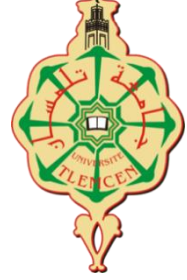


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD TLEMCEN
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN
DEPARTEMENT DE MEDECINE



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine

Thème :

Dépistage du cancer du sein

Réalisé par :

* Dr Abboud Imane
* Dr Badreddine Sihem

* Dr Chaib Sarra
* Dr Khadem Nassira

Sous l'encadrement du :

* Dr Benchouk Arselan
Médecin assistant en service d'anatomopathologie et de cytologie CHU Tlemcen

Sous la direction du :

* Pr Dib Khalaidji
Chef service d'anatomopathologie et de cytologie CHU Tlemcen

PROMOTION 2018-2019

Remerciements

Nous remercions ALLAH le Tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

A notre professeur chef de service d'anatomopathologie

Professeur Dib Khalaidji

Vous avez aimablement accepté de nous encadrer dans la réalisation de ce travail, nous en sommes touchés. Lors de nos années d'études universitaires, nous avons eu la chance de compter parmi vos étudiants ; nous avons ainsi pu apprécier la clarté et la précision de l'enseignement que vous nous avez dispensé. Avec tout le respect que nous vous devons, veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et nos vifs remerciements.

A notre encadreur

Docteur Benchouk A , médecin assistant en anatomopathologie

Nous avons eu le grand plaisir de travailler avec vous ,et nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Votre savoir et vos conseils précieux ont été pour nous une aide estimable dans la réalisation de ce sujet de thèse. Vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect . Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maître, de trouver ici le témoignage de nos sincères remerciements et notre profond respect .

Tous nos remerciements pour tous le personnels du laboratoire d'anatomopathologie ,et du service de gynéco-obstétrique

Nos remerciements vont également à ceux et celles qui nous ont aidé et encouragé de loin ou de près durant notre cursus

Dédicace

A nos très chères Parents:

Il y a tant de choses à en sécher tout l'encre de ce monde mais aucune dédicace ne saurait exprimer notre respect et notre profond amour. Nous n'allons jamais oublier vos sacrifices pour nous... Votre générosité sans limite, votre présence, vos conseils et vos encouragements qui nous ont beaucoup servi dans nos études. Vos récoltes dans ce travail les fruits de vos efforts, votre présence faisait naître en nous l'espoir nécessaire pour aller de l'avant. Que Dieu vous garde et vous procure santé, longue vie et bonheur éternel

Nos frères et nos soeurs:

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que nous vous portons et de l'attachement qui nous unit. Nous vous souhaitons du bonheur et du succès dans toute votre vie

A nos cousins et nos amis

Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le témoignage de notre profonde affection. Que Dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.

SOMMAIRE :

➤ *Partie théorique*

I.	Introduction	1
II.	Rappels.....	2
A.	Anatomique	2
1.	Anatomie descriptive	2
a)	Situation du sein	2
b)	La forme	2
c)	Le poids	2
d)	La consistance	3
e)	Les moyens de fixation du sein.....	3
2.	Vascularisation artérielle et veineuse du sein	3
3.	Réseaux lymphatiques	4
4.	Innervation	6
B.	Embryologique	6
C.	Histologique	8
D.	Physiologique	9
III.	Epidémiologie	11
A.	Epidémiologie descriptive	11
1.	Dans le monde	11
a)	Incidence	11
b)	mortalité	12
c)	Les taux de survie	12
2.	En Algérie	13
B.	Epidémiologie analytique	14
1.	Les facteurs de risque endogenes	14
2.	Les facteurs de risque exogènes	16
IV.	Le dépistage du cancer du sein	19
A.	Définition	19
B.	Les différents types de dépistages	Erreur ! Signet non défini. 19
C.	Méthodes de dépistage	20
D.	Examen clinique par le médecin	22
E.	Mammographie de dépistage	23
F.	L'échographie.....	23

V.	Le diagnostic du cancer du sein	24
A.	Le diagnostic clinique.....	24
B.	Les examens complémentaires	27
1.	La mammographie	27
2.	L'ÉCHOGRAPHIE MAMMAIRE	43
3.	IRM mammaire	48
4.	Angio-mammographie	50
5.	Scanner dédié du sein	51
6.	Mammoscintigraphie	51
7.	Etude anapath	52
8.	Etude histologique	56
	a) Classification histologique.....	56
	b) Etude macroscopique.....	61
	c) Description histopathologique	62
VI.	Oncogènèse.....	69
VII.	Diagnostiques différentiels.....	70
VIII.	Bilan d'Extension	71
A.	Bilan locorégional	71
B.	Bilan à distance	72
IX.	Bilan pré-thérapeutique.....	73
X.	Classification TNM.....	73
XI.	Facteurs pronostiques	75
A.	Facteurs cliniques	75
B.	Facteurs anatomopathologiques	76
C.	Facteurs biologiques	77
XII.	Le traitement du cancer du sein	78
A.	But.....	78
B.	Moyens thérapeutiques	78
C.	Les indications du traitement.....	91
D.	Critères prédictifs de réponse au traitement.....	Erreur ! Signet non défini. 94
E.	La prise en charge de la qualité de vie	95
F.	Prise en charge de la douleur	95
G.	Le soutien psychologique	95
XIII.	La surveillance.....	96
A.	La surveillance de la tumeur	96

B. La surveillance des traitements.....	96
➤ <i>Partie pratique</i>	
XIV. Introduction	99
XV. Matériels et les méthodes	99
XVI. Résultats	Erreur ! Signet non défini.04
A. Caractéristiques épidémiologiques	Erreur ! Signet non défini.4
1. Epidémiologie descriptive.....	104
a) Fréquence	104
2. Epidémiologie analytique	105
a) La répartition selon l'âge.....	105
b) La répartition selon l'âge de la ménarchie	105
c) La répartition selon le statut ménopausique	106
d) Infertilité.....	107
e) La répartition selon la prise de contraceptif.....	107
f) La répartition selon selon la parité.....	108
g) La répartition selon l'âge de la 1ère grossesse	109
h) La répartition selon l'allaitement	109
i) La répartition selon les pathologies associées	110
j) La répartition selon les antécédents familiaux	110
B. Caractéristiques cliniques	110
1. Délai de consultation	110
2. Circonstances de découverte.....	111
3. Examen Clinique	112
C. Bilan paraclinique.....	113
1. Radiologie	113
a) Mammographie.....	113
b) Echographie mammaire	113
2. Examen cytologique	113
3. Examen histopathologique.....	113
a) Type histologique	114
b) Grade histopronostique.....	115
XVII. Discussion	115
XVIII. Conclusion	121
XIX. Bibliographie	123
XX. Annexe	127

LISTE DES TABLEAUX :

TABLEAUX I	Classification histologique OMS 2012
TABLEAU II	Grade histologique de Scarff Bloom Richardson (SBR modifié)
TABLEAU III	Classification TNM 2010 , 7 ^{ème} version
TABLEAU IV	Classification par stade UICC
TABLEAUX V	Répartition de la fréquence du cancer du sein dans notre série
TABLEAUX VI	Répartition des patientes selon les tranches d'âge
TABLEAUX VII	Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche
TABLEAUX VIII	Répartition des patientes selon le statut hormonal
TABLEAUX IX	Répartition des patientes selon la prise de contraceptifs
TABLEAUX X	Répartition des patientes selon la parité
TABLEAUX XI	Répartition des patientes selon l'âge de la 1ère grossesse
TABLEAUX XII	Répartition des patientes selon l'allaitement
TABLEAUX XIII	Répartition des patientes selon les antécédents familiaux
TABLEAUX XIV	Répartition des patientes selon le délai de consultation
TABLEAUX XV	Répartition des patientes selon les circonstances de découverte
TABLEAUX XVI	Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur
TABLEAUX XVII	Répartition des patientes selon les moyens de diagnostic
TABLEAUX XVIII	Répartition des patientes selon le type histologique
TABLEAUX XIX	Répartition des patientes selon le grade SBR

LISTE DES FIGURES :

- FIGURE 1** Situation anatomique du sein
- FIGURE 2** Vascularisation du sein
- FIGURE 3** Groupes ganglionnaires
-
- FIGURE 4** Réseau lymphatique cutané
- FIGURE 5** Ganglions axillaires
- FIGURE 6** Histologie topographique du sein
- FIGURE 7** Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde
- FIGURE 8** Nouveaux cas et décès du cancer du sein dans le monde 2009
- FIGURE 9** Répartition par tranche d'âge 2014 (registre des tumeurs d'Alger 2014)
- FIGURE 10** Méthodes de palpation
- FIGURE 11** Aspect échographique d'un adénofibrome
- FIGURE 12** Cancer canalaire infiltrant ,aspect macroscopique et microscopique
- FIGURE 13** Cancer lobulaire infiltrant ,aspect macroscopique et microscopique
- FIGURE 14** Classification moléculaire intrinsèque
- FIGURE 15** Oncogénèse
- FIGURE 16** Processus métastatique
-
- FIGURE 17** Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde
- FIGURE 18** Nouveau cas et décès du cancer du sein dans le monde 2000
- FIGURE 19** Répartition par tranches d'âges du cancer du sein année 2014
Registre des tumeurs d Alger 2014

FIGURE 20	Les méthodes de palpation
FIGURE 21	Répartition des patientes par trimestre
FIGURE 22	Répartition des patientes par tranches d'âge
FIGURE 23	Répartition des patientes selon la ménarche
FIGURE 24	Répartition des patientes selon le statut hormonal
FIGURE 25	Répartition des patientes selon la prise de contraceptifs
FIGURE 26	Répartition des patientes selon la parité
FIGURE 27	Répartition des patientes selon l'âge de la 1ère grossesse
FIGURE 28	Répartition des patientes selon l'allaitement
FIGURE 29	Répartition des patientes selon le délai de consultation
FIGURE 30	Répartition des patientes selon les circonstances de découverte
FIGURE 31	Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur
FIGURE 32	Répartition des patientes selon les moyens de diagnostic
FIGURE 33	Répartition des patientes selon le type histologique
FIGURE 34	Répartition des patientes selon le grade SBR

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

ACR: American college of radiology

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

BRCA 1: Breast cancer gene 1

BRCA 2: Breast cancer gene

BPT: biopsie percutanée au trocart traditionnelle

CA15-3 : cancer antigène 15-3

CCI: carcinome canalaire infiltrant

CLI: carcinoma canalaire infiltrant

CTNM: Clinical Tumor Node Metastasis

HTH: Hormonothérapie

IGF : insulin-like growth factor.

IMC: Indice de masse corporelle

IRM: imagerie par résonance magnétique

PTNM: Pathological Tumor Node Metastasis

RE: Récepteurs à l'oestrogène

RH: Récepteurs hormonaux

RP: Récepteurs à la Progestérone

SBR: Scarff-Bloom et Richardson

TEP: Tomographie par émission de positons

TDM: Tomodensitométrie

THS : Traitement hormonal substitutif

HER-2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

UICC : union international contre le cancer

ERLM : Écrans radioluminescents à mémoire



Partie Théorique

I. Introduction :

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et en développement . L'incidence du cancer du sein progresse dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux. ⁽¹⁾

En Algérie le cancer de sein dont la forte progression prend des proportions épidémiques inquiétantes avec plus 9.000 nouveaux cas en 2009 soit 54 nouveaux cas pour 100.000 femmes; actuellement ce chiffre est estimé a 11.000 soit une augmentation de 500 nouveau cas / an , de plus , cancer du sein touche autant la femme jeune que la femme ménopausée ; ce qui complique son dépistage ; l'âge médian est de 47 ans c est a dire que 50% de cancer du sein ont déjà eu lieu avant cet âge , ce qui implique un dépistage précoce a l'âge de 40 ans. ⁽²⁾

A l'heure actuelle, on ne dispose pas de connaissances suffisantes sur les causes du cancer du sein, aussi le dépistage précoce de la maladie reste le principal moyen de lutter contre la maladie. Lorsque le cancer du sein est dépisté à un stade précoce, et si un diagnostic et un traitement appropriés sont disponibles, il y a de fortes chances qu'il puisse être soigné. À l'inverse, s'il est dépisté tardivement, il est fréquent que le traitement curatif ne soit plus possible. Dans de tels cas, les soins palliatifs, qui permettront de soulager la souffrance des patients et de leurs familles, sont nécessaires.

L'objectif de ce travail, est de dépister le cancer du sein et d'en identifier les facteurs de risque , à travers une étude effectuée au niveau du service d'anatomopathologie (CHU Tlemcen) et de gynéco obstétrique (EHS Mère- Enfant Tlemcen).

II. Rappels :

A. ANATOMIQUE :

1. Anatomie descriptive :

a) Situation du sein :

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.⁽³⁾

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants :

- supéro-externe,
- supéro-interne,
- inféro-externe
- inféro-interne.

Ceci ne correspond à aucune réalité anatomique, c'est une convention de « repérage ».

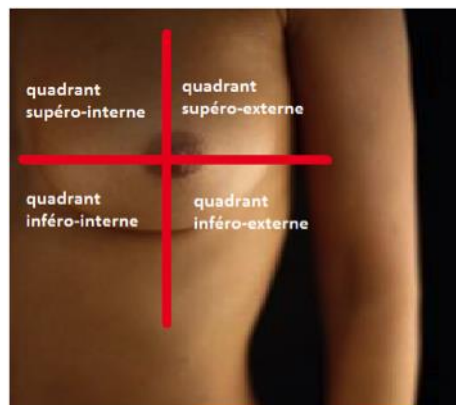


Figure 1 : Situation anatomique du sein

b) La forme :

Elle est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, plutôt conique chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les 2 mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques.

c) Le poids :

Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme et la grossesse et lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas.

d) La consistance :

La consistance est irrégulière, en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement. En comprimant le sein contre la paroi thoracique, la consistance est plus homogène.

e) Les moyens de fixation du sein :

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolomamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper).

2. Vascularisation artérielle et veineuse du sein :

La vascularisation artérielle provient de trois troncs artériels :

a) Les artères :

3 sources principales :

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

b) Les veines :

1. **Réseau veineux superficiel :** visible pendant la grossesse, formant le cercle veineux de Haller.
2. **Les veines profondes :** suivant le trajet des artères homonymes et se groupent en 3 courants :
 - Les veines mammaires externes en dehors, qui se jettent dans la veine axillaire.
 - Les veines mammaires internes, en dedans, qui se jettent dans le TVBC.
 - Et les veines perforantes des intercostales, qui se drainent dans le système azygos⁽⁴⁾

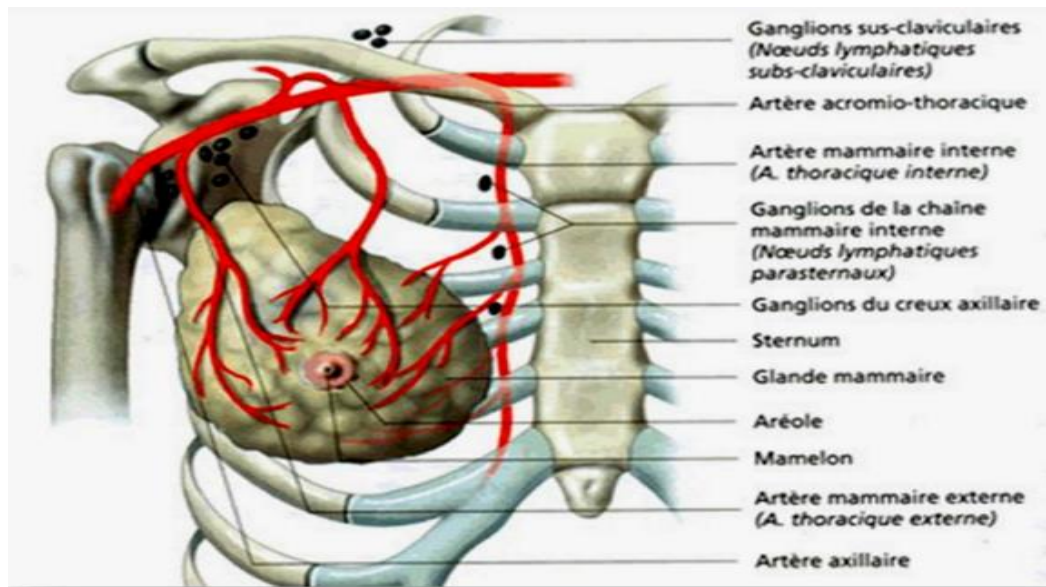


Figure 2 : vascularisation du sein

3. Réseaux lymphatiques :

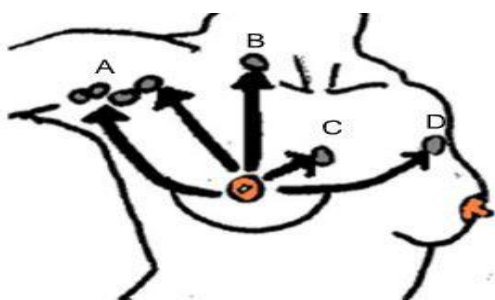
a) Le réseau lymphatique cutané :

Il existe un double réseau :

- Le plexus superficiel ou dermique
- Le plexus profond ou sous dermique. Ce réseau communique avec celui des territoires voisins.

Il y a deux types de collecteurs :

- Les collecteurs principaux se dirigent vers les ganglions axillaires
- Les collecteurs accessoires se dirigent vers les voie sus claviculaire, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.



- A- groupe axillaire homo-latéral
- B- groupe supra-claviculaire
- C- groupe thoracique interne
- D- groupe axillaire contro-latéral

Figure 3 : Groupes ganglionnaires

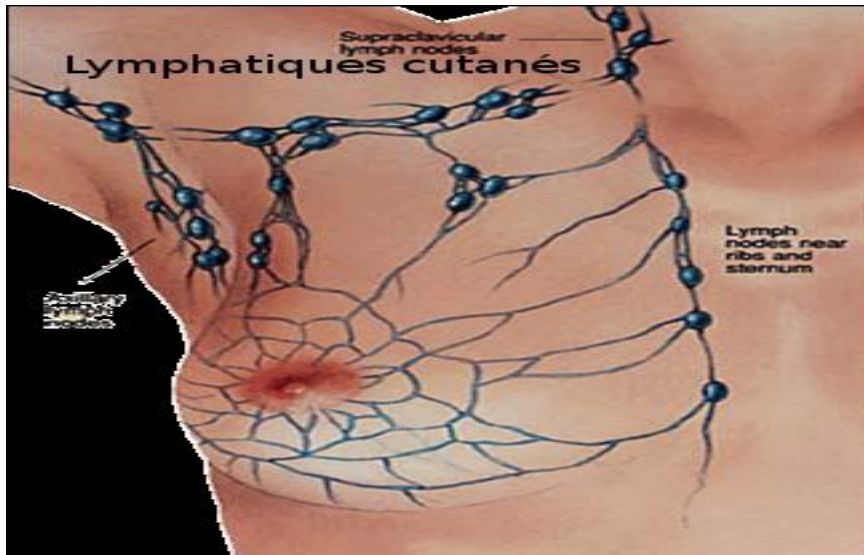


Figure 4 : réseau lymphatique cutané

b) Le réseau lymphatique glandulaire :

- Il existe un réseau superficiel et un réseau profond anastomosés. Ils se drainent vers deux types de collecteurs : certains suivent les galactophores se jettent dans le plexus sous aréolaire et d'autres quittent la glande par sa périphérie.
- Les collecteurs se drainent vers les nœuds axillaires et nœuds mammaires internes.

c) Les ganglions axillaires :

- Il existe 5 groupes : inférieur, mammaire externe, scapulaire, central, sous claviculaire 10 à 40 ganglions. Ils forment une masse continue.

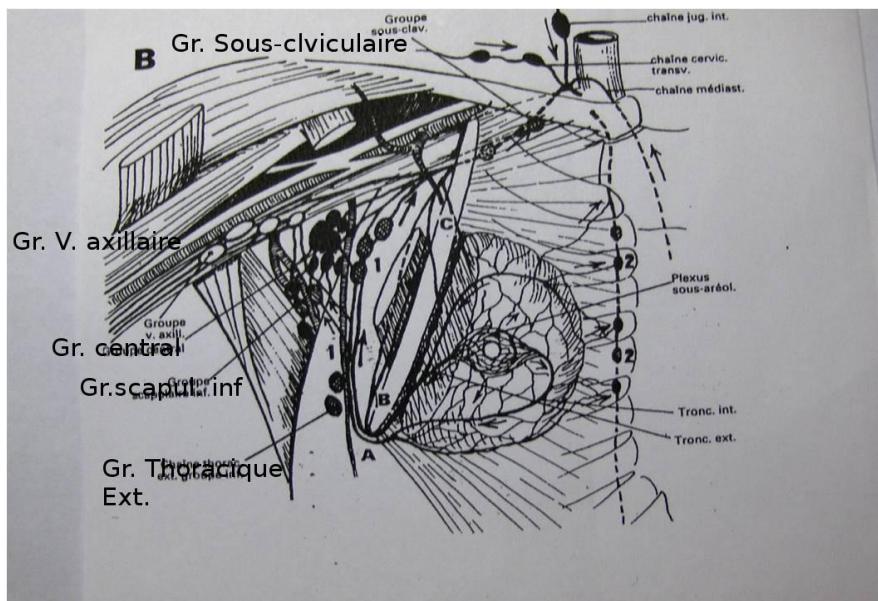


Figure 5 : Ganglions axillaires

4 . Innervation :

Deux groupes de nerfs :

- Nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs

Intercostaux

- Nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande

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

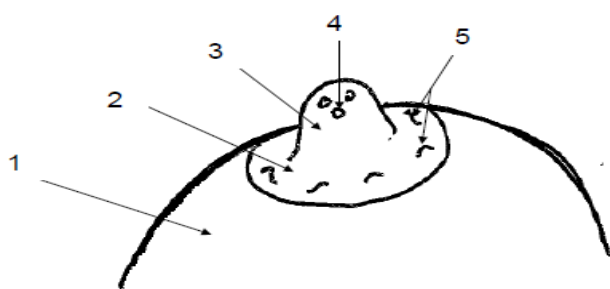
L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité..

B. EMBRYOLOGIQUE :

Le sein comporte d'avant en arrière le tégument, le tissu conjonctif sous-cutané le corps mammaire, renfermant la glande mammaire puis un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire discoïde de glisser en arrière sur le plan musculaire du grand pectoral.

On distingue dans chaque sein 3 zones :

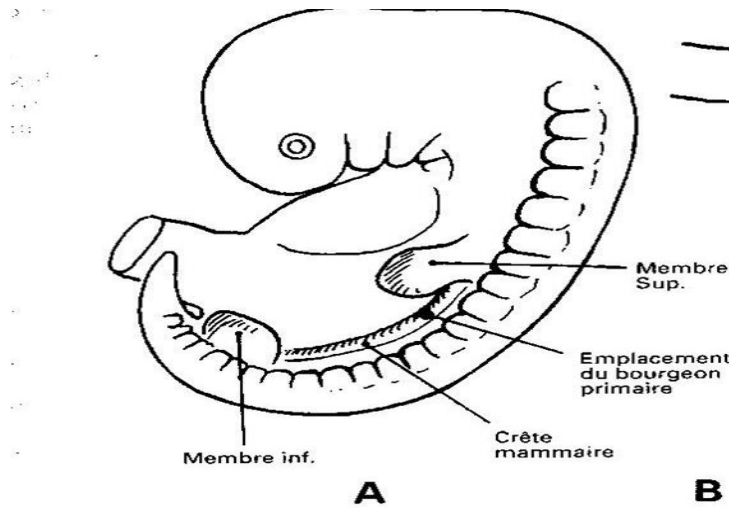
- **La zone périphérique** : peau fine, se continue vers l'aréole, parfois duveteuse
- **La zone moyenne** : l'aréole, circulaire, de 15 à 30mm de diamètre, coloration plus foncée que la peau, 12 à 15 tubercules de Morgagni (glandes sébacées)
- **La zone centrale** : le mamelon



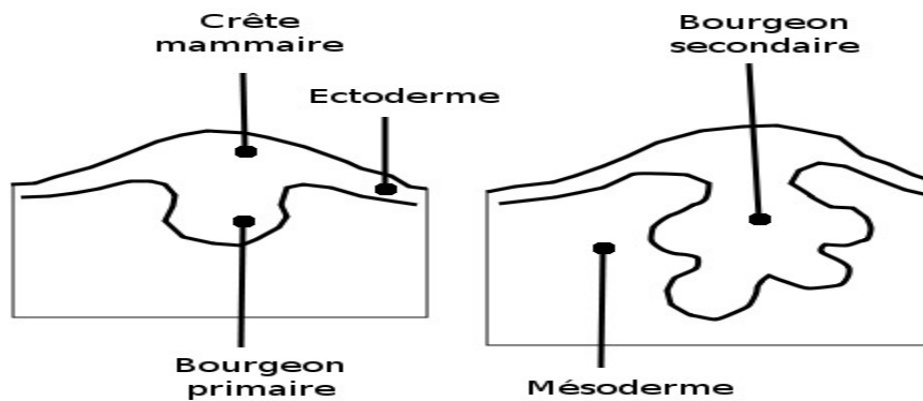
- 1- zone périphérique
- 2- aréole
- 3- mamelon
- 4- pore mamelonnaire
- 5- tubercules de Morgagni

- A partir de la 4ème semaine, l'embryon mesure 8 mm. Il y a apparition de la crête mammaire qui est un épaississement bilatéral et linéaire de l'ectoderme depuis l'aisselle jusqu'à l'aîne.

Deux bourgeons mammaires apparaissent le long de cette crête, ils sont symétriques et situés au niveau pectoral.



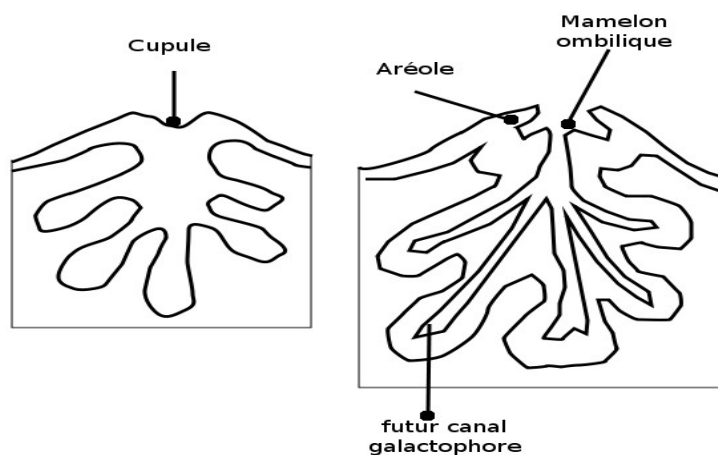
- A la 6ème semaine, la crête mammaire disparaît, les deux bourgeons mammaires persistent et forment l'aréole. Cette étape constitue la fin de la période embryonnaire



- Au cours du 5ème mois, les bourgeons mammaires s'invaginent dans le mésoderme sous jacent

En 15 à 20 prolongements cylindriques pleins, lesquels se dilatent à leur extrémité.

Au 7ème mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux Galactophores.



- Au 8ème mois, ces canaux s'ouvrent au niveau d'une dépression épithéliale située à l'emplacement du futur mamelon.
En profondeur, les canaux se différencient en unités glandulaires.
En fin de période fœtale, le sein est représenté par un léger relief cutané où se situent les orifices des canaux galactophores.
L'aréole correspond à la zone de l'épiderme qui entoure le mamelon. Elle contient de nombreux bourgeons de glandes sudoripares et sébacées apocrines.
Une anomalie de développement peut survenir au cours de la période embryonnaire à type de sein ou de mamelon surnuméraire.⁽⁵⁾

C. HISTOLOGIQUE :

- Glande mammaire = glande exocrine, tubulo-alvéolaire composée, sécrétant le lait.
- Architecture = celle des autres glandes exocrines composées.
 - Système ramifié de canaux excréteurs terminés en cul-de-sac par des portions sécrétrices tubulo-alvéolaires.
 - 10 à 20 lobes/ glande mammaire, drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon.
- Chaque lobe = constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande.
- Lobes séparés / tissu conjonctif dense et entouré / tissu adipeux abondant
- les lobules sont entourés / tissu conjonctif dense
- tissu conjonctif intralobulaire (tissu conjonctif palléal) = lâche

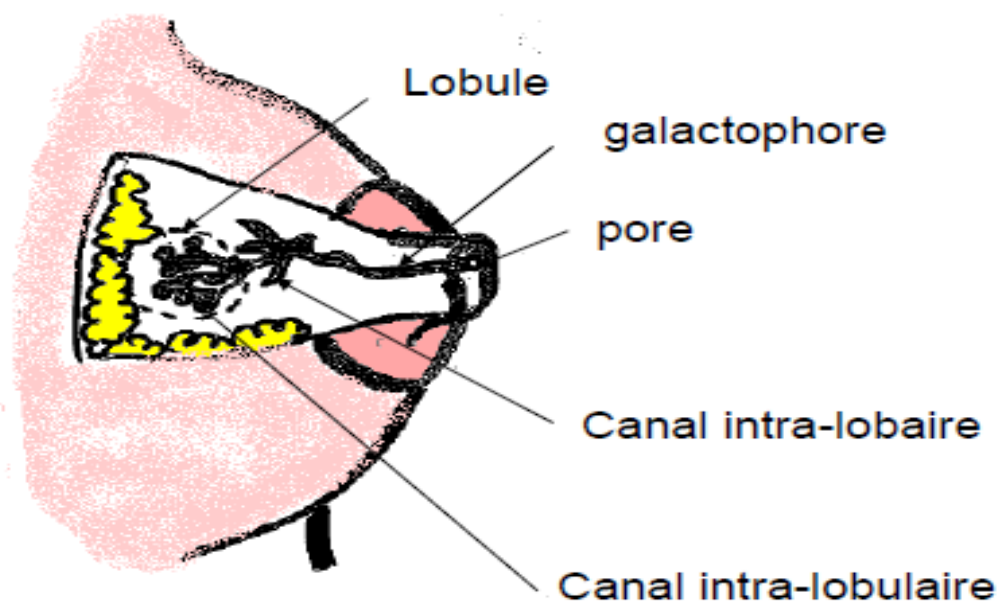


Figure 6 : Histologie topographique du sein

➤ Éléments sécréteurs : alvéoles

➤ **Alvéole** : gros acinus intra lobulaire

- **Structure** : épithélium simple cubique entouré de cellules myoépithéliales et d'une lame basale.

L'ensemble est disposé dans un tissu conjonctif lâche ou tissu PALLEAL richement vascularisé, riche en lymphocytes et plasmocytes (qui secrètent les anticorps dans le lait), hormono sensible .

➤ Galactophores :

Forment un réseau ramifié convergent :

✚ Galactophore 3ème ordre ou intralobulaire :

Constitué d'un épithélium cubique simple, cette ordre comprend l'**unité ducto-lobulaire terminale** = dernier galactophore qui draine l'alvéole (lieu concerné par la plupart des pathologies). Ce sont les galactophores les plus sensibles aux hormones.

✚ Galactophore de 2ème ordre ou inter lobulaire :

Limité par un épithélium cubique bi-stratifié

✚ Galactophore lobaire de 1er ordre:

Limité par un épithélium de type épidermoïde, on en compte 1 par lobe qui s'abouche par un pore indépendant sous le mamelon après une petite zone dilatée.⁽⁶⁾

D. **PHYSIOLOGIQUE :**

Le sein comme l'endomètre est un récepteur hormonal pour les stéroïdes ovariens circulants estradiol 17β et progestérone dont l'équilibre précaire est responsable de l'eutrophie du sein.

➤ **L'œstradiol :**

Il fait proliférer les galactophores en longueur en augmentant l'activité mitotique de l'extrémité. De plus, il élève la perméabilité des capillaires et donc l'œdème du stroma conjonctif.

➤ **La progestérone :**

Elle a une action anti-estrogène action antimitotique et une action anti œdémateuse La progestérone a une action à la fois synergique et antagoniste de l'œstradiol. Elle freine la croissance galactophorique par blocage du cycle mitotique induit par l'œstradiol. Cet effet n'est obtenu que s'il a été précédé par une stimulation ostrogénique suffisante. Elle diminue la vascularisation et la perméabilité capillaire induite par l'œstradiol. Elle s'oppose en synergie avec l'œstradiol à la lactogènes.

Enfin, la progestérone active la 17β-hydrox stéroïdes déshydrogénase transformant l'œstradiol en estrone, ce qui diminue l'activité biologique.

➤ Les androgènes :

Ils peuvent par aromatisation en œstrogène avoir des effets ostrogénique .Le rapport : œstradiol / testostérone conditionne la croissance et l'eutrophie du sein.

➤ La prolactine :

Elle a un rôle physiologique limité à la lactation, cependant sa présence semble indispensable à la différenciation acineuse. Elle stimule l'activité sécrétoire de l'épithélium glandulaire aussi bien que la croissance des cellules épithéliales des acini en présence d'œstradiol. Elle agit sur les récepteurs cellulaires spécifiques de membranes dont elle régule la synthèse en relation avec la présence d'œstradiol.

Elle pourrait stimuler la synthèse des récepteurs cytoplasmiques d'œstradiol.

➤ Les autres hormones :

Les glucocorticoïdes interviennent dans la lactogènes, l'hormone de croissance et les hormones thyroïdiennes stimulent la croissance des galactophore. L'aldostérone et l'insuline auraient un rôle facilitant sur la différenciation lobulaire en association avec la prolactine. Les gonadostimulines hypophysaires agiraient par contrôle du métabolisme des stéroïdes.

- ✓ Il ressort de ces constatations un fait important : L'examen des seins doit avoir lieu en phase folliculaire précoce, avant le dixième jour pour éviter les phénomènes congestifs ostrogénique.⁽⁷⁾

III. Epidémiologie :

A. Epidémiologie descriptive :

1. Dans le monde :

a) Incidence :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme occupe le premier rang dans la plupart des pays . . Il représente 16% de tous les cancers chez les femmes. **Mais il peut également toucher les hommes environ 500 cas sont diagnostiqués chaque année ce qui reprisent 0,5 % de cancer masculin**

1,7 million de femmes ont un diagnostic de cancer du sein chaque année et en 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations pour 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20% et la mortalité de 14%.⁽⁸⁾ **les taux d'incidence standardisés-monde** les plus élevés (90 pour 100 000) sont observés aux États-Unis et au Canada. À l'inverse, au Japon, ils atteignent à peine 16 pour 100 000.

Les taux varient entre 15 et 45 pour 100 000 en Afrique, entre 20 et 90 pour 100 000 en Amérique latine, et entre 15 et 30 pour 100 000 en Asie – à l'exception de la Russie d'Asie⁽⁹⁾

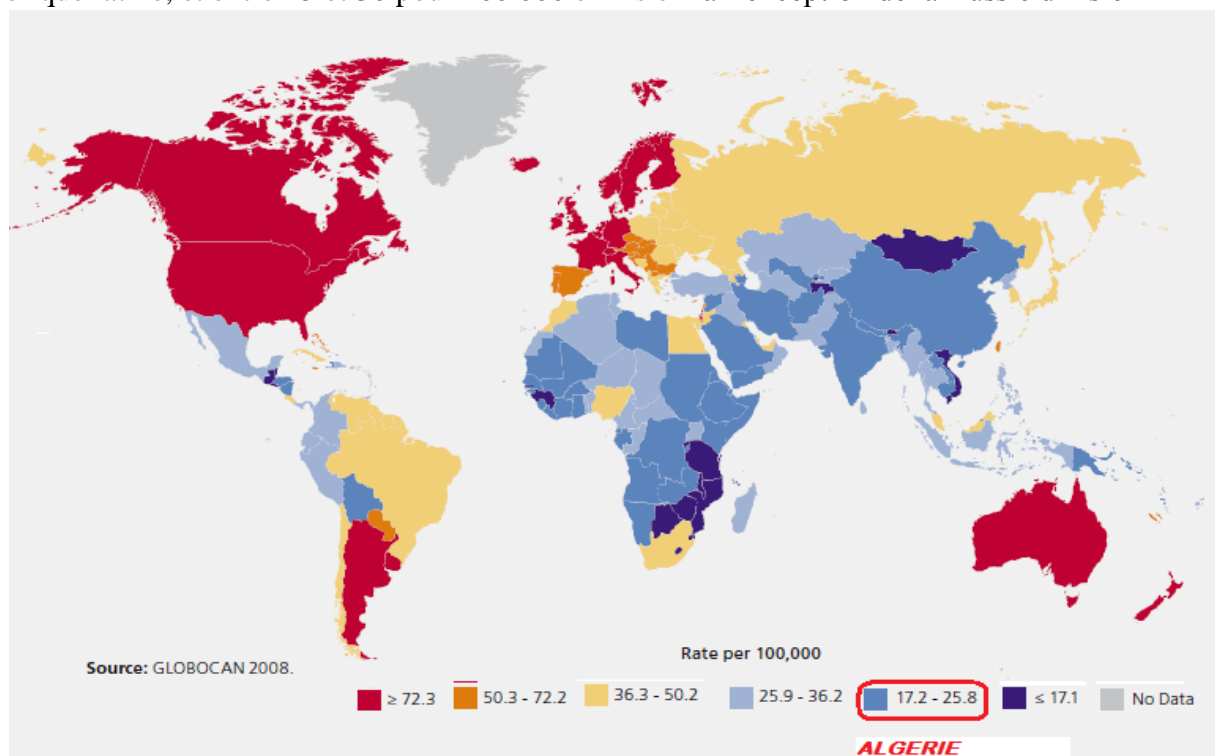


Figure 7 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde

Si l'on considère l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge, on remarque que celle-ci augmente dans les pays industrialisés depuis l'âge de 30 ans jusqu'à environ 60 ans, mais que l'augmentation d'incidence ralentit à la ménopause.

