie dans la mesure où les sujets plus âgés ont évidemment une moindre espérance de survie. L'âge inférieur à 35 ans est un caractère péjoratif, mais en lui-même l'âge ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution du CLI (146).

- ✚ Dans notre étude : la tranche d'âge < 35 ans constitue une minorité 8,4%

b. Les adénopathies régionales:

Le staging des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes (147). De nombreuses études ont conclu que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.

Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis, plus grand est le nombre, moins longue est la survie.

Mac Grogan et al. (148) ont rapporté que l'aspect uniforme des cellules tumorales du CLI, caractérisé par l'absence d'atypies cellulaires et un faible taux mitotique rend la détection des cellules lobulaires cancéreuses dans les ganglions lymphatiques métastatiques plus difficile. L'envahissement ganglionnaire est, alors sous-estimé pour ce type histologique, avec un taux élevé de faux négatifs, ce qui justifie un recours plus fréquent à l'immunohistochimie en cas de doute.

Pour Fortunato et al (12) le taux d'envahissement ganglionnaire des CLI était de 33%, alors que dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire histologique (PN) était plus fréquente avec un taux de 70% des cas.

c. L'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés:

Il a une signification péjorative très marquée avec les pourcentages de survie de 10% à 5 ans avant l'utilisation de chimiothérapie (146).

✚ Dans notre série : 4 patientes avaient des signes inflammations du sein.

2.2. Facteurs histologiques :

a. La taille tumorale:

Elle a une influence sur l'évolution et sur la survenue de métastases, plus la tumeur est grande, plus le risque de survenue de rechutes est grand (180). Ce facteur de taille tumorale est d'ailleurs repris dans l'index histopathologique pronostique de Nottingham (Nottingham prognostic index NPI) dont les critères sont présentés dans la figure suivante :

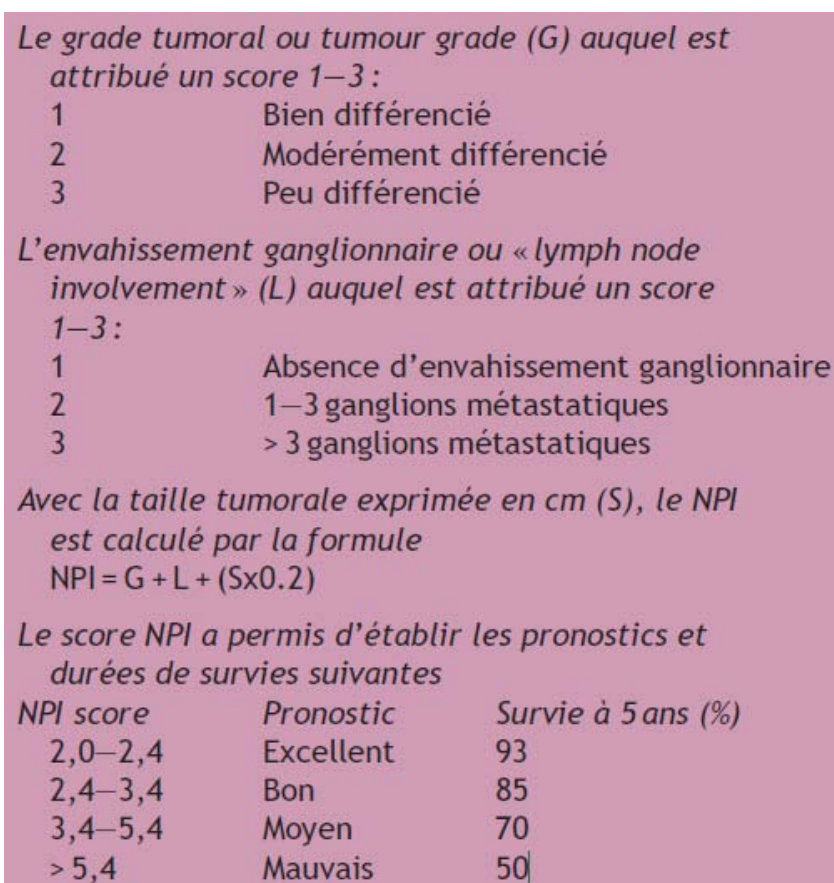


Figure 75 : Nottingham prognostic index NPI (167)

b. Grade histopronostique :

La morphologie des cellules tumorales ainsi que le nombre de mitoses sont très variables d'une tumeur à l'autre. Ces différences de caractères morphologiques sont à la base de nombreux « grading » histo-pronostiques.

Quel que soit le système de grading utilisé, toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histo-pronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein, et influence significativement la survie globale (181) .

Mentionnons, parmi les méthodes utilisées, le score de Scarff-Bloom et Richardson (SBR), le haut grade SBR III représente un facteur de mauvais pronostic, il est corrélé à un haut risque d'extension métastatique vers des sites de mauvais pronostic comme le foie et les poumons.(182)

La majorité des carcinomes lobulaires infiltrants sont classés comme grade 2, en raison du pléomorphisme nucléaire modéré et du faible taux mitotique.(183)

Les formes classiques du carcinome lobulaire peuvent être classés comme grade1, alors que les carcinomes lobulaires pléomorphes peuvent être classés comme grade 3 si les figures mitotiques sont suffisamment présentes (184).

- ✚ Dans notre série, le taux du haut grade SBR II est noté dans 70 % , suivi du SBR III dans 16% .

Le grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants (y compris les carcinomes lobulaires) à l'exception des carcinomes médullaires. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ.

- Le grade prend en compte trois critères histologiques, cotés de 1 à 3, décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVI: Grading SBR (Scarff–Bloom–Richardson) modifié par Elston et Ellis :

1. Différenciation tubulo–glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	SCORE
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10–75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses	
(à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade 1	3.4.5
Grade 2	6.7
Grade 3	8.9

Le total des scores aboutit à un

- Grade I : total des scores de 3 à 5 de bon pronostic avec une mortalité à 5 ans de 1%.
- Grade II : total des scores de 6 et 7 avec une mortalité à 5 ans de 8%.

- Grade III : total des scores de 8 et 9 de mauvais pronostic avec une mortalité à 5 ans de 13%.

Les patientes avec une tumeur de grade III ont un risque relatif de rechute multiplié par 4,4 par rapport aux tumeurs grade I (Le Doussal V Cancer 1989)

Tableau XVII : Répartition en fonction de grade SBR de nos patientes

Grade SBR	Nombre de cas	Pourcentage (%)
I	3	7
II	30	70
III	7	16

c. Type histologique :

Le carcinome lobulaire, quant à lui, présente de manière globale un pronostic meilleur que le carcinome de type canalaire. Cependant, il existe différents sous-types de pronostic différent au sein même des carcinomes lobulaires. la variante tubulolobulaire est de bon pronostic tandis que la variante pléiomorphe présente un pronostic plus péjoratif. Il est actuellement recommandé de réaliser la gradation de la tumeur quel que soit le type histologique. (168)

d. Emboles vasculaires :

Par invasion vasculaire ont un caractère particulièrement péjoratif.

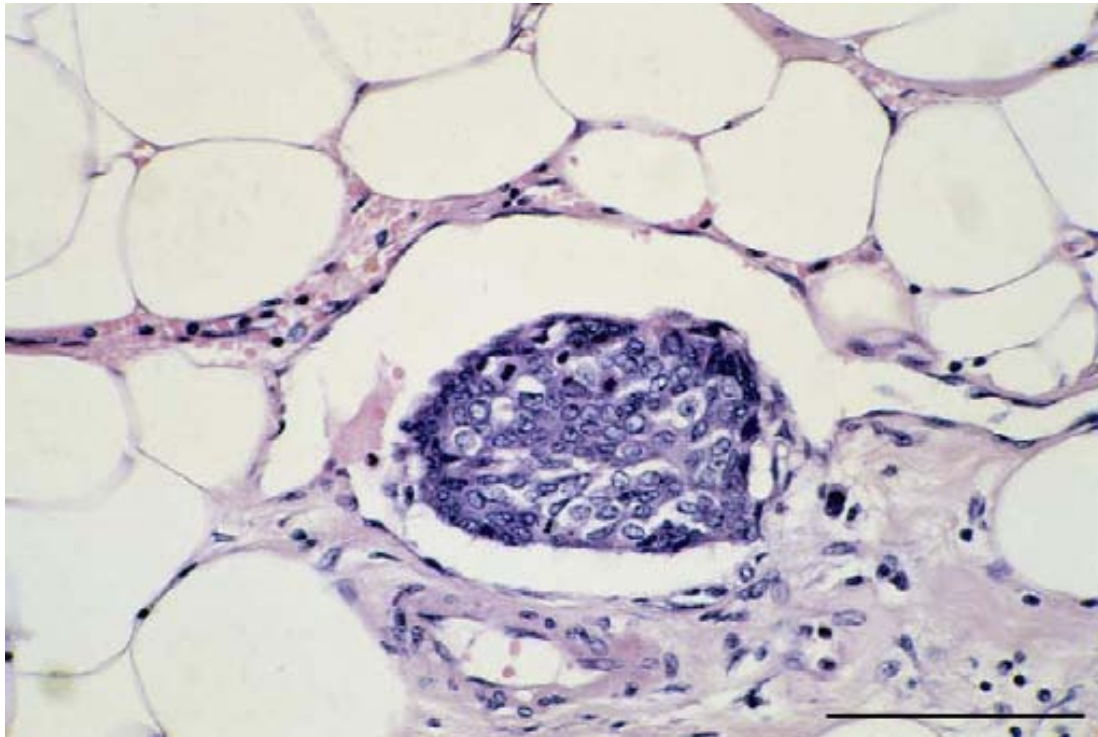


Figure 76 : Embole lymphatique (coloration hématoxyline éosine, barre 200=µm) (168)

e. Envahissement ganglionnaire histologique :

Le staging des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes (185). De nombreuses études ont conclu que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis, plus grand est le nombre, moins longue est la survie .

