

Remerciements

A notre maître et rapporteur de thèse : Professeur F.BENAMARA

Nous sommes très reconnaissantes à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'encadrer notre travail malgré vos multiples occupations.

Nous sommes très honorées d'être sous vos directives, Professeur, nous sommes toujours impressionnées par vos qualités humaines et professionnelles.

Nous avons été marquées par votre Simplicité, la Clarté et la Rigueur de votre enseignement.

Nous sommes très fières d'apprendre auprès de vous et espérons être à la hauteur de votre attente.

Permettez-nous, Cher Maître, de vous exprimer toute notre gratitude.

Dédicaces

A mes chers parents

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances qu'ils ont enduré pour pouvoir m'éduquer .

Vos prières m'ont accompagné dans toutes les étapes de ma vie, me protégeaient , et me guidaient à chaque fois que je me sentais perdue .

J'étais votre priorité , le projet que vous avez lancé vous les deux le jour de ma naissance , que vous avez investi votre jeunesse , votre effort , votre fortune , pour le voir grandir et réussir , j'espère être à la hauteur de ça .

Redessiner le sourire sur vos jolis visage après le long combat que nous avons mené ensemble face à votre maladie papa, est le seul objectif de ma vie .

A mes très chers frères : Abdelbasset , Anes , Saad

Vous êtes le mur solide sur lequel je m'appuie en étant sûre qu'il ne tombera jamais , votre princesse va bientôt obtenir son diplôme et c'est à vous qu'elle doit tout l'encouragement et le soutien , je vous aime !

A mes très chères amies : Chaimaa , Latefa , Wahiba et Wissem ,

A toute ma famille , amies et collègues ...

KHAOULA

Je dédie ce travail à ma petite famille , qui m'a aidé à travers chaque étape de mon parcours ...

NESRINE, SARRA .

Table des matières

Introduction	08
I. Rappels	09-26
1. Embryologie de la glande mammaire	09-11
2. Anatomie descriptive.....	12-22
3. Histologie de la glande mammaire.....	23
4. Physiologie de la glande mammaire	23-26
II. Généralités.....	27-38
A. Epidémiologie	27
B. Facteurs de risque	28-34
C. Anatomie pathologique	34-35
D. Histoire naturelle du cancer du sein	35-38
III. Diagnostic.....	39-54
A. Dépistage du cancer du sein.....	39-42
B. Circonstances de découverte	43
C. Examen clinique.....	43-47
D. Diagnostic paraclinique	48-54
IV. Diagnostic différentiel	55
V. Bilan pré-thérapeutique	55-58
a) Bilan d'extension.....	55-57
b) Bilan d'opérabilité.....	57
c) Réunion de concertation multidisciplinaire.....	57-58
VI. Prise en charge du cancer du sein	59-99
1) Moyens thérapeutiques.....	59-79
a) Chirurgie.....	59-67
b) Chimiothérapie et thérapie ciblée.....	67-72
c) Radiothérapie.....	73-75

d) Hormonothérapie.....	75-79
2) Indications thérapeutiques.....	79-86
3) Indications selon les formes cliniques.....	87-91
4) Abord psychologique.....	92-95
5) Pronostic.....	95
6) Surveillance	96-99
Conclusion.....	100
Bibliographie	102

Introduction

Le cancer du sein occupe chez la femme la première place en termes d'incidence et de mortalité dans le monde. En Algérie, sa fréquence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme, et constitue de ce fait un véritable problème de santé publique.

Malgré les progrès thérapeutiques, il reste encore un cancer grave avec de lourdes séquelles tant physiques que psychiques. Il est encore plus difficile à accepter voire même rejeter lorsqu'il s'agit d'une femme jeune.

Pendant longtemps, le cancer du sein a été lié à un âge plus ou moins avancé. Cependant dans la littérature récente, le cancer du sein est de plus en plus observé chez une population jeune, sa fréquence est estimée à 7 % de l'ensemble des cas de cancer du sein.

Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence un certain nombre de facteurs intervenant dans l'étiologie de ce cancer. Parmi les principaux facteurs étudiés à ce jour les facteurs hormonaux endogènes et exogènes, les facteurs liés à la reproduction, les facteurs génétiques et sanitaires, et enfin les facteurs liés aux habitudes de vie et à la nutrition.

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

I. Rappels :

1. Embryologie de la glande mammaire :

La glande mammaire est exclusivement d'origine ectodermique.

Chez l'embryon humain de 4 à 8 mm environ (30 j) apparaît latéralement un épaissement de l'ectoderme. Celui-ci se présente sous la forme d'une traînée blanchâtre, légèrement saillante, appelée bande mammaire ou ligne lactée. Chaque bande s'étend entre les racines des membres du même côté .

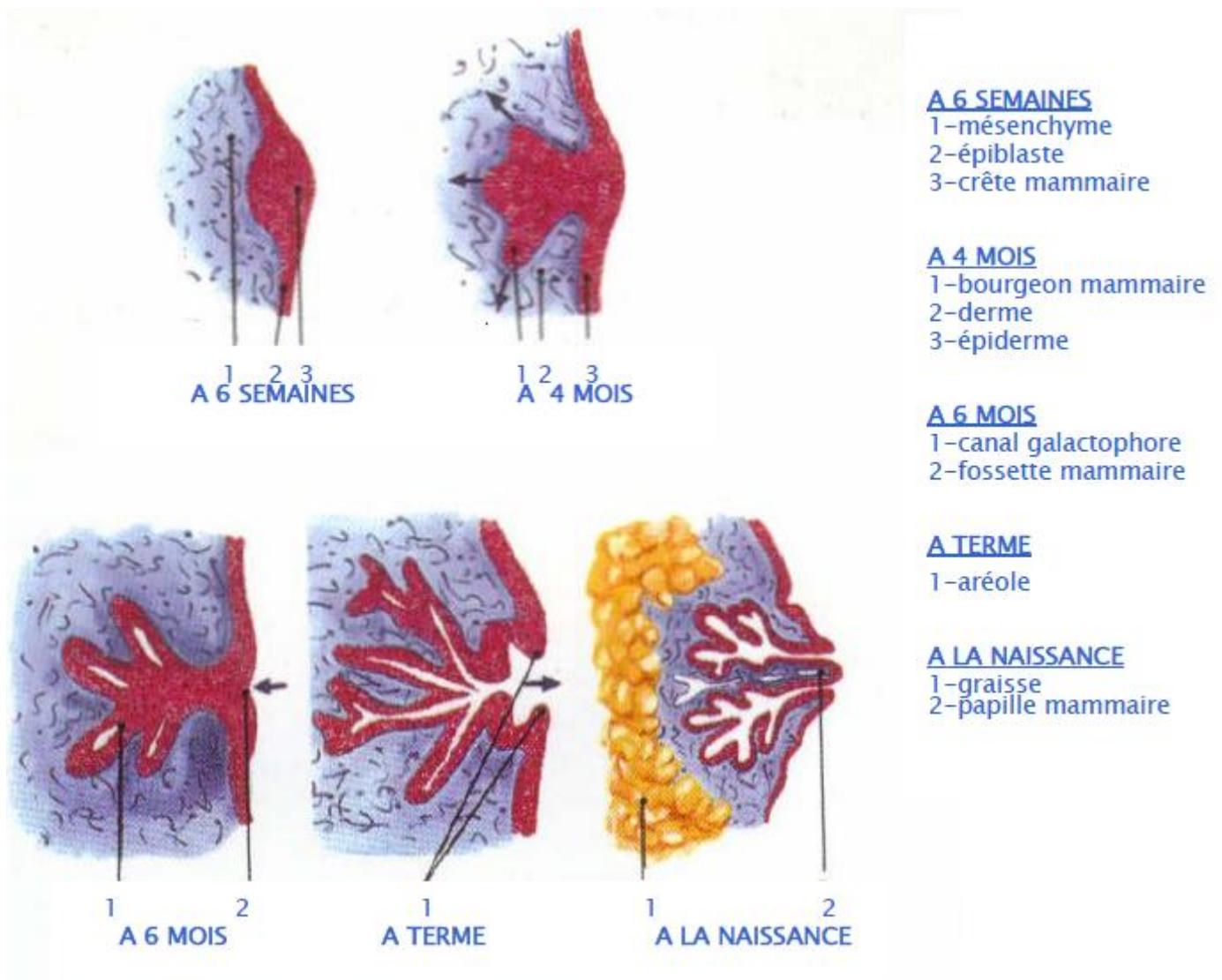
Par la suite la région médiane de la bande s'élève et forme la crête mammaire.

Puis la crête mammaire chez l'homme se raccourcit par disparition de son segment caudal. Chez l'embryon de 13 à 14 mm elle est réduite à un petit amas épithélial limité, mais épaissi, ayant la forme d'un nodule enfoncé dans le derme. Ce nodule s'accroît et constitue le bourgeon mammaire primitif.

Evolution du bourgeon mammaire primitif : En surface, le bourgeon mammaire primitif s'étale et s'affaisse à son sommet pour créer la fosselle lactée, première ébauche du champ aréolaire .

En profondeur, le bourgeon est représenté par un épaissement développé essentiellement aux dépens des cellules cylindriques de la couche de MALPIGHI . C'est la plaque de LANGER.

Vers le 3 ou le 4 mois selon les auteurs, des bourgeons pleins se détachent de cette plaque, s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent .



Il existe donc une pause dans le développement mammaire qui s'étend de la fin du 2 mois au 4 mois environ.

Les cordons épithéliaux se creusent d'une lumière centrale pour devenir, vers le 6 mois, les canaux galactophores. Durant cette période, les cordons épithéliaux émettent chacun un certain nombre de bourgeons secondaires. Ces derniers, d'abord pleins, se creusent à leur extrémité distale pour devenir des acini.

La première ébauche du mamelon apparaît au 4ème mois sous la forme d'un soulèvement du champ aréolaire. Le mamelon primitif est visible à l'oeil nu chez le fœtus de 5 à 6 mois.

Après le 6 mois, il apparaît au voisinage immédiat du bourgeon primitif des glandes sébacées, futurs tubercules de MONTGOMERY. Les canaux épithéliaux galactophores, poursuivant leur croissance, atteignent le tissu graisseux sous-cutané qui sera dissocié en deux plans: l'un pré-mammaire, l'autre profond, rétro-mammaire.

MORPHOGENESE

La mammogénèse ou développement de la glande mammaire est liée essentiellement à l'action des hormones ovariennes –les oestrogènes –qui favorisent la croissance des canaux excréteurs, le développement du mamelon et provoquent la pigmentation de l'aréole,

La progesterone détermine la prolifération alvéolo-acineuse . Les hormones hypophysaires interviennent également par la stimulation qu'elles exercent sur les autres glandes endocrines, en particulier la thyroïde et la cortico-surrénale qui jouent un rôle prépondérant dans l'établissement d'un équilibre métabolique général favorable à la croissance mammaire .

A la naissance les seins ne mesurent que 8 à 10 mm de diamètre et pèsent chacun 30 à 60 cg.

Le nouveau-né présente tout juste une dichotomie de ses canaux galactophores en canaux interlobulaires. Parfois dans les jours qui suivent la naissance apparaît la crise mammaire du nouveau-né. Il s'agit de l'apparition d'acini colostogène sous l'influence de l'imbibition hormonale de la mère sur le fœtus avant sa naissance. Il est intéressant de noter que cette congestion mammaire diffère suivant le sexe; elle est plus précoce chez le garçon (2^e jour) que chez la fille (4^e jour en moyenne). Elle est par ailleurs moins nette chez les prématurés. L'évolution morphologique du sein, variable d'une fillette à l'autre, peut être schématisée ainsi :

– entre 9 et 10 ans, on constate une surélévation du mamelon, suivie de l'élargissement de l'aréole (stade S₁): vers 13 ans, le bombement de l'aire mammaire devient plus net et s'accompagne très vite d'une pigmentation de l'aréole: le sein est alors piriforme (stade S₂, ce n'est que vers 18 ans que le sein prend la forme sphérique, celle de l'adulte (stade S₃).

2. ANATOMIE DESCRIPTIVE

Les seins, sont des organes glanduleux, pairs, destinés à sécréter un lait adapté à la nutrition du nouveau-né; établissant des contacts intimes entre la mère et l'enfant, elles engendrent une atmosphère affective indispensable au nourrisson.

Comme tout l'appareil génital de la femme, les seins sont des récepteurs neuro-humoraux. En dehors de cette fonction principale, les seins tiennent chez la femme non seulement un rôle plastique très important, mais encore un rôle sexuel, car elles représentent des zones érogènes. Enfin, son importance est telle qu'elle a fourni les bases d'une classification zoologique et les caractères spécifiques des mammifères

A. Situation :

Les mamelles occupent la partie antéro-supérieure de la poitrine, de chaque côté du sternum, en avant des muscles pectoraux, et en regard de l'espace compris entre la 3^e et la 7^e côte .

B. Volume. Dimensions :

En dehors d'un état gestatif, elles mesurent alors en moyenne 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur.

Sous l'influence de la grossesse, les seins augmentent de volume peu de temps après la nidation. Mais le gonflement des seins disparaît souvent vers le 5 mois, pour reparaître à la fin de la gestation. Durant l'allaitement, elles peuvent doubler et même tripler de volume. A la ménopause le volume de la glande se réduit progressivement.

C. Configuration externe :

La surface extérieure de la mamelle, fortement convexe et arrondie, présente trois zones: une zone périphérique, une zone moyenne ou aréole, et une zone centrale ou mamelon .

La zone périphérique :

Zone la plus étendue, elle se continue d'une part avec l'aréole, de l'autre avec les téguments voisins. C'est une région lisse, souple. De coloration identique à la peau, elle est recouverte parfois d'un fin duvet.

Pendant la grossesse et la lactation, il est fréquent de voir transparaître sous cette fine peau des veines, sous forme de lignes bleuâtres.

La zone moyenne :

Elle constitue l'aréole.

C'est une région circulaire située à la partie la plus proéminente de la mamelle. Son diamètre est de 15 à 30 mm. Elle s'élargit notablement pendant la grossesse .

Elle se distingue nettement des régions voisines par sa coloration. Elle est rosée chez les rousses et les blondes, brunatre chez les brunes et d'un noir mat chez les noires.

Généralement elle prend dès le début de la grossesse une teinte de plus en plus foncée.

Sur l'aréole se détachent, en ordre irrégulier, un certain nombre de saillies, 12 à 20 en moyenne, appelées tubercules de Morgagni. Elles donnent à l'aréole un aspect rugueux.

Les tubercules de MORGAGNI sont des glandes sébacées dont le développement tout particulier à ce niveau soulève la peau de l'aréole. Pendant la grossesse, ils deviennent plus volumineux, formant des saillies de 3 mm de diamètre environ. Leur nombre paraît aussi augmenter. On les désigne sous le nom de tubercules de Montgomery, -La peau de l'aréole ne glisse pas sur les plans sous-jacents; elle est adhérente et

immobile.

La zone centrale.

Elle est représentée par le mamelon qui se dresse au centre de l'aréole comme une grosse papille. Sa situation sur le thorax est très importante en chirurgie plastique.

Cette papille ordinairement cylindrique ou conique est longue de 1 cm environ et large à sa base de 8 à 15 mm.

A son sommet ou area cribrosa s'ouvrent les orifices des conduits lactifères. En fait le mamelon est, dans sa forme et ses dimensions, très variable d'un sujet à l'autre

D. Configuration interne et structure

Grossièrement, on peut considérer la mamelle comme une volumineuse glande cutanée en grappe, développée dans l'hypoderme. Une coupe sagittale passant par le mamelon permet

de reconnaître de la superficie vers la profondeur : une enveloppe cutanée. le corps mammaire et une couche cellulo adipeuse dite rétro-mammaire.

L'enveloppe cutanée :

Elle peut être divisée en 3 zones.

- LA ZONE PÉRIPHÉRIQUE. Elle présente:

Une structure cutanée typique avec tous ses éléments constitutifs : poils, glandes sébacées et sudoripares, etc. Sous ce plan cutané existe un panicule adipeux, souvent très développé, atrophe pendant la période de lactation : c'est le tissu cellulo-graisseur pré-mammaire.

Il est cloisonné par des lamelles conjonctives du ligament suspenseur du sein .

- LA ZONE AREOLAIRE

L'épiderme présente dans ses couches profondes des cellules riches en pigmentaires.

Le derme est exclusivement fibro-élastique. Il contient Des petits follicules pileux , des glandes :quelques glandes sudoripares , des grosses glandes sébacées dont les saillies forment les tubercules de MORGAGNI, des glandules galactogènes. Des fibres musculaires lisses formant un véritable muscle peaucier nommé muscle de l'aréole. Il est constitué de fibres circulaires, concentriques à la base du mamelon. de fibres radiées venant du mamelon et croisant les précédentes. La contraction de ce muscle provoque le thèlotisme.

- LE MAMELON.

C'est une grosse papille tégumentaire, pigmentée, sans poils, ni glandes.

Son axe est constitué par un tissu fibro-élastique dermique et par douze à quinze conduits lactifères qui débouchent vers le sommet de l'organe. Outre ces faisceaux conjonctifs et élastiques, on y trouve des fibres musculaires lisses dont l'ensemble constitue le muscle mamillaire.

La contraction de ce muscle rétrécit la lumière des conduits lactifères et durcit le mamelon. Il peut donc momentanément bloquer l'écoulement du lait.

Le corps mammaire :

C'est une masse fibro-adipeuse, gris jaunâtre, parsemée de lobules qui donnent à la palpation du sein une sensation grenue.

Situé devant le grand pectoral, il présente: Souvent un prolongement axillaire, le long du bord inférieur du grand pectoral, qui constitue un véritable hile du sein ». Parfois un prolongement sternal s'arrêtant à 2 ou 4 travers de doigt médiane.

Le corps mammaire est divisée par des travers conjonctives riches en cellules adipeuses en plusieurs territoires qui ont valeur de Lobules Chaque lobule est formé d'un groupe d'acini pédiculisés chacun par un canal intralobulaire. Ces derniers se réunissent en un canal interlobulaire

La réunion de plusieurs canaux interlobulaires forme un conduit lactifère L'ensemble des lobules drainés par un conduit lactifère constitue un lobe. On en compte environ 12 à 15 par corps mammaire.

L'enveloppe cellulo-adipeuse :

Elle est située en avant de la glande, et forme une couche grasseuse sous dermique dont l'épaisseur dépend de la morphologie féminine [10]. Cette enveloppe est divisée en pelotons

cellulo-adipeux remplissant les fosses adipeuses qui sont limitées par le prolongement de la capsule fibreuse du sommet jusqu'à la face profonde glandulaire [8].

E. RAPPORTS :

Le corps mammaire, encapsulé par un dédoublement du fascia superficialis thoracique, entre en rapport avec le plan cutané en avant et le plan musculo-fascial thoracique en arrière .

• Le plan cutané :

La peau qui recouvre le corps mammaire est particulièrement fine et souple Elle est limitée à sa face profonde par le fascia pré-mammaire, dédoublement antérieur da fascia superficialis thoracique.