Une étude américaine a montré que cette rupture de pente vers 45-50 ans n'est observée que pour les cancers hormono-dépendants ⁽¹⁰⁾.

Globalement, 25 à 30 % des cas apparaissent avant 50 ans, et 55 à 60 % entre 50 et 74 ans, âge recommandé pour le dépistage.

b) Mortalité :

Le cancer du sein était en 2012 la 1^{re} cause de décès par cancer chez la femme (11 986 décès estimés en 2012, 11 500 en 2011), devant le cancer du poumon (8 600 décès) et le cancer du côlon-rectum (8 490 décès). Il représentait 18,8 % des décès féminins par cancer ⁽¹¹⁾

La mortalité est plus élevée dans les pays pauvres. En France, la mortalité est de 14,6 pour 100.000 femmes ; ce taux de mortalité a baissé de 1995 à 2012, avec une diminution de 1,4 % par an en moyenne. En Afrique de l'ouest la mortalité est de 20 pour 100.000 personnes.

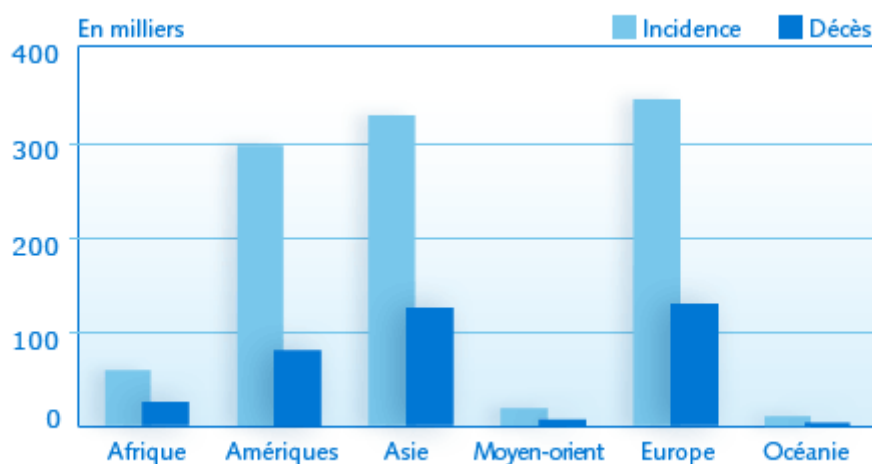


Figure 8 : Nouveau cas et décès du cancer du sein dans le monde 2000

c) Les taux de survie :

Sont extrêmement variables d'un pays à l'autre, allant de 80% ou plus en Amérique du Nord, en Suède et au Japon à près de 60% dans les pays à revenu intermédiaire, et à moins de 40% dans les pays à faible revenu .

Les faibles taux de survie dans les pays moins développés peuvent s'expliquer essentiellement par l'absence de programmes de dépistage précoce

2. En Algérie :

En Algérie, Le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 ⁽¹²⁾ . C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif.

Son incidence connaît une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans. A partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus. Les données du registre d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. En effet, l'incidence est passée de 14,5 nouveaux cas p 105 habitants en 1993 à 70,2 p 105 en 2012 . ⁽¹³⁾

Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent des l'âge de 15 ans . ⁽¹⁴⁾

Cette caractéristique épidémiologique constitue une différence fondamentale avec le cancer du sein en occident où il survient vers 60 ans.

Les données sont insuffisantes pour estimer la mortalité par cancer du sein en Algérie. Les résultats de l'étude Concord à laquelle n'avait participé que le registre de Sétif avec 300 cas, a conclu à un taux de survie à 5 ans bas, de l'ordre de 30% . ⁽¹⁵⁾

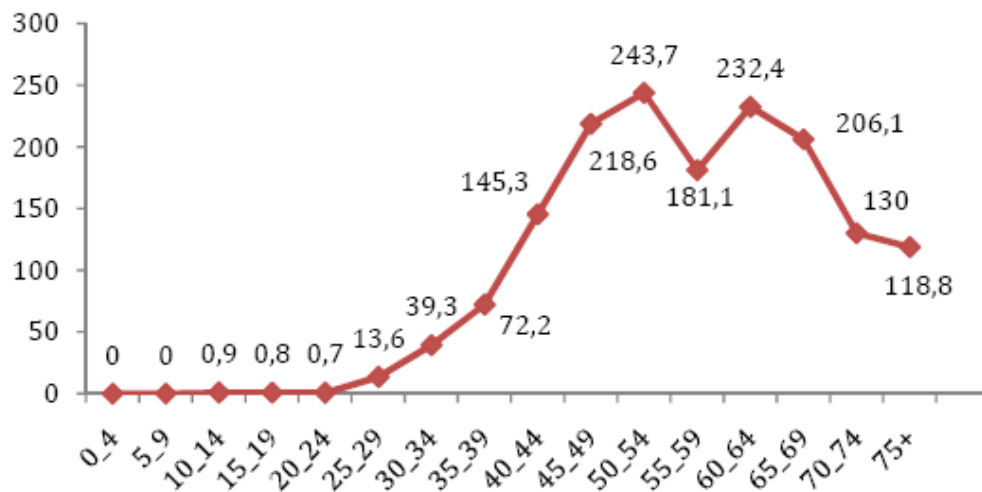


Figure 9 : Répartition par tranches d'âges du cancer du sein année 2014
Registre des tumeurs d'Alger 2014

B. Epidémiologie analytique :

1. Les facteurs de risque endogènes :

a. L'âge :

L'âge rentre en jeu dans les risques du cancer du sein. la majorité des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes âgées de plus de 50 ans donc la fréquence des cancers du sein augmente avec l'âge : le risque relatif de cancer du sein est > 4 chez les femmes âgées de plus de 50 ans comparé à celles de moins de 50 ans.

En effet, les femmes post ménopausées sont beaucoup plus susceptibles de contracter la maladie. Leurs cellules ont alors plus de chances d'être déficientes et leur système immunitaire est moins actif. Par exemple, les "chances" d'avoir un cancer du sein double entre 40 et 50 ans puis de nouveau à 70 ans

b. Les facteurs hormonaux et reproductifs :

➤ la ménarchie :

La survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leur menstruation précocement.

➤ La ménopause :

D'une manière générale, les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans environ présentent un risque accru de cancer du sein par rapport à celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

➤ Grossesse et parité :

Généralement, les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares. La multiparité a un effet protecteur sur le risque de cancer du sein sporadique et cet effet semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation.

➤ Allaitement maternel :

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le mécanisme par lequel l'allaitement diminue le risque de cancer du sein semble résulter des changements hormonaux endogènes. La lactation entraîne la diminution du niveau d'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. La lactation réprimerait ainsi l'apparition et le développement des cancers du sein. Les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins douze mois présentent un risque réduit de 45%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Cette mutation n'est pas observée chez les femmes porteuses de la mutation BRCA2.

c. Les antécédents familiaux du cancer du sein :

- Les gènes du groupe BRCA sont les principaux coupables dans ces prédispositions génétiques.

Une mutation génétique héréditaire, sur le gène BRCA est responsable de 3 à 5 % des cancers du sein, les 2 principaux gènes impliqués dans les formes congénitales du cancer du cancer sont BRCA1 et BRCA2.

- Il existe d'autres cancers du sein héréditaires qui mettent en cause divers gènes à l'influence moins forte et plus complexe à appréhender que les gènes BRCA.

d. Les antécédents personnels de cancer du sein :

Invasif ou de carcinome canalaire *in situ*, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de cancer lobulaire *in situ* ;

e. Cancer du sein controlatéral lié aux antécédents personnels du cancer du sein invasif :

Le sur-risque de cancer du sein est majoré quand le premier cancer du sein est survenu chez des femmes âgées de moins de 40 ans (rapport d'incidence standardisé de cancer du sein compris entre 2,8 et 7,4 comparé à la population générale).

Chez ces femmes, le risque de cancer du sein controlatéral est également majoré en cas d'antécédent familial (Risque = 5 pour plusieurs parents atteints) et d'indice de masse corporelle élevé.

f. Les maladies génétiques :

Certains autres troubles génétiques héréditaires rares font aussi augmenter le risque de cancer du sein : le syndrome de Li-Fraumeni, l'ataxie-télangiectasies, le syndrome de Cowden, le syndrome de Peutz-Jeghers et la mutation du gène CHEK2.

g. Des lésions du tissu mammaire à risque :

Certaines lésions du tissu mammaire peuvent aussi entraîner un risque accru de cancer du sein. Parmi ces lésions:

- ***L'hyperplasie atypique :***

Est une lésion bénigne mais sa présence multiplie par quatre au moins le risque de développer un cancer du sein. Une surveillance accrue est donc proposée, qui peut même être une alternative à l'ablation de la tumeur si la patiente, correctement informée du risque de cancer, ne souhaite pas se faire opérer

2. Les facteurs de risque exogènes :

a. Contraception orale :

Une utilisation à long terme des contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque de cancer du sein dans la population générale. Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que le risque de cancer du sein est augmenté significativement de 24% chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, dix ans après l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. Le risque de cancer du sein associé à l'utilisation des contraceptifs oraux est particulièrement accru chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2.

b. traitement hormonal substitutif (THS) :

Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement.

c. L'alimentation :

Une étude récente impliquant une cohorte de 80 familles canadiennes francophones de 250 membres porteurs et non porteurs d'une mutation de BRCA1/2 a révélé que les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 qui ont un apport énergétique quotidien dépassant 2339 kcal ont un risque de cancer du sein augmenté de 2,76 fois par rapport à celles qui ont un apport énergétique inférieur ou égal à 1724 kcal par jour. Cette augmentation significative de risque de cancer du sein est indépendante de l'âge, de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'activité physique. Cette observation suggère que la restriction énergétique est associée à une diminution de risque de cancer du sein lié aux mutations de BRCA1/2. Il a été montré que la restriction énergétique réprime la sécrétion oestrogénique dans des conditions qui suppriment le développement tumoral.

d. Alcool :

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool. L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause ⁽¹⁶⁾.

e. Tabac :

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause. L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel .

f. L'obésité :

augmente d'environ 50% le risque de cancer du sein sporadique chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. Toutefois, l'obésité serait associée à un risque réduit chez les femmes avant la ménopause dans les pays économiquement développés, en raison de l'augmentation des cycles anovulatoires qui donnent lieu à une diminution du niveau d'œstrogènes circulants.

g. le manque de l'exercice physique :

L'exercice physique régulier serait protecteur.

h. Facteurs environnementaux :

➤ Radiations ionisantes :

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy.

➤ **Anti-transpirants :**

Certains déodorants anti-transpirants contiennent des sels d'aluminium. Devant l'augmentation de l'incidence du cancer du sein dans la partie proche de la zone habituelle d'application des déodorants (quadrant supéro-externe), des scientifiques ont supposé qu'il pourrait exister une association entre l'utilisation d'anti-transpirants contenant des sels d'aluminium et le risque de cancer du sein.

➤ **Agents chimiques :**

Les xénoestrogènes organochlorés, en particulier les pesticides, pourraient représenter une piste sérieuse en raison de leur aptitude à se comporter comme des perturbateurs endocriniens, de leur caractère ubiquitaire, leur persistance dans l'environnement que ce soit l'eau, l'air ou la chaîne alimentaire et leur aptitude à exercer in vitro ou chez l'animal un pouvoir carcinogène sur les cellules mammaires. Mais leur implication est loin d'avoir été formellement démontrée.

➤ **Champs magnétiques :**

Il existe suffisamment d'indices issus d'études réalisées in vitro ou sur l'animal, d'études sur les marqueurs biologiques humains, d'études de la médecine du travail sur le travail de nuit, ou d'une simple étude longitudinale avec une série d'échantillons d'urine assez représentatif pour conclure que l'exposition à des champs magnétiques de forte puissance peut-être un facteur de risque du cancer du sein. Des études de cas témoins ont fourni des preuves que l'exposition professionnelle, à long terme, à des champs magnétiques très basse fréquence de forte puissance ($> 10\text{mG}$ ou $1\ \mu\text{T}$) est un facteur de risque du cancer du sein.

i. **Facteurs Autres :**

➤ **Densité mammographie :**

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Dans la population générale, on estime qu'environ 30% des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50% par rapport à la moyenne.

➤ **Stress :**

De nombreuses recherches ont tenté de désigner le stress comme facteur déclenchant ou aggravant du cancer. Dans l'ensemble, les études donnent des résultats controversés, et ne permettent pas d'établir de lien de causalité entre stress et cancer.

IV. Le dépistage du cancer du sein :

A. Définition :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS): « le dépistage consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie ou d'une anomalie donnée et celles qui en sont probablement exemptes » ⁽¹⁷⁾.

Le test de dépistage du cancer du sein peut être un examen clinique ou radiologique appliqué à une population de femmes cibles.

Un bon test de dépistage doit être sensible et spécifique.

B. Les différents types de dépistages :

Il existe trois types de dépistage :

Le dépistage individualisé : appelé aussi spontané ou opportuniste consiste en une approche personnelle de mise en œuvre dans le cadre d'une demande de soins et opportuniste au sens où il consiste à profiter d'un acte médical pour rechercher une affection ⁽¹⁸⁾.

Le dépistage ciblé : limité aux populations à risque (contexte familial ou héréditaire, ou ethnique).

Le dépistage organisé (DO) ou dépistage de masse : qui constitue une action de santé publique vers une population apparemment saine et asymptomatique. La mise en place d'un DO doit répondre à un ensemble de critères définis (selon L'OMS) : la maladie doit représenter un problème de santé publique, l'histoire naturelle de la maladie doit être connue, le traitement au stade précoce doit avoir prouvé son bénéfice en terme d'espérance de vie et de qualité de vie. Il doit exister un test performant, peu onéreux et acceptable par le patient.

De plus le dépistage doit respecter pour le patient les trois grands principes de la bioéthique: liberté et consentement, utilité et non malfaisance, justice et équité. Le DO du cancer du sein remplit ces critères. C'est une démarche planifiée au niveau d'une population indépendamment de sa demande de soins et qui aboutit à la définition de deux groupes l'un à probabilité faible, l'autre à probabilité forte d'être atteint d'une maladie nécessitant des examens complémentaires de confirmation du diagnostic, ainsi que l'instauration d'un traitement précoce. Le dépistage organisé du cancer du sein invite les femmes ciblées à effectuer un examen clinique des seins et une mammographie avec deux clichés par sein (de face et oblique externe) et un cliché complémentaire, si nécessaire.

Toute mammographie jugée normale est systématiquement relue par un deuxième radiologue ⁽¹⁹⁾.

C. Méthodes de dépistage :

C.1 / La sensibilisation :

Afin d'obtenir une participation volontaire massive, il est nécessaire de fournir à la population concernée une information compréhensible et pertinente sur les bénéfices attendus et les contraintes et nocivités éventuelles de cette action. Il est important d'obtenir une coordination de tous les partenaires autour d'un message unique, simple mais complet et honnête. Il faut aussi réussir à normaliser l'acte: « se faire dépister n'implique pas qu'on va avoir un cancer »⁽²⁰⁾. Enfin il faut sensibiliser en particulier les femmes les moins préoccupées par leur santé sans angoisser les autres.

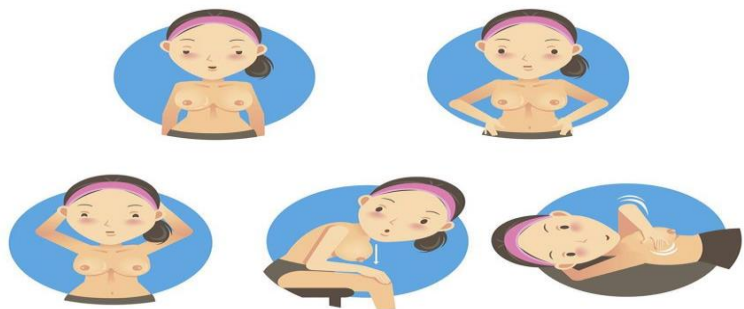
C.2/ Autopalpation :

Il est recommandé de faire cet auto-examen régulièrement, à **partir de 20 ans, quelques jours après les règles** (les tissus sont alors plus souples).

a) 1ère étape de l'auto-examen : l'inspection visuelle

Face à un miroir, examinez soigneusement l'aspect de vos seins dans chacune des positions suivantes :

- **Bras le long du corps ;**
- **Mains sur les hanches ;**
- **Bras levés ;**
- **Penchée en avant ;**
- **Allongée sur le côté.**



Essayez de noter :

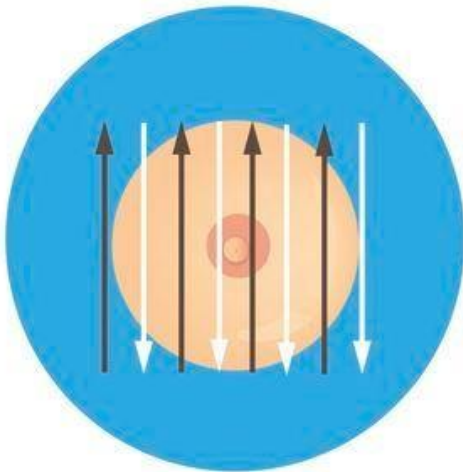
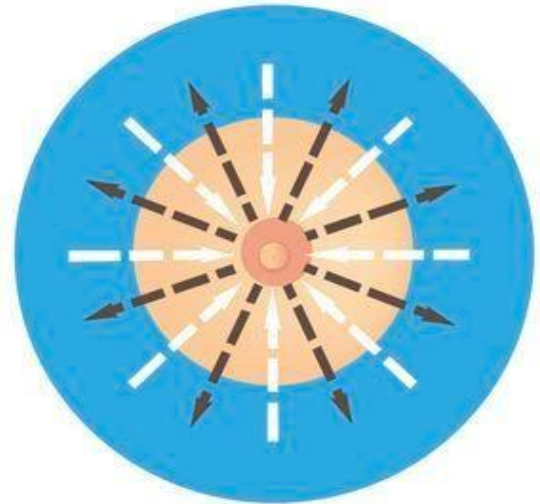
- ✓ Tout changement de taille, de forme ;
- ✓ Les rougeurs ;
- ✓ Les altérations du mamelon ou de la peau ;
- ✓ Les renflements ;
- ✓ Les écoulements du mamelon, avec ou sans pincement.

b) 2e étape : la palpation

Vous devez être sûre d'**examiner la totalité des deux seins, ainsi que le creux de l'aisselle, de chaque côté**. Utilisez la pulpe de vos trois doigts du milieu de la main gauche pour le sein droit et *vice versa*. Pour chaque mouvement, utilisez trois niveaux de pression : superficielle, moyenne, forte. Trois méthodes peuvent être utilisées : la méthode radiale, la méthode circulaire, la méthode verticale.

1. La méthode radiale :

Débutez la palpation en partant du mamelon et poursuivez jusqu'à l'extérieur du sein, en format des lignes droites. Renouvelez en décalant la ligne de palpation, de manière à faire tout le tour du sein.



2. La méthode verticale :

En partant du haut de l'aisselle, palpez votre sein de haut en bas dans des plans parallèles très minces pour être sûre de ne manquer aucune zone.

3. La méthode circulaire :

En partant du haut de l'aisselle, palpez votre sein en tournant en spirale. Terminez par l'examen du mamelon.



Que faut-il rechercher ?

- ✓ Une variation de la taille et de la forme de l'un de vos seins ;
- ✓ Une boule palpable ;
- ✓ Une rétractation de la peau (du sein ou du mamelon) ;
- ✓ Un épaissement de la peau ;
- ✓ Une rougeur ou des veines apparentes ;
- ✓ Un écoulement au niveau d'un mamelon ;

- ✓ Toute anomalie d'apparition récente.

Néanmoins, l'autopalpation ne peut pas remplacer des mesures de dépistage indispensables comme la palpation par un professionnel de santé (médecin traitant ou gynécologue)

D. Examen clinique par le médecin :

D.1 / Interrogatoire :

C'est le premier temps, il vise à rechercher une étiologie au symptôme présenté. Les facteurs de survenu du cancer du sein doivent être analysés avec une plus grande vigilance .Il précisera:

- ❖ L'âge,
- ❖ Les Atcd médicaux
- ❖ Les Atcds chirurgicaux en insistant sur les
- ❖ Atcds de chirurgie mammaire (type et histologie),
- ❖ La prise éventuelle de tout traitement oestroprogestatif ou progestatif (incluant le port d'un stérilet)
- ❖ Atcds familiaux de tumeurs du sein surtout maligne, mais aussi tumeur de l'ovaire, endomètre et colique...
- ❖ Traumatisme mammaire,
- ❖ Les Atcds gynéco-obstétricaux :
 - La gestité et la parité
 - L'âge de la ménarche (premières règles)
 - L'âge de la 1ère grossesse menée à terme
 - Allaitement au sein : coté et durée
 - Caractère du cycle menstruel
 - Date des dernières règles
 - Contraception : type et durée
- ❖ Le statut ménopausique ; Si ménopausée: âge de la ménopause

D.2 / L'examen clinique :

a) L'inspection visuelle des seins

L'inspection est faite en position assise ou debout, les bras le long du corps puis levés et enfin les pectoraux contractés (faire mettre les mains sur les hanches).

Elle a pour objet de rechercher l'un des signes cliniques suivants :

- Une tuméfaction, un nodule ;
- Un changement de taille et d'aspect des seins, une asymétrie, une voussure ou une rétraction de l'un des deux seins ;
- La présence de rides ou d'une rétraction, un épaissement de la peau ou une ulcération cutanée ;

- Un eczéma de l'aréole ou du mamelon ;
- Un écoulement unipore mamelonnaire ;
- La présence de ganglions dans la région axillaire et sus-claviculaire.

b) La palpation des seins

Cet examen est effectué par un médecin généraliste au début puis par un médecin spécialiste gynéco-obstétricien si la femme a un examen clinique normal avec des antécédents de cancer du sein, ou elle a examen anormal avec un ou plusieurs des signes suivants: des modifications cutanées et aréolo-mamelonnaires, une tumeur, un écoulement mamelonnaire ou une adénopathie axillaire ou sus claviculaire⁽²¹⁾.

Le délai recommandé entre deux examens cliniques doit être au maximum de deux ans, car il y a un risque de survenue des cancers d'intervalle. La pratique régulière de l'examen clinique des seins constitue un des outils de sensibilisation et d'adhésion des femmes au diagnostic précoce du cancer du sein.

E. Mammographie de dépistage :

La détection radiologique du cancer du sein repose sur une mammographie comportant deux incidences par sein faisant l'objet d'une deuxième lecture en absence d'anomalie à la première lecture. L'intervalle entre deux examens est de deux ans. La mammographie permet d'analyser la glande mammaire, son prolongement axillaire jusqu'au muscle grand pectoral, et le creux axillaire. La découverte d'une anomalie radiologique peut conduire à réaliser d'emblée des incidences complémentaires (profil externe ou interne, obliques, incidence localisée comprimée)⁽²²⁾

F. L'échographie :

L'échographie permet de suspecter les lésions cancéreuses sur sein dense pouvant passer inaperçues à la clinique et à la mammographie⁽²³⁾.

Elle vient compléter la mammographie afin de caractériser plus précisément la nature d'une lésion repérée par la mammographie (notamment en cas de densité mammaire élevée).

V. Le diagnostic du cancer du sein :

A. Le diagnostic clinique:

1/ L'interrogatoire : (voire chapitre dépistage)

2/ Circonstances de découverte d'un cancer du sein :

a. Lors de la découverte de symptômes par la patiente elle-même :

C'est lorsqu'une femme découvre quelque chose d'anormal au niveau du sein , Il est donc recommandé de demander un avis médical dès que l'on repère une anomalie. Il ne faut pas attendre et ne négliger aucun signe inhabituel (écoulement par le mamelon, mamelon rétracté, asymétrie ou ride) ou dans une aisselle

➤ Une masse :

Une boule ou une masse dans un sein est le signe d'un cancer du sein le plus couramment observé. Cette masse, en général non douloureuse, est le plus souvent de consistance dure et présente des contours irréguliers. Elle apparaît par ailleurs comme « fixée » dans le sein.

➤ Des ganglions durs au niveau des aisselles :

Une ou plusieurs masse(s) dures à l'aisselle signifient parfois qu'un cancer du sein s'est propagé aux ganglions axillaires. Les ganglions restent toutefois indolores.

➤ Des modifications de la peau du sein et de mamelon :

La peau du sein peut devenir capitonnée (et prendre l'aspect d'une peau d'orange) ou plissée. Le mamelon peut pointer vers l'intérieur, alors qu'habituellement, il est dirigé vers l'extérieur. Le sein peut se déformer et perdre de son galbe, des rides peuvent apparaître. La peau du sein peut être rouge, écorchée (ulcérée), recouverte de croûtes et celle du mamelon peut se mettre à peler.

Un écoulement d'un seul mamelon peut être le signe de cancer du sein, en particulier s'il se manifeste sans qu'il n'y ait de compression du mamelon et s'il contient du sang ou s'il est verdâtre.

➤ Un changement de la taille ou de la forme du sein :

Une rougeur, un oedème et une chaleur importante au niveau du sein peuvent être le signe d'un cancer du sein inflammatoire.

➤ Douleur du membre supérieur :

Un cancer du sein peut se manifester par un œdème récent du membre supérieur ou un gonflement.

➤ **Les autres symptômes :**

Si le cancer n'est pas diagnostiqué dès l'apparition des premiers symptômes, la tumeur peut grossir et se propager vers d'autres parties du corps, entraînant ainsi d'autres symptômes dits plus tardifs, tels que :

- Des douleurs osseuses ;
- Des nausées, une perte d'appétit, une perte de poids et une jaunisse
- Un essoufflement, une toux et une accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural)
- Des maux de tête, une vision double et une faiblesse musculaire. ⁽²⁴⁾

b. Lors d'une consultation de dépistage :

Lors d'une consultation ou d'un bilan de santé, le médecin généraliste ou le gynécologue proposent de chercher une anomalie du sein après avoir expliqué les raisons et les conséquences éventuelles de ce dépistage.

c. Lors d'une consultation habituelle chez le gynécologue :

Lors d'une visite de contrôle, le médecin peut trouver une anomalie au niveau des seins.

d. Lors de la surveillance d'un premier cancer du sein :

Lors de la surveillance d'un cancer du sein traité, le médecin vérifie qu'un second cancer du sein ne s'est pas développé.

3/ L'examen clinique :

Lorsqu'une personne présente des symptômes ou qu'une anomalie est décelée lors d'un examen de dépistage, un certain nombre d'examen doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic. Toute suspicion diagnostic de cancer justifie un avis spécialisé sans délai.

➤ **Conditions d'examen :**

L'examen se fera de préférence au début du cycle (seins détendus) pour les femmes jeunes. Lorsqu'il s'agit d'une femme enceinte, cet examen doit être fait dès la 1ère consultation et refait au 6ème mois.

Chez la femme ménopausée, dès la première consultation.

Cet examen doit être fait sur une femme dévêtue jusqu'à la ceinture. Il doit être méthodique, symétrique et bilatéral avec un bon éclairage.

➤ **Inspection :**

Elle se fait sur une femme debout les bras le long du corps, on appréciera :

- ✓ Le volume des seins.
- ✓ La forme
- ✓ L'aspect du mamelon, sa situation, sa symétrie et son relief

Debout les bras levés, on observe le contour des seins.

On recherchera :

- ✓ Une rétraction cutanée, dépression, simple ride.
- ✓ Une voussure

- ✓ Une rougeur
- ✓ Une ulcération
- ✓ Un œdème
- ✓ Une peau d'orange
- ✓ Un eczéma du mamelon.

➤ **Palpation :**

La palpation est effectuée les doigts tendus bien regroupés, la main à plat refoulant la glande mammaire contre le grill costal



Figure 10 : Les méthodes de palpation

On explore les deux glandes mammaires (comparatif) et les aires ganglionnaires

On palpe le sein quadrant par quadrant, le sillon sous mammaire et le prolongement axillaire de la glande

On détermine les caractéristiques du nodule : siège, consistance, nombre, taille en cm, régularité, le caractère douloureux ou non, mobilité par rapport aux plans profonds et cutanés.

➤ **Examen des mamelons :**

Rechercher un écoulement mamelonnaire provoqué dont il faut apprécier l'aspect (sanglant, séreux, lactescent), uni ou bilatéral, uni ou pluri orificielle.

➤ **Examen des aires ganglionnaires :**

- ✓ Il s'effectue au mieux sur une femme assise. L'examineur lui faisant face pour explorer les creux axillaires avec la main opposée, doigts en crochet.
- ✓ Les bras de la femme sont levés à demi, sa main fixée sur l'épaule de l'examineur
- ✓ Il faut examiner les creux axillaires et sus-claviculaires
- ✓ Sont suspects, les ganglions de taille > 1cm, empâtés ou peu mobiles
- ✓ Les constatations cliniques seront notées sur un schéma détaillé et daté, ce qui permet une comparaison d'un examen à un autre.
- ✓ Un cancer sera systématiquement suspecté devant un nodule de consistance dure, régulier, indolore, et semblant comme « fixé » dans le sein.
- ✓ Il sera d'autant plus suspect s'il est irrégulier, adhérent et éventuellement associé à un écoulement mamelonnaire, une rétraction cutanée, une adénopathie axillaire sus- ou sous-claviculaire. ⁽²⁵⁾

B. Les examens complémentaires :

1. La mammographie :

Il s'agit d'une installation comportant un générateur de rayons X, un dispositif permettant la délivrance de rayonnement appelé « statif », un récepteur pour recueillir l'image, un système de révélation de l'image et enfin un dispositif permettant de la lire en vue d'effectuer un diagnostic. (26)

a) Mammographie numérique :

➤ Écrans radio luminescents à mémoire (ERLM) :

Il s'agit d'une technique de numérisation directe mais de lecture différée.

Ses faibles performances en mammographie, ne permettaient pas une bonne détectabilité et une analyse satisfaisante des microcalcifications.

Elle a d'ailleurs été supprimée de la nomenclature générale des actes professionnels dans toutes ses indications mammaires, sauf la surveillance des prothèses.

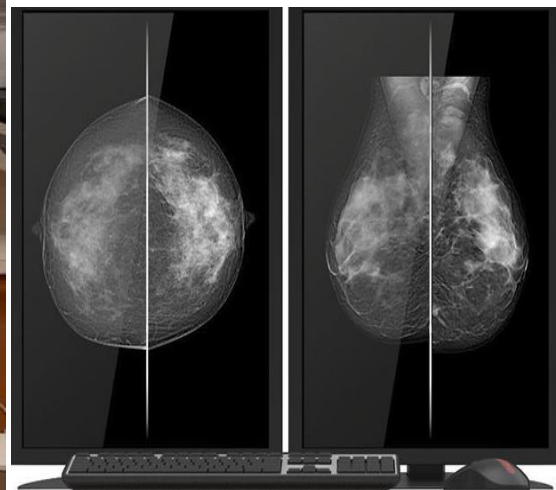
➤ Mammographie numérique plein champ :

À l'inverse des ERLM, il s'agit de la véritable déclinaison spécifique de la technologie numérique, dédiée exclusivement à la mammographie.

Ce système possède un détecteur plein champ unique mesurant 19×23 cm. La taille du pixel de $87 \mu\text{m}$ interpolés à $100 \mu\text{m}$. Chaque pixel du détecteur est constitué d'une photodiode en silicone amorphe, couplée à un transistor.

Les avantages de ces détecteurs sont une plus grande dynamique, une efficacité quantique de détection nettement plus élevée, une meilleure fonction de transfert de modulation . L'efficacité quantique de détection est proche de 55 %, largement supérieure à celle de la mammographie conventionnelle et des ERLM. L'EQD (efficacité quantique de détection) constitue le meilleur paramètre objectif pour exprimer la qualité de l'image d'un récepteur car il compare le rapport signal sur bruit à l'entrée et à la sortie du détecteur.

L'augmentation de la résolution en contraste permet une meilleure visualisation des différences parfois subtiles entre les tissus, surtout dans les seins denses et épais.



L'amélioration du rapport signal sur bruit permet, à qualité égale, une diminution de la dose.

Les images prévisualisées sur la console d'acquisition en moins de 10 secondes sont transférées simultanément sur la station de visualisation et vers les reprographes.

Les images peuvent être traitées par différents utilitaires et programmes sur la console de visualisation (agrandissement, mesure, inversion etc).

❖ **En pratique, les avantages de la mammographie numérique plein champ sont :**

- ✓ L'acquisition, quasiment en temps réel, des images réduisant le temps d'attente lié habituellement au développement, donc le temps total de l'examen ;
- ✓ La suppression des contraintes liées à l'entretien des cassettes et des machines à développer conventionnelles, et leurs conséquences possibles sur la qualité de l'image ;
- ✓ L'analyse automatique de la densité du sein dans sa totalité, éliminant la nécessité de positionnement de la cellule ;
- ✓ Le traitement numérique, qui permet un ajustement automatique ou manuel du niveau et de la largeur de fenêtre de visualisation, évitant d'avoir à refaire des clichés dans la quasi-totalité des cas ;
- ✓ L'algorithme spécifique de traitement de l'image qui permet la visualisation sur le cliché de tous les constituants du sein, de la peau jusqu'au gril costal, chacun avec

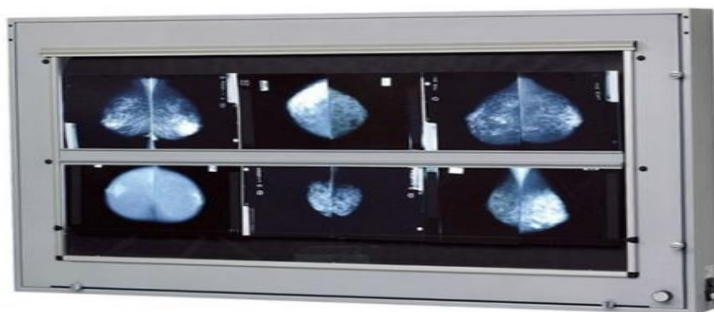
une pénétration adéquate et optimale, de sorte que l'utilisation d'une lampe forte pour analyser les zones superficielles ou sombres est en règle inutile.

L'imagerie numérique offre l'accès aux applications de diagnostic assisté par ordinateur, dont les modalités sont en cours d'élaboration pour certaines et d'évaluation pour d'autres :

- ✓ Détection automatique des microcalcifications et des opacités anormales ;
- ✓ Analyse de forme des microcalcifications et stéréotaxie 3D ;
- ✓ Tomosynthèse ;
- ✓ Angiomammographie.

L'imagerie numérique donne accès à toutes les modalités d'imagerie en réseau, d'archivage et de télétransmission .

➤ Négatoscopes :



Les négatoscopes utilisés en dépistage et diagnostic doivent être dédiés à la mammographie (alimentation haute fréquence) et conformes à la norme IN 6856 du 1er avril 1994, première partie. La lecture doit se faire dans une pièce peu éclairée (luminosité ambiante inférieure à 50 lux), sur des négatoscopes dédiés comportant des volets opaques pour occulter toute la surface lumineuse non recouverte par les films et permettant, au minimum, de comparer deux films 24 × 30.

