

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA**  
**RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID  
FACULTE DE MEDECINE  
Dr. B. BENZERDJEB – TLEMCEM

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب – تلمسان

**DEPARTEMENT DE MEDECINE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR**  
**L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Thème :**  
**Cancer du sein**

**État des lieux service de chirurgie A et de transplantation rénale**

**Présenté par :**

Dr. BELYAGOUBI SIHEM  
Dr. BOUCHAMA IMENE

**Encadreur :**

DR. L. BOUHMAMA Maitre de conférence B en gynécologie obstétrique

**Année universitaire : 2023-2024**

# REMERCIEMENT

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les sept années ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

Avant toutes choses, nous remercions *ALLAH*, le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à notre encadrante de mémoire Dr.L. BOUHMAMA pour avoir accepté de nous encadrer et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'il m'accordé m'ont permis de réaliser ce travail.

Un grand merci à tous nos professeurs, de la CHIRURGIE A. Nos remerciements vont aussi à l'ensemble du corps médical et paramédical du service de CHIRURGIE A du Centre hospitalo-universitaire de TLEMCEN

Nous tenons également nos vifs remerciements à toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail

Nous remercions sincèrement toute personne qui nous ayant apporté un soutien moral ou technique tout au long de ce travail.

# **SOMMAIRE**

## **Partie théorique**

### **I. Introduction**

### **II. Epidémiologie**

### **III. Rappels anatomo-histo-physiologique**

#### **A. Anatomique**

##### **1. Structure du sein**

##### **2. Vascularisation artérielle et veineuse du sein**

##### **3. Innervation**

#### **B. Embryologie**

#### **C. Physiologie**

### **IV. Physiopathologie du sein**

#### **A. Mécanisme de cancérogénèse du sein**

#### **B. Les facteurs de risques**

##### **1. Facteurs hormonaux endogènes**

###### **1.1 Age précoce des premières règles**

###### **1.2 ménopause tardive**

##### **2. facteurs hormonaux exogènes**

###### **2.1 contraceptifs oraux**

###### **2.2 traitement hormonal substitutif**

##### **3. facteurs liés à la reproduction**

###### **3.1 nuliparité**

###### **3.2 âge précoce à la première maternité**

###### **3.3 allaitement naturel**

###### **3.4 puberté et ménopause**

###### **3.5 grossesse et multiparité**

**4. facteurs environnementaux**

**4.1 radiations ionisantes**

**4.2 agents chimiques**

**5. facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition**

**6. la génétique**

**7. facteur viral**

**V. Le dépistage du cancer du sein**

**A. Définition**

**B. Les différents types de dépistages**

**C. Méthodes de dépistage**

**1. la sensibilisation**

**2. autopalpation**

**3. Mammographie de dépistage**

**4. L'échographie**

**5. biopsie**

**VI. Le diagnostic du cancer du sein**

**A. Circonstance de découverte**

**B. Le diagnostic clinique**

**C. Les examens complémentaires**

**1. La mammographie**

**2. L'échographie mammaire**

**3. IRM mammaire**

**4. Etude anatomo-pathologique**

**5. Galactographie**

**6. Etude histologique**

**D. diagnostique différentiel**

**E. classification anatomoclinique du cancer du sein**

**VII. Bilan d'Extension**

**A. Bilan locorégional**

**B. Bilan à distance**

**C. Bilan biologique**

**VIII. Facteurs pronostique**

**IX. Bilan pré-thérapeutique**

**X. Le traitement du cancer du sein**

**A. But**

**B. Moyens thérapeutiques**

**C. Les indications du traitement**

**XI. La surveillance**

**A. La surveillance de la tumeur**

**B. La surveillance des traitements**

**Etude pratique**

**XII. Présentation des outils du travail**

**Méthodes et Matériels**

**A. Le type et lieu d'étude**

**B. La population cible**

**C. Les éléments étudiés**

**D. Les critères d'inclusion**

**E. Les critères de non inclusion**

**F. Le traitement des données recueillies**

**XIII. Résultats**

**A. La fréquence de cancer du sein par rapport à l'activité chirurgicale du service**

**B. Âge du diagnostic du cancer**

**C. Localisation de la tumeur**

**D. Circonstances de découverte**

**E. Condition de diagnostic**

**F. Types histologiques**

**G. Grade SBR**

**H. Classification TNM**

**I. Statut ganglionnaire**

**J. TRT chirurgical**

**K. Traitement systémique 'chimiothérapie'**

**L. La durée de séjour**

**M. Les antécédents familiaux-personnels de cancer du sein**

**N. Les embolies vasculaires**

**O. Statut HER 2**

**XIV. Discussion**

**XV. Conclusion**

**Bibliographie**

## **I- Introduction :**

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans le monde. Plus de 2,2 millions de cas ont été recensés en 2020. C'est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. La plupart des cas de cancer du sein et des décès sont recensés dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (1). Le cancer du sein affectera de plus en plus la vie des femmes âgées, en particulier dans les pays développés. (2)

De plus, la démographie se caractérise par une forte augmentation de la population âgée, qui deviendra encore plus prononcée au cours des prochaines décennies. Il est donc clair pourquoi l'augmentation la plus remarquable du nombre absolu de patientes nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein et de survivantes à long terme se situe de plus en plus dans les tranches d'âge supérieures. A titre d'exemple, la prévalence de cancer du sein a doublé de 3,5% en 2000 à plus de 7% en 2015 aux Pays-Bas pour les femmes âgées de plus de 65 ans. (3)

L'âge avancé confronte ces personnes à de nombreux problèmes d'ordre diagnostique et thérapeutique. Il s'agit d'un cancer observé le plus souvent à un stade avancé. Ceci résulte certainement de la méconnaissance ou la négligence des patientes vis-à-vis de ce cancer, mais aussi du manque de moyens diagnostiques dans nos pays en voie de développement. A cela, s'ajoute le problème de la comorbidité qui interfère avec les possibilités thérapeutiques de ces malades.

## **II- Epidémiologie :**

En 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a recensé 2,3 millions de femmes atteintes du cancer du sein et 685 000 décès par cancer du sein dans le monde. Le cancer du sein est présent dans tous les pays du monde et touche des femmes de tous âges à partir de la puberté. Le taux d'incidence s'accroît toutefois à mesure que l'âge avance. L'Algérie a enregistré en 2022 près de 47.050 nouveaux cas de cancers à leur tête le cancer du sein pour les femmes. Le cancer du sein, un des types de cancer les plus répandus, enregistre plus de 14.000 cas annuellement. Le cancer du sein a une particularité en Algérie, il touche les femmes à un âge précoce dans la limite des 40 ans, contrairement aux pays avancés où il se répand parmi les femmes âgées 55 ans et plus. Le taux de ce cancer selon le Réseau national des registres de cancer a atteint les 82 %. L'âge médian lors du diagnostic est de 57 ans. En Algérie, les taux d'incidence du cancer du sein sont en hausse, les taux grimpent de 10,4 à 19,6 pour 100 000 femmes par an. Les cancers du sein de l'homme sont extrêmement rares. En France, plus de 60.000 cas estimés en 2023. Chaque année, plus de 10.500 nouveaux cas de cancer du sein se déclarent en Belgique. Au Canada, plus de 29 400 cas de cancer du sein sont déclarés en 2023. Près d'une femme sur 12 développera un cancer du sein dans sa vie et trois quarts des femmes atteintes d'un cancer du sein ont 50 ans ou plus. La plupart des cas de cancer du sein et des décès par ce cancer sont recensés dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. (4)

## **III-Rappel anatomo-histo-physiologique du sein :**

### **A. ANATOMIQUE :**

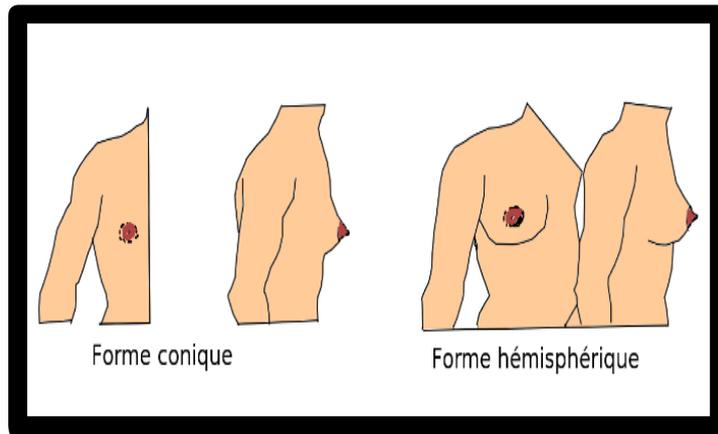


Figure 1 : formes du sein (5)

## 1. Structure du sein :

### La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole.

**a) mamelon :** est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circconférentielle. Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant. En période de repos, hors grossesse et allaitement, ils sont habituellement comblés de kératine.

Les variations de forme du mamelon sont nombreuses :

- Mamelon plat ou court
- Mamelon invaginé mais érectile lors de la contraction du muscle aréolaire
- Mamelon ombiliqué non érectile
- + Variations de largeur et de volume.

**b) L'aréole** est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmentée.

Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses : les tubercules de Montgoméry.

**c) La peau** adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper.

Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents car dépourvue de tissu adipeux sous-jacent.

Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme. (5, 6)

**Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréolo mamelonnaire.**

## 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 externe destinées 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.(7)

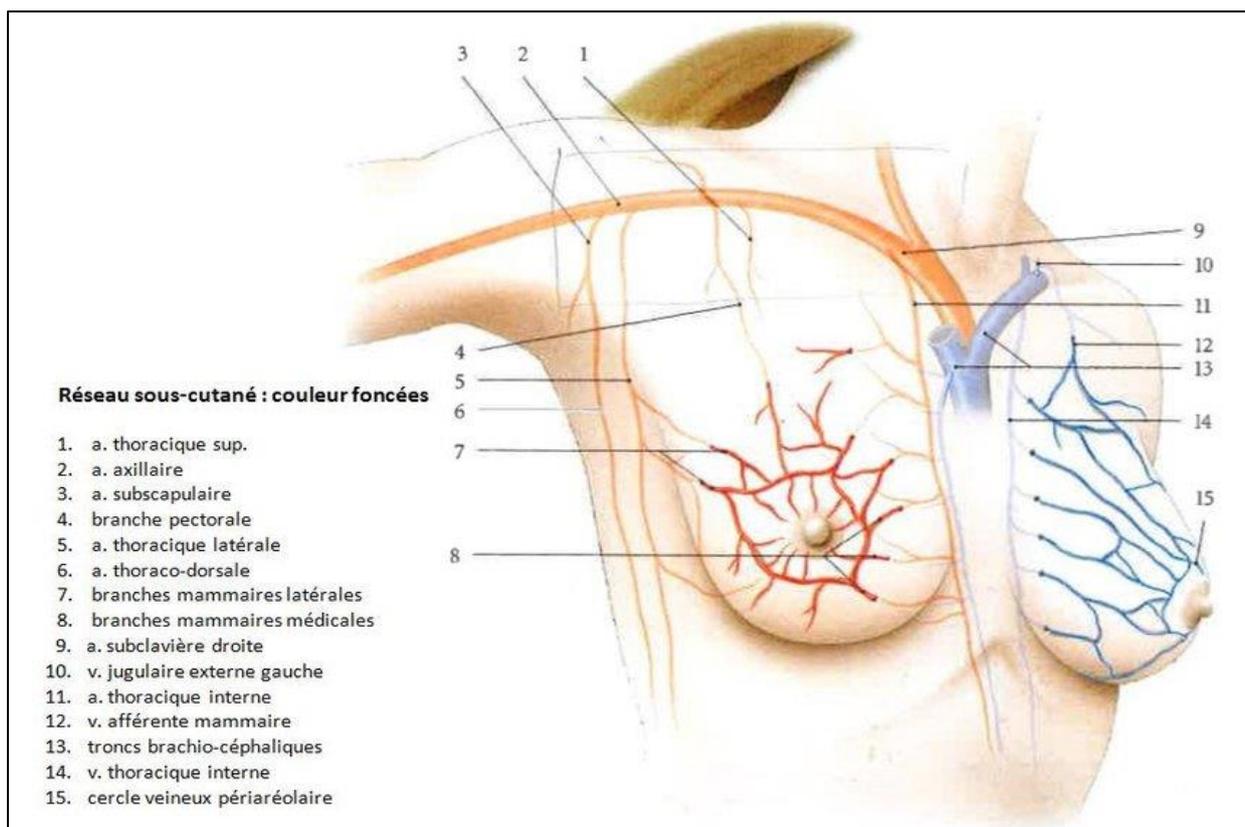


Figure 2 : vascularisation du sein (7)

### 3. 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... (5, 6)

## 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

- A partir de la 4ème semaine, l'embryon mesure 8 mm Il y a

Apparition de la crête mammaire qui est un épaissement 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.

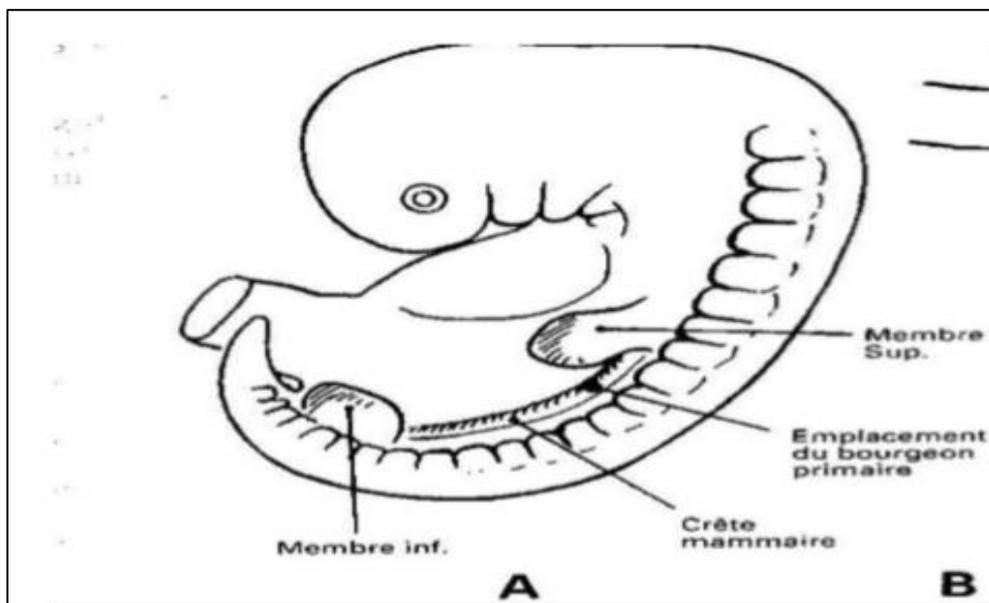


Figure 3 : embryon de 4 semaines ; apparition de la crête mammaire (8)

- Deux bourgeons mammaires, primaire puis secondaire, apparaissent le long de cette crête, ils sont symétriques, bilatéraux et situés au niveau de chaque pectoral.

