

MBOREHA Zafy Hai-rou

THERAPEUTIQUE NEO-ADJUVANTE DES CANCERS DU SEIN A
MADAGASCAR .

Thèse de Doctorat en Médecine

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE : 2010

N 8104..

THERAPEUTIQUE NEO-ADJUVANTE DES CANCERS DU SEIN A
MADAGASCAR

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 17 Décembre 2010

à Antananarivo

par

Mademoiselle MBOREHA Zafy Hai-Rou

Née le 05 Août 1984 à Antsiranana

Pour obtenir le grade de

<< DOCTEUR EN MEDECINE >>

(Diplôme d'Etat)

Directeur de thèse : Professeur RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine

MEMBRES DU JURY

Président : Professeur RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine

Juges : Professeur RAVALISOA Marie Lydia Agnès

Professeur ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotovao

Rapporteur : Docteur CHUK HEN SHUN RABARIJAONA Leontine

IV. CONSEIL SCIENTIFIQUE

PRESIDENT

M. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

V. COLLEGE DES ENSEIGNANTS

A. PRESIDENT

Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa

B- ENSEIGNANTS PERMANENTS

B. 1. PROFESSEURS TITULAIRES D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Immunologie

Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Dermatologie

Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

- Endocrinologie et métabolisme

Pr. RAMAHANDRIDONA Georges

- Néphrologie

Pr. RAJAONARIVELO Paul

Pr. RABENANTOANDRO Rakotemanantsoa

- Neurologie

Pr. TEMINDRAZANARIVELO Djacoba Alain

- Pneumologie-Phthisiologie

Pr. ANDRIANARISOA Ange

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Pédiatrie néonatale

Pr. RANDRIANASOLO Olivier

- Pédiatrie

Pr. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO Noëline

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Administration et Gestion Sanitaire

Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO
Henriette

- Education pour la Santé

Pr. ANDRIAMANALINA Nirina Razafindrakoto

- Santé Communautaire

Pr. RANDRIANARIMANANA Dieudonné

- Santé Familiale

Pr. RANJALAHY RASOLOFOMANANA Justin

- Statistiques et Epidémiologie

Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Anatomie Pathologique

Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa

- Anesthésie-Réanimation

Pr. RANDRIAMIARANA Mialimanana Joël

DEPARTEMENT TETE ET COU

- Ophtalmologie

Pr. ANDRIANTSOA RASOAVELONORO
Violette

Pr. BERNARDIN Prisca

- Stomatologie

Pr. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné

B.2. PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Biochimie Pr. RANAIVO HARISOA Lala
- Hématologie Biologique Pr. RAKOTO ALSON Aimée Olivat
- Parasitologie Pr. RAZANAKOLONA Lala Rasoamialy Soa

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Cardio-Vasculaire Pr. RAVALISOA Marie Lydia Agnès
- Chirurgie Générale Pr. RAKOTO - RATSIMBA Hery Nirina
- Chirurgie Pédiatrique Pr. ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana
- Chirurgie Thoracique Pr. RAKOTOVAO Hanitrana Jean Louis
- Chirurgie Viscérale Pr. SAMISON Luc Hervé
- Orthopédie Traumatologie Pr. RAZAFIMAHANDRY Henri Jean Claude
Pr. SOLOFOMALALA Gaëtan Duval
- Urologie Andrologie Pr. RANTOMALALA Harinirina Yoël Honora

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Cardiologie Pr. RABEARIVONY Nirina
- Hépatogastro-entérologie Pr. RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana
- Maladies Infectieuses Pr. RANDRIA Mamy Jean de Dieu
- Néphrologie Pr. RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Francis
- Psychiatrie Pr. RAHARIVELO Adeline
Pr. RAJAONARISON Bertille Hortense
- Radiothérapie-Oncologie Médicale Pr. RAFARAMINO RAZAKANDRANA Fionina

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Gynécologie Obstétrique Pr. ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotovao
- Pédiatrie Pr. RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré
Pr. ROBINSON Annick Lalaina

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Nutrition et Alimentation Pr. ANDRIANASOLO Roger

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Radiodiagnostic et Imagerie Médicale Pr. AHMAD Ahmad
- Physiologie Pr. RAKOTOAMBININA Andriamahery Benjamin

DEPARTEMENT TETE ET COU

- Neuro-Chirurgie Pr. ANDRIAMAMONJY Clément
Pr. RABARIJAONA Mamiarisoa
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale Pr. RAZAFINDRABE John Alberto Bam

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Pharmacologie Pr. RAFATRO Herintsoa

B.3. MAITRES DE CONFERENCES

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Obstétrique

Dr. RAZAKAMANIRAKA Joseph

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Santé Publique

Dr. RANDRIAMANJAKA Jean Rémi

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Bactériologie, Virologie, Maladies Infectieuses
- Sciences Ecologiques, Vétérinaires Agronomiques
et Bioingenieries

Dr. RAJAONARISON Jean Joseph
Dr. RAHARISON Eidiniaina Sahondra

DEPARTEMENT PHARMACIE

- Pharmacologie Générale
- Pharmacognosie
- Biochimie Toxicologie
- Chimie Organique et Analytique

Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David
Dr. RAOELISON Emmanuel Guy
Dr. RAJEMARIMOELISOA Clara
Dr. RAKOTONDARAMANANA Andriamaharaha
Dina Louisino

B. 4. ASSISTANTS

- Virologie
- Procédés de Production, Contrôle et Qualité
des Produits de Santé

Dr. KOKO
Dr. RAVELOJAONA RATSIMBAZAFIMAHÉA
Hanitra Meriam

C. ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

C. 1. PROFESSEURS EMERITES

Pr. ANDRIAMBAO Damasy
Pr. ANDRIANANDRASANA Arthur
Pr. ANDRIANJATOVO Joseph
Pr. AUBRY Pierre
Pr. FIDISON Augustin
Pr. GIZY Ratiambahoaka Daniel
Pr. KAPISY Jules Flaubert
Pr. RABARJOELINA Lala
Pr. RABENANTOANDRO Casimir
Pr. RABETALIANA Désiré
Pr. RADESA François de Sales
Pr. RAHARIJAONA Vincent Marie
Pr. RAJAONA Hyacinthe
Pr. RAKOTOMANGA Robert

Pr. RAKOTOMANGA Samuel
Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA S. U
Pr. RAKOTOZAFY Georges
Pr. RAMAKAVELO Maurice Philippe
Pr. RAMONJA Jean Marie
Pr. RANDRIAMAMPANDRY
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Aimée
Pr. RANDRIARIMANGA Ratsiatery Honoré Haisi
Pr. RASOLOFONDRAIBE Aimé
Pr. RATOVO Fortunat
Pr. RATSIVALAKA Razafy
Pr. RAZANAMPARANY Marcel
Pr. ZAFY Albert

C.2. CHARGE D'ENSEIGNEMENT

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Viscérale
- Chirurgie Générale

Pr. RAKOTOARIJAONA Armand Herinirina
Pr. RAVELOSON Jean Roger

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Cardiologie

Pr. RAKOTOARIMANANA Solofonirina

DEPARTEMENT TETE ET COU

- ORL et Chirurgie Cervico-Faciale

Pr. RAKOTO Fanomezantsoa Andriamparany

VI. SERVICES ADMINISTRATIFS

SECRETAIRE PRINCIPAL

Mme. RASOARIMANALINARIVO Sahondra H.

CHEFS DE SERVICES

SERVICE DES AFFAIRES FINANCIERES

M. RANDRIARIMANGA Henri

LABORATOIRE D'APPUI A LA RECHERCHE ET TECHNOLOGIE DE L'INFORMATION ET DE LA COMMUNICATION (LARTIC)

M. RAZAFINDRAKOTO Willy Robin

RESSOURCES HUMAINES

Mme. RAKOTOARIVelo Harimalala F.

SCOLARITE

Mme. SOLOFOAONA R. Sahondranirina

TROISIEME CYCLE LONG

Mme. RANIRISOA Voahangy

VII. IN MEMORIAM

Pr. RAMAHANDRIARIVelo Johnson

Pr. RAJAONERA Frédéric

Pr. ANDRIAMASOMANANA Veloson

Pr. RAKOTOSON Lucette

Pr. ANDRIANJATOVO RARISOA Jeannette

Dr. RAMAROKOTO Razafindramboa

Pr. RAKOTOBE Alfred

Pr. ANDRIAMIANDRA Aristide

Dr. RAKOTONANAHARY

Pr. ANDRIANTSEHENO Raphaël

Pr. RANDRIAMBOLOLONA Robin

Pr. RAMANANIRINA Clarisse

Pr. RALANTOARITSIMBA Zhouder

Pr. RANIVOALISON Denys

Pr. RAKOTOVAO Rivo Andriamadanana

Pr. RAVELOJAONA Hubert

Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel

Pr. RANDRIANONIMANDIMBY Jérôme

Pr. RAKOTONIANANA L. L.

Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA Albert

Pr. RANDRIANARISOLO Raymond

Dr. RABEDASY Henri

Pr. MAHAZOASY Ernest

Pr. RATSIFANDRIHAMANANA Bernard

Pr. RAZAFINTSALAMA Charles

Pr. RANAIVOARISON Milson Jérôme

Pr. RASOLONJATOVO Andriananja Pierre

Pr. MANAMBELONA Justin

Pr. RAZAKASOA Armand Emile

Pr. RAMIALIHARISOA Angéline

Pr. RAKOTOBE Pascal

Pr. RANAIVOZANANY Andrianady

Pr. RANDRIANARIVO

Pr. RAKOTOARIMANANA Denis Roland

Pr. ANDRIAMANANTSARA Lambosoa

Pr. RAHAROLAHY Dhels

Pr. ANDRIANJATOVO Jean José

Pr. ANDRIANAIVO Paul Amant

Dr. RAKOTOSIHANANA Andriana Hubert

DEDICACES

JE DEDIE CETTE THESE

A DIEU LE SEIGNEUR TOUT PUISSANT

Sans qui je ne serais pas ici ;

Seigneur, accorde-moi la sagesse et le savoir

et fais moi rejoindre les gens de bien (Sourate 26 Verset 83 Du Saint Coran).

A mes parents

Qui ont tant attendu cet instant ;

Que vous trouviez ici le fruit de vos efforts, le couronnement de vos sacrifices

et toute ma reconnaissance éternelle.

A mes sœurs et frères

Votre soutien et votre Amour pendant toutes ces années m'ont permis d'avancer.

Un grand merci.

A ma petite nièce chérie Melissa et mon petit Anzaly.

A Yvan, Saida , Tantely et Narindra

Votre aide et votre présence ont été précieuses pour moi

Un grand merci.

A mes ami(e)s

7 années d'études étaient longues et difficiles, mais vous étiez toujours là.

Je m'en souviendrai.

Je ne saurais finir sans te citer Patou

Merci de tout mon cœur.

A NOTRE MAITRE DIRECTEUR ET PRESIDENT DE THESE

Madame le **Docteur RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine**

Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Radiothérapie et Oncologie Médicale à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Chef de service d'Oncologie Médicale et de Radiothérapie du CHU-HJRA.

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider cette thèse malgré vos lourdes responsabilités,

Veillez accepter nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance.

**A NOTRE MAITRE ET DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
D'ANTANANARIVO**

Monsieur le **Professeur RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa**

Qu'il trouve ici l'expression de notre haute considération et de notre profond respect.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ANTANANARIVO,

Pour leurs enseignements et leurs formations.

Veillez accepter notre profonde gratitude et notre respect.

**A TOUS LES PERSONNELS ADMINISTRATIFS ET TECHNIQUES
DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ANTANANARIVO,**

Nos remerciements pour votre accueil et votre service durant nos études.

**A TOUS CEUX QUI ONT, DE PRES OU DE LOIN, ONT CONTRIBUE A LA
REALISATION DE CE TRAVAIL**

Veillez accepter nos remerciements et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES ET HONORABLES JUGES DE THESE :

Madame le **Docteur RAVALISOA Marie Lydia Agnès**

Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Chirurgie Cardio-Vasculaire à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Chef de Département Chirurgie a la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Monsieur le **Docteur ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotovao**

Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Gynécologie Obstétrique à la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Nous vous remercions d'avoir bien voulu juger notre travail malgré vos imposantes responsabilités.

Vous avez toujours été d'une entière disponibilité à notre égard.

Nous vous sommes reconnaissants pour vos enseignements sans failles.

Chers Maitres, veuillez agréer nos vifs remerciements et notre profond respect.

A NOTRE RAPPORTEUR DE THESE :

Madame le **Docteur CHUK HEN SHUN RABARIJAONA Léontine**

Oncologue Radiothérapeute

Chef d'Unité de Soins de Formation et de Recherche en Oncologie au CHU-HJRA

Nous vous témoignons de notre profonde reconnaissance pour la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de rapporter ce travail ainsi que votre précieuse aide éclairée.

Veuillez agréer nos sincères remerciements.

SOMMAIRE

SOMMAIRE :

	Pages
INTRODUCTION	
PREMIERE PARTIE : RAPPELS	
I/ CANCER DU SEIN	2
I.1- Généralités	2
I.1.1- Rappel anatomique	2
I.1.2- Rappel physiologique	3
I.1.3- Histoire naturelle	3
I.1.4- Anatomie pathologie	7
I.1.5- Les facteurs de risques	9
I.2- Diagnostic du cancer du sein	11
I.2.1- Les circonstances de découvertes	11
I.2.2- L'examen physique	12
I.2.3- Les examens complémentaires	13
I.2.4- Diagnostic différentiel	14
I.2.5- Bilan d'extension	15
I.3- Classification	16
I.3.1- Classification TNM	16
I.3.2- Classification PeV	20
I.3.3- Facteurs pronostics	20
II/ THERAPEUTHIQUE NEO-ADJUVANTE	22
II.1- Définition	22
II.2- Moyens et indications standards des traitements néo- adjuvant	22
II.2.1- La chimiothérapie	22
II.2.2- L'hormonothérapie	25
II.2.3- La radiothérapie	
II.3- Indication	
II.4- Résultats	
II.5- Surveillance	

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I- ETUDE PROPUREMENT DITE	29
I.1- PATIENTES ET METHODES	29
I.1.1- Cadre d'étude	29
I.1.2- Type d'étude	30
I.1.3- Période d'étude	30
I.1.4- Population étudiée	30
I.1.5- Déroulement de l'étude	30
I.1.6- Variables	31
I.1.7- Analyses des données	32
II- RESULTATS	32
II.1- Caractéristiques des patients	32
II.1.1- Caractéristiques socio-épidémiologique	34
II.1.2- Antécédents personnels et familiaux	34
II.2- Caractéristiques cliniques	37
II.2.1- Siège, localisation et topographie	37
II.2.2- Signes cliniques	37
II. 2.3- Signes histologiques	40
II.3- Traitement	43
II.3.1- Protocoles	43
II.3.2- Nombres de cures	43
II.3.3- Durée du traitement	43
II.3.4- Hormonothérapie et radiothérapie	43
II.4- Résultats	49
II.4.1- Résultats et caractéristiques des patientes	49
II.4.2- Résultats et caractéristiques cliniques	52
II.4.3- Résultats et traitement	

TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES-DISCUSSION-SUGGESTIONS

I- COMMENTAIRES ET DISCUSSION	60
I.1- Les facteurs de risques	
I.2- Sur le plan clinique	60
64	
I.3- Sur le plan histologique	66
I.4- Sur le plan thérapeutique	67
I.5- Les résultats	72
II- SUGGESTIONS	78
II.1- A propos des patientes	78
II.2- A propos des personnels de santé	78
II.3- Concernant la prise en charge en néo-adjuvante	78
II.4- Matériels et techniques	79
II.5- Sur le plan social	79
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE	

LISTE DES TABLEAUX

	PAGES
Tableau n° 1 : protocoles de chimiothérapie couramment utilisés dans le cancer du sein.....	24
Tableau n° 2 : présentation générale.....	33
Tableau n°3 : répartition des malades selon les classes d'âge, ethnie et la profession.....	35
Tableau n°4 : répartition des malades selon les antécédents personnels et familiaux.....	36
Tableau n°5 : répartition des patientes selon siège et topographie de la tumeur.....	38
Tableau n°6 : répartition des patientes selon les signes cliniques et résultats des bilans d'extensions.....	39
Tableau n°7 : répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie reçu.....	44
Tableau n°8 : corrélation entre statut hormonal, type histologique, résultats des bilans d'extension et le protocole.....	44
Tableau n°9 : chimiothérapie et hormonothérapie.....	45
Tableau n°10 : répartition des patientes selon le nombres de cures.....	47
Tableau n°11 : corrélation entre type histologique et nombre de cures.....	47
Tableau n°12 : corrélation entre les résultats des traitements et l'âge des patientes.....	50
Tableau n°13 : corrélation selon le niveau de vie, existence de mutuelle ou assurance maladie et les résultats.....	51
Tableau n°14 : corrélation entre le type histologique, stade clinique, le stade histopronostique et les résultats.....	53
Tableau n°15 : corrélation entre le bilan d'extension et les résultats.....	54
Tableau n°16 : corrélation entre le type de protocole et les résultats.....	56
Tableau n°17 : corrélation entre les résultats cliniques, anatomies pathologiques et le recours à la chirurgie	58

après traitement néo-adjuvant.....