La lecture à l'aide d'une loupe est indispensable, notamment pour la recherche et l'analyse des microcalcifications.

b) Technique :

Quelle que soit l'incidence, le positionnement du sein doit être parfait, grâce à une traction et une compression optimales du sein. La compression, tout en restant supportable par la patiente, est fondamentale car elle permet de diminuer :

- L'épaisseur du sein, permettant une meilleure détection des petites anomalies ;
- Le flou géométrique ;
- Le flou cinétique (immobilisation du sein) ;

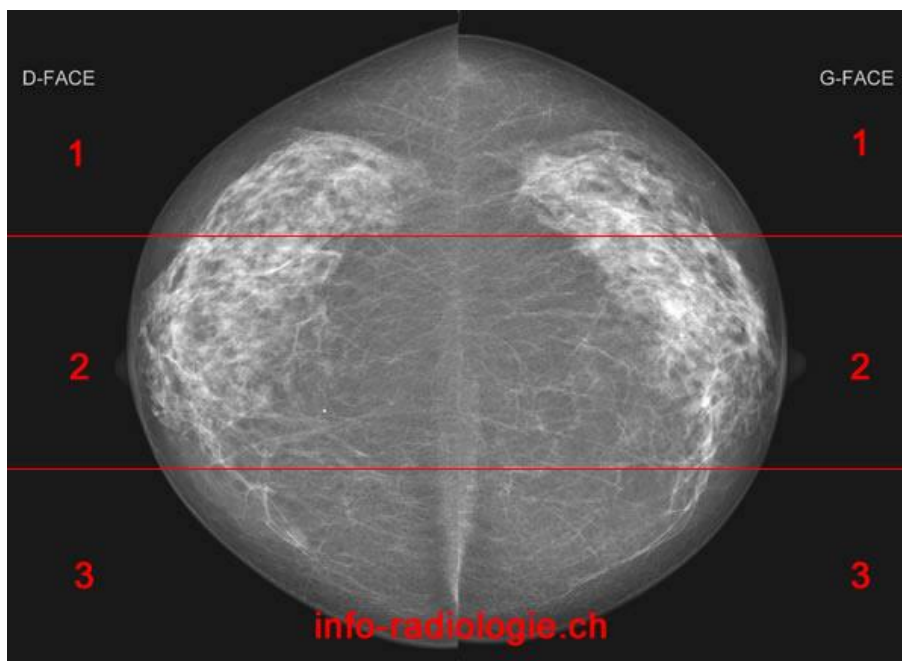
- Le rayonnement diffusé (amélioration du contraste) ;
- La dose.

Les incidences doivent être parfaitement symétriques. Il ne doit pas exister de plis cutanés ou d'artefacts.

❖ Incidences standards :

En diagnostic, trois incidences sont en règle pratiquées : incidence de face ou craniocaudale, incidence de profil externe et incidence oblique externe.

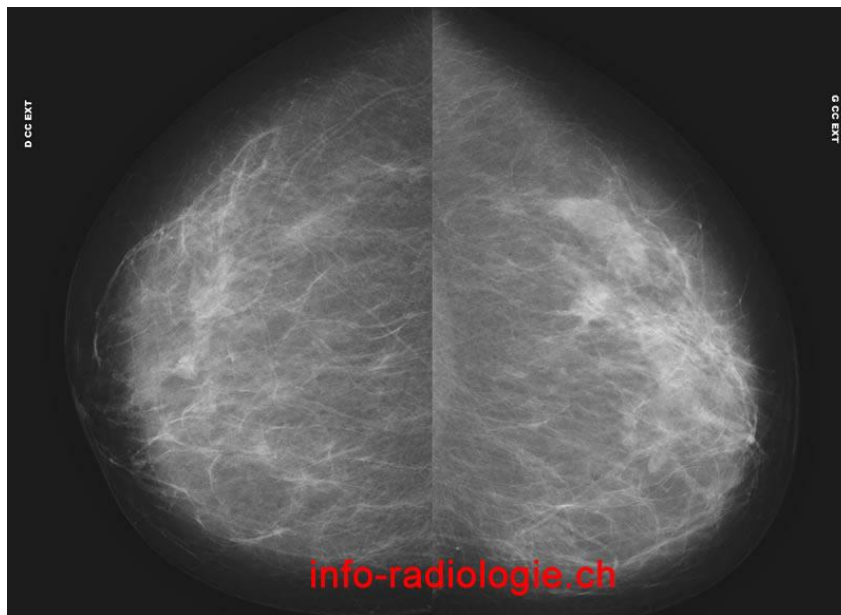
✚ Incidence de face ou cranio caudale :



La réalisation du cliché et la réduction de la douleur liée à la compression du sein sont facilitées par l'élévation du porte-cassette. Il faut plutôt privilégier légèrement la partie externe du sein, car il est de toute façon impossible d'avoir à la fois la totalité des quadrants internes et externes sur cette incidence.

- Les critères de qualité sont :
 - ✓ Le sein au centre du film
 - ✓ la visibilité du pectoral en arrière
 - ✓ Le mamelon bien orienté vers l'avant ou légèrement en dedans.

✚ Incidence de profil externe :

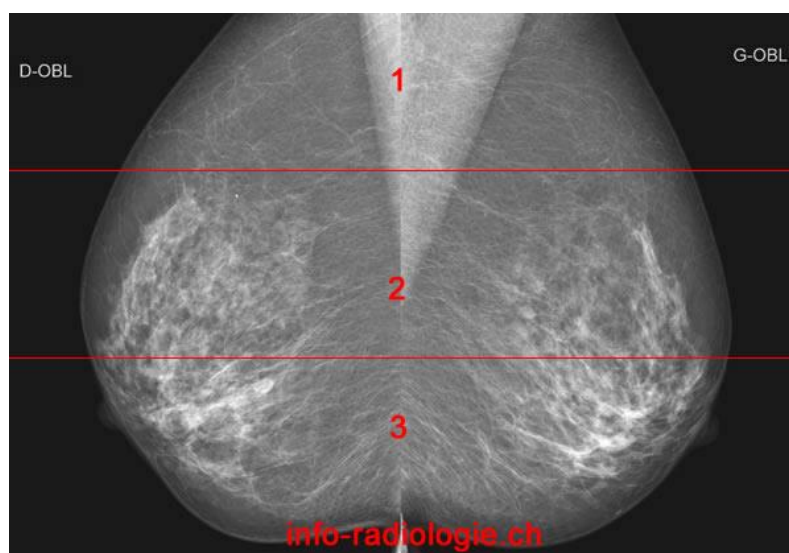


• Les critères de qualité sont :

- ✓ Le mamelon sur une ligne horizontale
- ✓ La visibilité du pectoral
- ✓ La visibilité du sillon sous-mammaire.

L'incidence de profil est toujours nécessaire pour l'analyse d'un foyer de microcalcifications car elle seule peut montrer le caractère éventuellement déclive, cupuliforme, des calcifications, preuve de leur bénignité . Elle est utile pour localiser précisément une image infraclinique.

✚ Incidence médiolatérale oblique :



- ✓ Elle est parfois utilisée seule en dépistage (ou couplée à une incidence de face).
- ✓ Le muscle pectoral doit faire un angle de 40° à 50° avec le bord du film et être visible jusqu'au niveau d'une ligne horizontale passant par le mamelon.
- ✓ Ce dernier doit se projeter en avant.
- ✓ Le sillon sous mammaire, le prolongement axillaire et la lame graisseuse rétro-glandulaire doivent être visibles.
- ✓ C'est l'incidence qui explore le plus de tissu mammaire, à l'exception d'une partie interne de la glande.

❖ Autres incidences :

- ✚ Incidence caudocrâniale : Elle est parfois utile pour les lésions des quadrants inférieurs (sillon sous-mammaire) et chez les patientes présentant une importante cyphose dorsale.
- ✚ Face externe, face interne : Ces deux incidences permettent de privilégier l'analyse des quadrants externes ou des quadrants internes (lésion profondément située et/ou très périphérique).
- ✚ Profil interne : Il est utile pour mieux explorer les lésions des quadrants internes.
- ✚ Incidences tangentielles : Elles permettent de confirmer le siège superficiel d'une lésion.
- ✚ Clichés localisés et agrandis

c) Étude des microcalcifications :

Il faut utiliser un foyer fin de 0,1 mm et des clichés localisés agrandis pour l'analyse des microcalcifications dépistées par les clichés standards.

Le risque de flou géométrique lié à la suppression de la grille est compensé par le phénomène de l'air-gap. L'augmentation théorique de la dose est compensée par la suppression de la grille. L'agrandissement permet une meilleure analyse des caractères quantitatifs, morphologiques et topographiques des microcalcifications, et une meilleure comparaison d'un examen à l'autre.

Les microcalcifications sont classées selon **la classification modifiée de Le Gal**.

- Type 1 : annulaires ou arciformes, horizontales ou semi-lunaires, sédimentées sur le profil, losangiques.
- Type 2 : rondes et régulières.
- Type 3 : poussiéreuses.
- Type 4 : punctiformes, irrégulières, granulaires, de contours anguleux
- Type 5 : vermiculaires, ramifiées.

d) Étude des opacités :

L'agrandissement n'est pas toujours indispensable, mais le plus souvent utile.

La compression localisée sur la zone d'intérêt peut désarticuler une image de sommation fibreuse et montrer l'absence d'organicité .

À l'inverse, elle peut faciliter l'analyse des contours d'une opacité dans un sein dense, en écartant la fibrose ambiante .

Elle peut ainsi confirmer le caractère régulier des contours ou, à l'inverse, révéler des lobulations ou des spicules, voire des micro-calcifications intrinsèques ou adjacentes .

e) Étude des prothèses :

La manœuvre d'Eklund est utile pour refouler en arrière la prothèse derrière le compresseur et permettre une exploration maximale de la glande en avant de l'implant. Elle est plus facile à réaliser en cas de prothèse rectro pectorale. En cas de prothèse prépectorale , elle n'est possible que si la prothèse et le sein sont souples, dépressibles facilement, et s'il n'existe pas une coque importante

f) Date de réalisation :

- La mammographie doit être faite dans la première moitié du cycle , vers le 10^{ème} jour .
- Elle est en général inutile chez la femme jeune (<30ans) car le sein est trop dense et le cancer est exceptionnel avant cet âge .
- Il en est de même chez la femme enceinte ou allaitante .

Cet examen ne sera jamais répété avant un délais de 3 à 6 mois chez une femme dont on veut surveiller une image suspecte et tous les 2 ou 3 ans dans le cadre de dépistage, en l'absence de signes cliniques .

g) La lecture de la mammographie :



- Les clichés seront posés sur un bon négatoscope, en rapprochant les 2 profils et les 2 faces l'un contre l'autre de façon à bien les comparer .
- Comparaison avec les clichés des années antérieures .
- Qualité des clichés :
 - Seins bien positionnés
 - Pectoral visible sur le profil
 - Le mamelon doit surtout les clichés se projeter en dehors des seins pour éviter la superposition
 - Exposition correcte : sein ni trop « blanc » ni trop « noir »
- La lecture se fait cliché par cliché ,à l'œil nu puis à l'aide d'une loupe
- Toute image pathologique doit être trouvée sur la face et le profil du même sein
- Toute image qui n'est visible que sur une seule incidence et qui n'est pas observée sur l'autre cliché orthogonal est en général une image construite par la projection de plusieurs images du volume mammaire sur le plan du film .
- L'examen clinique doit toujours accompagner, car la constatation d'une anomalie clinique guide la lecture attentive des clichés dans le quadrant suspect .
- De même une image suspecte sur le cliché peut guider la palpation et permettre de trouver une petite tuméfaction qui serait sans cela passée inaperçue .
- Ce n'est qu'après s'être fait sa propre conviction qu'on lira le compte rendu du radiologue.

1 . Sein normal :

Outre le revêtement cutané , le sein comporte 03 types tissulaires :

+ Tissu glandulaire :

5% du volume mammaire ,non visible à la radiographie ,se développe surtout pendant la grossesse et l'allaitement .

+ Tissu fibreux conjonctif :

Se traduit à la radio par des opacités plus ou moins blanches , plus ou moins régulières .

Divergentes du mamelon vers la périphérie .

Rattachée à la face profonde du derme par des expansions bien visibles « les crêtes de DURET »

Très important chez la femme jeune =cliché difficile à lire .

Augmente avant les règles ,diminue avec l'âge = remplacé par du tissu adipeux .

+ Tissu adipeux :

L'élément gris clair sur lequel se « silhouettent » les éléments opaques .Augmente avec l'âge ,et conditionne la lisibilité des clichés .

Pour qu'une lésion pathologique soit vue ,il faut qu'elle ait une densité différente (calcification), qu'elle déborde le conjonctif en se projetant sur la graisse(opacité ronde ou spiculaire)ou qu'elle déforme la trame conjonctive (rupture architecturale) .

2. Images radiologiques :

Plusieurs types d'images peuvent être observés.

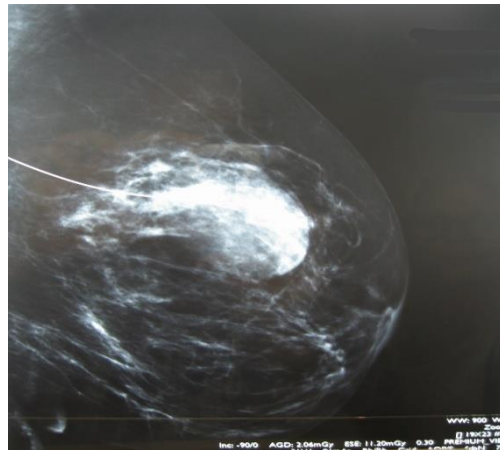
+ Les opacités : Elles sont de plusieurs types :

Image spiculaire :

Comportant une opacité irrégulière, dense, à contours flous hérissés de spicules courts, réalisant une image stellaire avec un centre plus ou moins dense avec des microcalcifications, les spicules sont en nombre variable et de longueurs inégales

La valeur prédictive positive de cette image est supérieure à 90%.

- ✓ Image spiculaire + masse palpable + microcalcifications + signes cutanés = cancer jusqu'à preuve du contraire .
- ✓ Toute opacité spiculaire doit être opérée .

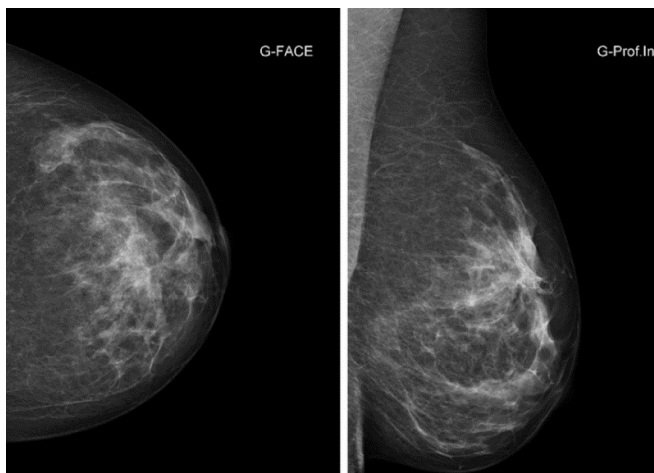


Opacité ronde :

Elle correspond le plus souvent à une lésion bénigne.

Ce type d'image doit être analysé par échographie pour rechercher des signes de malignité : **végétation intrakystique, contours irréguliers et parois épaissis.**

+ Les désorganisations architecturales :



- Elles constituent l'un des signes les plus difficiles à repérer et à interpréter sur une mammographie.
- Il s'agit d'images discrètes, de convergence fibreuse à l'origine d'une désorganisation de l'architecture habituellement orientée selon l'axe galactophorique, convergeant vers le mamelon.
- Focalisées : cancer dans 20% des cas .
- Plus diffuses : à un quadrant par exp : peuvent aussi témoigner d'un cancer .
- L'indication dépend de la clinique , la présence de microcalcifications ,et de la biopsie.

✚ **Images claires** : Hématome ,cystostéatonecrose.

✚ **Macrocalcifications** :

Bénignes ,>0.5 mm ,ce sont des calcifications de fibroadénomes , ou vasculaires (linéaires et parallèles)ou encore moulant un galactophore sous mamelonnaire (ectasie galactophorique)



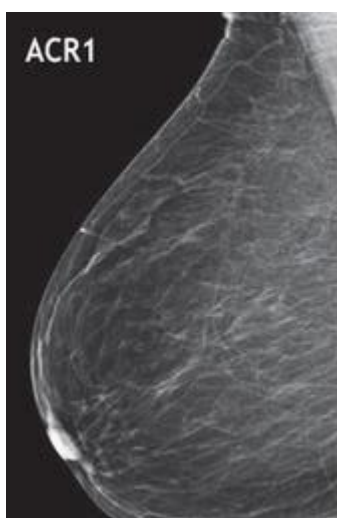
✚ **Les microcalcifications** :

- D'interprétation plus difficile , sont de différents types et correspondant à des risques différents.
- Associée à une masse palpable ou à une image radiologique typique d'un cancer =le dg est simple.
- Isolée : le dg est plus difficile ,et peut témoigner d'un cancer infra-clinique dans 30 à 50%des cas .
- Elles doivent alors être analysée avec précision à la loupe dans leur morphologie ,leur nombre ,leur regroupement ,leur topographie afin de définir celles qui doivent être biopsiées de celles qui doivent être surveillées .
- L'agrandissement peut être alors très bénéfique ,de même qu'un prélèvement stéréotaxique .
- Une classification a été proposée par l'American College of Radiology(ACR),l'Ecole Européenne de Cancérologie (ESO)l'Anaes et l'HAS.
- Ces organismes conseillent de formuler les hypothèses dg liées à la lecture des mammographie selon une classification standardisée allant de la normalité à la quasi certitude de malignité .

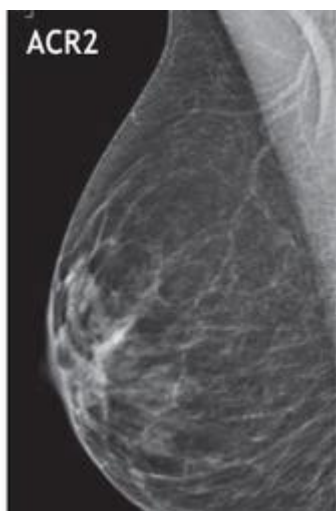
- Au terme de cet examen, l'image mammographique doit être classée selon la classification de l'American College of Radiology (ACR) qui comprend cinq niveaux. En cas d'images ACR 4 à 5, des prélèvements biopsiques percutanés sont nécessaires.

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion a. Correspondance avec le système BI-RADS de l'American College of radiology (ACR), proposée par l'ANAES

ACR 0: Des investigations complémentaires sont nécessaires (comparaison avec des documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.). Il s'agit d'une classification « d'attente », qui s'utilise avant que le bilan d'imagerie soit complété et permette une classification définitive. Elle est utilisée en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis.



ACR 1: Mammographie normale.

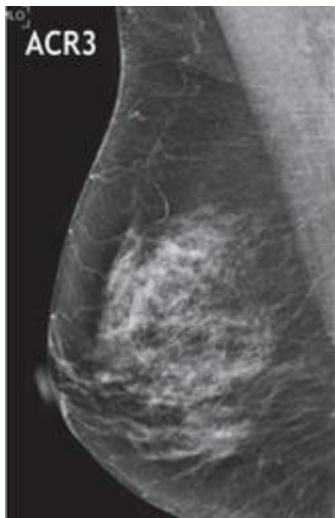


ACR 2:

Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance, ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste),
- Ganglion intramammaire,
- Opacité(s) ronde(s) correspondent à un/des kyste(s) en échographies,

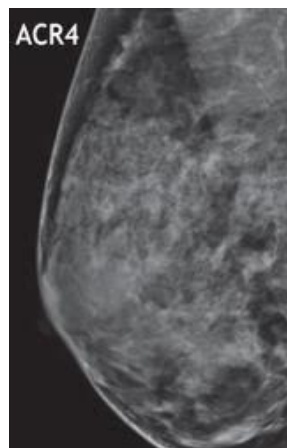
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (liposome, hamartome, galactocèle, kyste huile),
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture,
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcification vasculaire, etc.),
- Macrocalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques b,
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.



ACR 3:

Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 à 6 mois) est conseillée :

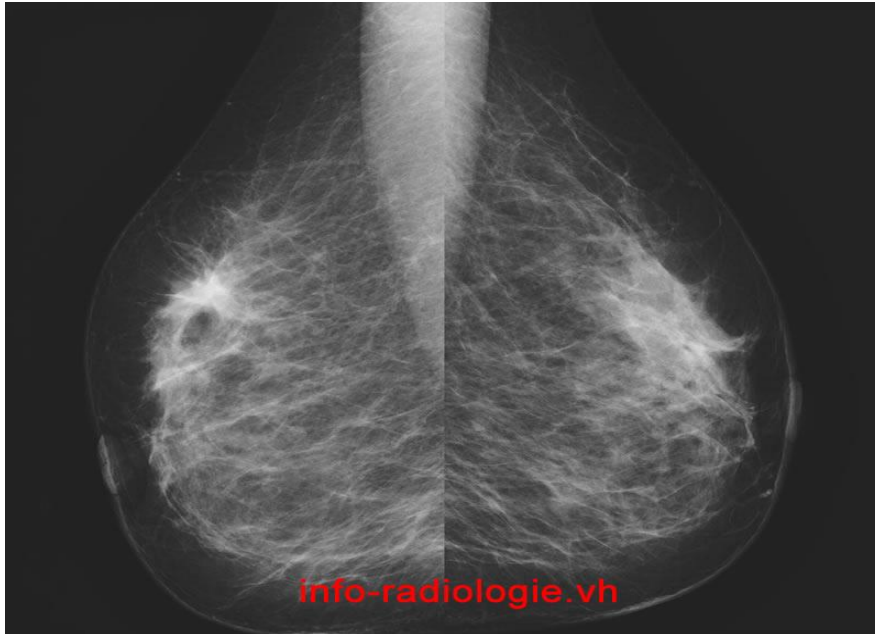
- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés,
- Petit(s) amas rond(s) ou ovales de calcification amorphe, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome,
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans lobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie,
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.



ACR 4:

Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui nécessite une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales,
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses,
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granuleuses, peu nombreuses,
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense,
- Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume,
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable,
- Asymétrie(s) ou surcroûts de densité localisée(s) à limites convexes ou évolutif(s) ;



ACR 5:

Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes, ou granuleuses, nombreuses et groupées,
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique, hormis l'ectasie canalaire sécrétante,
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité,
- Microcalcifications groupées ayant augmentées en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes,
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers,
- Opacité spiculée à centre dense.

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque.

La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée ACR 2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc

h) Les bénéfices et les risques liés à la mammographie de dépistage :

Les avantages de la mammographie :

Le dépistage réduit de 10 à 40 % le risque de survenue du cancer du sein.

C'est la seule méthode qui permet le dépistage des cancers insitu et infra-cliniques (50-75 ans)

La réduction de la mortalité et de la morbidité liées à la maladie,

La réduction des coûts de prise en charge grâce à la détection précoce des tumeurs.

Le sein est plus souvent conservé, la prescription de chimiothérapies est moins fréquente.

L'allongement de l'espérance de vie et de la qualité de vie .

Les risques du dépistage par mammographie :

L'un des risques les plus fréquemment évoqué dans le dépistage du cancer du sein est le surdiagnostic.

Il comporte 15 à 20% des faux négatifs et engendre des examens en excès avec :

Des biopsies inutiles ,le diagnostic de lésions insitu ,voir invasives

Absence baisse des traitements agressifs ,au contraire une augmentation des mastectomies de 20% (revue prescrire 2006) .

L'anxiété et le recours aux examens complémentaires en cas de résultats faussement positifs, L'inconfort lié à l'examen, l'exposition aux radiations, les conséquences psychologiques, sociales et familiales .

i) Les recommandations de la Haute Autorité de Santé :

Les modalités de dépistage mammographique ou de suivi mammographique des femmes alternent dans leurs fantaisies selon les spécialistes, et le consensus n'est pas là dès lors qu'il y a un antécédent familial quelque part dans la lignée.

De ce fait des protocoles très différents et fort subjectifs sont appliqués selon les praticiens dans la fréquence et le début du dépistage pour les patientes, certains jugeant qu'un antécédent familial quel qu'il soit nécessite un dépistage annuel dès 30 ou 40 ans, au choix, d'autres estimant que deux cas de cancers chez de vagues cousines justifient un dépistage pour toute la parentèle, et ainsi chacun y va de sa propre « cuisine » personnelle.

Les demandes formulées auprès des radiologues varient elles aussi tout autant dans la créativité, et il serait bon de nous référer, nous tous, praticiens, aux recommandations officielles disponibles pour l'instant sur le site de l'HAS ⁽²⁷⁾ Haute Autorité de Santé) si la patiente souhaite poursuivre un dépistage régulier après avoir été bien informée des tenants et des aboutissants (et c'est là où le bât blesse...).

Même si ces recommandations sont incitatives, sujettes à révision et pourraient changer à l'avenir, elles constituent un barème officiel de ce qui devrait se pratiquer selon cette autorité de santé pour la tranche d'âge 50/74 ans, et ont le mérite d'unifier les conduites à tenir.

✚ Situations ne nécessitant pas un dépistage spécifique :

- **En cas de densité mammaire radiologique après la ménopause supérieure à 75 % (type 4 de la classification BIRADS de l'ACR)**

La HAS considère qu'aucun dépistage spécifique par imagerie ne doit être proposé en dehors de la participation au programme national de dépistage organisé.

Seule une échographie mammaire peut être réalisée par le radiologue devant des difficultés d'interprétation de la mammographie en raison de l'effet masquant de la densité sur la détection des lésions.

- **La densité mammaire élevée avant la ménopause n'a pas été retenue comme un facteur de risque à l'issue des travaux du volet 1. (NDLR : volet 1 des travaux de la HAS : identification des facteurs de risque ; volet 2 : recherche des stratégies efficaces, sûres et efficaces pour les femmes ayant des facteurs de risque nécessitant un dépistage spécifique).**
- **En cas de traitement hormonal substitutif ou traitement hormonal de la ménopause en cours**

En cas de prescription avant 50 ans et en l'absence de données suffisantes pour déterminer la balance bénéfico-risque de la mammographie, aucune surveillance radiologique spécifique n'est recommandée.

- **En cas de prescription après 50 ans, aucune surveillance radiologique spécifique n'est recommandée.**

✚ Situations nécessitant un dépistage spécifique :

- **En cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire in situ**

La HAS recommande la réalisation d'un examen clinique tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement. Une mammographie annuelle, unilatérale ou bilatérale selon le type de chirurgie réalisé, doit être effectuée, en association avec une éventuelle échographie mammaire en fonction du résultat de la mammographie.

Dans l'attente d'études de niveau de preuve suffisant, ce suivi est recommandé sans limite de durée.

- **En cas d'antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (antécédent d'irradiation pour maladie de Hodgkin)**

La HAS recommande la réalisation d'un examen clinique annuel à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 20 ans. Une IRM mammaire annuelle doit être effectuée à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 30 ans.

En complément de l'IRM réalisée en premier examen, la HAS recommande la réalisation d'une mammographie annuelle (une incidence oblique) en association avec une éventuelle échographie mammaire.

Dans l'attente d'études de niveau de preuve suffisant, ce suivi est recommandé sans limite de durée.

En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger (score servant à poser l'indication de la consultation d'oncogénétique) qui soit supérieur ou égal à 3 ET à la condition supplémentaire que la recherche initiale de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 ne soit pas connue dans la famille ou que cette recherche initiale n'ait pas été réalisée (c'est-à-dire en l'absence d'identification d'une mutation prédisposante sur le gènes BRCA1 ou 2).

Quel est ce score et comment l'utiliser ?

Le score d'Eisinger est un score familial d'analyse de l'arbre généalogique, utilisé pour valider l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il doit être réévalué dans une même famille si de nouveaux cas de cancers surviennent. Il peut permettre également de graduer le risque de prédisposition génétique au cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée. La probabilité de prédisposition héréditaire est plus élevée pour les scores d'au moins 5 que pour les valences 3 ou 4.

En cas de score d'Eisinger < 3 : la HAS ne préconise pas de dépistage spécifique.

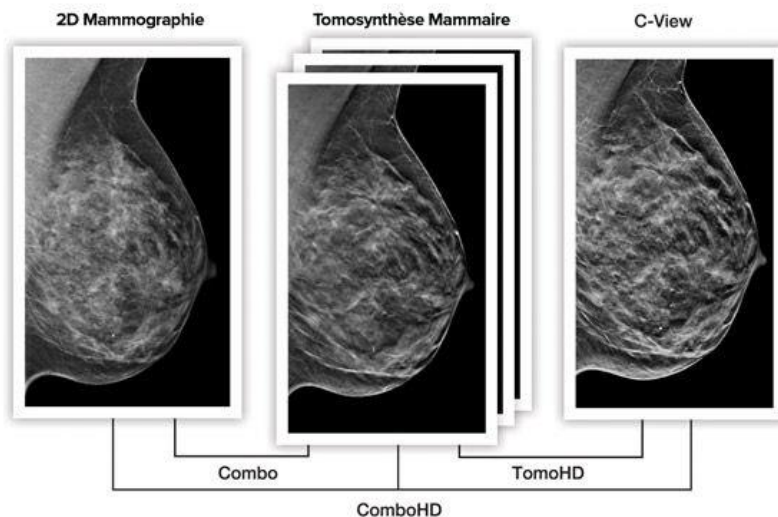
Les recommandations pour une prise en charge onco-génétique et un suivi personnalisé concernent le cas des femmes ayant **un antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger ≥ 3 et recherche de mutation non connue ou non réalisée.**

Tomosynthèse :

La tomosynthèse est une méthode d'acquisition dans laquelle plusieurs clichés de basse dose sont réalisés sous différents angles. L'ordinateur génère alors une image de la glande mammaire en trois dimensions (3D) qui permet de s'affranchir au moins partiellement des structures parenchymateuses de voisinage siégeant au contact d'un cancer et pouvant gêner potentiellement sa visualisation, et de négativer les phénomènes de convergence engendrés par la superposition de plusieurs structures mammaires normales qui ne sont pas dans le même plan, potentiellement à l'origine de faux positifs. ⁽²⁸⁾

La tomosynthèse pourrait permettre de diminuer le taux de rappel lors du dépistage, le nombre de biopsies pour lésions bénignes, le nombre de clichés complémentaires (localisés, faces tournée, profil) et le nombre d'examen par IRM pour lésions douteuses en mammographie + échographie.

La performance de la tomosynthèse dans le dépistage est en cours d'évaluation. Le gain clinique en termes de nombre de cancers détectés et en diminution du taux de rappel n'a pas encore été établi. Par ailleurs, la plupart des équipes utilise actuellement le mode dit « combo » associant une ou 2 incidences de tomosynthèses à une mammographie 2D standard.



2. L'échographie mammaire :

Elle est réalisée à l'aide d'un appareillage en temps réel, à balayage manuel, équipé d'une sonde de haute fréquence, de 7,5 MHz au moins.

Le réglage du gain est un point essentiel car il doit permettre d'éliminer le bruit, sans méconnaître des signaux de faible amplitude qui peuvent être utiles au diagnostic



Les appareils les plus récents utilisent des sondes multifréquences large bande et l'échographie mammaire est généralement réalisée à des fréquences comprises entre 7 et 13 MHz, selon la morphologie du sein et le type de lésion.

Comme tous les autres types d'échographies, elle repose sur la **propulsion d'ultrasons** dans la zone à examiner. Les différents constituants mammaires renvoient ces ultrasons : cet écho est traduit directement en images sur un écran vidéo, ce qui permet d'avoir une vision assez précise de l'intérieur des seins

Cet examen complète et précise les images obtenues par mammographie. Il ne remplace pas une mammographie qui est l'examen de référence pour le sein.

Une échographie fournit des images "en temps réel", c'est-à-dire visibles immédiatement. L'échographie permet ainsi de comparer ce que l'on sent avec les doigts (lors de la palpation) et ce que l'on voit sur l'écran.

À faire avant une échographie mammaire :

- Une échographie mammaire est réalisable à n'importe quel moment du cycle menstruel. Il n'est pas utile d'être à jeun, ni de suivre un régime particulier. Si vous prenez des médicaments, signalez-les au radiologue.
- Le jour de l'examen, il est demandé de ne pas appliquer de produits cosmétiques sur la peau (crème, lait de toilette, parfum, talc) et de ne pas mettre de bijoux.
- Apportez toutes vos mammographies et vos autres documents radiologiques mammaires (échographie, IRM), ainsi que les résultats d'examens concernant vos seins (prélèvements, biopsies, comptes rendus de chirurgie).
- Ces documents permettent au radiologue de bien étudier les anomalies qui ont conduit à prescrire cet examen. Si le radiologue repère une anomalie, l'analyse de ces documents peut l'expliquer et éviter ainsi des examens plus approfondis.

Le déroulement de l'examen :

Le radiologue vous interroge et prend connaissance du compte rendu de la mammographie si celle-ci a été réalisée et du courrier de votre médecin traitant.

Il réalise un examen clinique des seins et recherche des ganglions anormaux au niveau des aisselles. Il applique ensuite sur les seins un gel permettant un bon contact entre la peau et la sonde d'échographie.

Le radiologue examine systématiquement tous les secteurs du ou des seins pour rechercher l'anomalie non expliquée par la mammographie.

La patiente est installée en décubitus latéral oblique plus ou moins marqué afin d'étaler la glande harmonieusement sur la paroi thoracique.

Le bras du côté exploré est relevé au-dessus de la tête ou derrière celle-ci. L'examen est toujours bilatéral et comparatif.

La sonde explore successivement, du haut vers le bas et du bas vers le haut, tous les quadrants, la région rétroaréolaire, les creux axillaires, les sillons sous-mammaires et l'espace inter mammaire.

Il est possible d'explorer le sein par des coupes sagittales ou des coupes radiaires autour de l'axe mamelonnaire.

La barrette linéaire est placée entre l'index et le majeur ou le pouce et le majeur, et la main glisse avec la sonde, étalant la glande de façon homogène et maintenant un bon contact sonde-peau. Cela permet d'associer la palpation à l'analyse échographique et de diriger au mieux celle-ci sur les éléments palpables. Cette exploration dynamique réalise une véritable palpation échoscopique.

L'échographie dure en moyenne 5 à 10 minutes.

Si des prélèvements sont réalisés au même moment, elle dure plus longtemps.

Le radiologue prend des photos de ce qu'il voit à l'écran.

Indications de l'échographie mammaire :

✚ Comme premier examen pour le diagnostic de cancer du sein :

- Femme de 30 ans et moins avec : Masse palpée (nouvelle ou progressive), écoulement mammaire pathologique (mono-orificiel, spontané, séreux ou sanglant);
- Masse palpée chez une patiente enceinte, en période d'allaitement, ou en post-op.

✚ En complément à (APRÈS) la mammographie :

- Femme de 30 ans et plus :

Suspicion clinique de cancer avec mammographie normale : masse palpée, ulcération cutanée en surface, inversion ou rétraction nouvelle du mamelon, lésion exémoïde nouvelle du mamelon, rétraction cutanée ou déformation du sein, écoulement mammaire pathologique ou rougeur diffuse avec peau d'orange et, plus rarement, douleur focale persistante ou évolutive et non cyclique;

- Suspicion d'abcès
- Mammographie anormale, sur des seins denses (densité 3 ou 4) ou sur recommandation du radiologue.
- Lors de la présence d'une masse ou d'un nodule dans une zone difficilement accessible avec des clichés mammographiques (quadrant supéro-interne, paroi thoracique, creux axillaire).

✚ En suivi :

Chez les patientes qui ont des lésions probablement bénignes et pour lesquelles on doit s'assurer de la stabilité sur une période de deux ans.

Lorsque la patiente porte des implants mammaires

✚ En dépistage :

- Chez les patientes présentant un risque très élevé de néoplasie (statut de porteur du gène BRCA1 ou BRCA 2), et qui ne peuvent pas ou ne veulent pas subir une IRM de dépistage, l'échographie de dépistage peut être utilisée en complément à la mammographie.

✚ Comme moyen de repérage lors d'une ponction ou d'une biopsie.