Ce fascia pré-mammaire, ténu, est important car il représente un bon plan de clivage peu vascularisé et exempt de tissu mammaire De ce fascia se détachent de nombreux septums, qui

rejoignent le fascia rétro mammaire, dedoublement postérieur du fascia superficialis thoracique

Ces septums sagittaux constituent les ligaments suspenseurs du sein Ils délimitent des logettes fibreuses .Dans les logettes fibreuses les plus superficielles (fosse de DURET) et les plus profondes, se logent des amas graisseux qui constituent les couches graisseuses pré et rétromammaire. Les logettes intermédiaires sont occupées par les lobules mammaires.

- **Le plan musculo–fascial thoracique :**

La face postérieure du corps mammaire, limitée par le fascia rétro–mammaire. est séparée des plans sous–jacents par une couche de tissu cellulaire lâche de 0,5 à 1 cm d'épaisseur (ou bourse rétro–mam maire de CHASSAIGNAC). Elle répond successivement aux plans musculaires superficiels et profonds du thorax recouverts de leur fascia, puis, à la paroi ostéo–musculaire thoracique

Le plan musculo–fascial superficiel.

Les muscles superficiels sont recouverts de leur aponévrose dont le fascia du grand pectoral représente la partie la plus importante Il se continue avec le fascia du deltoïde, le fascia cervical superficiel son homonyme controlatéral, les fascias des muscles droit de l'abdomen, et oblique externe.

Le plan musculo–fascial profond.

Il est constitué des muscles petit pectoral et subclavier engamme du fascia clavipectoro–axillaire

C'est une nappe fibreuse très importante au cours de la dissection opératoire car elle protège le paquet vasculo–nerveux du creux axillaire. Il naît du processus coracoïde et s'étale en éventail en engainant le petit pectoral

Au–dessus du petit pectoral, il se fixe au fascia du muscle subclavier et à la paroi thoracique antérieure. Il présente une lame épaissie tendue de la clavicule à la 2^e côte Celle–ci doit être rompue si l'on veut atteindre l'apex du creux axillaire pour exposer la veine subclavière et les noeuds lymphatiques subclaviers . Par ailleurs, il est perforé d'un orifice, la fosse ovale, qui livre passage aux vaisseaux thoraco–acromiaux et au nerf thoracique antérieur. Au–dessous du petit pectoral, il s'insère –en partie sur la peau du creux axillaire par des tractus fibreux en arriere du bord inférieur du grand pectoral (ligament suspenseur de l'aisselle) en partie sur le fascia des muscles court biceps et coraco–brachial .

A ce niveau, il se prolonge en arrière vers le bord axillaire de la scapula et le grand dorsal par un épaississement arciforme, l'arc axillaire. Celui-ci embrasse les éléments vasculo-nerveux de l'aisselle. Son incision constitue la première étape de la dissection de la veine axillaire au cours de la lymphadenectomie.

- **Le plan squelettique.**

Dans son ensemble, le sein répond à la face antérieure des 3^o, 4^o, 5^o et 6 espaces intercostaux et aux côtes qui les limitent. Au-delà du gril costal c'est la plèvre et le poumon.

Les rapports squelettiques du mamelon sont importants à connaître pour le chirurgien car c'est de sa topographie que dépend le succès esthétique des transpositions. La ligne bimamelonnaire correspond à la neuvième.

vertèbre thoracique.

F. MOYENS DE FIXITE

Les ligaments suspenseurs du sein et la peau constituent les moyens de fixité essentiel du sein .

Les ligaments suspenseurs : La glande mammaire est encapsulée par les fascias pré- et rétro-mammaire ; dédoublement du fascia superficialis. Les fascias pré-mammaire et rétro-mammaire sont solidarisés par de nombreux septums qui pénètrent la glande et la cloisonnent . Ces septums fibreux, plus développés dans la partie supérieure et postérieure de la glande, constituent les ligaments suspenseurs du sein (ou ligaments de Cooren). Chez la femme âgée, les ligaments suspenseurs sont envahis de tissu graisseux qui finit par noyer et dissocier les trabécules de ces ligaments. Ils perdent alors leur valeur fonctionnelle. S'associant à la diminution de l'élasticité de la peau, le sein se ptose.

Cette solidarité est si étroite que les mouvements de la peau et de la glande sont inséparables. Ces rapports expliquent les modifications cutanées précoces, en particulier la rétraction, dans les cancers du sein.

Quant au grand pectoral, il n'est d'aucun recours pour le sein dont il est séparé par une couche de tissu cellulo-adipeux. Ce plan de glissement constitue une syssarcome thoraco-mammaire dont la mobilité doit être recherchée dans les lésions du sein par la manoeuvre d'adduction contrariée de TILLAUX .

G. Vascularisation :

a) Artérielle :

La connaissance de la vascularisation artérielle est indispensable au chirurgien pour mener à bien les interventions plastiques car celles-ci réclament la confection de lambeaux cutanés bien vascularisés .

Les artères du sein proviennent de 3 sources:

l'artère thoracique interne, l'artère axillaire, et les artères intercostales

- **L'artère thoracique interne :**

Artère principale du sein, elle naît de la face inférieure de la sub-clavière. Elle descend le long de la face postérieure des cartilages costaux jusqu'au sixième espace intercostal où elle donne plusieurs branches terminales dont l'artère épigastrique supérieure

Elle donne des collatérales qui se dirigent vers les 2, 3 espaces intercostaux et abordent la face postérieure et interne de la glande. L'une de ces branches, plus volumineuse, traverse souvent le 2^e espace intercostal, et porte le nom d'artère principale médiale. Le quadrant supéro-interne est à respecter au cours des résections partielles car cette artère est sous-cutanée . Elle vascularise un territoire qui correspond à un peu plus de la moitié supérieure de la glande

- **L'artère axillaire :**

Elle participe à la vascularisation de la glande par l'intermédiaire de plusieurs collatérales :

L'artère thoracique latérale : Celle-ci naît le plus souvent directement du tronc de l'axillaire et plus rarement d'un tronc commun avec l'artère sub-scapulaire Cette artère volumineuse descend obliquement en bas et en dedans, souvent dans le prolongement axillaire du corps mammaire

Elle apparaît à la surface de la glande de façon variable Le sein reçoit de l'axillaire Des RAMEAUX INCONSTANTS et très variables qui naissent soit directement de l'artère thoracique latérale soit de ses collatérales thoraciques, en particulier l'artère acromio-thoracique.

- **Les artères intercostales.**

Elles donnent de grêles rameaux, nés des perforantes externes. Ceux-ci sont plaqués contre le grand pectoral et, après un trajet sinueux qui permet leur allongement sans les blesser au cours des décollements postérieurs de la glande, gagnent sa face postérieure.

- **Distribution artérielle :**

LES RAMEAUX PROFONDS ou glandulaires pénètrent dans l'épaisseur de la glande. cheminent dans la cloison inter-lobaire et interlobulaire et se résolvent en un réseau capillaire péri-acineux. LES RAMEAUX SUPERFICIELS ou cutanés échangent de nombreuses anastomoses entre-enx et avec la circulation thoracique de voisinage, ce qui est intéressant en chirurgie réparatrice.

Le système artériel subit une involution après la ménopause, ce qui réduit les indications des interventions plastiques à cet âge .

b) LES VEINES

Le trajet veineux est important à connaître car il représente la voie rapide des métastases par embolie carcinomateuse .

Le réseau veineux superficiel : Les veines sous-cutanées sont situées au-dessus du fascia pré mammaire. Le cercle péri-mamelonnaire (cercle veineux de HALLER) est quasi constant. Il se draine vers les veines jugulaires externe, céphalique et sous-cutanée de l'abdomen

Le réseau veineux profond : Anastomosé au précédent, il se dégage de la face postérieure de la glande vers trois directions de drainage :

Le drainage medial aboutit aux veines thoraciques internes. Celles-ci communiquent directement avec les capillaires pulmonaires et constituent une voie métastatique vers le poumon.

Le drainage lateral s'effectue vers la veine axillaire Recouvert par le fascia clavi-pectoro-axillaire, elle est la clef de la lymphadenectomie représente également une voie métastatique vers le poumon , et Le drainage postérieur s'effectue par les veines intercostales, Celles-ci se

drainent dans la veine azygos qui représente la voie des métastases pulmonaires et osseuses par les veines vertébrales et probablement ovariennes. En effet, le système veineux vertébral draine non seulement les veines vertébrales mais aussi celles des os du pelvis, de l'extrémité proximale du fémur et de l'épaule.

c) LES LYMPHATIQUES

L'éparpillement du réseau lymphatique mammaire et ses riches anastomoses avec les réseaux voisins font du cancer du sein une redoutable lésion .

- **Le réseau collecteur mammaire :**

Il se divise en deux groupes : le réseau superficiel, cutané, et le réseau profond glandulaire .

Le réseau superficiel : Il forme, dans la couche profonde du derme, un riche réseau dermique qui est d'autant plus développé qu'on se rapproche davantage du mamelon. Le réseau dermique se draine dans le plexus sub-aréolaire situé dans le tissu sous-cutané de l'aréole.

A la périphérie du sein, le réseau dermique s'anastomose largement avec les lymphatiques cutanés des régions voisines (thorax, cou, paroi abdominale)

Le réseau profond. Les sacs lymphatiques perilobulaires se drainent dans les canaux lymphatiques situés dans les espaces interlobulaires. La majorité de ces canaux interlobulaires aboutit au réseau sous-aréolaire. Quelques uns se dirigent parfois vers la face postérieure de la glande .

Le réseau lymphatique, propre aux conduits lactifères, est constitué de vaisseaux plus volumineux qui cheminent dans l'adventice de ces conduits et aboutissent au réseau sub-aréolaire. En résumé le réseau cutané et la majeure partie du réseau glandulaire aboutissent au réseau sub-aréolaire.

- **Les voies efférentes mammaires.**

On distingue quatre voies : axillaires, parasternales, supra-claviculaires et intercostales postérieures.

Les voies efférentes axillaires ou latérales. La moitié latérale du sein se draine essentiellement vers le groupe ganglionnaire axillaire selon deux voies :

LA VOIE PRINCIPALE: après avoir contourné le bord inférieur du grand pectoral, elle suit l'artère thoracique latérale, et aboutit au groupe nodal latéral et accessoirement aux groupes sub-scapulaire inférieur et central. Sur cette voie existent parfois le long du bord externe du grand pectoral des nerfs intermédiaires qui constituent le groupe pectoral

Les Voies ACCESSOIRES

La voie transpectorale Certains collecteurs, issus de la face profonde de la glande, peuvent gagner les ganglions axillaires. Ils sont parfois interrompus par des nerfs interpectoraux.

La voie axillaire contre-latérale Elle véhicule la lymphe vers les ganglions axillaires du côté opposé.

Les voies efférentes mammaires médiales: Elles drainent la lymphe de la partie médiale de la glande. Puis elles traversent le grand pectoral et les espaces intercostaux (3^e et 4^e espaces constamment) et se terminent dans les noeuds de la chaîne parasternale.

Les voies efférentes supra-claviculaires ou supérieures : Voies inconstantes, elles partent de la partie supérieure de la glande et se rendent aux noeuds de la fosse supra-claviculaire majeure en passant soit en avant, soit en arrière de la clavicule.

Les voies efférentes intercostales ou postérieures : Elles quittent la face postérieure du sein, atteignent les espaces intercostaux où elles cheminent avant de se rendre aux noeuds intercostaux postérieurs formés de 1 à 3 noeuds par espaces,

- **Les relais nodaux du sein :**

Les noeuds lymphatiques axillaires.

Relais principal, ils représentent l'adénopathie essentielle du cancer du sein. C'est la première que l'on cherche et que l'on palpe contre le gril costal derrière le grand pectoral.

- Les noeuds parasternaux :

Situés le long de l'artère thoracique interne, ils reçoivent non seulement les lymphatiques du sein, mais encore ceux: de la plèvre, de la partie antéro-supérieure du foie par le ligament falciforme. et du droit de l'abdomen

La voie du droit de l'abdomen n'est envahie que lorsque le tronc lymphatique thoracique interne est bloqué par des métastases en général au niveau du 3^e espace intercostal.

Ces noeuds sont envahis dans environ 30 % des cancers centraux et médiaux. Dans les cancers latéraux, ils ne sont atteints (dans 15 % de cas) que s'il axillaire il existe une adénopathie axillaire maligne.

- Les noeuds lymphatiques Intercostaux.
- **Les voies collectrices terminales :**

Le rendez-vous principal de la lymphe mammaire, quel que soit son chemin est situé à la base du cou, au carrefour veineux jugulo-sous-clavier

Les différents collecteurs se déversent soit directement, soit en s'anastomosant préalablement, soit après un dernier relais supra-claviculaire .

Le carrefour jugulo-sous-clavier reçoit non seulement: les collecteurs supra-claviculaires (2 à 3 troncs) et parasternaux mais encore, les collecteurs jugulaires (2 à 3. troncs), médiastinaux antérieurs, médiastinaux postérieurs, et intercostaux postérieurs.

H. LES NERFS

On distingue les nerfs profonds et les nerfs superficiels.

LES NERFS PROFONDS sont tous des filets sympathiques qui se rendent à la glande avec les vaisseaux.

LES NERFS SUPERFICIELS sont les filets sensitifs qui proviennent : de la branche supra-claviculaire du plexus cervical, des branches thoraciques du plexus brachial,

- des rameaux perforants des 2^e, 3^e, 4^e, 5^e et 6^e nerfs intercostaux. Tous ces nerfs envoient de nombreux filets à l'aréole et au mamelon qui est de ce fait une région des plus sensibles de l'organisme.

3. L'histologie de la glande mammaire :

Le sein est une glande tubulo-alvéolaire ramifiée comportant quinze à vingt lobes. Ces unités glandulaires lobaires sont délimitées par des cloisons conjonctives denses issues de tissu sous cutané d'où se détachent des travées conjonctives individualisant des lobules au sein de chaque lobe. Ces quinzaines d'unités glandulaires sont drainées chacune par un canal galactophore s'abouchant au mamelon. Ces canaux galactophores sont ramifiés et drainent des canaux de plus en plus fins. La petite portion du canal terminal est les canalicules constituant le lobule est appelée : unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL).

Le tissu conjonctif intra-lobulaire qui entoure les canalicules au sein du lobule appelé encore tissu palléal est lâche, plus cellulaire que celui des travées inter-lobulaires et sensibles aux influences hormonales. Le système canalaire représente la composante fonctionnelle du sein même si le tissu fibro- adipeux environnant forme la masse principale de la glande.

Le système canalaire quelque soit son niveau au niveau de l'arbre galactophorique est tapissé par une double assise cellulaire comportant une couche épithéliale interne doublée par une couche discontinue de cellules myoépithéliales. Les cellules épithéliales cylindriques sont disposées perpendiculairement aux cellules myoépithéliales qui ont une forme allongée. Ces deux couches cellulaires reposent sur une membrane basale. Le tissu mammaire est donc caractérisé par sa grande hétérogénéité histologique, son taux de réplication peu actif, une prédominance du tissu adipeux et du tissu conjonctif par rapport aux structures épithéliales qui sont minoritaires, mais d'où émergent les cancers. En effet la bonne connaissance de l'histologie normale du sein permet de déceler les aspects pathogènes et d'en déterminer la gravité .

4. Physiologie de la glande mammaire :

Le sein est une glande exocrine hormono-sensible ayant pour fonction l'apport nutritionnel au nouveau-né . Son développement et son fonctionnement sont sous la dépendance d'un certain nombre d'hormones, ainsi ses aspects histologique et morphologique

changent selon les fluctuations de ces stimuli hormonaux. Ce qui explique les variations du volume de la glande avec l'âge, au cours du cycle menstruel, pendant la grossesse et l'allaitement .

Les deux principales hormones qui contrôlent le renouvellement de la structure mammaire sont : l'oestradiol et la progestérone. Ils réalisent une association à la fois

synergique et antagoniste comme au niveau de l'endomètre. Sans oublier la prolactine, l'hormone de croissance, les gonadostimulines qui contrôlent le métabolisme des stéroïdes et d'autres hormones qui interviennent dans la lactation .

L'étude de la physiologie mammaire permet de comprendre l'étiopathogénie hormonale en cause dans le cancer du sein.

A. Les variations morphologiques du sein durant la vie génitale féminine :

Avant la puberté :

La glande mammaire semble quiescente. En fait, elle subit une évolution histologique lente mais régulière portant sur les ramifications galactophoriques et l'accentuation de la structure lobulaire .

A la puberté :

Cette période s'accompagne de profondes modifications à la fois morphologiques et histologiques de la glande mammaire.

Le mécanisme initial responsable du déclenchement de la puberté est mal connu. Toutefois, le développement de la glande ou thélarche semble particulièrement lié à l'augmentation progressive des taux d'oestradiol et de la somatomédine C.

La prolactine participe sans doute à ce développement glandulaire puisque son taux augmente au cours de la puberté .

Au cours du cycle menstruel :

La phase proliférative (première partie du cycle sous l'effet des oestrogènes) est marquée par une multiplication des cellules épithéliales, une réduction de la lumière des acini et un afflux de lymphocytes dans le tissu conjonctif.

La phase lutéale (deuxième partie du cycle sous l'effet de la progestérone) est caractérisée par une dilatation de la lumière des acini, par un épithélium quiescent, une vacuolisation des cellules myoépithéliales et un oedème (surcharge en eau) du tissu conjonctif.

Ces modifications entraînent un changement du volume du sein qui apparaît généralement plus tendu voir sensible ou douloureux au cours de cette phase .

Au cours de la grossesse :

Pendant la grossesse, le sein se prépare à sa fonction de lactation. C'est une phase où la glande subit une croissance et une prolifération importantes. Les incitations hormonales sont nombreuses et complexes, les oestrogènes et la progestérone sont secrétées de façon importante ainsi que l'hormone lactogène placentaire et l'hormone chorionique somatotrope.

La sécrétion lactée pendant cette période est inhibée grâce à la progestérone qui exerce un double frein. Elle s'oppose à la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et atténue les effets de l'hormone lactogène placentaire.

La croissance du tissu mammaire commence tôt pendant la grossesse et intéresse à la fois les structures canalo-glandulaires et le tissu fibro-adipeux de soutien.

Au cours de la lactation :

Après l'accouchement, les effets inhibiteurs de l'oestrogène et de la progestérone sur la prolactine disparaissent ce qui induit la lactogénèse.

Les produits sécrétés synthétisant le lait s'accumulent dans la lumière des alvéoles. Ceux-ci sont organisés en cellules épithéliales ceinturées par des cellules myoépithéliales qui en se contractant provoquent l'éjection du lait par le mamelon via les canaux galactophores. Ceci est sous l'influence de l'ocytocine sécrétée par la post hypophyse lorsqu'une stimulation est

appliquée au téton. En effet, la production du lait cesse dans les 7 à 10 jours s'il n'y a pas de stimulation par la succion du mamelon.

Au cours de la Ménopause :

Au cours de la ménopause, l'arrêt de la sécrétion oestro-progestative d'origine ovarienne aboutit à une involution de la glande mammaire.

Celle-ci est due à la raréfaction des acini et à l'atrophie des cellules épithéliales et myoépithéliales alors que la membrane basale s'épaissit.

Le tissu conjonctif subit une involution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. En effet le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux.