Tableau n°18 : corrélation entre le nombre de cure, la durée du traitement et
les résultats obtenus.....

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure n°1 : répartition des patientes selon le type histologique de la tumeur.....	41
Figure n°2 : répartition des cas selon le grade histopronostic SBR	42
Figure n°3 : répartition des malades selon la durée du traitement	48
Figure n°4 : répartition des patientes selon l'hormonothérapie et la radiothérapie	48
Figure n°5 : répartition des patientes selon le type de traitement locorégionale	57

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

ADP : Adénopathies

HJRA : Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

SBR : Scarf-Bloom et Richardson

PeV : Poussée évolutive

TGF: Transforming Growth Factor

IGF: Insuline like Growth Factor

CMF: Cyclophosphamide Methotrexate Fluoro-uracil

FAC: Fluoro-uracil Adriamycine Cyclophosphamide

FEC: Fluoro-uracil Epirubicine Cyclophosphamide

VP : Vincristine Prednisone

P53: Proteine 53

BRCA1: gene Breast Cancer 1

RLR: Recidive Loco Régionale

VSH: Vitesse de Sédimentation des Hématies

TNM: Tumeur Nodule Metastase

LH-RH: Luteinique Hormone- Releasing Hormone

≥ : Supérieur ou égal

≤ : Inférieur ou égal

% : Pourcentage

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La femme tient une place importante au sein de la société, elle n'est pourtant pas épargnée par le cancer qui devient de plus en plus une charge socio-économique à Madagascar.

Le cancer du sein est de loin le plus fréquent des cancers qui atteignent les femmes, chez qui il constitue la première cause de mortalité par cancer, et il touche volontiers les femmes jeunes, multipares, pauvres (1), Contrairement à ce qui est relaté dans la littérature occidentale.

Le néoplasie mammaire est une affection composite associant différents paramètres anatomiques, cliniques et biologiques. La présence de ces paramètres définit pour chaque malade un niveau de risque de récurrence ou de métastase impliquant la mise en œuvre d'un traitement général.

La thérapie néo-adjuvante y tient un rôle prépondérant. Malheureusement toutes les patientes du service d'Oncologie Hématologie- Radiothérapie de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona ne peuvent bénéficier de cette stratégie thérapeutique, pour diverses raisons.

L'objectif de notre travail est de décrire la pratique du traitement néo-adjuvant du cancer du sein dans le service d'Oncologie Hématologie-Radiothérapie du CHU/HJRA afin d'évaluer son efficacité et de définir sa place réelle dans la prise en charge du cancer du sein à Madagascar. Nous ferons une revue de la littérature consacrée aux considérations générales sur le cancer du sein et la thérapie néo-adjuvante. Ensuite nous parlerons de notre travail: matériel, méthodes et résultats.

Enfin des commentaires et discussion aboutiront à des suggestions et une conclusion.

PREMIERE PARTIE :RAPPELS

I ère partie: CONSIDERATIONS GENERALES

I- CANCER DU SEIN

I.1- Généralités

I.1.1- Rappel anatomique

- Structure de la glande mammaire : l'arbre galactophorique comporte 5 à 10 canaux principaux s'ouvrant par un orifice distinct au niveau du mamelon. Chacun de ces canaux se divise jusqu'à « l'unité terminale ductulobulaire » définie par Wellings.

-La vascularisation du sein :

-les artères : la partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la mammaire interne. La branche perforante principale ou artère principale interne (SALMON) traverse le deuxième espace.

Les parties externe et inférieure reçoivent les artères de la mammaire externe, de la scapulaire inférieure, de l'acromio-thoracique et de la thoracique supérieure, branches de l'axillaire.

Enfin, la glande mammaire reçoit encore quelques rameaux des intercostales.

-les veines : Il existe un réseau veineux superficiel appelé cercle veineux de HALLER.

-Les lymphatiques du sein :

-les lymphatiques glandulaires : convergent en un plexus aréolaire qui se draine vers un groupe ganglionnaire externe ou axillaire (le plus important), un groupe interne intra-thoracique et un groupe retro-mammaire.

-Les ganglions externes : s'étagent en 5 niveaux (mammaire externe, scapulaire, central, axillaire et sous claviculaire).

-Les ganglions internes : sont des satellites des vaisseaux mammaires internes.

Les ganglions retroglandulaires accessoires : se drainent dans le réseau sus claviculaires.

I.1.2- Rappel physiologique

Le développement des seins est un des signes de la puberté chez les jeunes filles. Ce développement s'effectue grâce à l'action de nombreuses hormones. Ce sont les œstrogènes, la progestérone et les hormones hypophysaires (hormone folliculostimulante ou FSH, hormone lutéinisante, prolactine).

Pendant le cycle menstruel, la glande mammaire subit des modifications et notamment augmente de volume sous l'effet des œstrogènes (2 semaines après le dernier jour des règles environ).

Au moment de la ménopause, suite à une diminution de la fabrication hormonale (œstrogènes), le volume des seins diminue.

Le rôle principal des seins est de fabriquer le lait. La préparation à la sécrétion lactée se fait pendant la grossesse grâce à 2 hormones, les œstrogènes et la progestérone (secrétées par l'ovaire et le placenta) favorisant ainsi le développement des glandes mammaires et également l'agrandissement des mamelons.

Dès que l'enfant est né, les seins fabriquent le colostrum (liquide blanc jaunâtre) qui va, au bout de quelques jours (3 jours), laisser sa place au lait véritable.

Chez les mammifères, la prolactine a un effet mammotrope (croissance des glandes mammaires), un effet lactogénique (stimulation de la synthèse du lait).un effet libidinal (en participant à la sensation de plaisir et de bien-être après un orgasme) et son rôle est utilisé dans de nouvelles thérapies contre le cancer.

I.1.3- Histoire naturelle

La cancérogenèse se définit comme l'ensemble de phénomène ou d'événement qui conduisent à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse et ceci sous l'influence de multiples facteurs cancérogènes.

► Naissance du cancer mammaire

→Lieu de naissance : les cancers du sein se développent à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal précédant le lobule ou unité ductulobulaire.

→Date de naissance : à cette question souvent posée par les malades, il est impossible de répondre de manière précise, les premières manifestations étant totalement silencieuses.

De manière générale, on admet que le cancer évolue par étapes successives (2), espacées par des intervalles de temps variables, chaque étape étant caractérisée par des modifications génétiques.

► **Étapes initiales de la cancérogenèse** : il est classique de distinguer dans la genèse d'un cancer le premier événement, l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de progression et d'invasion.

→Initiation: la cause première du cancer du sein qui serait l'agent de l'initiation tumorale est toujours inconnue.

→La progression: le clone de cellules initiées acquiert, par des mutations génétiques successives, les caractères des cellules cancéreuses. La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux.

L'étiologie du cancer du sein reste inconnue. Il n'y a pas un facteur cancérogène principal, mais la coopération de plusieurs cocarcinogènes.

→Agents de la promotion:

- État hormonal : l'agent principal est le taux d'œstrogènes circulants. Les œstrogènes ont un pouvoir mutagène pour l'épithélium normal du sein. Ils stimulent la prolifération des cellules des canalicules (3) et favorisent l'apparition de kystes.

- Contraception hormonale : l'effet des œstrogènes paraît important dans la carcinogenèse mammaire mais non déterminant à lui seul. Ils agissent davantage dans la promotion tumorale qu'en tant qu'agent initiateur.

-Influence de la nutrition : on explique le rôle de l'alimentation et de l'obésité par la richesse des cellules graisseuses en aromatasés, capables de transformer les stéroïdes d'origine surrénalienne en œstrogène (4).

Toutes les graisses n'ont pas les mêmes propriétés, notamment les graisses d'origine végétale telle que l'huile d'olive, largement utilisée dans les pays méditerranéens, ce qui peut expliquer la moindre fréquence de cancer du sein dans ces pays (5).

→Invasion de l'organisme : le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs. Au stade in situ véritable, le risque métastatique est absent.

La traversée de la membrane basale est la preuve que les cellules tumorales ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'extension du cancer par opposition aux tumeurs bénignes.

► Aspects biologiques et moléculaires de la cancérogenèse mammaire

→Processus général : chaque étape du processus cancéreux est sous la dépendance d'événements génétiques spontanés ou induits par des agents mutagènes.

Schématiquement, les mutations sont de deux types :

- certaines vont activer des proto-oncogènes existant dans le patrimoine d'une cellule.
- d'autres mutations détruisent un gène inhibant par exemple la division cellulaire, ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes.

→Oncogènes du cancer du sein : plusieurs gènes ont été incriminés, dont le rôle dans la carcinogenèse est en cours de description. Ceux qui paraissent à ce jour les plus importants sont cités ici.

- Gène c-erbB-2 ou HER-2 ou neu
- Oncogène c-erbB-1
- Oncogène ras
- Famille myc
- Oncogène CYC D-1 (del-1/INT2/hst)

→Facteurs de croissances : ils sont sécrétés par la cellule cancéreuse mammaire ou par les cellules du stroma, en particulier les fibroblastes

Ils agissent en se fixant sur leurs récepteurs situés au niveau des membranes cellulaires et ont pour effet de réguler ou d'accélérer la prolifération cellulaire :

- Facteur ou « transforming growth factor » alpha (TGF α) : TGF alpha est retrouvé dans 50 à 70 % des cancers du sein et constitue un facteur de mauvais pronostic **(6) (7)**.

-Facteur ou « transforming growth factor » beta (TGF β): il a pour propriété d'inhiber la prolifération et de réguler la différenciation.

- Famille « insuline like growth factor » (IGF 1): ce facteur de croissance positive stimule la croissance cellulaire **(8)**.

-Famille « fibroblast growth factor » (FGF): ce facteur est sécrété par les cellules myoépithéliales de la membrane basale il agirait en induisant l'oncogène cyc- D1.

→Gènes suppresseurs de tumeurs (Anti oncogènes) : l'inactivation ou la perte de ces gènes et de l'expression de leur produit conduit également à la cancérisation.

Les gènes suppresseurs sont généralement impliqués dans les cancers familiaux.

- Gène de la p53

- Gène du rétinoblastome (RB1)

→Gènes de prédispositions familiales : trois gènes principaux sont impliqués dans la transmission héréditaire des cancers du sein chez la femme.

- Gène breast cancer 1 (BRCA1)

-Gène BRCA2

-Gène TP53

► **Période clinique des cancers mammaires** : c'est le temps d'observation de la maladie entre le diagnostic et la guérison ou le décès des malades. Le diagnostic des cancers du sein est fait à une date variable selon le siège superficiel ou profond de la tumeur, le volume de la glande, la morphologie de la patiente, et la qualité du dépistage.

→Extension locale : à partir des ductules, le cancer s'étend par trois voies :

– par extension directe au tissu glandulaire et graisseux voisin, vers le revêtement cutané ou le muscle grand pectoral auxquels il peut se fixer.

– par les canaux galactophores vers le mamelon, c'est particulièrement le cas des cancers intracanalaires.

– par les canaux lymphatiques vers les ganglions satellites et les veinules de voisinage vers le système cave supérieur.

→Envahissement lymphoganglionnaire

-Processus général : les cellules cancéreuses pénètrent dans le réseau lymphatique existant autour de la tumeur ou quand la tumeur atteint le plexus dermique. Après la traversée de la paroi vasculaire, les embolies de cellules néoplasiques suivent le courant lymphatique et s'arrêtent dans les sinus périphériques des ganglions satellites de la glande mammaire. Les étapes de l'invasion des ganglions sont les suivantes :

→Les récidives locorégionales : les RLR après mastectomie sont corrélées aux facteurs initiaux du pronostic : tumeurs classées T3-T4, envahissement de quatre ganglions axillaires et plus, grade histologique élevé.

→Guérison et mort : la guérison après traitement des cancers est en général appréciée par les taux de survie globale ou de survie sans récurrence à la cinquième année. Pour les cancers du sein, un certain nombre de métastases mortelles apparaissent tardivement.

Les causes les plus fréquentes de la mort, outre l'extension générale, sont des insuffisances viscérales, cardiaques, pulmonaires, hépatiques.

I.1.4- Anatomie pathologique

- Carcinomes :

Les carcinomes représentent 98 % des tumeurs malignes du sein. Il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes :

→**Carcinomes non infiltrants** : il en existe deux types :

- Le carcinome intracanaux ou canaux in situ : Il se définit comme un carcinome se développant dans le canal galactophorique, n'infiltrant pas le tissu conjonctif.

Il représente environ 4 % des cancers et se caractérise par sa découverte fréquente sur des microcalcifications mammographiques et par sa multicentricité.

- Le carcinome lobulaire in situ : Il se définit comme un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires comblées et distendues par une prolifération de cellules de petite taille sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Il représente environ 2,5 % des cancers et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation.

→ **Carcinomes infiltrants :**

- Le carcinome canalaire infiltrant : C'est la forme la plus fréquente : 70 % des cancers. Il peut présenter trois types d'architecture : bien différencié avec des structures tubulaires prédominantes, moyennement différencié et indifférencié avec une absence de structures glandulaires.

- Le carcinome lobulaire infiltrant : Il représente 5 à 15 % des cancers. Il se caractérise par sa tendance à la bilatéralité et à la multicentricité.

- Le carcinome mucineux : Il s'agit d'un carcinome riche en mucus extracellulaire.

- Le carcinome médullaire : Carcinome bien limité constitué de nappes de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant, lymphoïde.

Les autres formes de carcinomes (papillaire, tubuleux, adénoïde kystique, apocrine) sont plus rares.

- Maladie de Paget

Il s'agit de l'extension intra-épidermique mamelonnaire d'un adénocarcinome galactophorique sous-jacent invasif ou non. La prolifération est constituée de cellules isolées, claires au sein de l'épiderme.

-Autres tumeurs

-Tumeurs phyllode : son architecture est celle d'un fibroadénome dont le contingent prolifère. On distingue 3 catégories : bénigne, maligne intermédiaire et maligne, selon la limitation de la tumeur, la qualité de structures épithéliales, nombre de mitoses et la présence d'atypies nucléaires.

- Sarcomes : ils sont identiques à ceux d'autres localisations. L'angiosarcome est le plus fréquent.

I.1.5- Facteurs de risque

- Age

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence monotone augmentant de 30 à 70 ans, avec cependant une cassure aux alentours de 45-50 ans après laquelle la croissance est moins forte. Ainsi plus l'âge avance, plus le risque de survenue est plus importante.

- Sexe

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme.

- Cancer du sein et vie génitale

Il est très vraisemblable que les premières années de la vie soient importantes pour l'étiologie du cancer du sein et peut-être même in utero où l'embryon est soumis à d'importantes stimulations hormonales, et notamment celle des œstrogènes.

- Âge des premières règles : plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles sont survenues tôt, plus le risque augmente (9).

- Âge de la ménopause : un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développement du cancer du sein.

L'intervalle de temps qui s'écoule entre l'âge des premières règles et l'âge de la ménopause est important à déterminer, car une longue vie génitale expose à une longue imprégnation œstrogénique.

- Âge de la première grossesse et parité : les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein.

Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans.

-Allaitement

Le bénéfice de l'allaitement serait surtout observé pour certains chez les femmes avant la ménopause, mais Layde (10), Siskind (11) et Yoo (12) retrouvent un effet protecteur quel que soit le statut ménopausique.

- Cancer du sein et contraception orale

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé globalement d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale.

- Taille, surcharge pondérale et activité physique

Plusieurs études prospectives retrouvent une faible association entre la taille (grande taille) et le risque de cancer du sein (4) (12) (13).

La surcharge pondérale semble jouer un rôle différent en fonction du statut ménopausique.

En effet, les femmes ménopausées présentant une surcharge pondérale ont un risque accru de cancer du sein, à l'inverse des femmes non ménopausées (14).

- Alimentation

- Graisses : il existe une corrélation entre la consommation de graisse et le cancer du sein.

- Vitamines et oligoéléments, fruits et légumes : là encore l'étude des infirmières américaines (15) suggère une diminution du risque lorsqu'il y a une forte consommation de précurseurs de la vitamine A.

- Consommation d'alcool : il existe vraisemblablement un effet-dose entre consommation d'alcool et incidence du cancer du sein.