- ✚ **Comme moyen de repérage préopératoire en marquant l'emplacement du nodule.**
- ✚ **Comme moyen de contrôle d'une pièce opératoire.**

Il faut alors toujours s'assurer de la concordance clinique-radio-échographique d'une anomalie : vérifier qu'il s'agit d'une seule et même lésion

Limites de l'échographie:

L'échographie ne détecte que très rarement un cancer non vu à la mammographie. Cependant elle va permettre de mettre en évidence un grand nombre de lésions bénignes liquidiennes ou solides qui pourraient déboucher sur une surveillance accrue; ce qui générerait beaucoup d'angoisse pour la patiente. L'échographie n'est donc pas indiquée :

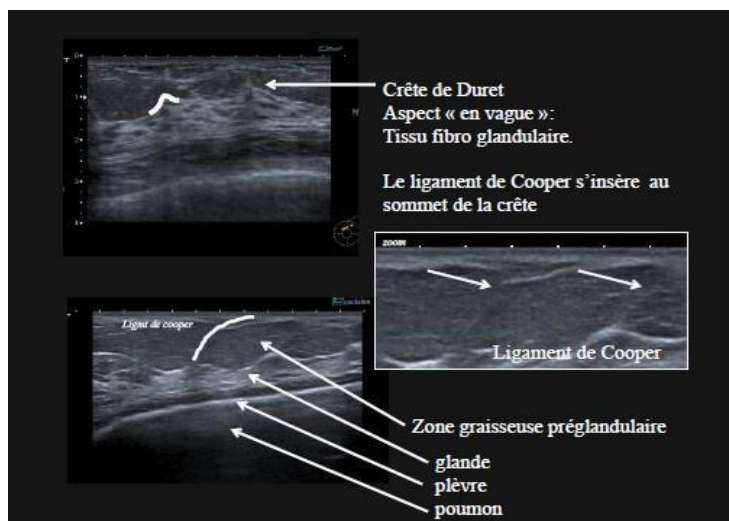
- Pour le suivi de kyste
- Pour les douleurs mammaires uni ou bilatérales cycliques
- Pour les douleurs mammaires non cycliques mais diffuses
- Pour les écoulements mammaires bilatéraux et pluri-orificiels
- Pour les lésions décrites comme bénignes et/ou stables à la mammographie.

L'interprétation :

L'interprétation repose sur la connaissance du normal, des variantes du normal et des multiples aspects de la pathologie mammaire. Si une image anormale est détectée, elle doit être explorée dans les plans transversal, sagittal, radiaire, antiradiaire, afin de préciser : – son caractère constant ou variable selon l'incidence ou le degré de pression de la sonde (déformabilité, mobilité, adhérence) ; – ses contours, son échostructure et son contraste ; – ses dimensions dans les trois axes.

• Les images normales:

Sur une coupe échographique normale, on distingue, de la superficie à la profondeur, le plan cutané, la graisse sous-cutanée, le tissu fibro-glandulaire, la graisse pré-pectorale, le muscle pectoral et les côtes, plèvre et poumon .



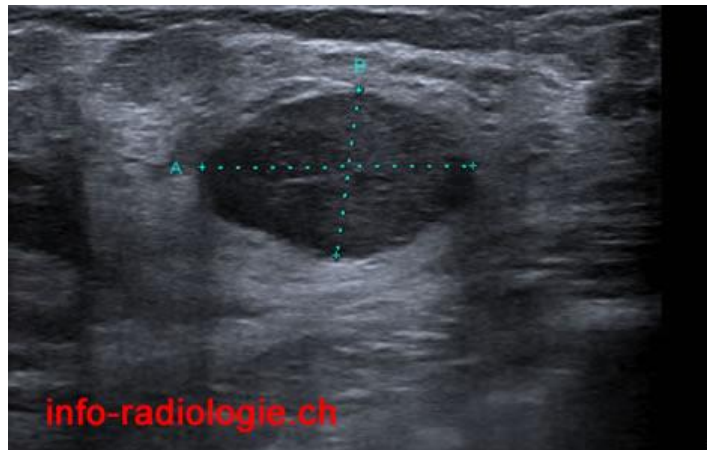


Figure 11: Aspect échographique d'un adénofibrome

• Les images pathologiques:

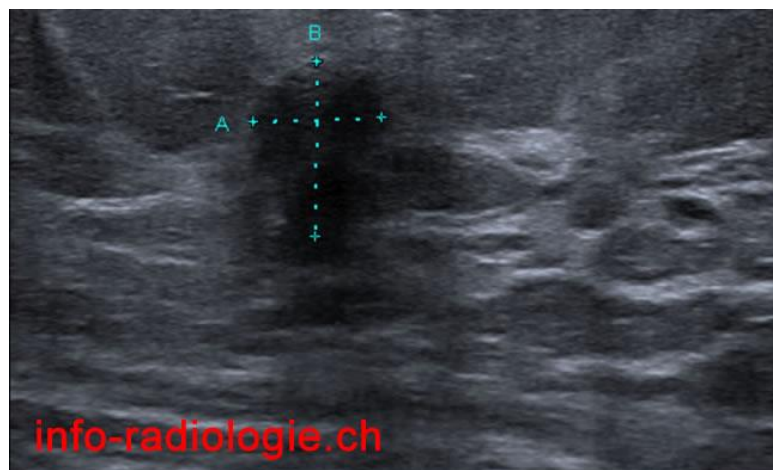
Le carcinome:

- L'adénocarcinome canalaire
- L'adénocarcinome lobulaire

Ils peuvent être in situ ou infiltrants. C'est une image irrégulière, floue, hypoéchogène, souvent unilatérale et unique. Parfois, l'image irrégulière infiltre le tissu graisseux sous-cutané. Elle est également non compressible avec une atténuation postérieure. On peut parfois repérer des calcifications intratumorales.

La tumeur phyllode:

C'est une masse ovoïde, hyperéchogène avec, souvent, un contenu hétérogène.



Masse hypoéchogène avec cône d'atténuation

Sonoélastographie mammaire :

La sonoélastographie est une modalité d'imagerie qui quantifie la rigidité relative du tissu cible par rapport au tissu environnant en utilisant US .

Elle permet de distinguer les masses mammaires solides bénignes et malignes et montre une meilleure spécificité .

Permet aussi de distinguer les masses solides des lésions kystiques

Pour les masses mammaires complexes, permet d'accroître à la fois la précision de la distinction entre les lésions bénignes et les lésions malignes et la spécificité de la décision de procéder à une biopsie

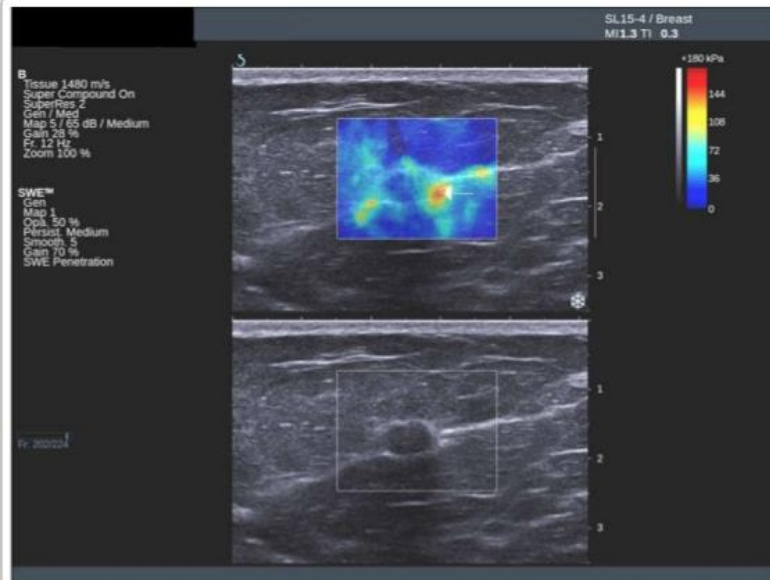
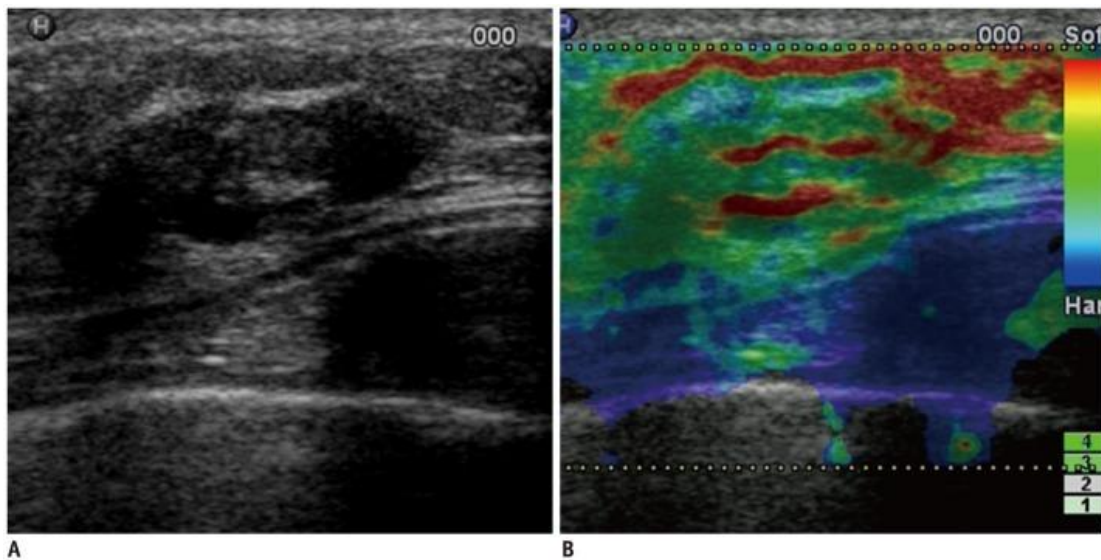


Figure 6 Ultrasound and elastography images of an invasive cancer. Ultrasound and elastography images showing an invasive cancer with benign greyscale features but suspicious peri-tumoural stiffness on the elastography image (arrow).



3. IRM mammaire :

Examen incontournable en pathologie mammaire, qui peut intervenir à toutes les étapes du cancer (du dépistage au suivi post thérapeutique).

Conditions de réalisation:

- Vérifier l'absence de contre indication à l'IRM et à l'injection de gadolinium.

- 2ème partie de cycle,
- Arrêt du THS pendant 6 semaines si possible.
- Attendre 6 mois après chirurgie, 12 mois après radiothérapie.
- Pas de délai après ponction ou biopsie.
- Pas de jeûne nécessaire.
- Antenne dédiée sein, patiente en procubitus,
- Pose d'une voie veineuse.

Indications :

✚ Diagnostic et détection du cancer du sein :

- Lésion visible sur 1 incidence mammographique.
- Écoulement mammelonnaire (unipore, unicanalaire) avec mammographie normale et galactographie négatives.
- Anomalie palpatoire avec mammographie et échographie non contributives.
- Exploration d'une adénopathie métastatique axillaire isolée (T0N1b).
- Femmes jeunes <40 ans à haut risque (mutation génétique BRCA prouvée ou 1 er degré, familles à risque).
- Recherche d'un cancer controlatéral chez des femmes jeunes déjà porteuses d'une tumeur mammaire (carcinome lobulaire).
- Cancer lobulaire infiltrant (option, hors Reco HAS)
- Discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre clinique et imagerie std ou entre mammographie et écho et impactant sur l'acte chirurgical
- Chirurgie avec oncoplastie programmée
- Au cas par cas dans autres contextes cliniques (avis pluri- disciplinaire)

✚ Prothèses :

- Recherche de rupture intra ou extra capsulaire.
- Cancer sur prothèse.

✚ Bilan d'extension du cancer du sein :

- Détection : multifocalité, multicentricité.
- Analyse mammographique ou échographique difficile.
- Carcinome lobulaire infiltrant.
- Adénopathie métastatique avec couple mammo-écho négatif.
- Recherche d'une extension à la paroi avant geste chirurgical.
- En pré opératoire, évaluer la réponse tumorale après un traitement néo-adjuvant

✚ Surveillance des seins traités :

- Détection des rechutes locales.
- Évaluation de la taille tumorale sous chimiothérapie néo adjuvante.
- Détection d'un reliquat tumoral après traitement chirurgical.
- Recherche de récurrence chez des patientes porteuses de prothèse mammaire.

Corrélation tomosynthèse-IRM en imagerie du sein :

L'imagerie par tomosynthèse qui permet d'obtenir des images par plan de coupe peut donc être comparée aux images obtenues par IRM. La corrélation est souvent forte (pour les masses et distorsion architecturale notamment) mais certaines images vues en IRM se présentent de façon très différentes en tomosynthèse. Par ailleurs, la découverte en tomosynthèse d'images non retrouvées sur les clichés bidimensionnels et sur l'échographie impose parfois le recours à l'IRM pour vérifier la véracité de l'image. Dans ces cas, il faudra aussi gérer les incidentalomes générés par cette technique d'imagerie sensible mais moyennement spécifique. La tomosynthèse pourrait aussi être utile en bilan de seconde intention après IRM et échographie non contributive. ⁽²⁹⁾

4. Angio-mammographie :

Fondée sur le même principe que l'IRM, l'angiomammographie consiste à réaliser des clichés mammographiques du sein après injection d'un produit de contraste iodé afin de mettre en évidence une angiogenèse tumorale.

La technique d'acquisition actuellement utilisée est celle de la double énergie qui exploite la dépendance énergétique de l'atténuation des rayons X à travers les différents composants du parenchyme mammaire, en particulier la molécule d'iode et les tissus mous.

L'image en basse énergie (26-32 kVp) correspond à un cliché de mammographie conventionnelle permettant une analyse morphologique 2D de la glande mammaire. Les images de haute et basse énergie sont ensuite combinées pour donner une image de soustraction où seules les prises de contraste sont visibles.

La durée totale de l'examen est d'environ 10 minutes et la dose totale d'irradiation pour une paire d'images (soit par incidence) est 1,2 fois la dose délivrée pour une projection en mammographie conventionnelle et dépend de l'épaisseur du sein comprimé et de la composition du sein.

Peut être une alternative à l'IRM, les données publiées montrent :

- Une sensibilité équivalente à celle de l'IRM pour le cancer index
- Une sensibilité un peu < de l'angio-mammographie/ IRM pour les cancers additionnels,
- Une meilleure spécificité (significatif) de l'angio-mammographie / IRM (moins de risque de faux +) . Les faux négatifs de l'IRM sont surtout des CLI et des CCIS (mais souvent avec Ca+ visibles)

5. Scanner dédié du sein :

Parallèlement au développement de l'angiomammographie, des scanners dédiés à l'imagerie du sein sont en cours d'évaluation.

La patiente est installée en procubitus, le sein, autour duquel tourne sur 360° une couronne d'émetteurs de rayons X et de détecteurs, pendant à travers un orifice. Cette technique bénéficie de la haute résolution spatiale avec possibilité de reconstructions multiplanaires.

La place de cette nouvelle technique reste à définir mais elle pourrait jouer un rôle dans le bilan d'extension locale des cancers du sein et la réalisation de procédures d'interventionnel mammaire avec la possibilité de gestes biopsiques ou d'ablation tumorale.

6. Mammoscintigraphie :

Les premières mammoscintigraphies ont été réalisées dans les années 1990 utilisant des gamma-caméras conventionnelles et l'injection du méthoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) marqué au technétium 99m qui est un radiopharmaceutique. Il s'agit d'un marqueur tumoral non spécifique de toute population cellulaire à renouvellement accéléré et forte activité mitochondriale d'où des faux positifs.

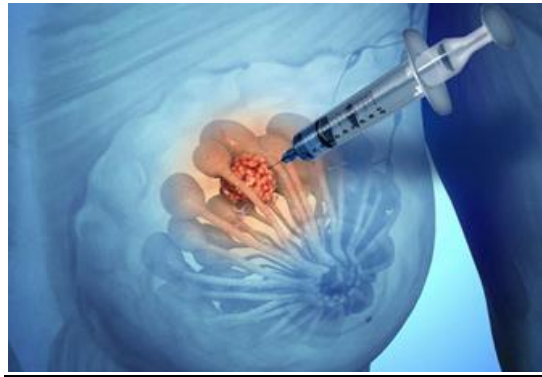
Les résultats ont montré une bonne sensibilité et spécificité globale pour la détection des cancers du sein mais une faible sensibilité pour la détection des tumeurs < 1 cm de diamètre. C'est pourquoi de petites gamma-caméras ont été développés (ou Breast-Specific Gamma Imaging). L'acquisition des images se fait comme sur un mammographe en incidence de face et oblique (facilitant la comparaison avec la mammographie) environ 5 minutes après l'injection de 20 mCi Tc99m sestamibi.

Les résultats utilisant cette nouvelle technologie sont encourageants montrant une bonne sensibilité évaluée à 92 % pour les lésions supracentimétriques et 67 % pour les lésions infracentimétriques évaluées dans l'étude de Brem et al. ⁽³⁰⁾.

- Cette technique présente pour avantage de ne pas être limitée par la densité de la glande mammaire ou la présence de prothèses mammaires.
- Elle pourrait également avoir un intérêt pour la recherche de récurrence sur sein traité, la recherche de multifocalité et l'évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante.

7. Etude anatomopathologique :

➤ Cytoponction : Etude cytologique :



Une fine aiguille est introduite dans le sein sous contrôle échographique pour aspirer du liquide ou des cellules, dont l'analyse microscopique apportera des premiers éléments relatifs à la nature de la tumeur. Cet examen permet par exemple de différencier un kyste d'une masse solide (qui peut être cancéreuse ou non).

Elle intervient généralement lorsque la lésion investiguée n'est pas liquidienne. Une ponction cytologique sous échographie peut être réalisée sur des lésions palpables et/ou suspectes à l'échographie. Toute ponction peut entraîner un déplacement cellulaire à distance de la lésion, le long du trajet de l'aiguille.

Bien qu'il soit possible de distinguer certains signes caractérisant ce trajet (nécrose, microtraumatisme, hémorragie) lors de l'analyse histologique, ceci pose un problème quand au diagnostic différentiel entre lésion in situ versus infiltrante. Il existe aussi la possibilité d'une récurrence sur le trajet de la biopsie mais celui-ci est faible

✓ Indications: - Kyste douloureux, - volumineux, tendu. - Collection.- Ganglion.

Elle se fait sans anesthésie sous contrôle échographique.

Si la lésion est kystique, l'aspiration constitue un traitement adéquat, pourvu que les résultats des examens clinique et radiologique concordent (le triple test) .

Lorsque la lésion est solide, on peut souvent en aspirer des cellules et les examiner au microscope. L'aiguille employée, généralement de calibre 23 ou 21 (23 ou 21 G pour gauge en anglais, équivalant à 0,34 ou 0,52 mm de diamètre interne, respectivement)⁴, laisse passer des cellules mais non des blocs de tissu.

La cytoponction ne permet donc pas d'évaluer la taille de la tumeur ni la présence ou l'absence d'infiltrations microscopiques, informations importantes pour la planification chirurgicale.

Son taux élevé de faux négatifs fait en sorte que l'absence de cellules cancéreuses ne permet pas d'exclure la présence d'un cancer occulte.

Le recours à la cytoponction, souvent sous guidage échographique, tend donc à être réservé au diagnostic des lésions clairement kystiques.

➤ **Etude histologique : Biopsies :**

✚ **Biopsie percutanée au trocart (BPT) traditionnelle**

Si les lésions sont solides, on essaie d'obtenir un fragment de tissu en utilisant une aiguille creuse, ou « trocart », de dimensions variables.

Le trocart est inséré au siège de la lésion décelée par mammographie (une masse ou des microcalcifications) pour prélever un échantillon du tissu mammaire.

Si les lésions ne sont pas palpables, l'intervention doit être réalisée sous guidage assisté par imagerie, surtout stéréotaxique ou échographique..

On prélève généralement au moins trois carottes , souvent beaucoup plus, constituées de 10 à 40 mg de tissu chacune. Le nombre de carotte et leur taille peut varier beaucoup d'un milieu de pratique à l'autre et selon l'indication . Chaque prélèvement exige la réintroduction de l'aiguille.

✚ **Microbiopsie :**

La microbiopsie se fait habituellement sous contrôle d'une échographie. Pour cela, la femme est allongée, comme pour une échographie banale. La peau est désinfectée. Le radiologue effectue une anesthésie locale avant d'intervenir. A l'aide d'un pistolet automatique, il prélève dans le nodule suspect des fragments de tissu (généralement deux à six prélèvements sont nécessaires) de la taille d'un spaghetti.

L'examen dure quelques minutes. Un pansement compressif est ensuite posé, il doit être gardé trois à quatre heures. Par la suite, les douleurs sont rares mais il peut apparaître un hématome ou une ecchymose. Lorsque la masse suspecte n'est visible que sur la mammographie, le prélèvement pourra être effectué sous guidage radiologique.

Les microbiopsies permettent un diagnostic histologique fiable. Elles sont essentiellement utilisées pour le diagnostic des masses ou nodules car leur efficacité est excellente et généralement suffisante.

➤ **Indications :**

- Masses suspectes.
- Masses solides d'aspect bénin pour confirmation diagnostique. Elle se fait avec anesthésie sous contrôle échographique.

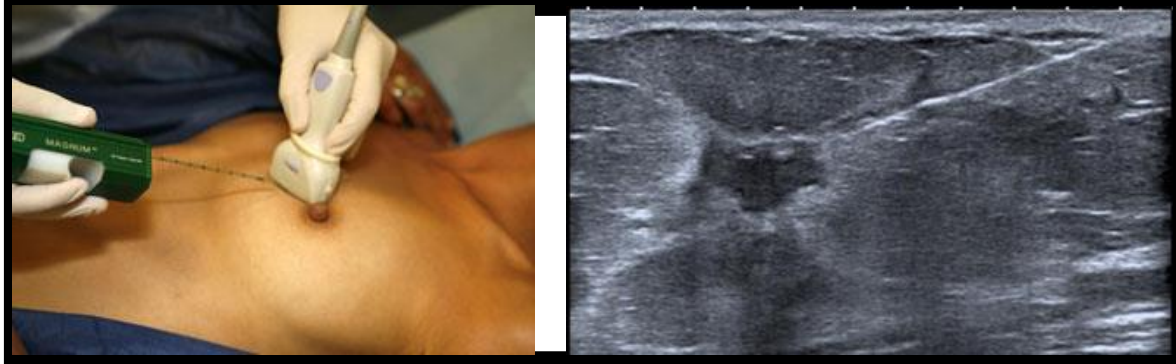
L'intérêt est de connaître la nature exacte de l'anomalie mammaire. Elle permet de distinguer les lésions bénignes et malignes dans plus de 98 % des cas.

➤ **Les risques liés à la microbiopsie:**

- Un malaise passager (l'intervention n'est pas douloureuse, mais elle peut être impressionnante, compte tenu de sa localisation).
- Risques d'hématome et de saignement existe chez les personnes prenant des anticoagulants ou de l'aspirine.
- Les complications infectieuses sont exceptionnelles.

➤ **Les limites de la microbiopsie:**

Ces limites sont liées au faible volume de glande recueilli. Ce volume est généralement suffisant pour diagnostiquer de façon fiable les nodules tissulaires. Mais ce prélèvement est insuffisant pour l'analyse des microcalcifications (entre 50 et 90 % de résultats négatifs qui ne permettent pas d'exclure un diagnostic de cancer). Dans ces cas, on préfère effectuer une macrobiopsie.



✚ **Macro biopsie :**

Les macrobiopsies sont utilisées pour les microcalcifications mammaires car il faut alors un volume de glande plus important pour faire un diagnostic précis. Elles sont aussi utilisées quand les microbiopsies s'avèrent insuffisantes.

L'intervention se fait avec une aiguille creuse de 3 à 4 mm de diamètre, munie d'un petit couteau cylindrique rotatif et d'un système d'aspiration par le vide. Le tissu à prélever est aspiré puis coupé à l'intérieur de l'aiguille. Contrairement à la microbiopsie, ce système ne nécessite qu'une seule ponction, la sonde restant en place pour recueillir plusieurs prélèvements. L'intervention se fait sous anesthésie locale, et ne laisse pas de cicatrice .

En cas de guidage radiologique, la technique est dite de « stéréotaxie ».



Cela permet de calculer par des clichés radios la position exacte de la partie à biopsier. La femme peut être en position assise, le sein comprimé dans un mammographe, ou allongée sur le ventre, sur une table de stéréotaxie spécifique, le sein passant par une ouverture.

En cas de guidage échographique, la femme est installée sur le dos comme pour une échographie standard.

Macrobiopsie mammaire par aspiration (MMA) :

La MMA fait appel à un trocart doté d'une fenêtre latérale. Le prélèvement des échantillons s'effectue par l'entremise d'une succion qui attire le tissu mammaire dans la fenêtre latérale. Un coupeuret cautérisant sectionne ensuite le tissu ainsi attiré. Le spécimen tissulaire est extrait non par la sortie de l'aiguille, mais plutôt par l'application d'une pression négative appliquée au trocart en le laissant dans le sein pour le prélèvement subséquent.

Des biopsies successives sont réalisées par rotation d'une molette qui imprime à l'aiguille une rotation de 360 degrés autour de son axe.

On obtient ainsi plusieurs cylindres de tissu sans qu'il soit nécessaire de retirer l'aiguille

Un trocart de calibre 14 permet de recueillir environ 44 mg de tissu, alors que le trocart de calibre 11, devenu la norme pour la MMA, en recueille 105 mg

Biopsie à très gros calibre :

Une autre variante de la biopsie percutanée est la technique nommée biopsie à très gros calibre, dont le prototype commercial est l'Advanced Breast Biopsy Instrumentation® (ABBI).

Ici, on insère un mandrin dans la lésion mammaire sous guidage stéréotaxique, puis on introduit un trocart dont le diamètre varie entre 5 et 20 mm autour du guide afin de prélever un plus gros fragment de tissu autour de la lésion.

Fiabilité de la cytologie

Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique anatomopathologique. Estimable aux environs de 3-4%. Intérêt +++ de la multidisciplinarité avec décision d'investigations complémentaires si cyto (ou biopsie) non concordante.

Fiabilité des microbiopsies

Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique anatomopathologique.

8. Etude histologique :

a) Classification histologique :

La classification actuelle utilisée est celle de l'OMS 2012. Les tumeurs épithéliales malignes ou carcinomes représentent la grande majorité des tumeurs malignes du sein. Les tumeurs malignes non épithéliales (sarcomes, lymphomes malins non hodgkiniens primitifs) sont rares (moins de 1% des cancers du sein) ⁽³¹⁾

Tumeurs épithéliales malignes

Néoplasies mammaires in situ

- Néoplasies Mammaires Intra épithéliales de type Canalaire
- Néoplasies Mammaires Intra épithéliales de type Lobulaire

Carcinome infiltrant de type non spécifique (invasive carcinome TNS = Ductal carcinoma NST OMS2003)

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellules géantes osteoclastiques
- Carcinome avec aspects choriocarcinomeux
- Carcinome avec aspects mégalocytaires

Carcinome lobulaire infiltrant

Carcinome tubuleux et cribriforme

Carcinome a différenciation médullaire

Carcinome muscineux et carcinome a cellules en bague a chaton

Carcinome a différenciation neuroendocrine

Carcinome papillaire infiltrant

Carcinome micro papillaire infiltrant

Carcinome a différenciation apocrine

Tumeurs des glandes salivaires et des glandes annexielles

Carcinome métaplasique

- Carcinome métaplasique de type épithélial pur
- Carcinome épidermoïde
- Adénocarcinome a cellules fusiformes
- Carcinome adenosquameux de bas grade
- Carcinome métaplasique fibromatose-like
- Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse

Carcinome adénoïde kystique

Carcinome mucoépidermoïde

Carcinome polymorphe

Carcinome a cellules acineuses

Carcinome a cellules claires (riches en glycogène)

Carcinome a cellules riches en lipides

Carcinome sébacé

Carcinome sécrétant

Carcinome oncocytique

Carcinome inflammatoire

Carcinome bilatéral et non synchrones

Tumeurs myoepithéliales
Myoepithéliome malin
Tumeurs mésenchymateuses malignes
Hemangiopericytome Fibrosarcome Schwannomemalin Angiosarcome Liposarcome Rhabdomyosarcome Osteosarcome Leiomyosarcome
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
Sarcome phyllode Carcinosarcome
Métastases mammaires
Lymphomes malins
Lymphome B diffus à grandes cellules Lymphome de Burkitt Lymphome du MALT de la zone marginale Lymphome folliculaire
Tumeurs du sein de l'homme
Carcinome in situ Carcinome infiltrant

Tableau 1 : Classification histologique OMS 2012

Types histologiques :

La forme la plus fréquente dans les cancers du sein est le carcinome canalaire infiltrant. Il existe différents types de cancer du sein selon les cellules à partir desquelles ils se développent. Les cancers du sein les plus fréquents (95 %) sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire qui se développent à partir des cellules épithéliales (carcinome) de la glande mammaire (adéno). Les adénocarcinomes naissent le plus souvent à partir des cellules des canaux et plus rarement à partir des cellules des lobules.

On distingue les cancers in situ et les cancers infiltrants:

- **Carcinome infiltré** : il peut être d'origine lobulaire ou canalaire et conduit à la formation de métastases, s'il n'est pas pris en charge. Il touche le canal lactifère ou le lobe glandulaire.
- **Carcinome inflammatoire** : situé en surface au niveau de la peau. Il est rare et difficile à traiter.
- **Carcinome canalaire in situ** : le plus fréquent et le plus facile à traiter. Il touche le canal lactifère.

A. Les adénocarcinomes in situ:

Lorsque les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure et donc sans qu'elle ait infiltré le tissu voisin, on parle de cancer ou carcinome in situ

- Le cancer canalaire in situ ou carcinome canalaire in situ (CCIS) :

C'est le plus fréquent, il est en augmentation avec le dépistage avec mammographie: huit à neuf cancers in situ sur dix sont des cancers canaux in situ. Il est constitué de cellules tumorales mais seulement localisées dans la lumière des canaux ne franchissant pas la membrane basale. Il est révélé dans 70 à 80 % des cas par des microcalcifications.

*** La maladie de Paget:**

Est un adénocarcinome du sein, c'est un cancer canalaire in situ de haut grade qui prend naissance dans les canaux galactophores. Elle peut alors se propager à l'aréole ou au tissu du sein plus profond.

Une croûte se forme au niveau du mamelon et de l'aréole, ces derniers deviennent rouges (comme pour un eczéma) et la peau se met à peler pouvant entraîner des lésions cutanées.

- Le cancer lobulaire in situ ou néoplasie lobulaire in situ ou carcinome lobulaire in situ (CLIS):

Plus rare, représente 10 à 15% des cancers du sein in situ. Il est constitué de cellules néoplasiques situées uniquement dans l'épithélium de lobule mammaire et ne franchissant pas la membrane basale.

Cette lésion est souvent de découverte fortuite. Le carcinome lobulaire in situ de forme classique est constitué de petites cellules et peut être difficile à différencier des hyperplasies lobulaires atypiques. **Il est considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein infiltrant et non comme un précurseur direct de cancer** (pas de malignité vraie locale et générale).

Sa prise en charge est différente des autres cancers du sein, il nécessite une surveillance.

Des formes moins fréquentes ont été récemment décrites et peuvent se présenter sous formes de microcalcifications: il s'agit du **carcinoma lobulaire in situ avec nécrose et du carcinoma lobulaire in situ à cellules pléiomorphes**.

Ces deux dernières formes ont une évolution différente de la forme classique et doivent être traitées comme des carcinomes canaux in situ.

B. Les adénocarcinomes infiltrants :

Lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de cancer ou carcinome infiltrant.

Les cancers infiltrants sont le plus souvent des cancers canaux.

Le cancer lobulaire infiltrant est plus rare.

Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps. Les ganglions le plus souvent atteints par les cellules du cancer du sein se trouvent sous les bras, au niveau des aisselles; on les appelle les ganglions axillaires.

-Cancer canalaire infiltrant :

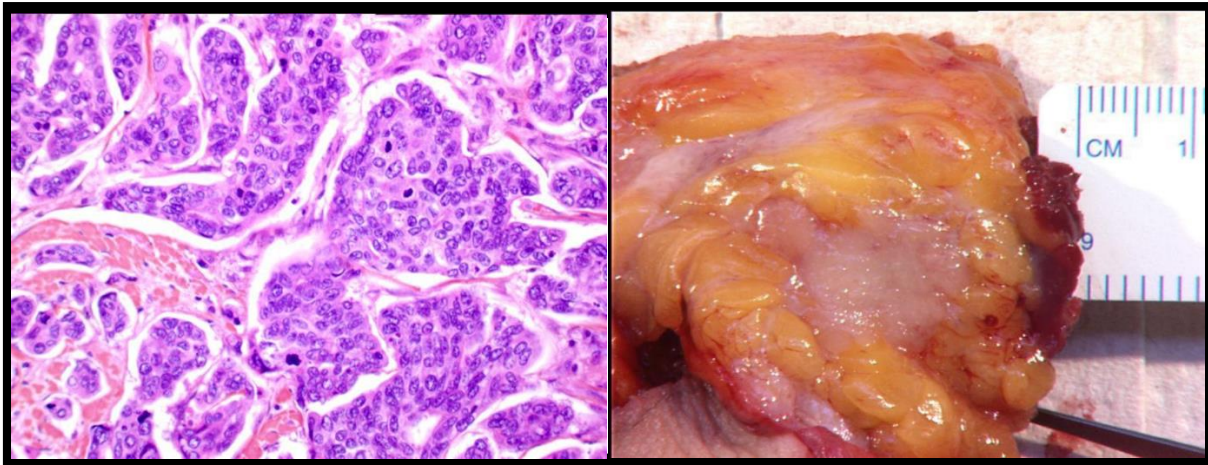


Figure 12: Cancer canalaire infiltrant aspect macroscopique et microscopique

-Cancer lobulaire infiltrant :

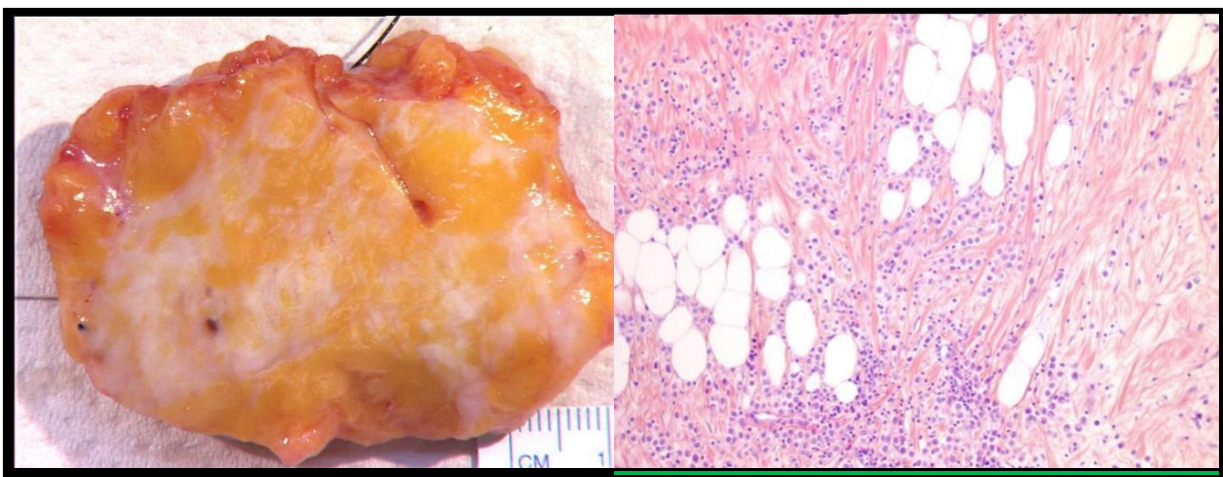


Figure13 : Cancer lobulaire infiltrant aspect macroscopique et microscopique

C. Les formes rares de carcinomes:

➤ Le carcinome médullaire:

Représente 1 % des cancers du sein infiltrants. Il se manifeste davantage chez les femmes de moins de 50 ans. Sa bordure est souvent ronde et bien définie, il ressemble parfois à un fibroadénome à la mammographie ou à la palpation lors de l'examen clinique des seins.

Le carcinome médullaire a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant.

Lorsqu'un carcinome médullaire est découvert chez une femme jeune, les médecins suspectent fortement une forme génétique.

➤ **Le carcinome mucineux:**

Est rare, il représente environ 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il est aussi appelé carcinome colloïde. Il se développe plus souvent chez les femmes âgées de 60 à 70 ans. Il est formé de cellules cancéreuses qui sécrètent du mucus. Le carcinome mucineux a un meilleur pronostic que les autres types courants de cancers du sein infiltrants.

➤ **Le carcinome tubuleux:**

Est un autre type de cancer assez peu commun qui représente de 1 à 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il se manifeste davantage chez les femmes de 55 ans et plus. Il porte le nom de tubuleux en raison de l'aspect des cellules au microscope. Le carcinome tubuleux a tendance à être de petite taille et à ne pas se propager souvent aux ganglions lymphatiques des aisselles. Il a aussi un meilleur pronostic que le carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant.