Mac Grogan et al.(186)] ont rapporté que l'aspect uniforme des cellules tumorales du CLI, caractérisé par l'absence d'atypies cellulaires et un faible taux mitotique rend la détection des cellules lobulaires cancéreuses dans les ganglions lymphatiques métastatiques plus difficile. L'envahissement ganglionnaire est, alors sous-estimé pour ce type histologique, avec un taux élevé de faux négatifs, ce qui justifie un recours plus fréquent à l'immunohistochimie en cas de doute.

f. Immunohistochimie :

L'étude et l'analyse des facteurs pronostiques immunohistochimiques des CLI, permettent de prédire l'évolution de la maladie, d'identifier les patientes chez lesquelles les tumeurs vont s'exprimer de façon agressive et par conséquent d'adopter la stratégie thérapeutique la plus adéquate (187).

f.1. Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic, ces protéines intracellulaires liant l'œstrogène et la progestérone sont indispensables pour espérer que la tumeur soit hormonosensible.

L'étude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+. La valeur pronostique des récepteurs à la progestérone RP a été moins étudiée mais dans plusieurs études, la survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur. Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants. (188)

La grande majorité des carcinomes lobulaires infiltrants montrent une forte expression des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, ce qui les rends candidats au traitement hormonal, améliorant en même temps le pronostic. (189)

Dans La figure ci-dessous on compare les taux de récepteurs hormonaux retrouvés dans notre série aux données de la littérature.

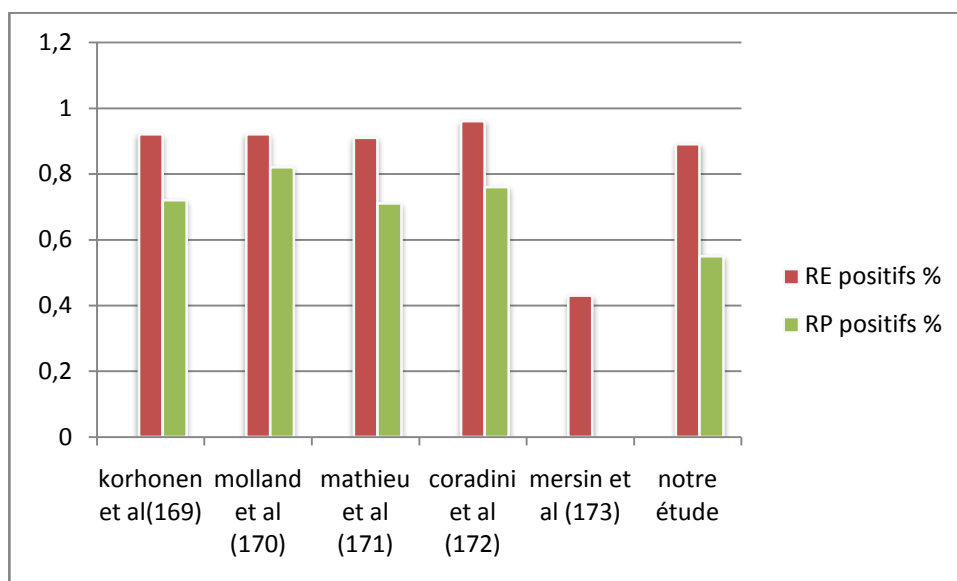


Figure 77 : Taux des récepteurs hormonaux chez les patientes atteintes de CLI.

f.2. L'oncogène C-erbB-2 (ou HER-2):

C'est un proto-oncogène situé sur le bras long du chromosome 17q21, il peut être surexprimé dans 30% des cancers du sein et s'avère être un facteur de mauvais pronostic par diminution de la survie globale et du délai de rechutes, il intervient dans la cancérogenèse mammaire par amplification et / ou surexpression de son produit la protéine HER-2 qui est utilisée comme outil de suivi des cancers du sein métastatique sur exprimant HER-2 (190).

Dans les CLI, l'expression et / ou l'amplification génique de la protéine HER2 sont des événements rares. La variante pléomorphe des carcinomes lobulaires, en particulier de grade 3 représente une exception à cette règle, avec une surexpression de la protéine HER 2. (191).

f.3. La E cadhérine (192.193) :

La protéine transmembranaire E-cadhérine qui médie adhésion cellule-cellule et agit comme un facteur suppresseur d'invasion, a été signalée comme étant un marqueur fiable dans la différenciation des carcinomes mammaires canaux et lobulaires.

Les carcinomes canaux expriment habituellement l'E-cadhérine, alors qu'elle est négative dans les carcinomes lobulaires infiltrants. Par conséquent, l'absence de l'E-cadhérine

joue un rôle important dans le diagnostic des carcinomes lobulaires. L'expression de l'E-cadhérine peut être absente. Dans ces cas, d'autres caractéristiques morphologiques telles que la formation de tubules, le statut des récepteurs hormonaux et l'immunohistochimie supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic d'un carcinome canalaire à E-cadhérine négative.

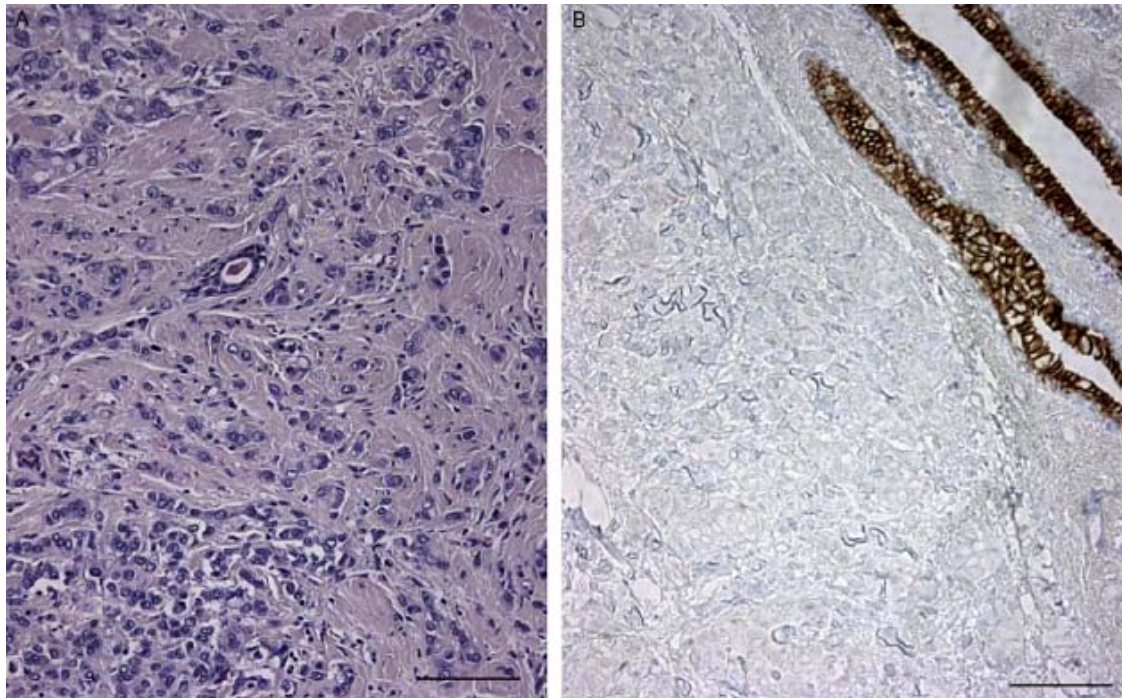


Figure 78 : Absence d'immunomarquage des cellules tumorales du carcinome lobulaire infiltrant (A) pour la E-cadhérine (B). les canaux normaux présentent une expression membranaire typique (coloration hématoxyline-éosine et immunomarquage E-cadhérine, barre-250µm).

f.4. Marqueurs de prolifération cellulaire :

Différents anticorps liés au cycle cellulaire sont utilisés pour déterminer la prolifération cellulaire.

Le Ki67 (ou Mib-1) 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 le comptage mitotique. La valeur moyenne positive des cellules Ki67, dans

lestumeurs mammaires est de 15%. Ce chiffre 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 (194).

Pour les carcinomes lobulaires infiltrants, l'index de prolifération est généralement faible, lié ainsi à une meilleure survie.

X. Pronostic :

1. La survie :

A stade initial égal, il ne semble pas y avoir de différence de pronostic entre les cancers lobulaires infiltrants et les cancers canaux infiltrants Silverstein et Toikkanen (195) retrouvent même, à stade égal, un meilleur pronostic des CLI par rapport aux CCI

La survie à 5 ans est de 80% en moyenne. Dans le carcinome lobulaire la survie atteinte est usuellement plus bonne que dans le carcinome canalaire, la survie à 7 ans (selon maladie-libre-Kaplan Meier survivance (DFS)) est de 74% pour les patientes avec CLI et de 63% pour les patientes avec CCI ($p < 0,03$)(126).

Sur une étude de 390 patiente porteuse de CLI du sein la survie globale était de 89,4 % a 12 mois après le diagnostic, 86,1 % après 24 mois, 81,8 % après 48 mois, 77,2 % après 72 mois et enfin 65,5 % après 96 mois.

Il faut savoir que la survie globale du carcinome lobulaire invasif est variable en fonction de plusieurs paramètres notamment :

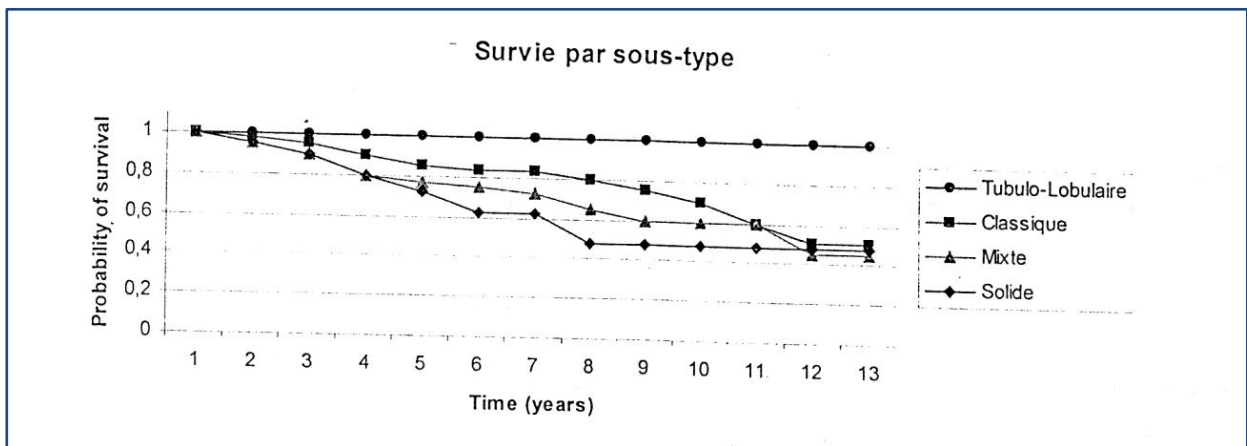


Figure 79 : Survie par sous-type.