- Tabac

Les études sont contradictoires et ne permettent pas d'obtenir des certitudes.

-Pour certains, le tabac avance l'âge de la ménopause et serait responsable d'hypoestrogénie et pourrait, par ce biais, avoir un rôle protecteur **(16)**.

-Mais selon des articles récents, étude effectuée en 1994 par le Dr Alfredo MORAVIA la conclusion est sans équivoque, une femme qui fume ou qui a fumé un paquet par jour augmente son risque de cancer du sein de 4,6 fois par rapport à une femme qui n'a jamais fumé. Quant aux fumeuses passives, elles augmentent leur risque de 3,2 fois**(17)**.

- Radiation

Le rôle des radiations ionisantes a été clairement établi suite à l'explosion de bombes atomiques au Japon **(18)**. Il a également été démontré chez les patientes ayant eu des radiosopies itératives dans le cadre du suivi de leur tuberculose **(19)**.

- Antécédents familiaux

5 à 10% des cancers du sein sont probablement d'origine familiale **(20) (21)**.

I.2- Diagnostic du cancer du sein

I.2.1- Circonstances de découverte

-Masse tumorale palpable : avec l'âge, la glande mammaire connaît une involution adipeuse, la pathologie bénigne (kystes, adénofibromes, mastite inflammatoire...) est rare et donc toute masse palpable est suspecte d'être cancéreuse. L'involution adipeuse facilite par ailleurs grandement l'examen clinique et la mammographie.

-Quatre vingt cinq pourcent des femmes détectent leur cancer du sein elles-mêmes, 12 % sont détectés par le médecin et moins de 5 % par une mammographie systématique **(13)**.

Les cancers du sein diagnostiqués sont souvent à un stade avancé **(14) (15)**.

-Métastases révélatrices.

I.2.2- Examen physique

Il est systématique à chaque consultation. Tout médecin doit savoir pratiquer un examen mammaire, même simple.

La tumeur peut être d'aspect hautement suspect de cancer.

- dure, indolore, à contours irréguliers, adhérentielle à la peau ou au mamelon, parfois déjà fixée partiellement ou totalement au grand pectoral;
- présence d'adénopathies axillaires, dures, indolores.

Parfois, la tumeur n'est pas palpable.

- petite lésion de moins de 1 cm de diamètre;
- petite lésion dans un sein volumineux;
- lésion difficile à reconnaître parmi les remaniements d'une mastopathie fibrokystique ou d'un phénomène cicatriciel (antécédent de chirurgie).

Parfois, la tumeur paraît particulièrement grave d'emblée :

- cancer multifocal ou bilatéral;
- cancer très volumineux avec envahissement cutané;
- adénopathies axillaires manifestement malignes : dures, fixées entre elles ou aux parois du creux;
- cancer inflammatoire : inflammation localisée dans la tumeur ou péri-tumorale ou inflammation globale du sein, qui est augmentée de volume dans son ensemble, rouge, chaude... (mastite carcinomateuse).

Certaines formes cliniques de cancers ont une présentation particulière :

- révélés par un écoulement mamelonnaire, d'où la nécessité d'une étude cytologique de tout écoulement mammaire suspect. Il est souvent sanglant, mais peut être séreux;
- maladie de Paget;
- le squirrhe atrophique : tumeur de la femme âgée rétractant le sein.

I.2.3- Examens complémentaires

- Mammographie

L'image de cancer peut être typique :

- opacité stellaire à contours spiculés, plus dense que le reste de la glande;
- peut contenir un ou plusieurs foyers de microcalcifications (de moins de 5 mm);
- de taille inférieure à celle de la palpation;
- avec des modifications cutanées en regard : œdème et rétraction.

L'image peut être moins évocatrice ou trompeuse :

- opacité à contours à peine irréguliers, pouvant être due à un authentique cancer ou à une hyperplasie adénomateuse;
- opacité parfaitement homogène, régulière, d'allure faussement bénigne (cancers colloïdes muqueux);
- simple augmentation de la densité d'un quadrant;
- la mastite carcinomateuse donne un sein dense dans son ensemble avec un épaissement cutané et une infiltration des plans sous-cutanés;
- les cancers infra cliniques donnent : des micros calcifications de moins de 5 mm vermiculaires, irrégulières, isolées ou surtout regroupées en un ou plusieurs foyers, un petit nodule de moins de 1 cm à contours flous, des opacités linéaires divergentes sans opacité tumorale visible.

- Echographie

Le cancer donne une image hypoéchogène aux contours irréguliers, avec une couronne d'échos péritumorale et un cône d'absorption postérieur. Son grand axe est perpendiculaire au plan cutané.

- Cytoponction

Elle confirme le caractère solide de la tumeur.

-Biopsie

C'est sur elle que repose le diagnostic, car elle permet une étude histologique. Le diagnostic de cancer est histologique.

C'est soit une biopsie à l'aiguille tranchante (*Tru-cut*) ou tournante (*drill-biopsie*), qui permet une étude histologique d'une carotte de tissu tumoral soit une biopsie exérèse, avec étude histologique extemporanée éventuelle.

La biopsie fait donc le diagnostic de cancer et précise le type, elle est accompagnée d'un « grading » histologique selon la classification de SCARFF-BLOOM et RICHARDSON qui sera donné en fonction du degré de malignité de la tumeur.

Ce grading résulte de la cotation de trois critères (degrés de différenciation cellulaire, le degré d'anisonucléose et de l'activité mitotique) notés chacun de 1 à 3 avec valeur péjorative croissante.

I.2.4- Diagnostic différentiel

Certaines affections bénignes peuvent simuler un cancer du sein mais la fréquence des tumeurs malignes doit inciter à avoir recours à l'histologie au moindre doute.

-Diagnostic différentiel d'une tumeur mammaire :

- . Placard de mastose parfois de contours imprécis;
- . Adénofibrome souvent ferme et lobulé;
- . Tumeur phyllode;
- . Granulome inflammatoire chronique ;
- . La cystostéatonecrose post-traumatique.

-Diagnostic d'un sein inflammatoire :

- . Les mastites aiguës bénignes : le plus souvent d'origine infectieuse.

- Diagnostic d'une rétraction cutanée :

- . La maladie de Mondor : phlébite superficielle de la paroi thoracique.
- . L'ombilication congénitale du mamelon souvent bilatérale.

-Diagnostic d'un écoulement mamelonnaire :

- . L'ectasie canalaire sécrétante ;
- . Les papillomes intracanalaires.

Dans tous les cas une confirmation ou une infirmation histologique à défaut cytologique s'impose.

I.2.5- Bilan d'extension

Au cours de cette étape, l'équipe thérapeutique doit recueillir tous les éléments cliniques et paracliniques qui caractérisent le cancer et son hôte.

L'examen clinique de la tumeur permet de déterminer sa taille, son siège (quadrant), la présence d'adénopathies axillaires ou sus-claviculaires et enfin la présence de signes inflammatoires.

Sur le plan biologique, hormis un bilan dit "standard" (numération - formule plaquettes, créatinine, coagulation) il est préférable de doser le marqueur tumoral CA 15.3 qui peut donner une indication, s'il est élevé, sur la présence d'éventuelles métastases infracliniques ou radiologiques et qui sert de référence en vue de la surveillance ultérieure.

Le bilan de l'extension à distance doit comporter une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse (pour les tumeurs de plus de 1 cm) avec, éventuellement, radiographies centrées sur les zones hyperfixantes.

L'examen clinique et la recherche des métastases doit aboutir à classer la tumeur selon la classification TNM.

I.3- Classification

I.3.1- Classification TNM

Classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002) actualisation en attente

Tumeur primitive (T)

(cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomo pathologique)

- **Tx** Détermination de la tumeur primitive impossible
- **T0** Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)
- **Tis** Carcinome in situ : carcinome intracanaulaire, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable

Tis (DCIS) Carcinome canalaire in situ

Tis (LCIS) Carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable

Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

- **T1** Tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension
 - T1mic* [Micro-invasion](#) ⁽¹⁾ \leq 0,1 cm dans sa plus grande dimension
 - T1a* Tumeur $>$ 0,1 cm et \leq 0,5 cm dans sa plus grande dimension
 - T1b* Tumeur $>$ 0,5 cm et \leq 1 cm dans sa plus grande dimension
 - T1c* Tumeur $>$ 1 cm et \leq 2 cm dans sa plus grande dimension
- **T2** Tumeur $>$ 2 cm et \leq 5 cm dans sa plus grande dimension
- **T3** Tumeur $>$ 5 cm dans sa plus grande dimension
- **T4** Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral

T4a Extension à la paroi thoracique

T4b Œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein

T4c A la fois 4a et 4b

T4d [Carcinome inflammatoire](#) ⁽²⁾

(1) La **micro-invasion** est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que du plus grand pour la classification. La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas lors d'un carcinome invasif avec multiples foyers.

(2) Le **carcinome inflammatoire du sein** est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bord érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

Adénopathies régionales (N)

(détectées à l'examen clinique ou radiologique)

- Nx** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
- N0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
- N1** Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
- N2** Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
 - N2a** Ganglions axillaires homolatéraux fixés
 - N2b** Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques

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

N3a Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux

N3b Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects

N3c Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Adénopathies régionales (étude anatomopathologique pN)

•**pNx** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)

•**pN0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées

pN0(i-) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie

pN0(i+) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement \leq 0,2 mm

pN0(mol-) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)

pN0(mol+) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)

•**pN1Mi** Présence de micrométastases ($>$ 0,2 mm, aucune $>$ 2 mm)

•**pN1** Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique

pN1a Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires

pN1b Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement

pN1c Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique

•**pN2** Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

pN2a Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)

pN2b Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire

•**pN3** Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi

pN3a Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire

pN3b Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement tout au plus de 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique

pN3c Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

Métastases (M)

•**Mx** Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

- M0** Absence de métastases à distance
- M1** Présence de métastase(s) à distance

La catégorie M1 peut être subdivisée selon les rubriques suivantes :

Pulmonaire	PULM	Médullaire	MAR
Osseuse	OSS	Pleurale	PLE
Hépatique	HEP	Péritonéale	PER
Surrénalienne	ADR	Cutanée	SKI
Cérébrale	BRA	Lymphatiques (ganglions)	LYM
Autres OTH			

I.3.2- Classification PeV

- PeV 0 : aucun signe de croissance rapide
- PeV 1 : doublement de volume en moins de 6 mois
- PeV 2 : inflammation localisée du sein
- PeV 3 : inflammation de tout le sein

I.3.3- Facteurs de pronostic

- Facteurs pronostiques classiques

→ L'envahissement ganglionnaire axillaire: il reste le facteur essentiel. Le nombre de ganglions métastatiques est déterminant pour le pronostic et l'attitude thérapeutique.

→ Le grade histopronostic: le score donné par ces facteurs détermine le grade I, II et III d'agressivité croissante.

→ La taille tumorale histologique: il s'agit d'un facteur pronostique important surtout pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire (N-). Cependant quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale.

→ Les récepteurs hormonaux: il en existe 2 types : les récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP).

- Les facteurs pronostiques récents

→ La prolifération et la ploïdie : le pourcentage de cellules en phase S est une bonne mesure de la prolifération tumorale. La cytométrie en flux (CMF), en mesurant la quantité d'ADN cellulaire (ploïdie), permet de calculer le nombre de cellules en phase S et la durée de la phase S.

→HER2/neu (c-erb B2): le produit du gène c-erb B2 est un proto-oncogène

→ Cathepsine D : il s'agit d'un enzyme lysosomal acide qui favoriserait le potentiel métastatique des cellules tumorales.

→ La néo-angiogenèse tumorale: la densité de néo-vaisseaux tumoraux, mesurée selon la méthode de Weidner, semble être un facteur pronostique indépendant de la survie sans récurrence et de la survie globale.

→Autres: d'autres facteurs pronostiques comme le récepteur à l'EGF, certaines protéases (activateurs du plasminogène, métalloprotéases) ou des récepteurs membranaires font l'objet de travaux afin de déterminer leur importance propre.

II- THERAPEUTIQUE NEO-ADJUVANTE

II.1- Définition

La thérapeutique néo-adjuvante est une prise en charge thérapeutique entreprise avant le geste chirurgical.

Le préfixe néo- pourrait être remplacé par pré-, afin de bien définir cet acte thérapeutique le plus souvent systémique comme indissociable du traitement locorégional optimal, comportant la chirurgie souvent associée à la radiothérapie, et n'excluant donc pas la possibilité d'un traitement adjuvant éventuellement différent.

Il est d'ailleurs intéressant de constater que, dans la plupart des essais thérapeutiques actuels, le néo-adjuvant a effacé l'adjuvant tout court **(8) (9)**.

Nous considérerons ici par ordre de fréquence la chimiothérapie, les traitements antihormonaux puis la radiothérapie.

II.2- Moyens

II.2.1- Chimiothérapie

- Définition

La chimiothérapie néo-adjuvante dite « première », ou encore d'induction, correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional, chirurgical.

Initiée dans les années 1970, elle s'est progressivement imposée dans le traitement du cancer du sein localement avancé **(22) (23) (24)** et/ou inflammatoire **(25)** afin d'améliorer le contrôle local et la survie en comparaison à un traitement local exclusif.

Certains cliniciens ont utilisé, dès la deuxième partie des années 1980, la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein à tout stade, y compris pour les tumeurs opérables d'emblée **(26) (27) (28) (29)**.

- Intérêts

Depuis quelques années, il existe un regain d'intérêt pour la chimiothérapie néo-adjuvante dans la prise en charge thérapeutique des sujets présentant, soit un cancer du sein localement avancé, soit un cancer du sein de taille notable, dans l'objectif de :

- permettre une chirurgie conservatrice plus fréquente;
- obtenir une meilleure éradication de la maladie métastatique par un traitement précoce avant le développement de clones résistants et alors que le facteur antiangiogénique potentiel sécrété par la tumeur primitive est toujours présent ;
- tester la chimio-sensibilité tumorale *in vivo*, malade par malade.

- Moyens

Les produits utilisés les plus fréquemment sont les anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine), le cyclophosphamide, le 5 fluoro-uracile et, plus récemment, la vinorelbine et les Taxanes (tableau 1).

Tableau 1 - Protocoles de chimiothérapie couramment utilisés dans le cancer du sein

Schéma	Composition	Doses	Voie	Administration
FAC	Adriamycine	50 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
	Fluoro-uracile	500 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
CMF	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV	J1 et J8/4 semaines
	Méthotrexate	40 mg/m ²	IV	J1 et J8/4 semaines
	Fluoro-uracile	600 mg/m ²	IV	J1 et J8/4 semaines
AC	Adriamycine	50 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
VMM	Téniposide (VM26)	100 mg/m ²	IV	J1/3 semaines
	Méthotrexate	25 mg/m ² /j	IV	J2 et J3/3 semaines
	Mitomycine C	10 mg/m ²	IV	J2/3 semaines
FEC	Fluoro-uracile	600 mg/m ²	IV	J1 et J8/3 à 4 semaines
	Epirubicine	50 mg/ m ²	IV	J1/ 3 à 4 semaine
	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV	J1/3 à 4 semaines
VP	Vincristine	0,6 a 1,2 mg/ m ²	IV	Chaque semaine
	Prednisone	30 mg/ m ²	Per os	J1à J10

Ces produits sont utilisés en association de 2 ou plus souvent 3 drogues, les associations les plus fréquemment utilisées sont de type FAC-FEC-CMF ou CMF-VP. Les cycles sont répétés tous les 21 jours. En néo-adjuvant, en moyenne 6 cycles au total sont délivrés. Néanmoins, il est communément admis qu'une chimiothérapie dépassant les 8 cycles n'est pas nécessaire.

II.2.2- Hormonothérapie

- Définition

L'hormonothérapie anticancéreuse est l'utilisation de molécules pour bloquer l'action des œstrogènes qui stimulent la croissance des cellules cancéreuses au cours du cancer du sein.

- Intérêts

La facilité d'administration, la faible toxicité, les comparaisons rétrospectives favorables pour le taux de survie avec des séries chirurgicales ont rapidement conduit à proposer l'hormonothérapie exclusive comme une alternative à la chirurgie **(30)** dans le cas de cancer du sein métastatique.

Le tamoxifène était alors prescrit à des patientes dont l'état général était trop précaire ou l'âge trop avancé pour accepter ou tolérer un geste chirurgical.

Les indications ont, depuis, évolué: les anti-aromatases ont remplacé le tamoxifène en première intention chez les femmes ménopausées.

- Moyens

Grâce à la découverte des récepteurs hormonaux en 1960, les moyens et les indications de l'hormonothérapie se sont affinés.

