


FACULTE DE MEDECINE - Dr BENZERDJEB BENAOUA


Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine

**Etude des facteurs de risque hormonaux du cancer du sein
chez les femmes traitées au niveau du service d'Oncologie
Médicale du CHU de Tlemcen**

 Réalisé par :

- ❖ Ghomari Cherifa Fazila
- ❖ El Houssaoui Safia
- ❖ Fatehi Mariem

 Sous l'encadrement du : Dr. Saidi Mohammed Alaeddine

 Sous la direction du : Pr Ghomari Soumeyya

 Année universitaire : 2017-2018

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier **DIEU** le Tout-puissant et Miséricordieux qui nous a donné la force et la patience pour mener à terme ce travail qui a été réalisé au sein du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen.

En second lieu, nos chaleureux remerciements à notre encadreur *Dr Saidi.A* pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail. Nous saisissons cette occasion pour adresser nos sincères remerciements au *Pr Ghomari.S* pour sa disponibilité, son aide et sa gentillesse.

Enfin, nous remercions l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du service et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nous dédions ce modeste travail

A Nos chers parents, nos frères, nos sœurs et à nos familles respectives.

Toutes les femmes atteintes de cancer du sein ; ce travail est le miroir de vos combats incessants contre la maladie, il est imprégné de vos soucis et chagrins à l'annonce du diagnostic, de la douleur et les difficultés à chaque traitement proposé, de la joie et l'enthousiasme à chaque nouvelle consultation confirmant la rémission. Nous vous souhaitons un prompt rétablissement



Sommaire



- I. Introduction**
- II. Rappel**
 - 1. Anatomie
 - 2. Histologie
 - 3. Physiopathologie
- III. Epidemiologie**
 - 1. Descriptive
 - 2. Analytique
- IV. Dépistage**
- V. Diagnostic**
 - 1. Clinique
 - 2. Paraclinique
 - 3. Anatomopathologique
 - 4. Différentiel
- VI. Bilan d'extension**
 - 1. Clinique
 - 2. Imagerie
 - 3. Biologie
- VII. Facteurs pronostics**
- VIII. Bilan préthérapeutique**
- IX. Prise en charge**
 - 1. Non métastatique
 - 2. métastatique
- X. Cas particuliers**
 - 1. Chez l'homme
 - 2. Bilatéral
 - 3. Personne âgée
 - 4. Maladie de paget mamelonnaire
 - 5. Pendant une grossesse
- XI. Surveillance**
- XII. Etude pratique**
- XIII. Conclusion**
- XIV. Résumé**
- XV. Bibliographie**

I. Introduction :

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

Il est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme, Il est généralement estimé dans le monde qu'une femme sur neuf (environ 11%) aura une histoire de cancer du sein et qu'une femme sur 30 (environ 3.4%) en mourra.

Le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur en Algérie comptant 7500 cas de cancer du sein enregistrés par an. Environ 3500 décès sont recensés.

Bien que beaucoup d'efforts ont été consacrés aux mesures préventives et au dépistage organisé, la prévention reste la meilleure solution.

Le cancer du sein est reconnu comme une pathologie multifactorielle, d'où la nécessité d'étudier ses facteurs de risque qui influencent sa survenue surtout ceux qui sont modifiables comme quelques facteurs hormonaux : La contraception hormonale, L'exposition aux hormones exogènes, Le traitement hormonal substitutif de la ménopause, L'allaitement,...etc

L'objectif de ce travail est d'étudier les facteurs de risque hormonaux influençant la survenue de cancer du sein chez les patientes pris en charge au niveau du service d'Oncologie au CHU de Tlemcen durant l'année 2015.

II. Rappel :

A. Anatomie de la glande mammaire :

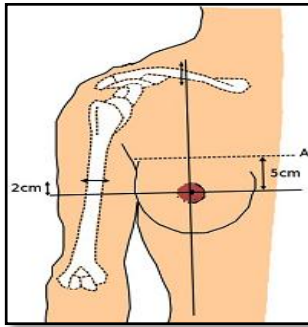
1. Situation du sein :

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte, le mamelon se situant au niveau de la 9^{ème} vertèbre dorsale.

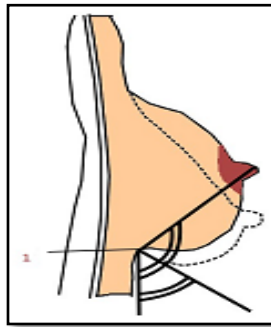
En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.

L'angle pariéto-mamelonnaire permet d'évaluer le degré de ptose : Normalement cet angle est de 100 à 110° sur femme debout. Dans les ptoses importantes, il peut atteindre 5°.

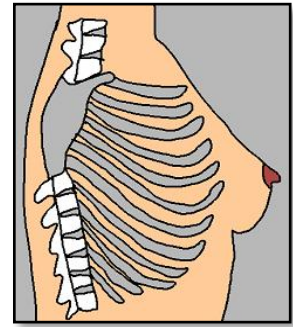
Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe/ supéro-interne/ inféro-externe/ inféro-interne.



Les 4 quadrants du sein



L'angle pariéto-mamelonnaire



La situation du sein

2. La forme :

Elle est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, plutôt conique chez les femmes africaines. Les seins sont fréquemment asymétriques.

La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les 2 mamelons sont distants d'environ 20 cm.

3. Les constituants du sein:

Anatomiquement le sein comporte d'avant en arrière : le tégument mammaire, le tissu conjonctif sous-cutané, le corps mammaire, et enfin un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire de glisser en arrière sur le grand pectoral.

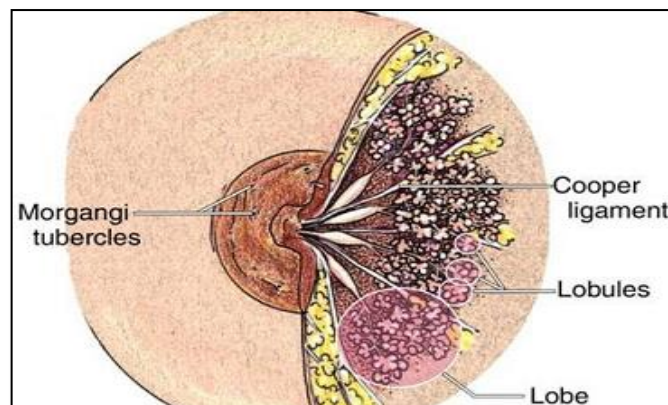
a/Le tégument mammaire: comporte en son centre le mamelon entouré par l'aréole.

Le mamelon : est une saillie cylindro-conique, mesurant 1cm de hauteur et de largeur, au sommet de la quelle s'ouvrent 10 à 20 canaux galactophores disposés en couronne par des petits orifices appelés :aréa cribrosa.

L'aréole : est un disque cutané pigmenté de 3 à 5cm de diamètre, contenant de volumineuses glandes sébacées formant de petites élévations nodulaires appelées : tubercules de Morgani.

La charpente fibro-élastique du mamelon et de l'aréole contient des fibres musculaires lisses concentriques constituant le muscle aréolaire (ou mamillaire) responsable de l'érection du mamelon.

Le tégument est une région richement innervée par des terminaisons nerveuses libres et encapsulées.



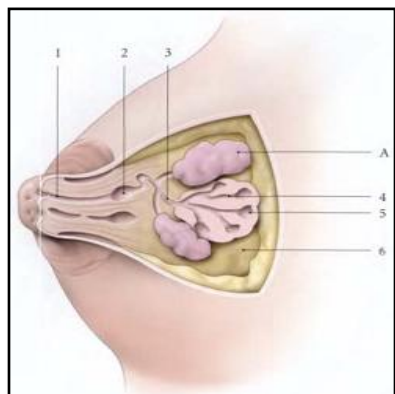
Le tégument mammaire

b/Le corps mammaire: est une masse discoïde aplatie d'avant en arrière, responsable de la forme du sein, renferme 15 à 20 lobes glandulaires, drainés chacun par un canal galactophore principal qui s'ouvre au niveau du mamelon.

Canal galactophore principal (de premier ordre ou interlobaire): se dilate à la base du mamelon en une ampoule allongée= le sinus galactophore.

Canal galactophore du deuxième ordre ou interlobulaires.

Canal galactophore du troisième ordre ou intra lobulaire qui s'ouvre dans les unités sécrétrices, les alvéoles, acini ou encore appelés ductules.



A. un lobe

- 1. conduit lactifère
- 2. sinus lactifère

- 3. conduit lactifère intralobaire
- 4. conduit lactifère intralobulaire
- 5. acinus
- 6. stroma conjonctif

Le corps mammaire

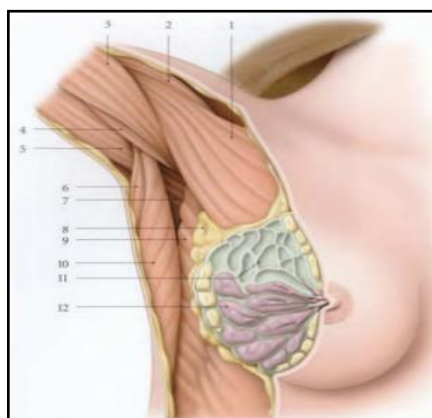
4. La consistance :

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

5. Les moyens de fixation du sein :

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins.

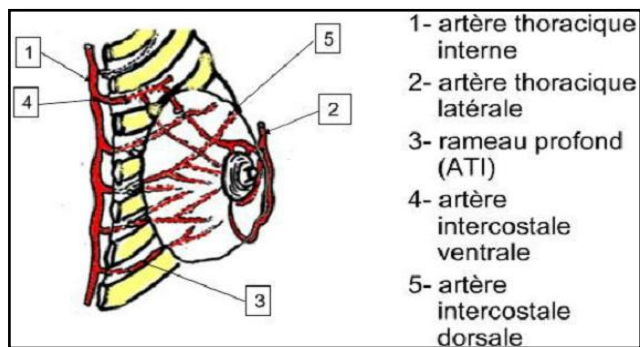
Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo mammelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper).



- 1. m. grand pectoral
- 2. m. deltoïde
- 3. m. biceps brachial
- 4. m. coraco-brachial
- 5. m. triceps brachial
- 6. m. grand rond
- 7. m. subscapulaire
- 8. processus axillaire du sein
- 9. m. dentelé ant.
- 10. m. grand dorsal
- 11. ligg. suspenseurs (septums interlobulaires)
- 12. lobe mammaire

Les rapports du sein

6. Vascularisation artérielle du sein :



La vascularisation artérielle du sein

Elle provient de trois troncs artériels :

- L'artère thoracique interne, artère principale issue de l'artère subclavière aborde par ses collatérales le 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- L'artère axillaire vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.
- Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.
- Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux :
- La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir des branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie.

7. Vascularisation veineuse du sein :

Le réseau veineux assure un drainage :

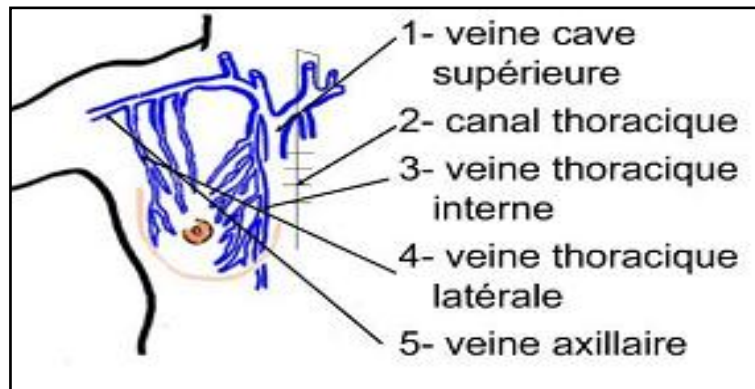
médian vers les veines thoraciques internes

latéral vers la veine axillaire

postérieur vers les veines intercostales

Le réseau superficiel péri-aréolaire et péri mammelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible.

Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes.

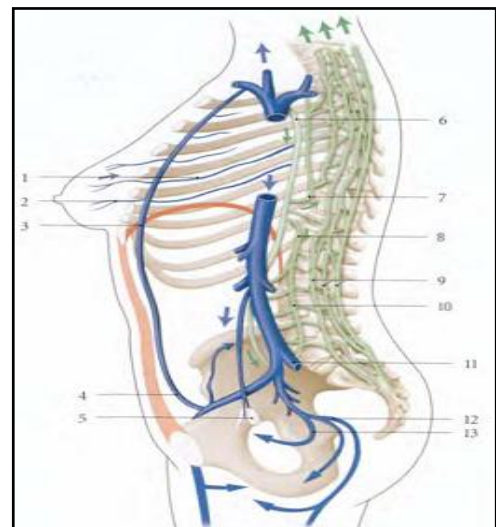


La vascularisation veineuse du sein

Flèches : voies métastatiques des carcinomes du sein

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. v. intercostale | 8. v. hêmi-azygos |
| 2. v. profonde du sein | 9. plexus veineux vertébraux |
| 3. v. épigastrique sup. | 10. v. ilio-lombaire |
| 4. v. épigastrique inf. | 11. v. iliaque commune gauche |
| 5. ovaire | 12. v. glutéale inf. |
| 6. v. azygos | 13. v. utérine |
| 7. v. azygos accessoire | |

Les voies anastomotiques veineuses du sein



8. Réseaux lymphatiques :

Le sein contient de nombreux vaisseaux lymphatiques qui recueillent et transportent la lymphe loin du sein jusqu'à les ganglions lymphatiques, qui entourent la région mammaire.

Les vaisseaux et les ganglions lymphatiques font partie du système immunitaire.

Plusieurs groupes de ganglions lymphatiques évacuent la lymphe de chaque sein :

Les ganglions sus-claviculaires se trouvent au-dessus de la clavicule.

Les ganglions infra-claviculaires, ou sous-claviculaires, se trouvent sous la clavicule.

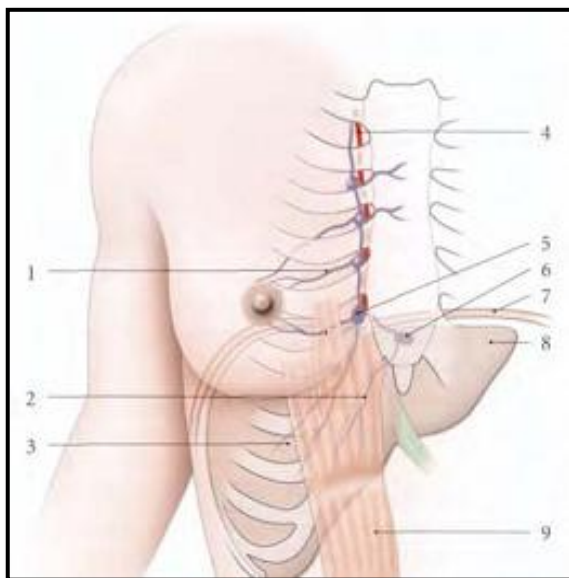
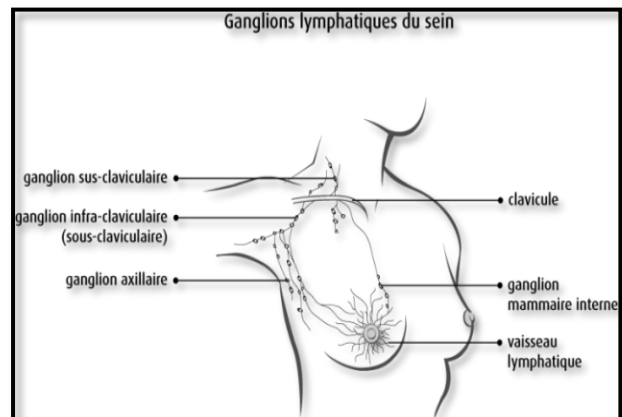
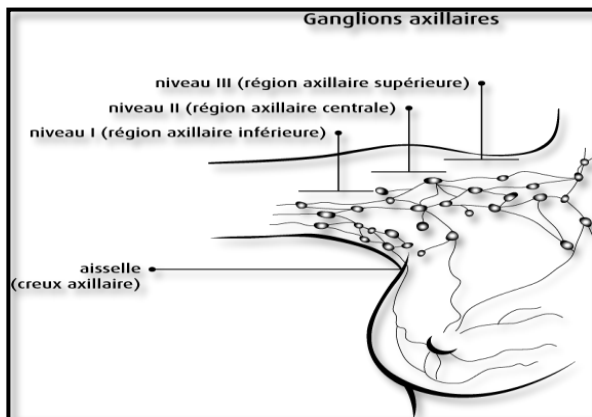
Les ganglions mammaires internes se trouvent à l'intérieur du thorax, autour du sternum.

Les ganglions lymphatiques axillaires se trouvent à l'aisselle (creux axillaire). On en compte de 30 à 50 par aisselle. Ils sont répartis en 3 niveaux selon leur proximité au large muscle du thorax appelé grand pectoral. Quand le cancer du sein se propage, il le fait habituellement aux ganglions de niveau I, puis aux ganglions de niveau II et ensuite aux ganglions de niveau III.

Les ganglions de niveau I (région axillaire inférieure) longent le bord externe du muscle situé sous le grand pectoral appelé petit pectoral.

Les ganglions de niveau II (région axillaire centrale) se trouvent sous le muscle petit pectoral.

Les ganglions de niveau III (région axillaire supérieure) longent le bord interne du petit pectoral.



Ces lymphonœuds communs aux seins et au foie expliquent la fréquence des métastases hépatiques des cancers du sein.

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1. collecteurs lymphatiques médiaux du sein | 5. lymphonœud parasternal |
| 2. collecteurs lymphatiques du foie | 6. lymphonœud prépéricardique |
| 3. lobe droit du foie | 7. diaphragme |
| 4. a. thoracique interne | 8. lobe gauche du foie |
| | 9. m. droit de l'abdomen |

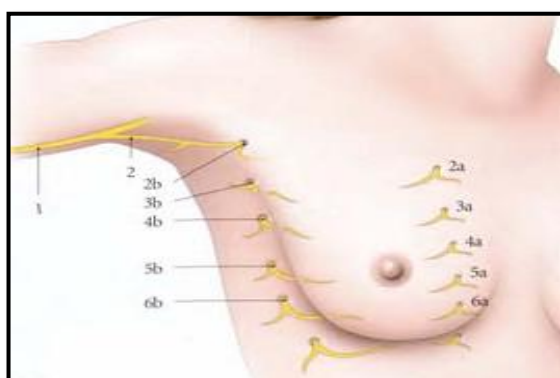
Drainage lymphatique commun du sein et du foie

9. L'innervation :

Elle est assez riche, associant des fibres végétatives et des fibres sensitives.

Les fibres végétatives forment des plexus autour des vaisseaux, des canaux et des alvéoles.

L'innervation sensitive est très développée au niveau de la peau du mamelon. A ce niveau, les corpuscules sensoriels sont nombreux. Ils ont un rôle fonctionnel au moment de la tétée.



1. n. cutané médial du bras
2. n. intercosto-biachial
2a. 3a. 4a. 5a. 6a. rr. cutanés ant. des nn. intercostaux 2, 3, 4, 5, 6
2b. 3b. 4b. 5b. 6b. rr. cutanés latéraux des nn. intercostaux 2, 3, 4, 5, 6

Innervation du sein

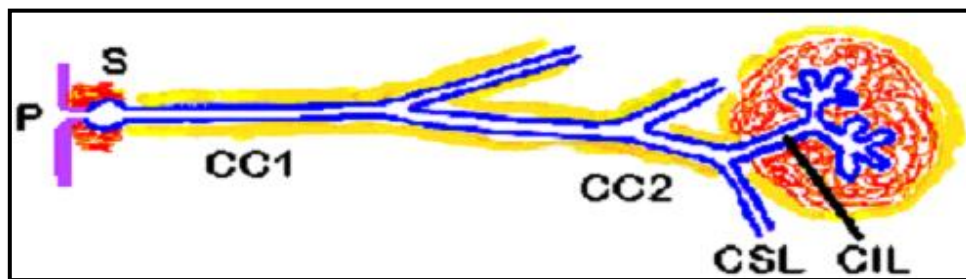
B. L'Organisation histologique :

C'est une glande agminée, constituée de 15 à 20 glandes élémentaires s'ouvrant chacune à la peau par un canal séparé (de 0,5 mm de diamètre).

Chaque glande élémentaire est une glande en grappe composée, multilobulée, noyée dans un tissu conjonctif relativement abondant.

L'organisation du conjonctif et des ramifications glandulaires définit le lobule mammaire, zone arrondie sur coupe, faisant environ 1 mm de diamètre.

- Le conjonctif extralobulaire est dense, formé de faisceaux épais de fibres collagènes entourant des lobules adipeux. Autour des canaux extra lobulaires, le conjonctif se condense en manchons renfermant quelques cellules musculaires lisses et des fibres élastiques.
- Le conjonctif intralobulaire est appelé "tissu conjonctif palléal". Il est fin, pratiquement dépourvu de cellules adipeuses, mais riche en vaisseaux et en cellules diverses, dont des plasmocytes.



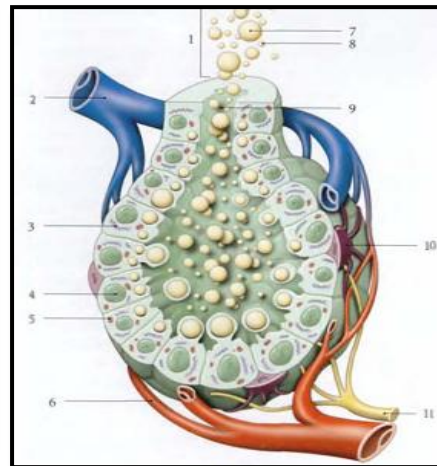
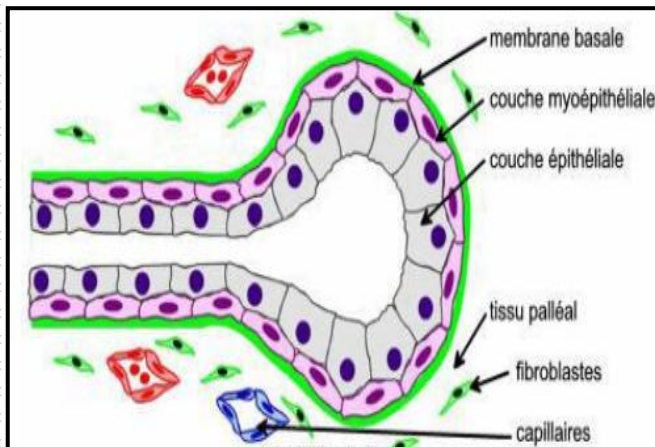
L'organisation histologique du sein

Partant du mamelon, une glande comprend successivement :

- Le canal mamelonnaire (ou pore galactophorique) (P), très court. Son revêtement est malpighien.
- Le sinus galactophore (ou ampoule lactifère) (S). C'est une petite dilatation sur le trajet du canal. Son épithélium est prismatique bistratifié.
- Les canaux collecteurs, de premier ordre (canal lobaire) (CC1), puis de second ordre (canal interlobulaire) (CC2). D'abord prismatique bistratifié, leur épithélium devient rapidement cubique bistratifié, puis cubique simple, reposant sur des cellules myo-épithéliales et sur la basale.
- Les canaux excréteurs (ou terminaux), sus-lobulaire (CSL) puis intralobulaire (CIL). Ce sont des segments lobulaires revêtus par un épithélium cubique simple reposant sur des cellules myo-épithéliales et sur la basale.
- Les culs de sacs sécréteurs (alvéoles ou tubules). Ce sont des tubes courts, peu ramifiés et à la lumière peu apparente en dehors de la gestation.

-Les cellules glandulaires sont petites, avec un cytoplasme clair peu abondant.

-Les cellules myo-épithéliales sont identiques à celles des glandes salivaires.



la structure de l'alvéole mammaire

C. Physiopathologie :

1. Qu'est-ce qu'un sein? :

Les seins jouent un rôle important dans la féminité. La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né.

La structure du sein est complexe. Chaque sein (appelé aussi glande mammaire) est composé de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux qui donne au sein la forme qu'on lui connaît.

Chacun de ces compartiments est constitué de lobules et de canaux.

Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement; les canaux transportent ensuite le lait vers le mamelon.

À la puberté, la jeune fille observe des changements dans la forme et le volume de ses seins sous l'influence des hormones sexuelles.

Ces hormones, fabriquées par les ovaires, ont une influence sur les seins tout au long de la vie. Elles sont de deux types :

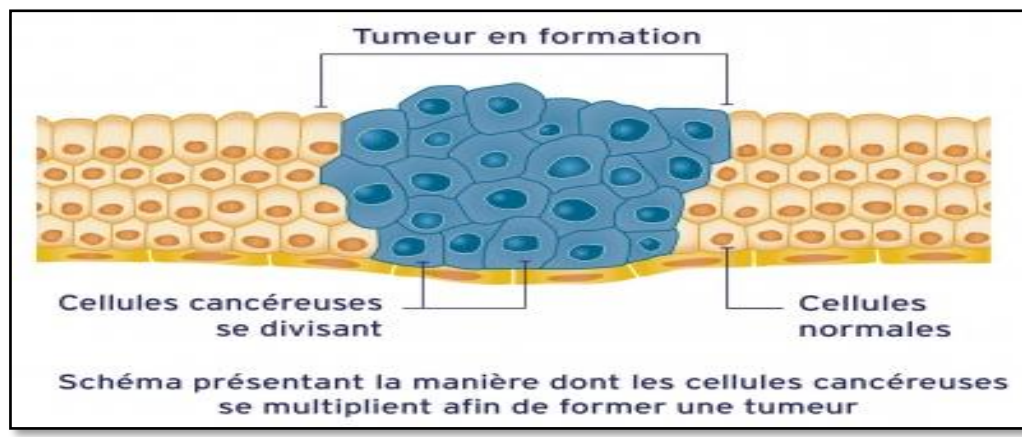
Les œstrogènes permettent le développement des seins au moment de la puberté. Ces hormones sont fabriquées au cours de la première partie du cycle menstruel, après les règles.