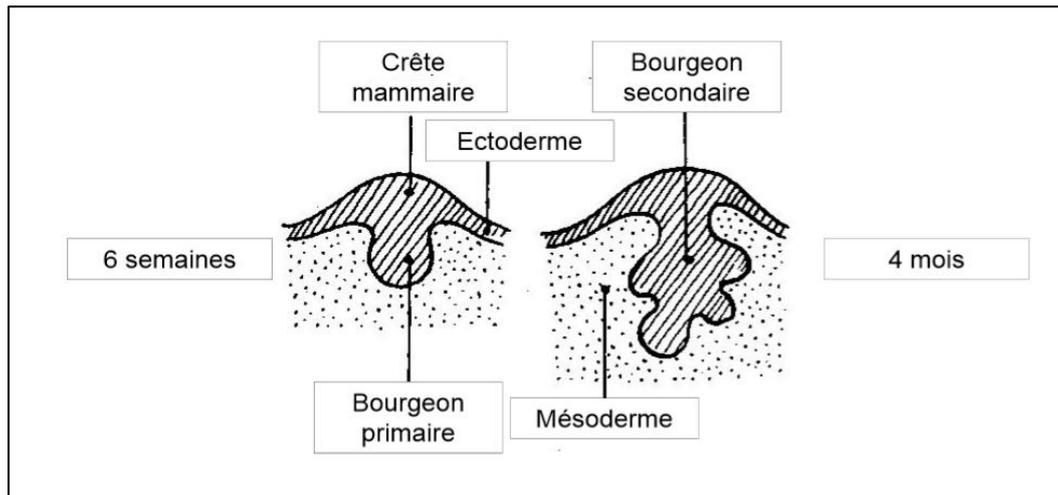
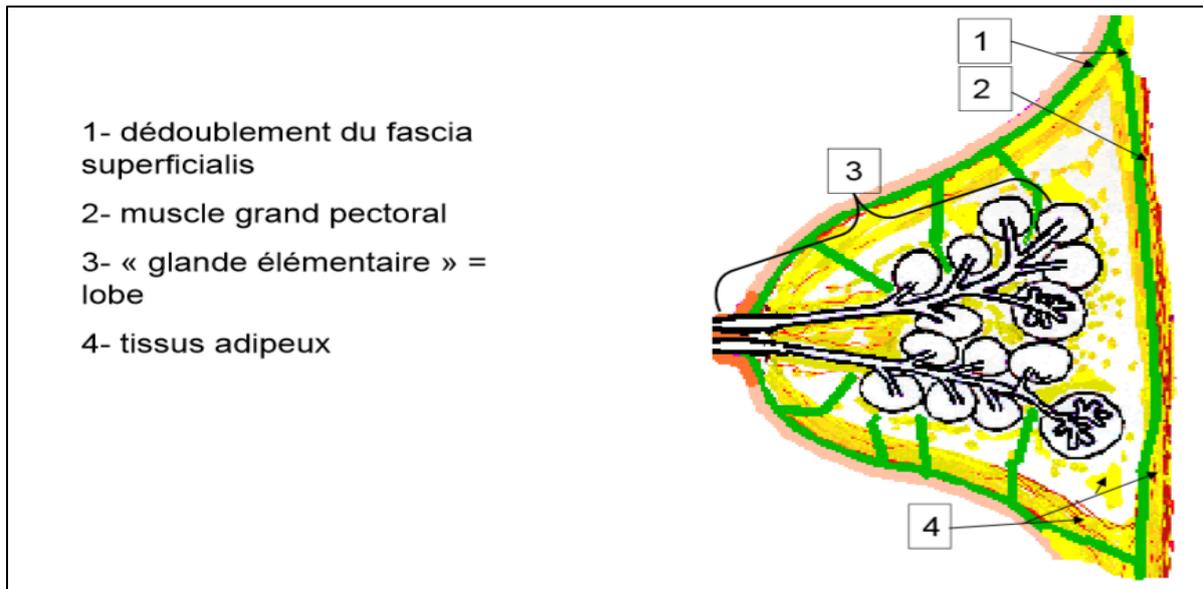


Figure 4 : Apparition de deux bourgeons mammaires (8)

- A la 6<sup>ème</sup> 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 5<sup>ème</sup> mois, les bourgeons mammaires s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent en 15 à 20 prolongements cylindriques pleins, lesquels se dilatent à leur extrémité. Le mésoderme constituera le mésenchyme mammaire (tissu conjonctif de soutien).
- Au 7<sup>ème</sup> mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores.
- Au 8<sup>ème</sup> 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. (8)



- 1- dédoublement du fascia superficialis
- 2- muscle grand pectoral
- 3- « glande élémentaire » = lobe
- 4- tissu adipeux

Figure 5 : structure histologie de la glande mammaire (9)

### C. PHYSIOLOGIQUE :

Le sein comme l'endomètre est un récepteur hormonal pour les stéroïdes ovariens circulants estradiol17B 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 17B-hydrox stéroïdes déshydrogénase transformant l'œstradiol en estrone, ce qui diminue l'activité biologique.

#### ➤ Les androgènes :

Ils peuvent par aromatisation en estrogène avoir des effets ostrogéniques. 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. (10)

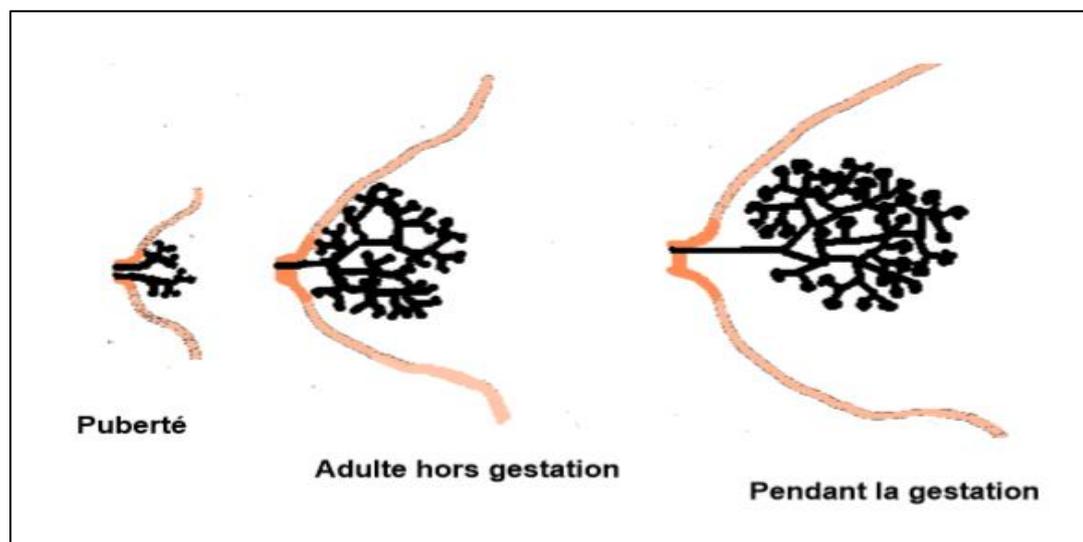


Figure 6 : développements du sein (10)

Variations physiologiques nouveau-né :

- Tuméfaction aréolaire le plus souvent
- peut déborder
- 4ème au 8ème jour
- CRISE GENITOMAMMAIRE (+/métorrhagie)
- régresse en quelques semaines à mois
  - ne rien faire

## IV- Physiopathologie de cancer du sein :

### A.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 (11).

## B. Les facteurs de risque :

### 1. Les facteurs hormonaux endogènes

#### **Âge précoce des premières menstruations**

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (12). 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 (13).

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 leurs menstruations précocement.

#### **Ménopause tardive**

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (14). Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale (14). Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (15).

### 2. Les facteurs hormonaux exogènes

#### **Contraceptifs oraux :**

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste (16). Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées. Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important (16). Un risque relatif de l'ordre de 1,5 est seulement retrouvé pour les femmes ayant utilisé des CO très jeunes pendant au moins 5 ans et avant une première grossesse (17).

#### **Traitement hormonal substitutif (THS)**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé (14, 18), 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 % (14, 18). Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à

l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1 000(14). Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association œstrogénique, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul (19). Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause (14).

### 3. Facteurs liés à la reproduction

#### **La nulliparité**

Un des premiers facteurs identifiés a été la nulliparité : comparées aux femmes n'ayant pas eu d'enfants, les femmes qui ont eu au moins une grossesse à terme, ont en moyenne une réduction de risque de cancer du sein de 25 %. La protection semble augmenter avec le nombre d'enfants (20, 21).

#### **L'âge au premier enfant**

Plus l'âge au premier enfant est jeune et plus la protection est grande : la grossesse à terme induisant la différenciation terminale des glandes mammaires, elles sont ensuite moins sensibles à l'effet de divers carcinogènes. Ainsi un premier enfant après l'âge de 30 ans entraîne un risque supérieur à celui des femmes nullipares, et plus la première grossesse est tardive, plus le risque augmente pour atteindre un ordre de grandeur de 3 à 4, après 38 ans (22). Les tendances actuelles dans le monde occidental de réduction du nombre d'enfants et d'âge tardif des femmes au premier enfant expliquent probablement une partie de l'augmentation d'incidence des cancers du sein, phénomène qui commence également à se produire dans d'autres pays, comme par exemple en Amérique latine (21).

#### **L'allaitement**

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 (23). Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois (23). 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 (13). D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein (24). Il a été montré que le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares (25). Le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison de celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Durant l'allaitement, le lait est acide. Les cellules épithéliales, dans un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité mitotique (26). Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation (15).

#### **Puberté et ménopause**

Le risque de cancer du sein augmente lorsque les premières règles apparaissent précocement, (avant 13 ans) ou lorsque la ménopause survient tardivement (après 55 ans). Le mécanisme sous-jacent serait lié à une plus longue imprégnation des cellules mammaires par les hormones ovariennes (13).

L'ensemble de ces divers facteurs évoque une augmentation de risque liée à une surexposition aux œstrogènes endogènes mais il n'a pas été encore possible de mettre clairement en évidence le rôle exact de ces hormones stéroïdes endogènes dans la genèse du cancer du sein. Cependant les études de cohorte récentes montrent que l'augmentation des taux d'œstrone, d'œstradiol et de testostérone entraîne une élévation du risque de cancer du sein (13, 21, 23, 27)

### **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 (28, 29).

La multiparité a un effet protecteur sur le risque de cancer du sein sporadique et cet effet semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchement.

Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (30).

Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. 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 (31).

La multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein (15).

## **4. 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 (13). 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 (15, 32). Les femmes ayant été exposées à des radiations ionisantes de la région thoracique ont un risque augmenté de cancer du sein comme en témoigne en particulier les études effectuées sur les survivantes japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki (33) et aussi sur les femmes traitées et suivies pour tuberculose pulmonaire qui ont eu de nombreux contrôles radiographiques au début du 20ème siècle. Le risque semble plus élevé, à une dose donnée, pour les femmes ayant subi ces irradiations avant l'âge de 20 ans, ou durant la période où elles étaient encore nullipares, ou durant une grossesse, ou encore pour les femmes qui avaient présenté une mastopathie bénigne dans leurs antécédents. Il existe un effet dose et les doses successives reçues au cours d'une longue période sont cumulatives (34). Ainsi les mammographies répétées pratiquées à l'occasion d'un dépistage systématique pourraient favoriser l'apparition d'un cancer du sein malgré les faibles doses reçues en particulier pour les femmes ayant eu des mammographies régulièrement à partir de trente ans. Hendrick, en 2010, a estimé que sur 100000 femmes, une mammographie annuelle depuis l'âge de 40 ans et jusqu'à 80 ans, peut entraîner 20-25 décès par cancer du sein (35). Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale (36). Il faut cependant noter que les doses d'exposition sont actuellement jusqu'à cinq fois plus faibles qu'il y a dix ans grâce aux contrôles de

qualité mis en place et au passage de l'analogique au numérique ; cependant notons que la nouvelle technique de tomosynthèse, nouvellement proposée, délivre des doses d'irradiation double.

### **Agents chimiques :**

Les xénoœstrogènes 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.

## 5. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

### **Obésité et prise de poids**

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre (13). Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés (12). Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux (37). L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes (38). Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatase des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants (15).

### **L'activité physique**

Les femmes ayant une activité physique modérée régulière (professionnelle, récréative ou ménagère) ont un risque plus bas de cancer du sein par rapport aux femmes sédentaires (39). Cette réduction est de l'ordre de 30% lorsque l'exercice représente quelques heures d'activités physiques par semaine (1/2 heure par jour environ). Il semble que ce soit en pratiquant un exercice physique régulier entre l'âge de 35 et 50 ans que l'effet protecteur soit le plus net ; il est plus élevé pour les femmes de petits poids et augmente avec l'importance de l'exercice physique (40).

### **Taille**

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées (12). Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. Durant ces périodes, il a été montré que la nutrition détermine la taille et influence le risque de cancer du sein (41). Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de cancer du sein implique un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement (12).

### **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 (15). Une méta-analyse sur 19 études publiée en 2005(42). Apporte les résultats suivants : le risque associé au tabagisme passif est

de 1,27, ce risque pour les cancers du sein survenant avant la ménopause est de 1,68. Pour les fumeuses actives, le risque pour les cancers pré et post ménopauses est de 1,46 ; il atteint 1,75 pour les fumeuses ayant commencé dans les 5 années<sup>10</sup> suivant la puberté. Ainsi le lien entre tabac actif ou passif et cancer du sein apparaît probable. La prévalence du tabagisme féminin étant maintenant importante dans de nombreux pays le nombre de cas attribuable à ce facteur pourrait ne pas être négligeable. On peut également noter que l'arrêt du tabagisme chez les patientes atteintes de cancer du sein réduit leur risque de mortalité (43).

### **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 (44). 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 (45). L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (*insuline-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 (46).

### **Autres déterminants nutritionnels**

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses études (12). Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants (12, 47). Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 % (48). Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes.

## 6-La génétique

Les femmes qui ont un membre de leur famille au 1er ou 2ème degré atteint d'un cancer du sein ont-elles-mêmes un risque augmenté de cancer du sein. On retrouve un facteur familial chez environ 10 à 15 % des patientes, mais la transmission d'un gène muté (BRCA1, BRCA2 ou autre...) n'est identifiée que chez environ la moitié de ces cas familiaux. En présence de gène muté le risque est très fortement augmenté (49). En présence d'une mutation d'un gène BRCA, le risque d'avoir un cancer du sein sur l'ensemble de la vie est de 55 à 80% (50).

## 7-Facteur viral :

Le mécanisme potentiel d'oncogenèse de l'EBV est lié aux protéines virales telles que LMP-1 qui subvertissent les voies cellulaires pour favoriser la survie et la croissance des cellules tout en altérant les réponses immunitaires antivirales telles que les lymphocytes (49).

## V. 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 per-

mettre 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 » (50).

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 (51).

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

**Le dépistage organisé (DO) ou dépistage de masse :**

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 (52).

## **C. Méthodes de dépistage**

### **1. La sensibilisation :**

Afin d'obtenir une participation volontaire massive, il est nécessaire de fournir 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 » (53).

Enfin il faut sensibiliser en particulier les femmes les moins préoccupées par leur santé sans angoïser les autres.

### **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**

Dans chacune des positions suivantes :

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

**On peut 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.

#### **2ème étape : la palpation**

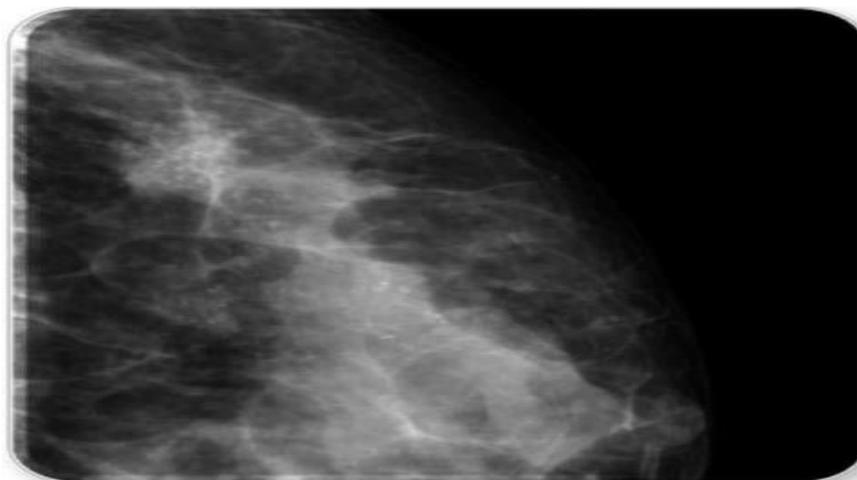
1. **La méthode radiale** : Débutez la palpation en partant du mamelon et poursuivez jusqu'à l'extérieur du sein, en format des lignes droites. Renouvelez en décalant la ligne de palpation, de manière à faire tout le tour du sein.
2. **La méthode verticale** : En partant du haut de l'aisselle, palpez 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

### 3. 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) (54).

- La mammographie est une radiographie des seins.
- Elle permet de détecter d'éventuelles anomalies, parfois signe de cancer du sein.
- Elle permet d'obtenir des images des tissus intérieurs du sein à l'aide de rayons X.
- Afin d'obtenir de meilleurs résultats plusieurs clichés des seins sont pris sous différents angles. L'examen est pratiqué par un radiologue.
- La radiographie est réalisée sur des films argentiques ou sur des systèmes de radiologie digitale de haute qualité.
- Une mammographie détecte des anomalies de petite taille, dont certaines seulement se révéleront être un cancer.
- Ces anomalies sont parfois détectées même si l'examen clinique est normal.
- Les anomalies recherchées peuvent être :
  - une opacité : dense, hétérogène, mal limitée, spiculée (image stellaire), rétractile, avec discordance radio-clinique (taille radiologique < taille clinique), entourée d'un halo d'œdème, avec épaissement cutané en regard
  - un foyer de microcalcifications : poussiéreuses, irrégulières, en faveur de lésions de carcinome in situ associées

Figure 7 : mammographie classées ACR5 présence de microcalcifications d'aspect pathologique (54)



- Les résultats sont exprimés selon la classification BI-RADS de l'ACR

### **CLASSIFICATION SIMPLIFIÉE BI-RADS DE L'ACR**

<b>ACR</b>	<b>Définitions</b>
<b>ACR0</b>	<b>Pas de conclusion possible, des investigations complémentaires sont nécessaires</b>
<b>ACR1</b>	<b>Mammographie normale</b>
<b>ACR2</b>	<b>Images bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire</b>
<b>ACR3</b>	<b>Images évoquant une lésion probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée</b>
<b>ACR4</b>	<b>Images évoquant une anomalie potentiellement suspecte qui nécessite une vérification histologique</b>
<b>ACR5</b>	<b>Anomalie extrêmement évocatrice d'un cancer qui nécessite une vérification histologique</b>

Tableau 1 : classification simplifiée BI-RADS de L'ACR (47)

- Limites de l'examen : la mammographie manque de sensibilité en cas de seins denses (en particulier chez la femme jeune), et nécessite alors un complément d'imagerie par échographie +/- IRM complémentaires.
- Si une anomalie est découverte, le médecin prescrit des examens complémentaires (mammographie complémentaire, échographie, ponction et éventuellement biopsie) afin de confirmer ou d'éliminer le diagnostic de cancer.
- Près de 75 % des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 ans et 69 ans.