Cette figure montre les courbes de survie des 4 plus communs sous types de CLI, sauf le sous type alvéolaire. Le groupe tubulo-lobulaire a une meilleure survie que les autres sous types.

- Le stade de la tumeur au moment du diagnostic
- L'évahissement axillaire

Le nombre de ganglions axillaires envahi est un élément capital. Le pourcentage de survie sans métastases est variable selon l'importance de l'atteinte ganglionnaire (196).

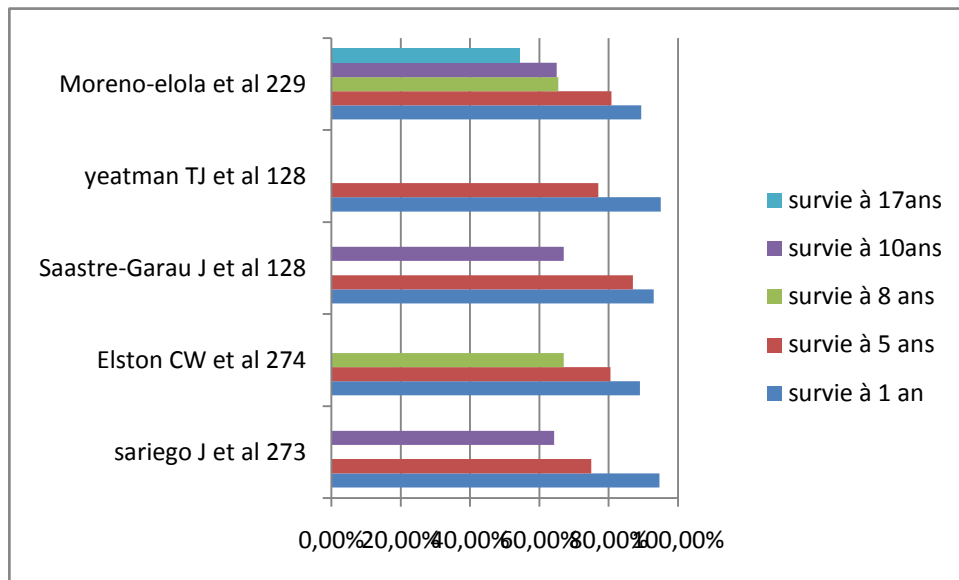


Figure 80 : Survie globale du carcinome lobulaire invasif.

2. Récidive :

La récidive loco- régionale est définie comme réapparition de cancer invasif dans le sein traité, ganglions axillaires, supra claviculaires ou mammaires internes avant ou simultanément avec l'apparition à distance de métastases. Elle incite le chirurgien à respecter scrupuleusement les marges de sécurité lors de la tumorectomie.

Il existe une corrélation significative entre le nombre de lobules envahis et la fréquence des récidives. Celle-ci augmente si le nombre est supérieur ou égal à 10 lobules envahis.(197)

Au moment de la récidive locale, un facteur pronostique a eu une influence significative sur la survie : le délai d'apparition de la récidive locale par rapport au traitement initial. La survie a été plus courte pour les patientes dont la récidive est apparue dans les deux années suivant le traitement (57).

Dans l'étude de Pestalozzi et al. (58) le taux de récidive locale des CLI, n'était pas supérieur au taux de récidive des CCI. Cependant, le taux de récidive controlatérale était significativement augmenté chez les patientes avec CLI dans la série d'Arpino.

✚ Parmi les patientes qu'on a suivi, on a noté :5% de récidive local et 9% à distance

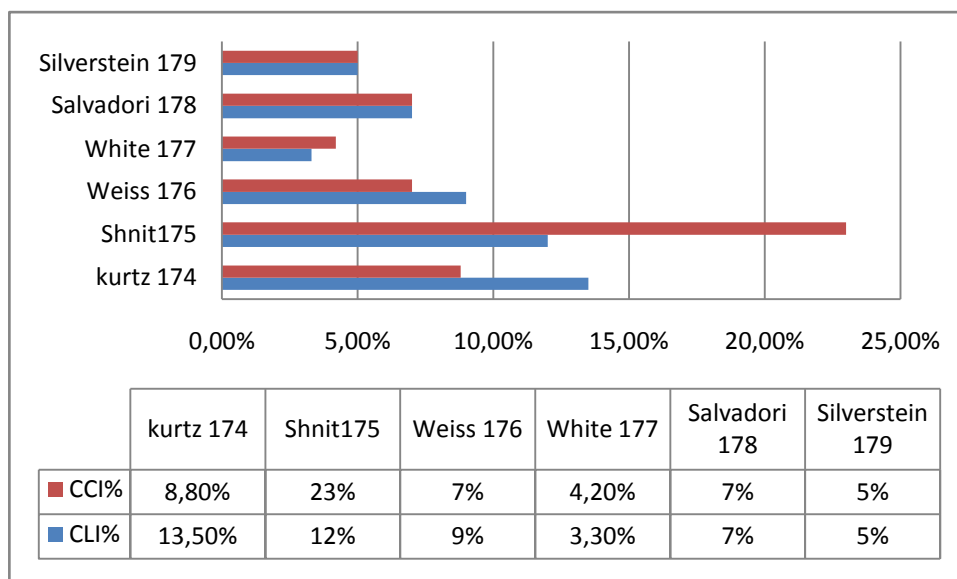
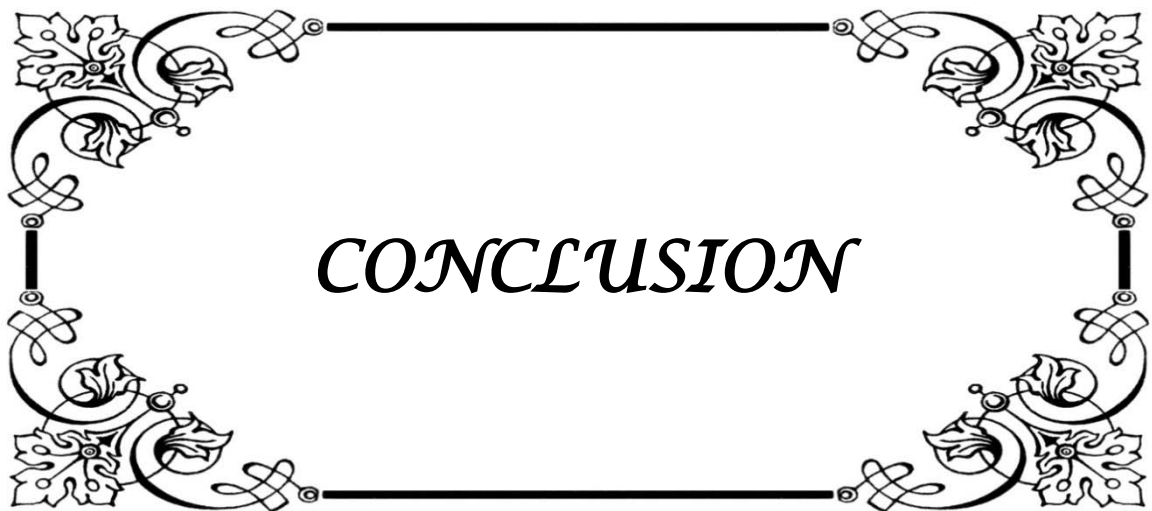


Figure 81: Taux de récidive locorégionale : CLI vs CCI



CONCLUSION

Le carcinome lobulaire reste une entité histologique peu fréquente du cancer du sein, toutefois la place qu'occupe le cancer du sein actuellement dans la cancérologie féminine, justifie la connaissance des particularités de ce type de cancer mammaire.

Le carcinome lobulaire représente 2,8% à 6 % des lésions malignes du sein (le type in situ représente 0,8 à 3,8 % et il est considéré par la plupart des auteurs comme un facteur de risque de cancer invasif plutôt qu'un état cancéreux, le type infiltrant représente 4 % de tout les carcinomes invasifs du sein et 10 % du taux des cancers du sein).

Le CLI possède des caractéristiques clinico-pathologiques particulières avec une taille tumorale augmentée au moment du diagnostic, un risque accru de multifocalité, multicentricité et bilatéralité.

Le CLI peut poser un problème diagnostique en raison de son manque de spécificité clinique et radiologique. La cytologie peut être faussement rassurante d'où l'importance de la microbiopsie.

L'IRM mammaire doit figurer dans le bilan préopératoire à chaque fois qu'un traitement conservateur est proposé. Sa diffusion métastatique diffère de celle des cancers canaux infiltrants avec une atteinte plus fréquente des séreuses digestives, de l'estomac, des ovaires et des méninges, ce qui peut poser le problème de leur mode de surveillance. Leur traitement, actuellement, ne diffère pas de celui des cancers canaux infiltrants. La chimiothérapie néoadjuvante est probablement moins recommandée si la tumeur est opérable.

Il est également nécessaire d'établir des études concernant la survie et le pronostic à long terme du carcinome lobulaire infiltrant. Le succès de ces études dépendra de collaborations étroites entre chercheurs de différentes disciplines, de la qualité du suivi des patientes, et le mode d'archivage sans lesquels toutes ces études seraient peu contributives à la compréhension de cette pathologie et à la prise en charge des malades dans notre contexte.