La progestérone est principalement présente lors de la seconde partie du cycle menstruel, avant les règles. Elle a une action complémentaire à celle des œstrogènes.

2. Qu'est-ce qu'un cancer ? :

Un cancer est une maladie de la cellule. La cellule est l'unité de base de la vie, il en existe dans le corps plus de deux cents types différents. Toutes ont un rôle précis : cellules musculaires, nerveuses, osseuses, etc.

Une cellule cancéreuse est une cellule qui s'est modifiée, ces modifications sont réparées par l'organisme cependant lorsque la cellule devient cancéreuse, elle perd ses capacités de réparation. Elle se met alors à se multiplier et finit par former une masse qu'on appelle tumeur maligne.



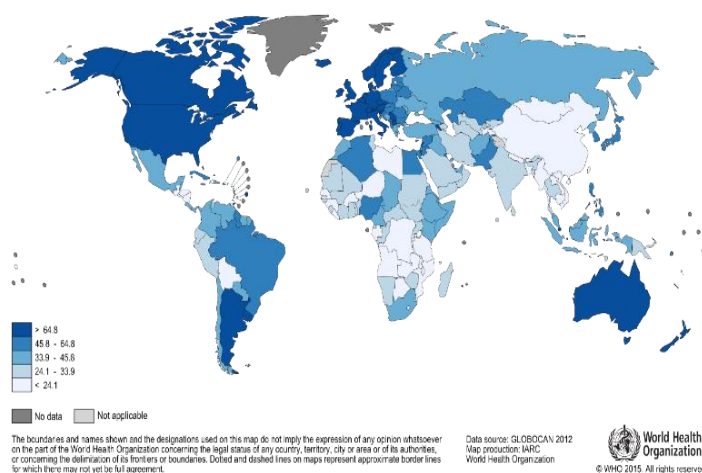
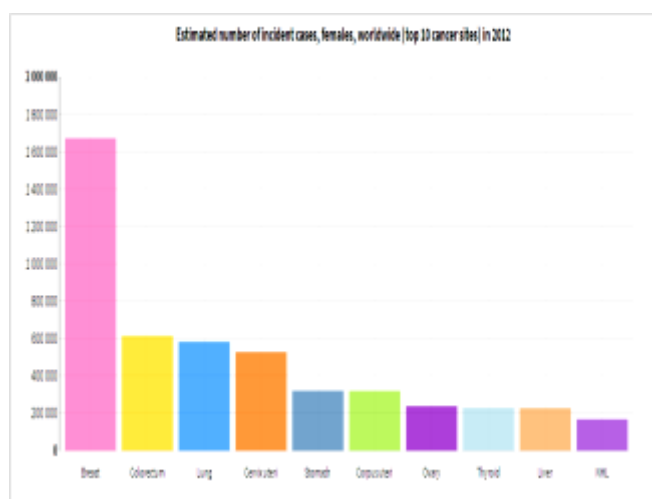
III. Epidémiologie :

A. Descriptive :

1. Incidence :

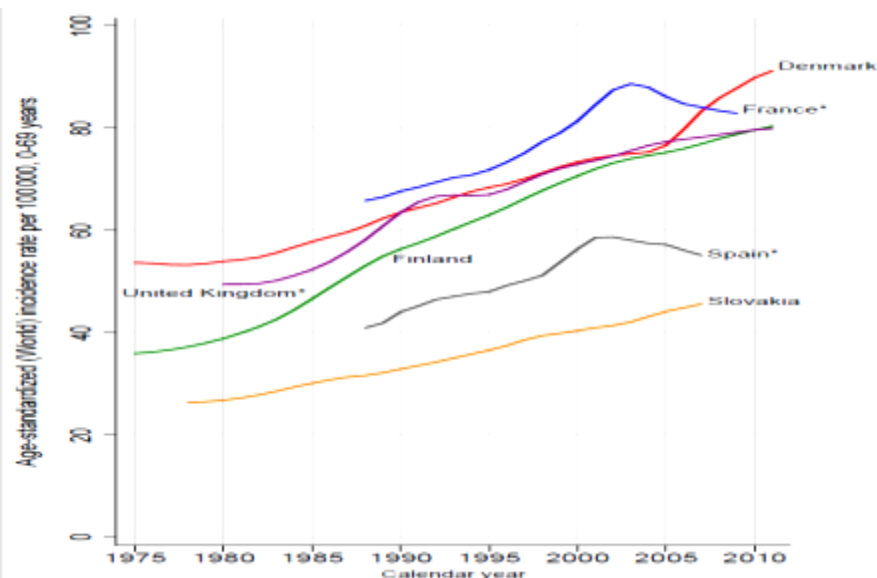
Le cancer du sein est le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde, il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes avec un taux de 1.7 millions de nouveaux cas par an qui correspond à une incidence de 42%. Cette dernière a augmenté de 20% depuis 2008.

Globocan 2012



Incidence du cancer du sein à travers le monde

La France se situe au 8e rang parmi les pays de l'Union européenne ayant le plus haut niveau d'incidence qui est de 94,7 pour 100 000 femmes en 2015 (environ 54 000 nouveaux cas). Le taux d'incidence a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000 (+2,7 % par an en moyenne), puis a diminué entre 2005 et 2012 (-1,5 % par an).



Globocan 2012

Incidence du cancer du sein en France de 1985 à 2010

Le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur en Algérie comptant 7500 cas de cancer du sein enregistrés par an.

- SETIF :

2006-2008 : 224 nouveaux cas (21.1%).

- Registre du Cancer de population de la Wilaya d'Oran 1996-2005 :

Les cancers du sein représentent 30.0% de l'ensemble des tumeurs, toutes localisations confondues. Ils occupent la 1ère place avec un taux d'incidence standardisé de 36.9 pour 100 000.

- Registre des Tumeurs d'Alger 1995-2007 :

3770 nouveaux cas de cancers ont été enregistrés dans la wilaya d'Alger durant l'année 2007 avec 1669 cas masculins (44.3%) et 2101 cas féminins (55.7%).

2. Prévalence :

En 2012 : 6.3 millions de femmes ont un diagnostic positif dans les cinq dernières années à travers le monde.

En France :

La prévalence partielle à 5 ans est estimée en 2008 à près de 220 000 femmes. Elle représente les personnes diagnostiquées lors des cinq dernières années, qu'elles soient en rémission complète, guéries, ou en cours de surveillance.

La prévalence totale est estimée en 2008 à environ 650 000. Elle correspond au nombre de personnes atteintes ou ayant été atteintes d'une pathologie cancéreuse et vivantes à une date donnée, quelle que soit l'antériorité du diagnostic.

3. Age :

- Registre des Tumeurs d'Alger 2007 :

La tranche d'âge modale est à 40-44 ans : C'est la tranche d'âge à laquelle on enregistre le nombre de cas le plus élevé

Les fréquences cumulées montrent que 53% des cancers du sein surviennent avant l'âge de 49 ans.

L'âge médian et l'âge moyen se situent à 45 ans.

Les premiers cas surviennent dès l'âge de 20 ans alors que l'ascension de la courbe d'incidence commence à 39 ans.

Le taux d'incidence le plus élevé se situe à 65 ans.

- Registre du Cancer de population de la Wilaya d'Oran 1996-2005 :

Age moyen (IC à 95%) : Homme : 59,8+/-5,9 Femme : 48,5+/-0,6

4. Sexe :

Le cancer du sein touche les deux sexes avec une nette prédominance féminine (un homme pour trois femmes).

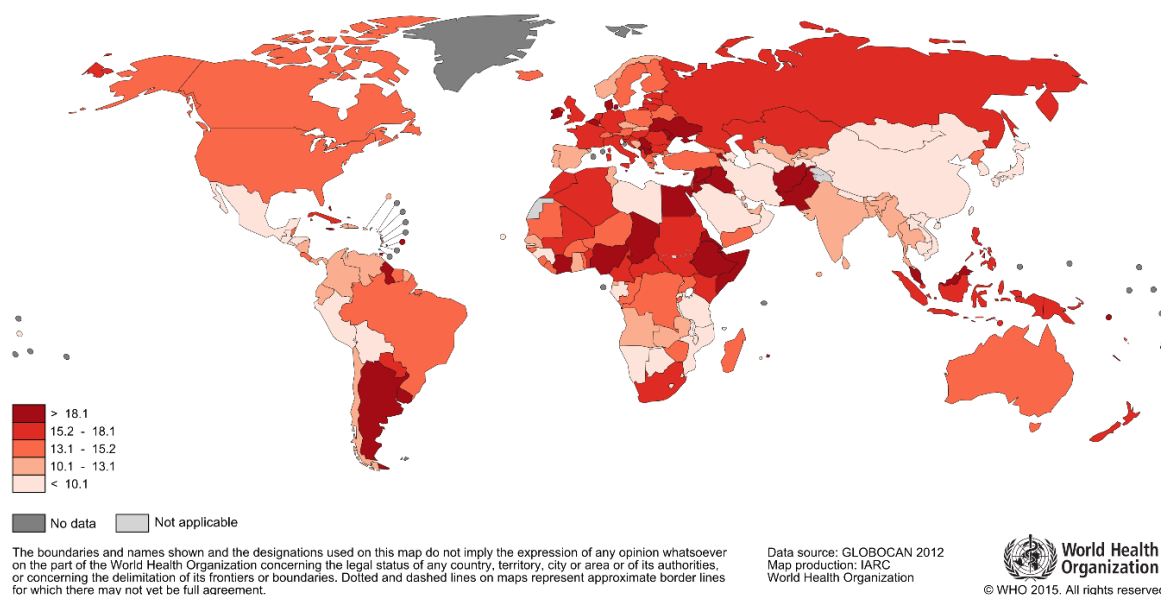
5. Mortalité :

Selon Globocan, le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes (522 000 décès) avec un taux de mortalité qui a augmenté de 14% depuis 2008.

En France, le cancer du sein représente la 3ème cause de mortalité par cancer et la 1re cause de mortalité par cancer chez la femme (12 000 décès en 2015). Près de 80 % des décès par cancer du sein se produisent chez des femmes de 60 ans et plus.

Le taux de mortalité est resté stable jusqu'en 1995, puis a diminué significativement jusqu'en 2012 (-1,4 % par an en moyenne) pour atteindre un taux de 14,6 pour 100 000 femmes en 2015.

Environ 3500 décès sont recensés en Algérie.



Mortalité du cancer du sein à travers le monde

6. La survie :

En France : près de 9 femmes sur 10 (87 %) diagnostiquées (entre 2005 et 2010) avec un cancer du sein survivent après 5 ans et près de 8 femmes sur 10 (78 %) après 10 ans (femmes diagnostiquées entre 1999 et 2004).

La survie varie selon l'âge.

Sur la période 2005-2010, la survie 1 à 5 ans est maximale (92-93 %) chez les femmes âgées de 45 à 74 ans, légèrement inférieure (91 %) chez les femmes entre 15 et 44 ans et beaucoup plus faible (75 %) chez les femmes les plus âgées.

La survie 1 à 5 ans s'est améliorée au cours du temps, passant de 80 % pour les femmes diagnostiquées en 1989-1993 à 87 % pour celles diagnostiquées en 2005-2010. Cette amélioration est liée d'une part, à une plus grande précocité des diagnostics (en lien avec le développement des pratiques de dépistage, mais également avec l'amélioration des pratiques et techniques diagnostiques) et d'autre part aux progrès thérapeutiques de ces dernières années.

La France se situe parmi les pays avec les taux de survie les plus élevés d'Europe.

Le taux de survie après cinq ans de vie est de 39 % en Algérie.

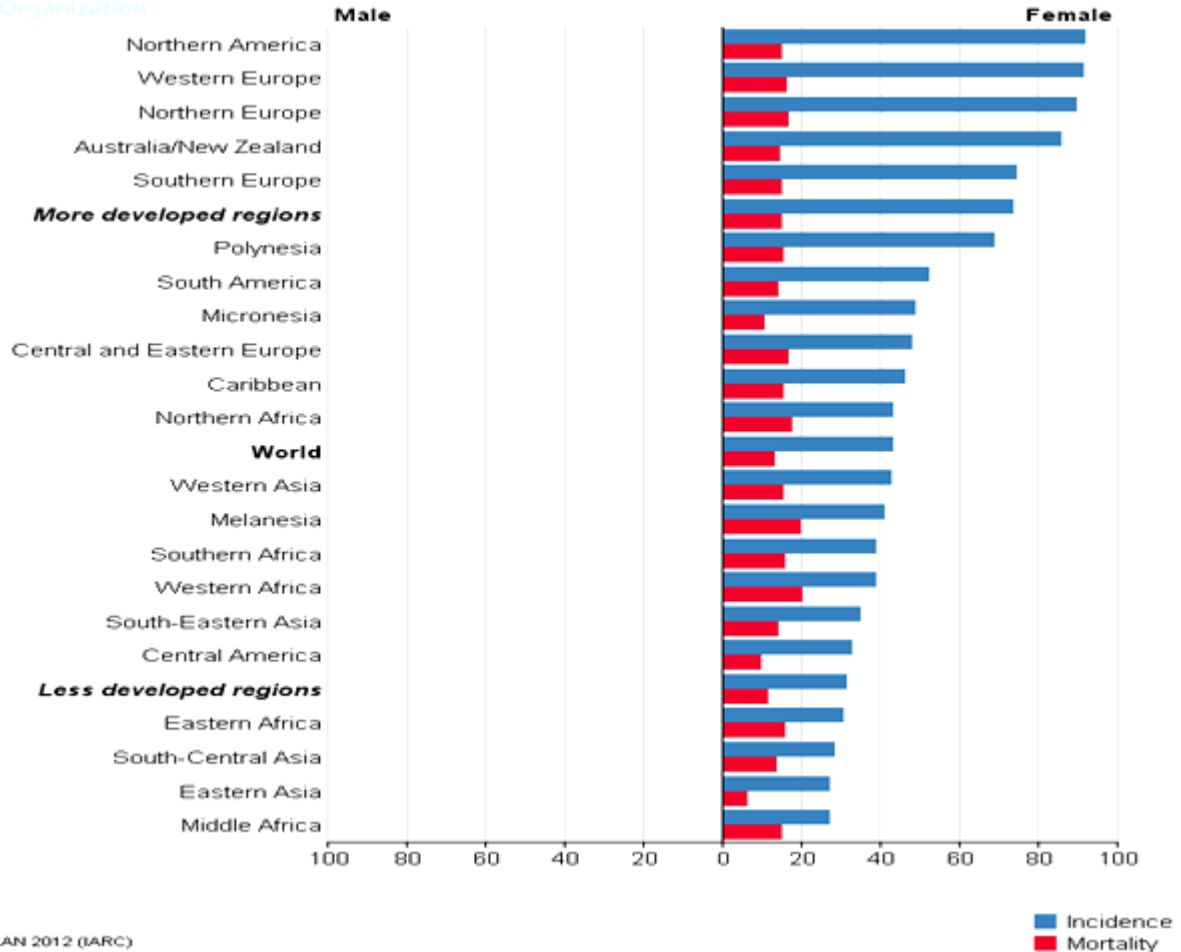
7. Cancer du sein et profil épidémiologique des pays :

Les tendances mondiales montrent plus généralement que dans les pays en développement en transition sociétale et économique rapide, la transition vers un mode de vie typique des pays industrialisés conduit à un fardeau croissant des cancers associés à des facteurs de risque génésiques, alimentaires et hormonaux.

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres.

Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements.

En Europe occidentale, par exemple, l'incidence du cancer du sein est supérieure à 90 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an, par rapport à 30 pour 100 000 en Afrique de l'Est. En revanche, les taux de mortalité dans ces deux régions sont presque identiques à environ 15 pour 100 000, ce qui pointe clairement le diagnostic tardif et une survie beaucoup moins bonne en Afrique de l'Est.



Le taux d'incidence et de mortalité en fonction des profils épidémiologiques des pays

B. Analytique « facteurs de risque » :

Le cancer du sein est reconnu comme une pathologie multifactorielle, cela signifie que plusieurs facteurs influent sur sa survenue mais les principaux sont regroupés en cinq groupes :

1. facteur génétique (histoire familiale).
2. facteur hormonal (reproductif).
3. facteur environnemental (mode de vie).
4. facteur histologique (pathologie bénigne du sein).
5. facteur radiologique (densité mammaire).

Established and probable risk factors for breast cancer

Risk factor	Relative risk	High-risk group
Age	> 10	Elderly
<i>Reproductive factors</i>		
Age at menarche	3	Menarche before age 11
Age at menopause	2	Menopause after age 54
Age at first pregnancy	3	Nulliparous or first child in early 40s
<i>Lifestyle factors</i>		
Diet	1.5	High intake of saturated fat
Body weight (postmenopausal)	2	Body mass index > 35
Alcohol	1.3	Excessive intake
<i>Hormonal status</i>		
Oral contraceptives	1.24	Current use
Hormone replacement therapy	1.35	Use for ≥ 10 years
Radiation	3	Abnormal exposure after age 10
Family history	≥ 2	Breast cancer in first-degree relative when young

Adapted from McPherson K, Steel C M, Dixon J M. ABC of breast diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261): 624–8.

1. Facteur génétique :

L'histoire familiale de cancer du sein est un facteur de risque bien documenté. Les femmes qui ont une sœur ou une mère atteinte sont doublement à risque par rapport à la population générale. Cette prédisposition génétique va se manifester à un âge précoce et/ou de façon bilatérale.

La mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 représente la forme génétique la plus connue (5-10% des cancers mammaires diagnostiqués) qui se transmet de génération en génération sous une forme autosomique dominante. Une étude prospective concernant les mutations BRCA a trouvé que le risque relatif de développer un cancer du sein à l'âge de 70 ans est de 60% pour les porteurs d'une mutation BRCA1 et de 55% pour les porteurs d'une mutation BRCA2. La prévalence des deux gènes dans la population générale varie selon les régions et l'ethnicité mais elle est généralement basse (0.4%-0.7% pour BRCA1 et 1-3% pour BRCA2).

Le gène 1 du cancer du sein (BRCA1) et le gène 2 du cancer du sein (BRCA2) sont normalement présents dans le corps. On les appelle gènes suppresseurs de tumeurs car ils semblent jouer un rôle dans le contrôle de la croissance des cellules cancéreuses. La présence de mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 peut les rendre incapables de contrôler le développement du cancer.

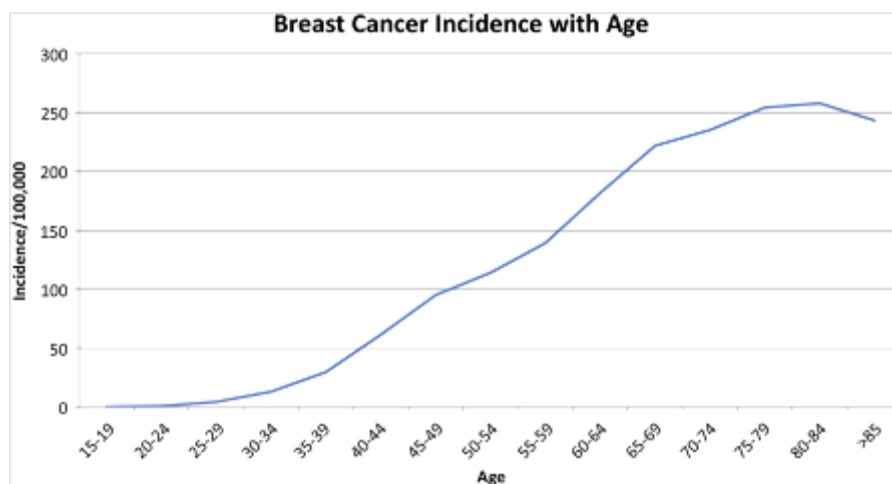
Le cancer du sein dû à une mutation BRCA1 a souvent un phénotype œstrogène/progestérone et HER 2 négatifs contrairement à celui de la mutation BRCA2 qui a plutôt un phénotype œstrogène/progestérone positif et un HER2 négatif.

La mutation du gène P53 associée au syndrome de Li-Fraumeni représentent 7% de l'ensemble des cancers du sein diagnostiqués chez les femmes âgées de plus de 40 ans. Les femmes atteintes de ce syndrome ont un risque de 50% de développer un cancer du sein à l'âge de 60 ans avec un phénotype œstrogène/progestérone et HER2 positifs.

Le syndrome des hamartomes par mutation du gène PTEN est transmis sous un mode autosomique dominant responsable de plusieurs pathologies bénignes et malignes entre autres le cancer du sein avec un risque compris entre 25 et 50%.

2. facteur hormonal :

L'âge : le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge. Des études ont montré la corrélation entre l'âge et l'expression phénotypée des récepteurs d'œstrogène (ER + augmente avec l'âge et se voit surtout en post-ménopausique et à l'âge de 50ans)



The risk of developing breast cancer increases with age. (Data from Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2010. Bethesda (MD): National Cancer Institute. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/. Accessed March 11, 2014.)

Ménarche précoce (avant l'âge de 12 ans): est un facteur de risque important pour les femmes pré ou post ménopausées, chaque retard de deux ans de la ménarche s'accompagne d'une réduction de 10% du risque de développer un cancer. Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer cette constatation, ils ont tous une relation avec une augmentation de la durée d'exposition à des taux très importants d'hormones endogènes notamment l'œstrogène.

L'âge tardif de la première grossesse > 35 ans s'accompagne d'un risque relatif de développer un cancer du sein de 2.25-3.7 comparé à un âge précoce de survenue d'une grossesse <20 ans.

La nulliparité : le risque de développer un cancer du sein est diminué de 7% après chaque parité.

L'allaitement est un facteur protecteur contre le développement du cancer du sein par la suppression de l'ovulation et donc de l'exposition aux œstrogènes mais aussi par une différenciation terminale des cellules épithéliales mammaires les rendant moins susceptibles aux effets carcinogènes ou aux différentes mutations lors des divisions cellulaires. Tout allaitement qui dure au moins 12 mois s'accompagne d'une réduction du risque relatif de développer un cancer de 4.3%

La ménopause tardive : chaque un an de retard correspond à risque de cancer de 3%

Des études ont montré que les femmes pré-ménopausées ont un risque plus élevé de développer le cancer du sein (risque relatif de 1.43) par rapport aux femmes ménopausées du même âge en particulier pour les tumeurs œstrogène récepteur positif.

L'exposition aux hormones exogènes :

La contraception hormonale est associée à une augmentation du risque de cancer de 24%.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est associé à une augmentation du risque de cancer de 15% après 5 ans d'utilisation et 34% après 10 ans d'utilisation.

3. facteur environnemental :

Une consommation tabagique et alcoolique importante est associée à un risque élevé de survenue de cancer du sein.

La sédentarité.

L'effet de l'obésité sur le cancer du sein a été bien étudié ; il dépend du statut ménopausique. Les femmes obèses en pré-ménopause ont le même risque de développer un cancer du sein que la population générale contrairement aux femmes obèses post-ménopausiques qui sont plus à risque (+25%) de développer un cancer. Une méta-analyse de plusieurs études observationnelles prospectives a démontré une ascension du risque de 12% de développer un cancer chez des femmes obèses post-ménopausiques pour chaque élévation de 5kg/m² de l'IMC avec une élévation de 80% de l'expression phénotypée œstrogène/progestérogène positive. Toute cette constatation peut être expliquée chez les femmes obèses post-ménopausiques par le fait que les androgènes sont transformés en œstrogène par l'enzyme aromatasase dans le tissu adipeux entraînant une ascension du taux d'œstrogène circulant pouvant être en cause dans le développement du cancer du sein en revanche chez les femmes pré-ménopausées obèses qui ont un taux d'œstradiol circulant diminué le risque est inchangé par l'augmentation du volume du tissu adipeux.

L'exposition aux radiations ionisantes rentrant dans le cadre de prise en charge thérapeutique est décrit comme un facteur de risque important avec un risque plus élevé si la femme a été exposé avant l'âge de 20ans une dose importante de rayons (exemple : une femme âgée de 25 ans, atteinte d'un lymphome hodgkinien et traitée par radiothérapie à raison de 40 Gy a un risque de 29% de développer un cancer du sein vers l'âge de 55ans).Concernant l'exposition aux radiations ionisantes à des doses faibles dans un cadre diagnostique (radiographie pulmonaire voire mammographie), le risque de développer un cancer se voit après plusieurs années d'expositions répétées.

4. La pathologie mammaire bénigne :

Une histoire personnelle de pathologie mammaire bénigne pourrait être associée à un risque élevé de survenue de cancer du sein en fonction de son histologie. Il est de 1.3 pour les pathologies non prolifératives et de 4.3 pour les pathologies prolifératives avec atypies.

5. Le facteur radiologique :

La densité mammaire est un facteur significatif du risque de cancer du sein, elle reflète le rapport entre le tissu fibro-glandulaire radio-opaque et le tissu graisseux radio-transparent et elle est influencée par des facteurs physiologiques et exogènes notamment hormonaux.

Les femmes présentant une forte densité mammaire responsable d'une diminution de la sensibilité de la mammographie (risque de faux négatifs), de sa spécificité (risque de faux positifs, augmentation des explorations complémentaires), et des résultats du dépistage.

Une méta-analyse de huit études de cohortes a retrouvé un risque relatif de cancer du sein de 5.19 pour les femmes avec des densités extrêmes (Warner 1992).

IV. Le Dépistage du cancer du sein

Le pronostic du cancer du sein est étroitement lié au stade de la maladie au moment du diagnostic. Plus le diagnostic est précoce, meilleure sera la survie.

En Algérie, le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme. En effet, selon des séries hospitalières, la taille tumorale moyenne est de 35 mm et 60% des patientes ont un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic.

La stratégie à développer en Algérie doit être axée sur le dépistage et le diagnostic précoce, seuls garants d'avoir plus de formes localisées curables.