**À partir de 50 ans, un examen médical des seins tous les ans ainsi  
Qu'une mammographie tous les deux ans sont conseillés.**

Dans le cadre du programme national de dépistage des cancers du sein, la mammographie de dépistage est réalisée dans des conditions spécifiques :

- Elle est pratiquée par des radiologues qui doivent avoir reçu une formation spéciale
- Pour plus de sécurité, les images obtenues par la mammographie sont interprétées une deuxième fois par un second radiologue également spécialisé en mammographie.
- Une mammographie permet un diagnostic plus précis que l'examen effectué par le médecin ou l'autopalpation des seins réalisé par la femme.
- Toutefois, une mammographie ne détecte pas toutes les tumeurs.
- Cela dépend de la taille de la tumeur et de l'aspect du sein sur la mammographie.

- Un dépistage du cancer du sein peut être proposé chez les femmes de moins de 50 ans : il comprend un examen clinique régulier et une mammographie réalisée tous les ans ou tous les deux ans.

**Cet auto-examen ne peut donc pas remplacer l'examen effectué par  
Le médecin et la mammographie.**

#### 4. L'échographie :

L'échographie permet de suspecter les lésions cancéreuses sur sein dense pouvant passer inaperçues à la clinique et à la mammographie (55).

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).

- Elle peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle.
- Elle est effectuée en complément de la mammographie, mais parfois il s'agit du seul examen (femmes très jeunes d'âge < 30 ans) ; elle présente un grand intérêt pour les femmes ayant des seins denses +++ et chez la femme enceinte (évite les risques d'irradiation).
- Elle est plus performante que la mammographie pour déterminer la taille de la tumeur et analyser sa structure interne.
- Elle permet de rechercher une autre localisation.
- Les caractéristiques échographiques reposent sur l'échogénicité :
  - anéchogène avec renforcement postérieur : plutôt liquidien ;
  - hypoéchogène avec cône d'ombre postérieur : plutôt solide ;
  - homogène ou hétérogène.
- Elle conduit à la description de la forme et des contours et évalue :
  - la taille (en mm), la localisation ;
  - l'axe par rapport au plan cutané (parallèle ou perpendiculaire) ;
  - le respect ou non des structures périphériques ;
  - la modification de la forme lors de la compression par la sonde.
- L'étude de la vascularisation est possible par Doppler et celle de la déformabilité par élastographie.
- Le guidage du radiologue est possible pour la réalisation de micro biopsies : elle augmente la fiabilité des prélèvements biopsiques.

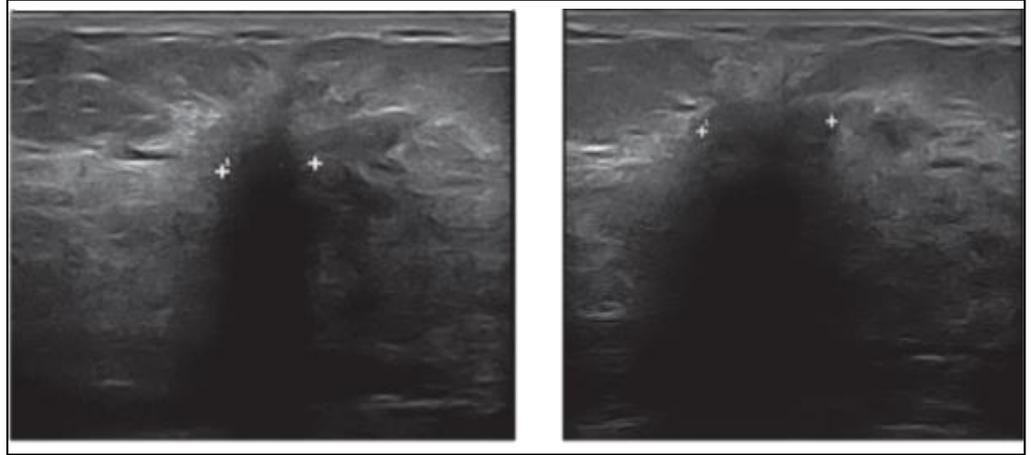
Échographie axillaire

Elle est réalisée en cas d'adénopathie cliniquement suspecte (recommandation INCa 2012).

##### **Les indications de l'échographie mammaire :**

- **Comme premier examen pour le diagnostic de cancer du sein**
- **En complément à (APRÈS) la mammographie**
- **Femme de 30 ans et plus**
- **En suivi :**

Figure 8 : masse hypoéchogène à contours irréguliers avec cône d'ombre postérieur à l'échographie (55)



Sur recommandation du radiologiste, chez les patientes qui ont des lésions probablement bénignes et pour lesquelles doit s'assurer de la stabilité sur une période de deux ans.

- L'échographie est également très utile après un traitement conservateur d'un cancer du sein ou après la mise en place d'une prothèse

➤ **En dépistage :**

- Chez les patientes présentant un risque très élevé de néoplasie (tel qu'un 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.

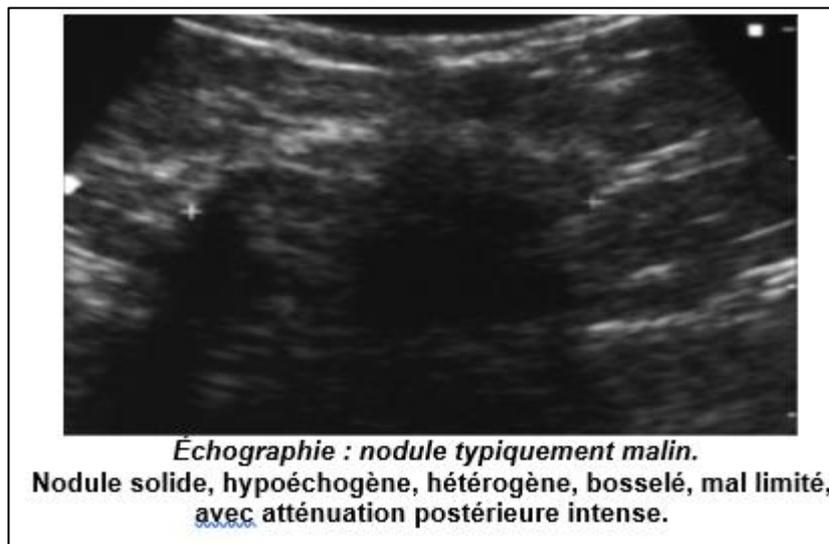


Figure 9: échographie, nodule typiquement malin (55)

## 5. La biopsie :

La biopsie est le seul examen qui permet de confirmer un diagnostic de cancer. Elle est réalisée sous anesthésie locale.

### Les micro-biopsies :

Réalisées grâce à un pistolet automatique et une aiguille, cet examen permet de prélever des "échantillons" de la tumeur.

Le prélèvement peut entraîner un hématome que de la glace ou un pansement compressif peut atténuer. L'examen dure moins d'une heure. Attention, il convient d'informer le médecin des traitements en cours. Certains favorisant les saignements pourront être suspendus.

### les macro-biopsies :

Sans hospitalisation, rapide, les macros biopsies permettent aujourd'hui de retirer une petite anomalie non palpable du sein sans anesthésie générale. Certaines interventions chirurgicales pourraient être évitées grâce à cet examen.

Réalisée en même temps qu'une mammographie, cette technique associe aspiration et mécanisme de prélèvement (aiguille creuse qui protège un petit couteau cylindrique rotatif).

L'examen dure moins d'une heure.

Cet examen permet plusieurs prélèvements par rotation sans nouvelle piqûre.

Il permet également de disposer d'un échantillon beaucoup plus important que pour une micro biopsie.

Cette technique est essentiellement commercialisée sous le terme de mammectomie.

## VI. Le diagnostic d'un cancer du sein :

### A. Les circonstances de découverte d'un cancer du sein :

#### 1. 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 capitonée et prends 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 œdème 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  
Changement de la taille ou de la forme du sein

##### ✚ 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 (56).

## 2. 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.

## 3. Lors d'une consultation habituelle chez le gynécologue

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

## 4. 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.

# B. Diagnostic clinique :

## 1. L'interrogatoire

L'interrogatoire précisera :

- la date et les conditions d'apparition de la lésion ;
- son caractère indolore ;
- ses éventuelles modifications de volume ;
- les grossesses, les allaitements ;
- le rythme menstruel ou la date de la ménopause, les traitements hormonaux en cours
- les examens antérieurs ou les interventions pratiquées sur le sein
  
- les antécédents généraux et les médications utilisées, les facteurs de risque.

L'examen sera très systématique.

## 2. Clinique

### Comment procéder à un examen clinique des seins ?

Les signes cliniques clés qui sont particulièrement évocateurs d'un cancer sont les suivants :

**À l'inspection**, en position debout et assise, on recherchera la présence d'un méplat cutané, d'une inflammation localisée ou diffuse, d'une rétraction cutanée ou mamelonnaire d'apparition récente, d'une anomalie cutanée mamelonnaire, d'une asymétrie récente, d'un aspect de « peau d'orange », ou la présence de nodules dermo--épidermiques (nodules dits « de perméation »).

**À la palpation**, effectuée les doigts bien à plat, on recherchera l'existence d'un ou plusieurs nodules dont les caractères évocateurs de malignité sont les suivants :

- irrégularité, mauvaise limitation ;
- adhérence cutanée ou profonde ;
- consistance ferme voire dure ;
- il importe de consigner la taille, la localisation et les principales caractéristiques cliniques de ce(s) nodule(s) sur un schéma :
  - **la taille** doit être mesurée de façon aussi précise que possible, en millimètres,
  - **la localisation** doit être effectuée en respectant la nomenclature usuelle : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe, inféro-interne, central ou rétro-aréolaire, axillaire. Par exemple, une lésion siégeant à la verticale du mamelon ne doit pas être décrite comme siégeant dans le quadrant inférieur, mais à l'union des quadrants inférieurs ;
- existence d'un écoulement mamelonnaire d'autant plus évocateur qu'il serait uni-orificiel et sanglant ;
- présence éventuelle d'adénopathies par la palpation des creux axillaires en notant le cas échéant leur taille et leur mobilité.

Les résultats de l'examen clinique participent, dans l'hypothèse de la découverte d'une tumeur, à sa classification TNM et éventuellement PEV

L'ensemble de ces données cliniques permettra d'orienter l'étape diagnostique ultérieure après réalisation d'une mammographie et d'une échographie.

Toutefois, le diagnostic éventuel de cancer du sein reste un diagnostic anatomopathologique : une hypothèse étiologique radio clinique doit impérativement être corroborée ou infirmée par une preuve histo cytologique.

### **Que faire devant une rétraction mamelonnaire ?**

La rétraction mamelonnaire est un symptôme hautement évocateur de cancer du sein, surtout si elle est unilatérale et d'apparition récente.

Elle engage à rechercher activement une lésion mammaire par les moyens habituels cliniques et radiologiques.

En cas de négativité, l'origine de la rétraction est souvent une pathologie inflammatoire chronique ancienne. Une surveillance très attentive est toutefois nécessaire pour ne pas méconnaître une lésion maligne débutante (57).

## **C. Les examens complémentaires :**

1. **La mammographie** : (voir chapitre de dépistage).

2. **Echographie mammaire** : (voir chapitre de dépistage).

3. **IRM mammaire** :

C'est la technique la plus sensible en imagerie mammaire, notamment dans le bilan

D'extension des cancers du sein localement avancés et dans le bilan d'une suspicion de récurrence après tumorectomie. Sa sensibilité dans la détection d'un cancer infiltrant est élevée alors que sa spécificité varie de 50% environ pour les micro calcifications isolées et autour de 85% pour les nodules solides. Elle a vu ses indications dernièrement s'étendre en pathologie mammaire et elle a été recommandée par certains auteurs comme examen diagnostique pré-chirurgical chez les patientes destinées à subir une chirurgie conservatrice du sein (58). En raison de sa faible

Spécificité, l'IRM n'est pas recommandée pour le dépistage du cancer du sein ni pour caractériser une lésion détectée par l'imagerie standard (mammographie, échographie). Elle pourrait cependant être indiquée pour la surveillance systématique des seins denses des femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein, en association avec la mammographie et l'échographie mammaire.

Lorsque les seins sont denses, cet apport est significatif avec une supériorité nette de l'IRM sur le couple mammographie-échographie. Une étude analysant les performances de l'IRM en fonction de la densité des seins a montré que dans les seins denses, il y avait 68 % d'estimations exactes de la taille en IRM versus 40 % pour le couple mammographie échographie, alors que cet apport n'existe pas lorsque les seins sont clairs. Aussi, dans les cancers invasifs, les patientes pour qui l'IRM a une valeur ajoutée pour apprécier le diamètre de la lésion sont-elles les patientes ayant des seins denses, celles pour qui il y a une discordance entre la taille mammographique et échographique, et celles pour lesquelles les signes mammographiques (distorsion architecturale, asymétrie de densité) et/ou échographiques ne permettent pas une mesure fiable du diamètre tumoral (59).

En cancérologie ses indications en routine sont

- Le diagnostic différentiel entre fibrose et récurrence dans un sein traité.
- Le bilan d'extension local du cancer et la recherche des localisations multiples.
- L'étude des anomalies cliniques latentes en mammographie et en échographie.
- La recherche d'un cancer mammaire latent en cas de métastase ganglionnaire Axillaire révélatrice (60, 61).

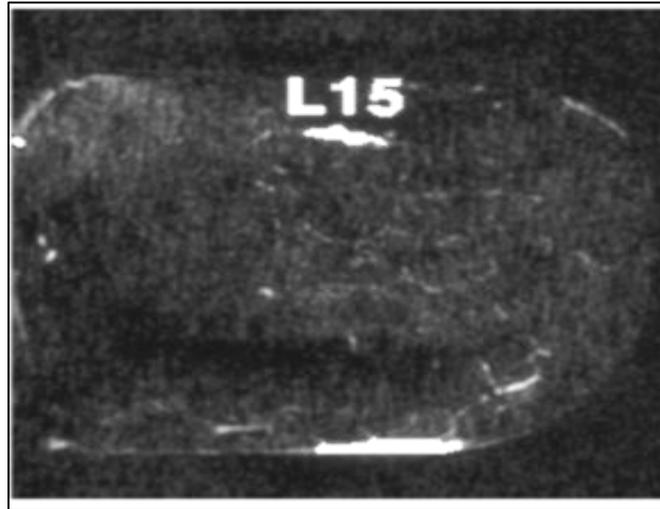


Figure 10 : IRM séquence pondéral T1 2 min après injection de gadolinium et soustraction (59)

#### 4. Etude anatomo-pathologique

L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire. Il est indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Il permet en outre, de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser le grading Histo-pronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) et d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux et de l'HER2 (62, 63).

#### 5. Galactographie :

La galactographie a une meilleure valeur diagnostique que l'imagerie standard (mammographie/échographie) avec une sensibilité variante très largement de 50 à 100 % et une spécificité de 5,6 % à 100 %

La mammographie n'est utile que pour la localisation topographique de la lésion sous-jacente (lorsque l'imagerie standard n'y contribue pas), mais ne constitue pas un examen permettant de déterminer la direction d'inférence d'une étiologie bénigne/maligne. Par conséquent, la galactographie n'est pas recommandée dans le cadre du bilan diagnostique de l'écoulement du mamelon (64).

#### 6. Etude histologique

##### A. Classification histologique :

Selon la classification 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) (65).