-hormonothérapie soustractive

La castration : longtemps représentée par la castration chirurgicale ou radiothérapique, elle est actuellement le plus souvent réalisée grâce aux analogues de la LH-RH (Zoladex*, Décapeptyl*, Enantone*).

-Hormonothérapie additive :

→ Les anti-œstrogènes: le tamoxifène (Nolvadex*, Tamoxifène*, Oncotam*, Kessar*) est la molécule le plus couramment utilisé en matière de cancer du sein que ce soit en phase adjuvante ou métastatique. Il est actuellement utilisé à la posologie de 20 mg/j en une ou deux prises. Le tamoxifène est prescrit généralement pour la femme ménopausée.

→ Les progestatifs : ils sont représentés essentiellement par l'acétate de médroxyprogestérone (Farlutal*, Prodasone*) et l'acétate de mégestrol (Megace*).

→ Les antiaromatases : une seule molécule était autrefois disponible : l'aminogluthétimide (Orimétène*). Il est préférable de l'associer systématiquement à l'hydrocortisone compte-tenu de l'effet anticorticosurrénalien. Il n'est actif que chez la femme ménopausée. Actuellement sont disponibles également, l'Anastrozole (Arimidex*), l'Exemestane (Aromasine*) le Formestane (Lentaron*), antiaromatase de 2^e génération qui sont des inhibiteurs plus spécifiques de l'aromatase donc mieux tolérés que l'aminogluthétimide.

-hormonothérapie en association avec la chimiothérapie

Ceci a été réalisé beaucoup plus fréquemment. La bonne tolérance de l'hormonothérapie pose dans cette situation beaucoup moins de problèmes éthiques.

Il n'y a pas encore de quantification précise de l'association d'une chimiothérapie moderne avec ces nouvelles hormonothérapies. Il serait très utile de lancer une étude dans ce but.

II.2.3- Radiothérapie

- Définition

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques.

- Intérêts

Si la radiothérapie n'avait pas sa place dans l'intervention de Halsted, elle est devenue dès le tournant du siècle dernier une alternative à la chirurgie radicale. Elle avait alors pour objectif de rendre opérables les cancers localement avancés inopérables d'emblée, on peut parler de radiothérapie néo adjuvante.

Rapidement Rouessé (31) appliqua l'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie aux traitements des cancers du sein inflammatoire.

- moyens

Radiothérapie transcutanée.

II.3- Indication

La thérapeutique néo adjuvante est indiquée :

- chez la patiente désireuse d'une conservation mammaire lorsqu'un tel geste est possible d'emblée, mais pourrait être envisagé secondairement en cas de réponse tumorale.
- en cas de tumeur du sein inflammatoire (Pev 2 et 3, T4d)

Elle doit être mise en route rapidement lorsque le risque métastatique est important, comme pour la tumeur à développement rapide (Pev 1), les adénopathies axillaires volumineuses, stade III clinique.

Elle est une option dans les autres cas.

II.4- Résultats

Concernant la chimiothérapie néo-adjuvante, les résultats pour les tumeurs opérables d'emblée se sont confirmés avec des taux de réponse objective et de conservation mammaire de plus en plus élevés. Dans les différentes études non contrôlées de phase II, il est classiquement observé :

- des taux de réponse objective clinique (cRO) de 60 à 90 % ;
- dont 15 à 30 % de réponse complète clinique (cRC) ;
- autorisant une conservation mammaire de 60 à 80 % ;
- avec un taux de réponse complète histologique (pRC) de 10 à 15 % ;
- tandis que le taux de chimiorésistance primaire est inférieur à 3-5 %.

II.5- Surveillance

L'intérêt de la surveillance après traitement est le dépistage d'une récurrence locale ou d'une métastase le plus tôt possible afin d'assurer une thérapeutique adaptée. Le but final de cette surveillance est en théorie d'améliorer la durée de vie et/ou la qualité de la vie. La surveillance vise les organes les plus fréquemment touchés par le processus néoplasique : ce sont les sites locorégionaux (sein traité, sein controlatéral, paroi thoracique, aires ganglionnaires adjacentes) et les localisations métastatiques les plus fréquentes : os, poumons, foie.

Cette surveillance doit être assurée par l'examen médical et la mammographie. Il est recommandé de pratiquer un examen clinique 2 à 3 fois par an la première année, tous les six mois par la suite, puis une fois par an à partir de la cinquième année, les récurrences locales étant moins fréquentes au-delà de ce délai.

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I- ETUDE PROPREMENT DITE

La thérapeutique néo-adjuvante a été récemment intégrée aux protocoles de la prise en charge du cancer du sein à Madagascar.

Le service ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE-RADIOTHERAPIE de l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona dispose ainsi comme arsenal thérapeutique :

- la chimiothérapie
- l' hormonothérapie
- la radiothérapie

Le traitement néo-adjuvant est bien souvent difficile à proposer aux patientes à cause des problèmes financiers, de sa durée et de difficultés d'approvisionnement en antimétabolites.

Aussi nous semble-t-il intéressant de faire cette étude sur le cancer du sein afin de permettre une meilleure sélection des patientes à prendre en charge correctement en thérapeutique néo-adjuvante.

I.1- Patientes et méthodes

I.1.1- Cadre d'étude

La population que nous nous sommes proposée d'étudier comprend tous les cas de cancer mammaire pris en charge en thérapeutique néo-adjuvante parmi les patientes venues en consultation dans le service Oncologie-Hématologie-Radiothérapie de l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona.

C'est un service situé dans l'extrême Ouest de l'hôpital HJRA. Ce service s'occupe des pathologies malignes en général : les tumeurs solides et les hémopathies malignes. Actuellement, c'est le seul centre spécialisé en traitement du cancer à Madagascar.

Il comprend deux étages de soixante et un lits, dont dix attribués à l'Oncopédiatrie et une aile à la consultation externe. Il dispose d'une unité d'oncologie médicale et une unité de radiothérapie.

I.1.2- Type d'étude

C'est une étude rétrospective cohorte, identifiant les aspects épidémioclinico-thérapeutiques du cancer du sein sur trois années : 2007, 2008 et 2009.

Le changement en matière de ressources humaines a également été noté, surtout la venue de spécialistes nouvellement formées depuis 1997

I.1.3- Période d'étude

La période d'étude s'étend sur trois années de janvier 2007 à décembre 2009 avec un suivi à 1 an.

I.1.4- Population étudiée

Le recrutement concerne des patientes atteintes de cancers du sein et qui sont observées dans le service Oncologie-Hématologie-Radiothérapie de l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona durant les 36 mois d'études.

I.1.5- Déroulement de l'étude

-Dépouillement des dossiers au sein du secrétariat du service.

-Les critères d'inclusion sont :

-Patientes porteuses de tumeurs malignes du sein.

-Avec preuve anatomo pathologique.

-Patientes ayant des dossiers complets.

-Ayant reçu un traitement néo-adjuvant.

-Dont la date de consultation est comprise dans l'intervalle de l'étude.

-Les critères d'exclusion:

-Sont exclues les patientes venues pour dépistage et dont le résultat de l'examen histologique ne révèle aucun caractère malin, et les perdues de vue en fin de traitement.

-L'absence de preuves anatomo-pathologique ou cytologique.

I.1.6- Variables :

Les paramètres que l'on a analysés sont :

Caractéristiques de la population :

→Sur le plan épidémiologique :

-L'âge de la patiente, ethnie

-La profession qu'elle exerce.

- la gestité, activité génitale

-Les antécédents de tabagisme

→Du point de vue clinique

-Les signes de début qui est le premier signe ou motif ayant conduit au diagnostic de cancer du sein.

-La topographie de la tumeur.

-Le type histologique de la tumeur, stade histopronostique.

Dans le volet thérapeutique :

→Le traitement reçu

-Protocoles,

-Nombre de cures

- Durée du traitement.

-La réponse à court terme.

I.1.7- Analyses des données

Le logiciel utilisé pour les études analytiques est EPI INFO version 6.04.2002 et EXCEL

II- RESULTATS

Nous avons trouvé 434 cas de pathologie mammaire dont 31 cas se sont avérés être des tumeurs bénignes. Parmi les 403 cas suspects des cancers du sein, nous avons écarté de notre étude:

- 91 cas pour perdues de vue après la premier consultation
- 23 cas sans preuve anatomo-pathologique
- 48 cas pour suivi inferieur à 6 mois
- 155 cas de pathologie mammaire pris en charge uniquement en adjuvante

Finalement nous avons retenu 86 cas dont 64 cas avec une preuve histologique et 23 cas avec preuve cytologique de malignité.

La consultation sénologique représente 28,90 % de la totalité des consultations du service cancérologie.

II.1- Caractéristiques des patientes

Les 86 cas de cancer du sein que nous avons retenus, représentent 21,33 % (86/434) des femmes admises au service Oncologie pour pathologie mammaire, le reste ayant été écarté de l'étude.

Le tableau suivant nous permet d'avoir un aperçu général sur cette population.

Tableau n°02 : Présentation générale

Caractéristiques	Nombre des patientes	Pourcentage
AGE : moyenne d'âge= 48 ans		
STATUT HORMONAL :		
-Non ménopausée	37	43,0%
-Ménopausée	49	57,0%
STADE TNM : -T0		
-T1	9	10,18
-T2	24	28,19
-T3/T4	53	61,63%
HISTOLOGIE :		
-Carcinome canalaire	77	
-Carcinome lobulaire	2	89,7%
Autres	7	2,3%
GRADE HISTOPRONOSTIC		8,1%
SBR :		
-SBR I	12	14,0%
-SBR II	38	44,2%
-SBR III	32	37,2%
-Non gradable	4	4,6%
ENVAHISSEMENT HISTOLOGIQUE		
GANGLIONNAIRE :		
-pN+	47	54,65%
-pN-	39	45,4%
METASTASE :		
-M0	61	70,93%
-M1	25	29,10%

II.1.1- Caractéristiques socio-épidémiologiques

La moyenne d'âge des patientes est de 48 ans, la majorité se situe entre 40-60 ans. Les Merina représentent 80,20 % de la totalité de la population étudiée et 51,10 % sont représentée par les ménagères (tableau n°03).

II.1.2- Antécédents personnels et familiaux

Dans notre série de 86 malades,

- 8 patientes ont eu des antécédents de mastopathie bénigne soit 9,30 %.
- 48 soit 55,8 % des malades ont eu des fausses couches spontanées ou provoquées.
- 21 cas de tabagisme ont été trouvés sur 86, soit 24,40 %.
- Le paramètre 'usage antérieur de contraceptifs' a été retrouvé dans 15 cas sur 86, soit 17,44%.
- 37 patientes soit 43,00% sont encore en activité génitale et 49 cas soit 57,00% sont ménopausées.
- Un antécédent familial de cancer a été trouvé pour 3 cas sur 86, soit 3,48% (tableau n°04).

Tableau n° 03 : Répartition des malades selon l'âge, ethnie et la profession

Caractéristiques socio-épidémiologiques		
	Effectif	%
Age :		
-[20-40[12	13,94
-[40-60[60	69,76
-[60-80[14	16,3
Ethnie :		
-Merina	69	80,20
-Betsimisaraka	6	7
-Betsileo	4	4,7
-Sakalava	3	3,5
-Antehimoro	3	3,5
-Autres nationalité	1	1,2
Profession :		
-Ménagère	44	51,10
-Fonctionnaire	17	19,20
-Profession libérale	13	14,90
-Agricultrice	8	9,50
-Cadre supérieur	2	3
-Religieuse	2	2,3
Total	86	100

Tableau n° 04 : Répartition des malades selon les antécédents personnel et familiaux de cancer du sein

Antécédents personnels		
	Effectif	%
Mastopathie bénigne :		
-Oui	8	9,3
-non	78	90,7
Avortement :		
-Oui	48	55,8
-Non	38	44,2
Tabagisme :		
-Oui	21	24,4
-Non	65	75,6
Contraception :		
-Oui	15	17,40
-Non	71	82,60
Statut hormonal :		
-Oui	49	57
-Non	37	43
Antécédents familiaux de cancer		
-Oui	3	3,48
-Non	83	96,51
Total	86	100

II.2- Caractéristiques cliniques

II.2.1- Siège, localisation et topographie

Selon le tableau n°05, la localisation unilatérale est la plus fréquente avec 83 cas soit 96,50 %, la localisation bilatérale ne représente que 3 cas soit 3,50 %.

La topographie externe est la plus représentée avec 40 cas sur 86 soit 46,50%, suivi de la topographie interne dans 22 cas soit 25,58%, la topographie des 4 quadrants représente 19 cas soit 22,10%.

II.2.2- Signes cliniques

Selon le tableau n°06, présence de nodules du sein et/ou induration est le signe clinique le plus retrouvé avec 75 cas soit 87,20 %.

Nous pouvons constater que sur les 86 patientes porteuses de cancer du sein, 29,10 % sont métastatiques contre 70,93 % non métastatiques.

Tableau n °05: Répartition des patientes selon le siège et la topographie de la tumeur

Caractéristiques cliniques		
	Effectif	%
Siège :		
-Gauche	46	53,48
-Droite	37	43,04
-Bilatérale	3	3,48
Topographie :		
-Supéro-externe	33	38,4
-Supéro-interne	12	14
-Inféro-externe	7	8,1
-Inféro-interne	10	11,6
-Centrale	5	5,8
-4 quadrants	19	22.1
Total	86	100

Tableau n° 06: Répartition des patientes selon les signes cliniques et résultats des bilans d'extension

Signes cliniques		
	Effectif	%
-Nodule du sein et induration	75	87,20
-Prurit et ou ulcération	1	1,20
-Douleur thoracique et ou douleur du sein	5	5,80
-Augmentation du volume du sein	5	5,80
Bilan d'extension		
- Métastases	25	29,10
-Non métastatiques	61	70,93
Total	86	100

II.2.3- Signes histologiques

- TYPES HISTOLOGIQUES

Nous pouvons voir selon le graphique n°01, que le carcinome canalaire prédominant avec 89,70%, dont 73,30 % représentés par le carcinome canalaire invasif, 3,50 % carcinome intra-canalaire, 3,55 % par le carcinome médullaire, 4,70 % par le carcinome colloïde et 4,70 % par le carcinome papillaire.

- STADES HISTOPRONOSTICS

Parmi les 86 malades diagnostiqués, 37,20 % présentes un grade histopronostic SBR III, 44,20 % SBR II, seulement 14 % présentes un grade histopronostic SBR I (figure n° 02).