B. Les récepteurs hormonaux :

Au niveau du sein, le récepteur hormonal est capable de :

- Reconnaître l'hormone au niveau cellulaire ;
- Transmettre l'information qu'elle véhicule ;
- Permettre les synthèses protéiques et les multiplications cellulaires qu'elle induit.

On distingue :

- Les récepteurs stéroïdes qui ont été mis en évidence au niveau des tissus tumoraux mammaires ;
- Les récepteurs à la prolactine siégeant au niveau de la membrane de la cellule cible ;

La synthèse des récepteurs hormonaux est induite par les oestrogènes. En effet, l'activation de ces récepteurs, au niveau du tissu mammaire, est importante lorsque l'incitation hormonale est croissante. Cette activation induit une multiplication des cellules mammaires échappant à tout mécanisme de régulation.

Le récepteur de l'oestradiol est un marqueur de la différenciation tumorale. Le récepteur de la progestérone étant normalement induit par l'oestradiol est un reflet de la fonctionnalité du récepteur de l'oestradiol.

La recherche de ces récepteurs par des méthodes de biologie moléculaire ou d'immunohistochimie a un double intérêt pronostique et thérapeutique chez les patientes atteintes de cancer du sein .

II. Généralités :

A. Epidémiologie :

En France, 33 000 femmes sont atteintes de cancer du sein par an et plus de 10 000 en meurent. Ces chiffres font du cancer du sein la première cause de mortalité par cancer chez la femme .

Le cancer du sein représente 32,2 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. Dix pour cent des femmes seront atteintes entre 0 et 74 ans. 1 femme sur 10 sera atteinte d'un cancer du sein.

- Morbidité et mortalité par cancer du sein

Avec près de 1,7 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année à travers le monde, le cancer du sein constitue le cancer féminin le plus fréquent et un problème majeur de santé publique.

Le cancer du sein représente la cinquième cause de décès par cancer dans le monde (522 000 décès en 2012) .

Types de cancer	Homme	Femme	Total
Cancer de prostate	62245	-----	62245
Cancer du sein	-----	49814	49814
Cancer colorectal	19913	17500	37413
Cancer du poumon	23937	6714	30651

Les variations de la mortalité par cancer du sein entre régions du monde sont moins importantes que pour l'incidence, du fait d'une meilleure survie après cancer du sein dans les pays développés (mortalité de 6 à 20 pour 100000 femmes par an). En France, la mortalité par cancer du sein diminue progressivement depuis 1980 de 0,6 % par an en moyenne. On comptait près de 12000 décès par cancer du sein en 2012.

B. Facteurs de risque :

Les causes du cancer du sein sont multiples, à la fois d'origine génétique et environnementale. Mais, en dépit de très nombreuses études, elles ne sont pas entièrement connues. Les principaux facteurs de risque établis ou suspectés du cancer du sein sont résumés ici.

Âge :

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, doublant environ tous les dix ans jusqu'à la ménopause, période au cours de laquelle la courbe d'incidence tend à s'aplatir, en rapport avec l'arrêt de la production d'hormones stéroïdiennes par l'ovaire.

Facteurs reproductifs :

- Age aux premières règles et à la ménopause :

Les femmes ayant un âge précoce aux premières règles ou une ménopause tardive ont un risque accru de développer un cancer du sein . Pour chaque année supplémentaire de retard à l'apparition des règles, le risque de cancer du sein diminue de 9% avant la ménopause et de 4 % après la ménopause. Pour chaque année supplémentaire de retard de la ménopause, le risque augmente de 3 %. Les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans ont un risque deux fois plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes ménopausées avant 45 ans

- Parité et âge à la première grossesse :

Le rôle délétère de la nulliparité dans le cancer du sein est reconnu depuis longtemps (une épidémie de cancer du sein chez les nonnes a été décrite par le médecin Ramazzini à Padoue en 1743). Chez les femmes non nullipares, le risque de cancer du sein est d'autant plus faible que la parité est élevée . Plus récemment, on a montré qu'il existe une

augmentation transitoire du risque de cancer du sein après chaque grossesse, précédant la diminution du risque à plus long terme. L'effet global vie entière d'une parité élevée reste toutefois très favorable vis-à-vis du risque de cancer du sein. Enfin, il est reconnu que le risque de cancer du sein augmente avec l'âge à la première grossesse. Cette augmentation serait en rapport avec une différenciation plus tardive des cellules mam maires survenant après la première grossesse à terme, et donc à une durée accrue de la période de vulnérabilité aux cancérrogènes.

- Allaitement :

L'allaitement constitue un facteur protecteur du cancer du sein, d'autant plus marqué que la durée d'allaitement est plus longue. La différenciation de l'épithélium mammaire à son stade final d'évolution et le rallongement de la période anovulatoire chez les femmes en période d'allaitement constituent des explications plausibles de cette association.

- Autres facteurs reproductifs :

Parmi les autres facteurs reproductifs étudiés (poids de naissance, prématurité, sexe de l'enfant, naissances multiples, etc.), seule l'existence d'une prééclampsie a été associée clairement au cancer du sein dont elle semble constituer un facteur protecteur.

Hormones exogènes :

- Contraception orale

La prise de contraceptifs oraux augmente faiblement le risque de cancer du sein. Ce risque décroît après l'arrêt de la contraception, et rejoint celui des femmes jamais traitées environ dix ans après l'arrêt. La durée totale d'utilisation, la dose et le type de contraceptif oral ne semblent pas avoir d'effet. Seuls un petit nombre de cas de cancers du sein sont toutefois attribuables à la prise de contraceptifs oraux du fait de la faible augmentation du risque et des taux de cancer du sein peu élevés dans les tranches d'âge concernées par la contraception .

- Traitements hormonaux de la ménopause

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) sont associés à un risque accru de cancer du sein. Le risque est plus élevé chez les utilisatrices récentes de THM et persiste quelques années après l'arrêt du traitement, et il augmente avec la durée totale d'utilisation.

L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM combinant un estrogène et un progestatif, qui constituent la grande majorité des THM prescrits actuellement. A l'inverse, elle est plus faible voire controversée pour les THM à base d'estrogène seul, mais ces traitements sont rarement prescrits du fait de leur rôle dans le cancer de l'endomètre. Le risque de cancer du sein associé aux THM combinant un estrogène et de la progestérone naturelle n'était pas augmenté dans certaines études effectuées en France où ce type de traitement est prescrit, à l'inverse des traitements utilisant des progestatifs de synthèse. En revanche, le mode d'administration oral ou cutané ne semble pas avoir d'effets différentiels sur le risque de cancer du sein.

Facteurs génétiques

L'identification des gènes BRCA1 et BRCA2, respectivement situés sur les chromosomes 17 (q21) et 13 (q12–13), a été une avancée majeure en 1994 et 1995 dans la compréhension des formes familiales de cancer du sein. Les estimations du risque cumulé (pénétrance) de cancer pour les femmes ayant une mutation BRCA1/2 sont de l'ordre de 40 % à 85 % de développer un cancer du sein à 70 ans pour BRCA1 et BRCA2, contre 8 % dans la population générale, et de 20 % à 60 % pour le cancer de l'ovaire pour BRCA1 et de 6 % à 27 % pour BRCA2, contre 1 % dans la population générale. Le risque de développer un cancer du sein précocement (avant l'âge de 45 ans) est de 25 % en cas d'implication du gène BRCA1, et de 7 % pour le gène BRCA2. La prévalence des mutations BRCA1 est estimée à 0,102 % (IC95 % : 0,042–0,250), soit 1/980, celle de BRCA2 à 0,136 % (IC95 % : 0,066–0,282), soit 1/735. Ainsi, une personne sur 420 serait porteuse d'une altération des gènes BRCA1/2.

L'identification de ces mutations conduit à des propositions de prise en charge très différentes de celles proposées aux femmes de la population générale.

Les mutations BRCA1 et BRCA2 n'expliquent pas l'ensemble des familles où une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire est évoquée. D'autres syndromes héréditaires, tous de transmission autosomique dominante existent mais sont exceptionnels : syndrome de Li-Fraumeni et mutation du gène TP53, maladie de Cowden (maladie des hamartomes multiples) et mutation du gène PTEN, syndrome de Peutz-Jeghers et mutation du gène STK11.

On considère le risque familial élevé s'il y a :

■ quatre cas au moins de cancer du sein ou de l'ovaire chez des apparentés du premier ou du deuxième degré dans la même branche parentale, quel que soit l'âge de survenue ;

- trois cas de cancer du sein unis entre eux par un lien de premier degre : un cas avant 41 ans ou trois cas avant 50 ans ;
- deux cancers du sein invasifs survenus avant 40 ans chez des apparentes proches ;
- un cancer du sein chez un homme associe chez un des apparentes proches a un cancer du sein invasif avant 50 ans ou deux cancers du sein invasifs quel que soit l'age ;
- un cas de cancer de l'ovaire (quel que soit l'age au moment du diagnostic) et un cas de cancer du sein chez des apparentes au premier degre ;
- un cas associant un cancer du sein et un cancer de l'ovaire.

Un score de 5 est une excellente indication pour une consultation d'oncogenetique, un score 3–4 est une indication possible ; avec un score inferieur ou egal a 2, la consultation d'oncogenetique est de faible interet.

Si la patiente le souhaite, l'oncogeneticien fera un arbre genealogique et proposera un test moleculaire pour la recherche des mutations.

En effet, des genes predisposants ont ete identifies : c'est le locus BCRA1 localise sur le bras long du chromosome 17. Sa frequence est de 1/150 femmes (0,33 %), il est a penetrance variable, on le retrouve dans 45 % des cancers familiaux du sein, des cancers survenant avant 40 ans ou bilateraux, mais aussi des ovaires, du colon (RR 4) et de la prostate (RR 3). Le gene BCRA2 est porte dans le chromosome 13. Les mutations des genes BCRA1 et 2 rendent compte de la moitie des cancers du sein familiaux, alors que les mutations de BCRA1 sont associees a la quasi-totalite des cancers familiaux. L'incidence des mutations est de 1/400 pour BCRA1 et 1/200 pour BCRA2.

Facteurs de risque comportementaux

■ La consommation d'alcool (> 1 verre/jour) augmente le risque de cancer du sein. L'alcool serait globalement responsable d'environ 4 % des cancers du sein dans les pays developpes .

■ La consommation de tabac est souvent associee a celle des boissons alcoolisees, ce qui rend plus difficile la mesure de l'effet propre du tabac sur le risque de cancer du sein. Les etudes epidemiologiques n'ont pas toujours montre de facon coherente une augmentation du risque chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses

La méthodologie utilisée pourrait être en cause, d'autant plus qu'il a été montré que le tabagisme actif ou passif était un facteur de risque possible du cancer du sein et que les études expérimentales soutiennent une association plausible sur le plan biologique.

- La consommation de légumes verts et de fruits ne réduit pas le risque

- Une activité physique régulière est un facteur avéré protecteur contre le risque de cancer du sein. En termes d'intensité, une activité vigoureuse semblerait davantage profitable qu'une activité de faible intensité.

Les recommandations actuelles pour limiter le risque de cancer en général préconisent une activité physique d'intensité modérée à vive pendant une durée minimale de 30 minutes au moins cinq fois par semaine.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le rôle protecteur de l'activité physique, qui prennent en compte les modifications à la fois métaboliques, hormonales et immunitaires .

- L'obésité : un excès d'apport énergétique et un manque de dépense physique sont en effet les causes majeures d'une prise de poids, quel que soit l'âge. Le surpoids a deux effets opposés vis-à-vis du cancer du sein, selon le statut ménopausique. Il diminue le risque avant la ménopause, alors qu'il l'augmente après. Le rôle de la masse grasseuse dans l'impregnation hormonale serait principalement responsable de cette interaction entre statut ménopausique et obésité. Le cancer du sein touchant majoritairement les femmes ménopausées, le rôle de l'activité physique tout au long de la vie est primordial pour éviter l'excès de poids, pour avoir un poids optimal au moment de la ménopause et pour réduire le risque, en particulier après la ménopause. Dans l'étude EPIC, la surcharge pondérale était responsable d'une augmentation de 30 % du risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées . Une prise de poids de 15 à 20 kg par rapport à l'âge de 20 ans entraînait un risque relatif de 1,5 (1,06–2,13), alors qu'il n'était que de 1,08 (1,04–1,12) pour une prise de poids de 5 kg .

Expositions environnementales et professionnelles :

Radiations ionisantes :

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale. Les femmes exposées au moment de la puberté semblent être les plus vulnérables. Les informations disponibles proviennent pour l'essentiel des études

chez les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki et du suivi à long terme des personnes exposées aux radiations ionisantes pour raisons médicales. Les études chez les personnes exposées professionnellement sur le long terme à de plus faibles débits de dose n'ont pas permis de mettre en évidence de lien avec le cancer du sein.

Polluants environnementaux Perturbateurs endocriniens :

Les expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles (PCB), le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ou les dioxines, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HPA) ou au bisphénol A ont été suspectées d'entraîner un risque accru de cancer du sein. Cette hypothèse repose en grande partie sur le fait que ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire qu'ils peuvent mimer ou bloquer les effets des hormones endogènes. Les nombreuses études réalisées, fondées sur des dosages de PCB ou de DDT dans le sang ou dans les graisses, n'ont pas montré l'existence d'éléments convaincants en faveur d'une association. Des études, permet tant d'évaluer les expositions à des périodes de susceptibilité accrue au cours de la vie (in utero, puberté, grossesse), pourraient permettre de mieux cerner le rôle de ces expositions dans le cancer du sein .

Autres expositions environnementales:

Les études portant sur les expositions environnementales ou professionnelles aux champs électromagnétiques, au cadmium, à l'arsenic, ou à certains solvants n'ont pas permis à ce jour de mettre en évidence d'association claire avec le cancer du sein.

Travail de nuit et perturbations du rythme circadien :

Le travail de nuit entraînant des perturbations du rythme circadien a été classé par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) comme cancérogène probable sur la base de preuves limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal . L'augmentation du risque de cancer du sein chez les infirmières ayant travaillé de nuit rapportée par les premières études épidémiologiques a été confirmée par de nouvelles études portant sur l'ensemble des travailleuses de nuit . Cette association doit être confirmée et précisée par des études permettant de mesurer avec une meilleure précision les perturbations du rythme circadien chez les femmes ayant des horaires de travail décalés

Certaines maladies bénignes du sein sont associées au cancer du sein dont elles constituent en réalité un stade précurseur. La densité mammaire, telle qu'elle est mesurée par mammographie, est fortement associée au cancer du sein et est elle-même influencée par certains facteurs de risque décrits ci-dessus. Elle peut être vue comme un médiateur le chemin causal entre ces facteurs de risque et le cancer.

C. Etude anatomopathologique :

Le sein normal comporte un arbre galactophorique et du tissu conjonctif. Le cancer se développe le plus souvent à partir de l'arbre galactophorique.

- **Carcinomes mammaires**

Ils sont de loin les plus fréquents.

Adénocarcinomes intragalactophoriques ou canaux « intraductal carcinoma »

Le carcinome intracanalair, dit in situ, est dû à la transformation maligne des cellules cubiques qui bordent les canaux galactophores. Il s'agit de formes où il n'y a pas de franchissement de la basale. Le pronostic est considéré comme excellent. Le plus souvent multifocaux (32 % des cas) et parfois bilatéraux (10 % des cas), les carcinomes intracanaux ne donnent pas de métastases. Ils sont classés en carcinomes intracanaux in situ de bas grade, de grade modéré, de grade intermédiaire ou de haut grade. Vingt-cinq à 50 % des carcinomes canaux in situ bien différenciés et non traités évolueront vers l'invasion donnant :

- des carcinomes différenciés (80 % des cancers du sein) ;
- des carcinomes colloïdes plus rares.

Une classification histopronostique peut être proposée. On utilise celle de Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Ce score tient compte de la différenciation et de l'activité mitotique. Il permet de classer les patientes comme étant à faible risque métastatique (SBR I) ou à risque élevé (SBR III).

Adénocarcinomes lobulaires in situ (ou ductulaires)

Ils sont développés au niveau de l'unité sécrétoire hormonosensible qui représente le lobule mammaire et sont constitués par le canal intralobulaire, ses 10 ou 12 terminaisons ductulaires et le tissu conjonctif qui le circonscrit.

Ils sont invisibles à l'examen macroscopique, multicentriques dans 61 % des cas, bilatéraux dans 20 à 60 % des cas. Ils représentent 15 % des carcinomes in situ et sont en général découverts de manière fortuite .

Ils constituent un facteur de risque pour les deux seins de développer un carcinome lobulaire infiltrant de l'ordre de 1 % par an . Lorsqu'ils deviennent invasifs, ils donnent des cancers anaplasiques, infiltrants, évolutifs, ayant une fréquence élevée de ganglions envahis, de pronostic sombre.

- **Autres tumeurs malignes du sein**

Ce sont :

- les tumeurs phyllodes qui sont des sarcomes ne donnant pas d'envahissement ganglionnaire mais des métastases viscérales ;
- des fibrosarcomes, des angiosarcomes, des liposarcomes, des lymphomes.

- **Cancers secondaires**

Ils se développent à partir des cancers de la sphère génitale ou digestive.

D. Histoire naturelle du cancer du sein

Le cancer du sein atteint plus volontiers le sein gauche et le quadrant supéro-externe de la glande (38,5 %).

Il naît à partir d'une cellule d'un canal galactophore dans 85 % des cas et d'un lobule sécrétoire dans 1 % des cas .

Le temps de doublement 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^e

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.

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 taille de la tumeur est inférieure à 3 cm a des ganglions envahis (N +) ;
- la moitié des patientes dont la tumeur est supérieure à 3 cm a des ganglions envahis.

L'extension se fait d'abord aux ganglions axillaires centraux, puis axillaires hauts, puis sous-claviculaires. La chaîne mammaire 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.

Le cancer du sein est une maladie générale

On aurait tort de croire que le cancer du sein est une maladie d'abord locale, puis régionale lorsqu'il y a envahissement des ganglions, puis générale lorsqu'il y a des métastases.

Lorsqu'il existe 1 g de tumeur, on a calculé que 3 millions de cellules cancéreuses sont déversées dans le sang ou la lymphe toutes les 24 heures. Ce fait est très important et explique que :

■ sur 100 femmes qui recidivent, 92 ont des metastases a distance et seulement huit ont des recidives locoregionales ;

■ chez les femmes qui meurent dans les 5 ans apres le traitement initial (50 % des N + et 25 % des N-), toutes meurent de metastases qui existaient a l'etat microscopique lors du traitement initial ;

■ chez les malades qui survivent au-dela de 10 ans (50 % des N- et 25 % des N +), existaient des metastases microscopiques qui ont du regresser apres le traitement de la tumeur initiale ou sous l'influence de l'amelioration immunitaire.

Le cancer du sein est donc une maladie generale, aucun traitement local (chirurgical ou radiotherapique) n'est suffisant. Le fait que la mortalite par le cancer du sein soit la meme depuis pres de 40 ans en temoigne largement. Cela conduit a deux pistes pour ameliorer le pronostic :

■ le depistage, puisque plus le diagnostic est precoce, meilleur devrait etre le resultat car l'on peut esperer intervenir avant l'installation des micrometastases ;

■ l'utilisation de la chimiotherapie ou de l'hormonotherapie adjuvante puisque les micrometastases sont en place lors du traitement locoregional et qu'elles sont particulierement chimio- et/ou hormonosensibles.