#### **Tumeurs épithéliales malignes**

##### Néoplasies mammaires in situ

Intra épithéliales de type Canalaire

Intra épithéliales de type Lobulaire

· Néoplasies Mammaires

· Néoplasies Mammaires

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

· Carcinome de type mixte

· Carcinome pléomorphe

- Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
- Carcinome avec aspects chorio-carcinomateux
- Carcinome avec aspects mégalo-cytaire
- 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 synchrone

### **Tumeurs myoépithéliales**

- Myoépithéliale malin

### **Tumeurs mésenchymateuses malignes**

- Hémangiopericytome
- Fibrosarcome Schwannome malin
- Angiosarcome
- Liposarcome
- Rhabdomyosarcome
- Ostéosarcome
- Léiomyosarcome

### **Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives**

- Sarcome phyllode Carcinosarcome

### **Métastases mammaires**

- . Lymphomes malins
- . Lymphome B diffus a 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 2 : classification histologique OMS 2012 (65)**

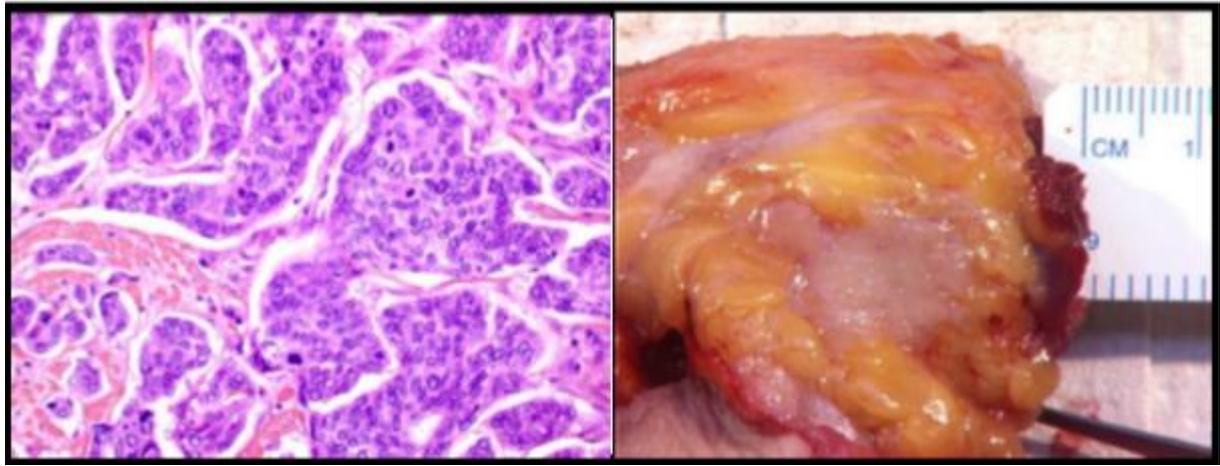


Figure 11 : Cancer canalaire infiltrant aspect macroscopique et microscopique (65)

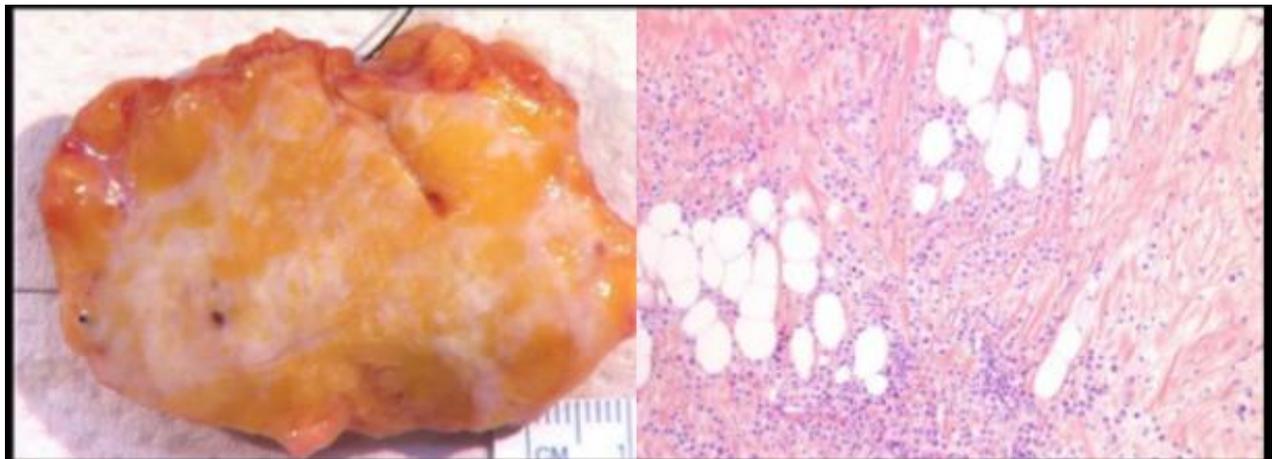


Figure 12 : Cancer lobulaire infiltrant aspect macroscopique et microscopique (65).

#### B. Description histopathologique :

##### ✚ 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.

##### ✚ 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 invasif (cancer in situ).

### ✚ 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 Scarff 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
<b>AU TOTAL</b>	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Tableau 3 : Grade histologique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié (45)

### 1. Différenciation tubulo-glandulaire :

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

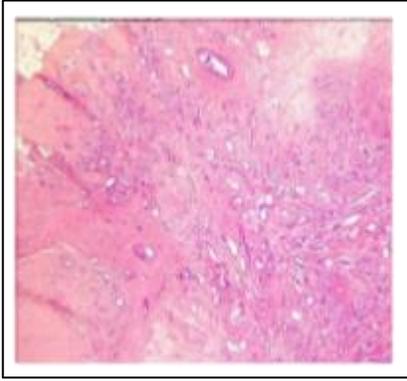


Figure 13 : score >75% Tm bien différencie (65)

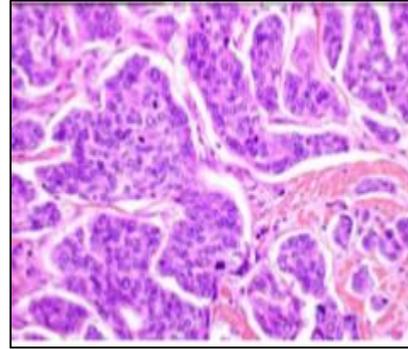


Figure 14 : 10 à 70 Tm moyennement différencie (65)

**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.

**3) 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.

**4) 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 œstrogènes sont un meilleur pronostic que les tumeurs qui possèdent un faible taux de récepteurs aux œstrogènes (ER-) et un faible taux de récepteurs à la progestérone (PR-).

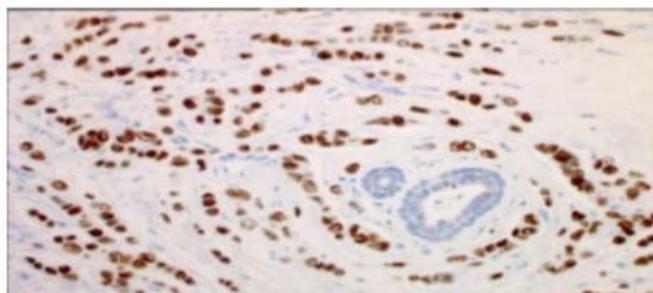


Figure 15: (ER+) cancer lobulaire infiltrant et/ou de récepteur à la progestérone (PR+) (66)

## **5) Le statut du HER2 :**

HER2 (« humanepidermal growth 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.

Tableau 4 : statut du L'HER2 (66)

### **D. Diagnostic différentiel :**

**1. Les calcifications mammaires** : Les macro calcifications 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

**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 intra canalaire, 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).

## **E. La classification anatomoclinique du cancer du sein :**

### **AU STADE « I »**

La tumeur a 2 cm de diamètre ou moins (T1), La tumeur ne semble pas s'être étendue au-delà des limites du sein, Aucun ganglion n'est touché (N0), Il n'y a pas de métastase à distance (M0)

### **AU STADE « II »**

La tumeur a plus de 2 cm de diamètre et moins de 5 cm (T2) et/ou elle s'est étendue aux ganglions lymphatiques dans l'aisselle du même côté du cancer du sein (N1). Les ganglions lymphatiques ne sont pas collés (fixés) les uns aux autres. Ils n'adhèrent pas aux tissus avoisinants.

### **AU STADE « III »**

Soit la taille de la tumeur a plus de 5 cm de diamètre, soit la tumeur s'est étendue à des ganglions lymphatiques de l'aisselle qui sont collés les uns aux autres ou sont fixés aux tissus avoisinants. La tumeur, quel que soit sa taille, s'est étendue à la peau, à la paroi du thorax ou aux ganglions lymphatiques mammaires internes (situés derrière le sternum). Il n'Ya pas de signes d'extension aux organes à distance, ni aux ganglions lymphatiques éloignés du sein comme ceux situés sous la clavicule (M0). Le cancer du sein inflammatoire est classé au stade III, sauf s'il s'est étendu aux organes à distance ou aux ganglions lymphatiques éloignés du sein (stade IV).

### **LE STADE « IV »**

Le cancer, sans considération de la taille de la tumeur (T1 à T4), a métastasé dans des organes distants comme les os, les poumons ou les ganglions lymphatiques éloignés du sein. Les différentes caractéristiques des stades sont résumées dans le tableau récapitulatif ci-dessous.

# STADES D'UN CANCER DU SEIN



Figure 16 : différents stades tumoraux (43)

## CLASSIFICATION TNM

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"> <li>- Tis : carcinome <i>in situ</i></li> <li>- Tis (DCIS) : carcinome canalaire <i>in situ</i></li> <li>- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire <i>in situ</i></li> <li>- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente</li> </ul> Nota : 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"> <li>- T1a : 1 mm &lt; tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension</li> <li>- T1b : 5 mm &lt; tumeur ≤ 1cm dans sa plus grande dimension</li> <li>- T1c : 1 cm &lt; tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension</li> </ul>
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"> <li>- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral</li> <li>- 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</li> <li>- T4c : T4a + T4b</li> <li>- T4d : cancer inflammatoire</li> </ul>
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"> <li>- N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)</li> <li>- N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)</li> <li>- N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : <i>reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>)</li> <li>- N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)</li> </ul>
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"> <li>- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires</li> <li>- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</li> <li>- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)</li> </ul>
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"> <li>- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire &gt; 2 mm</li> <li>- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</li> </ul>
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"> <li>- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire &gt; 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires</li> <li>- 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</li> <li>- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</li> </ul>
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 5 : classification TNM 2010, 7ème version (66)

## Classification par stade :

<i>Stade 0</i>	<b>TisN0</b>
<i>Stade I</i>	<b>T1N0</b>
<i>Stade IIA</i>	<b>T0N1 T1N1 T2N0</b>
<i>Stade IIB</i>	<b>T2N1 T3 N0</b>
<i>Stade IIIA</i>	<b>T0N2 T1N2 T2N2 T3N1 N2</b>
<i>Stade IIIB</i>	<b>T4 quelque soit le N</b>
<i>Stade IIIC</i>	<b>N3 quelque soit le T</b>
<i>Stade IV</i>	<b>Métastases (M1) Quels que soient le T et le N</b>

Tableau 6 : Classification par stade UICC (43)

## VII. Le bilan d'extension :

- Différents examens visent à déterminer si la maladie est encore localisée ou si elle s'est étendue à d'autres organes (poumon, foie, os...).
- Il s'agit essentiellement d'examen d'imagerie médicale : scanner thoracique, scintigraphie osseuse, échographie abdominale et pelvienne.
- Un bilan biologique (analyse sanguine) comportant notamment le dosage de marqueurs tumoraux est aussi souvent prescrit

### 1. Sur le plan locorégional

- On précise le siège de la tumeur et ses dimensions en cm (pas uniquement la Plus grande dimension). Un schéma et une photographie en position couchée (en position de traitement) avec repérage du centre de la tumeur par rapport au centre du mamelon (coordonnées géographiques).
- On recherche une éventuelle extension cutanée (peau d'orange, infiltration avec ulcération) et une éventuelle extension en profondeur (tumeur mobile avec les pectoraux à la manœuvre de Till aux, ou fixée à la paroi thoracique).
- On précise s'il y a des adénopathies cliniques leur taille et leur siège. En cas de doute sur le caractère pathologique ou non d'une adénopathie axillaire (ganglion mou de moins de 1 cm), si un geste chirurgical n'est pas d'emblée envisagé on peut réaliser une ponction cytologique.
- On note des signes éventuels d'inflammation locale au niveau de la tumeur, ou régionale au niveau du sein dont la valeur pronostique est grande lorsqu'ils existent.
- Sur les mammographies on recherche un éventuel deuxième foyer dans le sein homolatéral et dans l'autre sein

## 2. A distance

- On recherche des métastases à distance pour les cancers infiltrant d'1 cm ou plus.
- Au minimum, pour tous les cas, afin d'avoir un élément comparatif, on réalise des radiographies pulmonaires et une échographie abdomino-pelvienne.
- Pour les tumeurs de plus de 3 cm, les tumeurs SBR II ou III ou avec cytopronostic 2 ou 3, les tumeurs avec adénopathie clinique ou à l'examen anatomopathologique (curage ou cytologie) et les tumeurs évolutives, on réalise un examen TDM thoracique et abdominal, une scintigraphie osseuse et, si on peut, un-PET.
- En cas d'anomalie suspecte à la scintigraphie on la précise par TDM et éventuellement IRM.

## 3. Sur le plan biologique

- On précise le SBR si cela n'a pas été fait, On précise également qu'elle est le taux de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone. On note le taux de CA15-3, qui peut être élevé en cas de tumeur importante ou déjà métastasée.

## VIII. Facteurs pronostiques :

Les critères pronostiques apprécient le risque de rechute, ils doivent être précisés :

- ✚ L'IMC élevée : L'obésité est associée à certains mécanismes favorisant la croissance des cellules cancéreuses, ce qui expliquerait les caractéristiques plus agressives des tumeurs chez les patientes obèses
- ✚ Le type histologique et la taille de la lésion en millimètres
- ✚ Le grade tumoral était défini selon la classification modifiée de Scarff-Bloom-Richardson
- ✚ La présence ou non de récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP).  
L'absence de récepteurs hormonaux était définie par un pourcentage <10%
- ✚ La présence d'une surexpression de la protéine Human Epidermal Growth Factor HER 2
- ✚ Le caractère uni- ou multifocal de la lésion
- ✚ La présence d'un contingent in situ associé, sa taille et son grade le cas échéant
- ✚ Présence d'embolies lymphatiques et/ou vasculaires correspondant à un envahissement lymphovasculaire
- ✚ Le nombre de ganglions prélevé et envahis
- ✚ Un cancer inflammatoire était défini cliniquement correspond à un sein augmenté de volume, tendu, douloureux à la palpation, chaud érythémateux avec un œdème cutané
- ✚ L'âge inférieur à 35 ans est de mauvais pronostic
- ✚ La réponse à la chimiothérapie : mauvaise réponse à la chimiothérapie première est un mauvais pronostic

La bilatéralité : l'atteinte du deuxième sein est un facteur de mauvais pronostic (66).

## IX. Bilan pré thérapeutique :

### Bilan loco-régional :

- Echographie axillaire si non réalisée

- Les indications d'IRM mammaire actuellement recommandées (HAS) sont :
- en cas de risque élevé de multifocalité ou de multicentricité (cancer lobulaire)
  - si le bilan conventionnel risque d'être mis en défaut
  - en cas de choix thérapeutique difficile (avant oncoplastie, avant chimiothérapie néoadjuvante...).

### **Bilan d'extension :**

Pas de recommandations systématiques. Il faut tenir compte si points d'appels cliniques ou 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 néoadjuvant) ; l'intérêt du bilan d'extension en cas de tumeur T1 N1 semble néanmoins discutabile
- 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

## **X. Le traitement du cancer du sein :**

### **A. Objectifs des traitements :**

- Dans les stades localisés, le traitement est réalisé dans un but curatif et comprend toujours une chirurgie mammaire et une chirurgie des ganglions axillaires homolatéraux. La chirurgie conservatrice est systématiquement suivie d'une radiothérapie mammaire. En fonction des différents facteurs pronostiques et prédictifs, peuvent être réalisés en situation (néo)adjuvante, une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie et/ou un traitement par trastuzumab et/ou une radiothérapie post-mastectomie complémentaire.
- Dans le cas des cancers du sein métastatiques, le traitement ne peut être curatif et est essentiellement basé sur les traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées). L'objectif des traitements est d'augmenter la survie des patientes et d'améliorer leur qualité de vie.

### **B. Moyen thérapeutique**

#### **❖ Traitement radical mastectomie :**

**Patey** : la mastectomie conservant le grand pectoral mais reséquant le petit pectoral pour permettre un curage des trois étages de Berg.

C'est **Madden** qui proposa la mastectomie telle qu'elle est pratiquée actuellement, c'est à dire conservant les deux muscles pectoraux et réalisant un curage axillaire des deux premiers étages de Berg (mastectomie radiale modifiée). Le principe de cette intervention est de pratiquer l'exérèse monobloc de la glande mammaire en conservant les muscles grands et petit pectoral, associée un curage axillaire des deux premiers étages (67).

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 néoadjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante
- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques
- Tumeur T4b
- Tumeur T4d (cancer inflammatoire) après chimiothérapie néoadjuvante.
- 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 uni focales, pour lesquelles un traitement néoadjuvant une chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée afin d'envisager un traitement conservateur si la patiente le souhaite.
- Cancer d'emblée métastatique : l'existence de métastases est une contre indication 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 (68).

❖ **Traitement conservateur tumorectomie ou segmentectomie :**

Les marges d'exérèse macroscopiques doivent être à distance, fonction de la taille de la tumeur et surtout de son siège dans le sein. Certaines zones ne permettent pas d'exérèse au large comme par exemple le sillon sous-mammaire, le prolongement axillaire ou l'extrémité tout interne du sein. Il faut distinguer :

- les exérèses chirurgicales des lésions non palpables (segmentectomie) qui nécessitent un repérage radiologique préopératoire : mise en place d'un harpon sous échographie, mammographie ou IRM ;

repérage échographique avec marquage cutané ; repérage orthogonal : le chirurgien s'oriente par rapport aux clichés de mammographies (profil et face) avec repérage du mamelon par une bille radio-opaque

- et les tumorectomies des lésions palpables généralement inférieures ou égales à 2 cm (67).

➤ **Indications de la chirurgie conservatrice :**

**Standard :** lésion uni focale 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 néoadjuvante.

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 néoadjuvante
- 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).

❖ **Le curage axillaire :**

L'envahissement ganglionnaire, dans toutes les études multivariées, garde une valeur significative absolue sur la survie. Hormis la taille de la tumeur, aucun autre facteur pronostic ne prend le pas sur l'envahissement ganglionnaire. Cependant, l'atteinte ganglionnaire est a priori exceptionnelle en cas de tumeur intra canalaire et il est souvent difficile d'affirmer le caractère intra canalaire des lésions si elles sont étendues. D'autre part, l'atteinte ganglionnaire est directement liée à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive. En cas de tumeur de moins de 1 cm de diamètre, la fréquence de

L'atteinte ganglionnaire n'excède pas 10 à 15 % et l'envahissement concerne en règle un seul ganglion, en touchant exceptionnellement plus de trois. La réalisation d'un curage axillaire (ou actuellement du ganglion sentinelle) doit être systématique pour tous les cancers du sein infiltrants.

Le caractère infiltrant de la tumeur est en général obtenu en préopératoire. L'aide d'une biopsie ou en peropératoire par un examen extemporané (67).