ANNEXES

Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

A/ IDENTITE :

Nom : Prénom : Age :

Statut marital : – Célibataire – Mariée – Divorcée

Profession : –avec –sans

Niveau socio-économique : –haut –moyen – bas

Résidente à :

B/ ANTECEDENTS :

1/ Personnels :

❖ Médicaux :

- HTA : – Oui – Non
- Diabète : – Oui – Non – type
- IMC :
- Cancer – Oui – Non –type
- Irradiation médiastinale : – Oui – Non – type

❖ Chirurgicaux

❖ Gynéco obstétricaux

- Age de la ménarche
- Age de la 1ère grossesse
- Parité
- Gestité
- Notion d'allaitement : – Oui – Non
- Contraception : – Oui – Non – Méthode : – durée :

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

- Antécédents de mastopathie bénigne : – Oui – Non
- Antécédents de cancers d’ovaire : – Oui – Non
- ❖ Habitudes toxiques

2/Familiaux :

- ❖ Antécédents de cancer du sein : – Oui – Non
- ❖ Antécédents de mastopathie bénigne : – Oui – Non
- ❖ Antécédents d’autres cancers :
- ❖ Autres antécédents :

C/ ETUDE CLINIQUE :

1. Circonstances de découverte :

- Autopalpation d’un nodule
- Mastodynie
- Inflammation cutanée
- Ulcération cutanée
- Ecoulement mammelonnaire
- Rétraction du mamelon
- Adénopathie axillaire
- Métastase hépatique
- Métastase osseuse
- Métastase pulmonaire
- Métastase osseuse
- Métastase cérébrale
- Découverte fortuite
- Dépistage systématique
- Autres

2. Délai d’évolution

3. Examen physique

**Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif
au service de gynécologie obstétrique à Marrakech**

- Topographie du nodule
- Taille du nodule
- Mobilité / plan superficiel / Plan profond
- Consistance Contours
- Signes cutanées :
 - Inflammation de la peau – Oui – Non .
 - Ulcération cutanée : – Oui – Non .
 - Rétraction du mamelon : – Oui – Non .
 - Ecoulement mammelonnaire – Oui – Non
 - uniporemultipore Unilatéral bilatéral
- Adénopathies :
 - Axillaires : – Oui – Non

* si oui : Homolatéral Controlatéral

- Sus claviculaires – Oui – Non

*si oui : Homolatéral Controlatéral –

Autres

- Poussée évolutive :
- Examen du sein controlatéral .
- Examen abdominal
- Examen pulmonaire
- Examen ostéo – articulaire
- Examen neurologique

D/ ETUDE PARACLINIQUE :

1/ Mammographie : – Oui – Non

Résultat :

- opacité suspecte
- microcalcifications type

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

- surcroît d'opacité -
- normale -
- classification ACR

2/ Echographie mammaire : - Oui - Non

Résultat

3/ IRM : - Oui - Non

Résultats

4/ Cytologie : Faite Non faite -Positive - Négative

E/ ETUDE HISTOLOGIQUE :

1/ Diagnostic histologique :

a) Ex. Extemporane : -Oui -Non

b) Tumorectomie : -Oui -Non

c) Biopsie au trucut : - Oui -Non

2/ Résultat histologique :

a. Type histologique

b. Grade SBR: I II III

F/ BILAN D'EXTENSION :

1/ Examen clinique

2/ Examens para cliniques

a. Radio du poumon : - Oui - Non Résultat :

b. Echographie abdomino- pelvienne : - Oui - Non Résultat :

c. Radio du squelette : - Oui - Non Résultat :

d. Scintigraphie osseuse : - Oui - Non Résultat :

e. TDM : - Oui - Non Résultat :

f. Marqueurs tumoraux : CA15-3 : - Oui - Non Résultat :

G/ CLASSIFICATION TNM : -

Taille : T1 T2 T3 T4a T4b T4c T4d -

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

Adénopathie : N0 N1 N2 N3 –

Métastase : M0 M1

H/ TRAITEMENT :

1/ Chirurgie : Oui Non

– Type : –Radicale –Conservatrice

– Résultats histologiques :

- Taille tumorale :
- Type histologique

<input type="checkbox"/> Carcinome Canalaire in situ	<input type="checkbox"/> Carcinome lobulaire in situ	<input type="checkbox"/> Carcinome canalaire infiltrant
<input type="checkbox"/> Carcinome lobulaire infiltrant	<input type="checkbox"/> Carcinome mucineux	<input type="checkbox"/> Carcinome papillaire
<input type="checkbox"/> Carcinome médullaire	<input type="checkbox"/> Carcinome tubuleux	<input type="checkbox"/> Sarcome
<input type="checkbox"/> Tumeur phyllode	<input type="checkbox"/> autre	

- Grade SBR
- Envahissement ganglionnaire : – Oui – Non
- Multifocalité : Oui Non
- Nombre de gg prélevés :
- Nombre de gg envahi
- Effraction capsulaire : Oui Non
- Marges d'exérèse : Saines Envahies
- Contingent intra-canalaire : Oui Non
- Eextensif en périphérie
- Emboles vasculaires : – Oui – Non
- Foyer de comedocarcinome : –Oui –Non
- Récepteurs hormonaux : – Oui – Non

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

-Complications :

2/ 2/ Radiothérapie : – Oui – Non

Indication : Curative Palliative

Délai après chirurgie :

Volumes cibles :

Dose :

Fractionnement :

Etalement :

Boost sur le lit tumoral :

Complications adiothérapie : – Oui – Non –

3/ Chimiothérapie :

Date de début :

Délai après chirurgie :

Indication :

<input type="checkbox"/> Néo-adjuvante	<input type="checkbox"/> Adjuvante	<input type="checkbox"/> Palliative
--	------------------------------------	-------------------------------------

Protocole+ nombre de cycles :

Tolérance : Bonne Moyenne Mauvaise

Toxicité :

<input type="checkbox"/> Hématologique	<input type="checkbox"/> Digestive	<input type="checkbox"/> Cutanéomuqueuse
<input type="checkbox"/> Cardiaque	<input type="checkbox"/> Neurologique	<input type="checkbox"/> autre

Si chimiothérapie néo-adjuvante :

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

• Réponse clinique :

• Réponse histologique :

- R.E : %	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> -
- R.P : %	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> -

<input type="checkbox"/> -	<input type="checkbox"/> + -Score :
	-Technique : <input type="checkbox"/> IHC <input type="checkbox"/> Fish <input type="checkbox"/> Cish

4/ Hormonothérapie : - Oui - Non

- Type : Chirurgicale Radique Médicale Anti-aromatases anti-oestrogènes Analogues RH-LH

- Complications :

I/ SURVIE :

Annexe 2:

Classification ACR–BIRADS des anomalies mammographiques:

La classification BI–RADS comporte sept catégories :

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires :

☐ Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.

☐ C'est une classification "d'attente", qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.

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

ACR 3 : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome.

Le carcinome lobulaire du sein : Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique à Marrakech

- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie.

- Asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la graisse.

ACR 4 : Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

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

- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.

- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.

- Image(s) spiculée(s) sans centre dense.

- Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqué, ou ayant augmenté de volume.

- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.

- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : Anomalie évocatrice d'un cancer :

- Micro calcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.

- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie dont la topographie est galactophorique.

- Micro calcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.

- Micro calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.

- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers –opacité spiculée à centre dense.

ACR 6 : Résultat de biopsie connu: malignité prouvée. Une action appropriée doit être entreprise.

Utilisée dans le bilan d'extension et pré thérapeutique de lésions malignes biopsiées.

Annexe 3 :

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

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

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

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

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

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

- T1a : 1 mm < tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur \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

Ganglions lymphatiques régionaux pN

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

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

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

N1mi : micro métastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

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

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

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

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

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

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

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe4:

FICHE RCP DE GYNECO-MAMMAIRE service gynécologie CHU

Mohammed VI Marrakech

FICHE RCP DE GYNECO-MAMMAIRE

MARRAKECH le /...../.....

Demandeur :	Généraliste :	Mail :
Généraliste :	Spécialiste :	
IDENTITE PATIENT :		
Nom :	Prénom :	Sexe : M F :
Age : RAMEE OUI NON AUTRE		Ville : adresse :
IP OSR TELEPHONE		
ANTECEDENTS :		
HISTOIRE DE LA MALADIE et traitements antérieurs :		
Type histologique :	Date biopsie :	Date et Type Chirurgie :
Bilan d'extension : TDM () IRM () autres résultats		
Classification : T : N : M :		pT : pN : pM :
FIGO (hors sein) :	Ménopause : oui non péri	
Taille tumeur en mm :	CE associé : oui non	Grade :
SRB :	RE : RP :	R1 R2 :
Her2-neu :	Marge :	
N+ /N négatifs :	G+ /G- :	
Motif de la RCP : Décision de traitement <input type="checkbox"/> Ajustement thérapeutique <input type="checkbox"/> Surveillance après traitement Avis diagnostic <input type="checkbox"/> Prise en charge initiale <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>		
QUESTION :		
RÉPONSE DE LA RCP		

Mail : rcp.gyne.marrakech@gmail.com

Tel : 05 24 39 05 39/00/01



Résumé

Le carcinome lobulaire reste une entité histologique peu fréquente du cancer du sein, toutefois la place qu'occupe le cancer du sein actuellement dans la cancérologie féminine, justifie la connaissance des particularités de ce type de cancer mammaire.

Nous rapportons une série rétrospective de 43 cas du cancer lobulaire du sein colligés au service de gynécologie – obstétrique au CHU Mohamed VI de Marrakech, durant une période de six ans allant du 1er Janvier 2013 au 31 Décembre 2018.

L'objectif de notre étude est d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutifs du carcinome lobulaire infiltrant du sein.

L'incidence du carcinome lobulaire infiltrant dans notre étude était de 4,76 % du nombre global des cancers du sein.

La tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 45 et 69 ans, avec un âge moyen de 50,5 ans.

Le motif le plus fréquent de consultation était la découverte d'un nodule dans 74,4%, siégeant le plus souvent dans le QSE (60,4%), la multifocalité a été retrouvée chez 5 patientes soit 11,62% et multicentricité à 18,6%, la forme bilatérale a été objectivée chez 5 patientes.

La totalité des patientes exprimaient les récepteurs hormonaux (91%) et faiblement les récepteurs HER2 (34%)

La chirurgie radicale type Patey a été réalisée chez 81 % des patientes tandis que dans 12% des cas elle succédait à un traitement conservateur.

L'évolution a été marquée : 6 patientes ont présenté de métastases dont : 5% de récurrence locale et 9% à distance , et 5 cas de décès dont la raison de leur décès n'a pas été précisé .

Les cancers lobulaires infiltrants du sein posent un problème diagnostique certain en raison de leur manque de spécificité tant au niveau de la clinique que de l'imagerie. La cytologie peut être faussement rassurante. Leur diffusion métastatique diffère de celle des cancers canaux infiltrants avec une atteinte plus fréquente des séreuses digestives, de l'estomac, des ovaires et des méninges, ce qui peut poser le problème de leur mode de surveillance. Leur traitement, actuellement, ne diffère pas de celui des cancers canaux infiltrants.