Le cancer du sein : un cancer hormonodépendant

L'hormonodependance des tumeurs mammaires a ete mise en evidence des 1836 par Cooper qui a constate que dans des cas de cancers evolues, les poussees inflammatoires douloureuses etaient rythmees par les regles.

Les indications de l'hormonotherapie additive ou suppressive sont restees purement empiriques jusqu'en 1971, date a laquelle Jensen a montre le role de recepteurs hormonaux dans les cellules cibles.

La glande mammaire normale est un tissu cible pour l'action d'hormones variees, et en particulier les oestrogenes et la progesterone. Ces cellules contiennent des proteines particulieres appelees recepteurs hormonaux . Dans le cas des hormones steroïdes (oestrogene et progesterone), ces recepteurs sont cytoplasmiques.

Pour la prolactine, en revanche, ils sont membranaires. Les récepteurs ayant capté l'hormone spécifique, le complexe hormone-récepteur va dans le noyau où il va induire l'action spécifique de l'hormone.

Par ailleurs, les œstrogènes (œstradiol) vont stimuler la resynthèse de leur propre récepteur et augmenter la synthèse des récepteurs de progestérone (PgR). À l'opposé, la synthèse du récepteur à œstrogènes est bloquée par la présence de progestérone. Ainsi peut-on définir à l'étage cellulaire l'hormonodépendance d'une tumeur.

Le dosage des récepteurs peut se faire dans la tumeur primitive, ou dans un ganglion métastatique, ou encore dans une métastase.

Soixante-quinze pour cent des tumeurs mammaires sont récepteurs à œstrogènes positifs ou œstrogène-dépendantes.

Parmi celles-ci, 50 % contiennent des récepteurs à la progestérone, donc sont progestéronodépendantes, soit 30 % de l'ensemble des tumeurs mammaires.

La définition d'un tel groupe récepteur aux œstrogènes et à la progestérone positif est importante car :

- il est de meilleur pronostic ;
- il répondra dans plus de 80 % des cas à une hormonothérapie additive ou suppressive.

III. Diagnostic

A. Dépistage :

La nécessité du dépistage du cancer du sein repose sur plusieurs données :

- le taux de mortalité du cancer du sein, malgré les progrès thérapeutiques survenus, est stable depuis 30 ans .
- le pronostic d'une tumeur du sein dépend du stade auquel le diagnostic, et donc le traitement, sont effectués . Le but du dépistage est donc de confier au thérapeute une tumeur de taille inférieure à 2 cm sans envahissement ganglionnaire, autorisant un traitement conservateur et ayant un bon pronostic. Faute d'un traitement plus efficace, on espère ainsi infléchir la courbe de mortalité.

Moyens de dépistage

L'étude des marqueurs tumoraux (type antigène carcinoembryonnaire, CA 15-3) est incapable de permettre un dépistage par un test biologique simple. On ne peut donc faire appel qu'à l'autoexamen, à la palpation des seins par un médecin ou un personnel paramédical, ou à l'utilisation d'examen complémentaires associés : mammographie, échographie.

- Autoexamen des seins :

C'est une méthode simple, sans danger et connue de la majorité des femmes. Puisqu'elles découvrent souvent elles-mêmes leur cancer, autant leur apprendre à le découvrir le plus tôt possible.

La femme doit donc apprendre à examiner ses deux seins ainsi que les zones axillaires une fois par mois (après les règles, si elle est réglée). L'examen sera fait debout, puis couchée. La peau étant éventuellement humide et savonnée. L'apprentissage doit être fait par le médecin ou un personnel paramédical. L'information devrait être diffusée par les médias.

- Avantages de l'autopalpation : c'est une méthode sans danger et bon marché. Le diagnostic est fait plus tôt chez les femmes qui le pratiquent, il y a plus de cas avec des ganglions négatifs (66 % au lieu de 44 %), moins de formes métastasées (2,7 % au lieu de 14 %).

■ Inconvénients de l'autopalpation : malgré sa simplicité, l'autoexamen n'a pas que des avantages. Il est générateur d'anxiété et pousse à un abus de consultation. Il peut aussi engendrer une confiance exagérée et une absence de consultation. Son principal défaut est d'être mal accepté.

- Examen clinique par le médecin

L'examen médical annuel des seins des femmes de plus de 35 ans permet de découvrir de 1,3 à 4,6 cancers pour 1 000 femmes examinées.

Cet examen peut être fait par le médecin de famille ou le gynécologue, mais aussi par le médecin du travail ou un personnel non médical entraîné.

Il n'est peut-être pas toujours bien fait puisque 23 % des femmes seulement disent avoir eu les seins examinés par un médecin. Cet examen clinique ne permet la découverte que de tumeurs de taille supérieure à 0,5 cm. Il est plus facile si le sein est petit et la tumeur superficielle, que si le sein est gros et la tumeur profonde ou si une dystrophie s'ajoute. Il n'est pas certain qu'il soit meilleur que l'autoexamen.

L'examen annuel permet de faire le diagnostic plus tôt puisqu'on a jusqu'à 70 % de formes sans ganglions envahis, avec une amélioration de la survie de 5 à 10 ans.

L'examen clinique médicalisé est donc un bon moyen de dépistage, peut-être pas supérieur à l'autoexamen en qualité, mais ayant une meilleure pénétration dans la population. Il est cependant insuffisant pour la découverte des petits cancers infracliniques. Il ne permet pas la baisse de la mortalité. Cette méthode est recommandée deux fois par an pour les personnes ayant une mutation de BCRA en commençant après 20–25 ans (HAS, 2012).

- Examens complémentaires

- Mammographie

Elle a été introduite par Egan pour le dépistage en 1960. Depuis, la technique a beaucoup évolué et avec les nouveaux mammographes, on obtient d'excellents clichés pour des doses à la peau de 0,2 à 0,3 rad. On fait en général deux clichés par sein, l'un craniocaudal, l'autre de profil qui peut

être remplacé par une incidence médiolaterale. Lundgren a proposé de ne faire qu'un seul cliché en oblique externe, plus simple pour le triage. C'est la solution de deux clichés par seins qui a été retenue en France pour les campagnes de dépistage de masse qui ont été initiées dans tout le pays en 2004.

Avantages de la mammographie : La mammographie est d'un apport indiscutable pour le dépistage du cancer du sein surtout entre 50 et 75 ans. Elle est la seule méthode qui permet le dépistage des cancers in situ (23 % des lésions découvertes) et infracliniques. Le taux de cancers découverts par la mammographie est dans les expériences françaises de 5,7 % dont 75 % de cancers ganglions négatifs. La baisse de la mortalité observée dans les pays, où le dépistage radiologique est bien organisé avec une participation supérieure à 60 %, est de 25 à 30 % (Np1) pour les femmes de 50 à 70 ans. Il faut redire les avantages du dépistage organisé qui obligent à une surveillance du matériel radiologique et à une double lecture des clichés.

Pour les femmes de 40 à 50 ans, les résultats du dépistage sont controversés mais les études récentes font apparaître une baisse de la mortalité de 18 % avec une mammographie annuelle (Np1). Ces résultats sont cependant discutés car ce sont les essais avec les mammographies les plus anciennes et donc médiocres, et les vagues de dépistage les plus espacées qui donnent les meilleurs résultats !

Risques du dépistage par mammographie :

Depuis les études de MacKenzie en 1965 constatant un risque plus grand de cancers du sein chez les femmes tuberculeuses ayant reçu de fortes doses d'irradiation en radioscopie, la crainte d'induire des cancers par dépistage radiologique a longtemps hanté les esprits. En fait, avec les techniques actuelles, le risque est voisin de zéro .

En revanche, le dépistage radiologique comporte 15 à 20 % de faux négatifs et engendre des examens en excès avec des biopsies inutiles, le diagnostic de lésions in situ, voire invasives qui n'auraient jamais évolué expliquant l'incidence, qui est passée en 20 ans de 25 000 nouveaux cas par an à 53 000 sans baisse de la mortalité. Enfin, le dépistage radiologique n'a pas entraîné une baisse des traitements agressifs, mais au contraire une augmentation des mastectomies de 20 % (Prescrire, 2006).

Autres examens complémentaires :

Ils n'ont pas fait la preuve de leur utilité :

- l'échographie n'est dans l'état actuel de la technique pas assez performante pour le dépistage des petites lésions, même si elle est d'un apport important pour le diagnostic des lésions ;

- l'IRM peut être utilisée chez les femmes jeunes à haut risque génétique ;

■ la mammographie numérique 3D par tomosynthèse ne peut en l'état actuel être un examen de dépistage. Elle est plutôt réservée aux doutes de la mammographie ou à des patientes avec antécédents carcinologiques mammaires.

- Recommandations pour le dépistage

Une conférence de consensus organisée par la Société française de sénologie en 1987 a fait des recommandations en matière de dépistage qui restent valables en 2012 :

- pour les femmes de moins de 40 ans. L'examen clinique

des seins doit être intégré à la consultation médicale

générale ou gynécologique. L'enseignement de la pratique de l'autoexamen peut être initié. La mammographie ne doit être prescrite que devant une anomalie clinique ;

- entre 40 et 49 ans : un examen clinique annuel est recommandé ainsi que l'enseignement de l'autoexamen. On ne recommande pas dans cette tranche d'âge la pratique systématique de la mammographie (en dehors de signes cliniques), car aucune étude n'a montré son efficacité, alors que le risque de faux positifs est élevé avec ses risques d'interventions inutiles ;

- pour les femmes de 50 à 74 ans, la pratique de l'examen clinique est recommandée chaque année. Une mammographie tous les 2 ans est recommandée. La Société française de sénologie déconseille le dépistage par l'échographie.

Pour les femmes porteuses d'une mutation BCRA1 et 2, l'INCa recommande :

- une surveillance clinique bisannuelle à partir de l'âge de 20 ans ;

- un suivi par imagerie mammaire annuel à partir de l'âge de 30 ans, consistant en la réalisation d'un examen par IRM et d'une mammographie (une seule incidence oblique avant 35 ans) } échographie en cas de seins denses, dans la même structure si possible. L'examen IRM doit être réalisé en premier pour permettre d'orienter les autres examens en cas d'anomalie détectée. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutés au cas par cas.

B. Circonstances de découverte :

Au début, la femme vient consulter parce qu'elle a découvert une petite masse indurée dans l'un de ses seins, une boule » dit-elle.

Parfois il s'agit de mastodynie d'allure banale, d'un écoulement mamelonnaire ou encore elle a recours au conseil médical pour une autre raison et c'est l'interrogatoire, présenté précédemment, qui orientera l'examen vers les glandes mammaires. Nous pouvons même dire que chez toute femme, l'investigation mammaire gagnera à être systématiquement pratiquée.

Si la malade déclare présenter un nodule », la date et les circonstances de sa découverte ainsi que son évolution depuis lors, sa sensibilité et surtout son volume seront notés, ainsi que l'apparition d'un écoulement mammelonnaire dont on fera préciser la teinte, la localisation et la périodicité.

C. Examen clinique

Il paraît important de rappeler que, malgré le développement du dépistage systématique, 80 à 90 % des tumeurs du sein sont encore actuellement découvertes par l'examen clinique. L'examen clinique reste donc le temps capital du diagnostic sénologique, non seulement dans l'ordre chronologique mais aussi par l'importance des renseignements qu'il donne.

a) L'interrogatoire

Il permet de rechercher le motif de la consultation, de dégager les éventuels facteurs de risque et d'établir la relation médecin-patiente qui conditionnera le déroulement des étapes ultérieures. En effet la majorité des femmes examinées sont en parfaite santé mais ont une anxiété qui est souvent très difficile à faire disparaître même en cas de diagnostic non suspect. Les signes qui amènent à consulter en dehors d'un dépistage systématique sont de fréquence et d'importance variable mais sont souvent source d'angoisse.

Nodule :

Il s'agit de la découverte d'une masse anormale, le plus souvent dans le sein mais parfois en regard d'une aire ganglionnaire ou en périphérie de la glande mammaire.

Douleur :

Elle est d'origine mammaire ou d'origine extramammaire.

Il peut s'agir de mastodynies cycliques typiques: douleurs prémenstruelles uni ou bilatérales s'accompagnant parfois de congestion, atténuées ou disparaissant avec la menstruation.

Il ne faut pas oublier que quelques cancers peuvent être source de douleurs, les formes inflammatoires , certaines formes galactophoriques comme le comédocarcinome. Il peut s'agir de douleurs extramammaires :

-douleurs cervico-brachiales ou intercostales en relation avec une arthrose type de piquées, d'élanement ou de brûlures. Elles sont non rythmées, toujours unilatérales et ne s'accompagnent d'aucun phénomène congestif douleurs pariétales: syndrome de Tietze ou douleurs des articulations chondrosternales;-myalgie des muscles pectoraux

-douleurs de « cellulite » du panicule adipeux rétromammaire.

La douleur peut parfois être purement fonctionnelle, expression d'un contexte psychique particulier souvent associé à une cancérophobie.

L'interrogatoire précisera :

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

b) Examen physique :

Il doit être conduit de façon systématique et ne peut en aucun cas être remplacé par les examens complémentaires .

- Inspection :

Sans parler des cancers découverts à un stade tardif où les signes évidents sont des signes d'envahissement cutané, de nombreuses petites tumeurs s'accompagnent de modifications visibles à condition de les rechercher soigneusement, en faisant modifier les positions (patente bras levé...),. Les changements de coloration cutanée doivent être soigneusement notés, peau rosée des abcès ou des cancers inflammatoires. Les anomalies mammelonnaires pouvant évoquer une maladie de Paget doivent être recherchées.

L'inspection dynamique recherche une modification de l'aspect cutané lors des mouvements d'élévation des bras. Elle fera apparaître le signe de la ride . L'aspect de la peau d'orange est très tardif, il en est de même pour l'ombilication du mamelon. Les différentes modifications cutanées sont en réalité la traduction sémiologique d'une extension de la tumeur aux plans superficiels: L'inspection de la peau en regard de la tumeur est d'une grande importance lorsqu'il existe une circulation veineuse exagérée, un aspect inflammatoire, une rougeur anormale. Ces faits sont précisés sur le diagramme servant à l'établissement du coefficient qui apprécie le degré de poussée évolutive de la tumeur.

- Palpation

Pour la palpation, la malade est en décubitus dorsal, la main qui palpe est posée à plat et découvre un noyau dont on précise le siège, le plus souvent le quadrant supéro-externe. Les dimensions mesurées à l'aide d'un pied à cou lisse ou d'un compas, l'indolence habituellement totale, les limites de la tumeur sont précisées ainsi que ses connexions avec la peau et avec le grand pectoral par la manœuvre de Tillaux . Elle s'effectue de la manière suivante :

La contraction du grand pectoral est obtenue en s'opposant d'une main à l'adduction du bras écarté du corps, tandis que l'autre main note l'entraînement éventuel de la tumeur. Un résultat analogue peut être enregistré en mobilisant la tumeur sur le plan musculaire profond immobile.

Il ne faut pas omettre de palper le sein opposé et surtout les aires ganglionnaires satellites homo et controlatérales. La palpation des creux axillaires recherchera une adénopathie : mammaire externe, scapulaire inférieure, axillaire, dont on précisera le caractère : inflammatoire, élastique et douloureux ou typiquement cancéreux dur, indolent, roulant sous le doigt.

La palpation se termine par les creux sus-claviculaires où les doigts en crochet peuvent percevoir une adénopathie, alors que la chaîne mammaire interne échappe, en principe, à la recherche clinique.

Lorsqu'une tumeur néoplasique est ainsi retrouvée, la classification TNM et la notion de poussée évolutive reposent sur des arguments cliniques et sont complétées ultérieurement, lorsqu'il y a intervention et curage axillaire, par les données histologiques. En effet, l'appréciation clinique de l'état ganglionnaire axillaire n'est pas assez précise. En moyenne 30 % des adénopathies palpables suspectes cliniquement ne sont pas envahis histologiquement tandis que 40 % des No (absence de ganglion palpable) sont le siège d'une atteinte métastatique.

- Recherche de métastases

Elle terminera l'examen qu'il s'agisse de métastases pulmonaires, pleurales, hépatiques, osseuses.

- Choix des examens complémentaires :

En fin d'examen clinique, on doit décider de la nécessité des explorations complémentaires et du choix de celles-ci en fonction de l'âge de la patiente et de la réalité des anomalies cliniques observées. L'examen complémentaire restant la clé de voûte du diagnostic sénologique est la mammographie. Lorsqu'à la suite de l'examen clinique et mammographique persiste une ambiguïté, il faut recourir à l'échographie, à la cytoponction et actuellement à des techniques plus sophistiquées, comme la résonance magnétique nucléaire et la mammographie numérique directe plein champ.

En effet le diagnostic de cancer du sein repose, sauf dans les cas évidents, sur un faisceau d'arguments, cliniques, radiologiques, échographiques et cytologiques. En cas d'élément discordant, c'est-à-dire d'incertitude diagnostique, le diagnostic histologique devient nécessaire soit par exérèse chirurgicale soit par micro ou macrobiopsie sous anesthésie locale.

Diagnostic confirmé

L'association de la clinique et de la mammographie, complétée par l'échographie et le prélèvement biopsique (micro- ou macrobiopsie), permet le diagnostic non chirurgical du cancer dans 99 % des cas. Il permet aussi d'établir des facteurs histopronostiques tels que le grade, la présence ou non de récepteurs hormonaux, le Ki67 indispensables pour poser les indications thérapeutiques.

D. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

La mammographie est l'examen radiologique de base qui permet d'analyser la structure mammaire.

Elle est indiquée devant toute anomalie clinique.

Cette radiographie, associée à une échographie, permet en particulier de reconnaître immédiatement les kystes liquides.

Les techniques ont largement progressé et les doses d'irradiation délivrées lors d'un examen sont minimales. Plusieurs clichés sont réalisés, avec un éventuel grossissement de la zone suspecte.

L'échographie est complémentaire, mais ne peut jamais remplacer la mammographie. Elle peut aider à localiser l'anomalie pour faciliter un prélèvement, ou à reconnaître un kyste liquidien.

Lorsqu'il s'agit d'un kyste, une ponction à l'aiguille fine peut permettre d'en vider le contenu et assurer ainsi sa régression. Il s'agit d'un geste simple, non douloureux, ne nécessitant pas d'anesthésie locale.

Si le nodule perçu est solide, l'aiguille peut ramener des cellules qui seront examinées au microscope. Il s'agit d'un cytodagnostic.

Si l'ensemble de ces examens ne permet pas de s'assurer que l'anomalie est parfaitement bénigne il est nécessaire d'envisager un prélèvement par cytobiopsie, le plus souvent par une grosse aiguille (trocart).

Ces prélèvements peuvent être réalisés sous anesthésie locale, sans hospitalisation.

Les techniques de prélèvement à visée diagnostique d'une tumeur se sont perfectionnées avec les

Prélèvements par mammectomie : biopsies dirigées et réalisées par aspiration.

Quelquefois, devant une petite tumeur solide, l'ablation chirurgicale s'impose, au cours de laquelle

Un examen histologique (microscopique) sera réalisé pour établir le diagnostic.

a) La Mammographie

Examen réalisé en première intention, sauf chez les femmes très jeunes ($\hat{\text{a}}\text{g}e < 30$ ans).