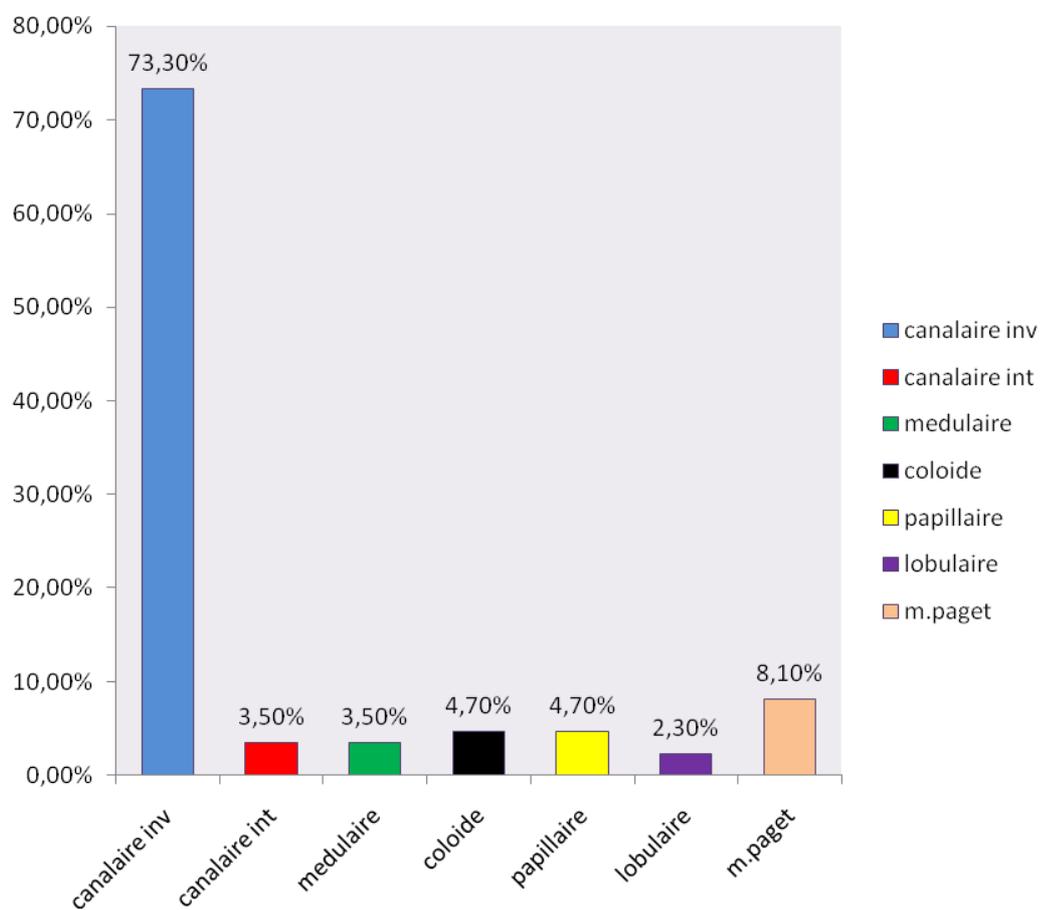


Figure n° 1: Répartition des patientes selon le type histologique de la tumeur

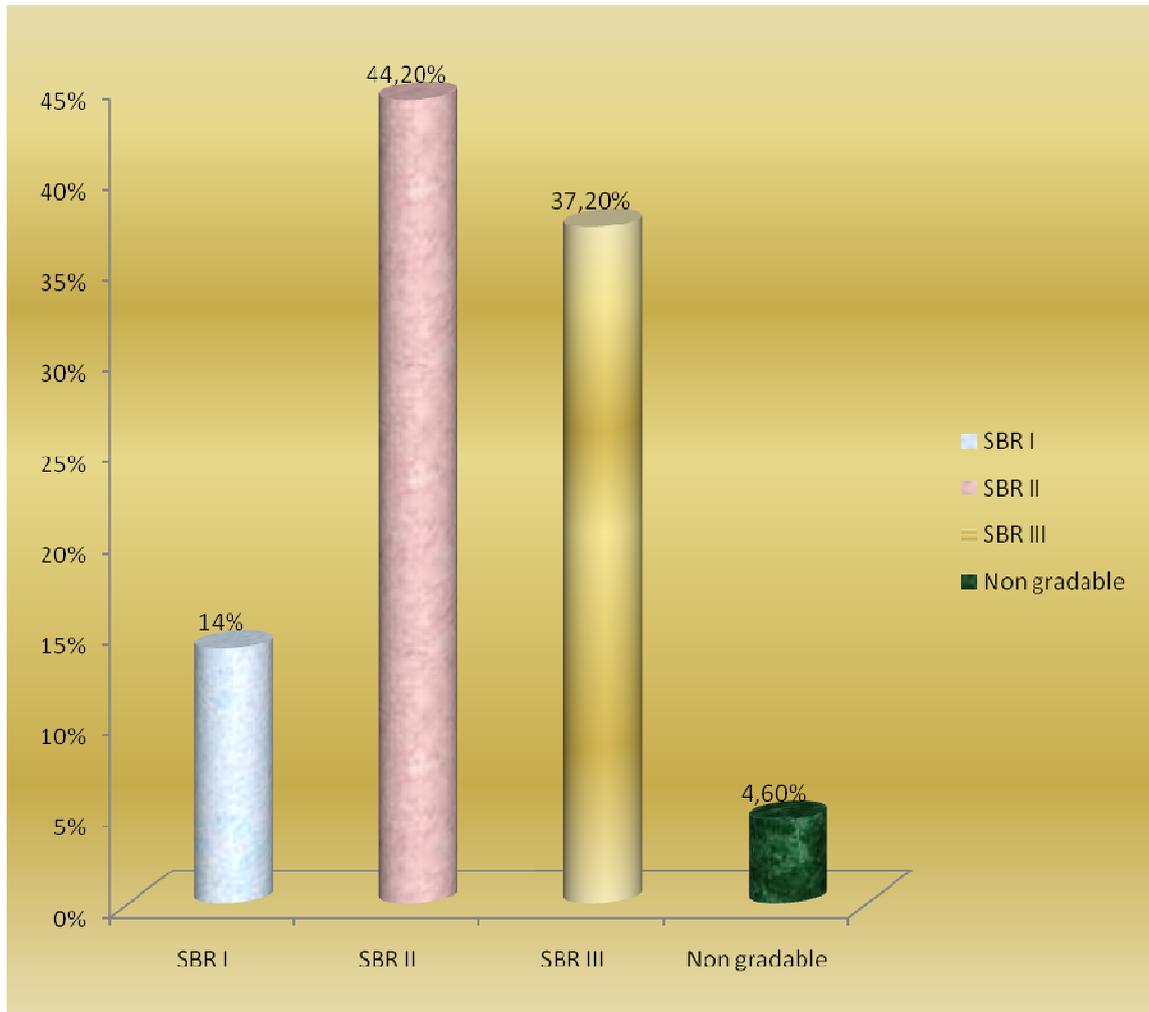


Figure n° 2: Répartition des cas selon le grade histopronostic SBR

II.3- Traitement

II.3.1-Protocoles

La prescription du protocole FAC représente 72,09 % ; FAC et autres protocoles représente 8,13 % (tableau n°7).

Parmi les femmes non ménopausées, 48,30 % avaient bénéficié du protocole FAC seul, 86,70 % étaient du type histologique canalaire, dont 68,30 % métastatiques (tableau n°8).

Selon le tableau n° 9, seul 23 cas sur 86 patientes ont bénéficié de l'association hormonothérapie /chimiothérapie soit 26,74 %.

Tableau n° 7 : Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie reçu

	Protocoles	
	Effectif	%
-FAC	62	72,09
-FAC + CMF	10	11,62
-FAC + AUTRES	7	8,13
-CMF	5	5,81
-Taxol+ CDDP	2	2,35
Total	86	100

Tableau n°8 : Corrélation entre statut hormonal, type histologique, résultat des bilans d'extensions et le protocole

	Protocoles										Total	
	FAC		FAC +CMF		FAC +autres		CMF		Taxol +CDDP			
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Statut hormonal :												
Non ménopause	29	48,3	3	30	4	57,1	1	20	0	0	37	44
Ménopause	33	51,7	7	70	3	42,9	4	80	2	100	49	56
Types histologiques												
Canalaire	54	86,7	10	100	7	100	5	100	2	100	78	90,5
Lobulaire	2	3,3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2,4
Autres	6	10	0	0	0	0	0	0	0	0	6	7,1
Bilan d'extension												
Non métastatique	41	68,3	8	80	5	71,4	4	80	1	50	59	70,2
Métastase	21	31,7	2	20	2	28,6	1	20	1	50	27	29,8
Total	62	100	10	100	7	100	5	100	2	100	86	100

Tableau n° 9: Chimiothérapie et hormonothérapie

	Protocoles											
	FAC		FAC+CMF		FAC + autres		CMF		Taxol+ CDDP		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Hormono- thérapie												
Oui	10	38,1	7	33,3	5	23,8	1	4,8	0	0	23	100
Non	52	82,5	3	4,8	2	3,2	4	6,3	2	3,2	63	100
total	62	71,4	10	11,9	7	8,3	5	6	2	2,4	86	100

\

II.3.2-Nombre de cures en néo-adjuvante

La majorité des patientes soit 53,84 % ont bénéficié de 5 à 7 cures de chimiothérapie tous protocoles confondus (tableau n°11).

II.3.3- Durée du traitement

Sur les 86 patientes 47,7% des malades ont observé un traitement entre 4-6mois. (figure n°3).

II.3.4- Hormonothérapie et radiothérapie en néo-adjuvante

Sur les 86 cas de patientes 26,74% des patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie et 32.60 % ont reçu une radiothérapie.

Tableau n° 10: Répartition des patientes selon les nombres de cures

Nombres de cures		
	Effectif	%
- ≥ 2	5	5,84
- 3-5	14	16,27
- 5-7	42	48,83
- 7-8	16	18,60
- < 9	9	10,46
Total	86	100

Tableau n° 11 : Corrélation entre le type histologique et le nombre de cures

	Types histologiques							
	Canalaire		Lobulaire		Autres		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Nombres de cures								
- ≥ 2	3	60	1	20	1	20	5	100
- 3-5	13	92,85	0	0	1	7,15	14	100
- 5-7	42	100	0	0	0	0	42	100
- 7-8	13	81,25	1	6,25	2	12,5	16	100
- < 9	7	77,77	0	0	2	22,22	9	100
Total	78	90,69	2	2,34	6	6,97	86	100

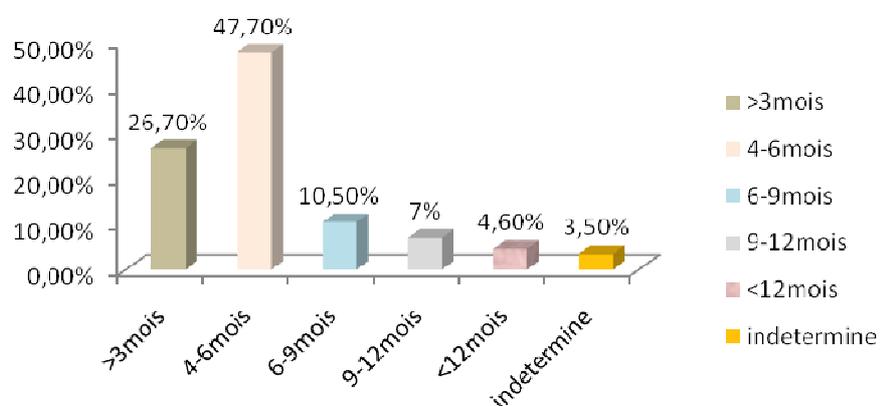


Figure n°3: Répartition des malades selon la durée du traitement

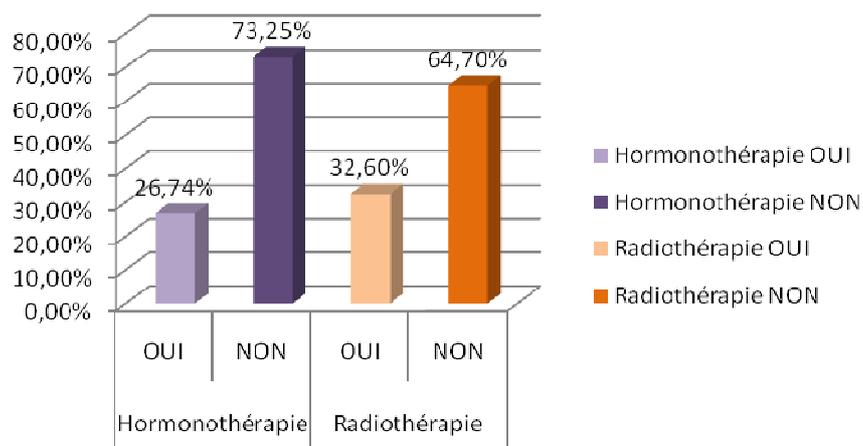


Figure n° 4: Répartition des patientes selon l'hormonothérapie et la radiothérapie

II.4- Résultats

II.4.1- Résultats et caractéristiques des patientes

-Age

Le résultat TON0 bilatéral est retrouvé chez 75 % des patientes appartenant à la classe d'âge 40-60 ans (tableau n°2).

- Niveau de vie et prise en charge du traitement

Les patientes appartenant à une classe sociale basse soit 47,5% présentent des résultats TON0 bilatéral. La persistance d'ADP est retrouvée chez 5 cas des patientes n'ayant pas de mutuelle ou d'assurance maladie (tableau n°13).

Tableau n° 12 : Corrélation entre les résultats des traitements et l'âge des patientes.

Résultats									
Classe d'âge	T0N0 bilatéral		Bonne régression tumorale		Persistance des ADP		Total		
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
[20-40[6	53,8	5	30,8	1	15,4	12	100	
[40-60[45	75	14	23,33	1	1,67	60	100	
[60-80[8	57,4	3	21,43	3	21,43	14	100	
Total	59	68,6	22	25,6	5	5,8	86	100	

Tableau n° 13: Corrélation selon le niveau de vie, existence de mutuelle ou assurance maladie et les résultats

		Résultats							
T0N0 bilatéral		Bonne régression tumorale		Persistance des ADP		Total			
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Niveau de vie :									
-Bas	28	47,5	9	40,9	4	80	41	47,7	
-Moyen	26	44,1	9	40,9	1	20	46	41,9	
-Elevé	5	8,5	4	18,2	0	0	9	10,5	
Mutuelle ou assurance maladie :									
-Oui	20	33,9	13	59,09	0	0	33	38,4	
-Non	39	66,1	9	40,91	5	100	53	61,6	
Total	59	100	22	100	5	100	86	100	

II.4.2- Résultats et caractéristiques cliniques

-Types histologiques et stade histopronostic

Le résultat T0N0 bilatéral a été retrouvé dans 89,8% dans le type canalaire, 3,4% dans le type lobulaire et 6,8% dans les autres types.

Le stade histopronostic SBR II prédomine avec 45,8% pour le résultat T0N0 bilatéral. Le stade clinique T3-T4 avait enregistré 64,26 % de résultat T0N0 bilatéral (tableau n°4).

-Bilan d'extension

Sur les 25 patientes porteuses de cancer du sein métastatique, 3 cas présentent une persistance des adénopathies (tableau n°15).

Tableau n°14: Corrélation entre le type histologique, stade clinique, le stade histopronostic et les résultats.

	Résultats							
	TONO bilatéral		Bonne régression tumorale		Persistence des ADP		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Stades cliniques :								
-T1	7	11,9	1	4,05	1	20	9	10,44
-T2	15	23,84	6	27,77	1	20	22	25,52
-T3-T4	37	64,26	15	68,18	3	60	55	64,04
Classification PeV :								
-PeV 0 :	7	11,9	2	9,09	1	20	10	11,62
-PeV 1 :	20	33,89	7	31,81	2	40	29	33,72
-PeV 2 :	28	47,45	4	18,18	1	20	33	38,37
-PeV 3 :	4	6,76	9	50,01	1	20	14	16,29
Types histologiques :								
-Canalaire	53	89,8	19	86,36	4	80	76	88,4
-Lobulaire	2	3,4	0	0	0	0	2	2,3
-Autres	4	6,8	3	13,64	1	20	8	9,3
Stades histopronostics :								
-SBR I	7	11,9	4	18,18	1	20	12	14
-SBR II	27	45,8	8	36,37	3	60	38	44,2
-SBR III	21	35,6	10	45,45	1	20	32	37,2
-Non gradable	4	6,7	0	0	0	0	4	4,6
Total	59	100	22	100	5	100	86	100

Tableau n° 15: Corrélation entre le bilan d'extension et les résultats.

	Résultats								
	T0N0 bilatéral		Bonne régression tumorale		Persistance des ADP		Total		
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Bilan d'extension :									
-Absence de métastase	47	79,7	12	54,54	2	40	61	70,9	
-Présence de métastase	12	20,3	10	45,46	3	60	25	29,1	
Total	59	100	22	100	5	100	86	100	

II.4.3- Résultats et traitement

-Type de protocole

Sur les 86 malades répertoriés, 60 patientes avaient eu recours au protocole FAC seul, 10 de ces patientes avaient bénéficié du protocole FAC + CMF, 5 cas pour le protocole CMF seul.

Le résultat TONO bilatéral était observé dans 69,49 % chez les patientes ayant bénéficié du protocole FAC seul.

Pour les 23 patientes ayant bénéficié d'une hormonothérapie, 30,51% ont eu comme résultat TONO bilatéral (tableau n°16).

Selon le tableau n°17, seules 36 patientes sur les 86 cas étudiés avaient bénéficié de traitement locorégional après la prise en charge néo-adjuvante.

-Nombre de cure et durée du traitement

La majorité des patientes soit 53,84 % ont bénéficié de 5 à 7 cures de chimiothérapie tous protocoles confondus (tableau n°11).

Tableau n°16: Corrélation entre type de protocole et résultat

	Résultats							
	T0N0 bilatéral		Bonne régression tumorale		Persistance des ADP		Total	
	Eff ecti f	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Protocoles :								
-FAC	41	69,49	15	68,18	4	80	60	69,76
-FAC+ CMF	8	13,55	2	9,09	0	0	10	11,62
-FAC+ Autres -CMF	5	8,4	2	9,09	0	0	7	8,13
-Taxol+ CDDP	3	5,08	1	6,82	1	20	5	5,81
	1	3,48	1	6,82	0	0	2	4,68
Hormonothérapie								
-Oui	18	30,51	4	18,19	1	20	23	26,75
-Non	41	69,49	18	81,81	4	80	63	73,25
Total	59	100	22	100	5	100	86	100

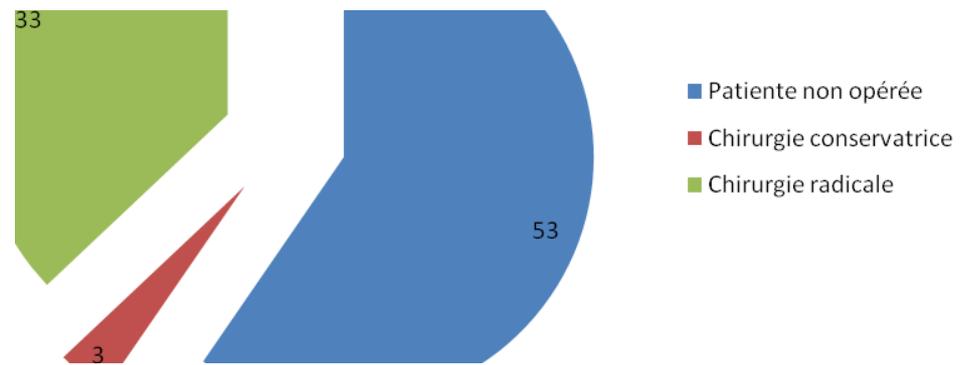


Figure n°5 : Répartition des patientes selon le type de traitement locorégional

Tableau n°17 : Corrélation entre les résultats cliniques, anatomie pathologique et le recours à la chirurgie après traitement néo-adjuvant.