❖ **Chirurgie des métastases :**

La survenue de métastases, qui était un signe d'échec, entraînait la réalisation de lignes de chimiothérapie et/ou de champs d'irradiation à caractère palliatif. Cependant la bonne réponse aux traitements et la survie prolongée de certaines patientes font poser de plus en plus des indications chirurgicales chez ces patientes métastatiques.

Bien sûr, il convient d'immobiliser une fracture qui compromet une fonction essentielle de relation et il est courant d'irradier l'os immobilisé. On fait de plus en plus appel aux techniques de vertébroplastie, éventuellement associées à la radiofréquence en cas de localisation vertébrale ou sur un os long.

La survie des patientes atteintes de localisations osseuses correctement immobilisées sous hormonothérapie et biphosphates est de bonne qualité et souvent supérieure à plusieurs années en l'absence de localisations viscérales.

La chirurgie des métastases hépatiques de cancer du sein est possible. Elle peut se faire en cas de localisations peu nombreuses, exclusivement localisées au foie (on peut opérer des patientes avec localisations osseuses associées) et surtout si la maladie a répondu aux traitements médicaux. La chirurgie devient adjuvante du traitement médical. Si cette stratégie de réalisation de l'hépatectomie intégrée à l'intérieur d'un traitement médical efficace est respectée, des survies prolongées sont possibles. Dans notre expérience, la moyenne de survie est de 58 mois, certaines patientes pouvant même faire l'objet de re-résection. Ces hépatectomies permettent aussi l'arrêt de la chimiothérapie et le relais, une fois mises en réponse macroscopique complète, par une hormonothérapie ou une thérapie ciblée (67).

#### ❖ Radiothérapie loco-régionale

- L'intérêt de la radiothérapie dans le cancer du sein est de diminuer le risque de récurrence loco-régionale, et d'augmenter ainsi la survie globale des patientes.
- La radiothérapie mammaire est systématique après une chirurgie conservatrice. Elle associe une radiothérapie externe de l'ensemble du sein et un complément d'irradiation sur le lit opératoire (« boost ») par des photons ou des électrons ou une curiethérapie interstitielle. La radiothérapie pariétale (après mastectomie) associée à un complément de dose dans le lit opératoire est indiquée en présence de plusieurs facteurs de mauvais pronostic : T3-T4, atteinte ganglionnaire (pN+), âge jeune (< 35 ans), grade III, présence d'embolies tumorales.
- Les effets aigus de la radiothérapie externe comprennent essentiellement un érythème cutané, pouvant aller jusqu'à une épidermite exsudative en fin de radiothérapie. Parmi les effets secondaires tardifs (survenant au-delà de 6 mois après la radiothérapie), l'hyperpigmentation, la fibrose mammaire et des douleurs post thérapeutiques sont les plus fréquentes.
- La radiothérapie des aires ganglionnaires est justifiée en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire. Elle comporte une irradiation du creux sus-claviculaire et de la chaîne mammaire interne.

#### ❖ Traitement adjuvant systémique

- Le traitement adjuvant systémique vise à détruire des micro-métastases qui ne sont pas décelées par le bilan d'extension mais dont la probabilité peut être définie en fonction des caractéristiques de la tumeur.
- Pour que le risque de dissémination sous forme de micro-métastases soit faible (< 1 %) et ne justifie pas la proposition d'un traitement adjuvant, il faut que toutes les caractéristiques suivantes soient observées : tumeur infra centimétrique, sans envahissement ganglionnaire, tumeur de grade 1, récepteurs hormonaux présents, chez une patiente âgée de plus de 35 ans.
- Dans tous les autres cas, un traitement adjuvant est proposé et l'efficacité par éradication précoce des micro métastases en termes de réduction des rechutes et de la mortalité par cancer du sein est établie.
- Ces traitements adjuvants incluent trois familles d'agents qui seront proposées, et quelques fois associées, en fonction des caractéristiques tumorales et des facteurs pronostiques et prédictifs.

#### ❖ Traitements adjuvants antihormonaux

• Un traitement antihormonal (paradoxalement appelé hormonothérapie) est indiqué en cas d'expression des récepteurs hormonaux par la tumeur primitive. La durée est généralement de 5 ans, même si une prolongation peut être discutée.

• **Les options possibles incluent :**

**1) Anti-œstrogènes : tamoxifène**

- Il agit par liaison compétitive aux récepteurs aux œstrogènes au niveau des cellules mammaires, tout en possédant des effets estrogéniques sur d'autres tissus (os, endomètre ...).
- Le tamoxifène est indiqué chez les patientes non ménopausées ou en péri ménopause.
- Il est parfois prescrit chez les patientes ménopausées en cas de contre-indications ou de mauvaise tolérance des inhibiteurs de l'aromatase.
- Les effets indésirables sont dominés par une majoration des bouffées de chaleur, une prise de poids, des leucorrhées, des accidents thromboemboliques et une augmentation du risque de cancer de l'endomètre.

## **2) Inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole, letrozole, exemestane**

- Ils inhibent la conversion des stéroïdes surrénaliens en œstrogènes dans les tissus périphériques.
- Ils n'ont pas d'effet sur la production d'œstrogènes par les ovaires et leur administration est donc réservée à la femme ménopausée.
- Les principaux effets secondaires sont des bouffées de chaleur, des arthralgies, une dyslipidémie et une ostéoporose.

### **❖ Chimiothérapie (néo)adjuvante**

- La chimiothérapie adjuvante est administrée sous forme d'association de médicaments cytotoxiques combinant de manière concomitante ou séquentielle le cyclophosphamide, une anthracycline et/ou un taxane. Le nombre de cycles varie entre 4 et 8 sur une durée de 3 à 6 mois.
- La chimiothérapie peut être réalisée après la chirurgie : elle est dite adjuvante.
- Elle peut être réalisée avant la chirurgie en cas de tumeur volumineuse par rapport au volume mammaire ou en cas de cancer du sein localement avancé (T3-T4, notamment les cancers du sein inflammatoires) : elle sera alors néoadjuvante.
- Les effets secondaires sont fréquents et traités dans l'item 291. Pour mémoire, les principaux sont :
  - toxicité veineuse justifiant la mise en place d'un site d'accès veineux central ;
  - toxicité hématologique (leucopénie et neutropénie) avec un risque d'infection ;
  - toxicité cutanée, muqueuse et sur les phanères (alopécie, quasiment constante) ;
  - nausées et vomissements dont la prévention est assurée selon les chimiothérapies prescrites, par l'emploi de sétrons, de corticoïdes et d'un inhibiteur NK1 ;
  - ménopause induite dépendant de l'âge au moment du traitement et altération de la fertilité ;
  - neurotoxicité pour les taxanes ;
  - syndrome d'hyperperméabilité capillaire pour le docetaxel ;
  - les anthracyclines ont une cardiotoxicité dépendant de la dose cumulative ;
  - risque de leucémie secondaire dépendant des types de chimiothérapies et des doses utilisées.

## **C. Les indications du traitement :**

Le choix du traitement dépend de :

- l'endroit où il est situé dans le sein
- La taille de la tumeur ;
- s'il est uni focal (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-canalair
- 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 globale ;

## XI. 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.

#### ✚ 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 (controlatérale 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 réadressée 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

## **Etude pratique :**

## **XII- Présentation des outils du travail :**

### **Méthodes et Matériels :**

#### **A. Le type d'étude :**

C'est une étude descriptive et rétrospective de cas de cancer du sein sur une période allant de Janvier 2018 au Décembre 2022 au niveau du service de chirurgie générale A et de transplantation rénale. L'exploitation de l'ensemble des données à partir du logiciel **G-patients** au niveau du service de Chirurgie A, nous a facilité l'observation et faire notre étude statistique.

#### **B.La population cible :**

La population visée était toutes les femmes hospitalisées au sein du service de Chirurgie A de Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, pour prise en charge de tumeurs malignes du sein durant les années 2018 jusqu'à 2022

#### **C. Les éléments étudiés :**

- ❖ La fréquence de cancer du sein par rapport à l'activité chirurgicale du service
- ❖ Âge d'apparition du cancer
- ❖ Localisation de la tumeur
- ❖ Circonstances de découverte
- ❖ Condition de diagnostic
- ❖ Types histologiques
- ❖ Grade SBR
- ❖ Classification TNM
- ❖ Statut ganglionnaire
- ❖ TRT chirurgical
- ❖ Traitement systémique 'chimiothérapie'
- ❖ La durée de séjour
- ❖ Les antécédents familiaux-personnels de cancer du sein

- ❖ Les embolies vasculaires
- ❖ Statut HER 2

#### ***D. Critères d'inclusion :***

- les patientes hospitalisées au niveau de service de CHIRURGIE A pour la prise en charge du cancer du sein et dont le diagnostic de cancer du sein est confirmé histologiquement.
- Sujets a tout âge confondu
- Quel que soit le stade de la maladie.

#### ***E. Critères de non inclusion :***

- Toute pathologie mammaire bénigne et les patientes ayant une néoplasie maligne du sein traité en dehors du service de chirurgie générale A et de transplantation rénale

#### ***F. Le traitement des données recueillies :***

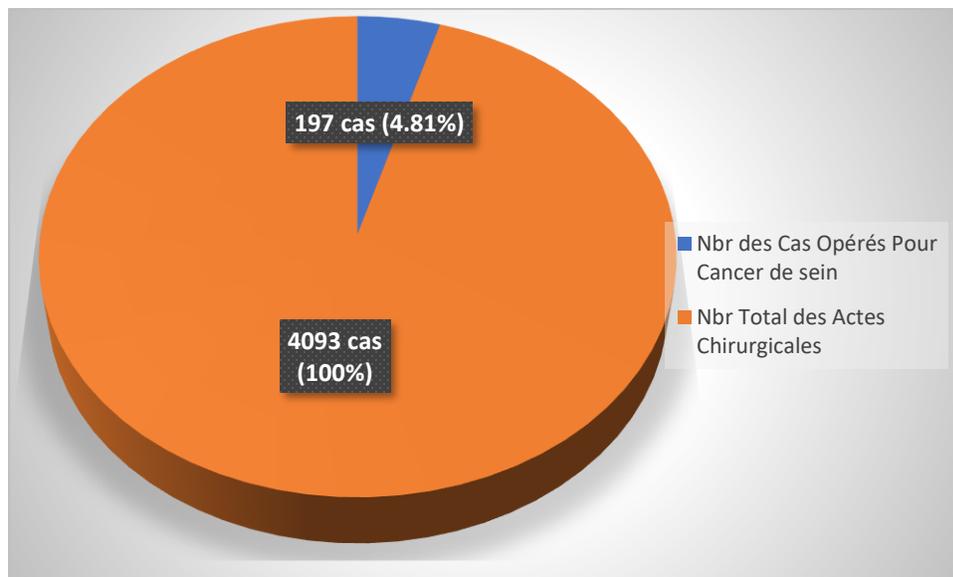
Le traitement informatique des données a été réalisé par le logiciel *Microsoft Excel*.

### **XIII-Résultats :**

#### **A-Fréquence des cas de cancer du sein opérés par rapport à l'activité chirurgicale du service de CHIRURGIE A :**

	Nbr des Cas Opérés Pour Cancer de sein	Nbr Total des Actes Chirurgicales
Total	197	4093
% d'apparition	4.81%	100%

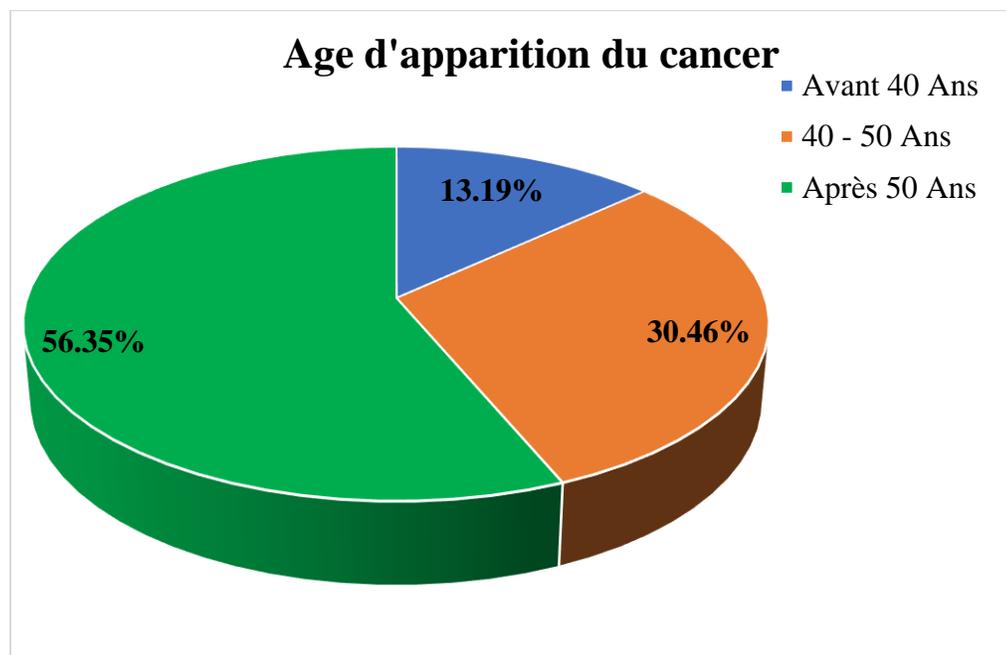
#### **La fréquence de cancer du sein par rapport à l'activité chirurgicale du service**



Dans notre étude, nous avons constaté que le cancer du sein représente 4,81% de l'activité chirurgicale effectuée au niveau du service de CHIRURGIE A

## **B-Âge d'apparition du cancer :**

Age	Avant 40 Ans	40 - 50 Ans	Après 50 Ans
Total	26	60	111
Pourcentage apparition	13,19%	30.46%	56.35%

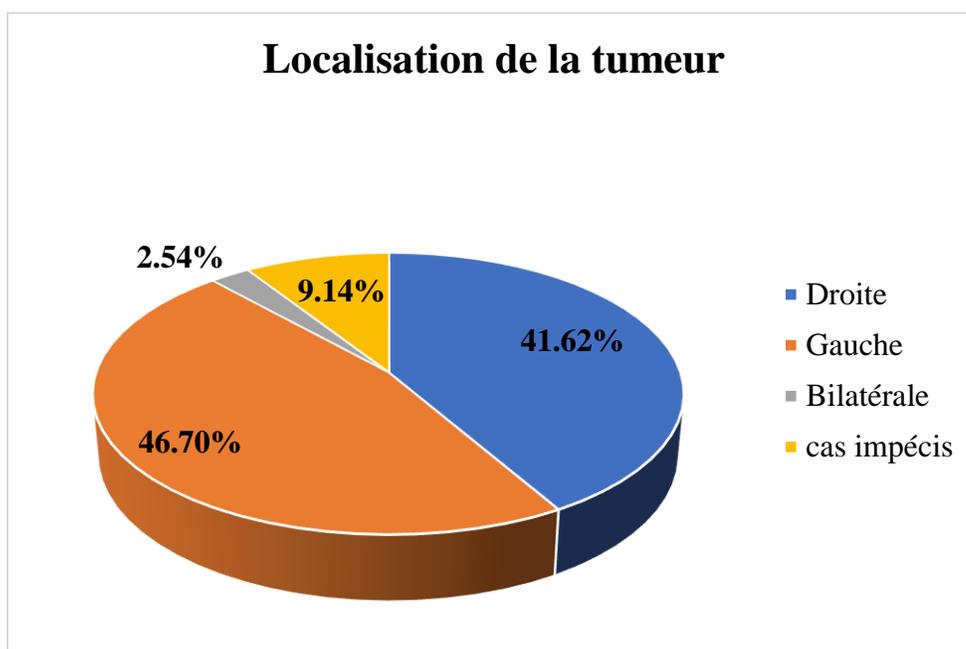


-Dans notre groupe d'étude formé de 197 patientes nous avons trouvé que le pic de fréquence se situe après l'âge de 50 ans

- Présence de 26 cas confirmés avant 40 ans ce qui correspond à un pourcentage de 13,19%
- La tranche d'âge de 40-50 ans est représentée par 60 patientes soit un pourcentage de 30,46%