➤ **Le carcinome papillaire:**

Peut être infiltrant ou non. Lorsqu'il est infiltrant, il ne représente pas plus de 1 à 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il a tendance à se manifester chez les femmes âgées. Le carcinome papillaire infiltrant (hormis la forme micropapillaire) a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant.

➤ **Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome :**

C'est un carcinome très rare dont l'aspect histologique est comparable aux tumeurs de même type des glandes salivaires.

- Macroscopiquement : c'est une tumeur à contours généralement assez nets, dure à la coupe.

- Microscopiquement : se distingue généralement par l'association d'un contingent de cellules basaloïdes et un contingent de cellules épithéliales. L'agencement épithélial se fait sur un mode cribriforme, tubulaire, trabéculaire ou massifs.

➤ **Carcinome inflammatoire:**

C'est une forme particulière de carcinome mammaire avec une présentation clinique secondaire à une obstruction lymphatique à partir d'un carcinome infiltrant sous-jacent. La majorité des cas présente une infiltration lymphatique dermique prééminente par la tumeur. Le carcinome inflammatoire est une forme des carcinomes mammaires avancés.

D. Les tumeurs malignes du sein autres que les carcinomes :

Sont relativement rares, correspondent aux sarcomes développés à partir du tissu mésenchymateux mammaire.

➤ **Le sarcome phyllode** : rare, moins de 1% de toutes les tumeurs du Sein ; peut survenir à n'importe quel âge. C'est tumeur mixte associant une composante épithéliale bénigne de faible abondance et une composante mésenchymateuse maligne qui est prépondérante. L'évolution est dominée par l'extension locale. L'essaimage aux chaînes ganglionnaires est exceptionnel et le curage axillaire n'est pas demandé.

➤ **Angiosarcomes mammaire**: Ils sont rares mais le sein représente l'une des localisations préférentielles des sarcomes vasculaires. Les fentes vasculaires sont bordées par un endothélium anormal. Les cellules se disposent en une seule couche ou bien forment des touffes et des projections papillaires dans la lumière vasculaire.

➤ **Les lymphomes malins non hodgkinien** : Survient à tout âge, généralement unilatéral. Les différents types histologiques du lymphome peuvent être rencontrés, toutefois plusieurs séries rapportent une prédominance des variétés à grandes cellules ou de malignité intermédiaire. Le pronostic est lié aux types histologiques et aux stades anatomiques.

E. Le cancer du sein métaplasique :

Le cancer du sein métaplasique compte pour moins de 1% de tous les cas de cancer du sein, tend à survenir chez les femmes plus âgées (moyenne d'âge autour de la soixantaine), et présente une plus forte incidence chez les femmes de race noire.

F. Les tumeurs bénignes:

Elles ont des contours bien délimités. Elles ont une croissance lente et restent localisées dans le tissu ou l'organe dans lequel elles sont apparues. Elles n'entraînent pas de métastases. Elles sont composées de cellules qui ressemblent aux cellules normales du tissu concerné. On dit qu'elles sont bien différenciées.

La tumeur bénigne qui se développe le plus souvent dans le sein est le fibroadénome.

b) Étude macroscopique :

Le but de l'examen macroscopique est de fournir :

Un descriptif détaillé des lésions (taille de la tumeur, mesure de la marge d'exérèse).

Des photographies.

Des prélèvements repérés et orientés destinés à l'étude histopathologique.

• **Le carcinome lobulaire in-situ** : représente 2% des tumeurs du sein.

Pas de traduction macroscopique ou mammographique, de découverte fortuite au cours d'une lésion d'adénofibrome ou de mastose.

• **Le carcinome canalaire in-situ** : Aspect en vermiote dû à la nécrose intra luminale.

• **Le carcinome canalaire infiltrant** : Tumeur à contour étoilé dur à la coupe.

- Le carcinome lobulaire infiltrant : Lésion rénitente irrégulière mal limitée ; Il y'a rétraction du mamelon mais sans écoulement.

- Le carcinome tubuleux : tumeur de petite taille, inférieure à 10mm, d'aspect blanchâtre et étoilé.

- Le carcinome mucineux ou colloïde: nodule bien circonscrit à contenu gélatineux, filant à la coupe, translucide ou rougeâtre et de consistance molle.

- Le carcinome médullaire : tumeur bien circonscrite, avec parfois des foyers de nécroses.

- Le carcinome papillaire infiltrant : tumeur souvent bien circonscrite d'aspect mou et friable, avec d'importants remaniements nécrotico-hémorragiques.

- Le sarcome phyllode : Il mesure de 2 à 20 cm de diamètre, plus ou moins bien limité, sans capsule, de coloration blanc-grisâtre. Les remaniements kystiques et hémorragiques sont d'autant plus fréquents que la lésion est volumineuse.

- Angiosarcomes mammaire: masses nodulaires, mal limitées, molles, hémorragiques, de localisation profonde ou superficielle, s'étendant à la peau et lui donnant une coloration bleutée. La taille est habituellement importante dépassant 5cm avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques.

- Les lymphomes malins non hodgkiniens: bien circonscrite de consistance molle, la tranche de section est homogène, de couleur blanc-rosé.

c) .Description histopathologique :

1) La taille de la tumeur:

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

2) Le type histologique:

La détermination du type histologique est basée sur le type de cellules qui composent la tumeur. Les cancers du sein se développent dans les tissus du sein, généralement dans les canaux ou les lobules.

Les principaux types histologiques de cancer du sein sont les **carcinomes canaux** et les **carcinomes lobulaires**. L'examen anatomopathologique classera également le cancer en cancer **invasif ou non invasive (cancer in situ)**.

3) Le grade histologique:

La détermination du grade est fondée sur l'hétérogénéité des cellules tumorales, sur leur architecture par rapport à l'architecture normale du sein et sur la fréquence à laquelle elles se divisent (nombre de cellules en cours de mitoses).

- **Une tumeur bien différenciée (grade 1)** présente une faible hétérogénéité de cellules, une architecture préservée et peu de mitoses.

- **Une tumeur non différenciée (grade 3)** présente une hétérogénéité élevée, une perte de l'architecture normale et de nombreuses mitoses

- **Une tumeur modérément différenciée (grade 2)** se situe entre le grade 1 et le grade 3.

Plus le grade est faible, meilleur est le pronostic.

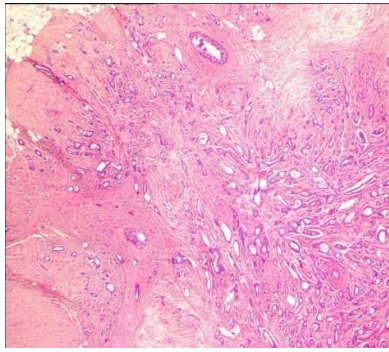
Le grade de Starff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston est le plus utilisé. Il prend en compte trois critères histologiques: la différenciation, le pléiomorphisme nucléaire et les mitoses .

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléiomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléiomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

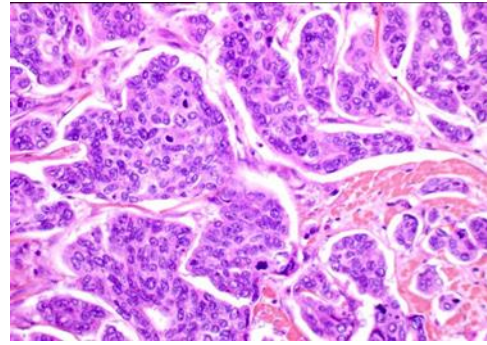
Tableau 2: Grade histologique de Starff Bloom et Richardson (SBR) modifié

1. Différenciation tubulo-glandulaire:

Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)



Score >75 % : tumeur bien différenciée



10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée

2. Pléomorphisme nucléaire : Degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire.

4) l'activité mitotique :

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

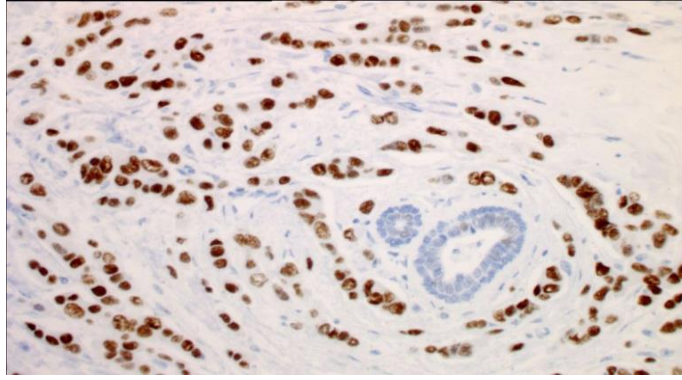
5) Le statut des récepteurs hormonaux:

Un récepteur hormonal est une molécule qui détecte et capte les hormones dans la circulation sanguine. Toutes les cellules ne possèdent pas de récepteurs hormonaux. La recherche de ces récepteurs s'effectue sur des fragments de tissus prélevés sur la tumeur. Un examen au microscope de ces prélèvements détermine si les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs. Les cellules mammaires cancéreuses qui portent ces récepteurs ont besoin d'œstrogènes et de progestérone pour se développer. Le fait de connaître le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur aide à prédire comment elle évoluera et si elle est susceptible de répondre à l'hormonothérapie.

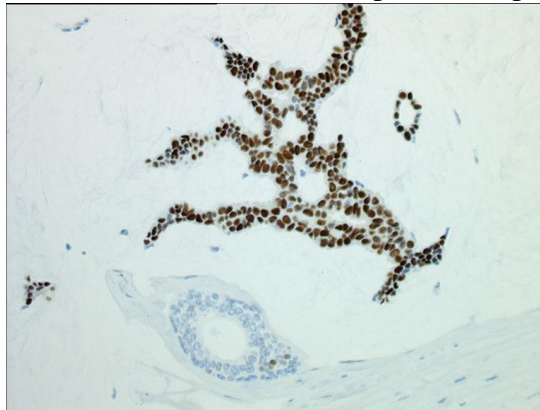
Si on trouve des récepteurs hormonaux dans l'échantillon de la biopsie, on dira de la tumeur qu'elle est hormonodépendante (récepteurs hormonaux positifs).

Cette recherche guide le médecin dans la décision de proposer ou non une hormonothérapie. Les tumeurs hormonodépendantes sont plus fréquentes chez les femmes ménopausées.

De manière générale, les tumeurs qui possèdent un taux élevé de récepteurs aux oestrogènes ont un meilleur pronostic que les tumeurs qui possèdent un faible taux de récepteurs aux oestrogènes (ER-) et un faible taux de récepteurs à la progestérone (PR-).



(ER+)cancer lobulaire infiltrant et/ou de récepteurs à la progestérone (PR+)



Carcinome mucineux

6) Le statut du HER2:

HER2 (« humanepidermalgrowth factor receptor 2 », ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) est une protéine de la surface des cellules, impliquée dans 20 % des cancers du sein. Cette protéine se trouve à la surface des cellules mammaires et stimule leur croissance. La protéine HER2 joue un rôle, entre autres, dans la croissance et la migration des cellules.

Le statut HER2 du tissu tumoral peut être analysé au moyen de différents tests de laboratoire:

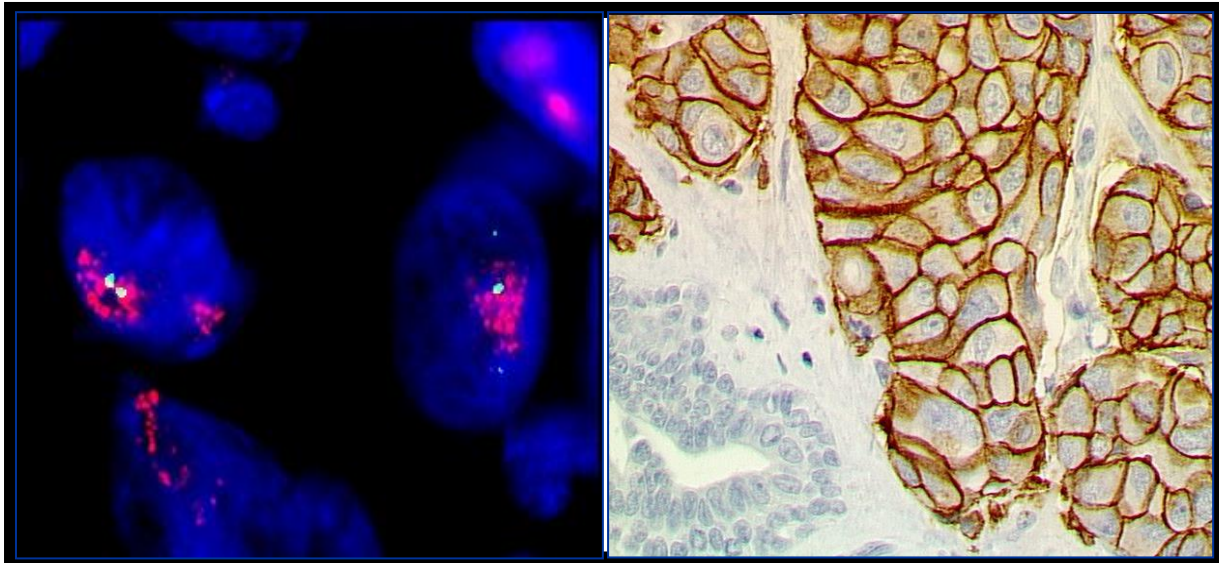
- ✚ Immunohistochimie (IHC) : le statut de la protéine
- ✚ Hybridation in situ en fluorescence (FISH) : le statut génomique ou
- ✚ Hybridation in situ chromogénique (CISH).

Le test de détection du gène Her2 permet de vérifier s'il existe une dérégulation d'un gène (oncogène) qui régit la protéine Her2 ; certaines cellules mammaires cancéreuses en contiennent beaucoup plus que les autres.

S'il y a une quantité excessive de protéine Her2 ou de copies du gène qui la régit, on dira de la tumeur qu'elle est Her2-positif.

Les cancers du sein Her2-positifs n'évoluent pas comme les autres cancers du sein et nécessitent un traitement particulier, ciblant spécifiquement cette protéine.

Un cancer est HER2 positif lorsque le résultat du test IHC est de 3+ ou lorsque le résultat du test FISH ou CISH est positif. Dans les autres cas, le statut HER2 est négatif. Avant l'apparition des thérapies ciblant directement la protéine HER2, les cancers HER2 positifs étaient plus agressifs que les autres. IHC, on note les résultats sur une échelle de 0 à 3+.



Échelle	Signification
0 ou 1+	Le taux de HER2 est normal. La tumeur est HER2 négative.
2+	La HER2 est légèrement surexprimée. On fera une FISH pour confirmer le statut HER2.
3+	Le taux de HER2 est plus élevé que la normale. La tumeur est HER2 positive.

Les résultats de la FISH sont classés négatifs ou positifs:

- ✚ Un résultat négatif signifie que le taux de HER2 dans les cellules est normal et que la tumeur est HER2 négative.
- ✚ Un résultat positif signifie qu'il y a au moins 4 copies du gène HER2 dans les cellules et que la tumeur est HER2 positive.

Les tumeurs HER2 positives sont plus agressives, ce qui signifie qu'elles ont tendance à se développer et à se propager plus rapidement que les tumeurs qui produisent la HER2 en quantité normale.

Les tumeurs HER2 positives sont habituellement de grade plus élevé.

Lorsqu'un traitement systémique est programmé avant la chirurgie, les résultats de la biopsie doivent inclure le statut des récepteurs hormonaux et le statut HER2. Si aucun traitement systémique n'est prévu avant

L'intervention, la détermination de ces statuts peut être menée sur la tumeur ou les ganglions lymphatiques après leur ablation.

Il est important de savoir que les tests utilisés pour déterminer le statut des récepteurs hormonaux et HER2 peuvent donner de faux résultats. Aucun test pour déterminer le statut HER2 n'est fiable à 100 % à ce jour. De plus, il est possible que l'examen de l'échantillon de tissu classe la tumeur comme HER2 négative, alors que l'examen d'un autre échantillon de la tumeur l'aurait classée comme HER Positive.

7) L'indice Ki-67:

Ki-67 est une protéine présente dans le noyau des cellules qui se divisent, mais qui est absente durant les autres phases de vie de la cellule.

L'indice de marquage du Ki-67 indique le pourcentage des cellules présentant cette protéine. L'analyse de la proportion des cellules en phase de division est en effet un moyen de déterminer le niveau de prolifération de la tumeur.

Les tumeurs très proliférantes se développent plus vite et présentent un pronostic plus défavorable que les tumeurs peu proliférantes.

8) Le profil d'expression génique:

La quantification de l'expression d'un groupe distinct de gènes par la tumeur peut également être réalisée par biopsie. Ces analyses de la « signature multigénique » ne sont pas pratiquées en routine, mais peuvent aider à prévoir le risque de récurrence et la probabilité de tirer un bénéfice de la chimiothérapie.

) Classification moléculaire : (prat et perou):

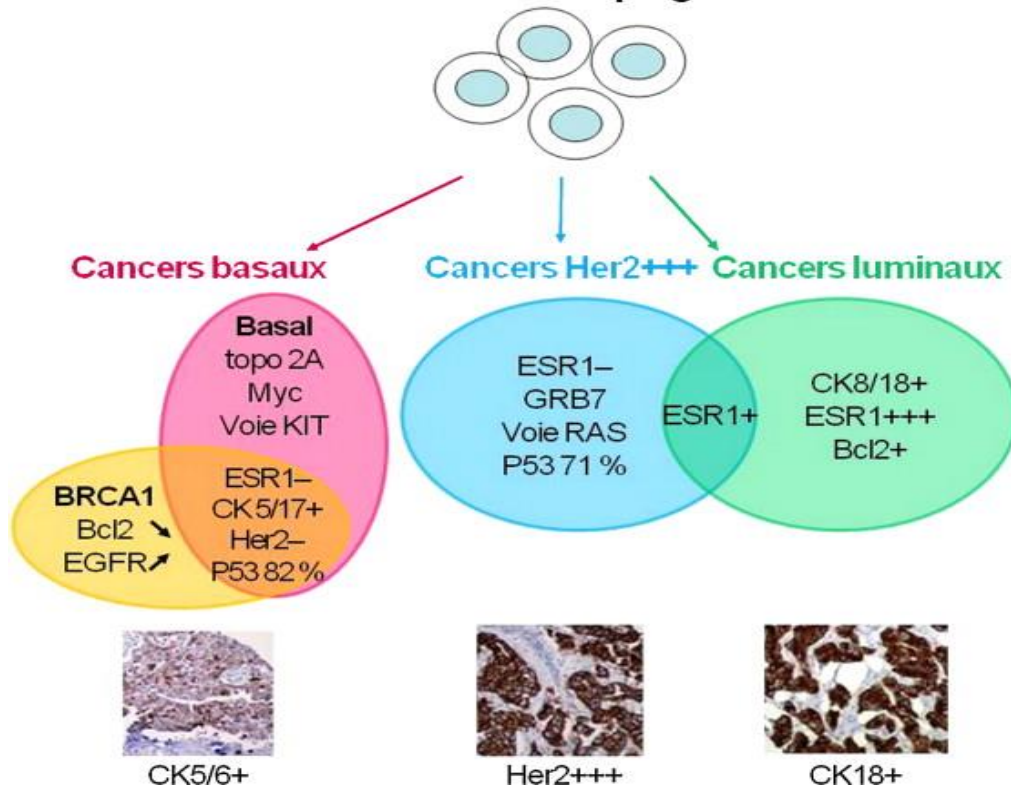
Le développement des techniques d'analyse génomique à large échelle comme les biopuces à ADN a permis de dresser une carte d'identité moléculaire des tumeurs et dégager de nouveaux facteurs pronostiques apportant de précieux compléments d'information pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

C'est une nouvelle taxonomie qui subdivise le cancer du sein en tumeurs dites :

- **Luminales** : qui expriment les récepteurs hormonaux. Ils se subdivisent en **luminal A et B**, selon leur index de prolifération,
- **HER2** : qui surexpriment la protéine HER2, ou présentent une amplification du gène HER2, avec ou sans expression des RH.
- **Triples négatifs** : n'exprimant ni RE, ni RP, ni HER2

RH	HER2		KI67
Luminal_A	Positif (Score élevé)	Négatif	<14%
LuminalB	Positif	Négatif	>14%
HER2	Négatif	Positif	Taux élevé
HER2/Luminal	Positif	Positif	
Triple négatif	Négatif	Négatif	Taux levé

Cellules souches et progéniteurs



Classification moléculaire intrinsèque des cancers du sein (2016)

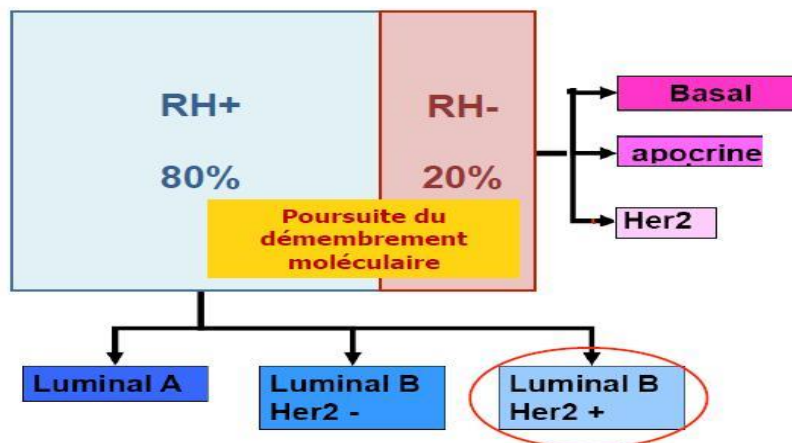


Figure 14 : Classification moléculaire intrinsèque (2016)

VI. Oncogénèse :

d) Mécanisme de cancérogénèse mammaire :

Les étapes de la cancérisation sont l'initiation, la promotion et la progression. L'initiation de la cancérisation se définit par l'accumulation de plusieurs mutations géniques dans la cellule, ce qui mène à une surexpression des facteurs pro-oncogènes. À la différence des cellules normales qui sont saines et fonctionnent entre elles de façon synchrone, les cellules cancéreuses en phase de promotion sont indépendantes et ne répondent plus aux signaux de régulation de croissance, échappant ainsi au système d'apoptose. Si le corps est incapable de détruire ces cellules malignes, leur multiplication incontrôlée peut mener à la formation de la tumeur. (32-33)

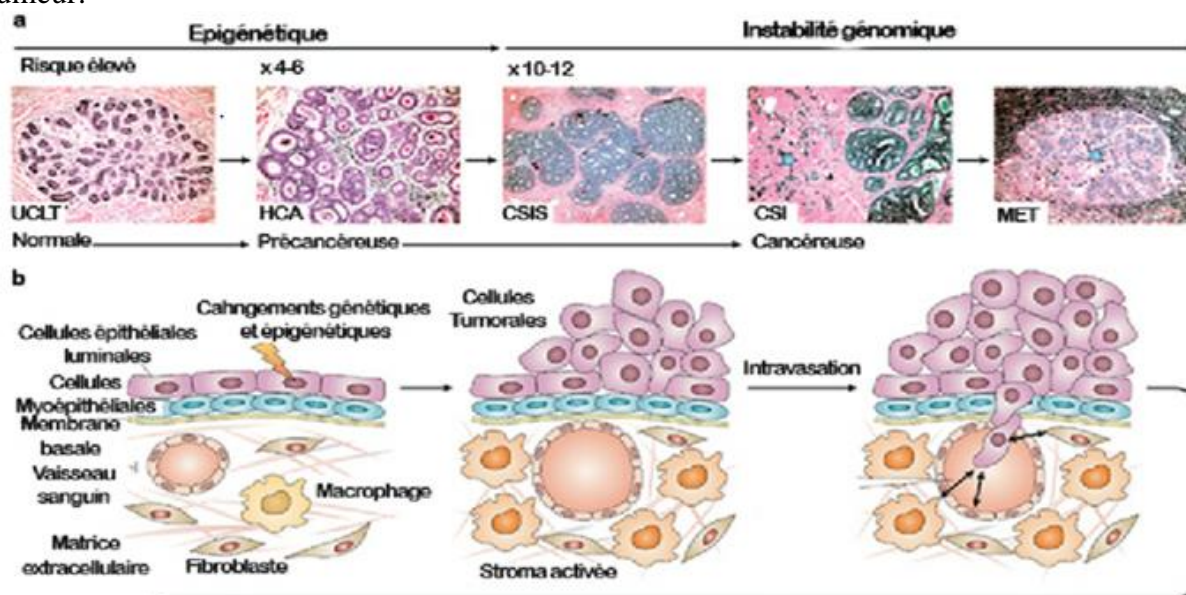


Figure 15 : Oncogénèse

e) La cascade métastatique :

Comme le statut métastatique est responsable de 90 % des décès causés par cancer, il est important de comprendre la formation des métastases qui inclut dans sa première étape l'angiogenèse. Cette cascade de formation de métastases commence par le détachement des cellules du feuillet épithélial et la transition épithélio - mésenchymateuse (TEM) de ces cellules permet ensuite leur passage dans la circulation sanguine, ce qu'on appelle l'**intravasation** qui est la voie la plus commune⁽³⁴⁾.

Les cellules s'arrêtent ensuite dans un lit vasculaire distant et peuvent quitter les vaisseaux pendant la phase d'**extravasation**. La dernière étape, la **colonisation**, consiste à former des métastases dans les tissus distants. Il est reconnu que certains cancers suivent un modèle organe- spécifique pour le développement des métastases. Dans le cas du cancer du sein, les organes généralement touchés par les métastases sont le foie, le cerveau et les poumons. Il a été suggéré que les patrons de circulation sanguine entre le site de la tumeur principale et

celui de l'organe secondaire soient suffisants pour tenir compte des modèles organe-spécifique des métastases⁽³⁵⁾ .

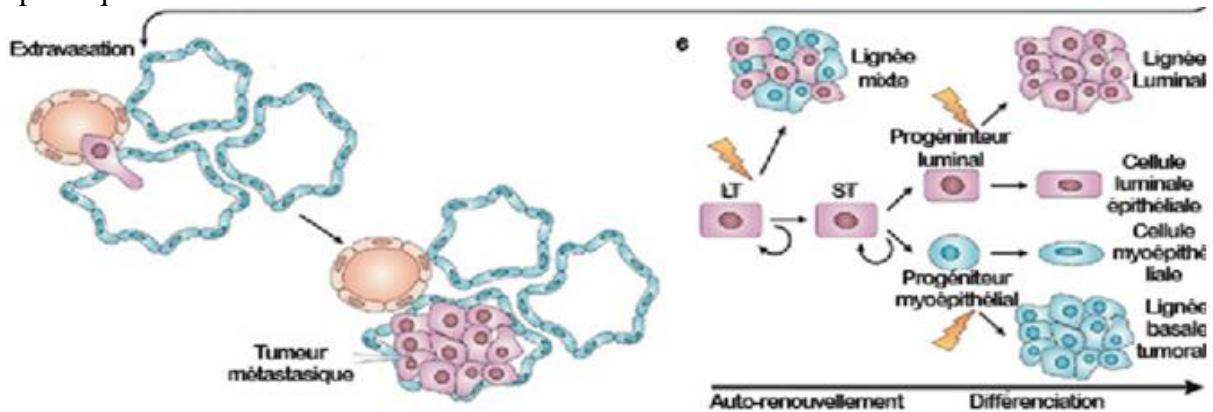


Figure 16 : Processus métastatique

VII. Diagnostiques différentiels :

Plusieurs pathologies peuvent prêter à confusion avec le cancer du sein. Ainsi le diagnostic différentiel varie selon qu'il existe un nodule, une ulcération ou une inflammation.

1. **Les calcifications mammaires:** sont assez courantes et la plupart ne sont pas associées au cancer. Les macrocalcifications sont plus fréquentes chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Les microcalcifications peuvent faire suspecter un cancer du sein, notamment lorsqu'elles apparaissent isolées ou regroupées en grappes à la mammographie. Les calcifications bénignes sont typiquement grosses, peu nombreuses, éparpillées, elles ne sont pas groupées.
2. **Le fibroadénome:** est une tumeur mammaire bénigne courante chez les femmes jeunes. Il est rarement associé au cancer du sein.
3. **Le kyste :** est le type le plus courant de masse bénigne liquidienne du sein chez la femme âgée de 35 à 50 ans. Il donne une image mammographique à contours réguliers (une image régulière peut quand même être un cancer), mais l'opacité est liquidienne à l'échographie. La ponction trouve le liquide, l'évacue et permet une analyse cytologique qui confirme la bénignité. Il est rarement cancéreux mais, si un ou plusieurs kystes sont présents dans le sein, une surveillance radiologique est préconisée afin de s'assurer qu'ils n'évoluent pas.
4. **La mastose** ou fibrose kystique du sein est fréquente. Elle est associée à une augmentation du risque de cancer du sein s'il y a des antécédents familiaux de mastose).

5. **L'hyperplasie mammaire simple**: est une prolifération bénigne des cellules qui tapissent les canaux ou les lobules du sein.
6. **L'écoulement mamelonnaire**: plusieurs affections tel que : une mastite , un papillome intracanalair, un fibroadénome, une dilatation des canaux galactophores, un trouble endocrinien thyroïdien ou hypophysaire, une tumeur hypophysaire ou cérébrale, un effet indésirable médicamenteux (certains antidépresseurs ou antihypertenseurs)

VIII . Bilan d'extension :

A. Bilan locorégional :

Le bilan local d'un cancer du sein comporte :

- **Un examen clinique loco- régional**
- **Une mammographie bilatérale** (2 incidences/sein + profil strict du côté atteint) et si besoin : agrandissements (lésions calcifiées),
- **Tomosynthèse, incidences complémentaires** (tel que cliché localisé...)
- **Une échographie mammaire bilatérale** (sauf si seins clairs et calcifications isolées)
- **Une échographie axillaire** pour tout cancer infiltrant ou CCIS étendu relevant d'une procédure chirurgicale de ganglion sentinelle (INCa, 2012)

Tout ganglion suspect* sera prélevé (cytoponction ou microbiopsies sous guidage échographique)

***critères de suspicion de malignité: cortex focalement ou diffusément épaissi (≥ 3 mm), hile excentré ou non visible, contour irrégulier**

- **Une IRM mammaire bilatérale** sera proposée si :
 - ✓ Age < 40 ans
 - ✓ Mutation BRCA avérée ou au 1er degré, haut risque familial (score Eisinger)
 - ✓ traitement néo-adjuvant programmé : recommandé
 - ✓ Suspicion de cancers multiples en imagerie standard
 - ✓ Discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre clinique et imagerie std ou entre mammographie et écho et impactant sur l'acte chirurgical
 - ✓ Chirurgie avec oncoplastie programmée
 - ✓ Cancer lobulaire infiltrant (option, hors Reco HAS)
 - ✓ Au cas par cas dans autres contextes cliniques (avis pluri- disciplinaire)
- **Une angio-mammographie** peut être une alternative à l'IRM

Les données publiées montrent :

- ✓ Une sensibilité équivalente à celle de l'IRM pour le cancer index

- ✓ Une sensibilité un peu < de l'angio- mammographie/ IRM pour les cancers additionnels,
- ✓ Une meilleure spécificité (significatif) de l'angio-mammographie / IRM (moins de risque de faux +)
- ✓ Les faux négatifs de l'IRM sont surtout des CLI et des CCIS (mais souvent avec Ca+ visibles)

En comparaison à l'IRM, les résultats préliminaires d'une étude réalisée pour le bilan d'extension des cancers du sein montrent une bonne performance diagnostique de l'angiomammographie pour le bilan d'extension du sein avec une sensibilité légèrement inférieure (93 % pour l'angiomammographie et 98 % pour l'IRM) mais une VPP plus élevée avec un cas de faux positif pour l'angiomammographie versus 5 pour l'IRM. L'évaluation de la taille des tumeurs était par ailleurs très bien corrélée aux données histologiques. Des évolutions technologiques en cours (optimisation des protocoles d'acquisition, développement de la stéréotaxie sous angiomammographie,

- ✓ couplage avec la tomosynthèse, évolution vers le 3D) devraient améliorer encore ces résultats débouchant sur la possibilité de dépister, de caractériser, ou de réaliser un bilan d'extension locale de cancer lors d'une même procédure .

B. A distance :

Il faut tenir compte des points d'appels cliniques ou de facteurs pronostiques péjoratifs. Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur invasive T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes.

En pratique un bilan d'imagerie d'extension est recommandé :

- Pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+ (que les patientes reçoivent ou non un traitement systémique néo adjuvant) ;

L'intérêt du bilan d'extension en cas de tumeur T1 N1 semble néanmoins discutable - après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macro métastatique.

Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- Radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse ;
- Ou bien, TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse ;
- Ou bien, TEP-TDM au 18 F-FDG.

Le bilan d'extension est à réaliser soit avant l'acte chirurgical, soit dans la période postopératoire immédiate.

Lorsqu'une TEP-TDM au 18 F-FDG est effectuée, il est recommandé de la réaliser avant la chirurgie.

L'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par échographie cardiaque ou scintigraphie myocardique est indiquée avant et en cours de tout traitement possiblement cardiotoxique.

En cas de traitement mammaire néoadjuvant :

Il est nécessaire de réaliser une IRM mammaire et une TEP-TDM au 18 F-FDG initiale avant le début du traitement. Afin d'éviter la disparition du lit tumoral en cas de bonne réponse, un clip sera placé par une technique percutanée.

VIII. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré thérapeutique permet d'identifier les comorbidités de la patiente et la faisabilité des différents traitements. En cas de proposition de traitement par une hormonothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée, le bilan doit être adapté au choix des molécules prescrites et conforme aux résumés des caractéristiques du produit. La demande d'examens spécifiques peut être requise selon les antécédents et comorbidités déjà connues de la patiente.

✚ Le Bilan biologique doit comprendre :

- o Formule de numération sanguine.
- o Bilan hépatique.
- o Bilan rénal
- o Test de grossesse pour les patientes en activité génitale.
- o Groupage sanguin, TP, sérologies anti HBS, HBC, HIV (cadre du bilan préopératoire).

✚ Echographie cardiaque associée à un ECG elle permet de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire, en particulier, avant introduction de certaines molécules potentiellement cardiotoxiques (anthracyclines ou trastuzumab).

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

La classification TNM proposée par Pierre Denoix a le mérite de répondre à ces exigences. Elle a été retenue comme base de classification par le comité de nomenclature et de statistique de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) .

Elle est basée sur le principe de l'extension anatomique déterminé par la clinique et l'histopathologie. A la base du système T (tumor-tumeur), N (nodes-ganglions), M(metastasis-métastases) il y a l'idée de coder l'extension locale, régionale et générale. D'une façon générale, on associe à ces trois lettres des chiffres (dont la valeur augmente quand augmente la gravité) qui varie de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et sont soit 0 soit 1 pour le M. Cela conduit à un grand nombre de possibilités TNM.

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM"⁽³⁶⁾

Tumeur primaire T	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable : <ul style="list-style-type: none"> - Tis : carcinome <i>in situ</i> - Tis (DCIS) : carcinome canalaire <i>in situ</i> - Tis (CLIS) : carcinome lobulaire <i>in situ</i> - Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente <i>Nota</i> : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 Mic	Micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension <ul style="list-style-type: none"> - T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension - T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1cm dans sa plus grande dimension - T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) : <ul style="list-style-type: none"> - T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral - T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein - T4c : T4a + T4b - T4d : cancer inflammatoire
Ganglions régionaux pN Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées <ul style="list-style-type: none"> - N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC) - N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) - N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : <i>reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>) - N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique <ul style="list-style-type: none"> - N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires - N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique - N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire <ul style="list-style-type: none"> - N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm - N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux <ul style="list-style-type: none"> - N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires - N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique - N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases à distance M MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau 3 : Classification TNM 2010 , 7^{ème} version

Classification par stade UICC :

Stade	T-N-M
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0;
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1N2 M0; T2N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Tableau 4 : Classification par stade UICC

XI. Facteurs pronostiques :

Les éléments de pronostic du cancer du sein sont de plusieurs ordres : cliniques, histologiques et biologiques.

A. Facteurs cliniques :

1- La classification TNM

Plus la connaissance des tumeurs s'améliore, plus l'hétérogénéité s'accroît. Il est nécessaire de pouvoir regrouper les tumeurs en groupes homogènes sur un plan pronostic et thérapeutique.