A. Le dépistage du cancer du sein peut-il encore être recommandé ?:

Le dépistage du cancer du sein peut être recommandé s'il a été démontré que le bénéfice en terme de réduction de la mortalité spécifique est réel et que les effets négatifs sont acceptables. Le fait que la technologie permet de diagnostiquer des lésions peu avancées et donc potentiellement curables constitue une condition nécessaire mais qui n'est pas suffisante pour justifier le dépistage. Sur base de l'évaluation des programmes de dépistage mis en place en Europe, un groupe d'experts a récemment confirmé que le bénéfice en terme de réduction de la mortalité liée au cancer du sein est supérieur au risque de sur-diagnostic.

B. Pour quelles femmes ?:

1. Pour toutes les femmes

Un examen clinique des seins (palpation) une fois par an est recommandé à toutes les femmes à partir de 25 ans, quel que soit leur niveau de risque.

Cet examen rapide et indolore permet de détecter une éventuelle anomalie. Il peut être réalisé par un généraliste, un gynécologue ou une sage-femme.

2. Pour les femmes avec antécédents personnels (risque élevé)

Cancer du sein ou carcinome canalaire in situ : un examen clinique tous les 6 mois pendant les 2 ans suivant le traitement, puis tous les ans et une mammographie annuelle.

Hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire : Mammographie annuelle pendant 10 ans. A la fin des 10 ans, si la patiente a plus de 50 ans, elle sera surveillée par mammographie tous les 2 ans. Si elle a moins de 50 ans, une mammographie tous les 2 ans est recommandée jusqu'à l'âge de 50 ans.

Irradiation thoracique à haute dose (maladie d'Hodgkin) : Un examen clinique annuel 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à l'âge de 20 ans ; Une IRM mammaire annuelle 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à l'âge de 30 ans ; En complément de l'IRM, une mammographie annuelle (une incidence oblique) en association éventuellement avec une échographie mammaire.

3. Pour les femmes avec antécédents familiaux (Risque élevé ou très élevé) :

La femme présente un risque potentiellement très élevé de cancer du sein si, dans sa famille proche (mère, sœur, enfant), des cas de cancer du sein ou de l'ovaire ont été diagnostiqués, ou si des hommes de sa famille (père, frère, enfant) ont eu un cancer du sein.

Il existe un score familial d'analyse de l'arbre généalogique pour valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique et envisager une recherche de mutations : **le score d'Eisinger**.

Il permet aussi de graduer le risque de prédisposition génétique de cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée.

Les mutations familiales BRCA 1 ou BRCA 2, exposent les femmes qui en sont porteuses à un risque très élevé de cancer du sein.

Si le score d'Eisinger est égal ou supérieur à 3, le niveau de risque de la patiente sera évalué en fonction de son arbre généalogique et de son âge, au cours d'une consultation d'oncogénétique.

Selon les résultats de cette première étape, l'oncogénéticien peut envisager des recherches génétiques. À l'issue de la consultation d'oncogénétique et/ou de la recherche de mutations, le risque peut être considéré comme élevé ou très élevé.

Le Score d'Eisinger

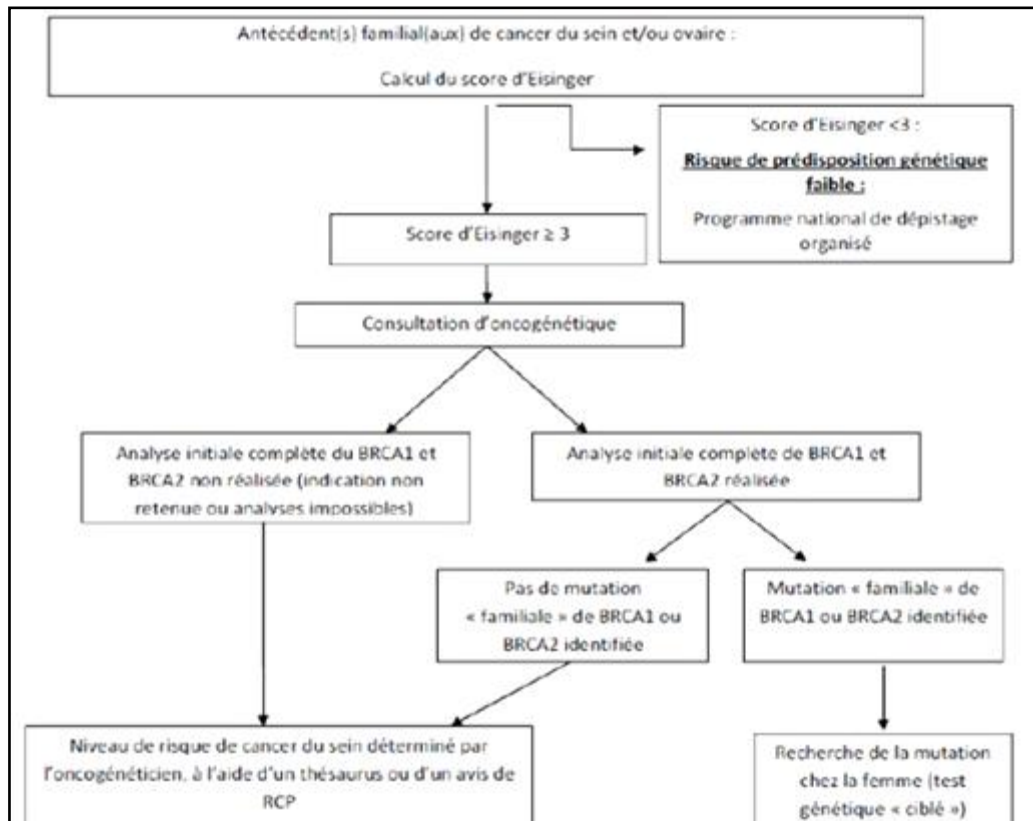
Le score d'Eisinger est un score prenant en compte l'ensemble des antécédents familiaux, validé pour l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il permet également de graduer le risque de cancer du sein en l'absence de mutation.

Antécédents familiaux	Cotation
Mutation BRCA1 ou 2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Résultats
Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle).

Interprétation :
Score = 5 ou plus : excellente indication
Score = 3 ou 4 : indication possible
Score = 1 ou 2 : utilité médicale faible

Sources : Eisinger F., Bressac B., Castaigne D., Cottu P.H., Lansac J., Lefranc J.P., et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bull Cancer 2004;91(4):219-37.



En cas de risque élevé, la surveillance se fera :

- A partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel ;
- Avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle, en association éventuelle avec une échographie mammaire. Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas .
- A partir de 50 ans, la patiente est orientée vers le dépistage organisé. Il convient de commencer la surveillance radiologique cinq ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère).

En cas de risque très élevé : une mutation des gènes BRCA1 ou 2 a été retrouvée chez la patiente :

- Une surveillance clinique tous les 6 mois dès l'âge de 20 ans ;
- Un suivi annuel par imagerie mammaire (IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses dans les 2 mois maximum) dès l'âge de 30 ans. Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutées au cas par cas.

4. Pour les femmes à risque moyen :

Le cancer du sein survient majoritairement chez les femmes de plus de 50 ans ne présentant pas de facteur de risque particulier, en occident. Pour ces femmes, un programme de dépistage organisé est proposé jusqu'à 74 ans. Il répond à des exigences de qualité strictes et inclut :

- Une seconde lecture systématique de tous les clichés jugés normaux par un radiologue indépendant.
- Une formation spécifique des radiologues qui participent à ce programme.
- Un contrôle régulier des appareils de mammographie, tous les 6 mois.

- une évaluation régulière du programme permettant d'y apporter les évolutions nécessaires.

Le dépistage radiologique du cancer du sein des femmes âgées de moins de 50 ans (40 à 49 ans) n'est pas recommandé

En Algérie, le dépistage de masse organisé ne sera pas le même que celui pratiqué ailleurs, en raison des particularités épidémiologiques :

- L'âge jeune des patientes
- Le pic d'incidence avant 50 ans.
- La densité mammaire.
-

C. Quels examens utiliser ?

1. L'autopalpation :

Favorise néanmoins l'implication des femmes dans la prise en charge de leur maladie.

L'autopalpation présente un intérêt entre deux consultations prévues ; elle permet parfois de détecter plus tôt certaines lésions.

Cet exercice est important pour le dépistage du cancer du sein. Toute femme doit le faire et être en mesure de le faire.

Exercice facile, il est tout de même important d'apprendre les bons gestes pour limiter le risque de passer à côté d'une anomalie du sein.

L'autopalpation des seins doit être pratiquée en première partie du cycle. Chez les femmes ménopausées il est conseillé de choisir une date fixe.

Le but :

L'autopalpation a pour but d'en apprécier les dimensions, la consistance, la mobilité, la sensibilité, et de rechercher d'anomalies ou de formations pathologiques.

La technique d'autopalpation des seins :

1/ Debout devant le miroir, les deux bras le long du corps ou les mains placées sur les hanches, observer vos seins de face puis de profil.

Recommencer l'inspection des seins en levant les bras au-dessus de la tête.

Presser doucement le mamelon et vérifier qu'il n'y ait pas d'écoulement de liquide qui sort par le mamelon.

2/Avec les 3 doigts (de la main droite pour le sein gauche et inversement pour le sein droit) bien à plat parcourez votre sein de la partie externe à la partie interne et vice versa, en sentant la glande rouler sous vos doigts.

3/ Parcourez votre sein de bas en haut et vice-versa. Vérifier également la zone entre le sein et l'aisselle.

Profitez du moment de la douche pour effectuer une autopalpation des seins. La mousse facilite la palpation et le mouvement du rouler-palper des doigts.



Au moindre signe ou en cas de doute, n'hésitez pas à consulter votre médecin.

2. La mammographie :

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.

L'examen consiste à comprimer à tour de rôle les deux seins puis à les exposer à une faible dose de rayons X. La compression est obtenue par une pelote de compression spécialement conçue pour ce type d'exploration et réglée par un manipulateur pour qu'elle soit indolore ou parfaitement tolérée par la patiente. Cette compression permet l'étalement des tissus mammaires ce qui facilite la visualisation des structures du sein et permet de réduire la dose de rayons X délivrée. Plusieurs clichés sont alors réalisés.

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.

Après la mammographie, un radiologue analyse les clichés, interroge la patiente et réalise un examen clinique: il examine l'aspect de la peau et du mamelon. Il palpe les seins et recherche de ganglions anormaux.

La mammographie ne permet pas toujours de donner d'emblée un diagnostic définitif : elle permet de voir s'il existe une anomalie dans le sein, mais elle ne permet pas de déterminer avec certitude s'il s'agit ou non d'un cancer.

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.

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.

- Cette mammographie est éventuellement complétée par une échographie, notamment lorsque les seins sont denses ou que les images sont difficilement interprétables

3. L'échographie :

L'échographie mammaire est un examen d'imagerie des seins qui utilise des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein.

L'échographie permet de visualiser une lésion non visible à la mammographie (car de petite taille).

Cet examen peut également servir à guider les ponctions mammaires.

L'échographie est très utile pour voir la nature liquide ou solide des nodules palpés ou découverts sur la mammographie.

Déroulement de l'échographie mammaire

Le radiologue applique sur les seins un gel permettant un bon contact entre votre peau et la sonde d'échographie.

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

L'échographie dure en moyenne de 5 à 10 minutes.

4. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :

L'IRM mammaire a trouvé sa place en tant que technique complémentaire à la mammographie et à l'échographie dans le diagnostic, le bilan d'extension locale et le suivi thérapeutique des lésions intra mammaires.

La technique d'examen :

L'examen est réalisé en procubitus, les seins étant positionnés dans une antenne dédiée permettant l'exploration des deux seins. Lors du positionnement de la patiente une attention particulière doit être apportée au positionnement des seins dans l'antenne, le technicien doit éviter toute déformation mammaire par les bords de l'antenne, et si la compression est utilisée elle doit rester très modérée à cause du risque de suppression du rehaussement lié aux fortes compressions. Ceci a notamment été rapporté dans le cadre de compression en vue de biopsies guidées par IRM.

Le radiologue doit s'adapter aux différentes situations cliniques qui peuvent être rencontrées :

- Patiente non ménopausée, on recommandera de programmer l'IRM en première partie de cycle et de préférence la deuxième semaine afin de réduire le risque de faux positifs. Pour certains, en cas de prise de contraste diffuse gênant l'interprétation, il est souhaitable de répéter l'IRM en atténuant les phénomènes congestifs par un traitement local (gel de progestérone) couplé à un traitement veinotonique pendant 3 mois [18].

- Patiente ménopausée sous traitement hormonal substitutif (THS) chez qui il est souhaitable de réaliser l'IRM 6 semaines après l'arrêt du THS, en particulier s'il s'agit d'un traitement œstro-progestatif.
- Patiente opérée de manière conservatrice dont les berges chirurgicales sont envahies : on laissera un délai de 28 jours par rapport à la date opératoire, car un délai plus court expose à de nombreux faux positifs en rapport avec les remaniements inflammatoires post opératoires.

L'information de la patiente sur le déroulement de l'examen, sur les effets engendrés par l'injection du produit de contraste, et sur la nécessité d'une décontraction musculaire est primordiale, elle est donnée par les techniciens durant la phase de préparation. L'obtention de soustractions de bonne qualité dépend du degré de coopération de la patiente.

Les contre indications à l'IRM mammaire sont celles de toute IRM, (stimulateur cardiaque, présence de matériel ferromagnétique mobilisable, ou claustrophobie extrême).

V. DIAGNOSTIC :

A. CLINIQUE :

1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE:

- Au cours du dépistage: autopalpation des seins, examen clinique mammaire annuel (surtout après 35 ans) ou dépistage mammographique
- Tuméfaction découverte par la patiente ou lors d'un examen clinique.
- Anomalie du mamelon: rétraction, écoulement séro-sanglant unipore, lésion eczématiforme (évocatrice d'une maladie de Paget du mamelon).
- Sein inflammatoire: placard érythémateux et œdémateux pouvant mimer une infection du sein.
- Adénopathie ou métastase prévalente faisant rechercher le cancer primitif. Il faut savoir penser à un cancer du sein devant une fracture d'origine métastatique.

2. EXAMEN CLINIQUE :

a. Interrogatoire :

Facteurs de risque de cancer du sein :

- Age
- poids, taille, index de masse corporelle (IMC)
- Antécédents gynéco-obstétricaux (facteurs d'exposition aux œstrogènes) : ménarchies précoces, ménopause tardive, âge tardif de la première grossesse, allaitement artificiel, nulliparité, exposition aux traitements hormonaux (contraception œstro-progestative et traitement hormonal de la ménopause)

- Antécédents personnels de cancer du sein, ou de mastopathie à risque (exemple : mastopathie fibrokystique avec présence d'atypies)
- Antécédents familiaux de cancer du sein, ovaires, côlon, endomètre, avec connaissance éventuelle d'une prédisposition génétique (BRCA 1, BRCA 2)
- Contexte de découverte : mammographie de dépistage, autopalpation, examen clinique systématique, symptômes (date du dernier examen normal)

Signes d'accompagnement :

- douleur, écoulement mamelonnaire, signes inflammatoires, signes généraux (altération de l'état général, symptômes d'origine osseuse ou viscérale), à préciser dans la période du cycle.

b. Examen des seins (bilatéral et comparatif) :

L'inspection :

se fait sur la malade dévêtue jusqu'à la ceinture, en relâchement musculaire, en position assise face à l'examineur, les bras pendants, en relâchement musculaire puis bras levés, en DD bras le long du corps, puis bras levés :

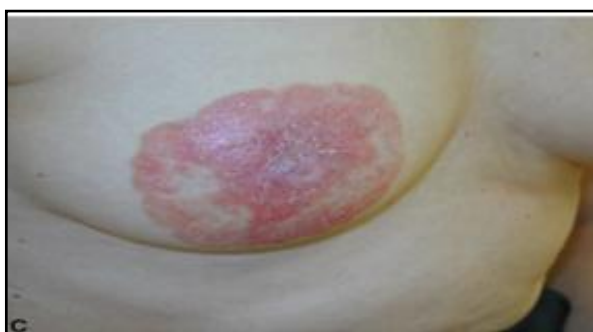
- Augmentation du volume mammaire,
- Existence ou non de signes cutanés: rougeur localisée ou étendue à l'ensemble du sein, œdème cutané (aspect de peau d'orange), ulcération, bombement (principalement dans le quadrant supéro-interne), rétraction (à rechercher à jour frisant) de la peau ou de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), aspect de peau d'orange.
- Anomalie du mamelon : rétraction, écoulement spontané, érosion.



envahissement néoplasique



paget du mamelon et de l'aréole



Paget du mamelon : aspect pseudo-eczémateux



Paget sur mamelon surnuméraire



Mélanome du mamelon



Maladie de Paget

Les anomalies du sein



La palpation :

Se fait sur la malade assise les bras baissés, puis les bras levés au-dessus de la tête et en position couchée en plaçant un petit coussin sous l'épaule du côté du sein que l'on veut examiner; ainsi le sein s'étale sur la paroi thoracique, ce qui facilite l'examen.

La palpation doit être douce, elle se pratique avec la main bien à plat effectuant des mouvements rotatoires, elle doit être systématique explorant chaque quadrant.

Elle permet de rechercher un nodule et préciser ses caractéristiques :

- Localisation/ taille / consistance/ limites/ sensibilité
- mobilité par rapport à la peau (par le pincement de la peau en regard de la tumeur à la recherche d'une adhérence voire d'un envahissement) et aux plans profonds par la manœuvre de Tillaux (adduction contrariée du bras, permettant la contraction du muscle grand pectoral).
- Signes inflammatoires (chaleur, douleur)
- Ecoulement mamelonnaire provoqué (sanguin, lait, uni ou multi pores)

c. Examen des aires ganglionnaires :

Aires axillaires et sus-claviculaires (examen bilatéral et comparatif), les aires mammaires internes ne sont pas accessibles à l'examen clinique.

Signes d'envahissement appréciés sur le volume, la consistance et la mobilité des adénopathies.

d. Examen général :

Ciblé sur les principaux sites métastatiques: poumons, abdomen (hépatomégalie, ascite), pelvis (ovaires), et squelette.

Un schéma peut être réalisé pour noter les résultats de l'examen clinique.

B. Examens paracliniques :

1) La mammographie :

Technique :



Examen réalisé en première intention, sauf chez les femmes très jeunes (âge < 30 ans).

Elle doit être réalisée de préférence en première partie du cycle

Machine de qualité avec contrôles normés réguliers

3 incidences : face/ profil /oblique et possibilité de clichés centrés et agrandis pour une meilleure analyse focale

Résultats :

Lecture en concluant selon la classification dérivée de l'American College

Comparaison des 2 seins en opposant les clichés,

Repérage et analyse d'une image tumorale : siège et taille, contours, contenu, modifications des structures voisines (peau, glande, mamelon).

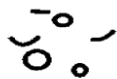
Recherche de microcalcifications : analyse de leur aspect (classification de LeGal), et répartition (en rosace / dans un triangle à pointe mamelonnaire).

La classification de Le Gal :

Cette classification cherche à évaluer le caractère dangereux ou non des calcifications observées.

On distingue 5 types de micro-calcifications :

Type I
Images rondes
planes



0% de
cancers

Type II
Images
régulières



39% de
cancers

Type III
Grains
de sel



39% de
cancers

Type IV
Points
irréguliers



59% de
cancers

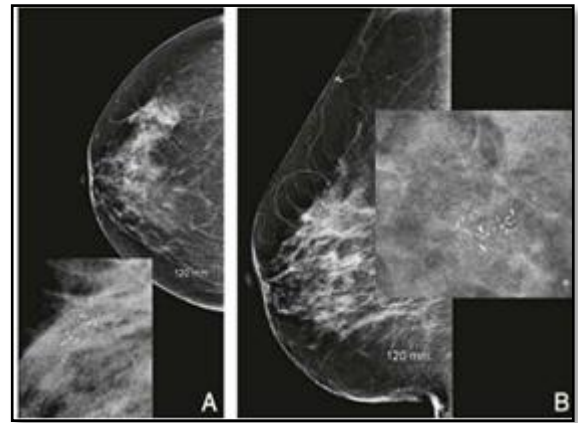
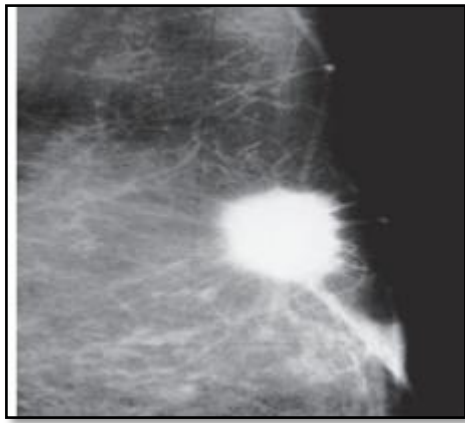
Type V
Vermiculaire



96% de
cancers

Classification des anomalies mammographiques de l'ACR (American College of Radiology)

ACR	Anomalies mammographiques	Interprétation et Attitude
ACR 1	Aucune anomalie	
ACR 2	<ul style="list-style-type: none"> - Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) - Opacités ovales à centre clair (ganglion intra mammaire) - Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie - Image de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome) 	Anomalie bénigne identifiable ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire
ACR 3	<ul style="list-style-type: none"> - Microcalcifications de type 2 d'après Le Gal en foyer unique ou multiple ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard - Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie ou 	Forte probabilité de bénignité mais une surveillance à court terme est conseillée
ACR 4	<ul style="list-style-type: none"> - Microcalcifications de type 3 d'après Le Gal groupée en amas, ou de type 4 peu nombreuses - Images spiculées sans centre dense - Opacités non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué - Distorsions architecturales 	Anomalie indéterminée ou suspecte, qui fait poser l'indication d'une vérification
ACR 5	<ul style="list-style-type: none"> - Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal ou de type 4 nombreuses et groupées - Amas de microcalcifications de topographie galactophorique - Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité 	Forte probabilité de malignité



Microcalcifications classées ACR5

2) Échographie :

Au niveau du Sein :

Elle peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle.

En complément de la mammographie, mais parfois le seul examen (femmes très jeunes d'âge < 30 ans); intérêt pour les femmes ayant des seins denses +++ et chez la femme enceinte (évite les risques d'irradiation).

Plus performante que la mammographie pour déterminer la taille de la tumeur et analyser sa structure interne.

Recherche une autre localisation.

Caractéristiques échographiques écho-génicité (anécho-gène avec renforcement postérieur : plutôt liquidien; hypoécho-gène avec cône d'ombre postérieur : plutôt solide; homogène ou hétérogène).

Description de la forme et des contours.

Taille (en mm), localisation.

Axe par rapport au plan cutané (parallèle ou perpendiculaire).

Respect ou non des structures périphériques.

Modification de la forme lors de la compression par la sonde.

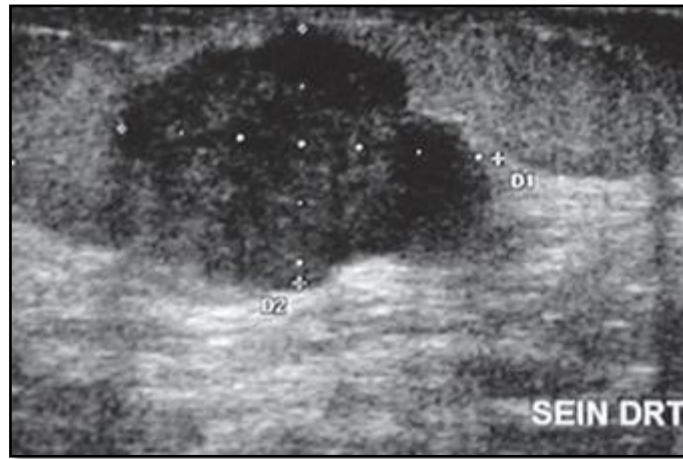
Etude de la vascularisation possible par Doppler.

Possibilité de guidage du radiologue pour la réalisation des microbiopsies. Elle augmente la fiabilité des prélèvements biopsiques.

Au niveau du creux axillaire :

Echographie axillaire si adénopathie cliniquement suspecte

Cet examen a un intérêt thérapeutique : il permet d'éviter la pratique du ganglion sentinelle pour proposer un curage axillaire d'emblée.

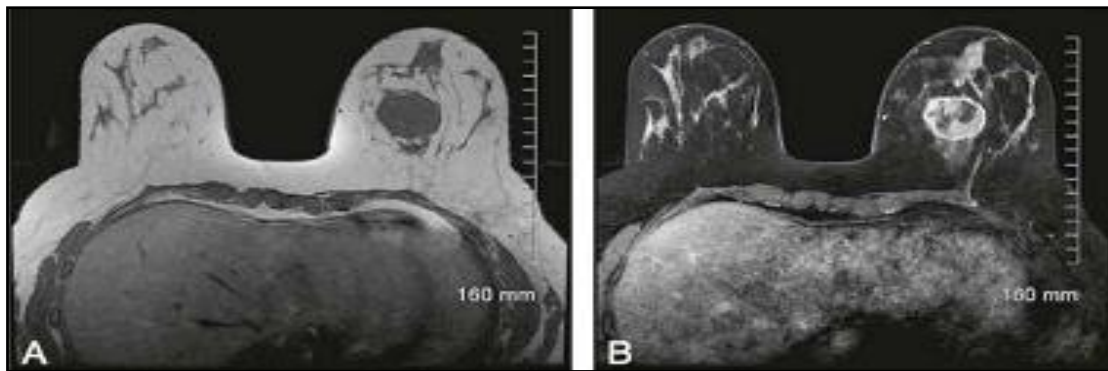


Aspect échographique d'un cancer du sein

3) **IRM mammaire :** Examen de deuxième intention.

Réalisation de préférence en première partie du cycle, non systématique, uniquement dans certaines indications :

- Dépistage des femmes à risque génétique.
- Récidive : sein traité ou prothèse.
- Maladie de Paget du mamelon.
- ADP axillaires métastatiques isolées.
- Evaluation de la réponse après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Recherche de multifocalité- multicentricité (lobulaire).
- Seins denses



IRM mammaire

4) **La galactographie :**

C'est l'opacification d'un canal galactophore, utilisé en cas d'écoulement spontané unilatéral et uniorificiel, non élucidé par l'examen clinique, mammographique et échographique. Avant de pratiquer la galactographie, il est recommandé de réaliser un frottis de l'écoulement.