### C-Localisation de la tumeur :

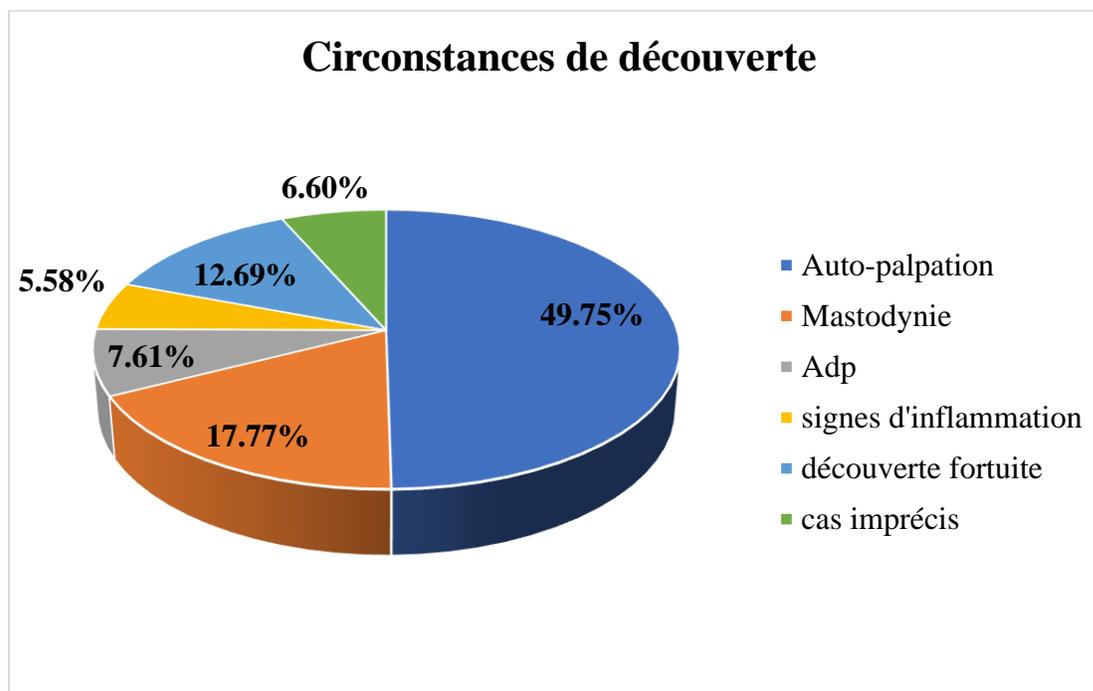
Localisation de la tumeur	Droite	Gauche	Bilatérale	cas impécis	Total
<b>Total</b>	82	92	5	18	197
<b>% d'apparition</b>	41.62%	46.70%	2.54%	9.14%	100%



Le graphe laisse apparaitre que le développement du cancer sein se situe au niveau droit et gauche respectivement avec une légère prédominance gauche et une atteinte bilatérale dans 2,5 % seulement

## D-Circonstances de découverte :

Circonstances de découverte	Auto-palpation	Mastodynie	Adp	signes d'inflammation	découverte fortuite	cas imprécis	Total
<b>Total</b>	98	35	15	11	25	13	197
<b>%</b>	49.75%	17.77%	7.61%	5.58%	12.69%	6.60%	100



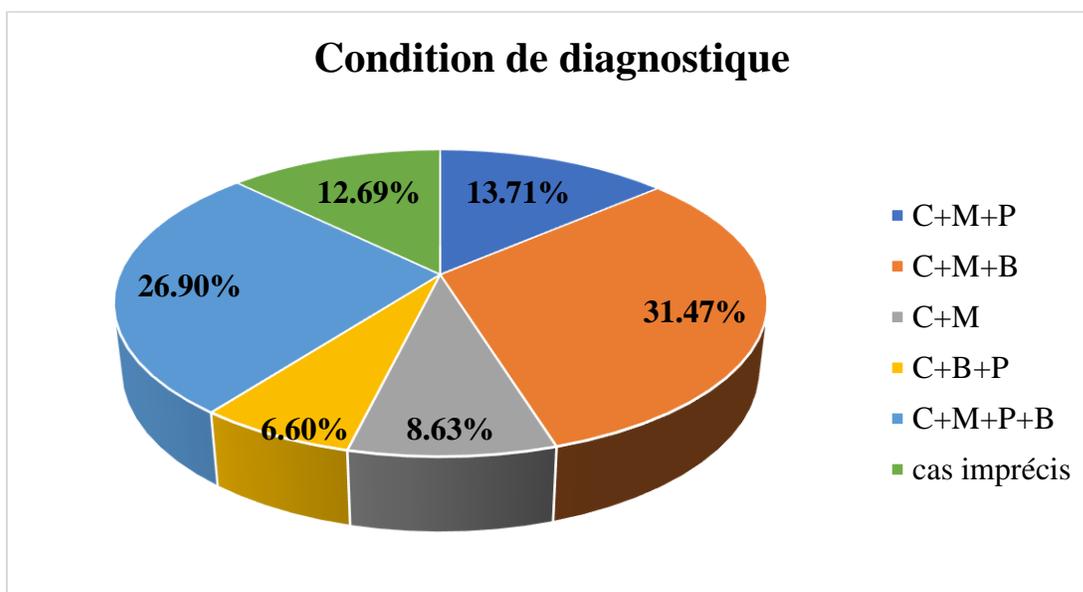
Nous avons trouvé que l'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le trouve dans 49,75% des cas

La mastodynie été le mode révélateur chez 35 patientes soit 17,77%.

Nous avons considéré aussi que cette pathologie est découverte fortuitement dans 12% seulement

## E-Condition de diagnostique :

Condition de diagnostic	C+M+P	C+M+B	C+M	C+B+P	C+M+P+B	cas imprécis	Total
<b>Total</b>	27	62	17	13	53	25	197
<b>% d'apparition</b>	13.71%	31.47%	8.63%	6.60%	26.90%	12.69%	100%



*C : Clinique.*

*M : Mammographie.*

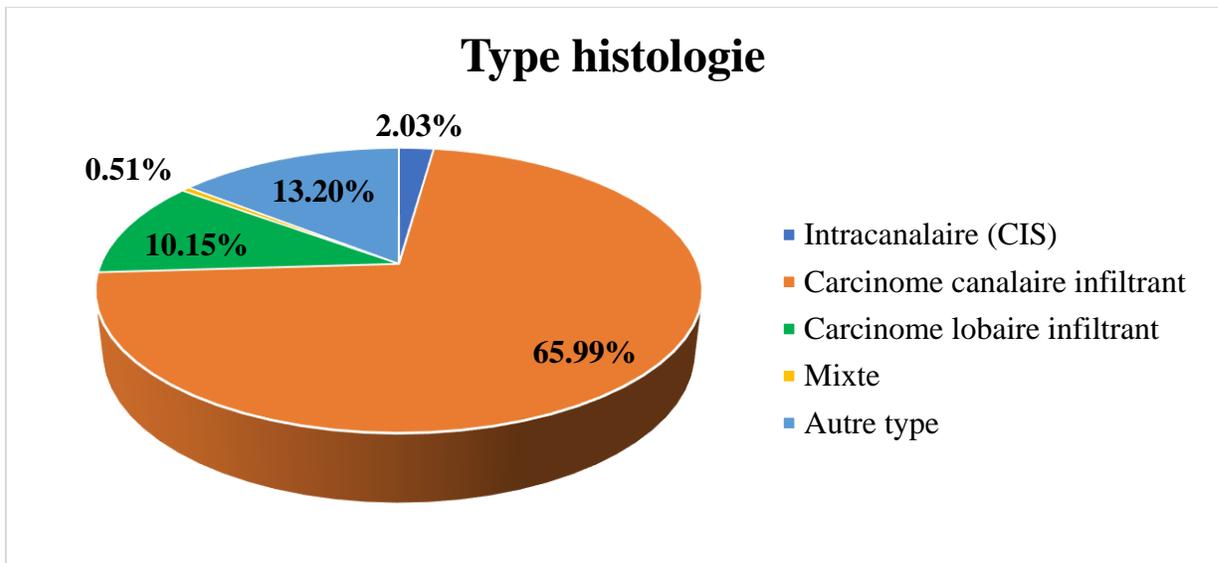
*P : Cytoponction.*

*B : Micro biopsie.*

Dans notre étude le diagnostic a été fait par C+M+B dans 31% et par C+M+B+P dans 26%

## F-Type histologie :

Type histologique	Intracanaulaire (CIS)	Carcinome canalaire infiltrant	Carcinome lobaire infiltrant	Mixte	Autre type	Cas imprecis
Total	4	130	20	1	26	16
%	2.03%	65.99%	10.15%	0.51%	13.20%	8.12%

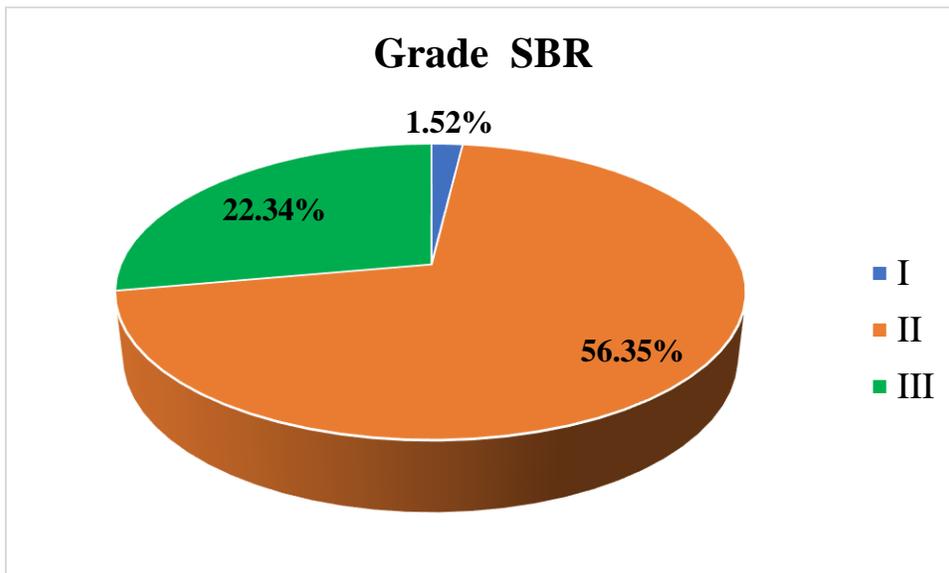


Sur ce graphe nous avons trouvé que le type histologique prédominant et le plus fréquent c'est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) plus de 3/4 des cas

Sinon 10% des cancers du sein sont de type carcinome lobaire infiltrant (CLI), seulement 2 % des cas de type carcinome intra canalaire (CIS).

## G-Grade SBR :

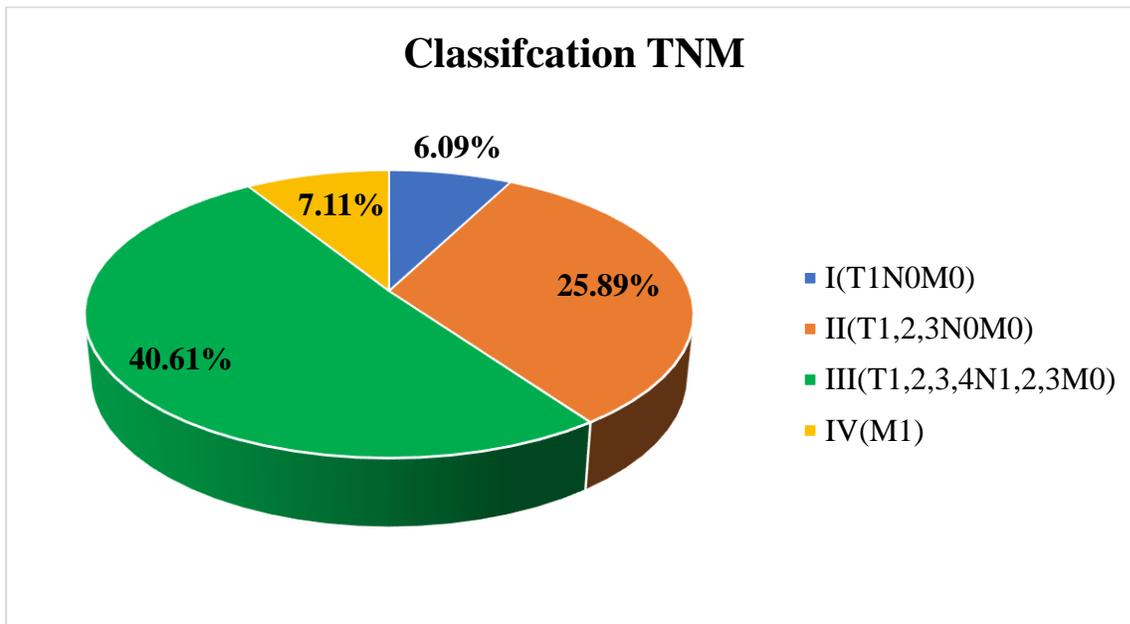
Grade SBR	I	II	III	cas imprécis
Total	3	111	44	39
%	1.52%	56.35%	22.34%	19.80%



Les tumeurs de grade II (modérément différencié) étaient majoritaires, ils représentaient 56% des cas, 22% des cas sont de grade SBR III et seulement 01% des cas sont de grade SBR I.

## H- Classification TNM:

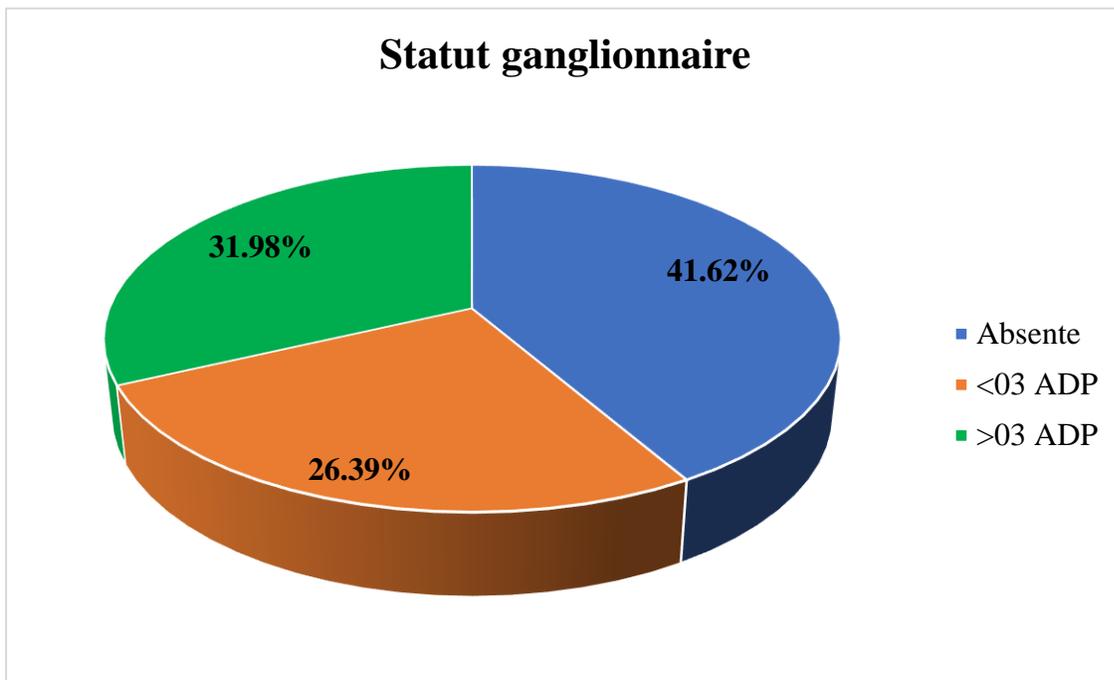
Type	I(T1N0M0)	II(T1,2,3N0M0)	III(T1,2,3,4N1,2,3M0)	IV(M1)	cas imprecis
Total	12	51	80	14	40
%	6.09%	25.89%	40.61%	7.11%	20.30%



Dans notre série, les tumeurs classées stade III étaient prédominantes avec un taux de 40% suivies des tumeurs stade II avec un taux de 25%.  
Nous avons vu que le stade I n'est pas très important

## I-Statut ganglionnaire :

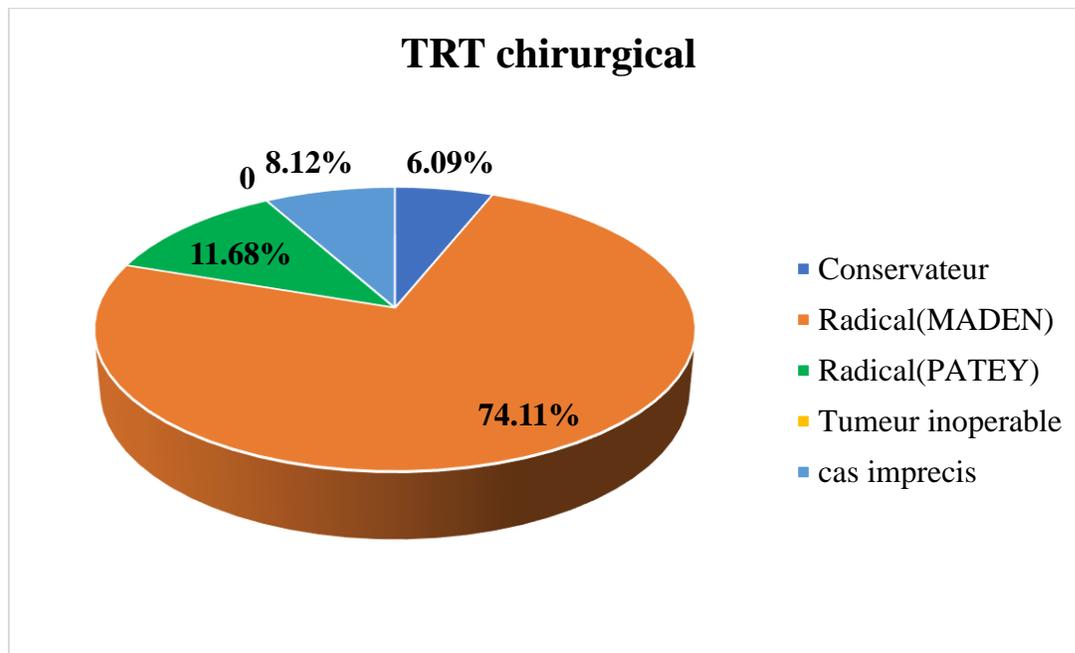
Ganglions	Absente	<03 ADP	>03 ADP
Total	82	52	63
%	41.62%	26.39%	31.98%



Le graphe laisse apparaitre que près de la moitié des cas du cancer du sein ont un statut ganglionnaire (N-), 26% ont un statut ganglionnaire ( $\leq 3$  N+), près de 32% des cas ont un statut ( $> 3$  N+).