		Chirurgie					
		Conservatrice		Radicale		Total	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Résultats :							
Cliniques							
-TONO		1	33,33	3	9,1	4	11,36
bilatéral							
-Présence	de	2	66,67	30	90,9	32	88,64
tumeur							
Résultat anatomopathologique :							
-Retrouve	les	2	66,67	30	90,9	32	88,64
cellules							
malignes							
-Absence	de	1	33,33	3	9,1	4	11,36
cellules							
malignes							
Total		3	100	33	100	36	100

Tableau n° 18: Corrélacion entre le nombre de cure, la durée du traitement et les résultats obtenus.

Résultats								
	TON0 bilatéral		Bonne régression tumorale		Persistence des ADP		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Nombres de cures :								
- ≤ 2	2	40	3	60	0	0	5	100
- 3 a 5	9	64,3	4	28,6	1	7,1	14	100
- 5 a 7	32	77,5	8	17,5	2	5	42	100
- 7 a 9	9	53,4	5	31,5	2	12,5	16	100
- ≥ 9	7	77,8	2	22,2	0	0	9	100
Durée du traitement :								
- ≤ 3 mois	17	73,9	5	21,7	1	4,3	23	100
- 4 a 6 mois	27	65,9	11	26,9	3	7,3	41	100
- 6 a 9 mois	6	66,7	3	33,3	0	0	9	100
- 9 a 10 mois	5	83,3	1	16,7	0	0	6	100
- 10 a 12 mois	3	75	1	25	0	0	4	100
- ≥ a 12 mois	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3	100
Total	59	68,6	22	25,58	5	5,82	86	100

TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES, DISCUSSION ET SUGGESTIONS

I- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Bien que le cancer du sein constitue, dans les pays industrialisés, le plus fréquent des cancers féminins : 40.000 femmes/an. Il est responsable de 11.000 décès /an en France (32), en Afrique, son incidence atteint rarement 20/100.000 femmes (33).

Contrairement aux autres pays en voie de développement, l'incidence des cancers du sein chez la femme est importante à Madagascar (34).

Dans notre étude la proportion de cancer du sein représente 28,90% des cancers en général vus au service d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona. La prise en charge en néo-adjuvante représente 35,94% de la totalité des cancers du sein. De ce fait le cancer du sein se situe au premier rang des cancers à Madagascar.

I.1- Les facteurs de risque

Généralement l'âge de survenue d'un cancer mammaire se situe entre 40-50 ans. La fréquence du cancer du sein s'accroît avec l'âge aux Etats Unis, il touche 60 femmes pour 100.000 avant 65 ans, 300 femmes pour 100.000 entre 65-69 ans et 375 femmes pour 100.000 après 85 ans (35).

Pour notre série, la majorité des femmes étaient plus comprises entre 40-60 ans soit une proportion de 69,76%, qu'entre 60-80 ans (16,3%) avec un âge moyen de 48 ans, alors qu'en Europe, l'âge moyen est de 51 ans (36).

Plus de la moitié de ces femmes ne sont plus en activité génitale (57%) (C'est-à-dire ménopausées), de même qu'en Europe, la proportion de femmes ménopausées représente 70% de la population (37).

Ce qui confirme l'âge relativement jeune des femmes malgaches atteintes par ce fléau.

L'âge avancé est un facteur de risque, tandis que l'âge jeune est un facteur de mauvais pronostic.

Dans notre étude nous avons trouvé une nette prédominance des femmes Merina avec une proportion de 80,2%, suivie des Betsimisaraka 7%, puis les Betsileo 4,7%.

Et seulement 7% représentent l'ensemble des autres ethnies restantes (tableau n°3). Ce fait peut être expliqué de deux façons, la première étant l'éloignement géographique du centre de traitement des autres régions de l'île. La seconde est que les porteuses de cancers du sein aux stades avancés venant des autres provinces n'avaient pas pu arriver dans le centre anticancéreux et avaient dû mourir avant, sans avoir bénéficié d'un traitement adéquat pour cause de difficultés financières et/ ou techniques.

La majorité des auteurs s'accordent pour considérer le niveau socio-économique élevé comme étant un facteur favorisant le cancer du sein **(38)**.

Dans notre série, la proportion des femmes ménagères et des femmes sans professions représente 51,10% des cas. La profession des conjoints n'a pas été notée dans les dossiers mais en général, ces femmes sans profession sont de niveau économique bas ou moyen et représentent une proportion de 89,5% des patientes (tableau n°3).

En ce qui concerne la parité, la moyenne est de 2 enfants par femme et les femmes nullipares représentent 15,11% de la population. Par conséquent, on peut dire que les patientes malgaches devraient être relativement protégées par rapport aux femmes paucipares. 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**(39)**.

L'allaitement est un facteur protecteur. Bien que ce paramètre n'ait pas été étudié, car non toujours demandé lors de l'interrogatoire, il est communément admis que les femmes malgaches, en plus d'être multipares, sont de très grandes allaitantes.

Classiquement une ménarche précoce, et une ménopause tardive sont autant de facteurs favorisant le risque d'apparition du cancer du sein (fenêtre oestrogénique assez importante).

Dans notre étude nous n'avons pas tenu compte de l'âge de la ménarche qui n'est pas toujours mentionné dans le dossier de la patiente.

Quant à la ménopause, 57% de nos patientes étaient déjà ménopausées (tableau 4). L'âge moyen des femmes ménopausées est de 55,65 ans. Trichopoulos **(40)**, quant à lui, retrouve pour un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un risque relatif de 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans.

Les antécédents de fausses couches ont été le plus retrouvés car plus de la moitié, 48 patientes sur 86 soit une proportion de 55,8% ont eu une ou plusieurs fausses couches spontanées ou provoquées (tableau 4). Ils constitueraient un facteur favorisant du cancer du sein à cause de l'interruption brutale des modifications subies par la glande mammaire au cours de la grossesse (processus physiologique : croissance et prolifération du système glandulaire).

De même les troubles hormonaux que cela engendre entraineraient une absence de contrôle et un déséquilibre entre la production et la perte cellulaire **(41) (42)**.

Par ailleurs en ce qui concerne la prise de contraceptifs oraux, nous avons constaté que la majorité des patientes soit une proportion de 82,6% n'étaient pas sous contraceptifs, cependant on a tout de même noté une infime minorité de patiente sous contraceptifs oraux soit 17,44% (tableau 4).

Soulignons que ce facteur est actuellement un sujet de controverse quant à son rôle de facteur favorisant la survenue du cancer du sein **(43)**. Une revue générale de 54 études épidémiologiques montre un risque relatif (RR) de 1,24 pour les utilisatrices courantes.

Pour les femmes qui ont pris des contraceptifs, le RR varie en fonction du temps passé après son utilisation. Le risque de cancer du sein ne paraît pas augmenté pour celles qui ont arrêté depuis plus de 10 ans **(44)**.

Notre étude semble confirmer que malgré l'effet important des œstrogènes dans la carcinogenèse mammaire ils ne sont pas déterminants à eux seuls. Ils agissent davantage dans la promotion tumorale qu'en tant qu'agent initiateur.

En ce qui concerne les antécédents toxiques, la notion de tabagisme n'a été retrouvée qu'à une proportion de 24,44% des cas seulement, c'est donc dire que la majorité des patientes atteintes de cancer du sein dans notre étude étaient des non tabagiques soit 75,6% (tableau 4). Braga **(45)** a mené une importante étude cas-témoins multicentrique qui ne retrouve aucune association entre tabac et cancer du sein, que ce soit avec le nombre de cigarettes, la durée de l'intoxication ou l'âge de début.

Un des facteurs de risque important est l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein matri ou patrilinéaire du premier degré et ce d'autant plus que les personnes atteintes l'ont été jeunes et que leurs cancers étaient bilatérales **(46)**. L'étude réalisée à Oxford en 2001 trouve que le risque de développer un cancer du sein chez une femme dont la mère ou la sœur, voire la fille, a été atteint de cancer du sein, est multiplié par environ deux par rapport à celui d'une femme de la population générale **(47)**.

Pour notre série, la quasi totalité des patientes n'avaient pas d'antécédents familiaux de cancer soit une proportion de 96,51% des cas. Seulement 3,48% des malades ont eu une notion d'antécédent de cancers familiaux (tableau 4).

Pour les antécédents personnels de pathologie mammaire, notre étude n'a retrouvé que 8 cas seulement soit une proportion de 9,3% contre 90,7% des patientes sans mastopathie bénigne (tableau 4).

Finalement nous pouvons dire que les facteurs de risques habituels sont retrouvés parmi les facteurs favorisant l'apparition de cancer du sein chez la femme malgache avec comme particularité une proportion élevée de fausse couche.

I.2- Sur le plan clinique

Les cancers du sein diagnostiqués le sont souvent à un stade avancé **(48) (49)**. Le retard de consultation spécialisée fait que le diagnostic n'est porté que lorsque la tumeur atteint une dimension élevée.

Cette situation peut provenir de l'attitude négligente de certaines femmes devant le symptôme de la maladie qui est représenté par un nodule indolore dans 87,20% (tableau 6), en effet, seulement 1 % à 15 % **(50)** des cancers mammaires sont révélés par une douleur du sein.

Notre étude a retrouvé un pourcentage de 1,2% de patientes seulement qui avaient présenté un prurit et ou une ulcération (tableau 6). La douleur thoracique et ou douleur du sein était retrouvée chez 5 patientes seulement soit une faible proportion de 5,8% des malades. La même proportion c'est-à-dire 5,8% a été retrouvée pour les malades qui ont présenté une augmentation de volume du sein (tableau 6).

Au moment du diagnostic, 39 malades soit une proportion de 45,4% (tableau 2) n'ont pas eu d'adénopathies.

Cependant 36 malades présentant des adénopathies classées N1-N2 soit une proportion de 41,86% et 11 malades avec des adénopathies classées N3 représentant une proportion de 12,79%.

Selon une revue récente, l'incidence des N+ axillaires dans les tumeurs de taille inférieure à 1 cm a été observée entre 3 et 22 % des séries, et pour des tumeurs inférieures à 0,5 cm, entre 0 et 11 % **(51)**.

Dans plusieurs études, le risque d'envahissement axillaire est de 9 % quand la tumeur mammaire est infra clinique et de 20 % quand elle est palpable **(52) (53)**.

L'envahissement ganglionnaire est le principal facteur de mauvais pronostic indiquant la chimiothérapie néo-adjuvante.

Des localisations secondaires sont fréquemment rencontrées lors de la première consultation spécialisée, faisant aussi comprendre la durée d'évolution de la maladie. Tous les organes peuvent être atteints, mais plus particulièrement le squelette, l'appareil pleuro- pulmonaire et, à un degré moindre, le foie et le cerveau **(54)**.

Nous avons constaté dans notre étude des métastases chez 25 patientes porteuses de cancer du sein soit une proportion de 29,10% (tableau 2). Par contre la grande majorité de notre effectif n'avait pas de métastase et représentait une proportion de 70,93% des femmes malades (tableau 2).

La présence de métastase montre qu'il s'agit déjà de maladie générale indication formelle du traitement systémique.

Quant aux caractéristiques des tumeurs, il y a prépondérance de l'atteinte du sein gauche avec une proportion de 53,48% par rapport au sein droit qui est impliqué à une proportion de 43,04% (tableau 5).

La localisation unilatérale l'emporte très largement avec une proportion de 96,5% d'atteint seulement 3,5% pour l'atteinte bilatérale (tableau 5).

La localisation tumorale au niveau externe l'emporte largement sur celle de la localisation interne (46,51% versus 25,58%).

La majorité des patientes ne sont vues en consultation au service d'Oncologie que très tardivement quand la tumeur dépasse déjà les stades T1 et T2 qui d'ailleurs ne représentent que 38,37%.

Le stade T1 n'a été retrouvé que chez 10,8% de patiente atteinte de cancer du sein, pourtant le stade T2, quant à lui, est 2 fois plus retrouvé chez les patientes de notre série soit une proportion de 28,9%. Cependant 61,63% des cas sont classés T3 et T4 (tableau 2).

I.3- Sur le plan histologique

Dans notre étude il découle que la forme canalaire est la plus souvent impliquée. Elle domine l'ensemble des types histologiques avec une prédominance massive de 73,3% (figure 1). Selon la littérature en effet la forme canalaire domine l'ensemble des types histologiques et représente plus de la moitié des types histologiques des carcinomes infiltrants (55).

Le type histologique le plus fréquemment rencontré dans notre étude reste le carcinome canalaire infiltrant 73,3%. Le carcinome intra-canalaire représente 3,5% et les autres types histologiques plus rares sont retrouvés : le carcinome médullaire avec 3,5%, le carcinome colloïde et le carcinome papillaire étaient incriminés avec une même proportion soit 4,7% (figure 1).

Le carcinome lobulaire quant à lui a été retrouvé chez une proportion de 8,1% des patientes atteintes de cancer du sein (figure 1). La maladie de Paget avait la proportion la plus petite soit 2,30% des cas (figure 1).

En ce qui concerne le grade histopronostic, notre étude a retrouvé une prédominance du grade histopronostic SBR II avec une proportion de 44,2%, suivi de près par le grade histopronostic SBR III qui représentait une proportion de 37,2% des cancers, puis 14% pour le grade histopronostic SBR I et seulement 4,6% des cancers chez nos patientes était non gradables (figure 2).

Dans une étude antérieure, le grade histopronostic SBR III était le plus représenté(1).

Ce qui nous montre que le cancer du sein des femmes malgaches est parmi les cancers de pronostics redoutables, indication de la chimiothérapie néo-adjuvante.

I.4- Sur le plan thérapeutique

La chimiothérapie néo-adjuvante a 3 objectifs :

- réduire suffisamment le volume tumoral pour pouvoir appliquer ensuite un traitement conservateur
- traiter précocement la maladie micro métastatique
- sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole classique pouvant être remplacé par une autre association sans résistance croisée avec la précédente.

Les résultats pour les tumeurs opérables d'emblée, concernant la chimiothérapie néo-adjuvante se sont confirmés avec des taux de réponse objective et de conservation mammaire de plus en plus élevés. Dans les différentes études non contrôlées de phase II, il est classiquement observé :

- des taux de réponse objective clinique (cRO) de 60 à 90 % ;
- dont 15 à 30 % de réponse complète clinique (cRC) ;
- autorisant une conservation mammaire de 60 à 80 % ;
- avec un taux de réponse complète histologique (pRC) de 10 à 15 % ;
- tandis que le taux de chimiorésistance primaire est inférieur à 3-5 %.

La chimiothérapie dite d'induction est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé et/ou en poussée évolutive. Dans le cadre de notre étude la chimiothérapie dite d'induction a été prescrite chez 55 cas de patiente soit une proportion de 64,04 % porteuses de cancer du sein classé T3-T4 localement très avancé.

22 cas, soit une proportion de 25,52 % pour les malades classées T2, et 9 cas soit une proportion de 10,44 % pour les patientes classées T1 tumeur en poussée évolutive.

Au point de vue évolutivité, tous les cas sont évolutifs, selon la classification PeV, 14 cas soit 16,29% des patientes sont classées PeV3, 33 cas soit 38,37 % classées PeV2, 29 cas soit 33,72 5 classées Pev 1.

Le principe de la poly-chimiothérapie repose sur l'association de plusieurs agents anticancéreux présentant un mécanisme d'action différent et une toxicité différente ou non cumulative. Les associations les plus fréquemment utilisées sont de type FAC, FEC (fluoro-uracile + épirubicine + cyclophosphamide), CMF, ou CMFVP.