5) **La cytoponction à l'aiguille :**

Idéalement guidage écho/mammographique (stéréotaxie) ou par la main si le nodule est palpable. N'a de valeur que s'il est positif, une cytologie négative n'élimine pas le diagnostic.

LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE EST HISTOLOGIQUE

6) Etude anatomopathologique des prélèvements percutanés :

Microbiopsie :

Technique : ponction sur un nodule palpable ou avec guidage écho ou stéréotaxique (radiologique) à l'aide d'un pistolet automatique

Résultats : carottes tissulaires prélevées, permettant un diagnostic histologique.

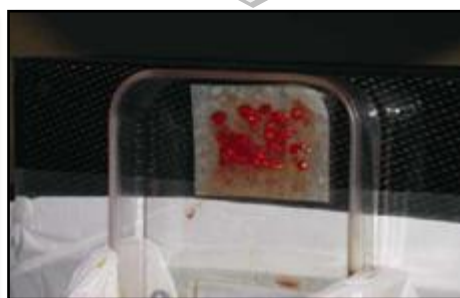
Macrobiopsie :

A l'aide d'un appareil «**Mammotome**» : le principe est identique avec prélèvements tissulaires sous guidage échographique ou stéréotaxique sur une table dédiée, mais la quantité de matériel prélevé est supérieur rendant ainsi cet examen plus performant (en particulier pour les microcalcifications).

La technique de repérage nécessite une immobilisation du sein par un compresseur muni d'une fenêtre de visée que l'on amène au centre de la région à ponctionner.

Deux clichés sont pris avec un écart angulaire de 30°.

Un ordinateur détermine le positionnement du bras guide aiguille. Une aiguille de 21 G de longueur sélectionnée (7 cm) est introduite au travers du guide jusqu'au niveau de la peau qui est alors anesthésiée.



Carottes tissulaires prélevées par Mammotome

La confirmation histologique repose, dans un deuxième temps, sur la biopsie-exérèse chirurgicale de la tumeur. Elle est réalisée au bloc opératoire, avec un examen anatomopathologique extemporané. Si le diagnostic de cancer infiltrant est confirmé, le prélèvement du ganglion sentinelle ou le curage axillaire homolatéral est ensuite réévalué.

C. Anatomopathologie du cancer du sein :

1. Histoire naturelle du cancer du cancer du sein :

Le temps de doublement des cellules cancéreuses est estimé à 3 mois en moyenne, avec des extrêmes allant d'une semaine à un an. On considère qu'il faudra en moyenne 10 ans avec des extrêmes de 1,5 à 20 ans avant que la tumeur devienne cliniquement palpable soit 1 cm environ. On est alors au 30^{ème} doublement.

La tumeur fait 1 milliard de cellules et 3 millions de cellules cancéreuses sont déversées dans le sang ou la lymphe toutes les 24 heures. Ce fait explique que les métastases soient en place au moment du diagnostic clinique mais trop petites pour être détectables.

2. Extension du cancer :

L'extension locale :

Se fait en surface, le long du galactophore avec extension multicentrique, ensuite la graisse et le conjonctif sont envahis, puis la peau.

L'extension lymphatique régionale :

Se fait par : Embolie des cellules néoplasiques ; Perméation.

Elle est d'autant plus fréquente que la tumeur est plus grosse :

- Un tiers des patientes dont la tumeur est inférieure à 3 cm ont des ganglions envahis (N+)
- La moitié des patientes dont la tumeur est supérieure à 3 cm ont des ganglions envahis.

L'extension se fait d'abord aux ganglions axillaires centraux, puis axillaires hauts, puis sous claviculaires. La chaînemammaire interne est surtout envahie en cas de lésions des quadrants internes.

Les métastases se font par voies veineuses et lymphatiques vers les os (43 %), le poumon et la plèvre (29 %), le foie (17 %), le cerveau (5 %).

Dans 27 % des cas, les métastases sont multiples. La dissémination métastatique dépend : de la taille de la tumeur, du nombre de ganglions envahis mais aussi du grade histologique et du temps de doublement. Le temps de doublement des métastases est en général supérieur à celui de la tumeur primitive.

Ce schéma montre bien la longue histoire du cancer avant le diagnostic clinique.

Histoire naturelle du cancer du sein

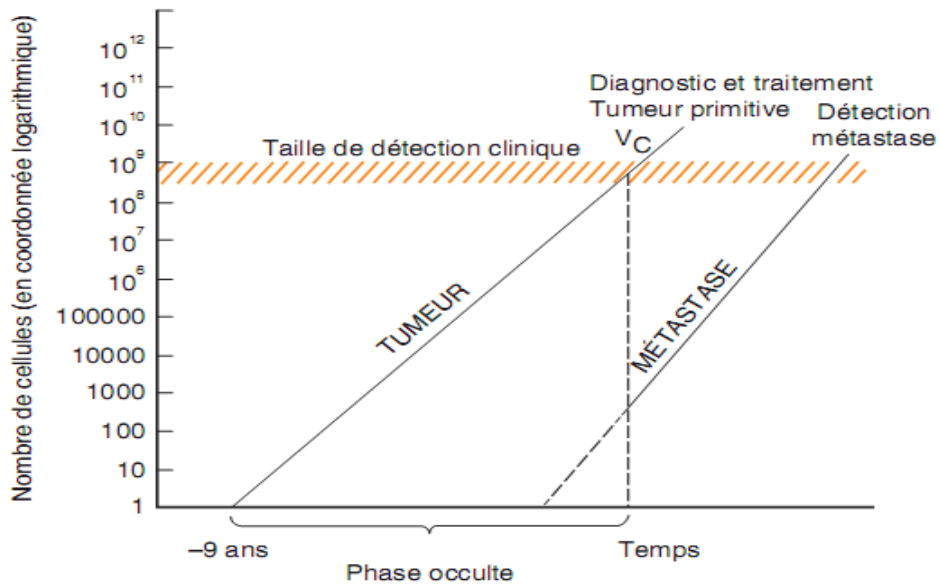
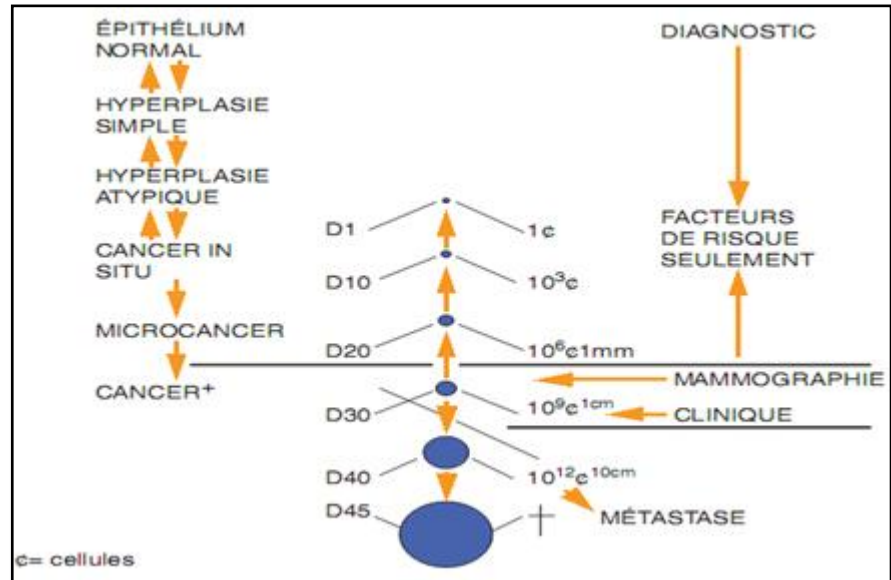
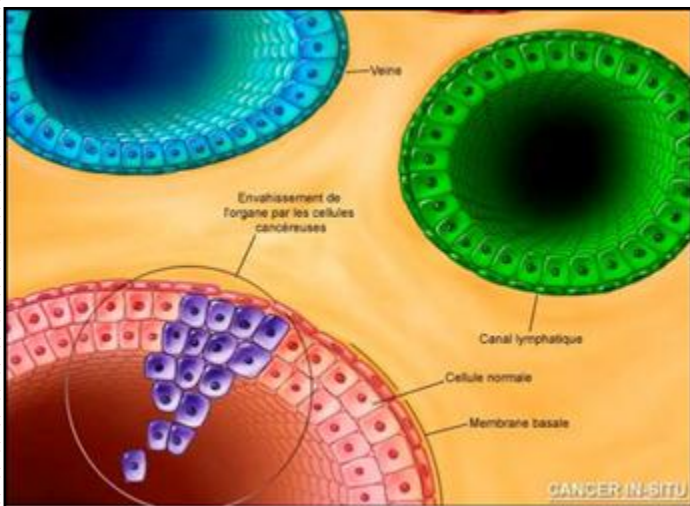
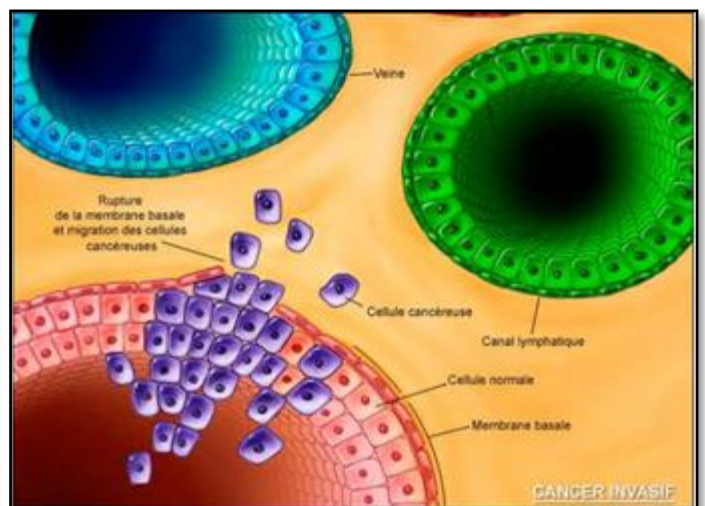


Schéma de l'évolution du cancer du sein

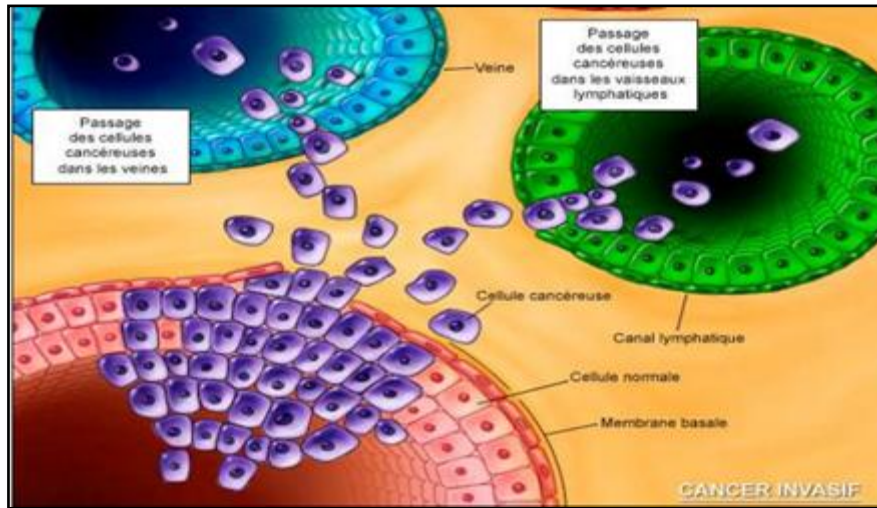
De l'in-situ à l'infiltrant :



Cancer in-situ : membrane basale intacte



Cancer invasif : franchissement de la membrane



Cancer invasif : extension par voie veineuse et lymphatique

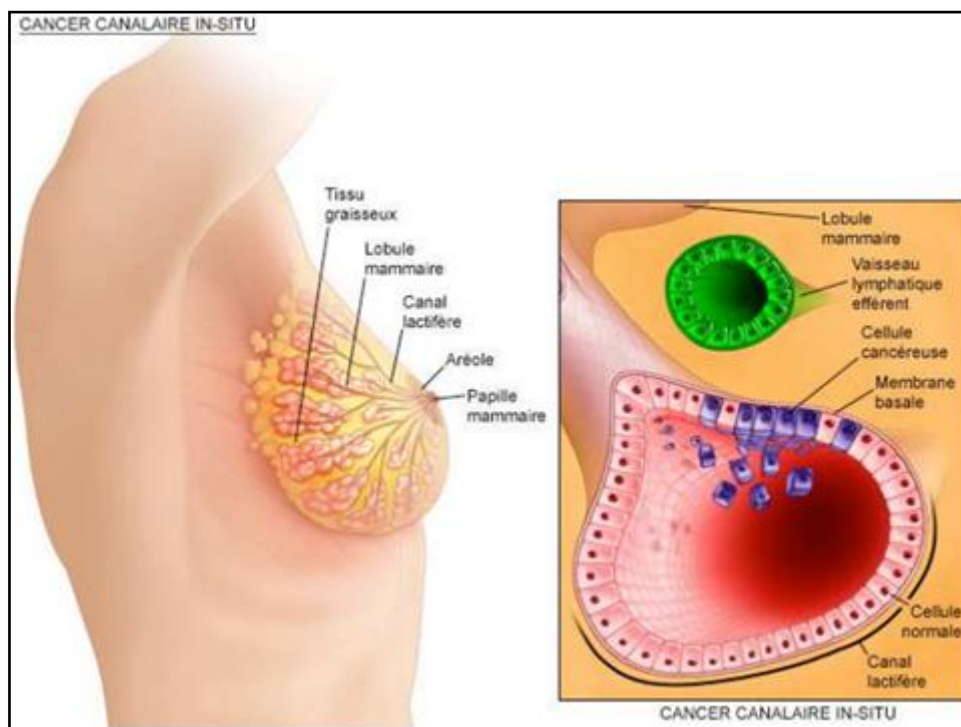
3. Les types histologiques du cancer du sein :

a. Carcinomes non infiltrants:

❖ Carcinome canalaire in situ (intra-canaulaire) (CCIS) :

L'OMS définit le CCIS comme une lésion intra-canaulaire sans effraction de la membrane basale caractérisée par une prolifération cellulaire accrue, des atypies cellulaires légères à marquées et une tendance inhérente mais non obligatoire vers un carcinome mammaire infiltrant.

La classification des CCIS est actuellement principalement basée sur le grade nucléaire, la présence de nécrose, et le type architectural .

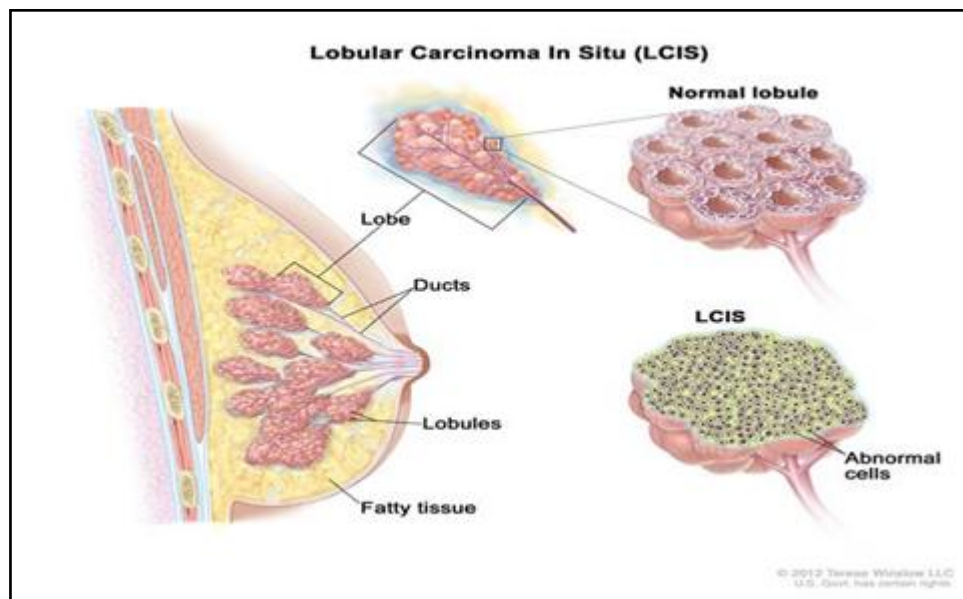


❖ Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Le CLIS est une lésion rare (1 à 3,8 % des cancers du sein), il est retrouvé dans 0,5 à 4 % des biopsies réalisées pour lésions bénignes. C'est une prolifération épithéliale développée à partir de l'épithélium des lobules. Les acini apparaissent comblés et distendus par des petites cellules rondes monotones et non cohésives.

Le CLIS peut s'accompagner d'altérations épithéliales extralobulaires, en particulier sous la forme d'une infiltration dite pagétoïde de l'épithélium des canaux galactophores juxtalobulaires. Le diagnostic peut être difficile, notamment avec l'hyperplasie lobulaire atypique, ce qui justifie pour beaucoup leur regroupement

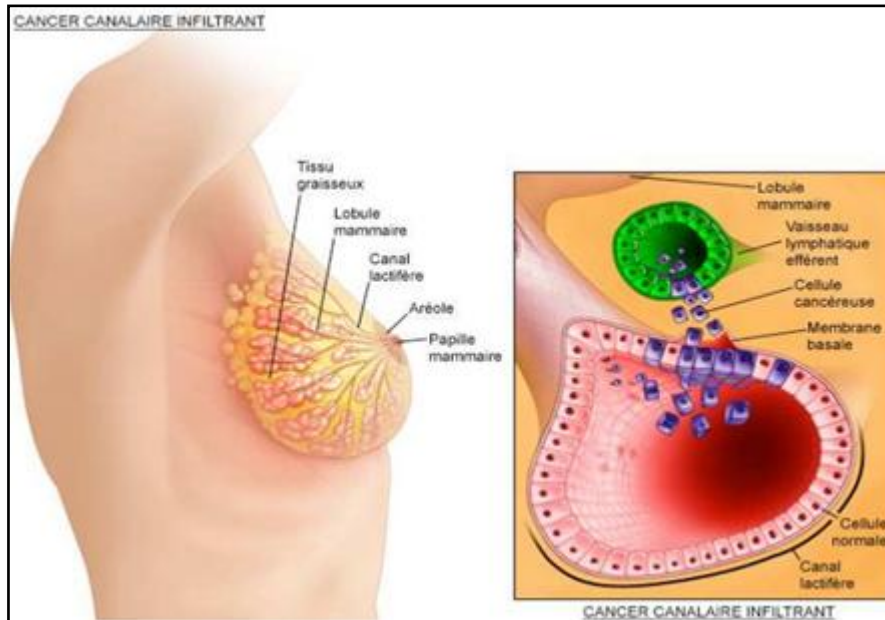
sous le terme de néoplasie lobulaire. Des études de pièces de mastectomie faite après diagnostic de CLIS ont montré que la multicentricité de ces lésions était fréquente (jusque 90 %), ainsi que la bilatéralité (jusque 69 % des cas).



b. Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique :

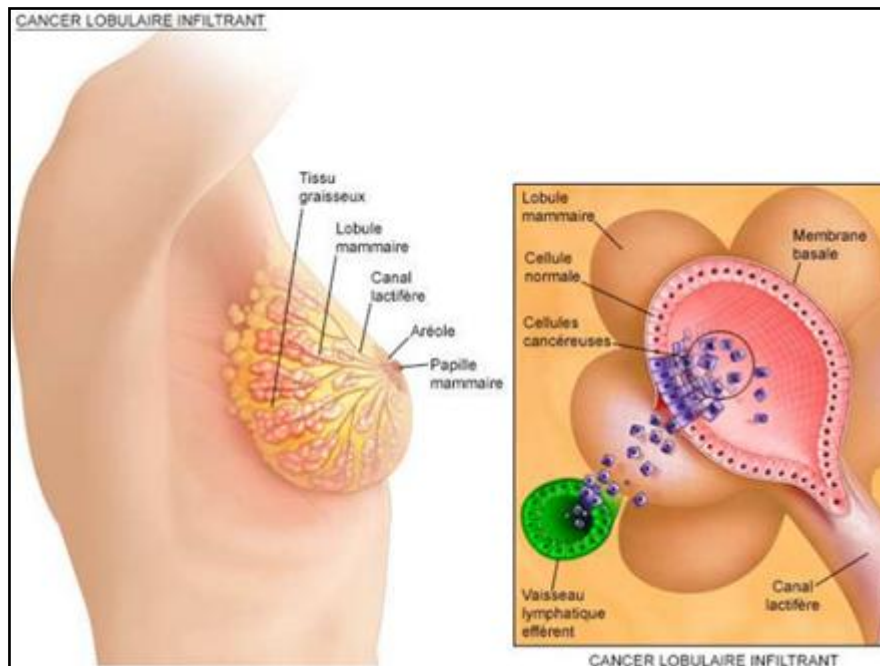
Il s'agit de la forme la plus fréquente des cancers du sein représentant environ 80 % des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes "de type non spécifique" (TNS) ou "sans autre indication" (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie, comme le carcinome lobulaire ou tubulaire.

les aspects des cellules sont très variés en fonction du degré de différenciation.



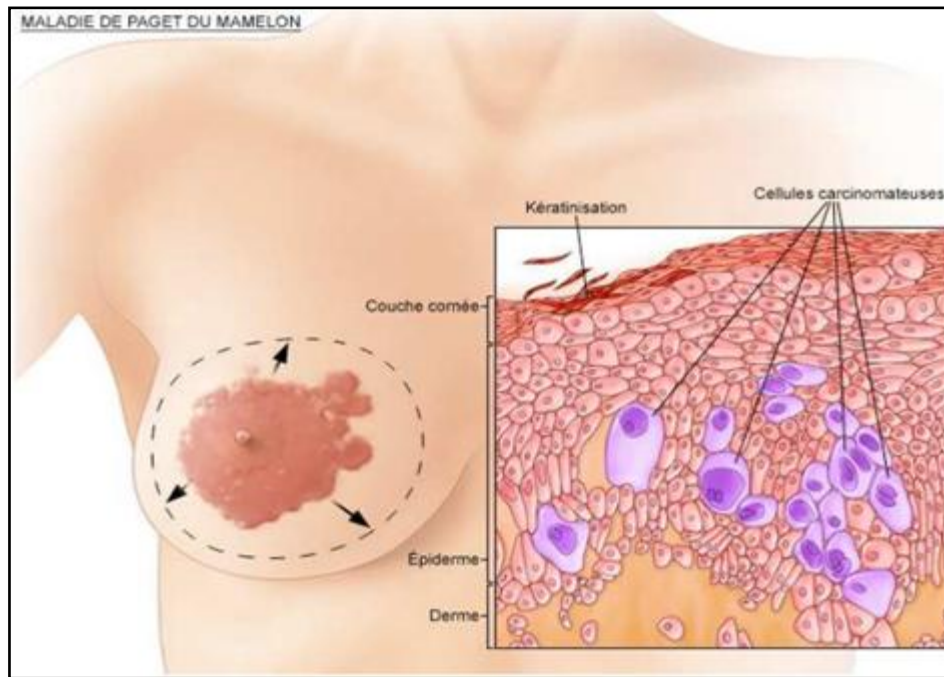
c. Carcinome lobulaire infiltrant

C'est un carcinome invasif représentant 5 à 15 % des cancers, les cellules sont non cohésives, de petite taille, à noyau rond à chromatine fine, et à cytoplasme abondant. Ces cellules sont isolées ou organisées en « fils indiennes », dans un stroma fibreux. Les mitoses sont le plus souvent rares.



d. Maladie de Paget du mamelon :

Cliniquement, elle se présente comme un eczéma du mamelon. La maladie de paget du mamelon est la présence de cellules épithéliales glandulaires malignes dans l'épithélium malpighien du mamelon, elle est presque toujours associée à un carcinome intracanaire sous-jacent, qui évolue habituellement plus qu'un canal lactifère avec ou sans infiltration profonde du sein. La maladie de paget du mamelon sans carcinome sous-jacent est rare. L'incidence est estimée à 1 à 4,3 % des cancers du sein.



e. Autres formes de carcinomes :

(papillaire, tubuleux, mucineux, médullaire, adénoïde kystique, sarcome, lymphome) sont plus rares.

D. Diagnostic différentiel :

Devant un nodule ou une masse :

- Adénofibrome
- Kyste
- Hématome et cytotéatonecrose
- Abscess
- Tumeur phyllode bénigne
- Granulome inflammatoire chronique

Devant un sein inflammatoire :

- Abscess du sein
- Thrombophlébite
- Kyste surinfecté
- Mastite (infectieuse, puerpérale, lymphocytaire, à plasmocytes)

Devant un écoulement mamelonnaire unilatéral :

- Ectasie canalaire sécretoire
- Papillome rétrogalactophorique,
- Galactorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire (cytologie négative)

VI. Bilan d'extension :

A. Bilan clinique :

1. Extension locorégionale :

Peut être appréciée par un examen physique du sein et des aires ganglionnaires.

On note: - la taille tumorale,

- la fixation à la peau ou à la paroi thoracique,

- la présence de signes inflammatoires : Les signes inflammatoires se définissent

cliniquement: érythème cutané, œdème, augmentation de la chaleur locale, douleur.

L'inflammation est généralement d'apparition et de progression rapides. Elle peut apparaître d'emblée ou sur une tumeur négligée. le degré de l'inflammation est apprécié par la classification PEV(Poussée Evolutive) :

- La PEV 1 : se définit par le doublement du volume tumoral en moins de 6 mois.

- La PEV 2 : correspond à une inflammation d'une partie du sein.

- La PEV 3 :correspond à une inflammation de tout le sein (mastite carcinomateuse).

L'existence d'ADP axillaires et / ou sus-claviculaires.