Summary

Lobular carcinoma remains an uncommon histological feature of breast cancer; however the place of breast cancer currently in female oncology justifies knowledge of the particularities of this type of breast cancer.

We report a retrospective series of 43 cases of lobular breast cancer collected at the obstetrics and gynecology department at Mohamed VI University Hospital of Marrakech, for a period of six years from January 1st 2013 to December 31st 2018.

The objective of our study is to investigate the different epidemiological, clinical, paraclinical, pathological, treatment and outcome of invasive lobular carcinoma of the breast.

The incidence of invasive lobular carcinoma in our study was 4, 76% of the total number of breast cancers.

The most affected age group was between 45 and 69 years old, with a mean age of 50.5 years.

The most frequent reason for consultation was the discovery of a nodule in 74.4%, most often in the QSE (60.4%), multifocality was found in 5 patients or 11.62% and multicentricity at 18.6%, the bilateral form was objectified in 5 patients. All patients expressed hormone receptors (91%) and weak HER2 receptors (34%).

The radical-type Patey surgery was performed in 81% of patients while in 12% of cases it succeeded a conservative treatment.

The evolution was marked: 6 patients presented metastases including: 5% of local recurrence and 9% at a distance, and 5 cases of death whose reason for their death was not specified.

Lobular invasive breast cancers pose a definite diagnostic problem because of their lack of specificity both clinically and imaginarily. Cytology can be falsely reassuring. Their metastatic

spread differs from that of infiltrating ductal cancers with more frequent involvement of the digestive serosa, stomach, ovaries and meninges, which may pose the problem of their mode of surveillance. Their treatment, currently, does not differ from that of infiltrating ductal cancers.

ملخص

يمثل السرطان الفصيصي الغازي فئة ضئيلة من سرطان الثدي ، لكن المكانة التي يحتلها سرطان الثدي ضمن السرطانات الأنثوية يفسر ضرورة معرفة خصائص هذا النوع.

يتمثل عملنا في دراسة استرجاعية لـ 43 حالة من السرطان الفصيصي للثدي بمصلحة أمراض النساء بالمستشفى الجامعي محمد السادس، خلال ستة سنوات ما بين 2013 و 2018.

و كان الهدف من دراستنا هو تحليل مختلف الجوانب الوبائية ، السريرية ، المرضية ، العلاجية و التطورية لسرطان مفصص الغازي من الثدي.

تردد سرطان الثدي الفصيصي الغازي بلغ 4,76% من مجموع حالات السرطان الثدي.

الشريحة العمرية الأكثر تعرضا للمرض هي الفئة من 45 و 69 سنة مع متوسط السن

50,5 عاما.

تعتبر العقيدات من أهم أسباب اكتشاف سرطان حيث تمثل نسبة 74,4%، و تتواجد بكثرة

في المنطقة العليا و الخارجية للثدي و 18,6% في العديد من مناطق الثدي ، و قد تم العثور على

الورم في الواجهة الأخرى من الثدي المقابل عند 5 مصابات.

من الناحية العلاجية، استفادت 81% من مريضاتنا من عمليات استئصال جذرية للثدي ،

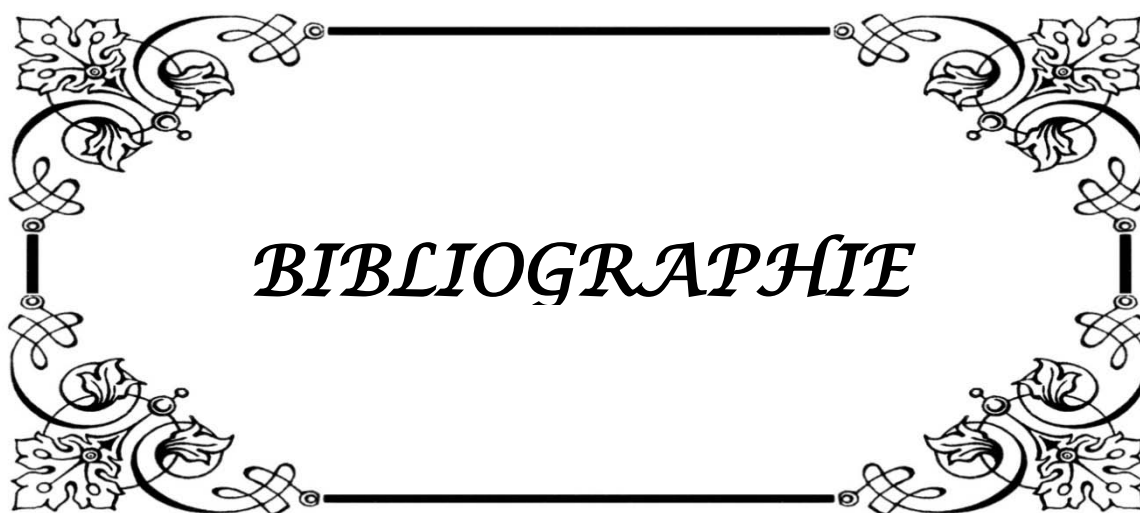
في المقابل استفادت 12% من عمليات جزئية للثدي.

تشكل السرطانات الفصيصية الغازية مشكلة تشخيصية بسبب افتقارها للخصوصية

سريريا و إشعاعيا. و يختلف هذا الأخير عن السرطانات الأقفنية المخترقة في مناطق الانتشار

حيث ينتقل إلى الأمصال المعدية الهضمية، المبيض و السحايا ، إلى ما يؤدي إلى صعوبة في

طريقة المراقبة، بالنسبة للعلاج، فلا يختلف هذا الأخير عن سرطانات الأقفنية المخترقة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Agwalt T, Cunnungham D, Hadjiminias D.**
Differences in presentation of lobular, ductal, mixed and special type breast cancer. EJC Supplements. 2005 Sep;3(1):21
2. **H.Mersein E.Yildirim.K.Gulben And U. Berberglu.**
Invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma
ESJO 2003 : 390–395.
3. **J.-B. Oliviera, J.-L. Verhaeghe, M. Butarelli, F. Marchala, G. Houvenaeghel ;**
Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein: apport de la technique du lymphonœud sentinelle
Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy
Annales de chirurgie 131 (2006) 608R615
4. **Brigitte Maurois, Pierre Kamina ;**
Anatomie chirurgicale du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes,
Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq 2007 page de 2 à 10.
5. **www.alloprof.qc.ca/**
6. **Kamina P. :**
Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ; Maloine ; 1984 ; P459 ; 469 ; 471–476;
513.
7. **Tumeurs du sein.**
Docteur A. CHEVALLIER 2000
Art : polycopie d'anatomie pathologie
8. **Moise Namer, Michel Hery, Daniel Serin.**
Cancer du sein: Compte-rendu du cours Supérieur francophone de
cancérologie –196 2006 – 32–85.
9. **Raudrant D., Rochet Y., Frappart L., Cokinos D., Magnin G., Bremond A.**
Lésions frontières du sein : Etude anatomopathologique, clinique et
thérapeutique. REV fr .gynécol., 1995 : 38–43, 45

10. **Lesur Drs.A., Carlus J.M.**
Cancer du sein : prédiction-prévention-pronostic.
La lettre du gynecologue, 1992, supplémentsénologique, n :173 :12-13

11. **Contesso G., Bertin F., Mathieu M.C, Terrier P.**
Anatomie pathologique des cancer mammaires.
EMC . gynécologie 1991 : 4,8,9et 11

12. **Frédéric Bibeau, Cécile Borrelly, Marie-Christine Chateau, Bernard Saingra,**
Claire Lemanski, Bruno Masson, Philippe Rouanet, Marian Gutowski Données récentes sur
les néoplasies lobulaires du sein : le point de vue du pathologiste
Service d'anatomie pathologique, Service de radiothérapie, Service de radiologie, Service
de chirurgie, CRLC Val d'Aurelle, 208, rue des Apothicaires, 34298 Montpellier Cedex.
Bulletin du Cancer. Volume 92, Numéro 5, 453-8, Mai 2005.

13. **Dr agnesleroux**
www.cancerdusein.fr

14. **Yeh, I-Tien, and Carolyn Mies.**
Application of immunohistochemistry to breast lesions.
Archives of pathology & laboratory medicine 132.3 (2008):349-358.

15. **Elston CW et al.**
Pathological prognostic factors in breast cancer. I.
The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-
term follow up.
Histopathology 1991; 19 : 403-410.

16. **S.J. Schnitt and L.C.**
Collins, Biopsy Interpretation of the Breast, Biopsy Interpretation Series, 1009: Wolters
Kluwer Health.5

17. **R. Mahler-Araujo et al.,**
Reduction of E-cadherin expression is associated with non-lobular breast carcinomas of
basal-like and triple negative phenotype,
J Clin Pathol 61(5) (2008), 615-620.

18. **T. Moriya et al.,**
The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions,
Pathology 41(1) (2009),68-7

19. **T. Nishizaki, K. Chew, L. Chu, J. Isola, A. Kallioniemi, N. Weidner and F.M. Waldman,** Genetic alterations in lobular breast cancer by comparative genomic hybridization,

20. **Maublanc M.A., Briffod M.**
Cytodiagnostic en pathologie mammaire
EMC , gynécologie , 1989 : 4-5

21. **Raudrant D., Rochet Y., Frappart L., Cokinos D., Magnin G., Bremond A.**
Lésions frontières du sein : Etude anatomopathologique, clinique et thérapeutique.
REV fr .gynécol., 1995 : 38-43, 45
Int J Cancer 74 (1997), 513-517.

22. **Melvin J., Silverstein Bernard S.L, James R Et Al.**
Infiltrating lobular carcinoma.
Cancer 1994 : 1673,1675,1676

23. **Mathelin C., Gairard B., Brettes J.P, Renaud R.**
Examen clinique du cancer du sein
EMC, gynécologie 1997 : 1,4,5,7et 8

24. **Salvat J, Knope J.F, Vincent-Genod A, Fellahi L.**
Le carcinoma in situ du sein : 10 cas.
J.Gynécol.obstet. biol. Reprond.1988 ;1056-1057.