La classification TNM est basée sur le principe de l'extension anatomique déterminé par la clinique et l'histopathologie. A la base du système T (tumor-tumeur), N (nodes-ganglions), M (metastasis-métastases) il y a l'idée de coder l'extension locale, régionale et générale.

D'une façon générale, on associe à ces trois lettres des chiffres (dont la valeur augmente quand augmente la gravité) qui varient de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et sont soit 0 soit 1 pour le M. Cela conduit à un grand nombre de possibilités TNM.

2- L'âge

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. Les cancers survenant avant 50 ans représentent 15 à 20% des cancers du sein. A taille égale, le cancer du sein est beaucoup plus agressif chez une femme ménopausée que chez une femme jeune.

3- Le délai de prise en charge

Le retard de prise en charge thérapeutique assombrit nettement le pronostic.

Une métaanalyse de 87 études, a révélé que les patientes pour lesquelles ce délai était supérieur à 3mois avaient un taux de survie de 12 % inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement .

Il faut souligner la fréquence du diagnostic tardif dans notre pays, en effet une grande proportion des cancers diagnostiqués sont des formes localement évoluées (T3, T4), avec une taille moyenne de 50 mm et une patiente sur cinq présente des métastases lors du diagnostic.

3-Grossesse

la survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic.

4- La présence de signes inflammatoires locaux, d'adénopathie(s) axillaire(s) ou sus claviculaire(s) cliniquement suspecte(s) et la présence de métastase(s) sont des critères de pronostic défavorable

B. Facteurs anatomopathologiques :

1- Le type histologique

En général, le type histologique n'est pas un critère utilisé en pratique, même si il est reconnu que certains types histologiques sont de meilleurs pronostics tels que : les carcinomes lobulaires, mucineux (colloïdes) et médullaires.

2- La taille tumorale

Elle est liée à l'envahissement ganglionnaire même si à statut ganglionnaire identique l'augmentation de la taille tumorale est associée à un pronostic défavorable .

Une taille tumorale supérieure à 2 cm représente un facteur de mauvais pronostic.

3- Le grade histopronostique

L'évolution d'un cancer est liée à son degré d'anaplasie par rapport au tissu d'origine. En effet, plus une tumeur est anaplasique plus l'évolution est péjorative.

4- Le grade histopronostique SBR

L'évolution d'un cancer est liée à son degré d'anaplasie par rapport au tissu d'origine. En effet, plus une tumeur est anaplasique plus l'évolution est péjorative .

5- L'envahissement ganglionnaire

Le cancer du sein est très lymphophile. L'envahissement ganglionnaire est habituellement considéré comme le plus important des facteurs pronostiques. Sa présence est corrélée à la taille de la tumeur et au grade SBR.

D'autres éléments tels que la taille ganglionnaire, l'importance de l'envahissement et la rupture capsulaire sont également discutés.

Actuellement, beaucoup d'équipes s'intéressent au caractère micro métastatique de l'envahissement déterminé par immuno-marquage .

6-Présence d'embolies vasculaires peritumorales.

C. Facteurs biologiques :

1- Les récepteurs hormonaux :

Il existe 2 types de récepteurs hormonaux : les récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP). La première étude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes publiée par Knight en 1977 indiquait une fréquence de récurrence nettement plus importante pour les patientes RE- que pour les malades RE+ .

Il est classique de distinguer les tumeurs de bon pronostic RE+ RP+ de celles de mauvais pronostic RE- RP-. Les carcinomes mammaires sont plus ou moins sensibles à l'hormonothérapie en fonction de l'état de ces récepteurs hormonaux.

2- HER2/neu (c-erb B2) :

Ce gène HER2/neu est un proto-oncogène qui code pour un récepteur transmembranaire partageant une forte homologie de séquence avec le récepteur à la détermination du statut d'expression de HER2 dans les carcinomes mammaires aurait une valeur pronostique péjorative et une valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie et/ou à l'hormonothérapie. Il est actuellement connu que les carcinomes mammaires sur exprimant HER2 sont habituellement de hauts grades et de mauvais pronostic.

3- Gène P53 :

Le gène *p53* localisé sur le chromosome 17 est un gène suppresseur de tumeur. Des mutations de ce gène ont été identifiées dans environ un tiers des carcinomes mammaires .

La recherche des mutations de *p53* pourrait représenter un marqueur pronostique intéressant pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire , et permettrait d'identifier un sous-groupe de patientes répondant mieux à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie .

Malheureusement il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus sur l'utilité des recherches de mutations de *p53* pour la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein.

3- Les marqueurs de prolifération :

Des marqueurs de prolifération peuvent être utilisés, tels que l'analyse de l'expression de **Ki67** par immunohistochimie ou la détermination du pourcentage de **cellules en phase S** (synthétisant l'ADN) par cytométrie en flux ou en analyse d'image).

Il a été démontré que l'expression de Ki67 dans les carcinomes mammaires est associée à un mauvais pronostic, mais les seuils de positivité varient dans la littérature de 1 à 20 %.

D'autre part, les différentes études ont montré que les taux de rechute et de mortalité étaient augmentés lorsque les tumeurs comportaient une proportion élevée de cellules en phase S .

Une corrélation positive aurait aussi été démontrée entre le taux de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et le pourcentage de cellules en phase S

4- La ploïdie :

Cette technique évalue la quantité d'ADN dans les cellules tumorales .

Elle permet d'identifier les tumeurs dites aneuploïdes plus agressives par opposition aux tumeurs diploïdes dont le contenu en ADN est normal.

XII. Le traitement du cancer du sein :

A. But :

1) Curatif :

Ils ont pour objectifs, selon les cas :

- de supprimer la tumeur ou les métastases;
- de réduire le risque de récurrence ;
- de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ;
- de traiter les symptômes engendrés par la maladie.

2) Palliatif :

Traitement dont l'objectif est d'atténuer la douleur ou de soulager les symptômes d'une maladie. N'en supprimant pas la cause, les traitements palliatifs ne sont pas des traitements curatifs : ils visent à maintenir autant que possible la qualité de vie physique, psychologique et relationnelle de personne. Une chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie peuvent être des traitements palliatifs.

B. Moyens thérapeutiques :

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés .

1) Types de la chirurgie :

La chirurgie est le traitement le plus anciennement utilisé pour soigner les cancers du sein. C'est un traitement standard.

En effet la pierre angulaire du traitement curateur reste la chirurgie : seuls les patients opérés ont un espoir de guérison important.

La barrière théorique chirurgicale se situe au delà des stades IIIa.

Les stades I, II, IIIa sont opérables et doivent l'être si le terrain le permet.

Les stades IIIb doivent être discutés au cas par cas.

Les IV sont inopérables

Les stades IIIa et IIIb peuvent bénéficier de traitements néo-adjuvants

Elle est dans 80% des cas le traitement de première intention des cancers du sein non métastatique.

Elle consiste à enlever la tumeur avec une marge de tissu autour d'elle. Elle peut s'accompagner d'une chirurgie des ganglions lymphatiques, selon le type de cancer du sein. On parle alors de chirurgie du ganglion sentinelle ou de curage axillaire.

Elle est proposée de façon systématique, sauf si des facteurs particuliers liés à la patiente ou à sa maladie ne permettent pas de la réaliser.

La chirurgie du cancer du sein a quatre objectifs :

- confirmer le diagnostic et préciser le stade d'évolution du cancer, notamment examiner si les ganglions ont été atteints par des cellules cancéreuses ;

- enlever la tumeur ;
- prélever et examiner certains ganglions ;
- conserver ou restaurer la taille et la forme du sein après l'ablation de la tumeur ou de la totalité du sein.

La chirurgie est de plus en plus performante et moins mutilante. ⁽³⁷⁾

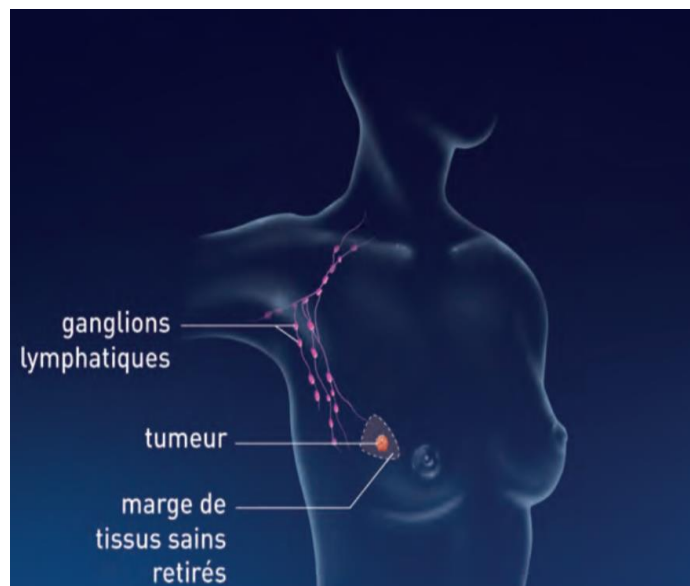
a. La chirurgie conservatrice :

On parle aussi de tumorectomie, d'exérèse, biopsie excisionnelle ou quadrantectomie ou encore de mastectomie partielle.

Elle a pour but d'enlever la totalité de la tumeur sans enlever la totalité du sein (Elle permet d'enlever une tumeur d'une taille habituellement inférieure à 3 cm et de conserver le sein). La tumeur est enlevée avec une large marge de 1 cm de tissu autour d'elle. Cette marge de sécurité limite ainsi le risque de récurrence. Le mamelon et l'aréole sont conservés (sauf pour certaines tumeurs, situées derrière le mamelon et l'aréole). Elle est toujours associée à un examen des ganglions.

Cette technique est suffisante si le cancer du sein est peu avancé.

Cette technique n'entraîne pas une déformation du sein trop importante.



La chirurgie conservatrice s'accompagne toujours d'une radiothérapie.

➤ Indications de la chirurgie conservatrice :

Standard : lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm

Options :

- Pour les tumeurs entre 3 et 4 cm (si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet)
- Pour lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm), si elles sont dans le même quadrant et accessible à une exérèse monobloc en limites saines
- Pour les tumeurs T2 > 3 cm qui semblent pouvoir être accessibles à une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.

La situation rétro-aréolaire de la tumeur ne constitue pas une contre-indication de principe au traitement conservateur.

➤ Contre-indications :

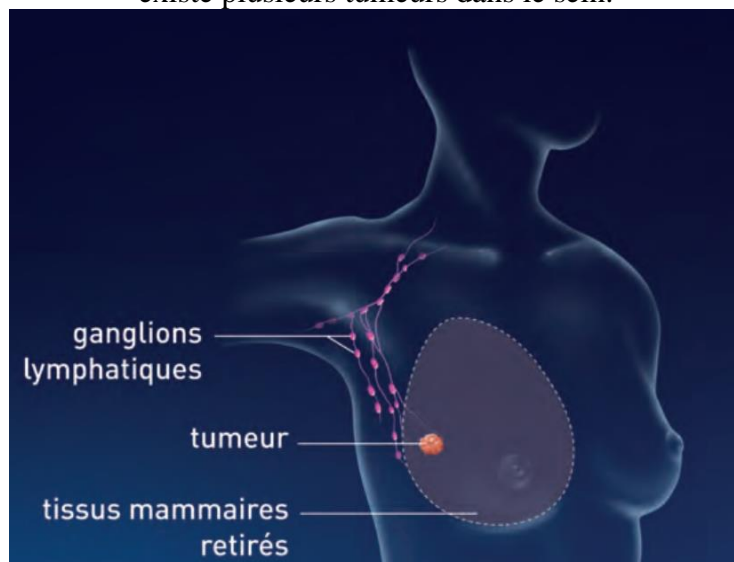
- Tumeur T4
- Tumeur T3 en l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante
- Lésions multifocales ou bifocales dans plusieurs quadrants.
- Contre-indication à la radiothérapie, ou radiothérapie irréalisable, ou refus de la radiothérapie par la patiente.
- Tumeurs inflammatoires (T4d).

b. La chirurgie radicale :

Elle consiste à enlever la glande mammaire dans son intégralité y compris l'aréole et le mamelon.

Malheureusement, dans 30% des cas, il est impossible d'éviter l'ablation complète du sein. Cette opération est inévitable lorsque la taille de la tumeur excède les 5 cm ou lorsque la peau du sein est également touchée par le cancer.

Elle consiste à retirer le sein avec la tumeur, pour des tumeurs plus volumineuses ou s'il existe plusieurs tumeurs dans le sein.



- ***Mammectomie radicale modifiée (Patey):***

Mammectomie totale emportant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) et associée à un curage axillaire complet (limité par le bord inférieur de la veine axillaire en haut, le muscle grand dorsal en dehors et en profondeur, le muscle grand dentelé en dedans). Respect du pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal (scapulaire inférieur) et du nerf du grand dentelé.

La préservation partielle de l'étui cutané peut être envisagée s'il y a un projet de reconstruction

- ***Mastectomie radicale élargie selon HALSTED***

Technique chirurgicale consistant à effectuer une amputation large du sein (mastectomie) associée à une ablation des muscles pectoraux et d'un curage (nettoyage, extirpation) des ganglions de l'aisselle. Ce type d'opération est nécessaire en cas de tumeur maligne du sein.

➤Indications de la mastectomie :

- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante

- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques
- Tumeur T4b
- Tumeur T4d (cancer inflammatoire) après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable ou refus de radiothérapie par la patiente.
- Souhait de la patiente.

➤ **Contre-indications:**

- Contre-indications d'ordre général.
- Lésions T4a, T4c, T4d : pas de chirurgie d'emblée
- Lésions T2 > 3cm et T3 unifocales, pour lesquelles un traitement néo-adjuvant une chimiothérapie néo-adjuvante peut être envisagée afin d'envisager un traitement conservateur si la patiente le souhaite.
- Cancer d'emblée métastatique : l'existence de métastases est une contreindication à une chirurgie locale et fait privilégier un traitement médical. Néanmoins 2 situations peuvent faire discuter une chirurgie après information éclairée de la patiente
- Mastectomie de propreté
- Chirurgie pour les formes pauci-métastatiques
- En cas de traitement médical premier, la patiente devra avoir présenté une réponse significative au traitement

Dans tous les cas cette décision ne pourra être prise qu'après discussion en RCP.

Que ce soit en cas de mastectomie totale ou de chirurgie conservatrice, une partie des ganglions de l'aisselle est le plus souvent enlevée.

L'ablation d'une partie de la chaîne ganglionnaire située dans l'aisselle près du sein atteint n'est plus réalisée systématiquement.

L'étude des ganglions prélevés permet de savoir si le cancer s'est répandu dans ceux-ci puis, à partir d'eux, ailleurs dans le corps. Selon les résultats, on prescrira ou non une chimiothérapie mammaire.⁽³⁸⁾

c. Chirurgie du creux axillaire :

• **Le curage axillaire:**

Il doit comporter l'ablation du tissu cellulo-ganglionnaire axillaire compris entre la veine axillaire en haut, le muscle grand dorsal en dehors et le muscle grand dentelé en dedans. Il doit comporter au moins 10 ganglions. Discussion en RCP si le nombre de ganglions est inférieur à 10 pour une éventuelle reprise chirurgicale.

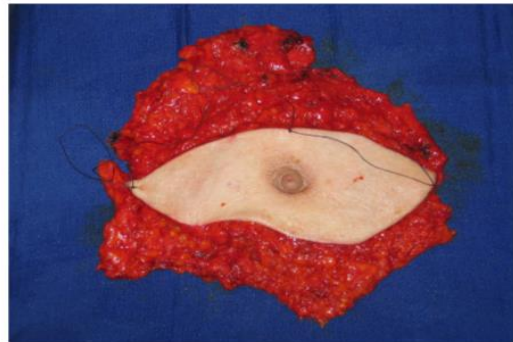
➤ **Indications:**

- D'emblée
- Ganglion palpable
- T > 3 cm
- Tumeur non unifocale
- Après chimiothérapie néo-adjuvante
- Cancer inflammatoire
- Exploration antérieure du creux axillaire

- Antécédents de chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage (oncoplastie, tumorectomie diagnostique récente, ...)
 - L'alternative du ganglion sentinelle pourra être discutée au cas par cas en RCP
- Le curage reste l'attitude standard en cas :
- De macrométastase et/ou
 - De tumeur > 3 cm et/ou
 - De chirurgie par mastectomie (sauf si la mastectomie a été réalisée pour un CCIS associé étendu) et/ou
 - Si une radiothérapie partielle du sein est envisagée dans le cadre d'un essai ou si aucune radiothérapie n'est envisagée et/ou
 - Si il n'est pas prévu de réaliser une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie
- Pas de curage si envahissement < 0,2 mm (pN0i+)
 - Pas de curage si ≥ 5 GG dans le prélèvement sentinelle

d. Ganglion axillaire sentinelle :

- Le ganglion sentinelle est le premier ganglion d'une chaîne ou d'un amas de ganglions lymphatiques à recevoir la lymphe provenant de la région qui entoure la tumeur. Ce sont ces ganglions lymphatiques auxquels les cellules cancéreuses sont le plus susceptible de se propager.



- La technique du ganglion sentinelle a pour but de limiter le geste axillaire en détectant le ou les ganglions de drainage du sein. Cette technique est limitée aux tumeurs avec risque faible d'envahissement axillaire.

On pratique désormais cette technique qui consiste au cours de l'intervention, avant l'ablation de la tumeur, à extraire les premiers ganglions de la chaîne en périphérie du sein. Si après analyse de ces derniers, aucune cellule cancéreuse n'est retrouvée, le chirurgien peut poursuivre son intervention par une simple tumorectomie. Dans le cas contraire, il doit compléter son geste d'un retrait d'une partie de la chaîne ganglionnaire ce qui n'est pas sans conséquence pour la qualité de vie post opératoire des patientes.

➤ Indications :

- Carcinome infiltrant uni-centrique en place, ≤ 3 cm, prouvé histologiquement en pré-opératoire, et sans adénopathie palpable (N0).
 - Si l'analyse anatomopathologique démontre en post-opératoire que la taille de la tumeur est légèrement supérieure à 3 cm, l'indication n'est pas modifiée.
 - En cas de CCIS si lésion étendue nécessitant une mastectomie
 - Ou en cas de doute sur une micro-invasion sur la biopsie, quelle que soit la taille.
- Dans cette situation, l'analyse ex-temporaneé du ganglion sentinelle n'est pas recommandée, sauf si une reconstruction mammaire immédiate doit être réalisée.
- Dans ce cas, si le ganglion sentinelle n'est pas identifié, il ne sera pas pratiqué de curage.

➤ Contre-indications:

- Ganglion palpable
- atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou avancé (tumeurs dont la taille est supérieure à 3 cm).
- Tumeur multicentrique (tumeurs dans plus d'une région du sein).
- Après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Cancer inflammatoire.
- Exploration antérieure du creux axillaire
- atteintes d'un cancer du sein métastatique
- Antécédents de une radiothérapie mammaire ,chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage (oncoplastie, tumorectomie diagnostique récente, Implant mammaire...).
- Femmes enceintes (difficulté du geste technique).

➤ Les effets indésirables de la chirurgie:

Après une chirurgie, les principales complications concernent :

les troubles de la cicatrisation (hématomes, infections)

les complications du curage axillaire (troubles sensitifs, douleurs, lymphoedème et raideur de l'aisselle) ;

les séquelles esthétiques

les douleurs locales doivent être systématiquement prévenues en postopératoire. Les douleurs résiduelles sont systématiquement évaluées et traitées .

2) la radiothérapie:

La radiothérapie est l'emploi de radiation pouvant détruire les cellules cancéreuses envoyée en fortes doses répétées sur le sein, peau, paroi de la cage thoracique et ganglions lymphatiques.

Ce traitement quotidien s'effectue en général sur une durée de 5 à 6 semaines et ne nécessite pas d'hospitalisation. Ainsi, les doses de radiation, la façon de les employer et l'horaire des

séances varient d'un cas à l'autre. Les cellules cancéreuses, étant ainsi attaquées de façon soutenue, n'ont pas le temps de se régénérer entre les séances quotidiennes de radiothérapie et finissent par disparaître.

➤ Rythme des séances et la surveillance :

La radiothérapie comporte en général 5 séances par semaine pendant un ou deux mois. L'irradiation dure quelques minutes et la séance une bonne quinzaine de minutes, la dose totale de rayons à administrer étant variable selon la tumeur et le dossier du malade. La reprise immédiate d'une activité est le plus souvent possible. Les séances sont habituellement quotidiennes.

Le schéma thérapeutique de référence prévoit une dose de 50 Gy délivrée en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine pendant 5 semaines. D'autres schémas peuvent être utilisés dans certains cas afin de raccourcir la durée totale du traitement, à condition qu'ils soient biologiquement équivalents au schéma de référence.

En cas de facteurs de risque de récurrence (tels qu'un âge inférieur à 60 ans, un grade histopronostique élevé, une atteinte des berges, la présence d'embolies vasculaires péricarcinomatiques), une dose additionnelle de 10 à 16 Gy (encore appelée « surimpression » ou « boost ») est délivrée en 1 à 2 semaines dans le lit tumoral. Elle peut être faite par irradiation externe ou par curiethérapie.

➤ Différents types :

Les différents traitements varient selon le type d'énergie et de rayonnement utilisé. La radiothérapie peut être utilisée avant l'intervention chirurgicale afin de réduire la taille de la tumeur ou après l'opération pour détruire les cellules cancéreuses qui n'ont pas pu être enlevées, afin d'éviter les récurrences. Elle peut être externe, c'est-à-dire utiliser des appareils émettant des radiations ionisantes, le malade étant situé à distance de la source de radiation, mais être aussi interne. On parle alors de curiethérapie. Cette dernière permet de traiter les patients à l'aide de sources radioactives placées au contact direct de la tumeur ou dans la tumeur.

➤ Indications:

On traite par radiothérapie les cas de cancer du sein suivants :

- après une chirurgie ou une chimiothérapie, pour éliminer les cellules cancéreuses restantes et réduire le risque d'un nouveau cancer (récurrence). C'est la radiothérapie adjuvante;
- Elle est réalisée systématiquement après toute chirurgie conservatrice. Dans certaines situations, elle est aussi pratiquée après la mastectomie.
- en combinaison avec d'autres traitements si le cancer est de stade 3 (cancer localement avancé);
- pour traiter un cancer du sein qui a récidivé dans la région où une mastectomie a été pratiquée;
- pour soulager la douleur ou contrôler les symptômes d'un cancer du sein avancé. C'est la radiothérapie palliative.

➤ Contre-indications:

pour les personnes qui ont déjà reçu ce traitement au thorax ou ayant certains troubles pulmonaires, cardiaques ou autres. Si vous, ou une proche êtes concernée par ce traitement, demandez à votre équipe soignante s'il convient à votre santé.

>Les effets secondaires :

Comme la radiothérapie s'attaque aussi à des cellules saines (non cancéreuses), elle peut produire certains effets secondaires, lesquels varient selon la taille de la région traitée, la dose totale de radiation employée et le calendrier de traitement :

une plus grande fatigue pour la personne traitée;

une peau rouge ou sensible au toucher, à l'endroit traité;

de la douleur au sein traité, à la peau, qui peut changer de texture, ainsi qu'au mamelon et au pli sous le sein;

de l'enflure ou un changement de la taille du sein traité.

Toutefois, ces effets diminuent et disparaissent après les séances de radiation et à mesure que les cellules saines se régénèrent.

La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux. Ils permettent un contrôle local de la maladie, tant dans le sein que dans les aires ganglionnaires voisines. Ils diminuent également le risque de récurrence.

3) Les traitements systémiques :

a. La chimiothérapie:

Elle utilise plusieurs médicaments (le plus souvent par injection dans une veine) pour détruire les cellules cancéreuses dans les différentes parties du corps, même celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie, réduisant ainsi le risque de récurrence.

Jusqu'à récemment, elle était uniquement administrée par voie intraveineuse, à l'hôpital.

Depuis peu, certaines chimiothérapies sont disponibles en comprimés, que la patiente peut prendre chez elle.

Chaque médicament joue un rôle particulier : endommager les cellules cancéreuses à des moments précis de leur cycle de vie, attaquer les gènes des cellules pour stopper leur croissance, ou encore détruire celles-ci en empêchant les protéines qu'elles contiennent de fonctionner normalement.

La chimiothérapie peut être le seul traitement d'un cancer du sein ou faire partie d'un ensemble de traitements. Bien des femmes atteintes de la maladie peuvent d'ailleurs recevoir de la chimiothérapie avant, après ou en même temps que ces autres traitements

Chimiothérapie néo-adjuvante :

La décision de traitement dépend de la taille et de la localisation de la tumeur dans le sein. Ce traitement vise notamment à diminuer la taille de la tumeur pour permettre de ne retirer que celle-ci lors de la chirurgie et conserver le sein. Ce traitement dure 3 à 6 mois.

NB : Si le plan de traitement comprend de la radiothérapie, on administre souvent la chimiothérapie en premier;⁽³⁸⁾

Chimiothérapie adjuvante::

Selon les caractéristiques de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions axillaires étudiés par le prélèvement du ganglion sentinelle ou par le curage axillaire, et selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic, cette chimiothérapie "préventive" vise à diminuer le risque de rechute. Elle dure minimum 6 mois, jusqu'à plus d'un an. Elle peut être associée à une radiothérapie ou à une thérapie ciblée.

Chimiothérapie palliative :

Pour soulager la douleur ou maîtriser les symptômes d'un cancer du sein de stade avancé .

➤Durée :

Sa durée est variable. Elle dure habituellement 6 mois pour le cancer du sein. Mais en cas de récurrence de la maladie et/ou lors de l'apparition de métastases, le traitement peut se prolonger plus longtemps.

➤ Déroulement :

Certaines chimiothérapies sont administrées sous forme de comprimés, mais la plupart le sont par voie intraveineuse: le chirurgien peut mettre en place, sous anesthésie locale le plus souvent, un cathéter central, un tube fin qu'il introduit sous la peau dans une veine profonde. Les injections se font ainsi dans le cathéter, évitant ainsi les injections à répétition. Un traitement par chimiothérapie peut comporter un seul ou plusieurs médicaments.

➤Indications: Indications retenues (1 seul facteur suffit):

- 1) âge < 35 ans, quels que soient les facteurs histopronostiques.
 - 2) si âge > 35 ans:
 - e. Cancer avec envahissement ganglionnaire (N+ = pN1 ou pN1mi).
 - f. Cancer sans envahissement ganglionnaire (N- : pN0 ou pN0i+) avec au moins 1 des facteurs de mauvais pronostic suivants :
 - Grade III quelle que soit la taille
 - Grade II > 1 cm ou grade I > 2 cm RH+ si prolifération élevée
 - Récepteurs hormonaux négatifs (RE et RP négatifs)
 - T 1b ou T1c (≥ 5 mm) si HER2 est positif quels que soient grade et RH.
- Le fait de recommander la chimiothérapie comme traitement du cancer du sein, tout comme le choix des médicaments à administrer, dépend de nombreux éléments:
le stade du cancer ;
il doit être localement avancé et au risque de récurrence élevé;
l'état de santé global de la femme, son âge et ses problèmes de santé antérieurs

➤ Absence d'indication :

- 1) Age > 70 ans (ou moins si co-morbidités) en dehors d'un essai thérapeutique. Selon l'évaluation oncogériatrique.
- 2) 35 < âge < 70 ans, si TOUS les critères suivants sont réunis
 - Tumeur de grade II < 1cm ou de grade I < 2cm,
 - Et faible prolifération
 - Et récepteurs hormonaux positifs
 - Et HER2 négatif
 - Et N-
- 3) ainsi que pour les tumeurs HER2+ de moins de 5 mm (T1a) grade I ou II, N-,RH+

➤Contre-indications:

patiente ayant eu certains troubles cardiaques; avec baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

femmes qui ont déjà pris certains médicaments chimiothérapeutiques, comme les anthracyclines, pourraient ne pas pouvoir en prendre davantage.

Femme ayant déjà reçus des anthracyclines dont la dose toxique ne doit pas être dépasser 450mg/m² pour l'adriamycine et 900mg/m² pour l'epirubicine.

➤ Les effets secondaires de la chimiothérapie:

Le choix de la chimiothérapie pour combattre un cancer du sein dépend aussi de la situation personnelle et des préférences de la femme atteinte de la maladie, d'autant plus que ce traitement peut causer des effets secondaires importants : nausées et vomissements, grande fatigue, ulcères buccaux, risque accru d'infection et perte de cheveux.

C'est en s'attaquant non seulement aux cellules cancéreuses, mais aussi aux cellules saines, que la chimiothérapie peut provoquer ces effets, qui dépendent principalement du type de médicament et de la dose administrés.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent savoir que certains médicaments chimiothérapeutiques peuvent avoir des effets sur la fertilité, comme l'interruption des menstruations pendant la période de traitement ou le déclenchement d'une ménopause précoce.

presque tous ces effets disparaissent peu à peu dès la fin du traitement.

b. L'hormonothérapie:

- L'hormonothérapie vise à ralentir la croissance et la propagation des cellules malades de certains cancers du sein en modifiant les taux des hormones liées à la maladie, c'est-à-dire l'oestrogène et la progestérone, donc elle empêche l'action des hormones féminines susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Elle est toujours proposée lorsque le cancer est hormonosensible.-

Ce sont surtout les ovaires de la femme qui fabriquent ces deux hormones jusqu'à la ménopause. Par la suite, le corps féminin continue d'en fabriquer une petite quantité par une enzyme nommée aromatasase. Or, certaines tumeurs du sein ont en surface des zones nommées récepteurs, où l'oestrogène et la progestérone peuvent se fixer.

- La définition de la positivité: est la présence de RE et/ou de RP dans au moins 10% des cellules.

On dit alors que ces tumeurs sont à récepteurs hormonaux positifs, et ce sont ces cancers que l'on traite par hormonothérapie, pour réduire les niveaux d'oestrogène et de progestérone dans le corps ou pour bloquer leur action sur les cellules cancéreuses. C'est par l'établissement du statut des récepteurs hormonaux que l'on peut vérifier la présence de récepteurs d'oestrogène, de progestérone ou bien des deux.

➤ Les principaux moyens de hormonothérapie :

- les médicaments anti-oestrogènes, appelés aussi modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques ou SERM, qui empêchent, en se liant directement aux récepteurs d'oestrogène pour les bloquer, les cellules cancéreuses du sein d'obtenir cette hormone. Le tamoxifène (Nolvadex, Tamofen), qui se prend en pilules, est l'anti-oestrogène le plus employé. Le fulvestrant (Faslodex), lui, réduit le nombre de récepteurs d'oestrogène sur les cellules cancéreuses du sein. On l'injecte dans un muscle de la fesse;

Ils sont utilisés chez la femme non ménopausée

-les inhibiteurs de

l'aromatase (Anastrozole=Arimidex, Letrozole=Femara, Exemestane=Aromasine): une enzyme qui contribue à la production d'oestrogène dans le corps. Ces inhibiteurs sont aussi des médicaments, mais qui interrompent la production d'aromatase ou en bloquent l'action. Ils ne sont prescrits qu'aux femmes ménopausées;

-la chirurgie pour enlever les ovaires (ovariectomie), qui sont la source principale d'oestrogène chez les femmes préménopausées. Dans ce cas, il s'agit bien sûr de femmes ne souhaitant pas ou plus porter d'enfants.

➤ Indications de l'hormonothérapie:

Après la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie pour prévenir la récurrence de cancer du sein.

➤ Contre-indications:

- Certains problèmes de santé, comme l'ostéoporose ou un risque élevé de formation de caillots sanguins;
- le fait d'avoir déjà été traitée par hormonothérapie, peuvent empêcher une femme atteinte d'un cancer du sein de recevoir à nouveau ce traitement.

➤ Les effets secondaires de l'hormonothérapie:

L'hormonothérapie peut générer des effets secondaires variant selon le type de médicament ou de formule de traitement employé. Parmi les effets possibles, il y a des symptômes de ménopause (bouffées de chaleur ou sécheresse vaginale), un gain de poids, une ménopause précoce, une perte de libido ainsi que des douleurs articulaires ou musculaires. Pour de nombreuses femmes, ces effets secondaires sont légers et finissent par disparaître avec le temps, alors que, pour d'autres, ils persistent longtemps ou deviennent permanents.

c. La thérapie ciblée :

Ce traitement ciblé utilise des médicaments afin de viser des molécules particulières sur les cellules cancéreuses qui contrôlent les différentes fonctions de la cellule cancéreuse, comme le moment où elle doit croître et se diviser. En ciblant ces molécules, on parvient à ralentir ou à interrompre la croissance et la propagation du cancer. La mise au point de traitements ciblés visant à traiter le cancer du sein est l'un des principaux domaines de la recherche sur le cancer du sein.

Les cellules comptent un grand nombre de protéines différentes en surface, appelées récepteurs. Le HER-2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) est un type de récepteur qui survient naturellement. On croit que les récepteurs HER-2 jouent un rôle dans la croissance et la reproduction des cellules normales. Dans certains types de cancers du sein, les récepteurs HER-2, trop nombreux, accélèrent la croissance des cellules cancéreuses. Le traitement HER-2 traite certains cancers du sein en ciblant les récepteurs HER-2 qui stimulent la croissance des cellules cancéreuses. Donc elle est proposée lorsque les cellules cancéreuses expriment fortement la protéine HER2. On parle alors de cancer HER2 positif. Il existe à l'heure actuelle deux traitements HER-2 ciblés qui permettent de traiter le cancer du sein, le trastuzumab (Herceptin) et le lapatinib (Tykerb). Ces médicaments agissent de façons différentes.

➤ Les effets secondaires de l'hormonothérapie:

L'hormonothérapie peut générer des effets secondaires variant selon le type de médicament ou de formule de traitement employé. Parmi les effets possibles, il y a des symptômes de ménopause (bouffées de chaleur ou sécheresse vaginale), un gain de poids, une ménopause précoce, une perte de libido ainsi que des douleurs articulaires ou musculaires. Pour de nombreuses femmes, ces effets secondaires sont légers et finissent par disparaître avec le temps, alors que, pour d'autres, ils persistent longtemps ou deviennent permanents.

Le trastuzumab est un anticorps qui se fixe aux récepteurs HER-2 des cellules du cancer du sein et les bloque. Le trastuzumab est administré par injection intraveineuse toutes les semaines à toutes les trois semaines.

Le trastuzumab (Herceptin) est administré par voie veineuse (intraveineuse ou I.V.) une fois par semaine ou une fois toutes les trois semaines. Lors de cette procédure, une fine aiguille est insérée dans la main ou le bras et elle est reliée à un tube par lequel le médicament s'écoule, ce qui peut prendre un certain temps. À la fin de la séance de traitement, l'aiguille sera retirée. Lorsque le traitement comprend de la chimiothérapie, il est en général administré pendant un an au maximum lorsque la chimiothérapie est terminée. Dans le traitement du cancer du sein métastatique, le trastuzumab peut être donné indéfiniment pour tenter de garder le contrôle sur les cellules cancéreuses le plus longtemps possible

➤ **Les effets secondaires** d'un traitement utilisant le trastuzumab (Herceptin) peuvent inclure des symptômes ressemblant à ceux de la grippe, comme de la fièvre, des frissons et des maux de tête.

Les effets secondaires de ce traitement sont en général modérés par rapport aux effets secondaires de la chimiothérapie et leur intensité diminue après le premier traitement. Un effet secondaire moins courant, mais grave du traitement utilisant le trastuzumab agit sur le coeur, en affaiblissant le muscle, ce qui entraîne un essoufflement, une enflure des jambes et une extrême fatigue.

Le lapatinib est une petite molécule qui interrompt les voies du HER-2 de la cellule. Des comprimés de lapatinib sont pris oralement à la maison deux fois par jour pendant plusieurs jours consécutifs. Ce médicament peut être utilisé en association avec un autre médicament oral de chimiothérapie appelé capécitabine (Xeloda) ou avec une hormonothérapie appelée le létrozole (Femara).

Le lapatinib (Tykerb) est en général bien toléré, mais il peut couramment provoquer de la diarrhée, de la fatigue et des modifications cutanées. D'autres effets secondaires rares et néanmoins graves du lapatinib incluent une arythmie cardiaque, un affaiblissement du muscle cardiaque et une toxicité pour le foie et les poumons. Le lapatinib est susceptible d'entraîner des interactions avec de nombreux autres médicaments ainsi qu'avec les aliments consommés. Autres traitements ciblés.

D'autres traitements ciblant la voie des HER2 sont actuellement à l'étude (pertuzumab, T-DM1, everolimus) et montrent des résultats prometteurs dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé.