2. Extension à distance :

Par l'interrogatoire recherchant les signes de métastase et l'examen physique des sites métastatique possibles :

- Au niveau pulmonaire: on recherche : une dyspnée , un épanchement pleural

- Au niveau squelettique: on recherche : des douleurs osseuses, des fractures pathologiques

- Au niveau du Cerveau: on recherche : des céphalées, des troubles neurologiques

- Au niveau Hépatique: on recherche: une hépatomégalie, une ascite

- Sans oublier l'appréciation de l'état général

B. Bilan par imagerie :

1. Extension locorégionale :

Mammographie

Echographie mammaire et axillaire bilatérale

IRM mammaire,

2. Extension à distance :

Radiographie thoraciques de face: la plupart des lésions > 10 mm sous forme de nodules ou de « lâchés de ballons »

TDM thoracique.

Echographie ou TDM abdominale : métastases aux organes abdominaux (foie+++).

Scintigraphie osseuse auTc 99m : métastases osseuses.

Scanner cérébral : si signes neurologiques d'appel.

C. Bilan biologique :

Hémo gramme

Ionogramme sanguin (ca⁺⁺) : hypercalcémie maligne : métastases osseuses

Bilan hépatique

Bilan des marqueurs du kc du sein: CA15.3, ACE.

**A la fin du bilan d'extension on
peut classer le cas selon la
classification TNM**

Classification TNM clinique

TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i> Tis (DCIS) : carcinome canalaire <i>in situ</i> TIS (CLIS) : carcinome lobulaire <i>in situ</i> Tis Paget : maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
T(m)	Plusieurs foyers tumoraux distincts
T1	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension T1mic : micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension T1a : 0,1 cm ≤ T ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension T1b : 0,5 cm ≤ T ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension T1c : 1 cm ≤ T ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de plus de 2 cm et de moins de 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm
T4	Tumeurs de toutes tailles mais avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau T4a extension à la paroi thoracique T4b extension à la peau : œdème ou ulcération ou nodule T4c extension à la paroi et à la peau T4d tumeur inflammatoire
N0	Pas d'adénopathie régionale (axillaire ou mammaire interne)
N1	Adénopathie axillaire homolatérale mobile
N2	Adénopathie axillaire homolatérale fixée
N3	Adénopathie mammaire interne homolatérale
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance

CLASSIFICATION TNM

Tx : aucune information sur la tumeur

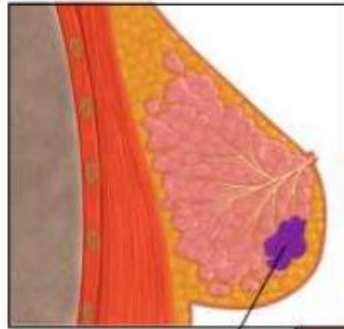
TUMEUR PRIMITIVE

T1 : tumeur de moins de 2 cm

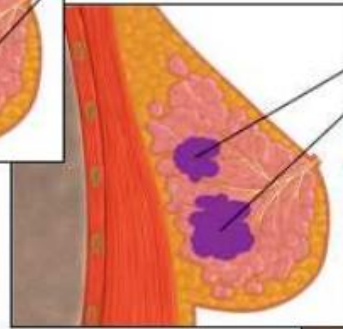
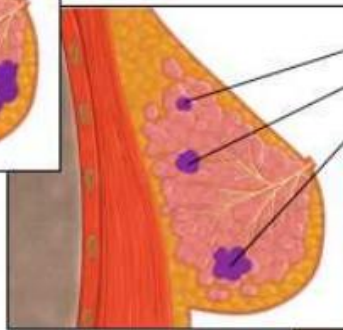
T1a : < 0,5 cm

T1b : 0,5 à 1 cm

T1c : 1 à 2 cm



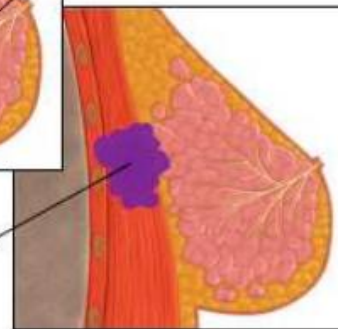
Tis : Carcinome in-situ



T2 : tumeur de 2 à 5 cm

T3 : tumeur de plus de 5 cm

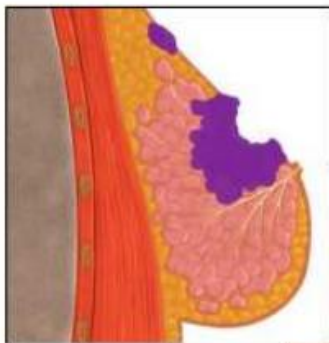
T4a : tumeur étendue à la paroi thoracique, quelle que soit sa taille



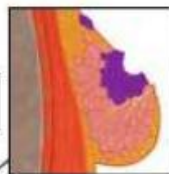
CLASSIFICATION TNM

TUMEUR ÉVOLUÉE

T4b : tumeur étendue à la peau, quelle que soit sa taille : oedème, peau d'orange, ulcération, nodules intimes sur le sein

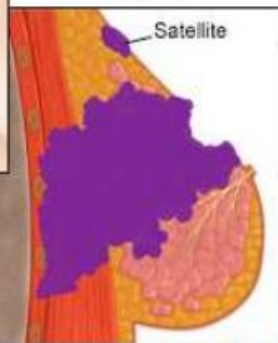


T4c : T4a + T4b

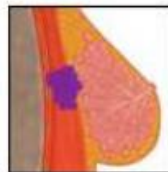


T4b

Satellite

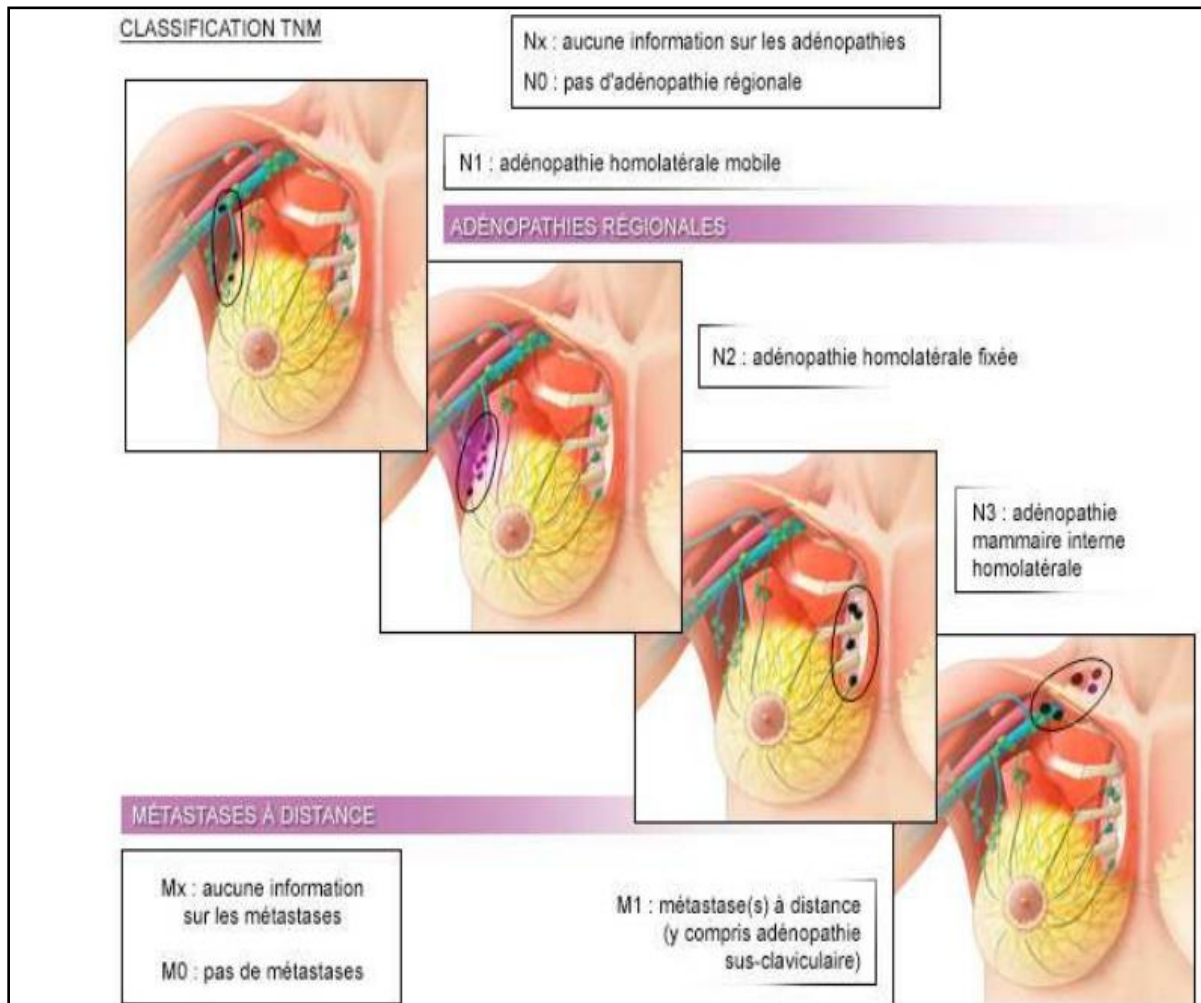


T4a



T4d : cancer inflammatoire





Ces éléments se regroupent en stades :

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

VII. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DU CANCER DU SEIN :

A. Définitions générales :

Un facteur pronostique : va permettre, en l'absence de traitement, de prédire l'évolution de la maladie en termes de risque de rechute et de décès (survie).

Un facteur prédictif : va permettre de prédire l'évolution de la maladie sous traitement et d'orienter une décision thérapeutique (réponse, toxicité).

B. Facteurs pronostiques « classiques » dans le cancer du sein :

Plusieurs critères clinico-pathologiques sont utilisés pour déterminer si un cancer du sein est à priori de bon ou de mauvais pronostic, et déterminer si un traitement complémentaire systémique doit être administré (chimiothérapie, hormonothérapie), afin de diminuer le risque de récurrence et de décès.

1. Age :

C'est un facteur pronostic et prédictif : Un âge ≤ 40 ans est associé à des taux de rechute et de mortalité plus élevés que ceux rapportés en population générale. En effet, les cancers du sein survenant chez des femmes très jeunes correspondent le plus souvent à des formes avancées au diagnostic et agressives

2. Type histologique :

Le pronostic favorable de certains types histologiques est actuellement communément admis. Cela concerne les types dits « spéciaux », le carcinome tubulaire, tubulolobulaire, le carcinome mucineux ou colloïde et le carcinome cribroforme infiltrant qui présentent un meilleur pronostic que le carcinome canalaire dénommé *no special type* (NST).

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

3. Envahissement ganglionnaire :

Le *staging* des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes . De nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. De manière globale, la survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions.

Il y a également une relation avec la récurrence locorégionale en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire. Par ailleurs, l'envahissement de ganglions dans des relais plus distants que le premier relais ganglionnaire inférieur est également de moins bon pronostic, tout comme l'envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne.

4. Taille tumorale :

Les dimensions doivent être obtenues macroscopiquement, au millimètre près, après fixation. La taille tumorale est établie sur la plus grande dimension. Cette évaluation doit, dans la mesure du possible, être reprécisée sur coupes histologiques. La taille tumorale est un facteur pronostique important et indépendant dans des études multivariées. Il y a une relation significative bien établie entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic.

5. Grade histo-pronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis :

Le grade SBR comprend 3 grades (I, II, III) et est obtenu par l'addition de 3 critères : (Les 3 critères sont cotés en 1, 2 et 3) :

❖ Architecture (appréciée sur l'ensemble de la tumeur) :

1. La tumeur comprend majoritairement des tubes (> 75%)
2. Tumeur partiellement tubulaire (10 - 75%)
3. Aucun tube ou très peu (< 10%)

❖ Atypies cytonucléaires (partie de la tumeur comprenant le plus de pléomorphisme nucléaire) :

1. Noyaux petits, réguliers et monomorphes
2. Atypies modérées
3. Noyaux pléomorphes avec atypies marquées

❖ Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) :

Le nombre de mitoses est compté sur 10 champs consécutifs, au grossissement X400.

1. ≤ 10 mitoses
2. $11 \leq$ nombre de mitoses ≤ 20
3. ≥ 21 mitoses

L'addition des 3 critères permet de déterminer le grade SBR :

Grade I : 3, 4 ou 5 (tumeur bien différenciée)

Grade II : 6 ou 7 (tumeur moyennement différenciée)

Grade III : 8 ou 9 (tumeur peu différenciée)

Plus le grade SBR est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic

6. *Présence d'embolies tumorales dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins (LVI = lymphovascular invasion) :*

Histologiquement, les embolies sont observées dans de petites structures vasculaires en périphérie de la lésion infiltrante et il est souvent malaisé de déterminer s'il s'agit d'un artefact de rétraction tissulaire ou d'un vaisseau lymphatique. Les embolies néoplasiques se trouvent surtout chez les patientes porteuses de métastases ganglionnaires et dans 5 à 10 % des cancers sans atteinte ganglionnaire (N0).

La présence de LVI est donc un facteur pronostic indépendant, à la fois du risque de récurrence locale mais également à distance, et est prise en considération pour la décision du traitement adjuvant.

7. *Les Signes Inflammatoires :*

Facteur pronostique : La présence de signes inflammatoires comme la rougeur, l'œdème, la douleur, parfois l'atteinte du derme, signe un pronostic identique à un cancer métastatique.

Facteur prédictif : Hormonorésistance

8. *Statut des récepteurs hormonaux (RH) :*

La présence des récepteurs hormonaux (œstrogène ;progestérone) est recherchée de manière systématique dans le cancer du sein :

Facteur pronostique : La présence d'un des 2 récepteurs améliore durant les 5 à 7 premières années les courbes de survie

Facteur prédictif : RH + : prédit l'efficacité de l'Hormonothérapie ; Les patients ayant une tumeur RE+ / RP- auraient un moins bon pronostic que les tumeurs RE+ / RP+ et répondraient moins bien à l'hormonothérapie adjuvante

9. *Statut HER2 (Human Epidermal Growth Factor 2):*

HER2 est une protéine naturellement présente dans l'organisme. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire(c-erbB2) impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire. Quand une cellule devient cancéreuse, il peut arriver que le nombre de récepteurs HER2 présents à sa surface augmente anormalement. Cette augmentation favorise la croissance des cellules cancéreuses. On dit alors que ces cellules « surexpriment » HER2 ou qu'elles sont HER2 positives. La surexpression du récepteur HER2 est retrouvée chez 12 à 20 % des femmes atteintes d'un cancer du sein et une thérapie ciblée anti-HER2 pourra alors être proposée. La surexpression et / ou l'amplification de HER2 sont associés à un pronostic défavorable, caractérisant des tumeurs avec un grade et un indice de prolifération élevés, une atteinte ganglionnaire plus fréquente, des RH négatifs dans 50% des cas et un risque de récurrence plus important.

Le statut HER2, est aussi un facteur prédictif du bénéfice clinique apporté par les thérapies anti-HER2.

10. *Ki-67 :*

Le Ki-67 est une protéine nucléaire présente dans la cellule à différentes phases du cycle cellulaire, mais pas en phase de quiescence G0. C'est donc un marqueur de prolifération cellulaire.

- un taux élevé de Ki-67 est associé à un mauvais pronostic.

C. Classifications moléculaires du cancer du sein :

Le développement des analyses génomiques permet d'analyser simultanément l'expression de nombreux gènes (jusqu'à 25 000 gènes) grâce aux puces à ADN ou microarrays et donner un profil de chaque tumeur et permet ainsi de proposer une nouvelle classification dite "**moléculaire**" en classes ou sous-types dans le cancer du sein.

L'immuno-marquage de cytokératines spécifiques des cellules luminales et basales a, de son côté, contribué à la validation de cette nouvelle approche.

En fait toutes ces nouvelles techniques permettent actuellement d'identifier des sous-classes moléculaires de cancers du sein invasifs pouvant correspondre à des pronostics et des traitements différents.

Classifications moléculaires

- **Luminal A** : bas grade, RE+++ , bon pronostic
- **Luminal B** : moins bien différenciés et plus proliférants que Luminal A, RE+, pronostic un peu moins bon
- **HER2** : amplification et/ou surexpression HER2, plus agressifs, sensibles trastuzumab (surtout si myc amplifié ?)
- **Basal** : haut grade, RE- RP- HER2-, agressifs, chimiosensibles
- **Normal** : profil de sein « normal »; mal défini

VIII. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré thérapeutique permet d'identifier les comorbidités de la patiente et la faisabilité des différents traitements.

En cas de proposition de traitement par une hormonothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée, le bilan doit être adapté au choix des molécules prescrites et conforme aux résumés des caractéristiques du produit.

La demande d'examens spécifiques peut être requise selon les antécédents et comorbidités déjà connues de la patiente.

Le Bilan biologique doit comprendre :

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

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

Appréciation de l'état général.

Sur le plan psychologique : Proposer un soutien psychologique à la patiente et à son entourage. On explique à la malade le traitement, ses contraintes, les bénéfices qu'on peut en

espérer, les complications éventuelles. On explique également la nécessité de la surveillance à long terme à cause du risque de rechute. On note enfin dans le dossier que ces informations ont été données.

IX. La prise en charge thérapeutique de cancer du sein :

A. Les formes non métastatiques :

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et adressé au médecin traitant.

1. Les objectifs :

- Conduire un traitement adapté à la patiente et au stade de sa maladie.
- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.
- Augmenter la survie et réduire les récurrences.
- Améliorer la qualité de vie.

2. Moyens :

a. Chirurgie :

La Chirurgie conventionnelle :

❖ Chirurgie sur la tumeur :

La chirurgie conservatrice :

La réalisation d'une tumorectomie ne dépend pas uniquement de la taille tumorale et du volume du sein. L'objectif est d'obtenir l'exérèse carcinologique avec un traitement esthétique acceptable. L'information de la patiente sur le risque de rechute locale, le résultat esthétique attendu, la nécessité d'une radiothérapie complémentaire est indispensable pour lui permettre d'exprimer un choix éclairé.

🔴 Indications :

- Lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm
- Les tumeurs entre 3 et 4 cm (si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet)
- Lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm), si elles sont dans le même quadrant et accessibles à une exérèse en monobloc en limites saines.
- Les tumeurs T2 > 3 cm qui semblent pouvoir être accessibles à une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.
- La situation rétro-aréolaire de la tumeur ne constitue pas une contre-indication de principe au traitement conservateur.
- Lésions infra-cliniques avec un repérage radiologique.
- En cas de micro-calcifications : Une radiographie per-opératoire de la pièce sera réalisée afin de s'assurer que l'ensemble des micro-calcifications et le clip ont été réséqués.

🔴 Contre indications :

- Tumeur T4
- Tumeur T3 en l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante
- Lésions multifocales ou bifocales dans plusieurs quadrants.

- Contre-indication à la radiothérapie, ou radiothérapie irréalisable dans les délais, ou refus de la radiothérapie par la patiente.
- Tumeurs inflammatoires (T4d).

La chirurgie radicale : Mastectomie :

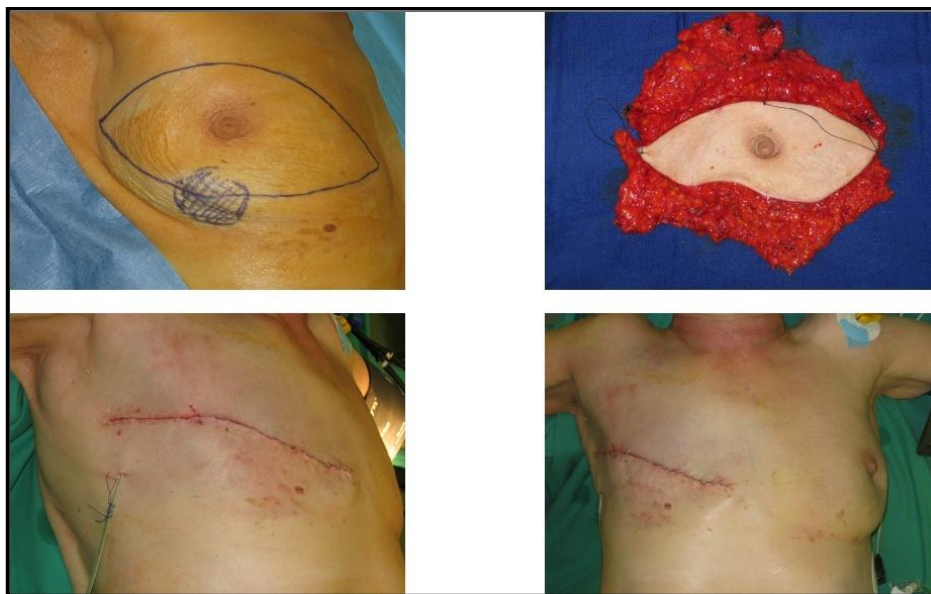
C'est l'exérèse de toute la glande mammaire avec conservation du pectoral.

♀ Indications :

- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques
- Tumeur T4b
- Tumeur T4d (cancer inflammatoire) après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable dans les délais ou refus de radiothérapie par la patiente.

♀ Contre indications :

- Lésions T2 > 3cm et T3 unifocales, pour lesquelles un traitement conservateur peut être envisagé après un traitement néo adjuvant, 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.



La Mastectomie

❖ Chirurgie du creux axillaire :

Curage axillaire :

La réalisation d'un curage axillaire doit être systématique pour tous les cancers du sein infiltrants.

Le caractère infiltrant de la tumeur doit être connu en préopératoire à l'aide d'une biopsie, ou en peropératoire par un examen extemporané.

Le curage axillaire doit respecter le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal et le pédicule vasculaire qui l'accompagne et si possible les premier et deuxième nerfs perforants intercostaux. En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaire externe peuvent également être disséquées et respectées.

La technique de référence réside en un curage emportant les 2 premiers étages de Berg.

Le nombre optimal de ganglions garant de la qualité du curage est d'une dizaine. En effet, un gain de survie estimé entre 5 et 10 % a été rapporté lorsqu'un curage axillaire est réalisé.

Ganglion axillaire sentinelle(GS) :

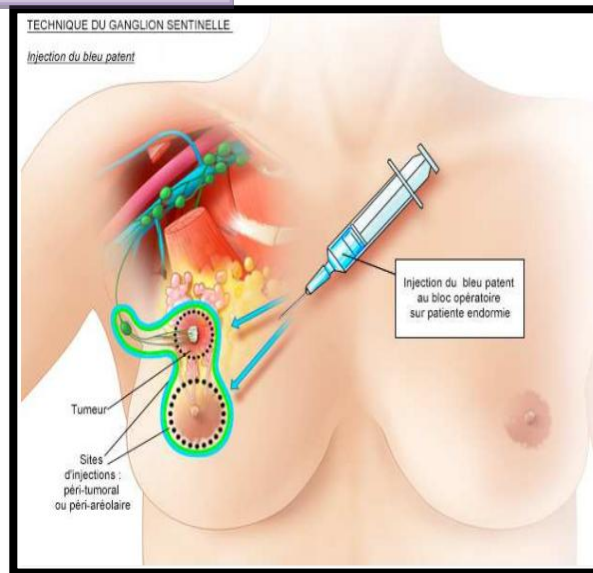
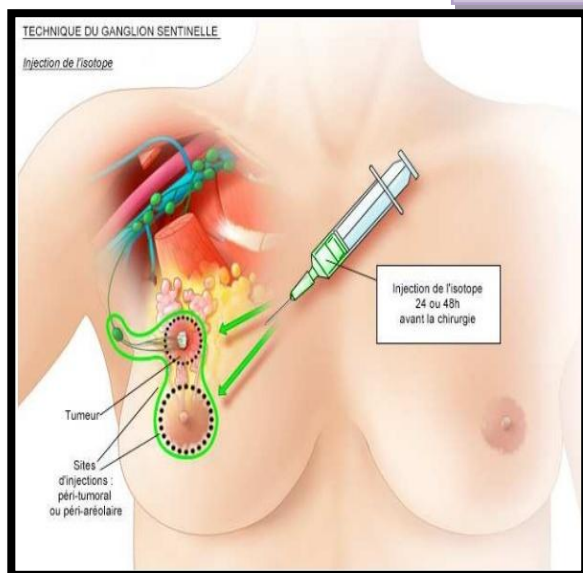
La technique du ganglion sentinelle a pour but de limiter le geste axillaire en détectant le ou les ganglions de drainage du sein. Cette technique est limitée aux tumeurs avec risque faible d'envahissement axillaire.

La détection double (isotopique et colorimétrique, en ayant précisé les lieux d'injection) est recommandée, mais la dénomination d'un GS peut être validée si la détection par une seule technique s'est avérée de bonne qualité, sans ambiguïté. L'injection de bleu est contre-indiquée en cas de contexte allergique avéré. Le site d'injection du bleu sera préférentiellement péri-tumoral sous-cutané, mais il peut être aréolaire (en particulier en cas de tumeur périphérique supéro externe).