25. **Boulaamane, L., El Mejjoui, S., Aassab, R., Ismaili, N., Lalya, I., Mahfoud, T., ... Errihani, H. (2010).**
Carcinome lobulaire infiltrant du sein : expérience marocaine à propos de 130 cas.
Cancer/Radiothérapie, 14(6-7), 633. doi:10.1016/j.canrad.2010.07.550

26. **El Alouani, C., Kouchani, M., Benhmidoune, A., El Omrani, A., & Tahri, A. (2010).**
Caractéristiques clinicopathologiques, thérapeutiques et évolutives du cancer lobulaire du sein dans la région de Marrakech.
Cancer/Radiothérapie, 14(6-7), 639. doi:10.1016/j.canrad.2010.07.567
(x) Lortholary, A., Humeau, B., Castanié, H., Zgarni-Guillaumet, L., & Kouri, C. E. (2017).
Métastases muqueuses digestives diffuses d'un carcinome lobulaire du sein.
La Presse Médicale, 46(1), 126-128. doi:10.1016/j.lpm.2016.09.020
27. **Jauffret, C., Houvenaeghel, G., Classe, J.-M., Garbay, J.-R., Giard, S., Charitansky, H., ... Lambaudie, É. (2015).**
Facteurs pronostiques des carcinomes lobulaires infiltrants du sein : à propos de 940 cas.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 43(11), 712-717. doi:10.1016/j.gyobfe.2015.09.007
28. **World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.**
Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective.
Washington, DC : American Institute for Cancer Research,
1997.
29. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.**
Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer.
Lancet 1997 ; 350 : 1047-59.
30. **Contesso G., Bertin F., Mathieu M.C, Terrier P.**
Anatomie pathologique des cancer mammaires.
EMC . gynécologie 1991 : 4,8,9et 11.
31. **Lobular intra epithelialneoplasia : ATYPICAL LOBULAR HYPERPLASIA.** ansquer, p. santulli, c.colas, m.jamali c. tournigand
29 janvier 2010 service de gynecologieobstetriquehopital saint antoine paris
32. **Layde Pm, Webster La, Baughman Al, Et Al.**
The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group.
J ClinEpidemiol1989 ; 42 : 963-73.

- 33. Hinkula M, Pukkala E, Kyronen P, Kauppila A.**
Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001 ; 12 : 491-500.
- 34. 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.
- 35. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D.**
Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
- 36. Gill JK; Patelav, Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ**
Cancer cause control 2006; 17: 1155-62.
- 37. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.**
Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996 ; 347 : 1713-27.
- 38. Alexander FE, Roberts MM.**
The menopause and breast cancer. *Epidemiol Commun Health* 1987;41:94-100.
- 39. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN.**
Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6:245-54.
- 40. Lobular intra epithelial neoplasia : ATYPICAL LOBULAR HYPERPLASIA**
Y. ansquer, p. santulli, c.colas, m.jamali c. tournigand
29 janvier 2010 service de gynecologieobstetriquehopital saint antoine paris

41. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.**
Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease.
Lancet 2002 ; 360 : 187–95.
42. **Key Tj, Pike Mc.**
The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer.
Eur J Cancer ClinOncol.1988 ; 24 : 29–43.
43. **PETRAKIS NL, WRENSCH MR, ERNSTER VL, Et Al.**
Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels : implications for breast cancer risk.
Int J Cancer 1987 ; 40 : 587–91.
44. **Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak–Jones CL, Plummer WD, RadosMS and Schuyler PA,**
Long–term risk of breast cancer in women with fibroadenoma,
N Engl J Med, 1994, 331 : 10–15.
45. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer:** collaborative reanalysis of data from 52 epidemiological studies of 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease.
Lancet 2001;358:1389–99.
46. **Claus EB, Risch N, Thompson W.**
Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 1991;48:232–42.
47. **Vakil DV.**
Histologic and epidemiologic features of breast cancer.
Am J Epidemiol 1977; 106:249
48. **Haagensen CD.**
Family history of breast carcinoma in women predisposed to develop breast carcinoma.
J Natl Cancer Inst 1972; 43:1025–1027.

49. **Anderson DE.**
Genetic study of breast cancer: Identification of a high riskgroup.
Cancer 1974; 34:1090–1097.
50. **Espié, M., Hocini, H., Cuvier, C., et al.**
Cancer lobulaire infiltrant du sein: particularités diagnostiques et évolutives.
Gynécologie obstétrique & fertilité, 2006, vol. 34, no 1, p. 3–7.
51. **Cao, A.-Yong, Huang, Liang, WU, Jiong, et al.**
Tumor characteristics and the clinical outcome of invasive lobular carcinoma compared to infiltrating ductal carcinoma in a Chinese population.
World Journal of Surgical Oncology, 2012, vol. 10, no 1, p. 152.
52. **Raudrant D., Rochet Y., Frappart L., Cokinos D., Magnin G., Bremond A.**
Lésions frontières du sein : Etude anatomopathologique, clinique et thérapeutique.
REV fr .gynécol., 1995 : 38–43, 45
53. **Hery M., Granon C., Delahaya D., Delozier T., Degislain D., Hornervallet E.**
Facteurs de réidive précoce des cancer du sein sans envahissement ganglionnaire axillaires.
Gynécologie, 1980 : 200–201
54. **Raudrant D., Rochet Y., Frappart L., Cokinos D., Magnin G., Bremond A.**
Lésions frontières du sein : Etude anatomopathologique, clinique et thérapeutique.
REV fr .gynécol., 1995 : 38–43, 45
55. **Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ.**
Role of sonography in diagnosis and staging invasive lobular carcinoma. J Clin Ultrasound 2004;32:323–32.
56. **Sastre–Garau X, Jouve M, Asselain B, et al.**
Infiltrating lobular carcinoma of the breast.
Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns.
Cancer 1996;77:113–20).

- 57. Arpino, Grazia, Bardou, Valerie J., Clark, Gary M., et al.**
Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*, 2004, vol. 6, no 3, p. R149–R156.
- 58. B.C. Pestalozzi, D. Zahrieh, E. Mallon et al.,**
Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials, *J Clin Oncol* 26(2008), 3006–3014.
- 59. Chapron C, Laurent J.C., Vilain M.O., Giard S.**
Le carcinome lobulaire in situ du sein
Rev. Fr. gynécol. Obstet. 1990 : 174–178
- 60. Marpeau a, P.-Y. Ancel b, M. Antoine.**
Cancers du sein bilatéraux synchrones : facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 35–44.
- 61. De La Rochefordiere A, Asselain B, Scholl S.**
Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:35–41.
- 62. Polednak AP.**
Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection and survival. *Surgery* 2003; 133:383–9.
- 63. Mersin H, Yildirim E, Gulben K & Berberoglu U 2003**
Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma?
European Journal of Surgical Oncology 29 390–395.
- 64. Korhonen T, Huhtala H & Holli K 2004**
A comparison of the biological and clinical features of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast.
Breast Cancer Research and Treatment 85 23–29.

65. **Weinstein S, Greenstein Orel S, Reynolds C et al.**
MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma.
AJR 2001;176:339–406.
66. **Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ.**
Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management.
Ann Surg 1995;222(4):549–61.
67. **Uchiyama, Nachiko, et al.**
"Radiographic features of invasive lobular carcinoma of the breast."
Radiation medicine 19.1 (2001): 19.
68. **Mathelin C., Gairard B., Brettes J.P, Renaud R.**
Examen clinique du cancer du sein
EMC, gynécologie 1997 : 1,4,5,7 et 8.
69. **Dirk O., Watermann, Ciemens Tempfer, Lukas A., Heflera, Celine Parat
And Elimar Stecker.**
Ultrasound morphology of invasive lobular breast cancer is different compared
with other types of breast cancer.
Ultrasound in med and Biol .vol: 31, n:2 : 167–174,2005
70. **Butler R., Venta L., Wiley E, Ellis R, Dempsey P., Rubin E.**
Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma.
AJR 1999 ; 172 :325–330
71. **Michele L., Liliane O., Darnard A., Martine M., Michel L., Philippe V.,
Sylvia N.**
Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas
Radiology 1992 :705–708
72. **Escolano E., Finck B., Allouch J.M., Bernard P., Racinet C.**
Intérêt de l'échographie Doppler couleur dans l'exploration des tumeurs du sein
J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. 1992 :875.

73. **C. Chapellier, C. Balu–Maestro, A. Bleuse, F. Ettore, J.N. Bruneton**
Ultrasonography of invasive lobular carcinoma of the breast.
Sonographic patterns and diagnostic value. Report of 102 cases.
Department of Radiology, Centre Antoine–Lacassagne, 33 avenue de Valombrose, F–
06189 Nice Cedex 2, France.
Journal of Clinical Imaging 24 (2000) 333–336.
74. **Framarino dei Malatestata M, Fiorelli C, Bandiera AF, Venziano M,
Galati GM, Profiri L.**
Infiltrating lobular carcinoma of the breast (ILC): diagnostic and therapeutic aspects.
Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1995;16:36± 9.
75. **Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, Adler DD.**
Invasive lobular carcinoma: imaging features and clinical detection.
Invest Radiol 1993;28:202±7.
76. **Boetes C, Veltman J, van Die L, Bult P, Wobbes T, Barentsz JO.**
The role of MRI in invasive lobular carcinoma.
Breast Cancer Res Treat 2004;86(1):31 – 7.
77. **JeroenVeltmana, C. Boetes, L. van Die, P. Bul, J.G. Blickman, J.O. Barentsz.**
Mammographic detection and staging of invasive lobular carcinoma.
Journal of Clinical Imaging 30 (2006) 94–98.
78. **Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P,
et al.** Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas.
Radiology 1992;185(3):705—8.
79. **Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, Adler DD.** Invasive lobular
carcinoma, imaging features and clinical detection. Invest
Radiol 1993;28(3):202—7.
80. **Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, Nowels KW, Jeffrey SS, Agoston TA, et al.**
MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic
correlation.
AJR Am J Roentgenol 2002;178(5):1227—32.