## J-TRT chirurgical:

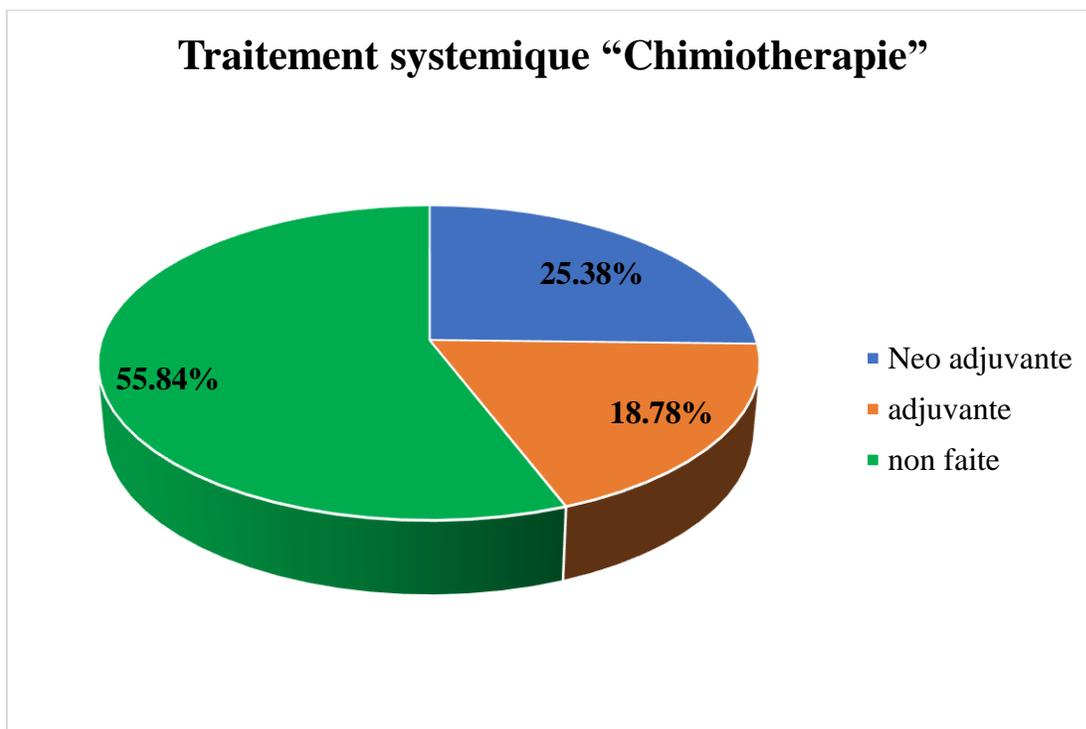
Type de traitement	Conservateur	Radical(MADEN)	Radical(PATEY)	Tumeur inoperable	cas imprecis
Total	12	146	23	0	16
%	6.09%	74.11%	11.68%	0	8.12%



Nous avons considéré que près des 3/4 des cas de cancers du sein bénéficient d'un traitement chirurgical radical type (MADEN) alors que 11% seulement type PATEY, seulement 6% des cas bénéficient d'un traitement conservateur (tumorectomie).

## K-Traitement systemique “Chimiotherapie”:

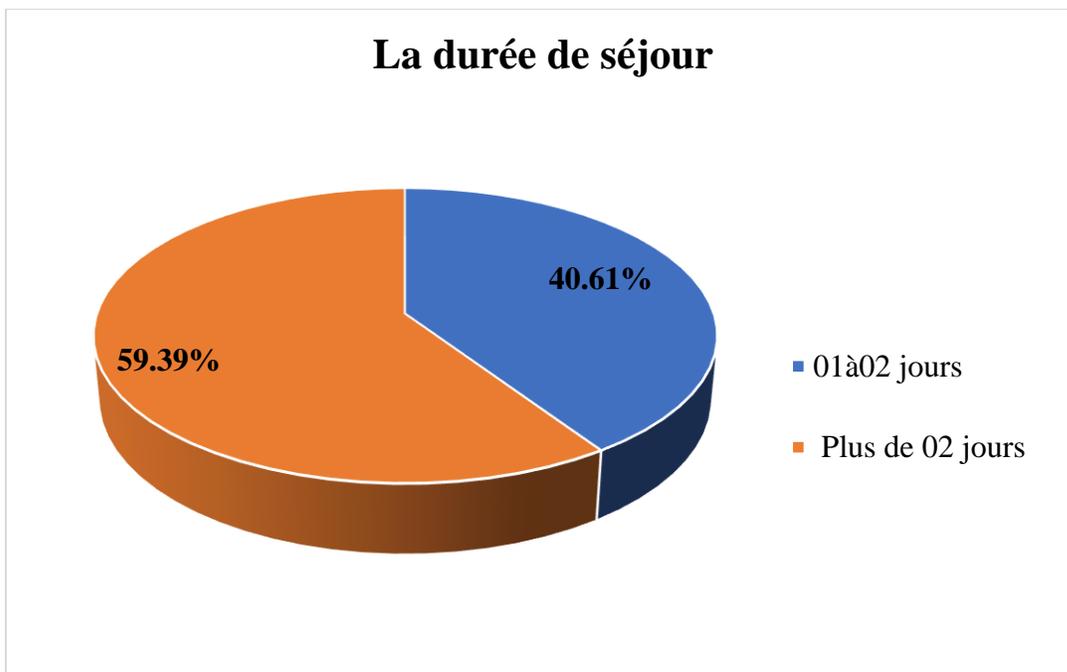
Indication	Neo adjuvante	Adjuvante	non faite
Total	50	37	110
%	25.38	18.78	55.84



Nous avons trouvé sur les 197 cas, que 87 ont bénéficié d'une chimiothérapie. Ainsi, cette chimiothérapie a été indiquée en adjuvant chez 37 patientes, soit 18% des cas, alors que 25% l'ont reçue en néoadjuvant.

## L-La durée de séjour:

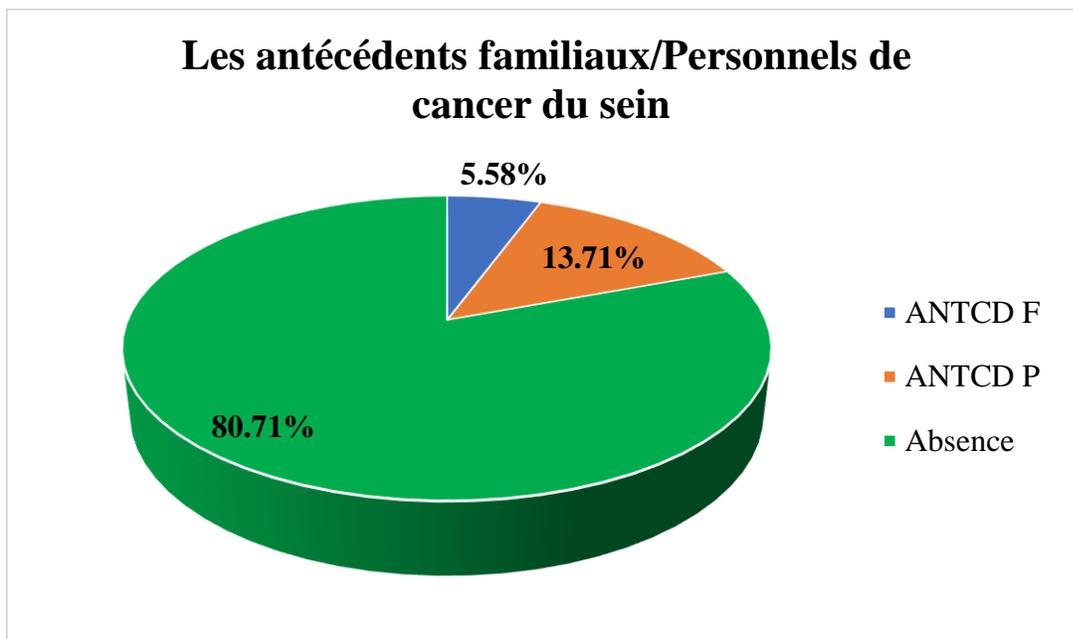
La durée de séjour	01à02 jours	Plus de 02 jours
Total	80	117
%	40.61	59.39



Nous avons constaté que 59% des patients sont restés plus de deux jours et 40% moins de deux jours

## M-Les antécédents familiaux/Personnels de cancer du sein :

ANTCD	ANTCD F	ANTCD P	Absence
Total	11	27	159
%	5.58	13.71	80.71

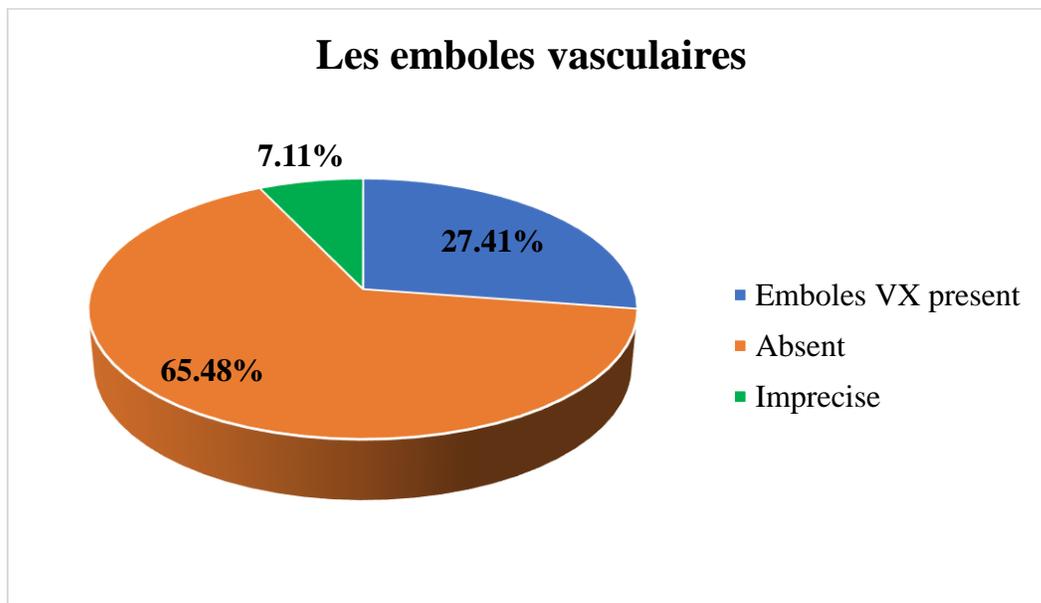


Dans notre série, des antécédents personnels de mastopathie ont été retrouvés chez 13 % des patientes seulement. 5% des cas seulement présentaient une histoire familiale de cancer du sein

Tout cela doit être comparé avec l'absence d'antécédent du cancer du sein dans presque 80,71% des cas

## N-Les embolies vasculaires :

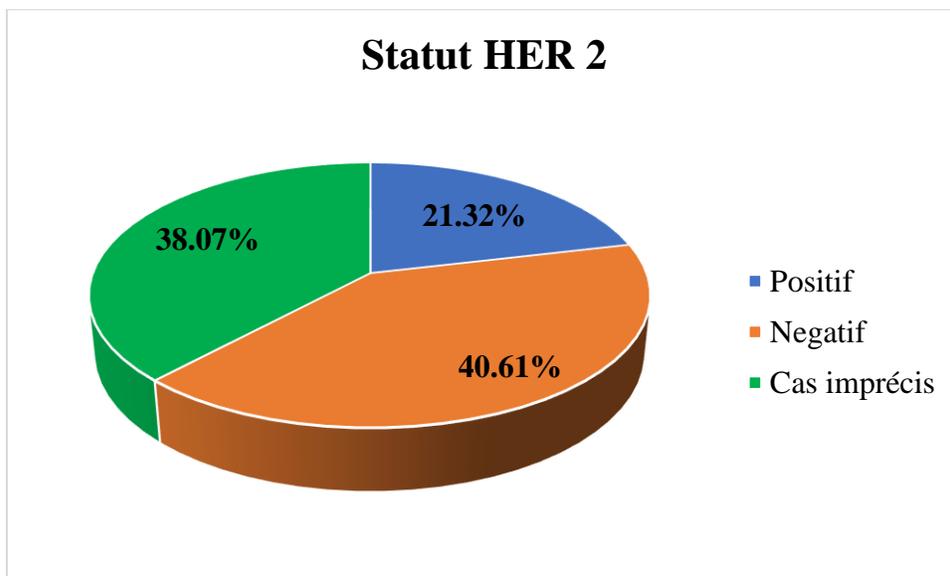
	Embolies VX present	Absent	Imprecise
Total	54	129	14
%	27.41	65.48	7.11



Dans notre étude les embolies sont absentes chez la majorité des patientes

## O-Statut HER 2 :

HER 2	Positif	Negatif	Cas imprécis
Total	42	80	75
%	21.32	40.61	38.07



Nous avons constaté sur le graphe que 40 % des cas du cancer du sein ont un statut (HER) négatif (-) et seulement 21 % des cas ont un statut (HER) positif (+).

## **XIV-Discussion :**

### **Fréquence des cas de cancer du sein opérés par rapport a l'activité chirurgicale du service de CHIRURGIE A pendant cinq ans :**

D'après une étude longitudinale rétrospective portant sur un effectif de 632 cas pris en charge par le service d'oncologie de l'EPH d'Amizour 'Bejaïa'. (69)

Le cancer du sein a représenté à lui seule plus de la majorité des cas inclus dans cette étude, occupant un pourcentage de 53,79% du total, taux qui reste supérieur a ceux obtenu par notre étude ou le cancer du sein a présenté seulement 4% de l'ensemble de l'activité chirurgicale

### **Âge d'apparition du cancer :**

Une étude statistique sur 100 patientes de tumeur mammaire, colligées au sein de service de chirurgie et d'oncologie au CHU de Constantine durant 3 mois entre Février et Mai 2016 (70). Les résultats de l'étude statistique montrent que le cancer du sein semble toucher la population féminine à tout âge avec un pic de fréquence entre 50-65 ans.

Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge, il est très rare avant 30 ans, et près de 25 % des cas incidents sont survenus avant l'âge de 50 ans (71).

L'Age compris entre 25 ans et 45 ans représente un facteur de risque du cancer du sein, cela peut être expliqué par l'exposition aux œstrogènes aux cours de cette période. Plusieurs études montrent que les œstrogènes sont parmi les plus importants facteurs de risque de ce cancer, qui est considéré comme un cancer hormono-dépendant (72).

Notre série rejoint ces données

### **Localisation de la tumeur :**

Une étude rétrospective, menée sur une période de 6 ans allant du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2016 et qui a colligé 114 patientes présentant un carcinome mammaire invasif non métastatique traitées au pôle de Carcinologie du Nord-Ouest tunisien (73) a trouvé les résultats suivants : les tumeurs siégeaient au niveau du sein gauche dans 54% des cas et au niveau du sein

droit dans 45%. Dans 2% des cas, l'atteinte était bilatérale. Ces données conviennent avec notre résultat

### **Circonstances de découverte :**

D'après une étude faite dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie (73) le diagnostic de cancer du sein est suspecté devant la présence d'un nodule mammaire (81% des cas), rarement par une mammographie de dépistage.

Notre série rejoint ces données, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte dans 49,75% des cas.

Alors qu'en France ; dans 90 % des cas, le cancer du sein est découvert lors d'un dépistage organisé (ou individuel) et seulement 10 % des cas suite à une manifestation clinique(74) . L'absence de dépistage organisé est responsable de grande partie de retard de diagnostic.

### **Type histologie :**

La répartition des types histologiques du cancer du sein a révélé une large majorité de carcinomes canaux infiltrants (65,99% % des cas). Les autres formes invasives étaient plus rares, ces données concordent avec celles de l'étude portée sur 248 cas de cancer du sein diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès sur une période de cinq ans (janvier 2004 à décembre 2008) (75), qui a trouvé que le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent

Sur le plan pronostic, le type histologique joue un rôle faible, par rapport aux autres facteurs pronostiques anatomopathologiques essentielle comme la taille et le grade histologique, ainsi l'index mitotique (76).

### **Grade SBR :**

Sur le plan histologique, le grade II est prédominant dans notre étude, occupant 56,36% de l'ensemble des cas. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude menée au Maroc (75) qui affirment que les tumeurs de grade II représentent la forme majoritaire.

Le grade SBR est un facteur pronostic important , différentes études ont été menées dans le but de déterminer si les caractéristiques des cancers du sein HER2 positives étaient différentes de celles des tumeurs HER2 négatives, pour cela une étude italienne est faite sur 1928 patiente atteinte de cancer mammaires primitives objectivant que les patiente HER2 positives (438 patientes) ont tous un haut grade SBR (grade 3) (77)

### **Statut ganglionnaire :**

Dans notre série l'atteinte ganglionnaire était présente dans 58,37% des cas. Ces résultats sont légèrement supérieurs à ceux de Tunisie (73) : l'envahissement ganglionnaire histologique était retrouvé dans 50,9%.