La patiente doit avoir été prévenue des avantages et des inconvénients éventuels de cette technique, et en particulier de l'éventualité d'une ré-intervention secondaire.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ❑ Connaissance de l'état ganglionnaire sans réaliser de curage ❑ ↓ la morbidité du curage ❑ > 70% de curages inutiles car N négatif 	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Contrainte de la technique ❑ Choc anaphylactique au bleu ❑ Tatouage du sein pendant 4 à 6 mois ❑ Faux négatifs : 3 à 5% ❑ Risque de 2^e chirurgie

Technique de détection du GS



Chirurgie oncoplastique/ Reconstruction mammaire :

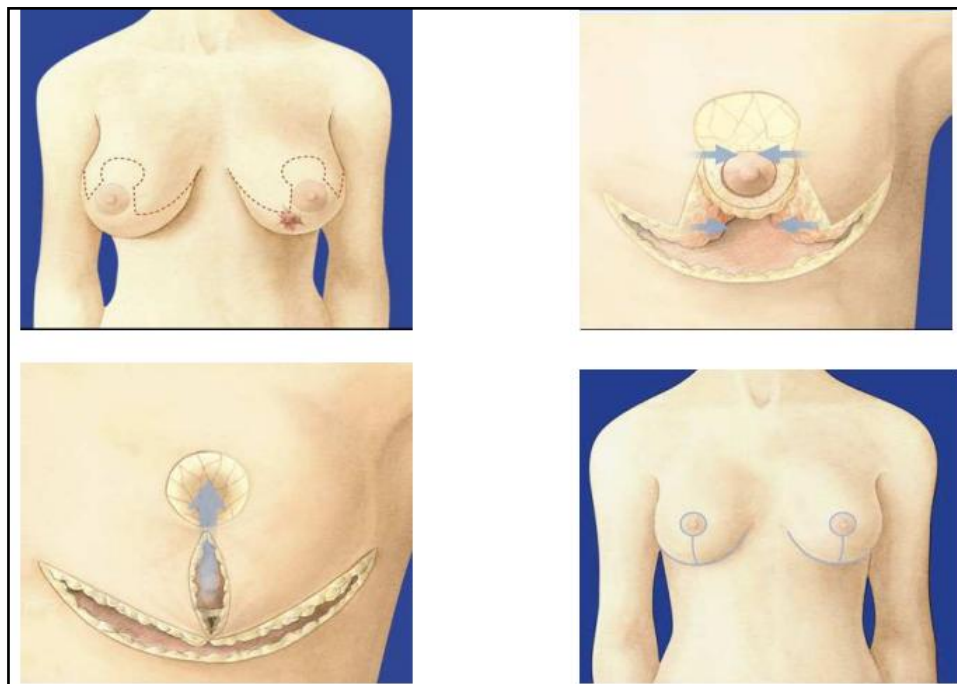
❖ Chirurgie oncoplastique :

La chirurgie oncoplastique se définit comme l'utilisation de techniques de chirurgie plastique lors du traitement conservateur du cancer du sein.

L'exérèse tumorale est corrélée à un geste plastique de comblement du défaut glandulaire pour préserver la morphologie du sein et améliorer les résultats esthétiques.

L'objectif principal est de prévenir les déformations mammaires, tout en assurant les principes carcinologiques. Elle s'adresse aux tumeurs uniques ou aux tumeurs à foyers multiples de proximité, dont l'exérèse simple risquerait de donner un résultat cosmétique insuffisant. Elle permet d'étendre les indications du traitement conservateur aux tumeurs rétro-aréolaires et aux tumeurs de plus de 3 cm, certains auteurs allant jusqu'à 5 cm, voire parfois plus. Elle peut s'adresser également aux tumeurs moins volumineuses en l'absence d'hypertrophie mammaire.

Différentes techniques sont proposées dont le choix dépend essentiellement de la localisation de la tumeur.



Chirurgie oncoplastique

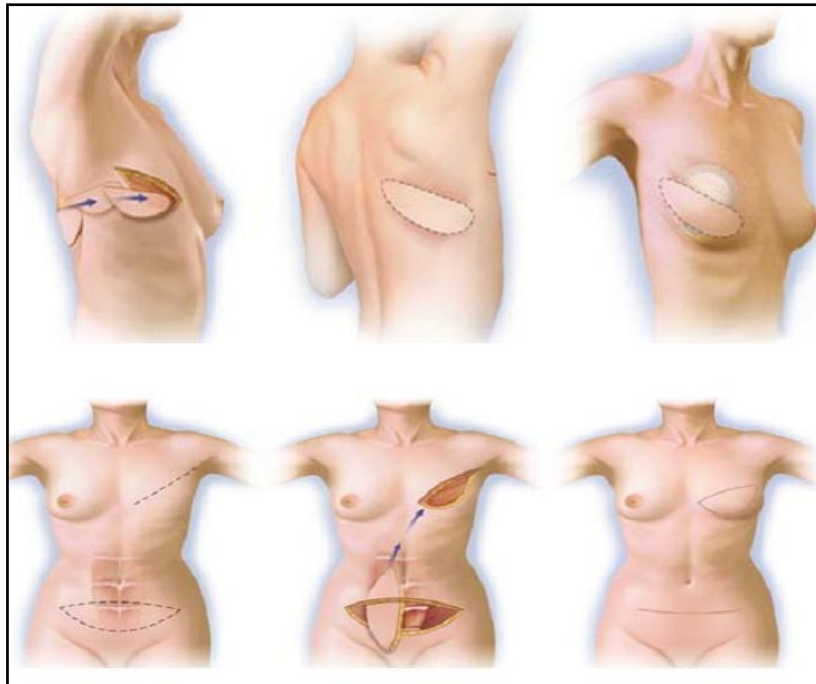
❖ Reconstruction mammaire :

La reconstruction mammaire fait partie intégrante de la prise en charge d'une patiente ayant subi une mastectomie totale pour cancer du sein.

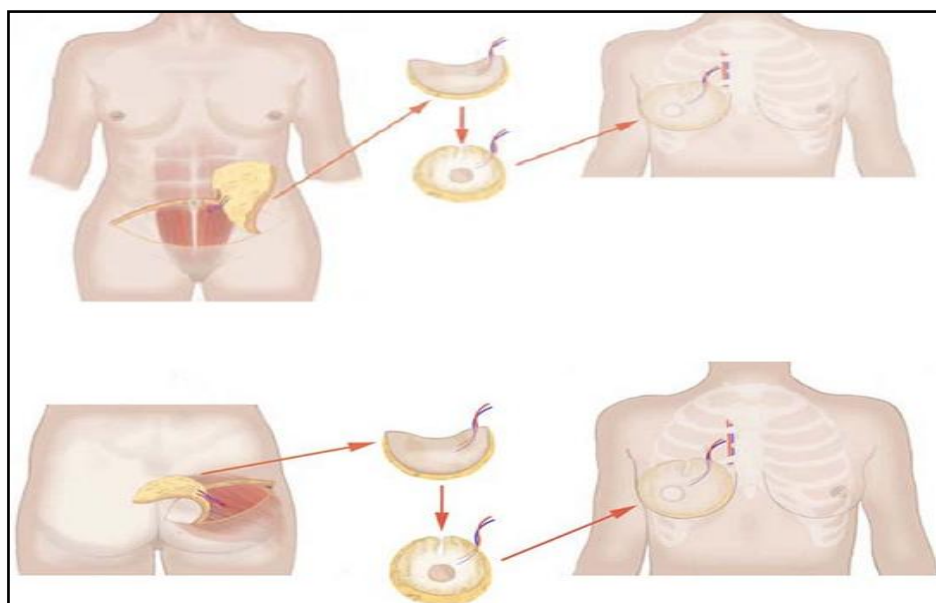
Elle peut être immédiate ou différée, et dans ce cas il est préférable de respecter un délai minimal de 6 mois après la radiothérapie.

Différentes techniques sont proposées face à l'augmentation de la demande des patientes :

- Prothèse ronde ou anatomique en sérum ou silicone (informations de la patiente sur avantages et inconvénients).
- Expandeur
- Lambeau musculocutané du grand dorsal avec ou sans prothèse
- Lambeau musculocutané du grand droit de l'abdomen ou TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous)
- Lambeau cutané-graisseux abdominal ou DIEP (deep inferior epigastric perforators)
- Lambeau fessier libre
- Lambeau du droit interne
- Lambeau antérolatéral de cuisse



Lambeau du grand dorsal- TRAM



DIEP - lambeau fessier libre

b. Radiothérapie :

Elle détruit les cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et donc à l'origine d'une mort cellulaire retardée.

La radiosensibilité, différente entre tissu sain et tumeur, se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales. Ce traitement est appliqué sur le sein, si ce dernier n'a pas été enlevé, sur la paroi après ablation complète du sein et sur les aires ganglionnaires.

⌘ Indication :

En cas de traitement conservateur : la RTH sur le sein est indiquée dans tous les cas de conservation

En cas de traitement radical : la RTH est indiquée en présence d'au moins 1 des facteurs suivants :

- Tumeur > 5 cm
- Limites d'exérèse envahies ou tangent
- Atteinte cutanée ou musculaire
- Embolies tumorales
- Multifocalité
- SBR III
- Age \leq 40 ans
- Aires ganglionnaires :
 - Creux axillaire : il n'y a pas d'indication d'irradiation de la région axillaire après ganglion sentinelle ou après curage complet. La RTH sera discutée en cas de curage incomplet ou d'envahissement axillaire massif
 - Creux sus-claviculaire : son irradiation est indiquée en cas d'envahissement ganglionnaire $N \geq 4$ ou envahissement de tous les ganglions prélevés.
 - Chaîne mammaire interne : son irradiation sera discutée en cas de localisation interne ou centrale, ou en cas d'envahissement ganglionnaire massif. Elle tient compte également de la taille tumorale, les embolies tumorales et l'âge de la patiente.

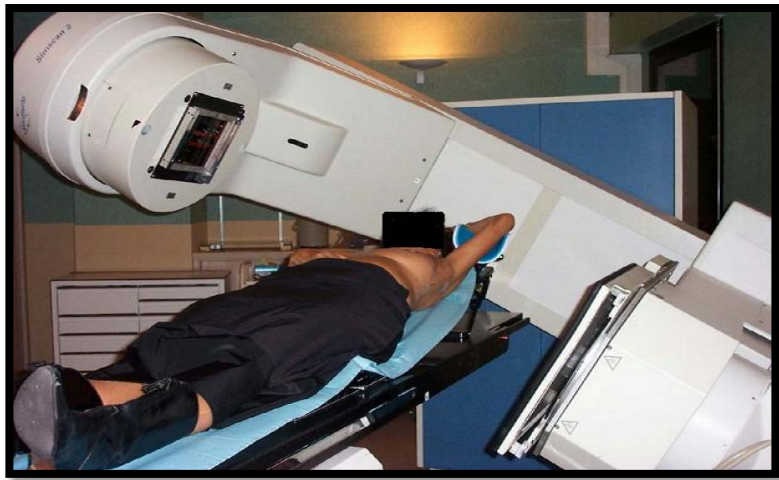
Les délais entre la chirurgie et la radiothérapie sont importants à préciser et à respecter : Si pas d'indication de chimiothérapie : un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie locorégionale.

Si indication de chimiothérapie : la radiothérapie doit être débutée après la fin de la chimiothérapie. Cependant le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie ne doit pas si possible excéder 28 semaines.

⌘ Schémas :

Le schéma classique de référence consiste à administrer 50 Gy sur le sein ou la paroi à raison de 2Gy / fraction en 25 fractions étalées sur 5 semaines. Pour les aires ganglionnaires, une dose de 46 Gy est délivrée en 23 fractions à raison de 2 Gy / fraction étalées sur 5 semaines.

**Radiothérapie externe du sein gauche
par accélérateur linéaire chez une
patiente de 39 ans**



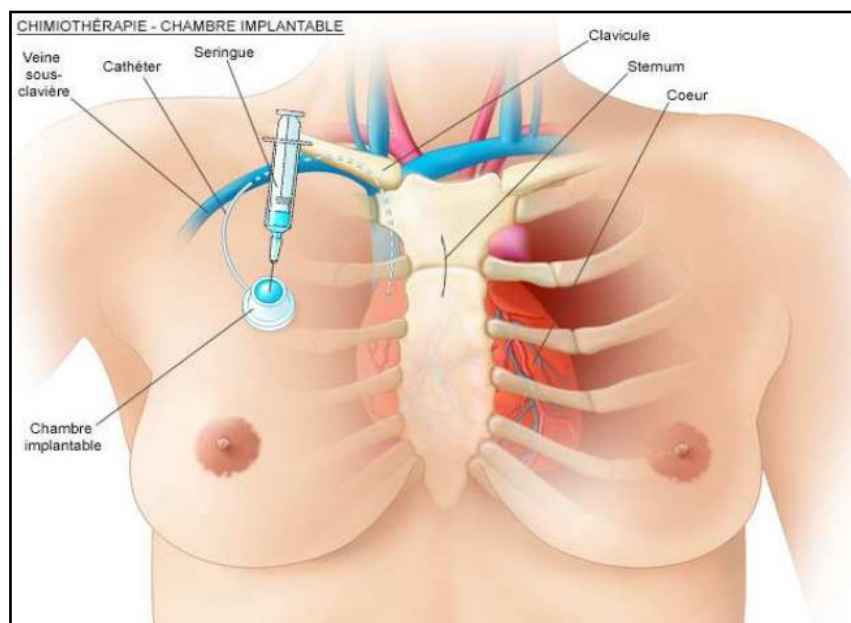
c. Chimiothérapie :

- ⚡ Les objectifs de la chimiothérapie sont schématiquement de deux ordres :
- Eradiquer les micro-métastases et ainsi prévenir le risque de rechute.
 - Réduire les tumeurs de grande taille grâce à la chimiothérapie néo-adjuvante et ainsi augmenter les possibilités d'un traitement conservateur.

- ⚡ Les produits les plus couramment utilisés sont les suivants:
- Les inhibiteurs de type isomérase II que sont les anthracyclines.
 - Les alkylants et en particulier le cyclophosphamide.
 - Les anti-métabolites, et en particulier le 5 FU.
 - Les antifusoriaux et en particulier les taxanes.

La chimiothérapie nécessite le plus souvent la pose d'une voie veineuse centrale, avec ou sans chambre implantable.

La chambre implantable ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.



En situation néo-adjuvante :

Elle est indiquée dans les cancers inflammatoires et lorsque la taille de la tumeur mammaire ne permet pas un traitement conservateur d'emblée et que la clinique et la mammographie permettent d'envisager un geste conservateur après réduction tumorale par la chimiothérapie.

La chimiothérapie comportera au minimum 6 cycles et devra associer anthracyclines et taxanes.

Tous les cycles de chimiothérapie seront administrés avant la chirurgie.

En cas de surexpression de HER2, le trastuzumab doit être débuté en néoadjuvant en même temps que les taxanes.

La réponse histologique complète est associée à une augmentation de la survie.

En situation adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera d'une part sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques et d'autre part, sur l'état général de la patiente et la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement

Les protocoles associant anthracyclines-taxanes sont devenus un standard.

⌘ Indications de la chimiothérapie adjuvante :

Il existe une variabilité selon les pays, la décision doit être prise en RCP.

La chimiothérapie doit être débutée deux à six semaines après la chirurgie.

Les cas qui nécessitent généralement une chimiothérapie adjuvante sont les suivants :

- Cancer avec envahissement ganglionnaire
- Cancer sans envahissement ganglionnaire (N- : pN0 ou pN0i+) avec au moins un des facteurs de mauvais pronostic suivants :
 - Grade III quelle que soit la taille.
 - Grade II et RH+ si la prolifération est élevée.
 - Récepteurs hormonaux négatifs (RE et RP négatifs).
 - Age < 35 ans quels que soient les facteurs histopronostiques étaient considéré comme une indication systématique de chimiothérapie (à discuter au cas par cas en RCP).

⌘ Avant chaque cure, le bilan standard comprend :

- Un examen clinique (température, poids, taille, surface corporelle, état général, examen de l'abord veineux, mesure de la pression artérielle et examen cutané) et une évaluation de la tolérance aux cures précédentes ;
- Un hémogramme dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance.

- Un bilan hépatique et rénal.

d. Hormonothérapie :

Elle est indiquée dans les cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs, quels que soient les autres facteurs histopronostiques.

La définition de la positivité est la présence de RE et/ou de RP dans au moins 1% des cellules.

En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie ne sera pas administrée en même temps que la chimiothérapie

L'hormonothérapie est administrée après la radiothérapie.

⌘ Traitements hormonaux :

Les traitements hormonaux disponibles sont les suivants:

- Tamoxifène : entraîne une inhibition compétitive des récepteurs aux estrogènes.
- Inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens et non stéroïdiens : entraînent une inhibition de la synthèse des estrogènes par blocage de l'enzyme aromatase (anastrozole, exemestane, letrozole)
- analogue de la lutéinostimuline (LH-RH) : Suppression de la synthèse ovarienne des estrogènes chez les femmes non ménopausées.

⌘ Effets indésirables de l'hormonothérapie :

L'hormonothérapie a des effets indésirables variables suivant le protocole utilisé :

- Symptômes de ménopause liés au blocage de la fonction hormonale (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido, prise de poids) ;
- Augmentation du risque d'accidents thromboemboliques ;
- Cancers de l'endomètre (avec le tamoxifène) ;
- Ostéoporose et douleurs articulaires (avec les inhibiteurs de l'aromatase).

⌘ Indications :

Patientes ménopausées : En raison de la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase sur le tamoxifène, l'hormonothérapie adjuvante des femmes ménopausées comportera un IA pendant une partie ou toute la durée du traitement adjuvant.

Afin de réduire le risque de récurrence précoce, il est préférable de débiter le traitement par un inhibiteur d'aromatase pendant 5ans.

Patientes non ménopausées : Tamoxifène pendant 5 ans

e. Thérapie ciblée : Anticorps monoclonal (Herceptin :Trastuzumab) :

⌘ Indications :

Le trastuzumab ne sera prescrit qu'aux patientes :

- Présentant un statut HER2 3+ en IHC ou IHC 2+ avec technique d'amplification positive.
- Pour les cancers pT1a NO : en l'absence de consensus pour ces tumeurs, l'indication de chimiothérapie et/ou de trastuzumab seront discutés au cas par cas en RCP en fonction du rapport bénéfice/risque attendus
- Pour les cancers de plus de 5mm, il existe une indication de chimiothérapie et de trastuzumab.

Durée du traitement : 1 an (18 injections, réalisées toutes les 3 semaines).

Dose : 8mg/kg lors de la première injection puis 6mg/kg. Le Trastuzumab doit être administré en concomitant à la chimiothérapie dès l'introduction des taxanes. Il ne doit en aucun cas être administré de façon concomitante avec les anthracyclines.

Surveillance :de la fonction cardiaque par échographie cardiaque tous les 3 mois puis à 6 mois, 1 an puis tous les ans jusqu'à la 5ème année après l'arrêt du traitement.

Une interruption temporaire du trastuzumab sera proposée si FEVG <50% et /ou diminution de plus de 10%.

En cas de cancer HER2+++ (et/ou FISH/CISH amplifiée) et RH positifs, l'hormonothérapie est associée au trastuzumab après la chimiothérapie.

Pas de contre-indication à la poursuite du trastuzumab pendant la radiothérapie mammaire.

Traitement adjuvant et classification moléculaire:

Luminal A	Luminal B		Her2 amplifiée	Basal like
ER +/- PR positive Her2 nég Ki-67 bas	ER +/- PR positive Her2 nég Ki-67 haut	ER +/- PR positive Her2 amp	Her2 amp	Triple négative
Traitement hormonal	Traitement hormonal +/- chimiothérapie	chimiothérapie+ trastuzumab + traitement hormonal	chimiothérapie+ trastuzumab	chimiothérapie

B. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique :

1. Objectifs :

- Prolonger la survie sans progression et la survie globale
- Retarder la progression tumorale
- Maintenir la qualité de vie
- Pallier aux symptômes

2. Indications :

a. Traitements locorégionaux :

❖ De la tumeur :

Chez des patientes en état de rémission de leur maladie métastatique, un traitement locorégional du sein peut être envisagé par chirurgie et/ou radiothérapie.

Des études rétrospectives ont montré que l'exérèse de la tumeur mammaire chez des patientes métastatique sélectionnerait améliorerait la survie. D'autres études plus récentes ont démontré que la chirurgie n'aurait aucun impact sur la survie.

❖ Des métastases :

En cas de métastases cérébrales, une radiothérapie cérébrale spécifique peut être proposée. En présence de métastases osseuses douloureuses, une irradiation à visée antalgique osseuse est indiquée.

Une chirurgie (métastase cérébrale, osseuse, hépatique, pulmonaire...) est une option dans certaines situations discutées en RCP.

b. Traitements systémiques :

En phase métastatique, les choix du traitement sont guidés par :

- Le statut HER et des récepteurs hormonaux de la tumeur et des métastases ;
- La durée de l'intervalle libre sans rechute ;
- L'existence de symptômes ou pas ;
- Les traitements antérieurs effectués ;
- L'état général du patient, ses préférences.

Rebiopsier la métastase à chaque fois que cela est possible en raison du changement du phénotype RE, RP et HER2 entre la tumeur primitive et la métastase.

➤ Métastases osseuses :

Un traitement par biphosphonates ou Denosumab est indiqué et peut être associé à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie.

Les biphosphonates (zoledronate et pamidronate) permettent de réduire le risque de survenue d'événements osseux, sans impact sur la survie. Ils sont administrés toutes les 3 à 5 semaines.

Les patientes sous biphosphonates ou denosumab nécessitent une supplémentation en calcium et en vitamine D, avec un risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Un examen bucco dentaire est recommandé avant la mise en route du traitement.

➤ Métastases cérébrales :

Le traitement locorégional par chirurgie et/ou radiothérapie est le traitement de première intention.

Le traitement systémique est proposé en cas de progression métastatique concomitante extra cérébrale, ou en cas de progression cérébrale après le traitement locorégional.

c. Soins palliatifs :

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. Ils visent à améliorer la qualité de vie et non pas à obtenir la guérison.

Les soins palliatifs et l'accompagnement sont pluridisciplinaires. Médecins, infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes, assistants sociaux, sont notamment amenés à intervenir et leur coordination est indispensable. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution.

X. Cas particuliers :

A. Cancer du sein chez l'homme :

Rare , 1% ,Pas de spécificité à la prise en charge. Pour l'hormonothérapie néanmoins, le tamoxifène reste le traitement de référence. Prévoir une consultation d'oncogénétique.

B. Cancer du sein bilatéral :

Chacune des deux tumeurs est traitée comme un cancer unique en fonction de ses caractères anatomo-cliniques et évolutifs tant pour le traitement locorégional que pour le traitement adjuvant.

C. Ganglions axillaires métastatiques sans cancer primitif découvert (y compris après IRM mammaire) :

Effectuer un bilan d'extension complet et rechercher un primitif extra mammaire.

Curage axillaire (avec recherche des récepteurs et de HER2 sur les ganglions)

Traitement adjuvant.

Discuter la radiothérapie mammaire et ganglionnaire.

D. Cancer de la femme âgée

L'évaluation gériatrique est à discuter pour toute patiente de 70 ans et plus.

Il convient de proposer le traitement habituel, chaque fois que cela est possible.

E. Maladie de Paget du mamelon :

- *En cas d'association à un adénocarcinome à distance de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) :*

Mastectomie totale d'emblée avec prélèvement ganglionnaire si lésion invasive

Traitement médical adjuvant et radiothérapie en fonction du stade de la maladie.

- Sans anomalie clinique ou radiologique (IRM comprise) ou anomalie limitée à la région rétro-aréolaire :

Mastectomie centrale avec résection de la plaque aréolo-mamelonnaire (pamectomie) avec prélèvement ganglionnaire si lésion invasive.

Traitement médical adjuvant et radiothérapie en fonction du stade de la maladie.

F. Cancer du sein au cours de la grossesse :

1er trimestre : Interruption thérapeutique de la grossesse après discussion avec la patiente, puis traitement en fonction du stade de la maladie.

2ème trimestre ,3ème trimestre : chirurgie puis chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, en fonction du stade de la maladie. La radiothérapie et/ ou l'hormonothérapie seront proposées après l'accouchement.

La chimiothérapie ne doit pas être administrée après 35 semaines de grossesse, ou dans les 3 semaines avant l'accouchement si celui-ci est programmé, afin d'éviter une hémorragie de la délivrance.

Une étude prospective a montré qu'une chimiothérapie de type FAC peut être proposée aux patientes au cours du 2ème ou 3ème trimestre de la grossesse.

XI. Surveillance :

A. Objectifs :

La surveillance post-thérapeutique d'une femme ayant bénéficié d'un traitement curatif d'un cancer du sein a pour objectifs de:

Déceler les récurrences locales ou à distance et la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral ;

Rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements et les séquelles ;

Informersur les symptômes qui doivent amener à consulter en dehors des rendez-vous programmés (fièvre, majoration du lymphoedème, masse palpable dans le sein controlatéral) ;

Organiser les soins de support nécessaires ;

Apporter un soutien psychologique et de faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.

B. Durée et modalités du suivi :

Le suivi doit être régulier et prolongé sur plusieurs années. Il dépend du stade auquel le cancer a été diagnostiqué et du traitement administré. En règle générale, il repose sur :

- Une consultation médicale tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an ;
- Une mammographie annuelle, éventuellement associée à une échographie mammaire.

Le suivi est assuré par l'équipe spécialisée ayant pris en charge le traitement et/ou le médecin traitant et/ou le gynécologue.