En agissant sur la voie du HER-2, ces médicaments interrompent la croissance des cellules cancéreuses HER-2 positives, ce qui ralentit la croissance et la propagation du cancer. L'excellente efficacité du trastuzumab (Herceptin) a été tout d'abord montrée dans le traitement du cancer du sein métastatique. Depuis, il a transformé le traitement du cancer du sein HER-2 positif au stade précoce. Le traitement HER-2 est souvent utilisé après une chirurgie, mais il peut aussi l'être avant la chirurgie pour réduire la taille des grosses tumeurs. Les traitements médicamenteux sont des traitements généraux (appelés également traitements systémiques). Ils ont une action dans l'ensemble du corps, même à distance de la tumeur. Ils complètent la chirurgie et la radiothérapie et visent un contrôle général de la maladie, en diminuant le risque de récurrence et de métastases à distance .

4) La reconstruction du sein :

Elle a pour but de réduire les répercussions esthétiques et psychologiques engendrées par la perte ou la déformation du sein dues aux traitements locaux.

Lors d'une reconstruction mammaire, un chirurgien réalise une opération pour créer un nouveau sein.

La reconstruction mammaire peut se dérouler en même temps que la mastectomie (reconstruction mammaire immédiate) ou par la suite (reconstruction mammaire retardée).

Les options dépendront d'un certain nombre de facteurs, notamment le type de cancer du sein, la taille de la tumeur, le traitement par une radiothérapie.

Une reconstruction mammaire retardée peut être effectuée des mois ou des années après une mastectomie, une fois la région guérie et le traitement du cancer du sein terminé.

➤Indications:

Toutes les mammectomies si la patiente le souhaite.

➤Contre-indications:

l'anesthésie générale.

➤Délai:

- En l'absence de radiothérapie : pas de délai
- En cas d'irradiation de la paroi : minimum 6 mois après la fin de la radiothérapie.
- Reconstruction immédiate : indication limitée aux cas de cancer intra-canalair strict, sans micro-infiltration associée (pas d'indication de radiothérapie postopératoire).

➤Types de reconstruction mammaire:

Il existe plusieurs méthodes de reconstruction mammaire, dont les suivantes :

- utilisation d'un implant mammaire rempli de gel de silicone ou de solution saline ;
- utilisation de tissus provenant d'une autre partie du corps;
- combinaison d'un implant et de tissus d'une autre partie du corps.

Complication spécifique au traitement du cancer du sein : le lymphoedème

Il peut être une conséquence d'un traitement chirurgical de l'aisselle ou d'une radiothérapie axillaire et est majoré par l'association des deux. Son apparition peut être tardive (plusieurs années).

Le lymphoedème ne doit être attribué à un effet secondaire du traitement qu'après élimination du diagnostic de récurrence.

Quelques données suggèrent que la compression et le drainage lymphatique manuel peuvent améliorer le lymphoedème. Un manchon compressif doit être porté quotidiennement du matin au soir pour être efficace.

Aucun traitement médicamenteux n'a d'efficacité prouvée

C. Les indications du traitement :

Le choix du traitements dépend de :

- l'endroit où il est situé dans le sein ;
- La taille de la tumeur;
- s'il est unifocal (un foyer cancéreux) ou multifocal (plusieurs foyers cancéreux) ;
- son type histologique, c'est-à-dire le type de cellules impliquées ;
- son stade, c'est-à-dire son degré d'extension ;
- son grade, c'est-à-dire son degré d'agressivité ;
- Envahissement vasculaire;
- Composante nécrotique;
- Taux de composante intra-canaulaire;
- s'il est ou pas hormonosensible,
- s'il est ou pas HER2 positif,

Sont également pris en compte :

- L âge ;
- Ménopausée ,
- Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux ;
- Antécédents familiaux;

On précise les antécédents pathologiques et les affections associées éventuelles, en particulier celles qui peuvent gêner le traitement (anesthésie, chimiothérapie avec anthracycline etc...)

- Etat de santé global ;
- Contre-indications éventuelles à certains traitements ;

Ces éléments sont déterminés grâce aux examens du bilan diagnostique

1) Traitement médical préopératoire (néoadjuvant) :

En cas de cancer infiltrant et volumineux et/ou inflammatoire, un traitement systémique néoadjuvant est parfois indiqué en vue d'une réduction première du volume tumoral. Il peut être discuté en cas de cancer d'emblée inopérable, ou selon la taille de la tumeur pour permettre l'accès à une chirurgie partielle.

Les traitements de référence sont l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

Le choix du traitement est établi en tenant compte des critères prédictifs de réponse aux différents traitements et des facteurs pronostiques associés.

2) Carcinome du sein in situ:

Le traitement d'un carcinome canalaire in situ (CCIS) repose principalement sur un traitement locorégional :

Soit une chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie) suivie d'une radiothérapie. La chirurgie conservatrice du sein consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent de façon à conserver la plus grande partie de votre sein. Dans certains cas, l'intervention peut être accompagnée d'une exérèse du ganglion sentinelle ;

Soit une chirurgie non conservatrice du sein (mastectomie) qui consiste à enlever dans son intégralité le sein dans lequel se situe la tumeur. Selon les cas, l'intervention est accompagnée ou non d'une exérèse du ganglion sentinelle.

La prise en charge des cancers lobulaires in situ (CLIS) est généralement basée sur une surveillance régulière. Dans certains cas, une biopsie chirurgicale ou une exérèse peuvent être proposées.

3) Cancer du sein infiltrant non métastatique :

Le traitement d'un cancer du sein infiltrant repose principalement sur un traitement locorégional:

Soit une chirurgie mammaire conservatrice (mastectomie partielle) incluant une chirurgie des ganglions (exérèse du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire), complétée d'une radiothérapie ;

Soit une chirurgie mammaire non conservatrice (mastectomie) incluant une chirurgie des ganglions (exérèse du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire) et au besoin complétée d'une radiothérapie.

Ce traitement principal peut être complété en fonction de la présence ou non de facteurs de risque de récurrence, c'est-à-dire de caractéristiques du cancer qui augmentent son risque de récidiver après un traitement locorégional. Parmi les facteurs de risque de récurrence d'un cancer du sein, on compte par exemple :

- La taille de la tumeur ;
- Son grade c'est-à-dire son degré d'agressivité ;
- Le fait que les ganglions lymphatiques soient atteints ou non et leur nombre ;
- Le caractère hormonodépendant ou non de la tumeur ;
- La surexpression de la protéine HER2 ou non.

En présence de facteurs de risque de récurrence, les médecins étudient l'opportunité de réaliser le ou les traitements complémentaires suivants :

o en cas de chirurgie conservatrice :

- une radiothérapie de la glande mammaire. Selon l'âge, une dose additionnelle (appelée boost ou surimpression) peut être réalisée sur le lit tumoral, c'est-à-dire la région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale;
- une radiothérapie des aires ganglionnaires.

o en cas de chirurgie non conservatrice :

- une radiothérapie de la paroi thoracique ;
- une radiothérapie des aires ganglionnaires.

o quelle que soit la chirurgie :

- une chimiothérapie, éventuellement associée à une thérapie ciblée si la tumeur est HER2 positive ;
- une hormonothérapie si la tumeur est hormonosensible

Dans tous les cas, l'objectif est de limiter le risque de récurrence et d'optimiser les chances de guérison.

Par ailleurs, dans certains cas, comme un cancer inflammatoire ou quand la tumeur est trop volumineuse

pour être opérée d'emblée, l'intervention chirurgicale peut être précédée d'un traitement médical (chimiothérapie ou hormonothérapie en cas de tumeur hormonosensible) appelé néoadjuvant.

Délai entre les traitements:

Si la radiothérapie est le seul traitement complémentaire de l'intervention chirurgicale, le délai de mise en route de la radiothérapie après la chirurgie ne doit pas dépasser 12 semaines.

Si, après la chirurgie, une chimiothérapie (associée ou non à une thérapie ciblée selon le statut HER2 de la tumeur) et une radiothérapie sont prescrites, la chimiothérapie est le plus souvent réalisée en premier. Ceci s'explique par le fait que certains médicaments de chimiothérapie

entraînent des effets secondaires plus importants lorsqu'ils sont administrés après la radiothérapie. Pour les éviter, la radiothérapie est commencée une fois que la chimiothérapie est terminée et ce au maximum 5 semaines après. Enfin, un délai maximum de 6 mois ne doit pas être dépassé entre la chirurgie et le début de la radiothérapie. Si une hormonothérapie est indiquée, elle démarre à l'issue de la radiothérapie.

4) Cancer du sein métastatique :

Un cancer du sein métastatique est un cancer qui présente des métastases, c'est-à-dire des tumeurs formées à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées de la première tumeur du sein (dite primitive) et ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps (os, poumons, foie le plus fréquemment) où elles se sont installées.

Le traitement principal d'un cancer du sein métastatique est un traitement systémique, à base de médicaments.

Dans certaines situations, un traitement locorégional telle une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associé au traitement à base de médicaments.

Traitements systémiques

Le traitement des stades métastatiques repose sur un traitement médical : hormonothérapie (en présence de récepteurs hormonaux) et/ou chimiothérapie (associées ou non à une thérapie ciblée). Il peut permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute. La participation à des essais cliniques doit être encouragée. Le protocole de traitement associe habituellement plusieurs molécules.

Dans l'ostéolyse maligne, les diphosphonates (voie veineuse ou orale) peuvent être administrés

Principe général du traitement du cancer du sein

<u>Carcinome du sein <i>in situ</i></u>	Traitement chirurgical	chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie Chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie
<u>Cancer du sein infiltrant</u>	Traitement initial(80 % des cas) : chirurgie conservatrice ou non conservatrice Traitement adjuvant éventuel : chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie	Dans 20 % des cas et pour des situations variées ,la chirurgie peut être précédée d'un traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie)

<u>Cancer du sein métastatique</u>	Traitement systémique : chimiothérapie et/ ou hormonothérapie (lorsque la tumeur est hormonosensible)	Dans certaines situations, un traitement locorégional telle une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associé au traitement systémique
---	--	--

D. Critères prédictifs de réponse au traitement :

Afin de déterminer le traitement adéquat, le médecin devra évaluer :

La taille de la tumeur.

La présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques situés sous les aisselles.

La dissémination de métastases dans l'organisme.

Le grade de la tumeur, déterminé par le degré de différenciation des cellules: du grade 1 si les cellules ressemblent aux cellules d'origine au grade 3 si elles ont muté complètement en cellules cancéreuses.

Facteurs prédictifs de rechute locale en cas de traitement conservateur :

- qualité de l'exérèse +++ ;
- âge < 36 ans +++ ;
- La composante intracanaulaire importante.

Les critères prédictifs de réponse à certains traitements sont précisés par :

- l'examen anatomopathologique, qui apprécie:
- le type histologique (moins bonne réponse des carcinomes de type lobulaire que des carcinomes de type canalaire).
- Taux de prolifération élevée ;
- Tumeurs triple-négatives
- L'expression des récepteurs :
 - Hormonaux (récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone) : pour la sensibilité à l'hormonothérapie ;
 - De l'HER2 : sensibilité pour une thérapie ciblant le récepteur HER2.
- Les mutations du gène *p53Tp53* (syndrome de Li et Fraumeni): valeur discutée

E. La prise en charge de la qualité de vie:

La prise en charge est globale. En plus des traitements spécifiques du cancer du sein, des soins et soutiens complémentaires peuvent être nécessaires pour traiter les conséquences de la maladie et de ses traitements : douleurs, fatigue, troubles alimentaires, besoin de soutien psychologique, problèmes sociaux, troubles de la sexualité...

Ces soins, appelés soins de support, sont assurés par l'ensemble de l'équipe soignante ou, parfois, par des professionnels spécialisés (médecin généraliste, spécialiste de la douleur, assistant social, diététicien, psychologue, kinésithérapeute, socioesthéticienne, sexologue, etc.

Les soins de support comprennent notamment :

- o la prise en charge des effets secondaires des différents traitements ;
- o l'évaluation et le traitement de la douleur, qu'elle soit due au cancer ou aux traitements du cancer ;
- o la prise en charge de la fatigue .

F. Prise en charge de la douleur :

La recherche d'une symptomatologie douloureuse doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer.

L'évaluation de la douleur doit permettre de déterminer :

ses mécanismes d'action (douleurs par excès de nociception, douleurs neuropathiques ou douleur mixte) ;

son étiologie : douleur due à la tumeur cancéreuse elle-même, due aux thérapeutiques du cancer (douleur aiguë ou séquellaire, douleurs postchirurgicales, douleurs postradiques, postchimiothérapiques), aucun lien de causalité directe avec le cancer ou ses traitements ;

son retentissement sur la qualité de vie (anxiété, dépression, troubles du sommeil) ;

le traitement doit être adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et du terrain.

Les douleurs par excès de nociception répondent aux antalgiques.

G. Le soutien psychologique :

Le soutien psychologique a pour objectif d'aider les malades à préserver au mieux leur intégrité psychique mise à mal par l'annonce de la maladie et à les aider à accepter la situation pour mieux s'y adapter.

Être entendu et reconnu dans sa souffrance est très soutenant. Face au cancer, chaque personne va réagir différemment, mais toutes sont confrontées à des étapes qui peuvent s'avérer traumatisantes. A chacune de ces étapes, l'aspect psychologique doit être pris en compte. Il peut s'agir d'apporter un soutien psychologique, à travers les paroles et gestes du personnel soignant, des médecins, et même des proches, ou de mettre en place une prise en charge psychologique, plus structurée, qui nécessite l'intervention des psycho-oncologues du Centre.

En cancérologie, près de la moitié des patients ont du mal à s'adapter à leur état de santé, présentant des réactions dépressives pendant la maladie, à la suite des traitements, ou parfois même à la fin des traitements. Reconnaître la dépression et l'anxiété est indispensable. Il faut être attentif aux signes d'une fatigue excessive qui peut être une des manifestations de la dépression. Un accompagnement psychologique adapté permet de faire face à la maladie et aux difficultés individuelles et familiales qu'elle entraîne. Ce temps d'écoute et d'échanges aide la personne malade à exprimer ce qu'elle ressent.

XIII. La surveillance :

A. La surveillance de la tumeur :

Une surveillance en milieu oncologique est souhaitable 1 fois par an les 5 premières années, en alternance avec le suivi effectué par le médecin traitant et le gynécologue de la patiente.

Cette surveillance a pour objectif:

- Détecter une récurrence éventuelle le plus tôt possible.
- Détecter un cancer dans l'autre sein.
- Évaluer et traiter les effets secondaires du traitement.
- Apporter un soutien psychologique et fournir des informations afin de favoriser le retour à une vie normale.
- D'évaluer la tolérance à l'hormonothérapie adjuvante
- De s'assurer de l'absence de toxicité tardive induite par les traitements adjuvants (chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie, hormonothérapie)
- De rechercher des signes cliniques de rechute.

➤ Examen clinique :

Une anamnèse (analyse du dossier médical de la patiente), une description des symptômes et un examen clinique

- 3 à 6 mois après la fin du traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie.
- Semestriel jusqu'à 5 ans (cas particulier : mastectomie pour CCIS : annuel)

Pendant cette période de 5 ans, la surveillance sera effectuée par l'oncologue 1 fois par an en alternance avec les médecins habituels de la patiente (le gynécologue et/ou le médecin traitant).

Au-delà de 5 ans, sauf cas particulier (par exemple la surveillance spécifique liée aux essais cliniques), la surveillance sera déléguée au gynécologue et/ou au médecin traitant.

➤ Mammographie : (Mammographie bilatérale (contro-latérale en cas de mastectomie) :

- 3 à 6 mois après la fin de traitement
- Puis annuelle à vie
- Pour les métastases à distance, pas d'examen complémentaire sans signes d'appels
- CA 15.3 (délai de 4 à 24 mois)
- En fonction du pronostic ; Statut hormonal Envahissement gg Age,.....

B. La surveillance des traitements :

Surveillance du Tamoxifène :

standard : examen gynécologique annuel, pas d'examen complémentaire en l'absence de symptôme.

Surveillance des inhibiteurs de l'aromatase :

- Bilan osseux (ostéodensitométrie) avant traitement
- Si normale : contrôle à 5 ans
- Si ostéopénie : contrôle à 2 ans
- Si ostéoporose avérée : indication d'un traitement spécifique
- Bilan lipidique annuel

De préférence, la patiente sera ré-adressée à son médecin traitant et son gynécologue pour prise en charge thérapeutique

Surveillance Trastuzumab :

Surveillance de la fonction cardiaque tous les 3 mois pendant le traitement, puis à 6 mois, 1 an et 2 ans après la fin du traitement.

Partie pratique

XIV. INTRODUCTION

Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier. Son incidence ne cesse d'augmenter malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements

Objectif principal de notre étude:

Etudier le nombre de nouveau cas diagnostiqué de cancer du sein .

Objectifs secondaires:

- Etudier les différentes particularités épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques du cancer du sein.
- Le rôle de l'anatomopathologiste dans la prise en charge du cancer du sein

XV. MATERIELS ET METHODES :

Nous avons effectué une étude descriptive rétrospective sur une période de 06 mois (juillet 2018 au janvier 2019) de tous les cancers du sein diagnostiqués dans le service d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Tlemcen ainsi que dans le service de gynécologie de l'EHS Tlemcen. Pour chaque cas, nous avons recueilli les renseignements suivants:

- Age d'apparition de la tumeur
- Age de la ménarche
- Statut ménopausique
- Infertilité
- Prise de contraception
- Parité
- Age de la 1 ère grossesse
- Allaitement
- Antécédents familiaux
- Circonstance de découverte
- Délai de consultation
- Topographie de la tumeur
- Type histologique
- Grade histopronostique

Ainsi, les méthodes et les techniques suivantes ont été utilisées :

- L'examen clinique
- Prélèvements mammaires
- L'analyse documentaire.
- La consultation des dossiers médicaux des patientes.

Afin de nous documenter sur le cancer du sein, nous avons procédé à une recherche sur Internet de divers articles traitant le sujet. Nous avons privilégié cette source d'information à celle des livres édités parce qu'elle présente l'avantage d'être régulièrement mis à jour, critère important dans le domaine médical, dont l'évolution est rapide. Nous avons donc une série d'article traitant le sujet.

Critères d'inclusion:

- les patientes hospitalisée au niveau de l'unité de gynécologie pour la prise en charge du cancer du sein
- Les patientes orientées au service d'anatomopathologie pour le diagnostic du cancer du sein

Critères d'exclusion :

- Les dossiers incomplets ont été exclus .
- Femmes âgées de moins de 20 ans
- Toute pathologie mammaire bénigne

a - Type d'enquête :

Notre étude avait pour but de rendre compte des chiffres de cancer du sein qui dressent un portrait rapide au sein du service de la gynécologie et d'anatomopathologie qui justifie que l'on s'y intéresse de plus près, Nous avons, à cet effet, réalisé une étude descriptive.

b - Le choix de la méthode:

Les données portent sur la récoltes des données à partir des dossiers médicaux ,et de l'examen clinique des patientes atteintes d'un cancer du sein et prises en charge au niveau du service de la gynécologie de l'EHS de Tlemcen , ainsi qu'au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du CHU . L'exploitation de l'ensemble des données nous a facilité l'observation et faire une étude des éléments suivant :

- **Données épidémiologiques**
- **Données cliniques :**
 - On a procédé à un interrogatoire et un examen clinique minutieux des patientes ,pour cela on a réalisé une fiche clinique (annexe)
- **Données paracliniques**
 - **Données anatomopathologiques :**
 - Prélèvements mammaires : cytoponctions et microbiopsies

La première mission du pathologiste est de réaliser un diagnostic histopathologique correct, et son compte-rendu doit comporter certains paramètres indispensables .

Renseignements généraux :

Ils sont indispensables pour une identification correcte du prélèvement . En dehors des données démographiques, des antécédents cliniques, il est fondamental de connaître le côté et la localisation exacte dans le sein des lésions, ainsi que la notion d'un éventuel traitement antérieur.

Les prélèvements tissulaires :

Les prélèvements des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus, par microbiopsie ou cytoponction .

Les diagnostics en pathologie mammaire sont souvent portés en premier lieu sur des prélèvements biopsiques (microbiopsies de lésions manifestement carcinomateuses, macrobiopsies dans le cas de microcalcifications). La communication entre radiologue et pathologiste doit être bonne .

Techniques histologiques :

1-Fixation :

La fixation tissulaire est un temps essentiel qui conditionne toutes les étapes ultérieures. Elle a pour but la conservation des tissus dans un état aussi proche que possible de l'état normal, en bloquant l'autolyse liée essentiellement à la dégradation protéique et en inhibant la pullulation bactérienne. Elle s'effectue en plongeant les prélèvements dans un liquide fixateur.

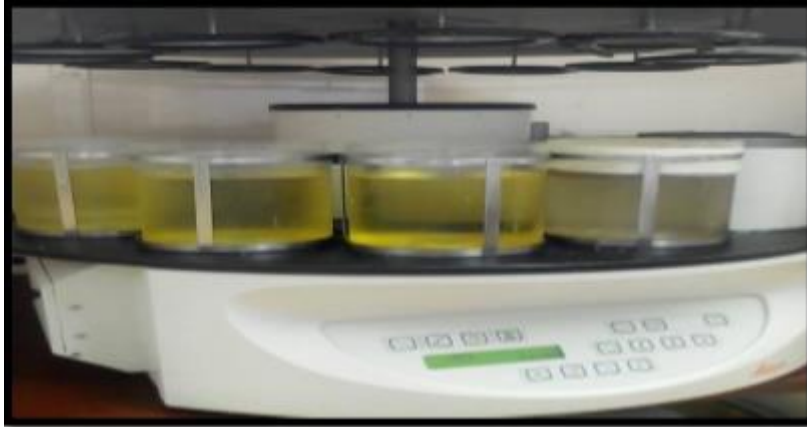
La fixation, est sous la responsabilité du clinicien. Son but est de s'opposer à l'autolyse tissulaire et de conserver une structure la plus proche possible de la structure "in vivo". (Les structures sont figées et les antigènes immobilisée in situ, afin qu'ils ne soient pas élués par les différents bains réactionnels).

Le fixateur, le plus couramment utilisé, le formol à 10 % permet l'utilisation des tissus fixés pour l'immunohistochimie

2- Phase de la déshydratation

Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. La pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil: le technicum contenant 12 baquets.

Les cassettes, contenant les échantillons, sont placées dans un flacon puis dans le technicum durant 20 heures



3 -Phase de l'inclusion

Les prélèvements fixés sont directement déposés dans des cassettes en plastique et sont par la suite déshydratés par passage dans le formol à 10 %.

Cette étape est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine.

L'inclusion ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire.

L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- mettre la paraffine dans le moule métallique,
- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes,
- placer les échantillons puis les fixer dans le moule métallique, contenant la paraffine, dans le sens de la coupe,
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce pour éviter les erreurs, et les laisser refroidir sur le côté froid de l'appareil,
- mettre les blocs dans le congélateur (-54 °C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe .

4 - Phase de la section (ou coupe) :

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est sectionné en tranches au microtome :

- fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe,
- éliminer l'excès de paraffine en démarrant la coupe à 25 μ m, le microtome est ensuite réglé à 3 μ m pour l'obtention des coupes tissulaires à analyser,
- mettre les films dans le bain marie afin de faciliter leur étalement sur des lames contenant le numéro du patient,
- plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films,
- mettre les lames dans le porte lame et ensuite les placer dans une étuve à 57°C pour la déshydratation,

- Les lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond
- Enfin on met les lames dans le porte lame et on les place dans une étuve à 56°C pour la déshydratation.

5- Phase de la coloration :

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est coloré. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hémateïne, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine).



Réactifs de coloration

6 - L'étiquetage et le montage :

Afin d'éviter toute sorte d'erreur entre les patients, l'étiquetage des lames est obligatoire. Après avoir subi une déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis bains de toluène), les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique



Montage et étiquetage des lames

7 - L'étude microscopique :

Le microscope optique permet la lecture des lames, leur visualisation et l'enregistrement de l'image observée. Au début on utilise un faible grossissement pour la capture d'une bonne image de la tumeur, puis on passe au fort grossissement pour mieux analyser les détails de la tumeur (cellulaire et nucléaire). Une bonne lecture des lames est indispensable pour un diagnostic précis du stade et de grade de la tumeur .

Pour chaque paramètre, nous présentons un tableaux, un graphique en secteurs ou en barre, et un commentaire. Le graphique présente les répartitions des patientes selon chaque paramètre étudié .

XVI. RESULTATS :

A. Caractéristiques épidémiologiques

1.Epidemiologie descriptive:

a .Fréquence :

Durant une période de 6 mois (juillet 2018-janvier 2019), 43 cas de cancers du sein ont été admis au service d'anatomopathologie de Tlemcen

Parmi les malades, 12 cas de juillet à septembre, soit un taux de 27.9 % du nombre global des patientes atteintes de cancer du sein en cette période, 31 cas d'octobre à janvier , soit un taux de 72,09 % (Tableau V, figure 21)

Tableau V: Répartition de la fréquence

	Nombre total de cas	Pourcentage (%)
1er trimestre	12	27,9%
2e trimestre	31	72,09%

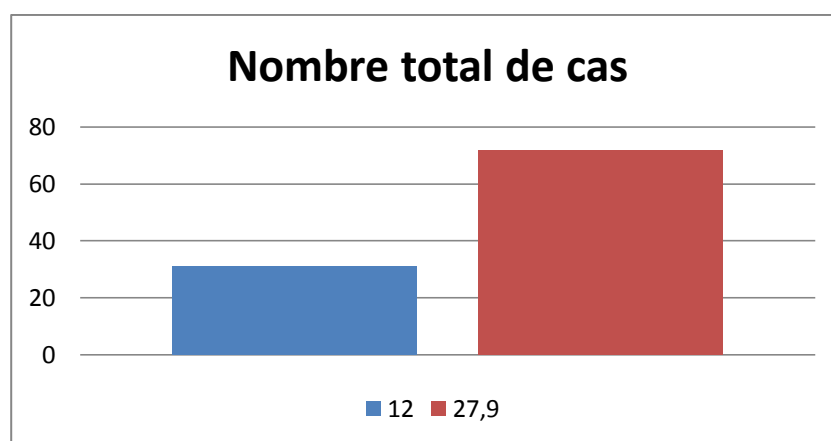


Figure 21 : Répartition des patientes par trimestre

2 .Epidemiologie analytique:

a .Répartition selon l'âge :

Dans notre étude toutes les patients avaient un âge supérieur à 20 ans.

* L'âge moyen au diagnostic est à 55 ans.

*La tranche d'âge 51-60 ans a été la plus touchée avec un taux de 46,51 %

*16,27% correspondant aux âges < 40 ans. (Tableau VI, figure 22).

Tableau VI: Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
21-30	2	4,65 %
31-40	5	11,62 %
41-50	11	25,58 %
51-60	20	46,51 %
61-70	3	6,97 %
>70	2	4,65 %
Total	43	100 %

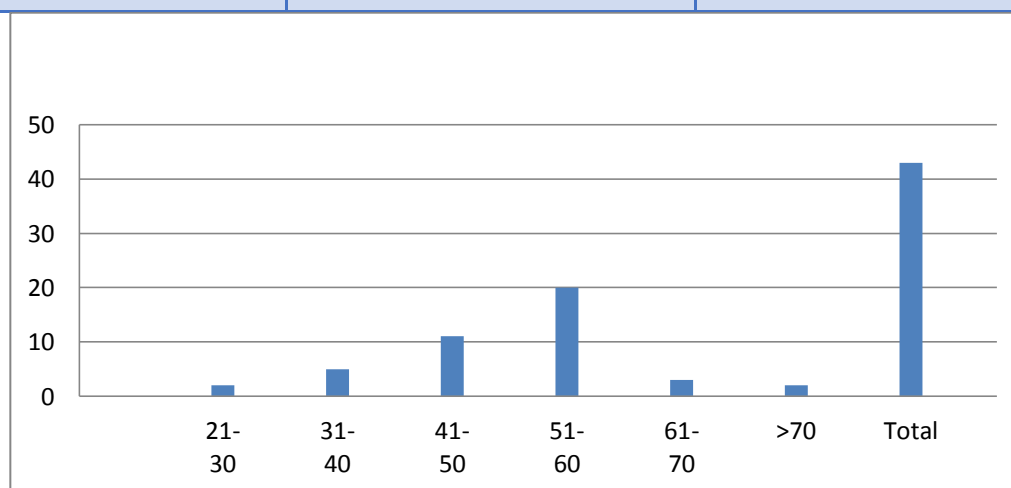


Figure 22 : Répartition des patientes par tranches d'âge

b. La répartition selon l'âge de la ménarchie :

L'âge de la ménarchie a été précisé chez 38 patientes. 24 d'entre elles ont eu une ménarchie à un âge > 12 ans soit 63% du nombre total des cas, alors que 14 patientes seulement ont eu leur ménarchie à un âge \leq 12 ans soit 37% des cas (Tableau VII, Figure 23)

Tableau VII: Répartition des patientes selon l'âge de la ménarchie

Age de la ménarchie	Effectif	Pourcentage (%)
\leq 12 ans	14	37%
>12 ans	24	63%
Total	38	100%

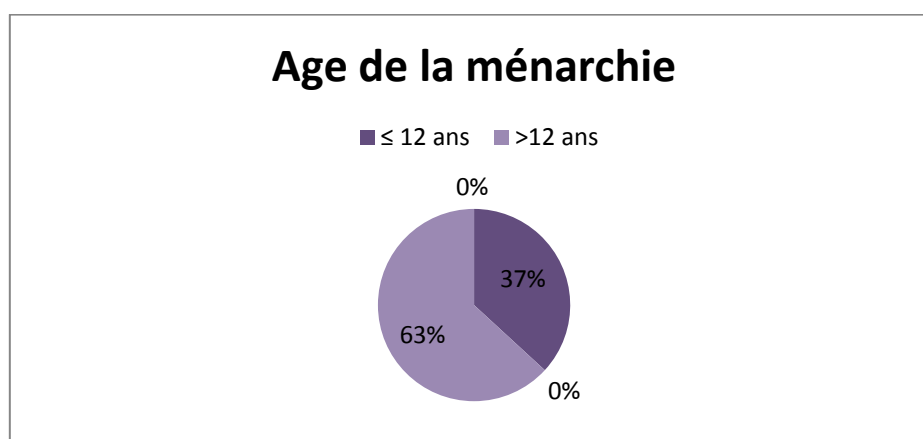


Figure 23 : Répartition des patientes selon la ménarchie

C .La répartition selon le statut ménopausique:

- Le statut hormonal a été précisé chez 43 patientes. 8 d'entre elles étaient ménopausées au moment du diagnostic soit 17% des cas, alors que le reste des patientes étaient encore en activité génitale. (Tableau VIII, Figure24).

Tableau VIII: Répartition des patientes selon le statut hormonal

Statut hormonal	Effectif	Pourcentage (%)
Positif	35	83 %
Négatif	8	17 %
Total	43	100 %

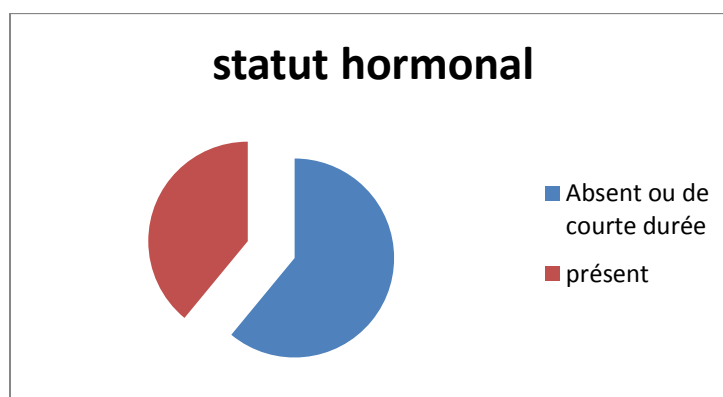


Figure 24 : Répartition des patientes selon le statut hormonal

d. Infertilité :

- La notion d'infertilité a été précisée chez 19 patientes dont 49 % des cas était positive.

e .La répartition selon la prise de contraceptif:

La prise de contraception a été précisée chez 43 patientes. Ainsi, 24 d'entre elles ont confirmé la prise de contraceptifs oraux soit 56% des cas. Alors que 19 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception soit 44% des cas. (Tableau IX, figure 25)

Tableau IX : Répartition des patientes selon la prise de contraceptif

prise de contraception	Effectif	Pourcentag
Oui	24	56
Non	19	44
total	43	100

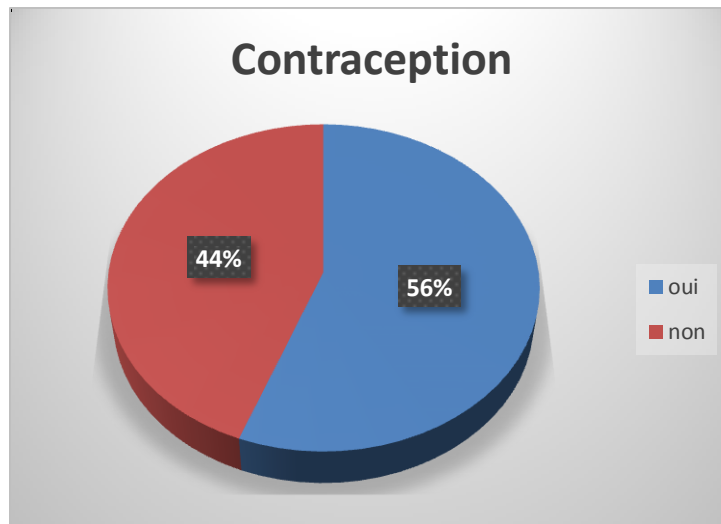


Figure 25 : Répartition des patientes selon la prise de contraceptifs

f.La repartition selon selon la parité:

Dans notre série, une prédominance de la multipare et la grande multipare a été notée avec des taux respectifs de 31% et 25% (Tableau X, figure 26).