Elle doit être réalisée de préférence en première partie du cycle.

Elle peut être réalisée dans le cadre du dépistage (mammographie de dépistage) ou en présence de symptômes (mammographie de diagnostic).

La quantité de rayons X délivrée lors d'une mammographie est très faible. Il n'y a donc pas de risque de développer un cancer du sein à cause des rayons X reçus, même si des mammographies de dépistage sont répétées.

Pour les femmes enceintes, des précautions doivent être prises : vous devez signaler votre grossesse lorsque vous prendrez rendez-vous et le jour de l'examen.

- Le déroulement de l'examen

Pour obtenir une analyse de bonne qualité et voir le sein dans sa totalité, chaque sein est successivement comprimé entre deux plaques (une compression insuffisante peut empêcher de déceler une anomalie).

La sensation de compression du sein n'est pas très agréable pour certaines femmes, mais cela ne dure que quelques secondes.

La pression du sein est limitée par un mécanisme de sécurité.

Afin de mieux examiner le sein, plusieurs clichés sont réalisés sous différents angles.

La mammographie dure en moyenne 10 à 15 minutes, sauf si des clichés supplémentaires ou d'autres examens complémentaires doivent être réalisés, auquel cas, elle dure plus longtemps.

-Dans certaines conditions, la mammographie est moins performante (adolescente, jeune femme, allaitement).

-On a alors recours à une échographie mammaire.

Résultats : La mammographie mets en évidence généralement une masse dont il faut préciser les caractéristiques :

Forme : Ronde , ovale , lobulée , irrégulière .

Orientation : Parallèle ou non aux plans du sein

Densité .

Contours : Circonscrits , non circonscrits , nets / flous , fin / épais / mixtes , lisses , réguliers / irréguliers , spiculés .

Localisation : par rapport aux quatres quadrants , au mamelon .

Texture : Hétérogène , homogène , complexe

Présence ou non de microcalcifications et préciser leurs type

Ainsi , selon l'image obtenue , le radiologue peut définir le stade radiologique de la lésion en se basant sur la classification ACR (American college of Radiology)

b) L'échographie mammaire

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 : échogénicité (anéchoïque avec renforcement postérieur : plutôt liquidien ; hypoéchogène 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.

Étude de la vascularisation possible par Doppler.

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

Creux axillaire

Échographie 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.

Une échographie mammaire est un examen qui utilise des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein. Cet examen est pratiqué par un radiologue.

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

- Le déroulement de l'examen

Le radiologue prend connaissance du compte rendu de la mammographie si celle-ci a été réalisée

Il réalise un examen clinique des seins et recherche des ganglions anormaux au niveau des aisselles.

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 5 à 10 minutes.

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

c) IRM mammaire

La sensibilité de l'IRM, 86%, est significativement supérieure à celle de la mammo selon l'HAS 2010 (versus 56 à 86% pour la mammo et 75 à 97% pour l'écho) avec des faux négatifs significativement plus petits, et ceci que ce soient des invasifs ou des in situ;

La preuve histologique reste dans tous les cas nécessaire et indispensable.

- Intérêt théorique d'IRM mammaire :

Mieux préciser : forme, volume, multifocal ite, multicentricité de la tumeur.

Réduire le taux de ré intervention

Réduire le taux de récurrence locale

Améliorer détection lésions controlatérales

Améliorer le pronostic des patientes

L'intérêt fondamental de l'IRM est de pouvoir affirmer la bénignité (VPN proche de 100%).

L'IRM sensible, peu spécifique n'est pas indiquée dans les situations suivantes:

Dans les micro calcifications, l'IRM peut rechercher une néo angiogenèse mais a peu de spécificité

Dans les masses, l'absence de néo angiogenèse a une VPN de 95%, une image stellaire Mammon même sans prise de contraste est une indication chirurgicale.

Dans les distorsions architecturales, une IRM normale permet d'arrêter les investigations mais il existe de nombreux faux positifs dus aux phénomènes dystrophiques et inflammatoires fréquemment rencontrés dans les placards cliniques.

- Bonnes indications d'IRM mammaire :

Cancers lobulaires invasifs

Patiente à haut-risque familial (>20 %)

Chimiothérapie néo adjuvante

Adénopathie

Âge < 60 ans et discordance de taille; femmes jeunes (< 40 ans) ou seins denses, cancers cliniques mammographie normale; écoulement mammaire, recherche d'une récurrence locale dans un sein traité, bilan après tumorectomie incomplète.

d) Cytologie mammaire :

La cytoponction permet de prélever des cellules isolées et non pas des morceaux de tissu ; l'examen est donc moins pertinent et fiable .

Elle a pour son atout son caractère faiblement invasif , son faible cout , sa rapidité de réponse raccourcissant les délais de prise en charge . Ses limites résident dans une sensibilité moindre par rapport à la biopsie , essentiellement en raison de son caractère opérateur dépendant .

Elle peut être réalisée dans de nombreuses circonstances:

Devant un nodule par ponction à l'aiguille 20 G.

Devant un écoulement.

Par grattage devant une maladie de Paget.

En s'aidant d'un repérage échographique ou stéréotaxique en cas d'image infra-clinique.

Une cytologie n'est interprétable que si:

Le matériel est bien conservé et analysable.

Les cellules sont nombreuses.

Le préleveur était certain de sa technique, en particulier de la position de son aiguille dans la tumeur.

La cytologie fait un diagnostic lésionnel (kyste, fibroadénome, ganglion ou cancer).

e) La biopsie du sein :

Elle est effectuée sous anesthésie locale avec une aiguille 14 G.

Elle peut être réalisée dans un nodule ou un placard.

En cas d'image infra-clinique en s'aidant d'un repérage échographique ou stéréotaxique.

Plusieurs prélèvements doivent être réalisés.

Au total, il est possible dans plus de 90% des cas d'aboutir à un diagnostic exact après un bilan bien conduit.

- La micro biopsies :

Prélèvement d'un petit échantillon de lésions par multi insertion.

Il existe des pistolets manuels, semi-automatiques et automatiques, en usage unique ou non.

Gauges : de 16 à 14G / Profondeurs de pénétration: 11-22 mm / Longueurs disponibles: de 10 à 20 cm.

- La Macro biopsie par aspiration sous vide :

Large échantillonnage de la lésion et de son environnement alternative à la biopsie chirurgicale

- Mammectomie :

Insertion unique réduisant le traumatisme des tissus et permettant une aseptie complète et efficace.

Grand volume des échantillons (11G = 100mg / 8G = 300 mg).

Qualité de prélèvement exempt de tout liquide biologique (sang, lymphe) permettant une meilleure analyse histologique.

IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le kyste mammaire donne une image mammographique à contours réguliers (une image régulière peut quand même être un cancer). Mais l'opacité est liquidienne à l'échographie. La ponction trouve le liquide, l'évacue et permet une analyse cytologique qui confirme la bénignité.

L'adénofibrome se rencontre chez la femme jeune. L'image est à contours réguliers. Elle est homogène en mammographie et en échographie.

Les calcifications bénignes sont typiquement grosses, peu nombreuses, éparées. Elles ne sont pas groupées. Peu nombreuses mais relativement groupées et surtout si elles sont petites (presque des micros calcifications) elles peuvent engendrer le doute. Dans ce cas on peut réaliser l'exérèse de la zone suspecte dans un but d'examen anatomopathologique ou bien on surveille avec des mammographies comparatives : si les images changent avec en particulier plus de petites calcifications, l'anomalie doit être considérée comme cancéreuse jusqu'à preuve anatomopathologique du contraire.

V. Bilan pré thérapeutique

a) Bilan d'extension

Différents examens visent à déterminer si la maladie est encore localisée ou si elle s'est étendue à d'autres organes (poumon, foie, os...).

Il s'agit essentiellement d'examens d'imagerie médicale : scanner thoracique, scintigraphie osseuse, échographie abdominale et pelvienne.

Un bilan biologique (analyse sanguine) comportant notamment le dosage de marqueurs tumoraux est aussi souvent prescrit.

Les marqueurs tumoraux sont des molécules reléguées par la tumeur dans l'organisme. On les retrouve dans le sang. Dans le cas du cancer du sang, le marqueur recherché et dosé se nomme CA15-3.

- . Sur le plan locorégional

On précise le siège de la tumeur et ses dimensions en cm (pas uniquement la plus grande dimension). Un schéma et une photographie en position couchée (en position de traitement) avec repérage du centre de la tumeur par rapport au centre du mamelon (coordonnées géographiques).

On recherche une éventuelle extension cutanée (peau d'orange, infiltration avec ulcération) et une éventuelle extension en profondeur (tumeur mobile avec les pectoraux à la manoeuvre de Till aux, ou fixée à la paroi thoracique).

On précise s'il y a des adénopathies cliniques leur taille et leur siège. En cas de doute sur le caractère pathologique ou non d'une adénopathie axillaire (ganglion mou de moins de 1 cm), si un geste chirurgical n'est pas d'emblée envisagé on peut réaliser une ponction cytologique.

On note des signes éventuels d'inflammation locale au niveau de la tumeur, ou régionale au niveau du sein dont la valeur pronostique est grande lorsqu'ils existent.

Sur les mammographies on recherche un éventuel deuxième foyer dans le sein homolatéral et dans l'autre sein

- A distance

On recherche des métastases à distance pour les cancers infiltrant d'1 cm ou plus.

Au minimum, pour tous les cas, afin d'avoir un élément comparatif, on réalise des radiographies pulmonaires et une échographie abdomino pelvienne.

Pour les tumeurs de plus de 3 cm, les tumeurs SBR II ou III ou avec cytopronostic 2 ou 3, les tumeurs avec adénopathie clinique ou à l'examen anatomopathologique (curage ou

cytologie) et les tumeurs évolutives, on réalise un examen TDM thoracique et abdominal, une scintigraphie osseuse et, si on peut, un PET.

En cas d'anomalie suspecte à la scintigraphie on la précise par TDM et éventuellement IRM.

Sur le plan biologique

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

b) Bilan d'opérabilité :

Etat général, antécédents, recherche de contre-indication à tel ou tel traitement .

On précise l'âge, le poids, la situation du malade en fonction des critères de l'état général de la classification de Karnofsky ou de ceux du Performans Status de l'OMS.

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

Sur le plan psychologique :

On s'informe de l'existence possible de cancers du sein dans la famille ou dans l'entourage de la malade pour savoir quelle représentation du cancer du sein elle peut avoir et pour conseiller éventuellement une consultation génétique.

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.

c) Réunion pluridisciplinaire et dispositif d'annonce

Le diagnostic et le bilan ayant été faits, le dossier est présenté à une réunion de concertation pluridisciplinaire qui comporte un chirurgien, un radiothérapeute, un chimiothérapeute, un anatomopathologiste et un radiologue. Un projet thérapeutique est proposé de manière collégiale : ce n'est pas une décision thérapeutique, mais une proposition à discuter avec la patiente. Le médecin qui a en charge la patiente (le plus souvent le chirurgien) aura à lui annoncer le diagnostic et à lui expliquer le plan de traitement proposé. La patiente est libre d'accepter ou de refuser certaines options thérapeutiques comme une mastectomie ou une chimiothérapie. Des explications seront données sur les avantages et les inconvénients de la solution proposée de façon à obtenir une décision partagée. Celle-ci sera matérialisée par un courrier fait au médecin de famille et aux différents intervenants.

Si la patiente accepte le traitement proposé, elle pourra bénéficier d'une consultation avec une infirmière qui lui donnera d'autres explications. On lui proposera aussi l'aide d'un psychologue. L'acceptation et l'entrée dans le programme de traitement ne doivent pas être imposées, mais accompagnées. Un temps de réflexion doit être laissé si nécessaire. Il n'y a pas d'urgence, car comme nous l'avons vu, la maladie évolue depuis plusieurs années. La patiente peut désirer demander un autre avis, son dossier lui sera alors remis avec un courrier pour le consultant qu'elle souhaite voir .

VI. PRISE EN CHARGE D'UN CANCER DU SEIN :

1. Moyens thérapeutiques :

A. CHIRURGIE

Chirurgie d'exérèse simple des tumeurs du sein : les tumectomies

INSTALLATION ET MATÉRIEL

Les patientes sont installées sur une table opératoire en décubitus dorsal, le plus souvent bras écartés. Toutes les zones d'appui doivent être protégées, en particulier les bras qui sont enveloppés dans des plaques de gel. La tête est fixée et, si on peut, la position assise doit être possible avec, au mieux, une table électrique. Cette installation peut permettre de mieux visualiser des éventuels défauts ou tractions entraînés par l'intervention. Dès que cela est nécessaire, on mettra les deux seins dans le champ opératoire afin de pouvoir apprécier la forme du sein pendant le remodelage glandulaire.

une boîte standard sera utilisée; on pourra y ajouter quelques instruments utiles :

- des écarteurs de Farabeuf court et profond, et écarteur de Hartman;
- des crochets, unique ou double
- une pince de Museux délicate et une pince en cœur
- des ciseaux de Maillot mousses et des ciseaux à peau
- des pinces de Kocher, Christophe, Bengoléa
- des pinces d'Adson à griffes, des pinces à disséquer et des pinces de Debacquet longues.

INCISIONS

De multiples incisions ont été décrites; elles ne sont pas toutes utiles, Insistons sur les principales.

Incisions péri-aréolaires

Cette voie d'abord, à privilégier quand cela est possible, présente de multiples avantages :

— le peu de visibilité de la cicatrice

— l'accès possible à tous les quadrants en tournant autour de l'aréole

la cicatrice qui entre dans la zone de prélèvement de la mammectomie si nécessaire

l'utilisation possible des techniques d'oncoplastie si nécessaire

la possibilité d'agrandir la voie d'abord par un trait de refend central ou distal de 1 à 2cm

le faible risque de cicatrice chéloïde

l'intérêt esthétique évident.

Elle présente toutefois quelques inconvénients :

longueur limitée de l'incision : de 3 à 8cm selon la ,de l'aréole

nécessité fréquente de décollements importants lorsque les lésions sont à distance

hémostase rendue plus difficile en raison de ce trajet en « baïonnette »

difficultés à extraire des lésions volumineuses;

remodelage glandulaire plus délicat (surtout pour les seins peu glandulaires).

L'incision péri-aréolaire demeure la meilleure voie d'abord lorsqu'elle est réalisable.

Incisions trans-aréolaires

Les incisions trans-aréolaires sont moins utilisées car, traversant les canaux, elles entraînent beaucoup plus de saignement.

Incisions dans le sillon sous-mammaire

Les incisions dans le sillon sous-mammaire (SSM) présentent de nombreux avantages :

— accès facile, après décollement de la glande mammaire du plan pectoral, à toute la face profonde de la glande, surtout dans les quadrants inférieurs

— longueur de la cicatrice non limitée

— bonne visibilité

- pas de traversée de tout le massif glandulaire, ce qui limite le saignement
- remodelage relativement facile, surtout pour les seins difficiles de petit volume
- cicatrice relativement esthétique en cas de ptose.

Elles peuvent être très utiles pour des lésions profondes proches du pectoral, surtout pour les petits seins, afin d'éviter un remodelage glandulaire très difficile dans ce cas.

Ces incisions ont aussi des inconvénients :

- parfois inesthétiques, car épaisses, surtout sur les seins non ptosés
- pouvant poser un problème en cas de reprise pour mammectomie
- à risque de lymphocèle accru
- avec cicatrice dans la zone de pression du soutien-gorge

On doit éviter les 2 ou 3cm les plus internes et externes très visibles .

Incisions radiaires

Il s'agit de l'incision la plus simple à réaliser et, souvent' la plus proche de la zone à traiter. Elles sont fréquemment utilisées afin de simplifier l'acte opératoire. Il faut éviter de se rapprocher trop de l'aréole.

L'incision radiaire présente de nombreux avantages :

accès direct sur la tumeur

longueur de la cicatrice non limitée et bonne visibilité

hémostase très facile car en regard

remodelage facile car direct

rentrant dans le tracé de mammectomie pour les incisions proches de l'union des quadrants internes ou externes. Ainsi que des inconvénients .

aspect inesthétique dans certains cas, car plus visible

- très inesthétique et à éviter au niveau du décolleté (de 11 h à 3 h sur un sein droit)

— à éviter à l'union des quadrants inférieurs, car elle majore le risque de déformation postopératoire

— ne rentrant pas toujours dans le tracé de mammectomie

— attraction fréquente de la plaque aréolo-mamelonnaire vers la cicatrice après radiothérapie.

L'incision radiaire demeure très utile pour des exérèses larges, dans des seins gras, en cas de remodelage difficile.

Incisions arciformes

Les incisions circulaires peuvent être utiles dans certains cas d'exérèse très large sur des seins volumineux. On essaye de limiter au maximum leur indication, car elles présentent de nombreux inconvénients.

Elles présentent des avantages d'accès :

accès direct sur la tumeur

— longueur de la cicatrice non limitée et bonne visibilité

— hémostase très facile car en regard

-- remodelage facile car direct.

Mais les inconvénients sont majeurs :

— cicatrices très visibles, surtout au niveau du décolleté

— déformation fréquente du sein après radiothérapie, avec attraction de la plaque aréolo-mamelonnaire vers la cicatrice, surtout dans les quadrants inférieurs

n'entrant pas toujours facilement dans la cicatrice de mammectomie en cas de reprise.

Les incisions arciformes sont donc à éviter si possible en raison de l'aspect disgracieux des cicatrices et du fort risque de déformation du sein après radiothérapie.

Cicatrices axillaires

Les cicatrices axillaires présentent des avantages, surtout pour les lésions très externes, voire du prolongement axillaire ou du creux axillaire :

— on peut les dissimuler en incisant en arrière du bord externe du pectoral
on peut éventuellement pratiquer un geste axillaire par la même voie d'abord,

Les inconvénients sont :

— l'obligation d'éviter les cicatrices rectilignes au profit des courbes, afin de diminuer le risque de rétraction postopératoire

— une gêne possible lors de l'abduction de l'épaule; – parfois visible, car en dehors du soutien-gorge.

Elle reste néanmoins très utile pour des lésions très externes et supérieures, mais son indication reste limitée.

ABORD DU MASSIF GLANDULAIRE

La stratégie est souvent la même, quelle que soit la voie d'abord.

On va, après l'incision cutanée, si possible péri-aréolaire, décoller la peau du massif glandulaire sur plusieurs centimètres en périphérie de la lésion. Et ce d'autant plus étendu que cela sera nécessaire pour éviter des tractions cutanées après remodelage glandulaire. Ce décollement va s'effectuer dans le plan des crêtes de Duret, peu vascularisé. Il peut être effectué au ciseau très facilement ou au bistouri électrique en évitant toute brûlure cutanée. La plaque aréolo-mamelonnaire peut être décollée si nécessaire afin d'éviter qu'elle soit attirée vers la cicatrice après la radiothérapie.