- 81. Yeh ED, Slanetz PJ, Edmister WB, Talele A, Monticciolo D, Kopans DB.**
Invasive lobular carcinoma: spectrum of enhancement and morphology on magnetic resonance imaging. *Breast J* 2003;9(1):13—8.
- 82. D'Orsi CJ, Mendelson SE, Morris EB. ACR BI-RADS Atlas.**
Breast imaging reporting and data system. VA American College of Radiology: Reston; 2013.
- 83. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment.**
Eur J Surg Oncol 2004;30(5):501—7.
- 84. LESUR DRS.A., CARLUS J.M.**
Cancer du sein : prédiction-prévention-pronostic.
La lettre du gynécologue, 1992, supplémentsénologique, n :173 :12-13
- 85. Mayras, C. et Doutriaux-dumoulin, I.**
Biopsie mammaire assistée par aspiration: L'expérience des CRLCC paul papin (Angers) et RenéGauducheau (Nantes).
Le Sein, 2001, vol. 11, no 1-2, p. 133-143.
- 86. CHopier, J., Antoine, M., Duffaut, C., et al.**
Lésions infracliniques mammaires: corrélations radio-pathologiques sur les pièces d'exérèse chirurgicale. Intérêt pour le choix des techniques d'exérèse minima.
Gynécologie obstétrique & fertilité, 2000, vol. 28, no 12, p. 888-895.
- 87. C.L. Chen, N.S.Weiss, P. Newcomb,W. Barlow and E. White,**
Hormone replacement therapy in relation to breast cancer,
JAMA 287(6) (2002), 734-741.
- 88. J.R. Daling, K.E. Malone, D.R. Doody, et al.**
Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma, *Cancer* 95(12) (2002), 2455-2464.

89. **Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P.**
Breast cancer in women =35 years: review of 1002 cases from a single institution.
Ann Oncol 2000;11:1255-62
90. **www.oncolor.org ESMO 2002**
91. **Moïse Namer, Daniel Serin, Marc Spielmann**
Cancer du sein.: Compte-rendu du cours supérieur francophone de
cancérologie, édition 2007.
92. **Raudrant D., Golfier F., Unger P.**
Le traitement des carcinomes in situ du sein. Rev. Fr. Gynécol. Obstet., 1990 : 92,94,95.
93. **Demange L., Nzengu B., Rigaud C.**
Tumoréctomie limitée associée à la curithérapie per-opératoire pour le
traitement conservateur du cancer du sein.
J.Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. 1992 : 479-482.
94. **Nicolas Daly-Schweitzer Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE.**
95. **Alfred Fitoussi, Benoît Couturaud, Emmanuel Delay, Laurent Lantier.**
Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.
Elsevier Masson SAS. 2011.
96. **V.Doriot. C., Nnos J.S., Aucoutruer.**
Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein.
Cancer/radiothérapie 8 (2004) : 21-28.
97. **Demange L., Nzengu B., Rigaud C.**
Tumoréctomie limitée associée à la curithérapie per-opératoire pour le
traitement conservateur du cancer du sein.
J.Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. 1992 : 479-482.
98. **Hasan Y., Kim L., Martinez A. Et Al.**
Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of
surrogates

99. **Standards Ordres Recommandation.**
Cancer du sein infiltrants non métastatiques 2001.
100. **Makhoul, I. (2018).**
Therapeutic strategies for breast cancer. In *The Breast (Fifth Edition)* (pp. 315–330).
101. **Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al.**
Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S139–S146.
102. **Techniques d’irradiation du cancer du sein et de ses métastases.**
*Encycl. Méd. Chir. (Elsevier,Paris)*1996; 871–A–30 : 5p.
103. **Mansouri H. ; Hassouni K. ; Gaye M. ; Benjaafar N. ; Gueddari Bk.**
place de la radiothérapie post-opératoire dans le cancer du sein .
Espérance médicale 2001,8(72) :265–267.
104. **S. Helfre, C. Ginestet Et C. Carrie.**
Techniques d’irradiation du cancer du sein et de ses métastases.
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris); 871–A–30, 1996, 5p.
105. **Gonçalves A.**
Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs et triple-négatifs. *Bull. Cancer (Paris)* 2016;103:S76–S89.
106. **Makhoul, I. (2018).**
Therapeutic strategies for breast cancer. In *The Breast (Fifth Edition)* (pp. 315–330).
107. **Fisher B, et al.**
Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast:
resultsof a decade of cooperative investigation.
Ann Surg 1968; 168:337–56.
108. **Bonadonna G, et al.**
Combination chemotherapy as an adjuvant treatment inoperable breast cancer.
N Engl J Med 1976;294:405–10.

- 109. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.**
Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials.
Lancet 1998;352:930.
- 110. Fisher B, et al.**
Two months of doxorubicin–cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15
J Clin Oncol 1990;8:1483–96.
- 111. Fisher B, et al.**
Tamoxifen and chemotherapy for axillary node negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23.
J Clin Oncol 2001; 19:931–42.
- 112. Bria E, et al.**
Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients.
Cancer 2006; 106:2337.
- 113. Roche H**
Traitements médicaux du cancer du sein.
La revue du praticien (Paris).54 (2004) : 855–864
- 114. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M Et Al.**
Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.
J Clin Oncol 2006 ; 24:5664–71.
- 115. Fumoleau P, et al.**
Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial.
J Clin Oncol 2003;21:298–305.

116. **S. Aebi, T. Davidson, G. Gruber F. Cardoso.**
On behalf of the ESMOGuidelines Working Group Primary breast cancer: ESMO Clinical PracticeGuidelines for diagnosis, treatment and follow-up .
Clinical practiceguidelines. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi12-vi24, 2011.
117. **Saltel-Fulero A, Donnadiou A, Leman-Detours S, Cottu P.**
Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. Bull. Cancer (Paris) 2016;103:104-112.
118. **Agrup, Stal O, Olsen K, Wingren S.**
C-erb-2 Overexpression and survival in early onset breast cancer.
Breast cancer Res Treat 2000,63(1) :23-29
119. **T. Delozier.**
L'hormonothérapie du cancer du sein : la fin du tamoxifène ?
Bulletin de Cancer; 2005, 92 (2), pp: 142-50.
120. **Sicard, J., & Veron, F.**
L'actualité de la cancérologie mondiale vue par les officinaux. (2018).Actualités Pharmaceutiques, 57(572), 42-46.
121. **Nicolas Daly-Schweitzer**
Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE
122. **Janiszewska M, Liu L, Almendro V, Kuang Y, Paweletz C, Weigelt B, et al.**
Abstract PR05: The effect of chemotherapy on HER2+ breast cancer heterogeneity measured by STAR-FISH:
Detection of PIK3CA mutation and HER2 amplification at single-cell level in situ.AACR; 2016.
123. **[http://www.centre-des-coteaux.be/site.php?r=comprendre le cancer du sein](http://www.centre-des-coteaux.be/site.php?r=comprendre_le_cancer_du_sein) .**
124. **M. Hussien, T. F Lioe, J Finnegan and R. A. J. Spence.**
Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast
Breast Surgery Unit, Belfast City Hospital, Lisburn Road, Belfast T97AB, UK.
The Breast (2003) 12, 23-35.
2003 Elsevier Science Ltd.

125. **M. Hussien, T.F. Lioe, J. Finnegan and R.A. Spence,** Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast, *Breast* 12 (2003), 23–35.
126. **S.E. Singletary, L. Patel–Parekh and K.I. Bland,** Treatment trends in early stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base, *Ann Surg* 242 (2005), 281–289.
127. **M.A. Chung, B. Cole, H.J. Wanebo, K.I. Bland and H.R. Chang,** Optimal surgical treatment of invasive lobular carcinoma of the breast, *Ann Surg Oncol* 4 (1997), 545–550.
128. **Holland PA, Shah A, Howell A, Baildam AD & Bundred NJ 1995**
Lobular carcinoma of the breast managed by breast conserving therapy. *British Journal of Surgery* 82 1364–1366.
129. **Classe JM, Loussouarn D, Campion L.**
Validation of axillary sentinel lymph node detection in the staging of early lobular invasive breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2004;2004(100):5.
130. **Nicolas Daly–Schweitzer**
Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE.
131. **Espié M, Hocini H, Cuvier C, et al (2006).**
Invasive lobular carcinoma of the breast: specific diagnosis and evolution. *Gynecol Obstet Fertil* 34:3–7
132. **Diepenmaat, Lindy A., Sangen, Maurice Jc, Poll–Franse, Lonneke V., et al.** The impact of postmastectomy radiotherapy on local control in patients with invasive lobular breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2009, vol. 91, no 1, p. 49–53.

- 133. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al.**
Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials.
J Clin Oncol 2001;19:1688-97.
- 134. MATHIEU, M.-C., ROUZIER, R., LLOMBART-CUSSAC, A., et al.**
The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile.
European Journal of Cancer, 2004, vol. 40, no 3, p. 342-351.
- 135. Braud AC, Asselain B, Scholl S, et al.**
Neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: correlation between response and relapse?
Eur J Cancer 1999, 35, 392-397.
- 136. Pelissier P, Delaloge S, Mathieu MC, et al.**
Intensified anthracycline doses do not improve clinical and pathological responses to neoadjuvant FEC for operable breast cancer: results of a multicenter randomized trial.
Proc Am Soc Clin Oncol 2002, 21, 64a.
- 137. D.A. Berry, C. Cirincione, I.C. Henderson et al.,**
Estrogen receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer,
Jama 295 (2006), 1658-1667.
- 138. Lee, Ju-Hyun, Park, Seho, Park, HyungSeok, et al.**
Research Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study. 2010.
- 139. Sikora, Matthew J., Jankowitz, Rachel C., Dabbs, David J., et al.**
Invasive lobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrine therapy and hormone response in model systems.
Steroids, 2012.

140. **Lorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Rotmensz N, et al.** Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:713–23.
141. **Smith DB, Howell A, Wagstaff J.** Infiltrating lobular carcinoma of the breast: response to endocrine therapy and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:979–82.
142. **Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al.** Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer* 2008;44:73–83.
143. **file:///C:/Users/Dell/Downloads/sein-principes-de-prise-en-charge-version-2-publiee-du-30-01-2019%20(1).pdf**
144. **PAGE DL, SCHUYLER PA, DURONT WD Et Al.** Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk : a retrospective cohort study. *The lancet* 2003, 361, 125–9.
145. **S.Ferlicot, A.Vincent-Salomon, J.Mediono.** Wide metastatic spreading in infiltration lobular carcinoma of the breast. *European journal of cancer* 40(2004): 339–341.
146. **Rouesse J., Berlie J., Hacene K., Brunet M., Spyrtos F.** Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein. *Rev. Prat .paris* 1990,40(3) : 885–887
147. **Galant, Christine, Berlière, M., Leconte, Isabelle, et al.** Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, 2010, vol. 20, no 1, p. 9–17.
148. **MacGrogan G, Jollet I, Huet S, Sierankowski G, Picot V, Bonichon F, Coindre JM:** Comparison of quantitative and semiquantitative methods of assessing MIB-1 with the S-phase fraction in breast carcinoma. *Mod Pathol* 1997, 10:769–776.