Tableau X: Répartition des patientes selon la parité

type de parité	effectif	pourcentage %
Nullipare	10	23
paucipare(1 à 2 enfants)	9	21
multipare(3 à 4 enfants)	13	31
Grande multipare (≥ 5 enfants)	11	25
Total	43	100

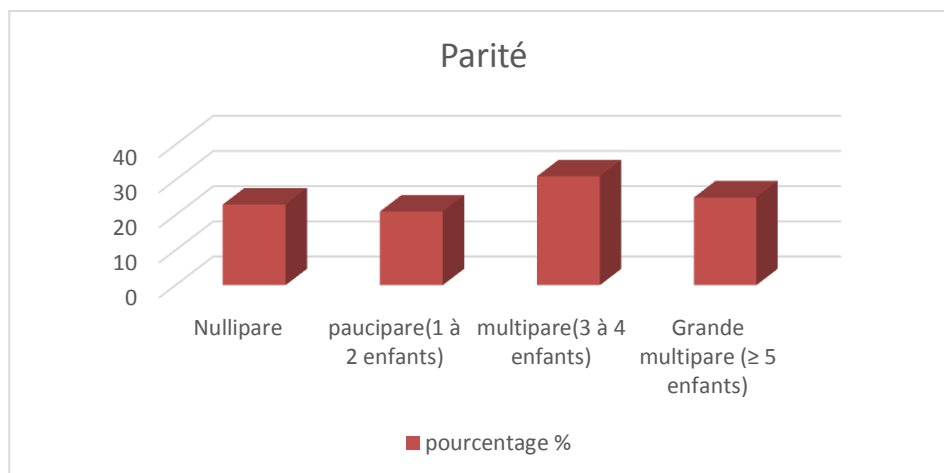


Figure 26 : Répartition des patientes selon la parité

g. La répartition selon l'âge de la 1ère grossesse :

L'âge de la première grossesse a été précisé chez 24 femmes. Il était inférieur à 30 ans chez 33 patientes, soit 76,7% des cas. (Tableau XI, Figure 27)

Tableau XI: Répartition des patientes selon l'âge de la 1ère grossesse

Age de la 1ère grossesse	effectif	Pourcentage
≤ 30 ans	18	76,7
> 30 ans	06	23,3
total	24	100

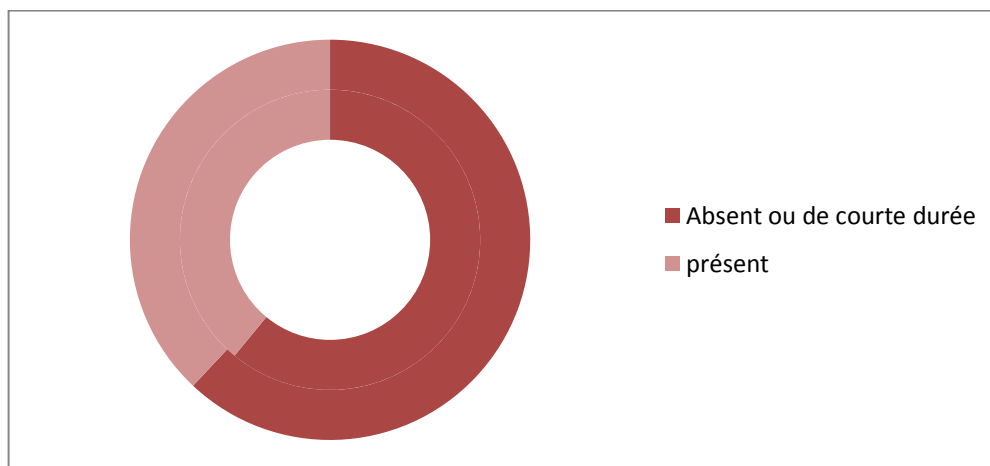


Figure 27 : Répartition des patientes selon l'âge de la 1ère grossesse

h. La répartition selon l'allaitement:

La notion d'allaitement a pu être recueillie chez 24 patientes. Parmi elles, seulement 10 affirment avoir allaité soit 38% des cas et le reste soit 62% sont des patientes qui n'ont jamais allaité ou elles ont allaité pendant une courte durée généralement inférieur à 6 mois. (Tableau XII, Figure 28)

Tableau XII: Répartition des patientes selon l'allaitement

Allaitement	effectif	Pourcentage
Absent ou de courte durée	14	62
Présent	10	38
Total	24	100

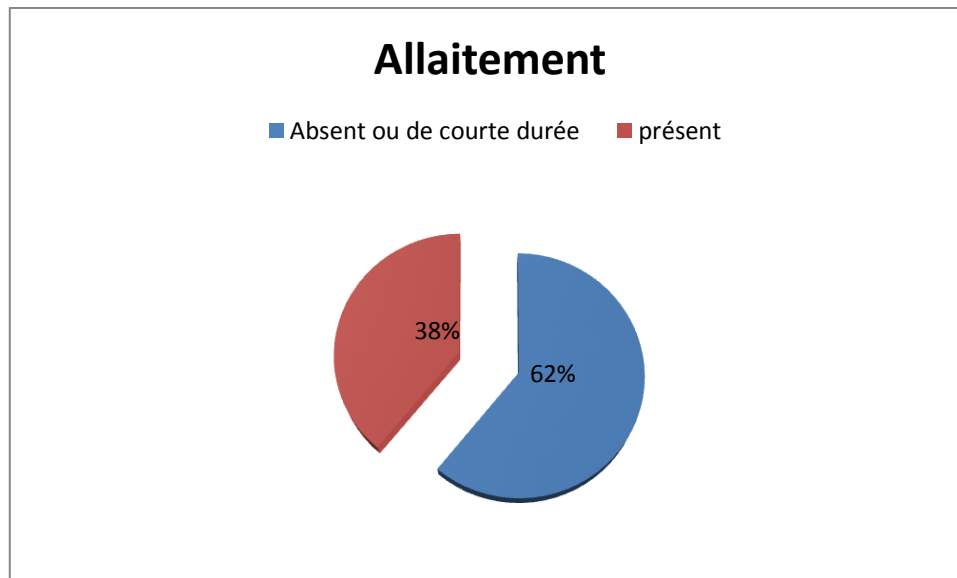


Figure 28 : Répartition des patientes selon l'allaitement

i.La répartition selon les pathologies associées :

Des antécédents personnels de mastopathie fibrokystique ont été retrouvés chez 1 patiente soit 2, 3% ainsi que 3 cas de fibromes soit 7%, 2 cas d'hypothyroïdie soit 5% et 1 cas de kyste ovarien soit 2.3%.

j.La répartition selon les antécédents familiaux :

Un antécédent familial de cancer du sein a été précisé chez 5 patientes, soit 12% des cas dont 3 chez un parent de 1er degré et 2 chez un parent de 2^{ème}. Par ailleurs, nous avons noté 1 cas de cancer de l'endomètre, 3 cas de cancer de l'ovaire et un seul cas de cancer du col (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Antécédents familiaux	Effectif	Pourcentage
Cancer de sein	5	12%
Cancer de l'ovaire	3	7%
Cancer de l'endomètre	1	2%
Cancer de col	1	2%

B.CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES:

1.Délai de consultation:

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez 32 patientes. Ainsi, le délai moyen était de 6 mois avec des extrêmes de 10 jours

et 04 ans. Parmi ces femmes, 40% ont consulté dans un délai ≤ 3 mois (Tableau XIV, Figure 29).

Tableau XIV: Répartition des patientes selon le délai de consultation

Délai de consultation	Effectif	Pourcentage (%)
<à 3 mois	17	40%
3 à 6 mois	14	33%
6 à 12 mois	6	14%
>à 12 mois	6	14%
Total	43	100%

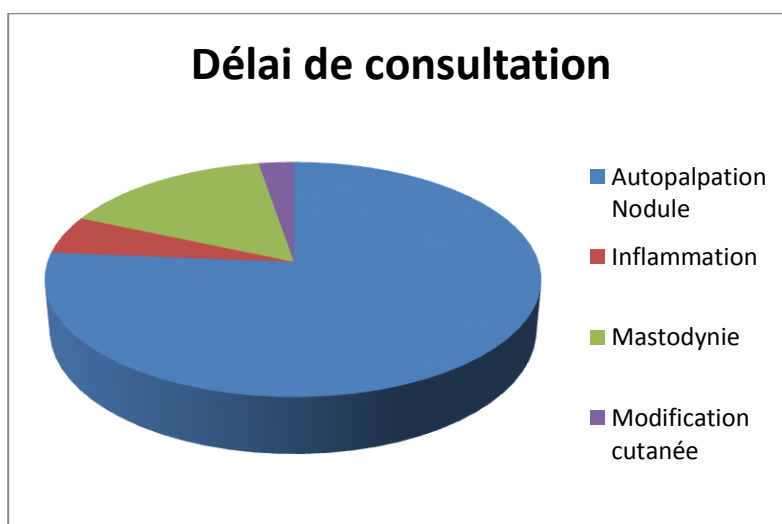


Figure 29 : Répartition des patientes selon le délai de consultation

2.Circonstances de découverte:

Le cancer du sein a été découvert dans 99% des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs. Alors que seulement 2 cas ont été dépistés lors d'un examen médical systématique, soit 1%. L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 69% des cas (Tableau XV, Figure 30)

Tableau XV : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage (%)
Autopalpation Nodule	29	67%
Inflammation	2	5%
Mastodynie	6	14%
Modification cutanée	1	2%
ADP axillaire	2	5%
Ecoulement mammaire	1	2%
Douleur de membre	1	2%
Examen systématique	1	2%
Total	43	100%

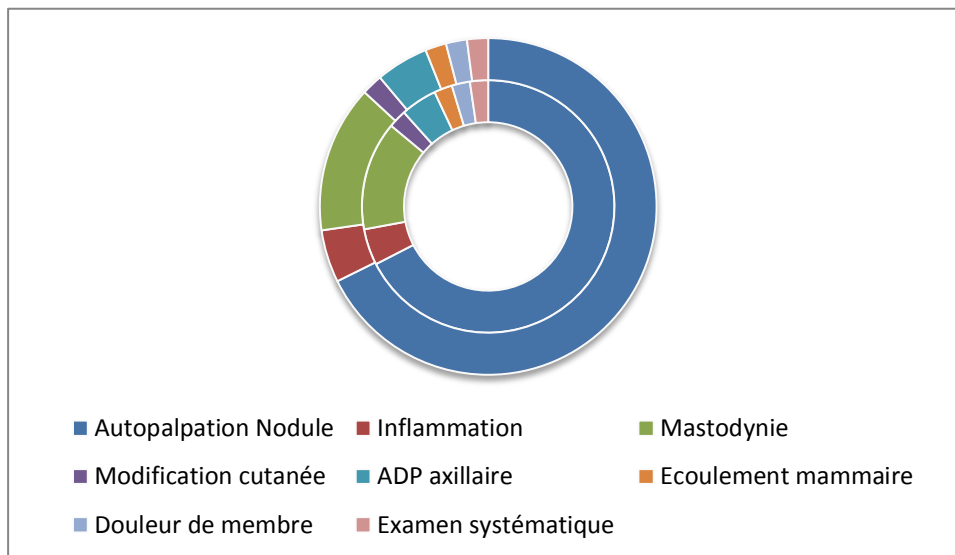


Figure 30 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

3.Examen Clinique:

1) Topographie de la tumeur:

L'examen des seins a permis d'objectiver une légère prédominance de l'atteinte du sein droit soit 65% des cas. Une atteinte bilatérale a été observée chez 1 patiente soit 2%. (Figure XVI ,Figure 31)

Le quadrant supéro-externe (QSE) était le siège de prédilection du cancer du sein.

Tableau XVI : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur

Localisation de la tumeur	Effectif	Pourcentage (%)
Droite	28	65%
Gauche	14	33%
Bilatérale	1	2%
Total	43	100%

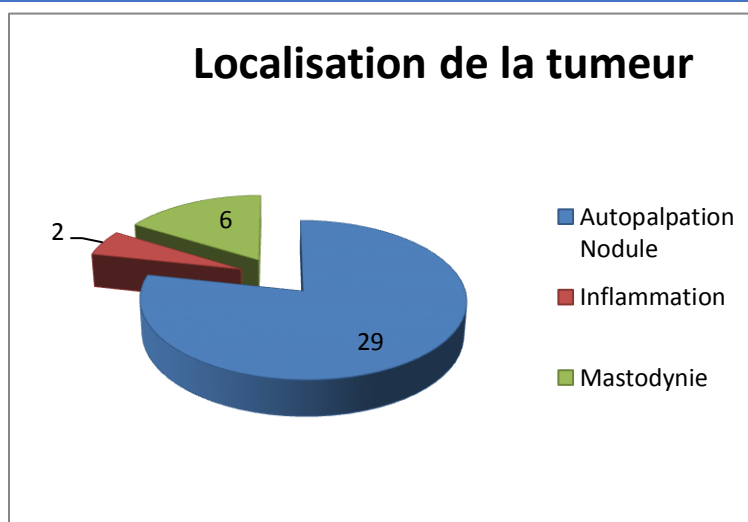


Figure 31 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur

2) Consistance de la tumeur:

La consistance de la tumeur a été précisée chez 28 patientes. Une prédominance de la consistance dure a été retrouvée chez 18 femmes soit 66% contre 10 cas de consistance ferme soit 34%.

3) Fixité de la tumeur:

La fixité ou mobilité a été notée chez 32 patientes. Ainsi, la tumeur était mobile chez 21 patientes soit 66% et fixe chez 11 femmes soit 34%.

C.BILAN PARACLINIQUE

1.Radiologie :

a)Mammographie :

La mammographie a été réalisée chez 16 patientes, soit 17 % des cas.

b)Echographie mammaire :

03 patientes ont bénéficié d'une échographie mammaire, soit 07% des cas.

2 .Examen cytologique:

Il a consisté à la réalisation d'un examen cytologique du liquide du matériel recueilli lors d'une ponction du nodule. Ainsi, l'examen cytologique a été effectué chez 11 patientes, soit 26% des cas.

3 .Examen histopathologique :

L'examen histopathologique a été pratiqué chez 33 patientes pour confirmer le type histologique de la tumeur, soit 40 %.

TableauXVII: Répartition des patientes selon les moyens de diagnostic

Moyens de diagnostic	Effectif	Pourcentage
Echographie	24	29%
Mammographie	16	19%
Cytoponction	10	12%
Histopathologie	33	40%

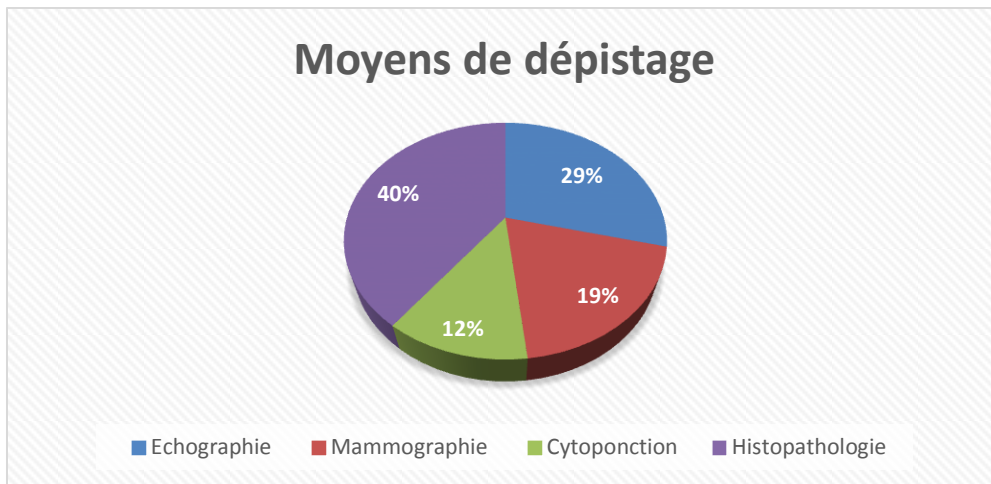


Figure32: Répartition des patientes selon les moyens de dépistage

a) Type histologique:

Le type histologique a été précisé chez 33 patientes. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI), actuellement appelé carcinome infiltrant de type non spécifique, était le plus prédominant avec un taux de 80%, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) avec un taux de 10%. Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles. (Tableau XVIII, Figure33)

Tableau XVIII: Répartition des patientes selon le type histologique

Type histologique	Effectif	Pourcentage
Cis	0	0%
CCI	25	80%
CLI	4	10%
Autres types	4	10%
Total	33	100%

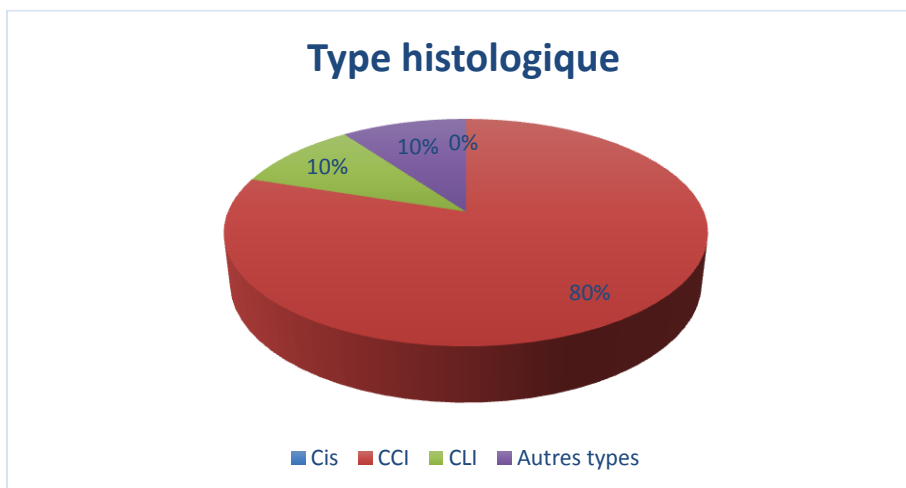


Figure 33 : Répartition des patientes selon le type histologique

b) Grade histopronostique :

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez 33 patientes. Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 74%, suivi du grade SBR I et III à un taux de 13% (Tableau XIX, Figure 34).

Tableau XIX: Répartition des patientes selon le grade SBR

Grade SBR	Effectif	Pourcentage
Grade I (bas grade)	5	13%
Grade II	23	74%
Grade III (haut grade)	5	13%
Total	33	100%

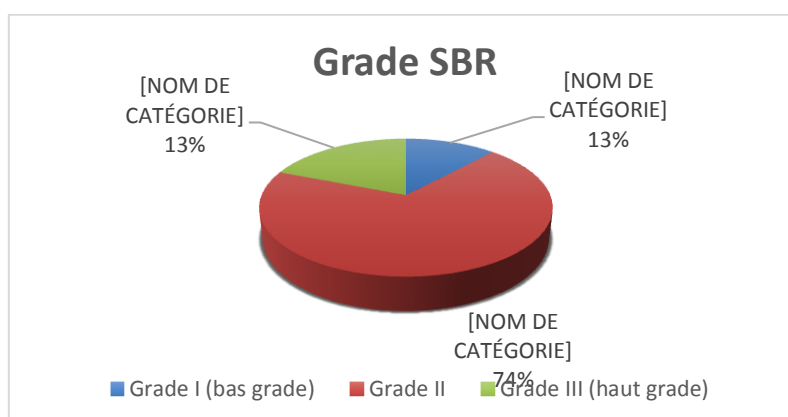


Figure 34 : Répartition des patientes selon le grade SBR

XVII. DISCUSSION :

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1. L'âge

Est un facteur du risque majeur du cancer du sein ,très rare avant 25 ans ,peu fréquent avant 30 ans ,son incidence augmente de façon exceptionnelle jusqu'à l'âge de 45-50 ans ou elle ralentit pour continuer d'augmenter de manière sensible surtout dans les pays à risque élevé .

L'incidence maximale est observée entre 60 et 69 ans ,supérieure à 320 /100000. Le taux d'incidence diminue légèrement ensuite pour atteindre 245/100000 à 85 ans (**Romontet et al ,2003**)

L'âge moyen de nos patientes était de 55 ans avec une répartition selon la tranche d'âge décrites dans la figure 9, ce qui se rapproche des résultats trouvées par TERKI. N et collaborateurs dans leur étude de l'incidence annuelle du cancer du sein en Algérie .

D'autres facteurs interviennent dans la survenue et le pronostic des cancers du sein .

2. Facteurs hormonaux endogènes :

a. Ménarche :

L'âge des premières règles est un élément important où la survenue des règles avant 12 ans augment le risque de cancer du sein, ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux oestrogènes. Une méta-analyse compilant 117 études épidémiologiques portant sur 118 964 femmes ayant présenté un cancer du sein et 306 091 femmes témoins, met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur 1.050 pour chaque année de puberté plus précoce, et indépendamment par un facteur 1.029 pour chaque année de ménopause plus tardive ⁽⁴¹⁾

Dans notre série, la Ménarche précoce a été retrouvée chez 37% des patientes, ce qui est retrouvé dans la littérature.

b. Ménopause :

Une ménopause tardive après 55 ans augmentent le risque du cancer du sein. Ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux oestrogènes. La même méta-analyse met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur 1.029 pour chaque année de ménopause plus tardive. ⁽⁴²⁾ Dans notre série 17% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic.

c. Age de la 1ère grossesse et parité :

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

Ainsi, une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (avant 20 ans). Les résultats de notre étude ne va pas dans ce sens puisque même les femmes ayant une grossesse précoce ont eu un cancer cela peut être expliqué par le fait que d'autres facteurs de risque sont intriqués. la plupart des études montrent un effet protecteur d'une parité élevée. Cependant, lorsque l'effet de la parité a été étudié en fonction de l'âge au diagnostic ou du statut ménopausique, les résultats étaient discordants

Dans notre série, il y'a une prédominance de cancer chez la multipare et la grande multipare avec des taux respectifs de 31 % et 25 %. Ce qui rejoint la littérature.

d. L'allaitement :

Une méta-analyse de 2002 regroupant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50 302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96 973 femmes témoins, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quel que soit l'âge, le pays, le statut ménopausée, l'origine ethnique, et l'âge de la première grossesse. Ainsi, le risque relatif de cancer du sein diminue de 4.3% tous les 12 mois d'allaitement. ⁽⁵¹⁾ Ceci concorde avec notre série, où l'allaitement maternel a été pratiqué uniquement chez 38% des femmes atteintes de cancer du sein. D'ou le fait d'informer les femmes du bénéfice de l'allaitement.

3. Facteurs hormonaux exogènes :

a. Contraceptifs oraux:

Plusieurs études n'ont pas pu démontrer que l'utilisation des pilules oestro-progestatives augmentait de façon significative le risque de développer un cancer du sein. Cependant l'association contraception orale – cancer du sein reste un sujet de controverse. Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1,0 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et 0,9 pour celles qui les ont déjà pris. Le risque relatif n'augmente pas systématiquement avec des périodes d'utilisation plus longues ou avec des doses plus élevés d'œstrogènes. ⁽⁴³⁾

Une autre étude plus récente (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'oestro-progestatifs (la pilule tri phasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde. ⁽⁴⁴⁾ Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou 2), ayant pris des pilules fortement dosées en œstrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein. ⁽⁴⁵⁾

Dans notre série 56% des patientes ont utilisés des contraceptifs oraux. Alors que 44%affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception, ce qui concorde avec la littérature.

4. Facteurs personnels, familiaux et génétiques :

a. Facteurs personnels :

Selon plusieurs auteurs, les antécédents personnels de mastopathie bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein. Ce sont essentiellement les lésions qui s'accompagnent d'une hyperplasie et ce d'autant plus qu'elle serait atypique, qui nécessitent une grande attention, car ils s'accompagnent d'une augmentation importante du risque du cancer du sein, de 2.6 à 13 selon les études. ⁽⁴⁶⁾

Lorsqu'une hyperplasie atypique est mise en évidence sur une biopsie, une exérèse est recommandée. Une surveillance régulière à long terme est également conseillée. ⁽⁴⁷⁾

Dans notre série, des antécédents de mastopathie fibrokystique ont été retrouvés chez 2,3 % des patientes seulement. Ce qui ne rejoint pas la littérature.

b. Facteurs familiaux:

Les femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale dans 12 à 20% des cas . Un antécédent matri ou patrilinéaire du cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, qu'il est bilatéral ou qu'il s'est déclaré chez une parente de 1er degré (sœur, mère, fille). ⁽⁴⁸⁾

Dans notre série, 3% des cas seulement présentaient une histoire familiale de cancer du sein, taux inférieur à ceux de la littérature.

I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES :

A. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques constatés par la patiente et la date de la première consultation diffère d'un cas à l'autre et d'un pays à l'autre. En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque de moyens, de sensibilisation et d'accès aux structures sanitaires. ⁽⁴⁹⁾

Dans notre série, le délai moyen de consultation était de 6 mois avec un taux de 40% des patientes ayant consulté dans un délai ≤ 3 mois. Ce qui reste un délai relativement long d'où le fait de mieux informer les femmes à consulter le plus tôt possible afin de mieux traiter.

B. Circonstances de découverte :

Le cancer du sein est le plus souvent découvert suite à une autopalpation par la patiente d'un nodule d'après la littérature. Notre série rejoint ces données de littérature, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte dans 69% des cas.

C. Examen Clinique:

a. Topographie de la tumeur:

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche. Quant à notre série, l'atteinte du sein droit est légèrement plus élevée avec un taux de 65% versus 33% pour le sein gauche et une atteinte bilatérale dans 2%.

b. Signes inflammatoires:

Les formes inflammatoires constituent les formes de cancer du sein les plus agressives. Leur pronostic est dans la majorité des cas péjoratif et redoutable lié à la fréquence élevée d'envahissement ganglionnaire et de métastases. ⁽⁵⁰⁾ Son diagnostic selon l'UICC est basé sur des critères cliniques : l'installation rapide d'un oedème, un érythème diffus, aspect en peau d'orange, induration et chaleur.

Sur le plan histopathologique, ce cancer est caractérisé par une invasion des lymphatiques dermiques. ⁽⁵¹⁾ Le cancer inflammatoire représente 2,5% de tous les cancers du sein dans le monde ⁽⁵²⁾

Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 5% des patientes ce qui correspond à un effectif de 2 patientes. Ce taux est double par rapport à celui retrouvé dans la littérature confirmant la nature agressive de ce cancer notamment chez le sujet jeune.

II. BILAN PARACLINIQUE

A. Radiologie :

Le cancer du sein comporte des particularités qui obligent à une optimisation maximale des moyens diagnostiques. L'imagerie conventionnelle est souvent mise en défaut en raison de la densité mammaire à cet âge pourvoyeuse de faux négatifs. ⁽⁵³⁾

1) Mammographie :

La densité mammaire chez les femmes rend difficile la différenciation entre un tissu normal et un tissu tumoral. Selon l'étude de Kolb et al, la sensibilité de la mammographie diminue significativement avec l'augmentation la densité mammaire. Ainsi, la sensibilité est de 98% pour une densité mammaire de type 1, 83% pour le type 2, 64% pour le type 3 et seulement 48% pour le type 4 .⁽⁵⁴⁾

Dans notre série, la mammographie a été pratiquée chez 16 patientes, mais l'aspect des images mammographiques n'a pas été précisé chez toutes les patientes.

2) Echographie :

La sensibilité de l'échographie mammaire est meilleure et moins dépendante de la densité mammaire. Kolb et al. ont rapporté une sensibilité de 66% pour les seins de type 2, 81% pour le type 3, et 76% pour le type 4.

Dans notre série, l'échographie mammaire a mis en évidence l'image maligne typique sus-décrite dans 24% des cas, mais elle était souvent couple à la mammographie.

B. Examen cytologique :

La cytoponction de nodule a été pratiquée chez 11 patientes de notre série et était en faveur de la nature maligne dans 26 % des cas, dans le reste des cas la cytoponction n'était pas concluante, d'où la nécessité de demander des microbiopsies qui sont exigés actuellement pour poser le diagnostic de cancer du sein.

III. ANATOMOPATHOLOGIE

A. Anatomopathologie :

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Afin d'améliorer la sensibilité de la méthode, la multiplication des prélèvements est nécessaire ainsi que l'utilisation d'aiguilles de calibre suffisant .

1) Type histologique :

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était le plus prédominant (80%), suivi du carcinome lobulaire infiltrant (10%), ce qui est en corrélation avec l'étude de TERKI. N et collaborateurs la littérature.

2) Grade histopronostique SBR :

Les tumeurs de grade II étaient majoritaires, ils représentaient 67 % des cas ce qui concorde avec les données de la littérature ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

SBR	Notre étude	Terki N et al	El hawary et al.
I	13%	5,50%	12,47 %
II	74%	60,10 %	58%
III	13%	25,40%	29,6 %

CONCLUSION :

- L'Algérie comme les autres pays du monde enregistre des chiffres de plus en plus importants de nouveaux cas de cancer du sein. Mais ces statistiques ne placent l'Algérie qu'au milieu du classement en matière de progression des cas de cancer.

- La wilaya de Tlemcen a une incidence élevée de cancer du sein ce qui la rend une région endémique.

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

- D'après notre étude il y'a une augmentation très marquée du nombre de nouveaux cas de cancer du sein, ce qui rejoint les autres pays du monde. Il est possible que ces augmentations soient dues à des facteurs de risque différents selon qu'on se situe avant ou après la ménopause..(Mais cette augmentation n'est pas exhaustive car ce ne sont pas tous les cas du cancer du sein de la wilaya de Tlemcen qui sont pris en charge au CHU Tlemcen)

On assiste à la transition épidémiologique et différents paramètres peuvent expliquer ces variations :

- ✓ **Le premier facteur à prendre en compte est l'évolution de la démographie avec une augmentation de l'espérance de vie.**
- ✓ **La transformation de l'environnement et le changements de mode de vie.**
- ✓ **L'absence d'un vrai programme de dépistage.**

✚ Selon le **World Cancer Report de l'OMS**, les taux de mortalité par cancer du sein ont commencés à diminuer en Amérique du Nord, en Europe occidentale et en Australie, essentiellement en raison des améliorations apportées par le dépistage plus précoce et l'évolution des stratégies thérapeutiques.

✚ L'âge de la femme, son état de santé général et le stade évolutif sont autant de facteurs qui déterminent les mesures thérapeutiques à adopter, c'est pourquoi la recherche de nouveaux facteurs de risque reste indispensable à l'amélioration de la prise en charge de la maladie et des patients qui en sont atteints.

Quel est le rôle du pathologiste ?

Le pathologiste est un acteur indispensable de la prise en charge d'une patiente atteinte d'un carcinome mammaire. L'évaluation purement histopathologique de la tumeur doit être réalisée dans des conditions rigoureusement codifiées et apporte déjà la plupart des éléments du pronostic. Le pathologiste contribue également, à l'aide de l'immuno-histochimie et de la biologie moléculaire, à l'évaluation de paramètres pronostiques et prédictifs de l'efficacité des traitements dont la réceptivité hormonale et le statut HER2. La biologie moléculaire a permis de grandes avancées et aujourd'hui, avec les progrès du dépistage, les patientes sont traitées plutôt en fonction de leur profil biologique dans la classification intrinsèque qu'en fonction du stade tumoral comme autrefois.

XIX. BIBLIOGRAPHIE :

- 1.** OMS, Organisation mondiale de la santé. Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie. [En ligne]. http://www.who.int/cancer/events/breast_cancer_month/fr/.
- 2.** http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cancer_sein_pm
Consulté en Avril 2017.
- 3.** [org/formations/presentations/cours_du_M_1/anatomie_sein_cours_du_fichiers/anatomie_sein_cours_du.ppt](http://www.org/formations/presentations/cours_du_M_1/anatomie_sein_cours_du_fichiers/anatomie_sein_cours_du.ppt)
- 4.** NETTER, Franck. Atlas d'anatomie humaine. 4e édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007. 548 p. ISBN 978-2-294-08042-5.
- 5.** [www.medatice-grenoble.FR](http://www.medatice-grenoble.fr) l'embryologie
- 6.** MB4 – Histologie Embryologie – La glande mammaire – Carillo Année Universitaire 2007-2008
- 7.** KAMINA.P anatomie gynécologique et obstétricale Ed MALOINES 1996
- 8.** Hunter K, Crawford N, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Research*. 2008;10:S2.
- 9.** Lyon / Genève, le 12 décembre 2013 –Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'agence spécialisée de l'Organisation mondiale de la santé sur le cancer
- 10.** Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002. IARC Press Lyon: www.iarc.fr.*
- 11.** Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres de cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides. Synthèse. Saint-Maurice: InVS; 2013.
- 12.** Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. *Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol* 2001; 2(3):133-40.
- 13.** Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; published online Sept 15. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61351-2.
- 14.** Terki. N et col. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19- Avril 2015.
- 15.** Registre du cancer d'Alger. Année 2012.
- 16.** Comité national charge de suivi de la lutte contre le cancer en Algérie ,Plan cancer 2014-2019
- 17.** Corbillon E et al. Guide méthodologique : Comment évaluer a priori un programme de dépistage, 2004. Consultable à l'URL : www.hassante.fr/portail/jcms/c.../fr/guideprogrammedepistagerappdf .
- 18.** Bénédicte G. Les inégalités d'accès au dépistage organisé du cancer du sein en région Midi-Pyrénées : Etat des lieux et perspectives. Mémoire, EHESP ,2011 ,74p.
- 19.** Montolom D. Les femmes ne participant pas au DO du cancer du sein en raison d'autres causes que la réalisation du dépistage individuel : exploration des représentations par focus groupe. Thèse, 2010,81p.

- 20.** Sancho-Garnier H, Magnien M, Mergier A et le groupe de pilotage de la ligue nationale contre le cancer (LNCC). La communication pour le dépistage organisé du cancer du sein : avis de femmes .Article, BEH n° 04/2003
- 21.** MS, ALSLCC. Guide de détection précoce du cancer du sein et du cancer du col, 2011. Consultable sur : www.contrelecancer.ma
- 22.** EUROPA DONNA. Recommandations européennes pour l'assurance de Qualité pour le dépistage et le diagnostic du cancer du sein. Guide, 36 pages.
- 23.F.** Eisinger, Le dépistage des cancers du sein chez les femmes à haut risque familial (French), Bull Cancer, 92 (2005), 874–884.
- 24.**Oger A-S, Boukerrou M, Cutuli B, Champion L, Rousseau E, Bussièrès E, et al.
- 25.**El Mhabrech H, Neji H, Stita W, Mallat N, Aissa A, Chabchoub I, et al. Le cancer du sein chez l'homme : similaire ou différent à celui de la femme Feuilles de radiologie 2014 ; 54:229-232
- 26.** Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés, Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie, 34-800-A-10, 2001, 20 p.
- 27.** (https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)
- 28.**<https://doi.org/10.1016/j.femme.2018.01.001>Get rights and content
- 29.**Author links open overlay panelLucCeugnart^aCécileVerheyden^b
Show more
- 30.** Taillefer R (1999) The role of ^{99m}Tc sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. Semin Nucl Med 29: 16-40 9. Brem RF, Floerke AC, Rapelyea JA, Teal C, Kelly T, Mathur V (2008) Breast-specific gamma imaging as an adjunct imaging modality for the diagnosis of breast cancer. Radiology 247: 651-7. Erratum in: Radiology 2009; 251: 308
- 31.** Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), OMS. Le cancer dans le monde. Rapport, IARC Press, 2004,354 pages. Consultable à l'URL : [http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wcr/2003/Le cancer dans le monde pdf](http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wcr/2003/Le%20cancer%20dans%20le%20monde.pdf)
- 32 -33.** Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat Rev Cancer. 2002;2:563-72.
- 34.** Ledford H. Cancer theory faces doubts. Nature. 2011;472:273.
- 35.** Hunter K, Crawford N, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. Breast Cancer Research. 2008;10:S2.
- 36.** Gynéco pour le praticien 2018 , pages 13-14
- 37.** Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ; commission de l'évaluation des pratiques. Chirurgie des lésions mammaires : prise en charge de première intention. Paris : Anaes, 2003. www.has-sante.fr
- 38-39.** Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. ; on behalf of the ESMO guidelines working group. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol2013;24:vi7-23.

- 40.** Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24: 2206-23.
- 41.** Bricou A, Delpech Y, Barranger E. Hyperplasies atypiques du sein *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2009 ; 37:814–819 (ménarche)
- 42.** Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition - summary document. *Ann Oncol* 2008;19:614-22.
- 43.** Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumors, vol. 4. IARC WHO Classification of tumours, 4th edition, 2012.
- 44.** American Joint committee (AJCC) Cancer Staging Manual 7th ed. E2002. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III H eds. New York: Springer, 2009.
- 45.** Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2012;65:193-9.
- 46.** Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al; Breast Cancer Linkage Consortium. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175-80.
- 47.** http://www.ecancer.fr/component/docman/doc_download/9466guide-affection-de-longue-duree-cancer-du-sein
- 48.** Hammond ME. ASCO-CAP guidelines for breast predictive
- 49.** Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir diagnostique devant une image mammographique infraclinique anormale. In : Recommandations et références professionnelles. Paris : Anaes, 1998:110-55.
- 50.** Gynéco pour le praticien 2018
- 51.** Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, et al.
- 52.** Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis.
- 53.** Penault-Llorca F, Coeffic D, Delozier T, et al. Le cancer du sein sans envahissement ganglionnaire. Au-delà des consensus internationaux: une approche pragmatique. *Bull Cancer* 2011;98:807-25.
- 54.** Bilous M. Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol* 2010;23:S36-45
- 55.** Terki N. et collaborateurs. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population algérienne diagnostiquée au niveau des centres de références d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19 Avril 2015.
- 56.** El hawary Amira et al; Molecular subtypes of breast cancer in Egyptian women clinicopathological features. *PATHOLOGY-RESEARCH AND PRACTICE* 2012. 382-386.

XX. Annexe :T

Interrogatoire :

Date : / /

Nom : Prénom : Age : Adresse : Profession : Situation familiale :

Ménarchie : Gestes et parités : G P L'âge de la 1^{ère} grossesse :

Allaitement : Oui : Durée :

Non :

Ménopause : Oui : L'âge de la ménopause :

Non :

Traitement hormonal : Contraception oestroprogestative : Oui :

Non :

Traitement hormonal substitutif de la ménopause : Oui : Non :

Taille : Poids : IMC :

Activité physique : Oui : Type :

Non :

Tabac : Actif : Passif :

Antécédents personnels de cancer , du : Sein : Ovaire : Endomètre : Aucun :

Antécédents personnels de mastopathies bénignes : Oui : Non :

Antécédents de radiations avant l'âge de 30 ans : Oui : Non :

Antécédents familiaux de cancer du : Sein : Lien :

Ovaire :

Aucun :

Circonstances de découverte : Autopalpation :

Tuméfaction :

Anomalie du mamelon :

ADP :

Métastase :

Examen clinique :

Examen des seins :

Aires ganglionnaires :

Signes d'appel de localisation métastatique :

Examens complémentaires :

➤ Mammographie :

➤ Echographie mammaire :

➤ Cytponction : Faite : Non faite :

➤ Biopsie percutanée :

• Microbiopsie :