Puis on repère la zone à prélever, on traverse ensuite la glande mammaire à la partie inférieure ou supérieure de cette zone d'exérèse. On décolle la glande mammaire du plan pectoral profond, de manière aussi étendue que nécessaire. On pourra ensuite, au moyen d'une palpation bidigitale, mieux apprécier les limites nécessaires afin de pratiquer une tumorectomie monobloc en zone saine, avec des berges de section nettes. Cette pièce opératoire doit avoir une forme dont la fermeture est aisée (triangulaire, en «quartier d'orange», en «calisson d'Aix»...) une fois la «zonectomie» effectuée, on repère la lésion par des fils le plus souvent dans les trois dimensions afin d'éviter les erreurs d'orientation lors de l'examen anatomopathologique. Une radiographie de la pièce sera pratiquée si nécessaire, afin de confirmer l'exérèse de la lésion dans sa totalité.

Si un geste axillaire est nécessaire, il sera le plus souvent effectué par une cicatrice axillaire indépendante,

Le remodelage glandulaire pourra commencer après avoir effectué une hémostase parfaite.

On complétera le décollement prémusculaire ou sous-cutané/ si cela s'avère nécessaire. Puis le remodelage peut commencer par rapprochement des piliers glandulaires qui sont suturés face à face de façon directe.

La patiente peut alors être assise, afin de vérifier la symétrie et éviter les attractions cutanées possibles, corrigées en étendant la zone de décollement. Le plus souvent, il ne sera pas utile de drainer la zone opératoire, sauf en cas de saignement majeur difficile à contrôler. La suture cutanée doit être effectuée sans tension, si possible à l'aide d'un fil fin monobrin par points séparés puis surjet intradermique.

LAMBEAUX GLANDULAIRES

Les deux éléments, peau et massif glandulaire, sont traités séparément. On décolle la glande mammaire du plan profond musculaire et du plan superficiel cutané pour que la zone soit totalement libre. Le décollement superficiel se fait dans le plan des crêtes de Duret, aux ciseaux ou au bistouri électrique sans brûler la peau. Le décollement doit être large et, si nécessaire, pourra intéresser la plaque aréolo-mamelonnaire. Une fois la zone libérée, on pourra évaluer la lésion par toucher bidigital et faire une résection à distance, qui peut être en regard de l'incision cutanée ou décalée. Dans certains cas, le glissement des deux piliers glandulaires est suffisant pour effectuer une suture tension). Sinon, on pourra réaliser un lambeau glandulaire de rotation ou de glissement . Pour ce faire, on va libérer en dedans et en dehors la glande déjà libre

Tumorectomie en forme de « calisson d'Aix » pour faciliter le remodelage. Elle va jusqu'au plan pectoral si nécessaire.

Chirurgie d'exérèse totale des tumeurs du sein : Mastectomie totale :

La mastectomie radicale classiquement réalisée dans notre service est la mastectomie radicale modifiée selon Madden (1972). Elle consiste en l'ablation totale de la glande mammaire associée à un curage axillaire (étages I et II de Berg) en monobloc. Il n'est pas effectué de résection des muscles grand pectoral et petit pectoral, ni de curage axillaire des trois étages de Berg comme dans l'intervention de Halsted, décrite en 1882. La mastectomie associant une résection du muscle petit pectoral avec curage des trois étages, intervention de Patey décrite en 1948 n'est pas classiquement réalisée.

TECHNIQUE OPÉRATOIRE :

Plusieurs incisions cutanées sont réalisables pour effectuer une mammectomie. Elles sont le plus souvent horizontales, biconcaves, emmenant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). L'incision est alors de la longueur de la base du sein; elle peut être plus courte pour les seins de petit volume. Devant certaines localisations tumorales particulières, elles peuvent être effectuées en vertical et également en oblique en dehors ou en dedans.

Dans certains cas, on pourra également effectuer des trices en « T » inversé : cas de grande ptose ou de cicatrice préexistante mal positionnée. On ne retirera pas plus de peau que nécessaire. La fermeture sous tension ne diminue pas le risque de récurrence; elle est inutile et peut donner des problèmes de cicatrisation. Il ne faudra cependant pas non plus laisser trop de peau, afin de ne pas laisser une sorte de sac cutané qui risque de faciliter les lymphocèles et de se déformer après radiothérapie, pouvant gêner les premiers temps de reconstruction, en particulier par prothèse. Pour cela, il faut faire les dessins préopératoires sur une patiente debout. Ce dessin permet de bien visualiser la base d'insertion du sein afin de pouvoir pratiquer une mammectomie complète en position allongée de la patiente et, ainsi, limiter les risques de récurrence. L'incision est positionnée en évaluant la quantité de peau nécessaire à une bonne fermeture cutanée. On débute l'intervention par une incision cutanée sur toute son épaisseur. Puis on mettra en traction la peau à l'aide de crochets ou de rétracteurs multigriffés. Le plan de la mammectomie passe dans l'espace des crêtes de Duret Elle se fait au bistouri électrique ou à l'aide de ciseaux de Mayo légèrement

entrouvert qu'on pousse facilement dans cet espace quasiment avasculaire. Ce décollement doit dépasser le tracé en pointillé de l'insertion externe de la base du sein. L'hémostase est réalisée au fur et à mesure et, une fois terminé le décollement cutané, on débutera le clivage à la face profonde sur le plan pectoral. Il ne sera pas nécessaire de peler la peau — les inconvénients sont alors nombreux : accolement parfois douloureux aux plans profonds, moins bonne absorption des traitements adjuvants (radiothérapie), risque de souffrance cutanée et gêne pour la reconstruction secondaire. On débutera le plus souvent le clivage à la face profonde à la partie supéro-interne du sein qui sera mis en traction à l'aide de pince de préhension. Cette zone est la plus facile à décoller du plan musculaire. On ramènera progressivement le sein vers l'extérieur tout en effectuant les hémostases des petits vaisseaux perforants qui traversent le muscle et pénètrent dans la glande au fur et à mesure. La fin de cette mastectomie se fait au niveau du prolongement axillaire de la glande : elle doit être totale dans cette zone. On atteint ensuite le creux axillaire et on pourra effectuer si nécessaire un geste axillaire par la même voie d'abord. Dans certains cas de cicatrice de mammectomie très courte on pourra effectuer le geste axillaire par une autre incision axillaire adaptée. La pièce opératoire sera orientée et pesée. Ces données seront inscrites sur le compte rendu opératoire, qui passent facilement dans l'espace des crêtes de Duret sur une peau bien tendue. Le geste est facile, rapide, dans un bon plan régulier; il évite les brûlures éventuelle du bistouri électrique. Le drainage est le plus souvent effectué par deux drains de Redon, un sous-cutané et un positionné dans le creux axillaire.

Chirurgie d'excision des ganglions :

Pendant longtemps, le seul geste pratiqué était le curage axillaire. Il s'agissait d'une ablation de tous les ganglions des premier et deuxième étages du creux axillaire entraînant des complications et des séquelles que nous connaissons tous et qui sont loin d'être négligeables (troubles sensitifs, douleurs résiduelles, lymphœdème du bras) De nouvelles études ont permis de réduire, dans certains cas de cancer du sein peu étendu, l'étendue de ce curage en repérant les premiers relais ganglionnaires de la maladie. Grâce à cette technique, dite du «ganglion sentinelle», on a pu dans certains cas limiter ce geste axillaire au prélèvement de quelques ganglions et donc limiter les complications inhérentes prélèvements plus étendus.

CURAGE AXILLAIRE

L'incision est le plus souvent transversale, horizontale, légèrement arciforme dans un pli du creux axillaire à deux travers de doigt du sommet du creux axillaire. Elle ne dépasse pas le bord externe palpable du grand pectoral pour éviter les brides cutanées disgracieuses. Elle doit rester à distance du sommet de l'aisselle afin d'éviter les cicatrices rétractiles. Certains utilisent des incisions verticale ou incurvée (lazy qui longent en arrière le bord externe du muscle pectoral. L'incision horizontale permet un abord direct du creux axillaire après ouverture de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire puis une dissection de la pyramide cellulograsseuse axillaire. Cette incision serait moins pourvoyeuse de brides axillaires rétractiles et est très esthétique. Pour les tumeurs proches du sillon mammaire externe, une incision unique prolongée dans la continuité du pli mammaire externe est possible. En cas de mastectomie, l'incision permet le plus souvent de réaliser facilement un curage axillaire même lorsqu'elle reste en dedans de la ligne axillaire antérieure. En cas de traitement conservateur, une incision distincte sera réalisée. Elle doit rester à distance du sommet de l'aisselle afin d'éviter les cicatrices rétractiles. Pour les tumeurs très latérales du quadrant supéro-externe et du prolongement axillaire, le curage peut se faire par l'incision de mastectomie partielle. Celle-ci ne doit pas se prolonger dans le creux axillaire car elle entraîne des cicatrices rétractiles. Si le prolongement de la cicatrice dans le creux s'impose, il faut alors «casser» l'axe

B. LA CHIMIOTHERAPIE ET THERAPIES CIBLEES :

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux composé de substances antitumorales. Il existe différentes substances pouvant être utilisées dans le cadre d'une chimiothérapie, la plupart du temps en synergie afin de renforcer mutuellement leurs effets. Chaque substance antitumorale cible une caractéristique particulière des cellules cancéreuses, d'où l'importance d'un diagnostic précis permettant de catégoriser chaque tumeur et de mettre en œuvre le traitement le plus ciblé et efficace possible.

Dans la plupart des cas, la caractéristique ciblée par la chimiothérapie est la division cellulaire rapide, typique des cellules cancéreuses. En s'attaquant aux cellules en division, la chimiothérapie bloque la croissance des tumeurs et, à terme, provoque leur disparition.

la chimiothérapie altère nécessairement certaines cellules saines de l'organisme lors de leur processus de division. Ces dernières sont moins sévèrement touchées que les cellules cancéreuses, car elles se divisent moins souvent et moins rapidement. Toutefois, elles sont à l'origine d'effets secondaires parfois conséquents.

La chimiothérapie est un traitement systémique, qui agit dans tout l'organisme. Le traitement peut être administré par voie orale ou intraveineuse. Lorsqu'il s'agit de comprimés à prendre par voie orale, la patiente peut poursuivre son traitement à domicile. En cas d'injection intraveineuse, il convient habituellement de se rendre en centre de traitement pour recevoir la chimiothérapie. Elle peut toutefois être laissée de côté cas de cancer diagnostiqué à un stade très précoce de son évolution, auquel cas un traitement local (chirurgie et radiothérapie) peut suffire.

Typiquement, la chimiothérapie est associée à la radiothérapie et à la chirurgie oncologique. Elle peut être administrée avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante) ou après (chimiothérapie adjuvante).

La chimiothérapie néoadjuvante permet de réduire la taille de la tumeur avant chirurgie pour faciliter son ablation. La chimiothérapie adjuvante permet, quant à elle, de réduire les risques de récurrence en éliminant d'éventuelles cellules cancéreuses restantes après une chirurgie.

Lorsqu'une chirurgie n'est pas possible, parce que la patiente ne souhaite pas en bénéficier, ou parce que son profil ou la nature même du cancer ne le permet pas, la chimiothérapie peut intervenir seule.

Dans ce cas, elle adopte souvent une portée palliative c'est-à-dire qu'elle ne vise pas de guérison complète. Elle permet toutefois d'améliorer la qualité de vie de la patiente en réduisant les symptômes causés par la maladie et d'allonger son espérance de vie en ralentissant la formation de métastases.

Les traitements de chimiothérapie utilisés sont :

Traitement adjuvant des cancers du sein infiltrants :

Le cyclophosphamide administré en intraveineux

Le docétaxel (famille des taxanes) administré en intraveineux

La doxorubicine (famille des anthracyclines) administrée en intraveineux

L'épirubicine (famille des anthracyclines) administrée en intraveineux

Fluoro-uracile (appelé aussi 5-FU) administré en intraveineux

Le méthotrexate administré en intraveineux

Le paclitaxel (famille des taxanes) administré en intraveineux.

Le plus souvent, plusieurs médicaments sont associés. On parle de protocole ou de schéma de chimiothérapie qui associe des médicaments anticancéreux prescrits à certaines doses et selon un calendrier précis. Les médecins utilisent souvent les initiales des molécules ou de leurs noms commerciaux pour former un acronyme. À titre d'exemple, le protocole FEC associe 5-FU (F), épirubicine (E) et cyclophosphamide (C) administrées en 4 à 6 séances de perfusion espacées de 3 semaines.

Traitement des cancers du sein métastatiques :

Dans la prise en charge des cancers du sein métastatiques, les traitements médicamenteux (la chimiothérapie et/ou les thérapies ciblées et/ou l'hormonothérapie) sont le traitement principal. La durée des chimiothérapies, dans ce cas, est généralement plus longue que celle des chimiothérapies adjuvantes des cancers infiltrants. Elle varie en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement qui sont évaluées régulièrement par des examens et au cours des consultations. Les médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter les cancers du sein métastatiques ou récidivants sont parfois utilisés seuls. Ce peut être :

Les anthracyclines administrées en intraveineux

La capécitabine administrée sous forme de comprimés par voie orale

le cyclophosphamide administré sous forme de comprimés par voie orale ou en intraveineux
Le docétaxel administré en intraveineux

L'éribuline administré en intraveineux

La gemcitabine (en association au paclitaxel) administrée en intraveineux

Le paclitaxel administré en intraveineux

La vinorelbine administrée en intraveineux

La durée totale du traitement et le mode d'administration sont variables en fonction des médicaments utilisés et de l'objectif de la chimiothérapie. Chaque cure (ou séance de perfusion) est suivie d'une période de repos qui permet au corps de récupérer. Les schémas d'administration sont variables d'un protocole de traitement à l'autre. Dans le cas d'une chimiothérapie adjuvante, ils comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21 jours. Le traitement s'échelonne donc souvent sur une période de 3 à 6 mois. Avant chaque cure, un examen clinique et des examens de sang sont réalisés pour vérifier que votre état de santé permet de poursuivre le traitement. En cas d'anomalies (baisse importante du taux de globules blancs par exemple), le traitement peut être remis à plus tard ou modifié

Les effets indésirables de la chimiothérapie :

La nature des effets indésirables dépend des médicaments utilisés. Les plus courants sont :

- l'alopecie (chute des cheveux). C'est souvent l'effet secondaire de la chimio le plus marquant. Les cheveux mettent entre 1 à trois semaines pour tomber et quand ils le font, cela est massif. Il vaut mieux se préparer avant pour éviter de vivre ce « choc » .
- une baisse importante des barrières immunitaires (aplasie). Pour éviter les infections, il faut mettre en place une série de mesures d'hygiène à la maison.
- une fatigue très importante à la fois liée au cancer et aux cures de chimiothérapie qu'il

est possible de gérer (avec des conseils simples). Par exemple, le sport est un bon moyen pour combattre les conséquences des thérapies des tumeurs mammaires.

- des nausées, des vomissements, une perte d'appétit.
- des troubles digestif (fréquents avec la chimiothérapie) avec périodes de diarrhée, de constipation.
- des aphtes.

De nos jours, **les thérapies ciblées** sont de plus en plus utilisées dans les phases avancées ou métastatiques. Ce sont des médicaments qui bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses.

LE TRASTUZUMAB

connu aussi sous son nom commercial Herceptin®, fait partie de la famille des anticorps monoclonaux. Il a été spécialement conçu pour bloquer la protéine HER2 (ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules. Cette protéine HER2 est située à la surface des cellules du sein.

Certains cancers du sein ont la particularité de présenter à la surface de leurs cellules cancéreuses une quantité très importante de protéines HER2 : on dit de ces tumeurs qu'elles surexpriment HER2, ou encore qu'elles sont HER2 positives. Parmi les tumeurs du sein, 12 à 20% sont HER2 positives.

En bloquant le récepteur HER2, le trastuzumab bloque l'un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses. Il a par ailleurs une action de stimulation du système immunitaire afin de l'aider à détruire les cellules cancéreuses.

L'examen anatomopathologique de la tumeur permet de déterminer le statut HER2 et donc de déterminer si un traitement par trastuzumab peut être utilisé.

Ce médicament est administré par perfusion intraveineuse de 90 minutes pour la première injection puis en perfusion de 30 minutes chaque semaine ou toutes les 3 semaines. En cas de cancer du sein infiltrant non métastatique, il est le plus souvent démarré pendant la chimiothérapie par taxanes puis poursuivi pour une durée d'un an.

LE BÉVACIZUMAB

commercialisé sous le nom d'Avastin®, fait partie de la famille des anticorps monoclonaux. Il a été conçu pour s'attacher au facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une protéine qui circule dans le sang et qui favorise la croissance des vaisseaux sanguins. En se liant au VEGF, Avastin® l'empêche de produire cet effet. Par conséquent, les cellules cancéreuses ne peuvent développer leur propre alimentation sanguine et sont privées d'oxygène et de nutriments, ce qui favorise le ralentissement de la croissance des tumeurs.

Le bévacicumab est utilisé pour certains cancers du sein métastatiques, en association avec des médicaments de chimiothérapie. Il est administré par perfusion intraveineuse.

LE LAPATINIB

commercialisé sous le nom de Tyverb®, appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéine kinase. Ces composés agissent en bloquant des enzymes connues sous le nom de protéines kinases, dont certaines sont des récepteurs situés à la surface des cellules cancéreuses, comme l'HER2. En bloquant ces récepteurs, le lapatinib contribue à limiter la division et le développement des cellules cancéreuses.

Le lapatinib est utilisé pour certains cancers du sein métastatique HER2 positifs. Il se présente sous forme de comprimés.

L'ÉVÉROLIMUS

Commercialisé sous le nom d'Afinitor®, il appartient au groupe des médicaments appelés inhibiteurs de protéines kinases. L'évérolimus agit en se fixant sur une protéine à l'intérieur de la cellule tumorale pour bloquer un des mécanismes de prolifération et de division cellulaire.

Ce traitement, qui se présente sous forme de comprimés, peut être utilisé en association avec certaines hormonothérapies pour prendre en charge des cancers du sein métastatiques avec des récepteurs hormonaux positifs.

C. LA RADIOTHERAPIE :

les traitements avec la radiothérapie peut être externe ou interne (curiethérapie). Le traitement du cancer par radiothérapie est utilisé dans 70 % des cas.

Ainsi, dans les traitements du cancer du sein, les rayons vont être localisés sur la zone de tissu où se trouvent les cellules cancéreuses à détruire.

Dans le cas d'un cancer du sein, la radiothérapie est souvent utilisée en complément de la chirurgie.

Quand la radiothérapie est externe, les séances se font en hôpital de jour (ambulatoire), plusieurs jours de suite. La séance de radiation est courte (une dizaine de minutes), mais le temps d'attente, de préparation est beaucoup plus long, ce qui occasionne beaucoup de fatigue.

Quand la radiothérapie est interne, des cathéters sont placés dans le sein. Cette opération se fait généralement sous anesthésie générale.

Les indications de la radiothérapie varient en fonction du stade* du cancer.

-Pour les cancers du sein in situ et infiltrants, la radiothérapie peut être utilisée en complément de la chirurgie (radiothérapie adjuvante) avec pour but de détruire les cellules cancéreuses qui pourraient rester à la suite de l'intervention et diminuer le risque de récurrence.