Dans la majorité des études comparant une polychimiothérapie à une monochimiothérapie, le taux de réponse obtenu avec une association de drogues est supérieur à celui avec un seul agent : ainsi, l'association CMFVP s'est montrée supérieure au cyclophosphamide seul (63 % de réponse contre 25 %, durée de réponse 400 jours contre 210 jours) (54), de plus ce sont les associations comportant une anthracycline qui donnent les meilleurs résultats avec en moyenne 5 à 25 % de réponse de plus que les associations sans anthracycline.

Dans les pays en voie de développement à l'instar de Madagascar, le problème se pose très souvent au niveau du choix thérapeutique.

Dans notre étude, une minorité de patiente, 156 cas soit 35,94% sur les 434 dossiers recrutés durant les trois années d'études ont pu bénéficier d'une prise en charge en néo-adjuvante, alors que les facteurs de mauvais pronostic tel que : le jeune âge, l'envahissement ganglionnaire, le grade histopronostic existent bel et bien.

Le protocole FAC seul a été indiqué en majorité chez des femmes ménopausées soit une proportion de 51,7% des patientes ont bénéficié (tableau 8). L'association FAC-CMF a été utilisée chez 10 femmes atteintes de cancer du sein mais seulement 3 de ces malades étaient non ménopausées (tableau 8).

Le protocole FAC et autre association étaient prescrits presque également chez les patientes ménopausées et non ménopausées mais avec une légère préférence pour les malades non ménopausées soit une proportion de 57,1% (tableau 8). Le protocole CMF a été majoritairement indiqué chez des femmes ménopausées soit une proportion de 80% (tableau 8). TAXOL et CDDP ont été très peu indiqués mais 2 patientes ménopausées en ont bénéficié tout de même.

Pour le type histologique en fonction du protocole, nous avons retrouvé dans notre étude que le protocole FAC seul a été indiqué en grande majorité pour des cancers de type canalaire soit une proportion de 86,7% des cas, le type lobulaire avait une indication de FAC seul seulement dans 3,3% des cas (tableau 8). Pour les autres protocoles à savoir FAC-CMF, FAC+AUTRES, CMF seul, TAXOL+CDDP ils ont tous été indiqués uniquement pour le type histologique canalaire (tableau 8).

Concernant l'extension de la maladie, en fonction du protocole le protocole FAC seul a été utilisé très souvent pour des cancers non métastatiques soit une proportion de 68,3% contre 31,7% pour des cancers métastatiques (tableau 8). Les protocoles FAC+CMF et FAC +AUTRES ont été aussi très largement utilisés pour des patientes présentant des cancers du sein non métastatiques. De même pour les protocoles CMF et TAXOL+CDDP (tableau 8).

Nous remarquerons que le tableau n°8 montre que le protocole FAC seul est de loin le plus utilisé avec comme pourcentage de 72,09% suivie de FAC et CMF à 11,62%, quant aux taxanes nous avons retrouvé que 2,32% d'utilisation.

L'utilisation en 2ème ligne d'un autre protocole que le FAC a été justifiée soit par la présence de métastase soit par la présence d'autres facteurs de mauvais pronostic. Le service d'Oncologie- Hématologie-Radiothérapie de l'HJRA n'a pas toujours pu utiliser les protocoles standards de 2ème ligne faute de disponibilité des produits ou par insuffisance du pouvoir d'achat des patientes.

L'association hormonothérapie et chimiothérapie est retrouvée avec une proportion de 26,74% (tableau 9). Cependant 38,1% des patientes ayant bénéficié du protocole FAC seul ont eu recours à une hormonothérapie. L'association FAC et CMF a été complétée par une hormonothérapie pour 33,3% des patientes (tableau 9).

Par contre aucune patiente ayant bénéficié du protocole TAXOL+CDDP n'a eu recours à une hormonothérapie (tableau 9).

L'absence de dosage des récepteurs hormonaux a fait prescrire l'hormonothérapie à l'aveugle devant des signes prédictifs de réponse à l'hormonothérapie : patientes péri-ménopausiques, cancers peu évolutifs ou en phase métastatiques, ou alors l'hormonothérapie est à visée palliative.

Notre étude n'a pas révélé de corrélation entre le nombre de cure et le type histologique ,mais cependant notre étude a retrouvé que la grande majorité des patientes soit une proportion de 53,84% effectuait entre 5 et 6 cures, suivi des proportions similaires par des malades qui n'effectuaient que 3-5 et 7-8 cures soit 16,6% (tableau 10). Il faut tout de même souligné que la plus grande proportion se situant entre 5-6 cures était tous des types histologiques canalaire. Parmi les patientes de notre étude 1 cas seulement avait présenté un carcinome lobulaire infiltrant et reçu 7 cures de chimiothérapie (tableau 11).

C'est plutôt l'évolutivité qui indique une prolongation de la chimiothérapie néo-adjuvante.

La moyenne de durée du traitement est située entre 4-6 mois avec 47,7% (figure 3), ce qui correspond entre 5 et 7 cures de chimiothérapie, une proportion de 26,7% des patientes malades de cancer du sein avait reçu un traitement inférieur à 3 mois, 7% des patientes effectuaient un traitement dont la durée était comprise entre 9-12 mois (figure 3).

Mais une forte proportion de 3,5% des femmes malades avaient une durée de traitement indéterminée. La chimiothérapie, au départ à visée néo-adjuvante est devenue une chimiothérapie de nécessité.

Dans ces cas là, la littérature préconise la poursuite de la chimiothérapie de façon ininterrompue jusqu'à ce que la maladie progresse et impose une modification thérapeutique. Le pourcentage de patiente ayant reçu un traitement supérieur à 9 mois est de 11,6%. Ceci peut s'expliquer par le mauvais état général de certaines patientes qui ne permet pas la poursuite immédiate du traitement, mais aussi et non des moindres par le manque de moyen de ces patientes.

Dans notre étude la moyenne de nombre de cure reçus par les patientes se situe entre 5 et 7 cures.

Il semble que l'obtention d'une réponse complète clinique ne s'observe qu'après 6 cycles, voire 8 cycles de chimiothérapie combinant au minimum 2 des 3 drogues majeures du traitement du cancer du sein dont le docétaxel qui paraît, aujourd'hui, avoir une place incontournable surtout lorsqu'il est utilisé en séquentiel après un traitement à base d'anthracyclines en dehors de toute contre-indication cardiaque **(56) (57)**.

En ce qui concerne l'hormonothérapie, l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase, plus efficaces que le tamoxifène en phase palliative, a poussé à les utiliser en phase néo-adjuvante.

Quant à l'adjonction de l'hormonothérapie à la chimiothérapie globalement, les patientes ont eu, à cinq ans, une meilleure survie sans rechute (85 % *versus* 89 % : $p = 0,0001$) et une meilleure survie (94 % *versus* 96 % : $p = 0,03$) **(28)**.

Dans notre série le type d'hormonothérapie prescrit aux patientes reste le tamoxifène, nous pouvons constater selon le tableau n°9 que seulement 26,74% des patientes ont bénéficié de l'association chimiothérapie et hormonothérapie.

La radiothérapie néo-adjuvante a des indications très restreinte à l'heure actuelle. Elle fait partie de l'arsenal thérapeutique et peut rendre des services dans des situations particulières.

Dans notre série, 32,6% des patientes ont eu recours à la radiothérapie néo-adjuvante. Soulignons quand même la très forte proportion de patientes atteintes de cancer du sein qui n'ont pas recours à l'hormonothérapie soit 73,25% et 64,7% n'ont plus recours à une radiothérapie en néo-adjuvant (figure 4).

Nous signalons entre autre la répétition de pannes de l'appareil de cobaltothérapie de Befelatanana.

I.5- Les résultats du traitement

D'après la littérature un consensus existe pour positionner un seuil inférieur à 35 ans en dessous duquel le pronostic est plus défavorable.

Nous pouvons constater selon le tableau n°12 que l'âge n'influe pas sur la qualité du résultat. En effet le résultat TON0 bilatéral est retrouvé dans 68,6% des patientes de tout âge. Le résultat TON0 bilatéral est retrouvé à des proportions presque similaires soit respectivement 72,2% et 70,3% chez des patientes respectivement âgées entre 39-50 ans et 50 ans et plus (tableau12). La bonne régression tumorale est surtout retrouvée chez des patientes de plus de 50 ans soit 10 malades (tableau 12). La persistance des adénopathies est présente chez 15,4% des patientes atteintes de cancer du sein et dont la tranche d'âge est comprise entre 24-39 ans (tableau 12).

Ce serait donc les facteurs de mauvais pronostic autres que l'âge qui influent sur la réponse au traitement.

Seulement 3 cas sur les 55 patientes classées T3-T4 avaient présenté une persistance des adénopathies. Concernant les résultats en fonction du stade clinique la majorité des patientes présentant un stade clinique T3-T4 soit une proportion de 64,26% a eu un résultat TON0 bilatéral. Le stade clinique T2 avait une proportion de résultat TON0 bilatéral de 23,84% (tableau 14).

Nous avons retrouvé une forte proportion de patiente classée T3-T4 soit 68,18% avec une bonne régression tumorale et seulement une proportion de 4,05% des patientes classées T1 ont eu une bonne régression tumorale (tableau 14).

La persistance des adénopathies est constatée dans 60% des cas pour des femmes malades classées T3-T4 et une proportion égale de 22% est retrouvée pour des patientes classées T1 et T2 (tableau 14).

Sur les 61 cas de patiente porteuse de cancer de sein non métastatique, 47 cas présentent comme résultat aux traitements TON0 bilatéral, sur les 25 cas de patiente porteuse de cancer de sein métastatique et 3 cas une persistance des adénopathies.

Les formes histologiques particulières ont pour certaines d'entre elles un pronostic plus favorable: cancer infiltrant avec composante in situ prédominante, cancers colloïdes, médullaires et tubuleux. Le cancer lobulaire infiltrant est souvent plus étendu, mais à taille tumorale identique, son pronostic est identique à celui des formes communes.

Notre étude a retrouvé sur 86 patientes, 59 cas de résultat TON0 bilatéral et ce tout type histologique et tout grade histopronostic confondus.

Nous avons retrouvé une proportion de 45,8% de TON0 bilatéral chez des patientes ayant un grade histopronostic SBR II et une proportion de 45,45% de bonne régression de la tumeur a été constatée pour les femmes malades appartenant au grade histopronostic SBR III (tableau 14). La persistance des adénopathies est retrouvée à des proportions identiques de 20% pour les patientes ayant un stade histopronostic SBR I et SBR II, par contre une forte majorité des SBR III soit une proportion de 60% ont eu une persistance de la tumeur (tableau 14).

Pour ce qui est de la classification PeV et le résultat, notre étude a retrouvé une prédominance de PeV2 ayant un TON0 bilatéral soit une proportion de 47,5%, par contre seulement 6,76% des patientes classées PeV3 avait présenté un TON0 bilatéral (tableau 14). La bonne régression tumorale a été retrouvée dans 9 cas chez des femmes malades classées PeV3, 7 patientes classées PeV1 ont aussi eu une bonne régression tumorale.

La persistance des adénopathies est retrouvée à des proportions identiques chez les patientes classées Pev0, PeV2 et PeV3 soit 20% (tableau 14).

Nous avons retrouvé dans notre étude que la majorité des patientes ont reçu un protocole de traitement FAC soit 69,76% et parmi elles, on a noté une proportion de 69,49% soit 41 cas présentant un résultat TON0 bilatéral (tableau 16).

Cependant sur les 19,75% des patientes traitées par l'association de FAC et autre protocoles, seulement 18,18% ont présenté une persistance de la tumeur (tableau 16), l'association FAC+CMF retrouve tout de même 80% de résultat très satisfaisant un peu plus que le protocole de traitement CMF seul avec quand même 60% de TON0 bilatéral (tableau 16).

Par contre le protocole Taxol+CDDP très peu utilisé dans le service, présente des résultats mitigés avec une proportion de 50% de TON0 bilatéral (tableau 16).

Les protocoles devraient être prescrits en fonction des facteurs de pronostic mais quelques fois ils le sont en fonction de la disponibilité des produits et du pouvoir d'achat des patientes.

Soulignons aussi que sur les 23 patientes qui ont bénéficié de l'hormonothérapie seule 1 femme a manifesté une persistance des adénopathies (tableau 16), 18 patientes ont présenté un résultat TON0 bilatéral (tableau 16) et 4 cas soit une proportion de 18,19% ont eu une bonne régression de la tumeur comme résultat.

Nous pouvons conclure qu'au service d'Oncologie quelque soit le protocole utilisé, un résultat plutôt satisfaisant est observé, malgré l'absence d'un dosage des récepteurs hormonaux, l'adjonction d'hormonothérapie semble bénéfique.

Selon la figure 5 de l'étude nous pouvons constater que sur les 86 patientes étudiées seulement 36 avaient eu un traitement locorégional entre la prise en charge néo-adjuvante, 3 d'entre elles avaient bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur, contre 33 patientes pour une mastectomie totale.

Sur 3 femmes atteintes de cancer du sein et qui ont subi une chirurgie conservatrice, 1 seule a présenté un résultat TONO bilatéral soit 33,3% et chez 2 patientes nous avons encore retrouvé une présence de tumeur (tableau 17).

Pour les patientes ayant subi une intervention chirurgicale radicale soit un effectif de 33 malades nous avons retrouvé un résultat TONO bilatéral seulement chez 3 patientes soit une proportion de 9,1% par contre 30 patientes soit 90,9% ont présenté une présence de tumeur malgré la chirurgie radicale (tableau 17).

Malgré la chirurgie conservatrice, des cellules malignes ont tout de même été retrouvées chez 2 femmes sur 3 soit une proportion de 66,7%. Et nous avons noté une absence de cellule maligne chez 3 patientes sur 33 qui ont subi une chirurgie radicale soit une proportion de 9,1% (tableau 17).

Nous avons retrouvé qu'il existe une relation entre le nombre de cure et le résultat des différents protocoles de traitement ($p < 0,000$). Nous avons donc constaté que plus il y a de cures plus le résultat au traitement est meilleur.

Notre étude a retrouvé que chez des patientes ayant bénéficié de moins de 2 cures, sur les 5 cas répertoriés, 3 cas soit 60% ont présenté une persistance de la tumeur (tableau 18). Pour des nombres de cures compris entre 3 à 5, la persistance des adénopathies est retrouvée avec une proportion de 14,3% (tableau 18).

Les femmes ayant reçu 5 à 7 cures soit seulement 10%, ont présenté un mauvais résultat (tableau 18) et enfin pour celles ayant reçu 9 cures ou plus nous avons constaté une disparition complète des adénopathies soit 0% et une majorité de TON0 bilatéral avec une proportion de 77,8% (tableau 18).

Notre étude n'a pas retrouvé de relation évidente entre la durée du traitement et le résultat. Mais cependant nous avons enregistré des proportions variables entre autre :

- 73,9% de TON0 bilatéral pour une durée de traitement inférieure ou égale à 3 mois.
- 65,9% de TON0 bilatéral pour une durée de traitement comprise entre 4 à 6 mois.
- 83,3% de TON0 bilatéral pour une durée de traitement allant de 9 à 12 mois.
- 33,3% seulement de TON0 bilatéral pour une durée de traitement supérieure ou égale à 12 mois (tableau 18).

Coates et Al ont comparé, chez les malades sensibles à la chimiothérapie, un traitement continu poursuivi jusqu'à progression tumorale à une chimiothérapie suspendue systématiquement après trois cycles (**58**) : ils ont conclu à la supériorité du schéma continu sur le taux de réponse, la survie sans progression tumorale et la qualité de vie.

En ce qui concerne les récurrences et les métastases post-thérapeutiques nous n'avons pas eu des renseignements sur l'évolution de la maladie après le dernier traitement, ils ont été perdus de vue dès la première année de la prise en charge.

En effet la majorité des malades redoutent aussi bien le diagnostic de malignité et la décision thérapeutique que la surveillance régulière post-thérapeutique.

Il n'existe aucune relation entre le fait que la patiente ait une mutuelle de santé, assurance santé ou soit une prise en charge, et son niveau de vie quant aux résultats thérapeutiques.

Nous remarquerons que sur les 59 patientes ayant un résultat TONO bilatéral seule 5 cas, soit une proportion de 8,5% appartiennent à une classe sociale élevée et 47,5% des femmes sont de bas niveau socio-économique et 44,1% des malades sont de niveau de vie moyen (tableau 13). La bonne régression tumorale a été constatée à des proportions identiques de 40,9% aussi bien chez les patientes atteintes de cancer du sein ayant un niveau de vie bas et celle de niveau de vie moyen (tableau 13).

La persistance des adénopathies est retrouvée à une proportion de 80% chez des malades de bas niveau de vie, une proportion de 20% pour celles de niveau socio-économique moyen et aucune patiente appartenant à la classe sociale élevée n'a présenté une persistance des adénopathies (tableau 13).