Etude pratique :

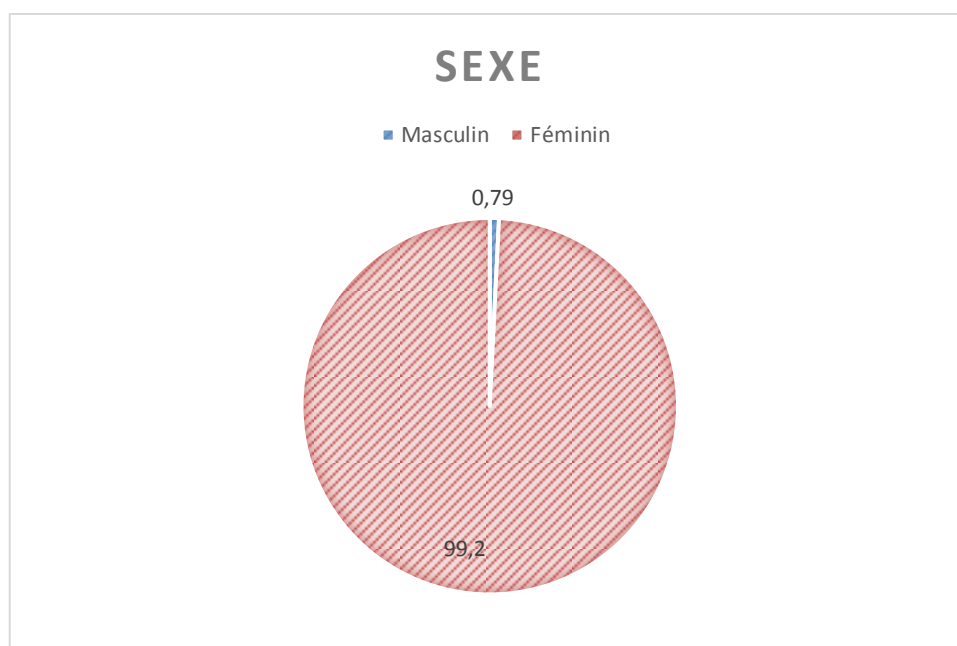
1. L'objectif principal de l'étude est de faire ressortir les facteurs de risque hormonaux des patientes atteintes de cancer du sein.
2. Le type de l'étude :
Etude descriptive rétrospective.
3. Le lieu de l'étude :
Etude monocentrique réalisée au niveau du service d'oncologie médicale du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.
4. La période durant laquelle s'est déroulée notre étude est de 12 mois s'étalant du 1/1/2015 au 31/12/2015.
5. La population cible :
126 patientes hospitalisées au niveau du service d'oncologie médicale pour la prise en charge des tumeurs malignes du sein.
6. La collecte de données a été réalisée à partir des dossiers d'hospitalisation.
7. Le traitement des données a été effectué par le logiciel Microsoft Excel.
8. Résultats :

a) Sexe Ratio :

Tableau n°1 : répartition en fonction du sexe de la série des patients atteints du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Sexe	Masculin	Féminin
%	0,79	99,2
Nombre	1	125

Graphique n°1 : répartition en fonction du sexe de la série des patients atteints du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

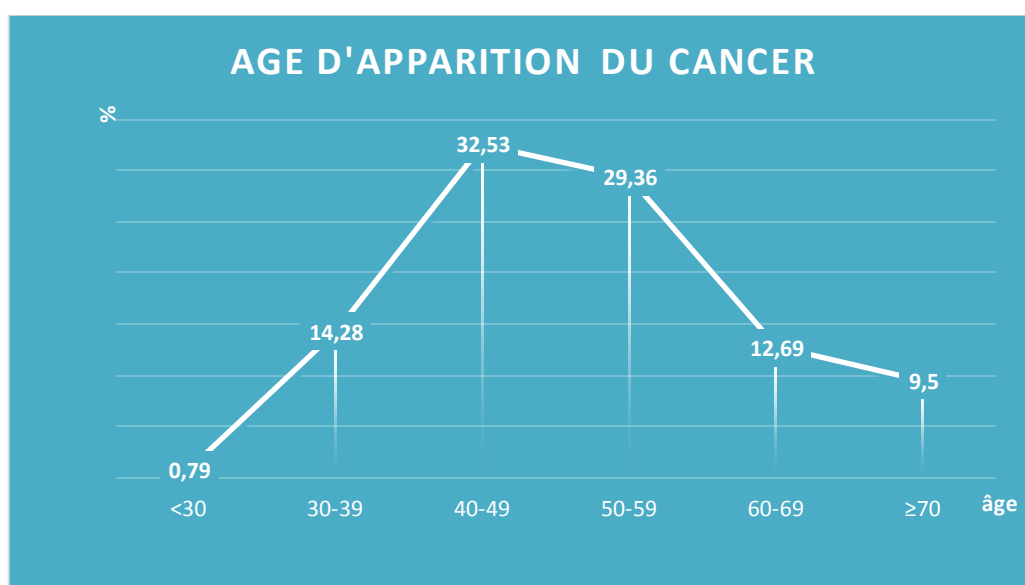


b) Age d'apparition du cancer du sein :

Tableau n°2 : répartition en fonction de l'âge de la série des patients atteints du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Age	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70	Imprécis
Nombre	1	18	41	37	16	12	1
%	0,79	14,28	32,53	29,36	12,69	9,5	0,79

Graphique n°2 : répartition en fonction de l'âge de la série des patients atteints du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

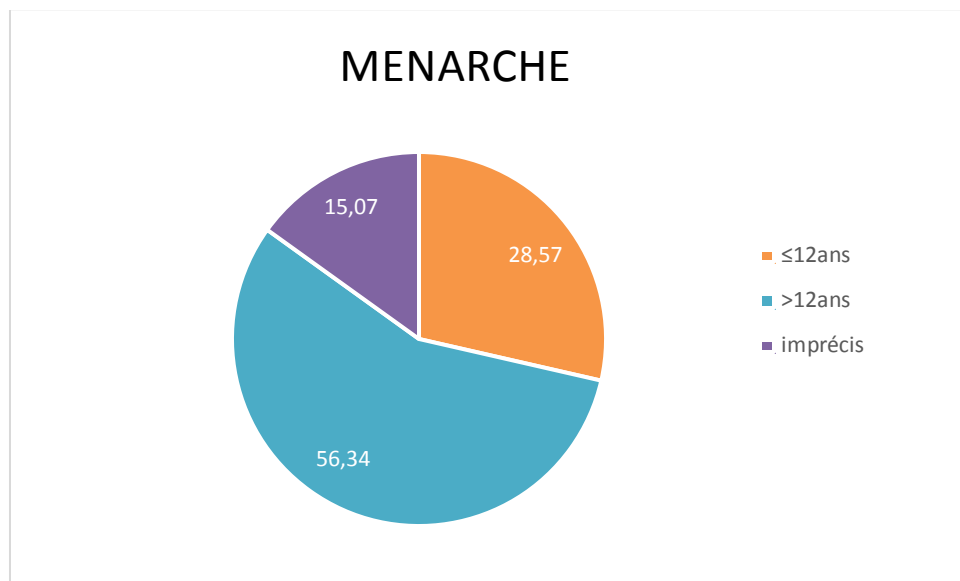


c) Age de la ménarche :

Tableau n°3 : répartition en fonction de l'âge de la ménarche de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Ménarche	≤12ans	>12ans	Imprécis
Nombre	36	71	19
Pourcentage	28,57	56,34	15,07

Graphique n°3 : répartition en fonction de l'âge de la ménarche de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

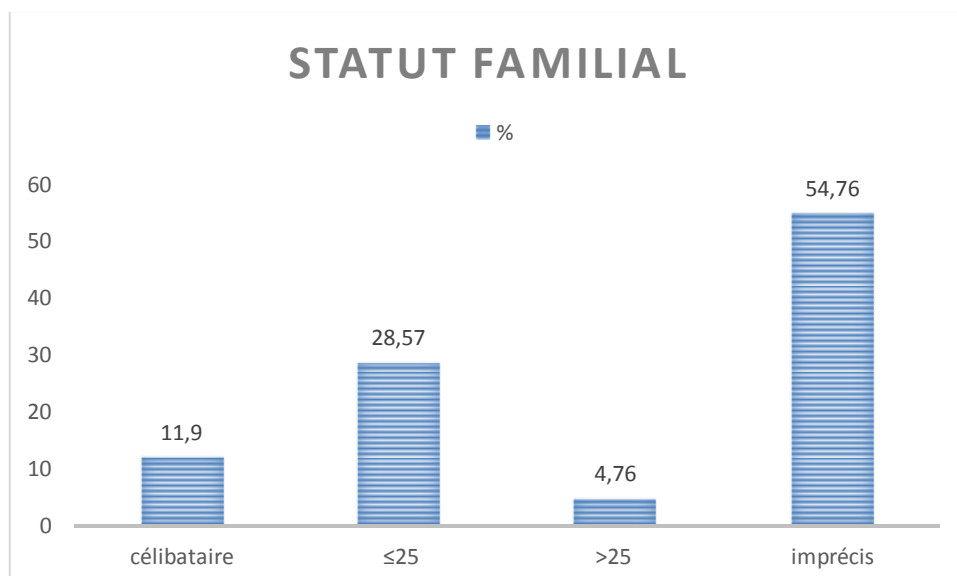


d) Age du mariage :

Tableau n°4 : répartition en fonction de l'âge de mariage de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Age du mariage	Célibataire	≤25	>25	Imprécis
%	11,9	28,57	4,76	54,76
Nombre	15	36	6	69

Graphique n°4 : répartition en fonction de l'âge de mariage de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

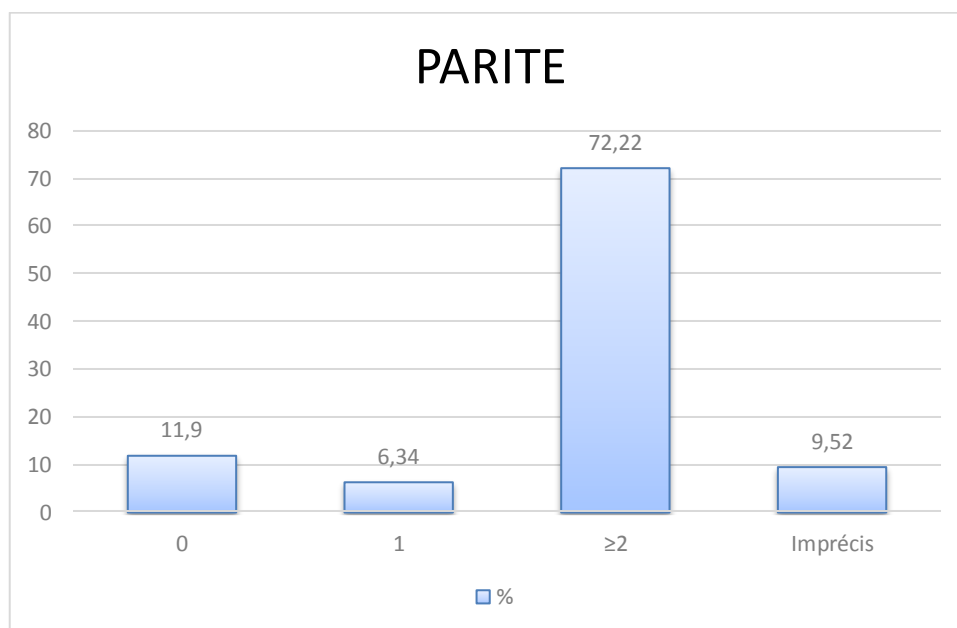


e) La parité :

Tableau n°5 : répartition en fonction de la parité de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Parité	0	1	≥2	Imprécis
%	11,9	6,34	72,22	9,52
Nombre	15	8	91	12

Graphique n°5 : répartition en fonction de la parité de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

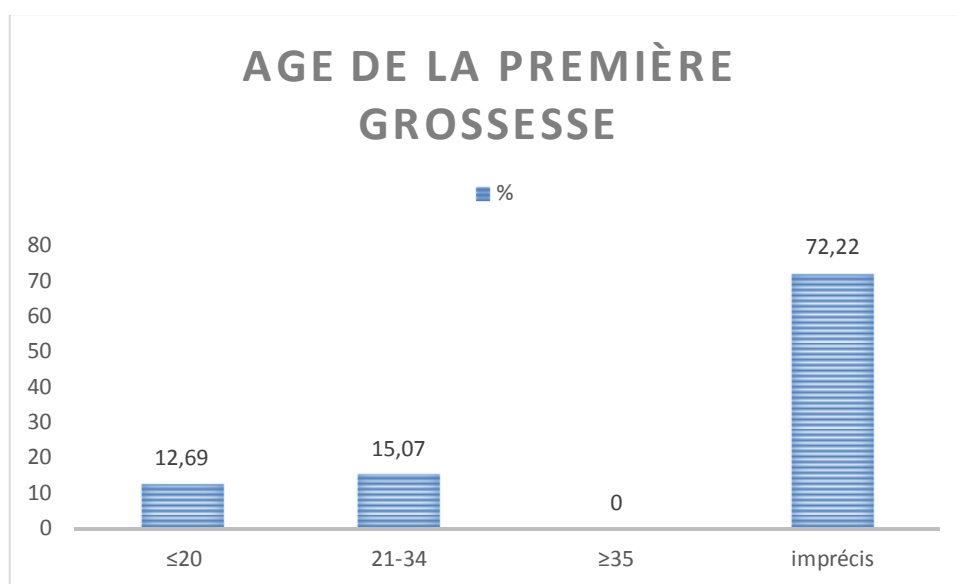


f) Age de la première grossesse :

Tableau n°6 : répartition en fonction de l'âge de la première grossesse de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Age	≤20	21-34	≥35	Imprécis
%	12,69	15,07	0	72,22
Nombre	16	19	0	91

Graphique n°6 : répartition en fonction de l'âge de la première grossesse de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

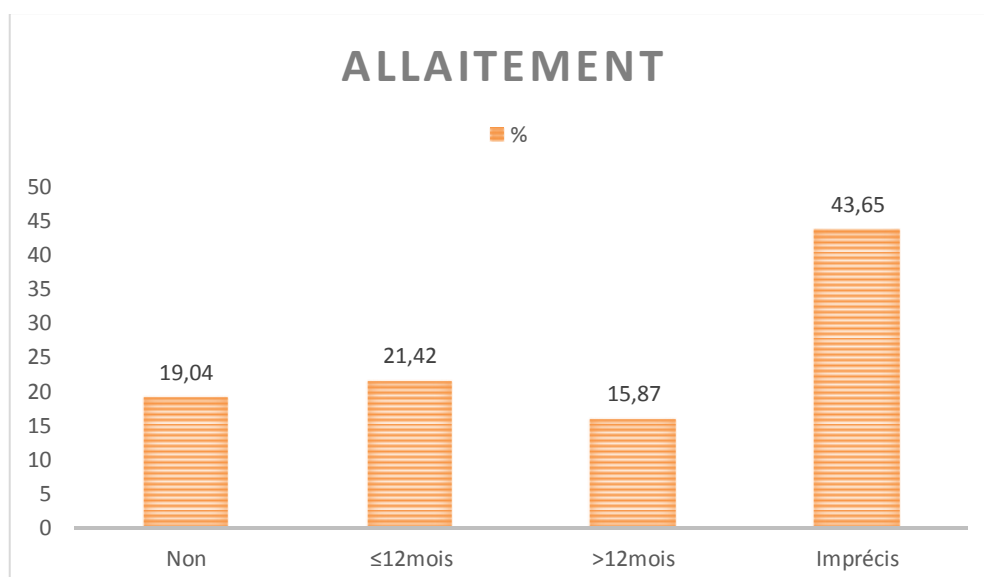


g) L'allaitement :

Tableau n°7 : répartition en fonction de la durée de l'allaitement de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Allaitement	Non	≤12mois	>12mois	Imprécis
%	19,04	21,42	15,87	43,65
Nombre	24	27	20	55

Graphique n°7 : répartition en fonction de la durée de l'allaitement de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

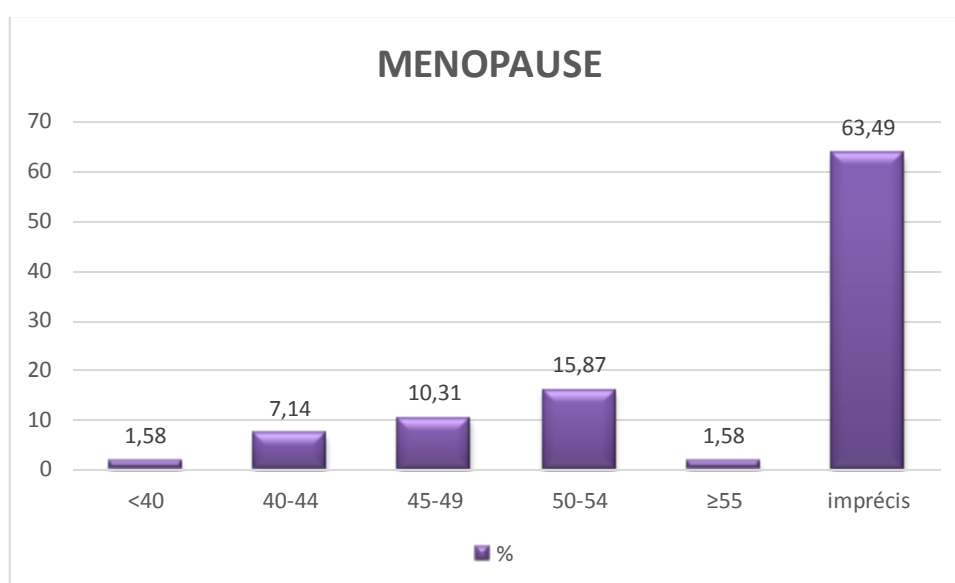


h) La ménopause :

Tableau n°8 : répartition en fonction de l'âge de la ménopause de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Age	<40	40-44	45-49	50-54	≥55	Imprécis
%	1,58	7,14	10,31	15,87	1,58	63,49
Nombre	2	9	13	20	2	80

Graphique n°8 : répartition en fonction de l'âge de la ménopause de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

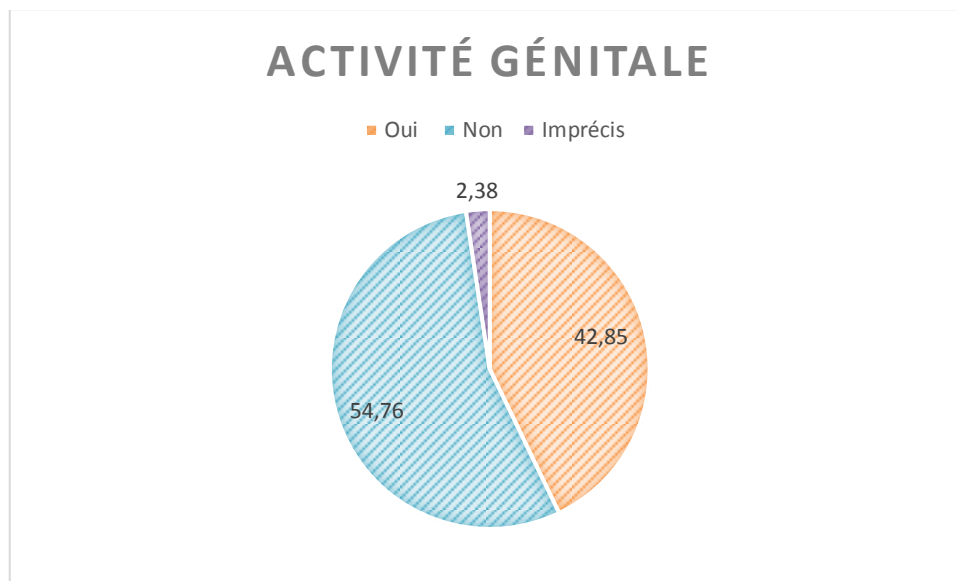


i) L'activité génitale :

Tableau n°9 : répartition en fonction de l'activité génitale de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Activité	Oui	Non	Imprécis
%	42,85	54,76	2,38
Nombre	54	69	3

Graphique n°9 : répartition en fonction de l'activité génitale de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

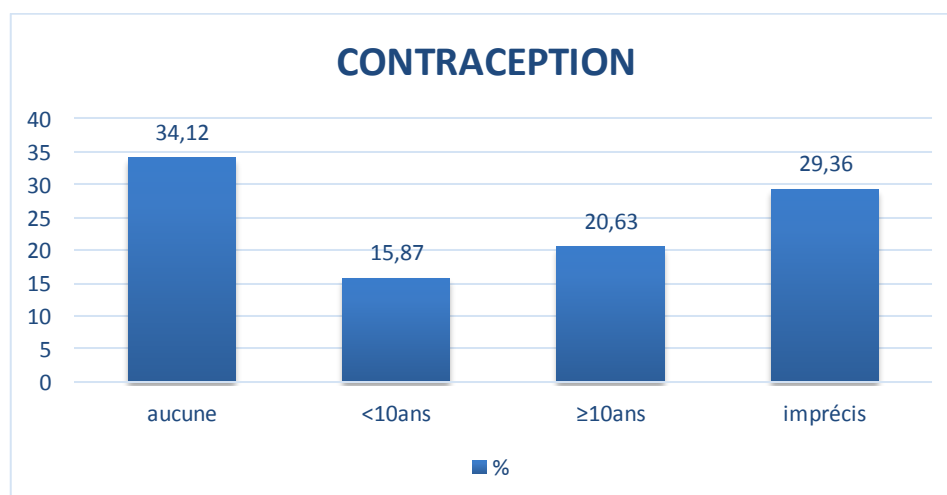


j) La contraception :

Tableau n°10 : répartition en fonction de la durée de contraception de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Durée	Aucune	<10ans	≥10ans	Imprécis
%	34,12	15,87	20,63	29,36
Nombre	43	20	26	37

Graphique n°10 : répartition en fonction de la durée de contraception de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

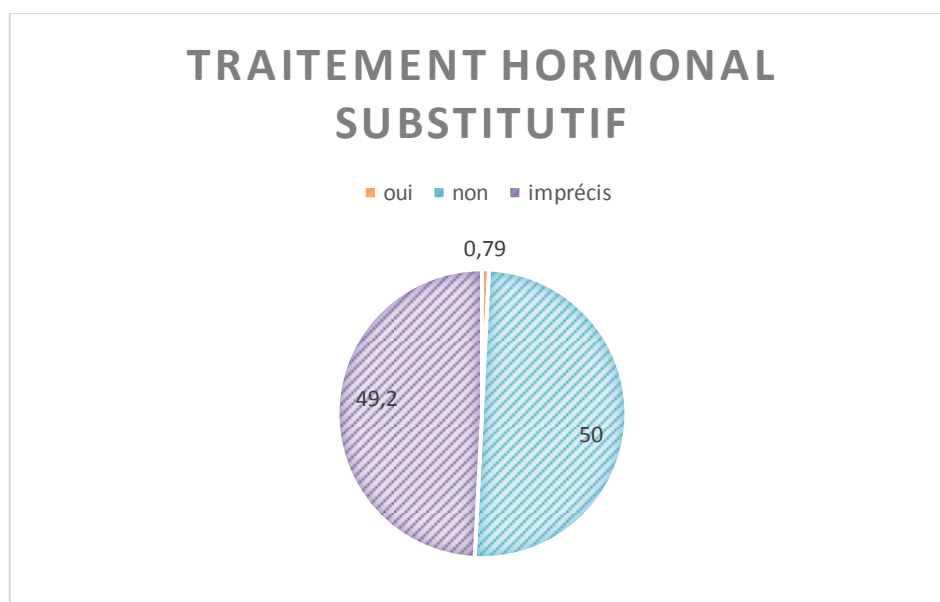


k) Le traitement hormonal substitutif de la ménopause :

Tableau n°10 : répartition en fonction de la prise du traitement hormonal substitutif de la ménopause de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Traitement	Oui	Non	Imprécis
%	0,79	50	49,2
Nombre	1	63	62

Graphique n°10 : répartition en fonction de la prise du traitement hormonal substitutif de la ménopause de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

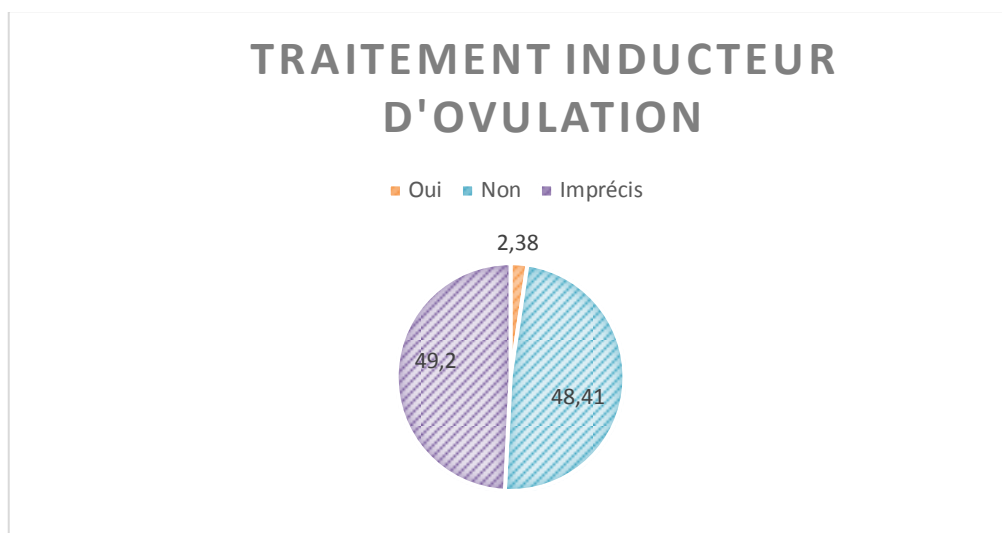


l) Le traitement inducteur de l'ovulation :

Tableau n°11 : répartition en fonction de la prise du traitement inducteur de l'ovulation de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Traitement	Oui	Non	Imprécis
%	2,38	48,41	49,2
Nombre	3	61	62

Graphique n°11 : répartition en fonction de la prise du traitement inducteur de l'ovulation de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen



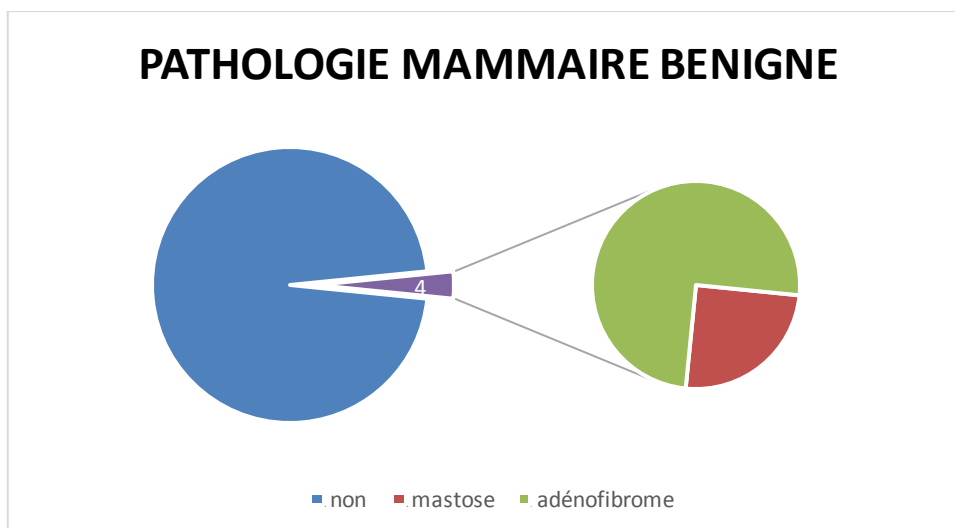
m) Les antécédents personnels :