-Après une chirurgie conservatrice, une radiothérapie externe de la glande mammaire est quasiment toujours réalisée. En présence de facteurs de risque de récurrence, une dose additionnelle peut être administrée, toujours par radiothérapie externe ou parfois par curiethérapie, au niveau du lit tumoral, c'est-à-dire dans la région où la tumeur a été retirée. Cette irradiation additionnelle est appelée boost ou surimpression. Elle est facilitée par la mise en place par le chirurgien de petits clips radio-opaques au niveau du lit tumoral. Par ailleurs, pour les cancers infiltrants, l'indication d'une irradiation des ganglions est discutée selon l'envahissement ganglionnaire

-Après une chirurgie non conservatrice (mastectomie totale), une irradiation de la paroi thoracique est uniquement indiquée pour les cancers infiltrants en présence de facteurs de risque de récurrence. Une irradiation des aires ganglionnaires peut être discutée selon qu'ils sont envahis ou non.

-Pour certains cancers du sein métastatiques, une radiothérapie du sein peut être envisagée pour freiner l'évolution de la tumeur. La radiothérapie est également utilisée pour traiter des métastases cérébrales ou osseuses.

Avant le traitement proprement dit, une radiothérapie comporte une étape de repérage de la zone à traiter et une étape de calcul de la distribution de la dose (dosimétrie). C'est pourquoi il existe toujours un temps d'attente entre la prise de décision de la radiothérapie et le début effectif du traitement.

-Au repérage l'oncologue radiothérapeute repère précisément la cible sur laquelle les rayons vont être dirigés et les organes à protéger (cœur et poumons). Pour cela, un scanner centré sur la zone à traiter est réalisé afin d'obtenir une image en trois dimensions de la zone à traiter et des organes voisins. Pendant ce repérage, la position est soigneusement définie. -A la dosimétrie Outre la dimension et l'orientation des faisceaux, l'étape de dosimétrie consiste à déterminer, par une étude informatisée, la distribution (autrement dit la répartition) de la dose de rayons à appliquer à la zone à traiter.

Avec l'oncologue radiothérapeute, le physicien et le dosimétriste optimisent ainsi l'irradiation de façon à traiter au mieux la zone concernée tout en épargnant les tissus sains voisins.

Le plan de traitement définitif établit notamment la dose et ses modalités de délivrance (dose par séance, nombre et fréquence des séances...)

-Le traitement :

En cas de radiothérapie complémentaire d'une chirurgie conservatrice, le traitement en lui-même dure en moyenne 5 semaines, à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine. Cela permet de délivrer une dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy.

Dans certaines situations précises, la radiothérapie peut être administrée sur une plus courte période, pendant 3 semaines par exemple. C'est ce que l'on appelle un schéma hypofractionné. Dans certains cas, une dose supplémentaire de 16 Gy peut être délivrée au niveau du lit tumoral en 1 à 2 semaines. Ce complément de dose (appelé boost ou surimpression) est parfois délivré par curiethérapie.

NB :

-La dose de rayons en radiothérapie est exprimée en gray (abrégé en Gy), du nom d'un physicien anglais. 1 Gy correspond à une énergie de 1 joule absorbée dans une masse de 1 kilo.

-La curiethérapie est une technique particulière de radiothérapie qui consiste à installer des substances radioactives (radio-isotopes) directement au contact de la zone à traiter, à l'intérieur du corps. La curiethérapie peut être utilisée pour traiter un cancer du sein après une chirurgie conservatrice, lorsqu'une dose additionnelle dans la zone opérée est nécessaire à l'issue de la radiothérapie externe de la glande mammaire. Le radio-isotope utilisé est l'Iridium 192. Il dégage une faible énergie sous forme de rayonnement; il est de ce fait rapidement absorbé par les tissus avoisinants. Disponible sous forme de billes ou de petits fils, il est inséré dans la région du sein où la tumeur a été retirée à l'aide de petits tubes creux appelés cathéters ou tubes vecteurs

Les effets indésirables de la radiothérapie :

La radiothérapie a des effets secondaires de deux sortes : ceux qui apparaissent immédiatement après les traitements et ceux qui apparaissent à distance. Ils peuvent avoir des répercussions différentes en fonction de la zone traitée.

Les effets secondaires les plus fréquents de la radiothérapie du sein sont :

– des rougeurs sur la peau voire les brûlures faites par les rayons pour soigner le cancer du sein (privilégiez les savons doux ou surgras, évitez les frottements avec les vêtements ou lors du séchage,)

– un œdème du sein

- une fatigue importante
- un lymphœdème du bras
- une modification esthétique du sein
- des difficultés pour bouger le bras et l'épaule.

D. L'HORMONOTHERAPIE :

Certains cancers du sein ont comme caractéristique d'être hormonosensibles c'est-à-dire que les hormones féminines produites par l'organisme stimulent leur croissance. L'hormonothérapie a pour but d'empêcher l'action stimulante de ces hormones sur les cellules tumorales.

Par ailleurs, lorsque une chimiothérapie ou une radiothérapie sont prescrites l'hormonothérapie est commencée après ces traitements.

Les bénéfices attendus de l'hormonothérapie dépendent par ailleurs du stade du cancer, c'est-à-dire de son étendue au moment du diagnostic. En cas de cancer infiltrant localisé ou non métastatique hormonosensible, une hormonothérapie peut être proposée en complément de l'intervention chirurgicale. On parle d'hormonothérapie adjuvante. Elle est habituellement prescrite pour une période d'au moins 5 ans. Elle a pour objectifs de réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré, de diminuer le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein, de diminuer le risque d'avoir une évolution générale sous forme d'une métastase.

Dans d'autres situations (moins fréquentes), une hormonothérapie est proposée avant la chirurgie. Elle a alors pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de cancer inflammatoire. On parle d'hormonothérapie néoadjuvante. En cas de cancer hormonosensible présentant des métastases, une hormonothérapie peut être proposée seule ou associée à d'autres médicaments. L'objectif dans ce cas est de traiter ou stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie.

Il existe trois principaux types de médicaments. On distingue les antiœstrogènes, les anti-aromatases et les agonistes de la LH-RH

Les anti-œstrogènes Ce sont des médicaments qui empêchent l'action des œstrogènes. Ils ne suppriment pas leur sécrétion, mais ils prennent la place des œstrogènes au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses. Dans d'autres cas, ils abîment les récepteurs hormonaux pour générer le même effet. Ils peuvent être proposés à des femmes non ménopausées ou à des femmes ménopausées. Le plus connu des anti-œstrogènes est le TAMOXIFENE. Il y'a aussi le TORIMIFENE per os et FULVESTRANT en injection intramusculaire.

EFFETS SECONDAIRES DU TAMOXIFENE

Des bouffées de chaleur, phénomène le plus fréquent

Un dérèglement du cycle menstruel chez la femme non ménopausée : règles irrégulières ou absence de règles

Des kystes de l'ovaire sans gravité

Une augmentation de la fréquence des anomalies de l'endomètre* (polypes, risque de cancer...) imposant une surveillance annuelle et de signaler à votre médecin tout saignement vaginal anormal

Une prise de poids. Plus que le traitement hormonal lui-même, c'est la survenue brutale d'une ménopause qui peut induire une prise de poids. D'autres facteurs associés sont aussi probablement impliqués, comme le stress, l'anxiété ou encore les traitements par corticoïdes lors de la chimiothérapie, la diminution de l'activité physique pendant les traitements

Des pertes vaginales

Plus rarement, des douleurs articulaires et une chute de cheveux (jamais importante)

Dans de rares cas, la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins. Chez les femmes qui présentent des facteurs de prédisposition (obésité, alitement prolongé, varices très développées), une évaluation et une discussion avec le médecin sont nécessaires pour

décider du choix du traitement. Une surveillance attentive est par ailleurs recommandée chez ces patientes

Dans de rares cas, des anomalies au niveau du foie : hépatites, modifications des enzymes hépatiques, etc,

Dans de rares cas, des complications oculaires, en particulier, cataractes et altération de la rétine ; l des malformations fœtales, c'est pourquoi on dit du tamoxifène qu'il est tératogène. il est nécessaire d'utiliser un contraceptif pendant ou juste après une hormonothérapie par tamoxifène.

Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase) Ce sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes après la ménopause. On cite le LETROZOLE per os L'ANASTRAZOLE per os et L'EXEMESTANE per os.

LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTI-AROMATASES

Des bouffées de chaleur

Une sécheresse vaginale

Des douleurs articulaires (au niveau des poignets surtout)

Une fatigue

Très rarement, la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins

Une diminution de la densité minérale osseuse, facteur de risque d'une ostéoporose. C'est la raison pour laquelle, avant le début du traitement, une ostéodensitométrie osseuse est effectuée chez les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose. Cet examen permet d'évaluer la densité osseuse de départ et d'apprécier le risque de fracture. C'est l'évaluation de la balance bénéfice/risque qui oriente le choix d'un traitement par anti-aromatases. Si des anti-aromatases sont prescrits, une surveillance par ostéodensitométrie est réalisée à intervalles réguliers et un traitement est mis en route si besoin.

Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH Ce sont des médicaments qui suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée. On cite GOZERELINE et LEUPRORELINE en injection sous cutanée.

EFFETS INDESIRABLES DE LA LH-RH

Pour la goséreléline :

Une diminution de la densité minérale osseuse, facteur de risque d'une ostéoporose. Ceci nécessite une surveillance par ostéodensitométrie (examen recommandé pour évaluer la teneur minérale des os et vérifier la présence ou non d'ostéoporose) au début du traitement puis à intervalles réguliers et, le cas échéant, la mise en route d'un traitement.

Des maux de tête

Des troubles de l'humeur

Une modification du volume des seins

Une sécheresse vaginale.

Pour la leucoproréline :

Des bouffées de chaleur

Une sudation excessive.

Pour la goséreléline et la leucoproréline : Dans de rares cas, chez des patientes présentant des métastases osseuses, une hypercalcémie au début du traitement.

2. Indications thérapeutiques

Elles sont actuellement bien définies par les différentes conférences de consensus (Saint-Gallen ; NIH, Nice-Saint Paul-de-Vence) et en France l'INCa et l'HAS.

Classification des patientes

Les patientes sont classées en fonction des recommandations de la FIGO en malades ayant une tumeur :

- de moins de 3 cm (T1 à T2, N0 à N1b, M0) et est opérable d'emblée ;
- évoluée localement (T2 ≥ 3 cm, T3, N1, M0) ;
- à haut risque métastatique (T4a, b, c, N2 ou N3, M0) ;
- métastatique d'emblée.

Heureusement, la première catégorie des malades opérables d'emblée est la plus fréquente.

Cancers invasifs : traitement des malades opérables d'emblée (T1 à T2, N0 à N1b, M0)

Traitement chirurgical

Il permet la conservation du sein et se limite à une tumorectomie avec prélevement du ganglion sentinelle avec ou sans curage)

Pour les tumeurs de moins de 30 mm, voire 50 mm, le curage axillaire peut être limité à l'exérèse du ganglion sentinelle après injection près de la tumeur d'un colorant ou d'un isotope afin de diminuer les complications liées au curage : œdème, paresthésie, raideurs de l'épaule (Giuliano, 1997).

L'examen anatomopathologique des marges est essentiel.

Si on est passé en tissu sain, on s'en tiendra là ; si au contraire les limites de l'exérèse ne sont pas en tissu sain (lésions de carcinome in situ ou de carcinome invasif), il faudra compléter dans un second temps l'exérèse (si c'est possible) ou proposer une mastectomie. La mastectomie d'emblée peut aussi être proposée à une patiente qui refuse l'irradiation secondaire, en cas de lésions multifocales ou de lésions in situ étendues autour de la lésion invasive (microcalcifications typiques ou plusieurs micro ou macrobiopsies positives).

Traitement radiothérapique

L'irradiation du sein (45 grays + 10 grays dans le lit tumoral) est obligatoire après traitement conservateur.

■ Si les ganglions prélevés sont négatifs, il n'y a pas d'indications à irradier l'aisselle (Np1). On peut proposer une irradiation du creux sus-claviculaire, de la chaîne mammaire interne (tumeurs des quadrants internes).

■ Si les ganglions sont envahis, il faut irradier les aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaires, mammaires internes et, très rarement, axillaires en cas d'envahissement massif.

Après mastectomie et en cas de tumeur de grande taille (> 3 cm) ou d'envahissement ganglionnaire, l'irradiation thoracique diminue le risque de récurrences locales (50 %), mais améliore aussi la survie chez les malades ayant bénéficié d'une chimiothérapie (Overgaard, 1997 ;

Ragaz, 1997).

Traitement médical adjuvant

Il dépend des facteurs histopronotiques de métastases — phénotype moléculaire (récepteurs hormonaux surexpression Her2) ;

Ki67 ; taille tumorale, score de Scarff-Bloom-Richardson, envahissement ganglionnaire, embols lymphovasculaires —, mais

aussi de l'âge de la malade. Les conférences de consensus de

Saint-Gallen ou de Nice-Saint-Paul-de-Vence (2011) ont remis

à jour les recommandations concernant les thérapies adjuvantes.

Le dossier sera à nouveau discuté en réunion de concertation

pluridisciplinaire pour définir les traitements postchirurgicaux.

En l'absence de facteurs de risque métastatiques

(taille < 1 cm, SBR I, ganglions négatifs, récepteurs positifs), on ne proposera pas de chimiothérapie adjuvante. La conférence de Saint-Gallen propose une hormonothérapie à base de tamoxifène en lieu et place d'abstention thérapeutique.

Au terme de 5 ans de tamoxifène, un traitement par letrozole (1 cp. à 2,5 mg) peut être entrepris chez la femme ménopausée, augmentant le taux de survie sans récurrence, qui passe à 93 % au lieu de 87 % (Goss, 2003).

Chez les femmes à haut risque de métastases (âge jeune, taille > 1 cm, SBR III, ganglions envahis en grand nombre, absence de récepteurs, phénotype Her2 KI67 élevé) et chez les femmes non ménopausées ou même chez celles de moins de 60 ans, voire 70 ans, la chimiothérapie adjuvante ne se discute pas. De nombreuses chimiothérapies ont été proposées pour six cures. Elles comportent en général une anthracycline (FEC) associée à des taxanes du paclitaxel (Taxol[®]) ou du docétaxel (Taxotere[®]). L'adjonction d'une hormonothérapie par un antiaromatase ou par tamoxifène (20 mg) pendant 5 ans améliore la survie sans récurrence chez les femmes récepteurs-positifs (conférences de Saint-Gallen et NIH).

Chez les femmes de plus de 60 ans ou en mauvais état général, une hormonothérapie adjuvante par antiaromatase

ou tamoxifène est un standard (meta-analyse de Peto, 2001).
Chez les femmes à risque intermédiaire, c'est-à-dire celles qui ont au moins un facteur de mauvais pronostic, une chimiothérapie associée à une hormonothérapie par antiaromatase ou tamoxifène sera prescrite chez les femmes n'ayant pas de contre-indications à la chimiothérapie. Le bénéfice de cette association semble meilleur pour les femmes de moins de 50 ans. Cependant, le bénéfice absolu lié à la thérapie adjuvante chez les patientes classées dans les groupes de risque faible et intermédiaire reste modeste (2 à 7 %). Il convient donc de prendre en considération les effets secondaires du traitement (en particulier les accidents thromboemboliques plus importants dans l'association chimio-hormonothérapie) et les desirs des patientes. Pour les patientes âgées ou fragiles, on préférera l'hormonothérapie seule.

Traitement des malades porteuses d'une grosse tumeur

Chez les malades porteuses d'une tumeur localement évoluée (T2 ≥ 3 cm, T3, N1, M0), plusieurs options sont possibles.

■ La chimiothérapie néoadjuvante pour les femmes de moins de 60 ans. Six ou huit cycles de chimiothérapie, comportant

une anthracycline ou un taxane ou trastuzumab et du pertuzumab en cas de surexpression de Her2, sont suivis d'une évaluation clinique, échographique, et par IRM. Si la régression clinique et radiologique est complète, on proposera après la chirurgie une irradiation complémentaire du sein (50 grays dans le sein et 15 supplémentaires dans le lit tumoral), associée à une irradiation du creux sus-claviculaire de la chaîne mammaire interne et du creux de l'aisselle s'il n'y a pas eu de curage.

En cas de régression partielle, on proposera une exérèse complémentaire avec curage axillaire si la lésion fait moins de 3 cm suivie d'irradiation ou une mastectomie curage si la lésion restante est supérieure à 3 cm ou la régression inférieure à 50 %. Dans ce cas également, une irradiation de la paroi thoracique et des aires axillaires non opérées sera faite.

Dans tous ces cas, une hormonothérapie par antiaromatase ou tamoxifène adjuvante sera proposée pendant 5 ans aux femmes avec des récepteurs hormonaux positifs.

■ La mastectomie d'emblée avec curage axillaire sera proposée en cas de refus de la chimiothérapie, de contre-indications de celle-ci en particulier chez la femme âgée de plus de 70 ans (cf. figures 19.9 à 19.11).

La mastectomie sera complétée par une irradiation de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires non opérées et une hormonothérapie chez les femmes récepteurs hormono-positives.

■ Une hormonothérapie néoadjuvante peut être proposée par antiaromatase ou tamoxifène aux patientes de plus de 70 ans ou ayant des contre-indications à la chimiothérapie et des récepteurs hormonaux positifs pour permettre un traitement conservateur. Un contrôle par imagerie sera effectué à 3 et 6 mois, puis un traitement chirurgical choisi selon la régression tumorale.

Traitement des malades métastatiques

Après une biopsie, le traitement sera adapté en fonction de l'âge, de l'état hormonal, du siège de la métastase, de l'évolution de la maladie. Il devient palliatif. La chimiothérapie sera souvent proposée si l'âge physiologique le permet et le plus souvent devant des localisations viscérales. En cas d'échec, elle sera modifiée au bout de trois ou quatre cycles.

Une hormonothérapie sera souvent proposée en présence de récepteurs hormonaux et de localisations osseuses.

Le traitement de la tumeur mammaire comprendra un

traitement conservateur ou une mastectomie de proprete si c'est necessaire.

Le traitement de la metastase dependra de sa topographie : un geste chirurgical d'exerese peut se discuter en cas de metastase pulmonaire unique ou un geste orthopedique de consolidation pour les localisations osseuses (contention orthopedique eventuelle et irradiation a visee antalgique). Un traitement par diphosphonate — en particulier l'acide pamidromique (ArediaR), l'acide ibandromique (BondronatR), l'acide zoledronique (ZometaR) ou l'acide clodronique (ClastobanR, LytosR) —, peut etre prescrit afin de limiter l'osteolyse tumorale et traiter l'hypercalcemie.

Pour les localisations cerebrales, on privilegiera l'irradiation de l'encephale, en determinant ses modalites selon l'etat general et le nombre des metastases. L'hormonotherapie par tamoxifene sera poursuivie, et en cas d'echappement, on aura recours aux antiaromatases apres la menopause. La castration chirurgicale, radiotherapique ou hormonale (analogues du GnRh) sera proposee avant la menopause.

3. Indications selon les formes cliniques :

Cancer in situ du sein

Carcinomes lobulaires in situ

Ils sont en general de decouverte fortuite lors d'une biopsie pour lesion benigne ou d'une macrobiopsie pour microcalcifications.

Pour la majorite des auteurs, ils ne constituent qu'un facteur de risque de cancer (RR = 7, soit un risque de cancer invasif de 1 % par an et par sein). Ils sont classes de LIN 1 a LIN 3 selon l'atteinte cellulaire.