Une proportion de 66,1% des patientes n'ayant pas une assurance maladie, mutuelle ou une prise en charge santé ont quand même présentée un résultat TONO bilatérale contre 33,9% avec une assurance maladie (tableau 13).

La bonne régression tumorale est retrouvée avec une proportion de 59,1% chez des femmes malades bénéficiant d'une assurance maladie contre 40,9% pour des patientes sans assurance maladie (tableau 13). La persistance des adénopathies na pas été retrouvée du tout chez les patientes atteintes de cancer du sein et bénéficiant d'une mutuelle ou une assurance maladie (tableau 13).

L'existence de prise en charge devrait faciliter la poursuite thérapeutique ou le choix adéquat du protocole.

II- SUGGESTIONS

II.1- A propos des patientes

- Information Education et Communication (IEC) de la population sur les principaux symptômes de cancer du sein comme la présence d'une masse mammaire indolore, prurit mamélonnaire, écoulement mamélonnaire.
- Promotion de l'autopalpation des seins chez toutes les femmes dès le lycée, qui doit se faire périodiquement à la fin de chaque cycle menstruel chez les femmes en activité génitale.
- Information de la population sur les facteurs de risques du cancer du sein notamment les aliments riches en graisse, antécédents de pathologies bénignes du sein.
- Encourager les patientes à haut risque à se soumettre à des examens de dépistage le plus fréquemment possible.
- IEC sur la pratique et la poursuite de la prise en charge

II.2- A propos des personnels de santé

- Formation recyclage périodique des médecins en matière de cancérologie par le biais de l'enseignement postuniversitaire, des communications.
- Formation élargie de tout le personnel de santé de tout le pays sur le cancer du sein surtout sur l'importance de la précocité du diagnostic dont dépendent la décision et l'efficacité thérapeutique.
- Promotion des campagnes de dépistage de masse chez toute la population.
- Etablir une collaboration interdisciplinaire étroite entre cancérologues, chirurgiens et anatomo-pathologistes.

II.3- Concernant la prise en charge néo-adjuvante

- Formation recyclage des médecins du service d'Oncologie sur les nouvelles techniques de prise en charge néo-adjuvante.

- Expliquer aux patientes les avantages et les inconvénients de cette prise en charge, afin qu'elles puissent mieux les adopter.

II.4- Matériels et techniques

- dosage des récepteurs hormonaux tumoraux afin de ne plus mener une thérapeutique à l'aveugle et d'apporter des appoints sur la décision thérapeutique.

II.5- Sur le plan social

- Création de cellules d'appui psychologique pour les malades et leur famille.
- Instauration d'un système de prise en charge pour les nécessiteuses.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins, son incidence est en nette augmentation à Madagascar.

Dans notre étude, nous avons constaté que les femmes atteintes par le cancer du sein sont relativement jeunes et appartiennent à une classe socio-économique basse.

Les facteurs de risques classiques tels la ménarche précoce et la ménopause tardive ne sont pas retrouvés dans notre étude. Les femmes malgaches sont plutôt multipares, de plus, véritables adeptes de l'allaitement au sein .

Concernant l'étude histo-clinique. Nous avons trouvé que la majorité des patientes qui arrivaient au service d'Oncologie étaient déjà aux stades avancés, sinon dépassés, avec tumeur très inflammatoire, ce qui justifie une prise en charge en néo-adjuvante.

Malheureusement une grande partie des patientes étudiées n'ont bénéficié d'une thérapie néo-adjuvante. Ceci peut s'expliquer par le manque d'information de certains chirurgiens sur le protocole adapté pour ce type de cas, mais très souvent par le désir de la femme à se débarrasser de sa tumeur, et ceci malgré que dans notre étude une proportion importante soit 68,60 % des malades prise en charge en néo-adjuvante aient présenté des résultats satisfaisants.

Nous tenons à signaler l'importance du dépistage et du diagnostic précoce étant donné le contexte socio-économique de notre pays où il est difficile d'avoir systématiquement recours aux examens paracliniques et à une prise en charge adéquate.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Rakotoarisoa Alain. Particularité du cancer du sein chez la femme malgache a propos de 442 cas. Thèse de médecine 2001 ; 2 : 3-4
- 2- Shields PG, Harris CC. Molecular epidemiology and the genetics environmental cancer. JAMA 1991; 266 :681-687
- 3- Malet C, Gompel A, Sprirzer P et al. Tamoxifene and hydroxytamoxifene isomers versus estradiol effects on normal human breast tissues in culture. Cancer Res 1988 ; 48 : 7193-7199.
- 4- O'Neill JS, Elton R, Miller W. Aromatase activity in adipose tissue from breast quadrants a link with tumor site. Br Med J 1988 ; 296 : 741-744
- 5- Weisburger J, Horn C. Causes of cancer. American society textbook on clinical oncology. ACS publication 1989; 2:42-63
- 6- Rajkulmar T, Machin L, Gullick J. The type 1 growth factors in human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1994; 29: 3-9
- 7- Tripathy D, Benz C, Kirwan W et al. Growth factors and their receptors. North Am: Hematol Oncol Clin 1994 ; 8 : 29-50
- 8- Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. Cancer Clin 1988 ; 62 : 1625-1631
- 9- Layde P, Webster L, Baughman A, Wingo P. The independent associations of parity age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. J Clin Epidemiol 1989 ; 42 : 963-973

- 10- Siskind V, Schofield F, Rice D. Breast cancer and breastfeeding results from an Australian case-control study. *Am J Epidemiol* 1989 ; 130 : 229-236
- 11- Yoo K, Tajima K, Kuroishi T. Independent protective effect of lactation against breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992 ; 135 : 726-733
- 12- Vatten L, Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol* 1992 ; 31 : 195-200
- 13- Van den Brandt F, Van den Brandt P. Height, weight, weight change, and postmenopausal breast cancer risk: the Netherlands cohort study. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 39-47
- 14- London S, Colditz , Stampfer MJ, Willett W, Rosner B. Prospective study of relative weight, height and risk of breast cancer. *JAMA* 1989 ; 262 : 2853-2858
- 15- Colditz G. Epidemiology of breast cancer findings from the nurses health study. *Cancer* 1993; 71 : 1480-1489
- 16- London S, Colditz G, Stampfer M, Willett W. A prospective study of smoking and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81 : 1625-1631
- 17- Terry PD, Miller AB and Rohan TE. Cigarette, smoking and breast cancer risk .*Clin Epidemiol* 1996; 5: 10-15
- 18- Tokunaga M, Land CE, Tokuoka C. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1994 ; 138 : 209-223
- 19- Miller AB, Howe GR, Sherman GJ. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1285-1289

- 20- Lynch HT, Watson P, Conway T. Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1988 ; 11 : 263-267
- 21- Johnson J, Page D, Winfield A et al. Recurrent mammary carcinoma after local excision. A segmental problem. *Cancer Clin* 1995 ; 75 : 1612-1678
- 22- De Lena M, Varini M, Zucali R, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4: 229-236
- 23- Hortobagyi G, Ames F, Buzdar A, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer Clin* 1988; 62: 2507-2516
- 24- Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer Clin* 1990; 66: 119-129
- 25- Jaiyesimi I, Buzdar A, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1992 ; 10: 1014-1024
- 26- Viens P, Palangié T, Janvier M, et al. First line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response. *Br J Cancer* 1999 ; 81: 449-456
- 27- Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer. Milan Cancer Institute: *J Clin Oncol* 1998; 16: 93-100
- 28- Smith I, Jones A, O'Brien M et al. Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 592-595

- 29- Smith G, Henderson I. High dose chemotherapy (HDC) with Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for the treatment of breast cancer. *Cancer Clin* 1995; 23 : 123-173
- 30- Bradbeer J, Kyngdon J. Primary treatment of breast cancer in elderly women with tamoxifen. *Clin Oncol* 1983 ; 9: 31-34
- 31- Rouëssé J, et al. Chimiothérapie première dans le traitement des cancers du sein inflammatoire. *Press Méd* 1987; 16 ;10: 475-478
- 32- Yancik R, Ries L, Yates J. Breast cancer in aging women. *Cancer Clin* 1989 ; 63: 976-981
- 33- Maaley M, Frikha H. Le cancer du sein en Tunisie : étude clinique et épidémiologique. *Bull Cancer* 1999 ; 86 : 302-306
- 34- Pignon T, Ratsiaharovola J.J, Randrianandraina S, Rafaramino F. et Coll. : Les cancers du sein de la femme jeune de 35 ans et moins a Madagascar. *J Eur Radioth* 1988 ; 3 : 121-129
- 35- Mac Mahon B, Cole P, Lin TM, Ravnihia B et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull Who* 1970 ; 43 : 209-221
- 36- Leandri R, Leandri S. Cancer du sein épidémiologie. Les nouvelles questions *Cancerologie. O D M-V M* 1981 ; 67 ; suppl 4 : 55-57
- 37- Nogaret J. Présent et future du diagnostic et de la thérapeutique du cancer du sein. *Brux Rev Med* 1995 ; 16 : 211-213
- 38- Dupont W, Page D, Rogers L. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer Clin* 1989 ; 63 : 948-957

- 39- Trichopoulos D, Mac Mahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972 ; 48 : 605-613
- 40- Leeson T, Leeson C. La glande mammaire. *Histologie*. Paris: Masson 1976; 3 : 382-387
- 41- Dickson R, Lipsman M. Control of human breast cancer by oestrogen, growth factors and oncogenes. Boston: Breast Cancer 1988; 1: 119-165
- 42- Briffod M, Hagay C, Le Doussal V. Exploitation d'une anomalie du sein. Paris *Encycl Med Chir* 1998 ;9 : 345-367
- 43- Ekblom A, Hsieh C, Lipworth L. Intrauterine environment and breast cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst* 1997 ; 89 : 71-76
- 44- Braga C, Negri E, LaVecchia C. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996 ; 5 : 159-164
- 45- Bruzzi P, Negri E, LaVecchia C. Short-term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J* 1988; 297 : 1096-1098
- 46- Tubiana M, Koscielny S. L'histoire naturelle du cancer du sein. Implication par le dépistage et le traitement. *Belg Acad Roy Méd* 2005; 160: 367-384
- 47- Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg RJ et al. Relationship between age at diagnosis and treatments received by cancer patients. *Am J Geriatr Soc* 1985; 33: 585-589
- 48- Hunt K, Fry D, Bland K. Breast carcinoma in the elderly patient an assessment of operative risk, morbidity and mortality. *Am J Surg* 1990; 140: 339-342
- 49- Preece P, Baum M, Mansel R. Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J* 1982 ; 284 : 1299-1300

- 50- Recht A, Houlihan J. Axillary lymph nodes and breast cancer. *A rev Cancer* 1995 ; 76 : 1491-1511
- 51- Arnesson L, Smeds S, Fagerberg G et al. Recurrence free survival in patients with small breast cancer. *Eur J Surg* 1994 ; 160 : 271-276
- 52- Silverstein M, Gierson E, Waisman J, Gamagami P. Predictive of axillary lymph node positivity in patients with invasive carcinoma using a combination of T category and palpability. *Am J Coll Surg* 1995 ; 180 : 700-704
- 53- Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer methodological aspects and influence of prognostic factors. *Cancer Treat Rev* 1990 ; 17 : 37-61
- 54- Bloom H, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-377
- 55- Fumoleau P, Tubiana-Hulin M, Romieu G, et al. (2001) A randomized phase II study of 4 or 6 cycles of adriamycin/taxol, (paclitaxel) as neoadjuvant treatment of breast cancer. *An Onco* 2001 ; 4 : 50
- 56- Curé H, Charrier S, Ferrière JP, et al. Chimiothérapie première dans les cancers du sein opérables supérieurs à 3 cm : résultats de 3 protocoles. *Bull Cancer* 1997 ; 84: 31-34
- 57- De Lena M, Varini M, Zucali R, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4: 229-236
- 58- Jacquillat C, Baillet F, Auclerc G et al. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Drugs Exp Clin Res* 1986 ; 12: 147-150

VELIRANO

« Eto anatrehan' ny ZANAHARY , Eto anoloan' ireo Mpampianatra ahy sy ireo mpiara-mianatra tamiko eto aminin' ity toeram-pampianarana ity ary eto anatrehan' ny sarin' i Hippocrate ,

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo ampanatontosana ny raharaham- pitsaboana .

Ho tsaboiko maimaim-poana ireo ory ary tsy hitaky saran' asa mihoatra noho ny rariny aho , tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin, iza na amin' iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava- miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samy irery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy havelako hatao fitaovana hanantontosana ny zavatra mamofady na hanamoràna famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirazana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ; ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha manatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotra henatra sy ho rabirabian'ireo Mpitsabo kosa aho raha mivadika amin'izany ».

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : Professeur RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

D'ANTANANARIVO

Signé : Professeur RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

Name and first name : MBOREHA ZAFY Hai-rou

Title of the thesis : NEO ADJUVANT THERAPEUTIC OF BREAST CANCER:
AT MADAGASCAR

Category : Medicine

Number of pages : 80

Number of pictures : 18

Number of references bibliographical : 58

Number of faces : 5

SUMMARY

In opposition of the other developing country, the breast cancer incidence is important at Madagascar, it represent 28, 9% of total of cancer in general on the Oncology-Hematology department.

We studied in this series 86 case of breast cancer at Oncology department from CHU d'Ampefiloha during the 1st January 2007 at 31th December 2009, to define the apport of treatment neo adjuvant of breast cancer in Madagascar.

The median age of patient was 48 years and the most patient were already menopause.

The bad prognostic factor are many, 61, 63% of tumor were T3-T4, 29, 1% of patient have metastases, 81, 4% were histopronostical grade SBR3-SBR2 and the inflammatory tumour Pev2-Pev3 represented 54, 66% of case.

The neo-adjuvant therapeutic was being integrated recently in treatment protocol of the breast cancer in Madagascar. Among the 436 case repertories of breast cancer during our study period, 156 cases had benefited to this therapeutic and among the 86 cases selected for our study, 36 cases had received along of this treatment neo-adjuvant, a loco regional treatment including 91,66% radical surgery and 8,34% conservative surgery.

We want to stress the importance of the screening and early diagnosis to reduce the psychological and the treatment cost impacts.

Keys words : Breast Cancer- Risk factor- histoclinical characters-
Treatment- Neo-adjuvant

Director of thesis : Professor RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine

Reporter of thesis : Doctor CHUK HEN SHUN RABARIJAONA Leontine

Address of the author : Lot 16.67Ha Nord Est – 101 Antananarivo

Nom et Prénoms: MBOREHA ZAFY Hai-Rou

Titre de la thèse : THERAPEUTIQUE NEO-ADJUVANTE DU CANCER DU SEIN
A MADAGASCAR

Rubrique : Médecine

Nombre des pages : 80**Nombre des tableaux :** 18

Nombre des références bibliographiques: 58

Nombre des figures : 5

RESUME

Contrairement aux autres pays en voie de développement, l'incidence du cancer du sein est important à Madagascar, elle représente 28,90 % du total des cancers en général vu dans le service d'Oncologie- Hématologie.

Nous avons étudié dans cette série 86 cas de cancers du sein vus au service d'Oncologie du CHU d'Ampefiloha durant le 1^{er} Janvier 2007 au 31 Décembre 2009, afin de définir l'apport du traitement néo-adjuvant dans le cancer du sein à Madagascar durant 2 ans.

L'âge moyen des patientes était de 48 ans dont la plupart étaient déjà ménopausées.

Les facteurs de mauvais pronostics sont nombreux, 61,63 % des tumeurs étaient des T3-T4, 29,1% des malades avaient des métastases, 81,4% étaient de grade histopronostic SBR 3-SBR 2 et les tumeurs inflammatoires PeV 2-PeV 3 représentaient 54,66 % des cas.

La thérapeutique néo-adjuvante a été récemment intégrée aux protocoles de prise en charge du cancer du sein à Madagascar. Sur les 436 cas de cancer du sein répertoriés durant la période de l'étude, 156 cas avaient bénéficié de cette thérapeutique et sur les 86 cas retenus pour l'étude 36 cas avaient reçu au cours de cette prise en charge néo-adjuvante, un traitement locorégional dont 91,66 % une chirurgie radicale et 8,34 % une chirurgie conservatrice.

Nous tenons à souligner l'importance du dépistage et du diagnostic précoce afin de diminuer les impacts psychologiques et le cout du traitement.

Mots clés : Cancer du sein- Facteurs de risques- Caractères histocliniques-
Traitement – néo-adjuvante

Directeur de thèse : Professeur RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine

Rapporteur de thèse: Docteur CHUK HEN SHUN RABARIJAONA Léontine

Adresse de l'auteur : Lot 16. 67 Ha Nord Est -101. Antananarivo