- Pathologie bénigne :

Tableau n°11 : répartition en fonction des antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Pathologie bénigne	Oui		Non
	Mastose	Adénofibrome	
%	0,79	2,38	96,82
Nombre	1	3	122

Graphique n°11 : répartition en fonction du nombre d'antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

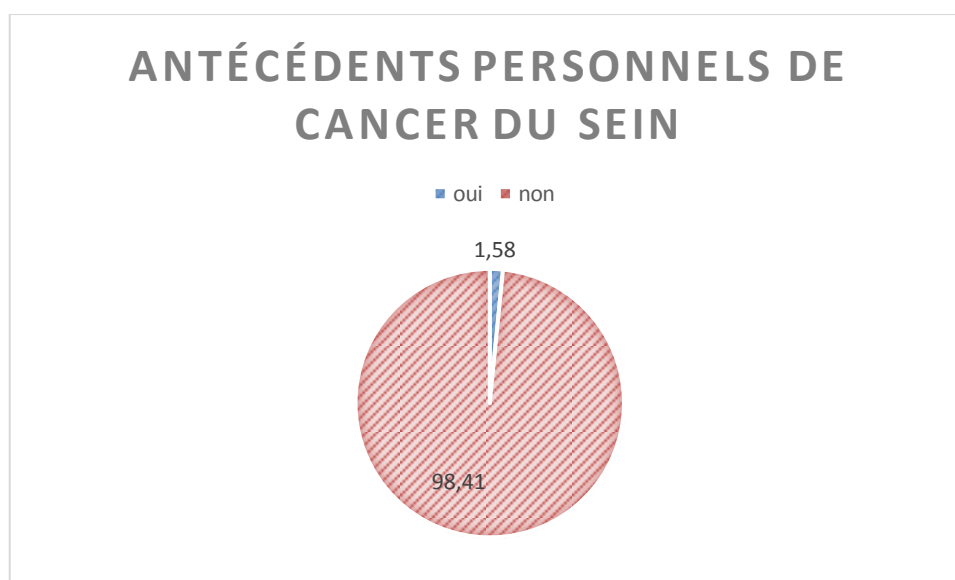


- Cancer du sein

Tableau n°12 : répartition en fonction du nombre d'antécédents personnels de pathologie mammaire maligne de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Cancer du sein	Oui	Non
%	1,58	98,41
Nombre	2	124

Graphique n°12 : répartition en fonction du nombre d'antécédents personnels de pathologie mammaire maligne de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen



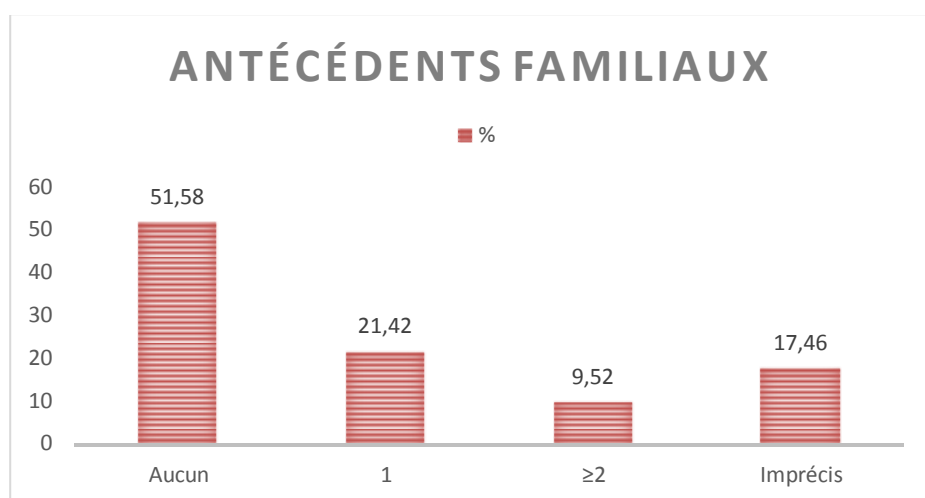
n) Les antécédents familiaux :

- Etude quantitative : nombre d'antécédents familiaux de cancer

Tableau n°13 : répartition en fonction du nombre d'antécédents familiaux de cancer de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

ATCD Familiaux	Aucun	1	≥2	Imprécis
%	51,58	21,42	9,52	17,46
Nombre	65	27	12	22

Graphique n°13 : répartition en fonction du nombre d'antécédents familiaux de cancer de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

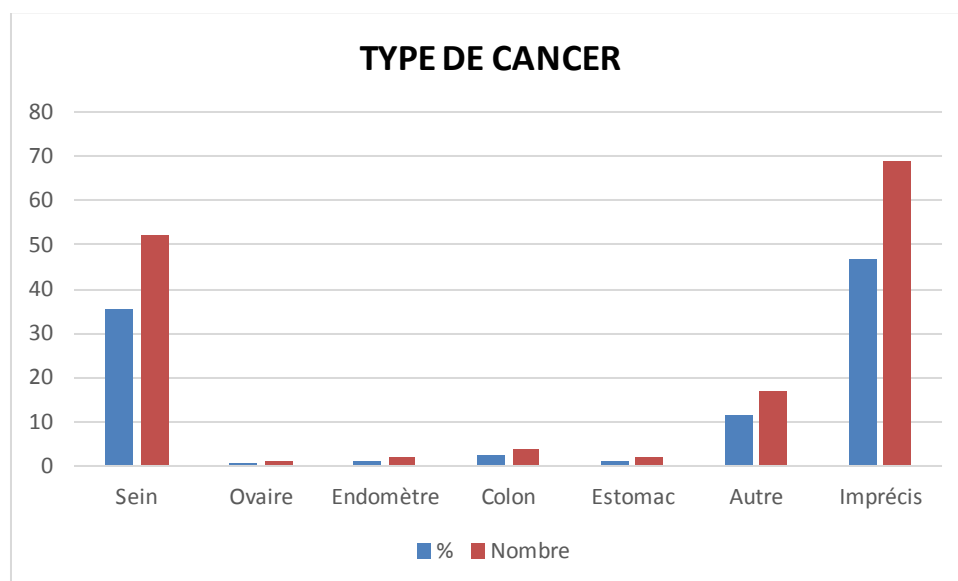


- Etude qualitative :
 - Type de cancer :

Tableau n°14 : répartition en fonction du type d'antécédents familiaux de cancer de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Type	Sein	Ovaire	Endomètre	Colon	Estomac	Autre	Imprécis
%	35,37	0,68	1,36	2,72	1,36	11,56	46,93
Nombre	52	1	2	4	2	17	69

Graphique n°14 : répartition en fonction du type d'antécédents familiaux de cancer de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

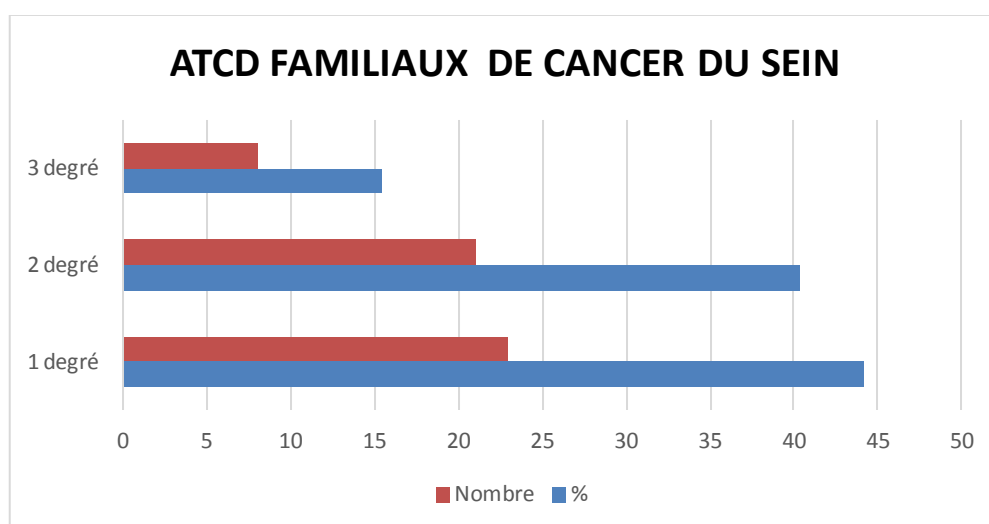


▪ Antécédents familiaux de cancer du sein :

Tableau n°15 : répartition en fonction du degré d'antécédents familiaux de pathologie mammaire maligne de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

Antécédent de cancer du sein	1 degré	2 degré	3 degré	Total
%	44,23	40,38	15,38	99,99
Nombre	23	21	8	52

Graphique n°15 : répartition en fonction du degré d'antécédents familiaux de pathologie mammaire maligne de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen

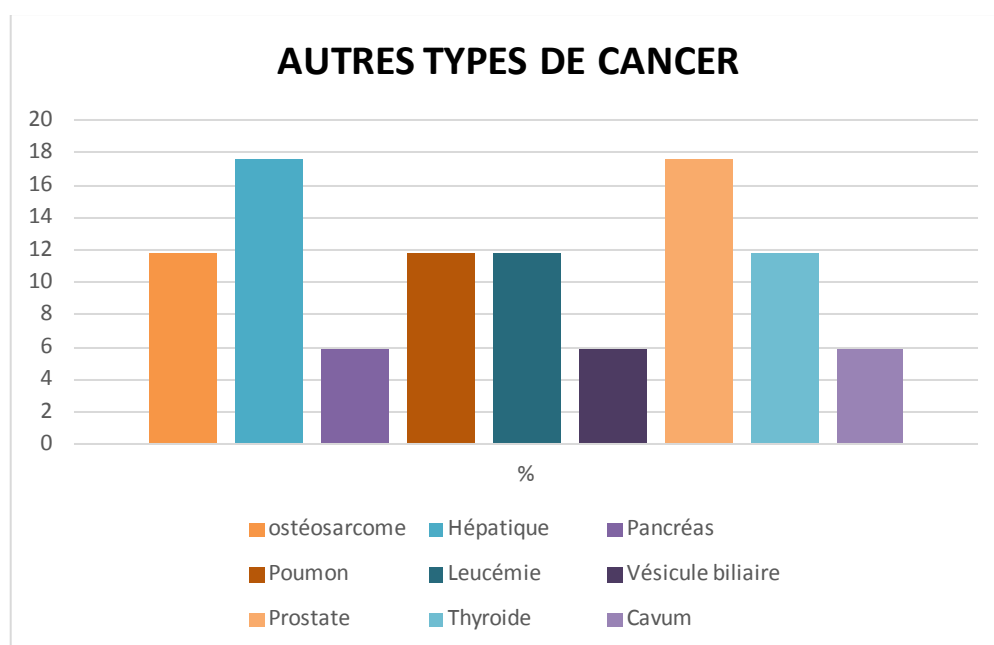


▪ Autres types d'antécédents familiaux de cancer :

Tableau n°16 : répartition en fonction des autres types d'antécédents familiaux de cancer de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015

Autres types	%	Nombre
Ostéosarcome	11,76	2
Hépatique	17,64	3
Pancréas	5,88	1
Poumon	11,76	2
Leucémie	11,76	2
Vésicule biliaire	5,88	1
Prostate	17,64	3
Thyroïde	11,76	2
Cavum	5,88	1
Total	99,96	17

Graphique n°16 : répartition en fonction des autres types d'antécédents familiaux de cancer de la série des patientes atteintes du cancer du sein en 2015. Service d'Oncologie Médicale de Tlemcen



9. Discussion :

- La répartition de la série étudiée en fonction du sexe a dévoilé une nette prédominance féminine (125 femmes pour 1 homme), un Sex-Ratio à 0.008 et un pourcentage de pathologie mammaire masculine à 0.79% \approx 1%. Ce qui correspond aux données de la littérature.
- Sur une série s'étalant de 21 à 83 ans avec une moyenne d'âge à 51.39 ans, on note la présence d'un seul cas de cancer confirmé avant l'âge de 30 ans puis une nette augmentation de la fréquence d'apparition jusqu'à atteindre un pic de 41 cas recensés chez les patientes avec une tranche d'âge de 40-49 ans puis une diminution progressive chez les femmes âgées pour atteindre 12 cas après 70 ans, ce qui nous confirme d'une part la relation de l'âge dans la survenue du cancer du sein et d'autre part les mesures de prévention et de dépistage qui doivent être intensifiées de la quarantaine à la soixantaine.
- L'âge moyen de la ménarchie est de 13.32 ans avec une série qui s'étale de 10 à 18 ans. En fonction des données de notre étude le pic de fréquence de cancer du sein se voit chez les femmes ayant eu une ménarchie après l'âge de 12 ans alors qu'en théorie c'est la ménarchie précoce (avant 12ans) qui est incriminée dans le processus de carcinogénèse. Cependant le nombre de cas où l'âge de ménarchie n'a pas été mentionné est considérable et c'est cette proportion qui peut fausser les résultats.
- L'âge moyen du mariage est de 20 ans avec une série qui s'étale de 15 à 31 ans. L'âge précoce du mariage n'a pas été bien évalué au sein de notre étude pour la simple raison que le nombre de cas indéterminés est important (69 cas).
- L'âge moyen de survenue de la première grossesse est de 21.31 ans avec une série qui s'étale de 16 à 33 ans. L'âge précoce de survenue de première grossesse (<20 ans) est un facteur protecteur contre le cancer du sein puisqu'il comporte moins de cas recensés (16 cas) par rapport à la tranche de 21-34 ans (19 cas).
- Le nombre maximum de parité est de 14. En étudiant notre série nous avons remarqué que le nombre de cas d'apparition du cancer du sein a pratiquement doublé chez les nullipares

P0 (15 cas) par rapport aux paucipares P1 (8cas), mais en contrepartie les multipares $P \geq 2$ ont atteint un pic de fréquence de 91 cas ce qui ne confirme pas en totalité la théorie que la nulliparité est un facteur de risque du cancer du sein.

- La durée moyenne de l'allaitement est de 13.46 mois avec une série qui s'étale de 2 à 30 mois. Le nombre de cas indéterminés nous fausse encore une fois les résultats dans le sens où le cancer du sein est survenu surtout chez les femmes qui ont allaité leurs enfants. Cependant la durée de l'allaitement d'une année voir plus a protégé les femmes du risque de survenue de cancer du sein (20 cas) par rapport à un allaitement de moins de 12 mois (27cas).
- L'âge moyen de la ménopause est de 47.5 ans avec une série qui s'étale de 28 à 56 ans. Une ménopause tardive (>50 ans) avec une absence d'activité génitale ont exposé les femmes au risque de cancer du sein par rapport au reste de la population et ces résultats concordent avec les données de la littérature.
- La durée moyenne de contraception est de 9.86 ans avec une série qui s'étale de 3 mois à 22 ans. La contraception oestroprogestative a exposé 46 femmes au cancer du sein avec plus de risque si la durée de prise de la pilule excède les 10 ans (26 cas).
- Vu le nombre important des cas imprécis concernant le traitement hormonal substitutif et l'induction ovarienne nous ne pouvons conclure que l'hormonothérapie oestrogénique est un facteur de risque du cancer du sein.
- Nous n'avons pas remarqué une élévation importante des cas de cancer du sein chez les femmes qui ont des antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne ou maligne en revanche les antécédents familiaux de cancer du sein chez les apparentés du premier degré (mère, sœur, fille) est un facteur de risque confirmé avec 23 cas recensés sur l'ensemble de la population étudiée.

XII. CONCLUSION

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

La survenue d'un cancer du sein à un âge jeune pose le problème de détection des formes liées à un risque génétique avec les conséquences personnelles (risque de survenue d'autres cancers), familiales (risque de survenue de cancers dans la fratrie et la descendance) et psychosociales. Ainsi Le cancer du sein apparaît comme une maladie multifactorielle : facteurs hormonaux, environnement, alimentation. Une identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir, et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques en cause, devraient faciliter la mise en œuvre de stratégies de prévention.

Il est donc nécessaire de diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce par le dépistage, d'encourager les consultations d'oncogénétique chez les femmes à risque, d'adopter une prise en charge pluridisciplinaire et mettre en œuvre des traitements adaptés aux facteurs pronostiques.



Abstract :

Breast cancer is the commonest females' cancer and the leading cause of cancer death worldwide. There have been several factors implicated to the etiology of breast cancer classified into five groups that are: genetic, hormonal, histological environmental and radiological factors. The purpose of our study is to discuss the hormonal factors available in the literature with its possible association in Algeria especially in medical oncology department of Tlemcen on 2015. The hormonal factors discussed in the review include: age at first birth, age of marriage, early menarche, late menopause, number of pregnancies and births, breast feeding, genital activity, oral contraceptives and hormonal replacement therapy. These factors act independently or together to cause breast cancer. Such review can provide necessary information to identify individual high risk for prevention and early detection in the aim to decline dramatic morbidity and mortality of the breast cancer in Tlemcen.

Résumé:

Le cancer du sein est considéré comme le premier cancer en termes de fréquence et de mortalité chez la femme dans le monde. Plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans la carcinogénèse mammaire, ces derniers sont classés en cinq groupes distincts : génétique, hormonal, environnemental, histologique et radiologique. L'objectif de notre étude est de mettre en évidence la corrélation entre les données de la littérature concernant les facteurs hormonaux et les données des 126 dossiers médicaux au sein du service d'Oncologie médicale de Tlemcen durant l'année 2015. Les facteurs hormonaux étudiés sont : l'âge de la première grossesse, l'âge du mariage, la ménarche, la ménopause, la parité, l'allaitement, l'activité génitale, la contraception hormonale et le traitement hormonal substitutif. Ce type d'étude nous permet d'élucider les principaux facteurs de risque hormonaux des femmes traitées au niveau du service afin d'établir un programme de prévention et de dépistage chez les femmes de la wilaya dans le but de diagnostiquer précocement la pathologie et de réduire à la fois la morbidité et la mortalité du cancer du sein à Tlemcen.

ملخص

يعد سرطان الثدي أول سرطان من حيث عدد المرضى و الوفيات عند المرأة في العالم. تشارك العديد من عوامل الخطر في تشكل المرض والتي تصنف إلى خمس مجموعات: وراثية، هرمونية، بيئية، نسيجية وإشعاعية. الهدف من دراستنا هو إيجاد نقط مشتركة بين المعطيات النظرية و بيانات الملفات الطبية لمصلحة الأورام السرطانية بتلمسان في عام 2015. العوامل الهرمونية المدروسة هي: سن المرأة في الحمل الأول، سن الزواج، الحيض، سن اليأس، عدد الأطفال، الرضاعة الطبيعية، النشاط التناسلي، هرمونات منع الحمل والعلاج بالهرمونات البديلة. هذا النوع من الدراسة يمكننا من تحديد العوامل الهرمونية الرئيسية لوضع برنامج وقاية وكشف مبكر للمرض من أجل الحد من تفاقم عدد الحالات والوفيات من سرطان الثدي في تلمسان.

Bibliographie

- Anderson BO et al** ; (2008) ; Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007 ; *Cancer*, 113, 2221–43.
- Coleman MP et al** ; (2008) ; Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) ; *Lancet Oncol*, 9, 730–56.
- Richard L-DRAKE, Wayne VOGL, Adam W-M- MITCHELL** ; Anatomie pour les étudiants ; Gray's Anatomie ; Edition française ; France ; Elsevier Masson ; 2006 ; 809 pages.
- MALOINE, PIERRE KAMINA** ; Anatomie Clinique ; Tome3 : Abdomen et Thorax, Seins féminins ; 3^{ème} Edition ; Poitiers-Hiver 2006.
- NETTER, Franck** ; Atlas d'anatomie humaine ; 4e Edition ; Masson ; 2007
- Martini, F. H, Timmons, M .J , Tallitsch, R.B** ; Human anatomy ; 6^{ème} Edition ; san Francisco ; Pearson Benjamin Cummings ; 2009.
- J. Amice** ; Histologie spéciale - La glande mammaire ; Faculté de Médecine de Brest ; PCEM
- Mr. TABIB, BELBACHIR, HADOU et BELABID** ; Etude descriptive et rétrospective des cas de cancer du sein ; Mémoire en vue De l'obtention du diplôme De docteur en Médecine ; à Tlemcen 2014-2015.
- Jack Cuzick** ; Epidemiology of breast cancer ; Cancer Research UK Department of Epidemiology ; Mathematics and statistics ; Wolfson Institute of Preventive Medicine ; London, UK ; 2003 ; Elsevier Ltd.
- Paolo Luffarelli, Elina Manna, and Lucio Fortunato** ; Epidemiology and Risk Factors ; Breast Unit ; A.O.San Giovanni-Addolorata, Via Amba Aradam 9,00184 Roma ; Italy. Springer International Publishing AG 2018.
- Kristen A-Ban et Constantine V-Godellas** ; Epidemiology of Breast Cancer ; Department of Surgery, Loyola University, 2160 South First Avenue, Maywood, IL 60153, USA.
- Rachael T.Leon Guerrero, Rachael Novonty, Lyne R.wilkens, Marie Chong, Kami K.white, Yurii B.Shvetsov, Arielle Buyum, Grazyna Badowski, Michelle Blas Laguana** ; Cancer epidemiology ; Risk Factors for breast cancer in the breast cancer risk model study of Guam and Saipan ; The international Journal of cancer Epidemiology, Detection, and Prevention ; Elsevier ; 6 janvier 2017.
- Elinor Washbrook** ; Risk factors and epidemiology of breast cancer ; 2006 Elsevier Ltd
- ZIQI Tao, Aimin Shi, Cuntao Lu, Tao Song, Zhengguo Zhang, Jing Zhao** ; Breast Cancer: Epidemiology and Etiology ; Springer science+Business Media ; New York ; 28 decembre 2014.
- Mahshid Ghoncheh, Zahra Pournamdar, Hamid Salehiniya** ; Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World ; Asian Pacific Journal of Cancer Prevention ; Vol 17 ; Cancer Control in Western Asia Special Issue ; 2016.

-Mahmane.A. Hamdi cherif.M. ; Epidémiologie de cancer du sein en algérie ; Actualités dans la prise en charge multidisciplinaire des cancer du sein en 2012 ; Registre du cancer de Setif ; Laboratoire santé Environnement des Hauts Plateaux Sétifiens ; 18 février 2012 ; www.santemaghreb.com.

-Dr S.Difi. Pr K.Bouzid ; Epidémiologie du cancer du sein en Algérie ; VII e AGORA. Cancer du sein RH+ ; Centre Pierre et Marie Curie –CPMC- Clinique debussy ; 04 septembre 2017.
www.pressemedicale.com.

-Globocan.fr

- Institut français de cancer e-cancer.fr

-Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière ; Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein, Direction Générale des Structures de Santé ; Février 2016.

-Drs Anne VANDENBROUCKE, Laurence GORDOWER et Marie Anne BLAUDE ; Dépister le cancer du sein: chez quelles femmes et comment? ; Centre Communautaire de référence asbl 1435 Mont-Saint-Guibert ; MG & PRÉVENTION.

-Mr. TABIB, BELBACHIR, HADOU et BELABID ; Etude descriptive et rétrospective des cas de cancer du sein ; Mémoire en vue De l'obtention du diplôme De docteur en Médecine ; à Tlemcen 2014-2015.

- C El Khoury, A Tardivon, F Thibault, B Barreau, S Neuenschwander ; Institut Curie ; département d'Imagerie, 26 rue d'UIm, 75005 Paris ; mai 2007.

- C@mpus National de Gynécologie Obstétrique, CNGOF ; Pathologie bénigne du sein
Item 159-Module 10 ; TICEM – UMVF MAJ : 06/12/2005

-Dr R. BENHABIB ; LE CANCER DU SEIN, Gynécologie Obstétrique ; Faculté de Médecine de Tlemcen en octobre 2013.

-Gilles body, Emile Darai, Dominique Luton, Pierre Marès ; Gynécologie Obstétrique ; Collègue national des gynécologues et obstétriciens français 3^{ème} édition ; Elsevier Masson ; ECN 2015.

-J LANSAC, P LECOMTE, H MARRET ; Gynécologie pour le praticien ; 8^{ème} Edition ; Paris 2012 ; Elsevier Masson SAS.

-Hamladji Rose-Marie ; Précis de sémiologie.

-Sara Sukumar ; The BREAST, Pathobiology ; September 6, 2013.

-Severine Guiu née Lahaye ; Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant. Thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Université de Bourgogne –Franche-Comté Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé ; Le 16 Décembre 2015 à Dijon.

- Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF ; Anatomie de la glande mammaire ; Université Médicale Virtuelle Francophone ; Mars 2011.

-Mme. Salwa BELHAFIANE, UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH ; Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans ; THESE PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT en 2015.

-**Yolande Maissonette, Jean-Loup Sautiers** ; Cancer du sein ; Juudith 1 Klimt.

- **PRÉSIDENTE, SHIELA APPAVOO, MD; ANN ALDIS, MD; PETRINA CAUSER, MD; PAVEL CRYSTAL, MD; BENOÎT MESUROLLE, MD; YOLANDA MUNDT, MRT; NEETY PANU, MD; JEAN SEELY, MD; NANCY WADDEN, MD, MATIÈRE D'IMAGERIE DU SEIN ET D'INTERVENTION**, association Canadienne des radiologistes, APPROBATION : LE 29 SEPTEMBRE 2012.

-**Dr MC MATHIEU** ; Anatomopathologie du cancer du sein ; Département de Biologie et de pathologie Médicale ; Institut Gustave Roussy.

-**Christine Galant ; M.Berlière ; Isabelle Leconte ; E ;Marbaix**, Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein, EM-Consulte, Elseiver Masson, France, Imagerie de la femme (2010), 20, 9-17.

-**Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière** ; Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein, Direction Générale des Structures de Santé ; Février 2016.