Pour les LIN 1 ou 2, une surveillance simple est recommandee.

Pour les LIN 3, une exereses en tissu sain doit etre realisee.

Une surveillance simple est proposee. Il n'y a pas d'indications a une hormonotherapie, ni a une irradiation sauf pour les LIN 3 avec necrose, cellules proliferantes de type bague a chaton (Touboul, 2010).

Cancers canauxaires in situ

Ils constituent aussi un facteur de risque de cancer invasif 11 fois superieur a celui de la population generale (soit 2 % par an). La majorite des cancers invasifs apparaissent dans le meme sein au voisinage du site biopsie. Le risque de cancer

controlateral varie de 3 a 6 % a 6 ans dont la moitie sera invasive. On distingue les comedocarcinomes plus extensifs, souvent multicentriques (38 %) qui ont un taux de recidives apres traitement conservateur superieur aux cancers non comedocarcinomes et diploides. Pour les cancers canalaire in situ, on ne fait pas de bilan d'extension general puisqu'ils ne donnent pas de metastases. Le traitement depend des dimensions du foyer tumoral et des marges de resection, du type histologique et du grade de differenciation.

■ Si le foyer tumoral est inferieur a 30 mm avec des limites d'exeresè saine (c'est-a-dire absence de tissu tumoral sur les berges et marge d'exeresè de 2 mm), on proposera un traitement par exeresè simple et irradiation mammaire a 50 grays.

■ Si le foyer tumoral est superieur a 30 mm, la mastectomie reste indiquee avec prelevement du ganglion sentinelle. Elle peut etre associee a une reconstruction immediate ou differee (Touboul, 2010).

Maladie de Paget du sein

Si elle n'atteint que le mamelon et qu'on ne retrouve pas de lesion a l'imagerie (mammographique, echographie, IRM) ou une lesion retro-areolaire inferieure a 3 cm, on peut faire

un traitement conservateur avec exeresse de la plaque areolomamelonnaire et de la zone retro-areolaire jusqu'au pectoral de la tumeur sous-jacente (PAMectomie), prelevement ganglionaire axillaire et irradiation du sein laisse en place. Si la tumeur n'est pas retro-aerolaire ou est etendue, il vaut mieux faire une mastectomie.

Cancer du sein chez la femme enceinte

Il est rare (1/3 000 grossesses). Le traitement du cancer est le meme, a stade egal, qu'en dehors de la grossesse. L'interruption de la grossesse ne change rien au pronostic de la lesion.

Au 1er trimestre, on conseille en general l'interruption pour mettre en route le traitement.

Aux 2e ou 3e trimestres, on commencera si possible par le traitement chirurgical en reportant la radio- ou chimiotherapie apres la naissance qui sera provoquee des la viabilite de l'enfant. Si la tumeur est de petite taille (< 2 cm), la technique du ganglion sentinelle est possible apres reperage aux isotopes seuls. Si la chirurgie n'est pas possible (grosse tumeur inflammatoire), on commencera par une chimiotherapie a base d'anthracyclines des le 2e trimestre. Des que la survie de l'enfant

sera acceptable, en general 35 SA, l'accouchement sera provoqué pour pouvoir poursuivre le traitement.

La découverte d'un cancer pendant la grossesse est un facteur de mauvais pronostic mais plus à cause du retard diagnostique, du stade avancé et de l'âge jeune de la patiente, qu'à cause de l'effet de la grossesse elle-même (Graesslin, 2011).

Cancer du sein de la femme jeune et sans enfant

Étant donné le risque d'aménorrhées (30 à 50 %) et le risque d'insuffisance ovarienne précoce induits par les chimiothérapies surtout après 35 ans, il faut proposer une consultation d'oncofertilité afin de discuter avec la jeune femme sans enfants des possibilités de cryopréservation ovocytaire

Cancer du sein de la femme très âgée

Chez la femme très âgée (au-delà de 80 ans) et fragile, on peut proposer une tumorectomie simple sous anesthésie locale associée à une hormonothérapie par tamoxifène, ou antiaromatase.

Traitement des récidives après traitement conservateur

La fréquence des récidives locales après traitement conservateur du cancer du sein est de 7 % à 5 ans puis de l'ordre de 1 % par an. Elles sont plus fréquentes chez les

femmes traitées avant 50 ans, non ménopausées, surtout si l'exérèse n'a pas été complète ou s'il existait une composante in situ extensive. Le pronostic est meilleur que celui des récurrences locales après mastectomie : 80 % de survie à 5 ans. Il est plus mauvais si la récurrence survient dans un délai de moins de 2 ans après le traitement initial et si la proportion de cancer invasif par rapport à l'in situ est importante.

La mastectomie est le traitement habituel suivi éventuellement d'une reconstruction. Un nouveau bilan d'extension est nécessaire.

Un traitement adjuvant sera prescrit si la récurrence survient moins de 2 ans après le traitement initial ou devant des facteurs de mauvais pronostic : tamoxifène ou antiaromatases si les récepteurs hormonaux sont positifs, chimiothérapie avant 65 ans ou en l'absence de récepteurs.

Après mastectomie, les récurrences sont de mauvais pronostic : 30 % de survie à 5 ans. Après exérèse locale, on proposera une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie par tamoxifène ou antiaromatases selon la positivité des récepteurs.

4. Problèmes psychologiques et sociaux devant un cancer du sein et après mastectomie

Trop souvent, les femmes ayant un cancer du sein et ayant parfois du subir une mastectomie sont laissées à elles-mêmes car l'équipe médicale ne peut les prendre en charge, non pas par manque d'intérêt, mais par insuffisance de connaissances psychologiques et souvent de temps.

La malade est en proie à deux problèmes psychologiques :

- l'angoisse de vivre alors qu'elle sait avoir été opérée d'un cancer ;
- vivre au quotidien sa mutilation.

Annnonce du diagnostic

Dans nos pays, avec les moyens d'informations actuels (presse, radio, télévision), il n'est plus possible de cacher le diagnostic aux malades si on veut faire accepter une irradiation, une chimiothérapie, une mastectomie. La consultation d'annonce est donc nécessairement longue. Sa pratique est désormais obligatoire et fait l'objet d'une consultation adaptée.

On présentera à la femme les possibilités thérapeutiques, les éléments du pronostic pour lui permettre de prendre en charge son traitement. Son avis est important car on a vu que certaines thérapeutiques sont lourdes. Il faut bien peser

avec elle les avantages et les inconvénients et prendre avec elle une décision « partagée ». Un soutien psychologique lui sera proposé pour ne pas la laisser seule et une prise en charge globale médicale, psychologique, sociale et administrative sera définie.

Faut-il parler de reconstruction ?

Si le sein n'est pas un organe fonctionnel vital, il représente pour la femme un symbole important de sa féminité.

L'ablation du sein entraîne une modification du schéma corporel qui, dans plus de 20 % des cas, est responsable d'épisodes dépressifs prolongés et, dans 33 % des cas, de problèmes sexuels qui mettent en péril la vie de couple.

Avant et après l'opération, il faut savoir expliquer à la femme et à son conjoint pourquoi la mastectomie est le seul geste logique, pourquoi il faut vérifier les ganglions.

Il faut informer la malade et le conjoint des possibilités de la chirurgie plastique, mais aussi bien en définir les limites.

Le sein reconstruit ne sera jamais parfait, symétrique et identique au sein restant. La peau utilisée pour la reconstruction n'a pas la même sensibilité de même que le mamelon reconstruit. Par ailleurs, dans la majorité des cas, il faudra remodeler, « corriger » le sein restant, intervention

qui sera source de nouvelles cicatrices et de nouvelles angoisses (cf. figure 19.12).

Délais entre la mastectomie et la reconstruction

Ils sont très variables.

Sur le plan psychologique, la reconstruction immédiate

est discutable. Plus facile sur le plan technique, parfois

nécessaire pour que la patiente accepte la mastectomie, elle

est parfois aussi source de déception pour une femme qui n'a pas fait le « deuil » de son sein. Le chirurgien doit informer

et laisser la femme décider. La satisfaction de la femme

est souvent très éloignée du résultat esthétique objectif.

Une reconstruction sera plus souvent immédiate lors d'un

cancer non invasif du fait de l'absence de traitement complémentaire

et afin d'éviter plusieurs interventions. Souvent

la reconstruction après mastectomie pour un cancer invasif

sera proposée plusieurs mois après la réalisation des traitements

adjuvants nécessaires, irradiation ou chimiothérapie

qu'elle ne doit pas retarder.

Certaines femmes peuvent demander une chirurgie plastique

plusieurs années après la mastectomie à l'occasion

d'un changement dans leur vie familiale. Pour d'autres, à

l'opposé, le port d'une prothèse externe est un choc psychologique

permanent. On doit accéder le plus rapidement

possible a leur demande.

La majorite des femmes candidates a la chirurgie plastique sont agees de moins de 50 ans. La demande d'une femme agee ne doit pas etre rejetee. Certaines ne demanderont que la reconstruction d'un relief, d'autres, la majorite, insisteront sur la reconstruction du mamelon.

Sur le plan chirurgical et carcinologique, la mise en place d'une prothese apres mastectomie et curage n'est pas un facteur de rechute, mais la reconstruction ne peut etre acceptee qu'a distance d'un traitement de radiotherapie ou de chimiotherapie. La mise en place d'un materiel prothetique, meme inerte, peut etre source de complications severes avec re-interventions chirurgicales multiples.

Le benefice que peut apporter une reconstruction mammaire apres mastectomie doit etre apprecie pour chaque cas particulier. Le chirurgien ne doit accepter la reconstruction qu'apres information de la malade et de son conjoint la plus objective possible sur la qualite des resultats.

5. Pronostic du cancer du sein

Le taux de survie a 5 et 10 ans est fonction du stade et des facteurs histopronostiques, en particulier l'envahissement ganglionnaire.

6. Surveillance après cancer du sein traité

La surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein a fait l'objet de nombreuses études et de recommandations de l'Inca et de l'HAS. Seule la découverte d'une récurrence locale, ou la découverte d'un cancer dans le sein controlatéral, peut, par un traitement précoce, améliorer la mortalité. Il n'est, par contre, pas démontré que la découverte et le traitement précoce d'une métastase permettent d'améliorer le pronostic. De ce fait, la surveillance sera surtout clinique et les examens complémentaires, en l'absence de signes d'appel, limités à la mammographie. La surveillance sera donc une surveillance légère réalisée par le médecin de famille et un des membres de l'équipe spécialisée. Elle sera plus rapprochée les 5 premières années car 75 % des récurrences ou métastases apparaissent dans ce délai (tumeurs Her2 et triple négatives).

Chez les femmes asymptomatiques

Un examen clinique soigneux sera fait aux 6^e et 12^e mois, la première année, puis deviendra semestriel pendant 5 ans, enfin annuel. Après avoir étudié l'état général, l'existence de signes fonctionnels éventuels, on examinera soigneusement le sein traité ou la cicatrice de mastectomie, le sein controlatéral,

les aires ganglionnaires sus-claviculaires et axillaires.

On completera cet examen locoregional par :

- un examen de l'appareil pleuropulmonaire ;
- la palpation du foie et de l'abdomen ;
- un examen gynecologique annuel.

La pratique de l'autoexamen mensuel sera recommandee entre les visites avec consultation rapide en cas de decouverte d'une anomalie.

Une mammographie plus ou moins couplee a une echographie mammaire de reference sera faite 6 mois apres le traitement initial, puis tous les ans pendant 5 ans. Au-dela, l'HAS recommande un examen clinique et une mammographie annuelle quels que soient le type histologique et le caractere invasif ou in situ de la lesion. Les images doivent pouvoir etre comparees aux cliches pretherapeutiques et a ceux de l'annee precedente.

L'echographie hepatique, la radiographie pulmonaire, la tomodensitometrie, l'IRM, les dosages des marqueurs ne sont pas recommandes (Np1). L'echographie mammaire ou l'IRM mammaire peuvent etre utiles en deuxieme intention en cas d'anomalies mammographiques ou chez des femmes tres jeunes et/ou porteuses du gene BCRA1 et 2.

Pour les femmes prenant du tamoxifene au long cours,

il faut surveiller l'apparition possible de phlébites, de troubles visuels ; explorer les métrorragies postménopausiques etant donné l'augmentation de fréquence des cancers de l'endomètre.

Il n'est pas recommandé en France de faire des échographies pelviennes systématiques (recommandations D).

Chez les femmes symptomatiques

Plusieurs modalités de première intention sont aujourd'hui discutées :

- radiographie du thorax et échographie abdominale et scintigraphie osseuse ;
- versus TDM thoracoabdominale et scintigraphie osseuse ;
- versus TEP-TDM au 18FDG.

Chez les femmes métastatiques

Les marqueurs tumoraux ACE et CA 15-3 sont utiles pour suivre l'efficacité du traitement.

Contraception

Elle sera assurée de préférence par le DIU au cuivre, les contraceptifs locaux (préservatifs, ovules) ou les progestatifs.

Les œstrogènes sont contre-indiqués.

Grossesse

Elle peut être autorisée 2 ou 3 ans après le traitement, surtout si les facteurs de mauvais pronostic n'ont pas été retrouvés.

En cas de survenue d'une grossesse non programmée, il n'y a pas d'indications médicales à interrompre la grossesse si la patiente est en rémission complète. La survenue d'une grossesse après le traitement d'un cancer du sein ne majore pas le risque de mortalité (Np1, Kroman, 1997). La patiente pourra allaiter avec le sein non traité (Mathelin, 2010).

Traitement substitutif de la ménopause

Le cancer du sein traité reste une contre-indication absolue au traitement hormonal de la ménopause (THM). L'étude Habits comportant un essai de THM chez des femmes à bon pronostic a été arrêtée en 2004 à 2 ans et demi à cause des récurrences. Un essai avec la tibolone (Livial®) a lui aussi été arrêté.

Un THM ne peut donc être prescrit sans motifs justifiés, information complète de la patiente (voire à sa demande) et pour une durée brève. Les œstrogènes locaux type promestriène (Colpotrophine®) ne sont pas contre-indiqués car ils ne passent pas dans le sang. Le soja et ses dérivés sont peu évalués et non indiqués de principe. Un traitement symptomatique des bouffées de chaleur par bêta-alanine (Abufène®) est possible.

Conclusion :

Le cancer du sein est un véritable problème de santé public, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter dans notre pays.

Cette étude chez la population jeune de 40 ans et moins, nous a permis de relever ses différentes propriétés sur le plan épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique, thérapeutique et évolutif.

C'est un cancer qui est souvent lié à des facteurs pronostiques défavorables, au point que plusieurs auteurs considèrent l'âge à lui seul comme facteur pronostique indépendant.

Ainsi, le jeune âge est souvent associé à des paramètres anatomo-cliniques et évolutifs de mauvais pronostic, parmi lesquels on peut citer le retard diagnostique, la fréquence des formes évoluées avec une taille tumorale plus importante, une atteinte ganglionnaire histologique plus fréquente, un grade histologique plus souvent élevé, des récidives locorégionales et à distance plus fréquentes, et enfin une faible survie globale.

Il est donc nécessaire d'adopter une prise en charge pluridisciplinaire, diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce, encourager les consultations d'oncogénétique chez les femmes à risque et mettre en oeuvre des traitements adaptés aux facteurs pronostiques chez la femme jeune afin d'améliorer le pronostic.

Le dépistage dans notre pays n'incluant pas les femmes jeunes, il serait intéressant de reconsidérer ses indications, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune ainsi que son pronostic réservé.

Il faut donc poursuivre les efforts dans le domaine de dépistage et de prévention. Cette tâche n'incombe pas seulement aux organismes de santé responsables de l'organisation des campagnes de dépistage, mais appartient aussi à chaque médecin en particulier qui doit savoir évaluer pour chacune de

87

ses patientes les facteurs de risque qu'elle présente par rapport à cette pathologie et définir ainsi la stratégie de surveillance qui lui paraît la plus appropriée.

Bibliographie

- 1) **Pr Kamina** : Anatomie gynécologique et obstétrique , Edition Maloine , 1979 .
- 2) **Pr Kamina** : Anatomie clinique , Tome 03 , Maloine , 2003 .
- 3) **Tortora et Derrickson** : Anatomie et physiologie , Deboeck , 2018 .
- 4) **Pr Fatima Asselah** : Anatomie pathologique générale , office des publications universitaires , 2005 .
- 5) **Pr D . Wendum** : Anatomie pathologique , Elsevier Masson , 2009 .
- 6) **Brigitte Seradour** : Le dépistage du cancer du sein : un enjeu de santé publique , 2^{ème} édition , Springe-Verlag , 2004 .
- 7) **J.Lansae , O.Lefloch, Ph.Bougnoux** : Dépistage du cancer du sein et conséquences thérapeutiques , 11^{ème} journée de la société française de sénologie et de pathologie mammaire , Masson , 1989 .
- 8) **Charles Chapronet** : Traité de gynécologie , Medecine-Sciences , Flammarion , 2005 .
- 9) **R.Contamin , P.Bernard , J.Ferrieux** : Gynécologie générale , Vigot éditions , 1977 .
- 10) **A.Travade , A.Isnard, H.Gimbergues** : Imagerie de la pathologie mammaire , Masson , 1994 .
- 11) **Henri Tristant , Michel Benmussa , Jacques Bokobsa** : Mammographie et échographie mammaires : de l'image au diagnostic , Flammarion , 1988 .
- 12) **C.Frouge** : Stratégie diagnostique en sénologie , Masson , 1995 .
- 13) **Collège français des pathologistes** : Anatomie pathologique , Masson .
- 14) **Abdenour Yaker** : Cancérologie générale , Office des publications universitaires , Alger , 1985 .
- 15) **Maroua Brahim** : Cancer du sein : étude moléculaire , Thèse , Merrakech-Maroc , 2009 .
- 16) **Jaba Siham** : Cancer du sein chez la femme jeune : Facteurs de risque et prévention , Thèse , Rabat , 2016 .
- 17) **Amrani Aicha , Belaili Aicha** : Cancer du sein chez la femme , Thèse , Tlemcen , 2017 .

Résumé :

Mots-clés : Cancer du sein – Age jeune – Facteurs de risque – Facteurs pronostiques – prévention.

Notre travail avait pour objectif d'identifier les facteurs de risque et de proposer les éléments de prévention du cancer du sein chez la femme .

Les meilleures armes thérapeutiques restent le contrôle des facteurs de risque, ainsi que le dépistage particulièrement chez les patientes à haut risque.

Abstract :

Keywords : Breast Cancer – Young Age – Risk Factors – Prognostic factors – Prevention.

The objective of this work was to identify risk factors and to provide breast cancer prevention elements in young women .

The best therapeutic weapon remains the control of risk factors and screening especially in high-risk patients.

ملخص :

الكلمات الأساسية : سرطان الثدي-المرأة الشابة – عوامل الخطر – العوامل الإنذارية – الوقائي .
تهدف هذه الدراسة إلى تحديد عوامل الخطر واقتراح عناصر الوقاية من سرطان الثدي لدى النساء .
من هنا تتجلى أهمية السيطرة على عوامل الخطر وكذا دور التشخيص المبكر خاصة لدى النساء ذات الخطورة العالية.