Le nombre absolu de ganglions axillaires envahis est considéré comme le facteur pronostique le plus important dans le cancer du sein dans plusieurs études (78).

### **TRT chirurgical :**

Cette tendance à la mastectomie dans notre série reste loin des résultats occidentaux ou les chiffres du traitement conservateur dépassent largement les 60% comme dans la série Française en Côte d'Or qui a inclus 7093 patientes entre 1998 et 2015 (79) et qui a conclu à la stabilité de la proportion de mastectomies au tour de 28 %

La chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie apparaît comme une alternative à la mastectomie pour certaines patientes permettant une survie globale identique, au prix d'un taux de récurrences locales un peu plus élevé. méta-analyse a conclu que la chirurgie conservatrice était le bon choix pour les patientes atteintes de cancer du sein localement avancé et avait une bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (80) .

### **Chimiothérapie :**

Notre donne rejoint ceux de la littérature et la série de Mutacchi et al Italie (81) qui a trouvé que 43,4% des femmes ont reçu une chimiothérapie,

Etude de Ridouane A au royaume de Maroc en 2019 sur les facteurs de risque de récurrence du cancer du sein montre que la chimiothérapie a un effet protecteur local important on note un taux de rechute locale de 13% après chimiothérapie versus 28% sans chimiothérapie (78) .

Une méta-analyse a repris les données de 9 études, soit un total de 3946 patientes, comparant l'effet sur la rechute locorégionale, la rechute à distance et la survie globale d'un même protocole de chimiothérapie, administré en préopératoire ou en postopératoire. Aucune différence en survie globale et survie sans rechute n'a été mise en évidence entre la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante (82).

### **Les antécédents familiaux/Personnels de cancer du sein :**

Dans une étude rétrospective de 40 cas à travers la consultation d'oncogénétique et les explorations moléculaires des gènes BRCA1 et BRCA2 au niveau du laboratoire génétique médicale CHU Hassan II Fès (83), durant une période de 5ans, les résultats montrent que 67,5% des patientes présentent une histoire familiale du cancer du sein.

Dans notre série 5,85% des seulement présentaient une histoire familiale de cancer du sein taux inférieur à ceux de l'étude

5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires, les mutations les plus fréquentes sont celle qui touchent les gènes BRCA1 ou BRCA2, empêchant le gène d'agir comme suppresseur de tumeur en réparant l'ADN endommagé. Une femme porteuse de la mutation au BRCA1 a une probabilité de 57 à 65% d'être atteinte du cancer du sein avant 70 ans, alors qu'une femme porteuse de la mutation au BRCA2 a une probabilité de 45 % à 55 % d'être atteinte du cancer du sein avant 70 ans (84).

### **Les embolies vasculaires :**

Notre étude a conclu à la présence d'embolie vasculaire chez 54 patientes de notre effectif soit un pourcentage de 27,41%. Ce résultat est très loin d'une étude Oranaise de Zaoui (70,1%) (85)

L'invasion lympho-vasculaire est un facteur prédictif de métastases tumorales chez les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif et sans ganglions lymphatique.

l'étude de A. Stankov et al. Au Mexique en 2012 Sur les Facteurs pronostiques et récurrence du cancer du sein : portant sur 11,144 patientes montre la présence d'une invasion vasculaire 43.3% chez le groupe avec récurrence locorégionale et à distance (86) .

### **Statut HER 2:**

Dans notre étude seulement 21 % des cas ont un statut (HER) positif (+). Ce qui rejoint les données d'une étude portant sur des patientes suivies au pôle de carcinologie de la région du Nord-Ouest tunisien (73) : le statut de l'oncoprotéine HER2neu était réalisée chez 111 patientes, elle était surexprimée dans 26,3% des cas.

La surexpression de l'oncogène HER 2 sur les cellules tumorales signifient leurs chimio sensibilité mais restent des cancers agressifs. Le taux de récidence après le traitement est aussi plus important et le pronostic est moins favorable.

## CONCLUSION

Les données de notre étude ont globalement étaient en parfaite corrélation avec les données des autres études, ce qui ramène à conclure que le profil épidémiologique des tumeurs du sein à Tlemcen tend de plus en plus à se calquer sur celui des autres pays et cela pourrait être expliqué par le changement du mode de vie, la multiplication des facteurs de stress, l'implosion de l'utilisation des oestro-progestatifs par les femmes Algérienne

Dans cette étude, nous avons répertorié certains facteurs qui semblent contribuer au développement du cancer du sein. Nos résultats ont dévoilé l'implication dans la carcinogénèse mammaire de chacun des facteurs étudiés que ce soit l'évolution chronologique du cancer du sein 2018-2022, l'âge des patientes, antécédents familiaux ; localisation de tumeur, type d'anomalie découverte, classification TNM, grade SBR, type histologique, le type de traitement ; chez une population des femmes atteintes de cancer du sein à TLEMCEM. On a démontré durant cette étude que :

- La tranche d'âge la plus touchée est celle de plus de 50 ans
- les embolies tumorales vasculaires sont présentes dans 27.41 %.
- Le traitement chirurgical radical de la tumeur initiale prédomine.
- Le cancer du sein est dans la majorité des cas un carcinome canalaire infiltrant

Et le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) II était le plus fréquent

De ce fait, les femmes doivent être conscientes des signes et symptômes possibles du cancer du sein, tels que des masses ou des nodules dans le sein, des changements de taille ou de forme du sein, et consulter un professionnel de la santé si de tels symptômes se manifestent. Il est important que les femmes connaissent également ces facteurs de risque afin d'adopter des modes de vie saine, de se soumettre à des dépistages réguliers. Le dépistage précoce, comprenant la mammographie et l'auto-examen des seins, est essentiel pour détecter le cancer du sein à un stade précoce et donc améliorer les chances de traitement réussi

La réorganisation et l'actualisation du système de santé restent le meilleur garant pour faciliter l'accès aux soins et réduire les délais de diagnostic et de prise en charge d'une part, et fournir les moyens nécessaires pour une meilleure prise en charge de l'autre part.

## Bibliographie

1. Rositch A, Unger-Saldaña K, DeBoer R, Ng'ang'a A, Weiner B. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer*. 2020;126:2394-404.
2. van de Poll-Franse L, Coebergh J, Houterman S, Mols F, Alers J, van den Berg F, et al. Kanker in Nederland: Trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. 2004.
3. Louwman W, Vulto J, Verhoeven R, Nieuwenhuijzen G, Coebergh J, Voogd A. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *European journal of cancer*. 2007;43(15):2242-52.
4. Ilhem O. LES ACTUALITES DU CANCER DU SEIN: MISE AU POINT. 2024.
5. Kamina P. Anatomie gynécologique et obstétricale: embryologie, anatomie macroscopique et microscopique. Avec la collaboration de G.[Dr Georges] Brun: Maloine; 1968.
6. Drake RL, Vogl AW, Mitchell A, Duparc F, Duparc J. Gray's Anatomie pour les étudiants: Elsevier Health Sciences; 2015.
7. BOUGHAMBOUZ A, RAHALI A. Contribution à l'étude du Statut Oxydant des malades de cancer du sein dans la wilaya de Tebessa: Université laarbi tebessi tebessa; 2019.
8. Akioud W. La chirurgie conservatrice pour les sarcomes non phyllodes du sein Expérience de l'institut national d'oncologie à Rabat (A propos de 17 cas). 2017.
9. Nersine A, Abdelhafid D, Zohra BF. Etude épidémiologique du cancer mammaire chez les femmes âgées 2022.
10. Lasnier A. Le cancer du sein: physiopathologie, prédispositions génétiques et stratégies thérapeutiques. 2023.
11. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(8):563-72.
12. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The world cancer research fund/American institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. *The Journal of nutrition*. 2020;150(4):663-71.
13. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology*. 2001;2(3):133-40.
14. Cancer CGoHFiB. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
15. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences*. 2005;21(2):175-80.
16. Cancer CGoHFiB. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 1996;347(9017):1713-27.
17. Humans IWGotEoCRt, Organization WH, Cancer IAfRo. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy: World Health Organization; 2007.
18. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*. 2013;310(13):1353-68.
19. Beral V, Banks E, Reeves G, Bull D. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *The Lancet*. 2003;362(9392):1330-1.
20. Pathak DR, Speizer FE, Willett WC, Rosner B, Lipnick RJ. Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis. *International journal of cancer*. 1986;37(1):21-5.
21. Espié M, Hamy A, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. *EMC-Gynécologie*. 2012;7(4):1-17.

22. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *British journal of cancer*. 2005;92(1):167-75.
23. Cancer CGoHFiB. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The lancet*. 2002;360(9328):187-95.
24. Key T, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1988;24(1):29-43.
25. Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, Midce R, Murai J, Simberg N, et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk. *International Journal of Cancer*. 1987;40(5):587-91.
26. Kennedy K. Effects of breastfeeding on women's health. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1994;47(Supplement):S11-S21.
27. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *International journal of cancer*. 1990;46(5):796-800.
28. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2011;39(9):486-90.
29. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW, et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *Journal of clinical epidemiology*. 1989;42(10):963-73.
30. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer causes & control*. 2001;12:491-500.
31. Russo J, Hu Y-F, Yang X, Russo IH. Chapter 1: Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *JNCI Monographs*. 2000;2000(27):17-37.
32. Boice Jr JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Medical and pediatric oncology Supplement*. 1996;1:29-34.
33. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation research*. 1994;138(2):209-23.
34. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Research*. 2004;7:1-12.
35. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*. 2010;257(1):246-53.
36. Little M, Muirhead C, Haylock R, Thomas J. Relative risks of radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiation and environmental biophysics*. 1999;38:267-83.
37. Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Annals of epidemiology*. 2002;12(6):435-44.
38. Kirschner M, Samojlik E, Drejka M, Szmál E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70(2):473-9.
39. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *Jama*. 2003;290(10):1331-6.
40. Friedenreich CM, editor *The role of physical activity in breast cancer etiology*. *Seminars in oncology*; 2010: Elsevier.
41. De Waard F. Risk factors for breast cancer at various ages. *European Journal of Cancer Prevention*. 1998;7(1):S13-S6.

42. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *International journal of cancer*. 2005;117(4):619-28.
43. Parker BA, Pierce JP. Importance of smoking cessation to reduce breast cancer mortality. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1295-6.
44. Kungu A, Hamajima N, Hirose K. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. 2002.
45. Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS, Wingo PA, Thun MJ. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes & Control*. 2001;12:895-902.
46. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Willett WC, Hunter DJ. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk—Reply. *Jama*. 1998;280(13):1138-9.
47. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public health nutrition*. 2004;7(1a):187-200.
48. Michels KB, Ekblom A. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *Jama*. 2004;291(10):1226-30.
49. Farahmand M, Monavari SH, Shoja Z, Ghaffari H, Tavakoli M, Tavakoli A. Epstein–Barr virus and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncology*. 2019;15(24):2873-85.
50. Corbillon E, Poullié A-I, BLONDET E, MISSOUR S. Guide méthodologique: comment évaluer a priori un programme de dépistage?: ANAES, Service évaluation technologique; 2004.
51. GALÉA B. Les inégalités d'accès au dépistage organisé du cancer du sein en région Midi-Pyrénées: état des lieux et perspectives.
52. Soler-Michel P, Lasset C. Dépistage du cancer du sein. Mignotte H *Maladie du sein Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS*. 2011:29-41.
53. SANCHO GARNIER H, Maignien M, Mergier A. La communication pour le dépistage organisé du cancer du sein: avis de femmes. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2003(4):27-8.
54. Lecompte H. Dépister les cancers du sein... Représentations des médecins, informations délivrées aux femmes et enjeux du dépistage organisé: Université de Bretagne Occidentale, Brest; 2017.
55. Eisinger F. Le dépistage des cancers du sein chez les femmes à haut risque familial. *Bulletin du cancer*. 2005;92(10):874-84.
56. Oger A-S, Boukerrou M, Cutuli B, Campion L, Rousseau E, Bussièrès E, et al. Le cancer du sein chez l'homme: approche épidémiologique, diagnostique, et thérapeutique: étude multicentrique rétrospective à propos de 95 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2015;43(4):290-6.
57. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. *Cancer du sein: questions et réponses au quotidien: Elsevier Masson; 2011*.
58. Conrad C, Corfitsen MT, Gyldholm N, Christiansen FL. Pre-operative MR-mammography in breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1999;25(2):142-5.
59. Taourel P. Ne craignons pas l'IRM dans le bilan d'extension d'un cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2011;12(39):731-4.
60. Tardivon A, Meunier M, Thibault F, El Khoury C. IRM du sein: Indications et résultats. *Le Sein (Paris)*. 2003;13(2):161-8.
61. Taourel P, Thomassin I, Tardivon A. Indications actualisées de l'IRM du sein: synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA). *Imagerie de la Femme*. 2011;21(4):154-9.
62. CLES MCM. Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech de Marrakech: UNIVERSITE CADI AYYAD; 1985.
63. Serin D, Escoute M. Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein: *Cancer du sein. La Revue du praticien (Paris)*. 1998;48(1):36-43.

64. Ouldamer L, Kellal I, Legendre G, Ngô C, Chopier J, Body G. Exploration d'un écoulement mamelonnaire du sein uni-ou bilatéral: recommandations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2015;44(10):927-37.
65. Cancer CIdRsl. Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Hegel. 2013;3(4):304-6.
66. Boivin L, Diguisto C, Chas M, Bédouet L, Etienne C, Arbion F, et al. Indice de masse corporelle et facteurs pronostiques du cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2017;45(4):215-23.
67. Morère J-F, Aapro MS, Penault-Llorca F, Salmon R. *Le cancer du sein*: Springer; 2007.
68. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi7-vi23.
69. Etude épidémiologique de différents types de cancer au niveau du service oncologie, EPH d'Amizour 'Bejaïa'. Tensaout Ouardia et Djadda Cylia. 2023
70. BOUDRAA (N) et ZEGHDOUD (K), Obésité et cancer du sein, université de Constantine, P.67.
71. Morère, J.-F., Penault-Llorca, F., Aapro, M. S., & Salmon, R. (2007). *Le cancer du sein*. Springer-Verlag.
72. Fournier, A., Touillaud, M., & Clavel-Chapelon, F. (2022). Facteurs de risque de cancer du sein. <https://hal.science/hal-03575330>
73. Mahjoub N, Kamel BS, Mokrani A, Mansouri H, Achour L, Chraiet N, et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du NordOuest de la Tunisie. *Tunis Médicale*. Avr 2021 ;99(4) :441-8
74. Dépistage et prévention du cancer du sein. Haute Autorité de Santé. Février 2015
75. Hammas, N., Znati, K., Chahbouni, S., Benlemlih, A., Bendahou, M., Badioui, I., ... & Amarti, A. (2009). Aspects épidémiologiques et caractéristiques tumorales du cancer du sein de la femme de moins de 35 ans. Étude rétrospective (janvier 2004–décembre 2008). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 57, S30.
76. MacGrogan, G. (2016). Anatomie pathologique des cancers du sein en phase précoce. In *Cancer du Sein*. Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/b978-2-294-74449-5.00005-8>
77. Brugère-Chakiba, C. (2015). Traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif : à propos de l'étude EORTC LAPATAX [Université Bordeaux Segalen]. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01199203>
78. A. RIDOUANE, « facteurs de risque de récurrence du cancer du sein ». 2019.
79. A. MATHONNET S. DABAKUYO C.-A. PHILIP C. JANKOWSKI M. CORTET ; Quelles évolutions dans notre pratique de la mastectomie ? Analyse à partir de données de population dans un département français ; *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* Volume 50, Issue 12, December 2022, Pages 770-776.
80. « Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in l... : Medicine ». [https://journals.lww.com/mdjournal/fulltext/2017/10270/comparison\\_of\\_breast\\_conserving\\_surgery\\_with.53.aspx](https://journals.lww.com/mdjournal/fulltext/2017/10270/comparison_of_breast_conserving_surgery_with.53.aspx) (consulté le oct. 01, 2021).
81. G. Mustacchi et al. Breast cancer in elderly women: a different reality? results from the nora study. *ANNALS OF ONCOLOGY* 18:991-996,2007.

82. P. Gillon, « Facteurs prédictifs de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein: analyse rétrospective de l'étude prospective EORTC 10994/BIG 1-00 », p. 170.
83. RHOUIZI (N), PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE AU CANCER DU SEIN ET /OU DE L'OVAIRE (à propos de 40 cas), thèse de doctorat en médecine, université de Fès II, P.102
84. Tlemsani, C., & Delalogue, S. (2014). Identification et prise en charge d'un haut risque de cancer du sein. État des lieux 2014. *Oncologie*, 16(9–10), 413–418. <https://doi.org/10.1007/s10269-014-2447-2>
85. Zaoui Chahinez ; Thèse de doctorat : Cancer du sein : Aspects biologiques et moléculaire, 2021, Faculté des sciences de la vie et de la nature Oran
86. A. Stankov, J. E. Bargallo-Rocha, A. Ñ.-S. Silvio, M. T. Ramirez, K. StankovaNinova, et A. Meneses-Garcia, « Prognostic Factors and Recurrence in Breast Cancer: Experience at the National Cancer Institute of Mexico », *ISRN Oncol*, vol. 2012, p. 825258, juill. 2012, doi: 10.5402/2012/825258.