149. <file:///C:/Users/Dell/Downloads/4%20sein%20IRM%20%20partie2%20deKorvin%20DES%202017.pdf>
150. **Khelifi, A., Ziadi, S., Trimeche, M., et al.**
Étude clinicopathologique des carcinomes lobulaires du sein dans le Centre tunisien: à propos de 74 cas.
Journal africain du cancer/African Journal of Cancer, 2011, vol. 3, no 3, p. 155–162.
151. **A.P. Polednak,**
Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection, and survival,
Surgery 133(2003), 383–389.
152. **K. Goldflam, K.K. Hunt, J.E. Gershenwald et al.,**
Contralateral prophylactic mastectomy.
Predictors of significant histologic findings, Cancer 101 (2004), 1977–1986.E
153. **Cristofanilli M, Gonzalez–Angulo A, Sneige N, Kau S–W, Broglio K, Theriault RL, et al.**
Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes.
J Clin Oncol 2005;23:41–8.
154. **Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L.**
Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast.
Lancet Oncol 2007;8:55–62.
155. **Tubiana–Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretière JM, Bouita L, Cohen–Solal C, et al.**
Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution.
Ann Oncol 2006;17:1228–33.
156. **Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, de Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, et al.**
Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 2012;136:35–43

157. **Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al.**
Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study.
Ann Oncol 2001;12:1527—32.
158. **Smith IE.**
Letrozole versus tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer and as neoadjuvant therapy.
J Steroid Biochem Mol Biol 2003;86:289—93.
159. **Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP.**
Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis.
J Natl Cancer Inst 2005;97:188—94.
160. **D.A. Berry, C. Cirincione, I.C. Henderson et al.,**
Estrogen receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer,
Jama 295 (2006), 1658-1667.
161. **Frédérique Penault-Llorca, Marie-Hélène Dauplat.**
Les signatures moléculaires des cancers du sein : le point de vue du pathologiste
Revue Francophone des Laboratoires 2011 ; 43-47
162. **Boisserie-Lacroix M, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Lippa N, Hurtevent-Labrot G.**
Le cancer du sein triple-négatif. Le triple-négatif est fréquent chez les patientes mutées : comment ne pas le rater ? Comment le caractériser ? De manière plus générale, l'imagerie peut-elle orienter vers le diagnostic histologique ?
Imagerie de la Femme 2014 ; 24:105-112
163. **Chukwuemeka U. Ihemelandu, LaSalle D. Leffall.**
Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African American Women: Age Specific Prevalence and Survival
Journal of Surgical Research 2007 ; 143:109-118

- 164. Kruijff EM, Bastiaannet E, Rubertá F, Craen AJM, Kuppen PJK, Smit V, et al.**
Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients
Molecular Oncology 2014 ; 8:1014–1025
- 165. Montella M, Crispo A, Grimaldi M, Botti G, Di Bonito M, Arpino G, et al.**
Difference of clinical features and molecular subtypes between under-forty and postmenopausal breast cancer patients in southern Italy
The Breast 2014 ; 23:9–10
- 166. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al.**
Molecular portraits of human breast tumours
Nature 2000 ; 406:747–52
- 167. carter CL, Allen C, HensonDE ,**
relation of tumor size, lymph node and survival in 24270 breast cancer caser,
cancer 1989,63:181–7
- 168. pereiraH,PinderSE,Sibbering DM.**
Pathological prognostic factors in brest cancer: should you be a typer or a grader?
A comparatve study of two histpathological prognostic featres in operable
brestcarcinoma.histopat
ology 1995,27:219–26
- 169. Korhonen T, Huhtala H & Holli K 2004**
A comparison of the biological andclinical features of invasive lobular and ductal
carcinomas of the breast.
Breast Cancer Research and Treatment 85 23–29.
- 170. Cao, A.–Yong, Huang, Liang, WU, Jiong, et al.**
Tumor characteristics andthe clinical outcome of invasive lobular carcinoma compared to
infiltratingductal carcinoma in a Chinese population.
World Journal of SurgicalOncology, 2012, vol. 10, no 1, p. 152.

- 171. Mathieu, M.-C., Rouzier, R., Llombart-Cussac, A., Et Al.**
The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile.
European Journal of Cancer, 2004, vol. 40, no 3, p. 342-351.
- 172. Coradini D, Pellizzaro C, Veneroni S, Ventura L & Daidone MG 2002**
Infiltrating ductal and lobular breast carcinomas are characterised by different interrelationships among markers related to angiogenesis and hormone dependence.
British Journal of Cancer 87 1105-1111.
- 173. Mersin H, Yildirim E, Gulben K & Berberoglu U 2003**
Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma?
European Journal of Surgical Oncology 29 390-395.
- 174. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J.**
Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma.
Cancer 1989;63:1630-5.
- 175. Schnitt SJ, Connolly JL, Recht A, Silver B, Harris JR.**
Influence of infiltrating lobular histology on local tumor control in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiotherapy.
Cancer 1989;64:448-54
- 176. Weiss MC, Fowble BE, Solin LJ, Yeh IT, Schultz DJ.**
Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:941-7
- 177. White JR, Gustafson GS, Wimbish K.**
Conservative surgery and radiation therapy for infiltrating lobular carcinoma of the breast.
The role of preoperative mammograms in guiding treatment. Cancer 1994;74:640-7.
- 178. Salvadori B, Biganzoli E, Veronesi P, Saccozzi R, Rilke F.**
Conservative surgery for infiltrating lobular breast carcinoma.
Br J Surg 1997;84:106-9.

- 179. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR.**
Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma?
Cancer 1994;73 (6):1673-7.
- 180. Rouesse J., Berlie J., Hacene K., Brunet M., Spyrtatos F.**
Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein.
Rev. Prat .paris 1990,40(3) : 885-887
- 181. Porter, A. et al.**
Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumourhistological grade.
Clin Radiol, 2004; 59(12) : 1094-8.
- 182. Casolo P, Raspadori A, Drei B, Amuso D, Mosca D, AMOROTTI C, DIBLASIO P, DE MARIA R.**
Natural history of breast cancer : lobular carcinoma of the breast versus ductal carcinoma
in our experience.
Ann Ital Chir 1997 ; 69(1) : 43-48.
- 183. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ,**
Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular
analysis,
Am J Surg Pathol, 2000, 24(12):1650-1656.
- 184. M.L. Talman, M.B. Jensen and F.**
Rank, Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy
grading, Acta Oncol 46(6) (2007), 803-809.
- 185. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S.**
Natural history of node-positive breast cancer:
the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. J Clin Oncol
1996;14:3105-11
- 186. MacGrogan G, Jollet I, Huet S, Sierankowski G, Picot V, Bonichon F, Coindre JM:**
Comparison of quantitative and semiquantitative methods of
assessing MIB-1 with the S-phase fraction in breast carcinoma. Mod Pathol
1997, 10:769-776.

- 187. Galant, Christine, Berlière, M., Leconte, Isabelle, et al.**
Nouveautés dans lesfacteurshistopronostiques des cancers du sein.
Imagerie de la Femme, 2010, vol. 20, no 1, p. 9–17.
- 188. J Kollias, CW Elston, 10 Ellis, JFR Robertson And RW Blamey**
Early-onset Breast cancer : histopathological and prognostic considerations.
British Journal of Cancer (1997) 75(9), 1318–1323.
- 189. Azria, C. Et Al.**
Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancersdu sein: état de l'art
Cancer/Radiothérapie 2004 ; 8 (3) : 188–96.
- 190. Holbro, G. Civenni And N. Hynes.**
The erbB receptors and their role incancer progression.
ExpCellRes, 2003; 284 : 99–110
- 191. Biglia, Nicoletta, Mariani, Luca, SGRO, Luca, Et Al.**
Increased incidence oflobular breast cancer in women treated with hormone replacement
therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment.
- 192. Varga Et Al.,**
Preferential HER-2/neu overexpression and/or amplification inaggressive histological
subtypes of invasive breast cancer,
Histopathology 44(4) (2004), 332–338.
- 193. G. Acs Et Al.,**
Differential expression of E-cadherin in lobular and
ductalneoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications,
Am J Clin Pathol 115(1) (2001), 85–98.
- 194. D. Frolik, R. Caduff And Z. Varga,**
Pleomorphic lobular carcinoma of thebreast: its cell kinetics, expression of oncogenes
and tumour suppressor genes compared with invasive ductal carcinomas and classical
infiltrating lobular carcinomas,
Histopathology 39(5) (2001), 503–513.

- 195. Toikkanen S, Pylikkanen L, Joensuu H.**
Invasive lobular carcinoma of the breast has better short – and long–term survival than
invasive ductal carcinoma.
Br J Cancer 1997;76(9):1234–40.
- 196. Rouesse J., Berlie J., Hacene K., Brunet M., Spyrtos F.**
Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein.
Rev. Prat .paris 1990,40(3) : 885–887
- 197. Brouckaert, O., Laenen, A., Wildiers, H., Et Al.**
342 Prognostic Implications of Invasive Lobular Breast Cancer. European Journal of Cancer,
2012, vol. 48, p. S142.
Endocrine–related cancer, 2007, vol. 14, no 3, p. 549–567.

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها اتجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

**سرطان الثدي الفصيبي الغازي:
دراسة سريرية، وبائية، تشريحية وعلاجية في مصلحة
أمراض النساء والتوليد**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/04
من طرف

السيدة فاطمة الزهراء إدحجوب
المزداة في 21 مايو 1992 بمراكش
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

سرطان الثدي- سرطان فصيصي غازي - تشريح مرضي - علاج.

اللجنة

الرئيس	السيد	ح. أسموكي
		أستاذ في طب النساء والتوليد
المشرفة	السيدة	أ. بصير
		أستاذة في طب النساء والتوليد
الحكام	السيدة	م. خوشاني
		أستاذة في الأنكولوجيا والطب الإشعاعي
	السيدة	ب. فاخر
		أستاذة في طب النساء والتوليد