

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID- TLEMCEM**

**FACULTE DE MEDECINE**

# Mémoire

**En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine**

## Thème

**Etude Descriptive Rétrospective Des cas de cancer du sein  
pris en charge au niveau du service de gynéco-obstétrique**

**PRÉSENTÉ PAR :**

- ❖ BOUKLI-HACENE Abdelkarim
- ❖ ABDELALI Walid
- ❖ DJAAFARI Abderrahmane
- ❖ YAHIAOUI Med El-amine
- ❖ SHETAYA Mohammed

**SOUS L'ENCADREMENT DU :**

- ❖ Pr.OUALI
- ❖ Pr.BENHBIB.R

**AVEC LA COLLABORATION DE :**

**-Dr.GHOUI**

**- 2013/2014-**

## **REMERCIEMENTS :**

- ✚ **Nous remercions ALLAH le Tout-puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.**
- ✚ **Ce travail a été réalisé au sein du service de gynéco-obstétrique du centre Hospitalo-universitaire EHS TLEMCEN sous la direction du professeur BENHABIB et en collaboration avec le responsable des internes dans le service le professeur OUALI .**
- ✚ **On tient à les remercier pour leur soutien et leur contribution dans la bonne démarche de notre stage mais aussi pour la réalisation de ce mémoire.**
- ✚ **Nos chaleureux remerciements vont aussi à docteur GHOUZI qui nous a largement facilité le travail et l'obtention d'informations surtout statistiques relatives à notre travail.**
- ✚ **Nos remerciements vont aussi à l'ensemble du corps médical et paramédical du service de gynéco-obstétrique EHS TLEMCEN et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce thème.**

# **PLAN DU THÈME :**

## **I. Introduction :**

### **I.1. Rappel physiopathologique**

### **I.2. Les facteurs de risques**

#### **I.2.1. Facteurs hormonaux endogènes**

I.2.1.1. Age précoce des premières règles

I.2.1.2. ménopause tardive

#### **I.2.2. facteurs hormonaux exogènes**

I.2.2.1. contraceptifs oraux

I.2.2.2. traitement hormonal substitutif

#### **I.2.3. facteurs liés à la reproduction**

I.2.3.1. multiparité et âge précoce à la première maternité

I.2.3.2. allaitement naturel

#### **I.2.4. facteurs génétiques et environnementaux**

I.2.4.1. histoire familiale et mutation génétique

I.2.4.2. radiations ionisantes

I.2.4.3. Age

I.2.4.4. maladies génétique du sein

I.2.4.5. densité mammographique

#### **I.2.5. facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition**

I.2.5.1. obésité et prise poids

I.2.5.2. activité physique

I.2.5.3. cigarette

I.2.5.4. taille

I.2.5.5. alcool

I.2.5.6. autres déterminants nutritionnels

## **II. Dépistage du cancer du sein :**

**II.1.** La mammographie

**II.2.** Autopalpation

**II.3.** Echographie

**II.4.** Aspiration ou ponction cytologique

**II.5.** Biopsie

**II.5.1.** Les micro-biopsies

**II.5.2.** Les macro-biopsies

**II.5.3.** Les biopsies chirurgicales stéréotaxiques

## **III. Diagnostic clinique :**

**III.1.** Circonstances de découvertes du cancer du sein

**III.2.** Diagnostic clinique

**III.2.1.** Les symptômes du cancer du sein

**III.2.2.** Clinique

**III.3.** Diagnostic paraclinique

**III.3.1.** la mammographie

**III.3.2.** échographie mammaire

**III.3.3.** IRM mammaire

**III.3.4.** Arguments cytohistologiques

**III.4.** Diagnostic différentiel :

## **IV. Bilan pré thérapeutique :**

**IV.1.** Bilan d'extension

**IV.2.** Éléments pronostiques

## **V. Moyens thérapeutiques :**

- V .1.** La chirurgie
- V .2.** La radiothérapie
- V .3.** La chimiothérapie
- V .4.** L'hormonothérapie
- V .5.** L'herceptine

## **VI. Les indications :**

**VI.1.** Indications thérapeutiques des formes non métastasées

**VI.2.** Indications thérapeutiques des formes métastasées

## **VII. Etude pratique et statistique des données recueillies sur le cancer du sein**

## **VIII. Etude épidémiologique**

## **IX. Conclusion**

## **X. Rappel dépistage**

## **XI. Bibliographie**

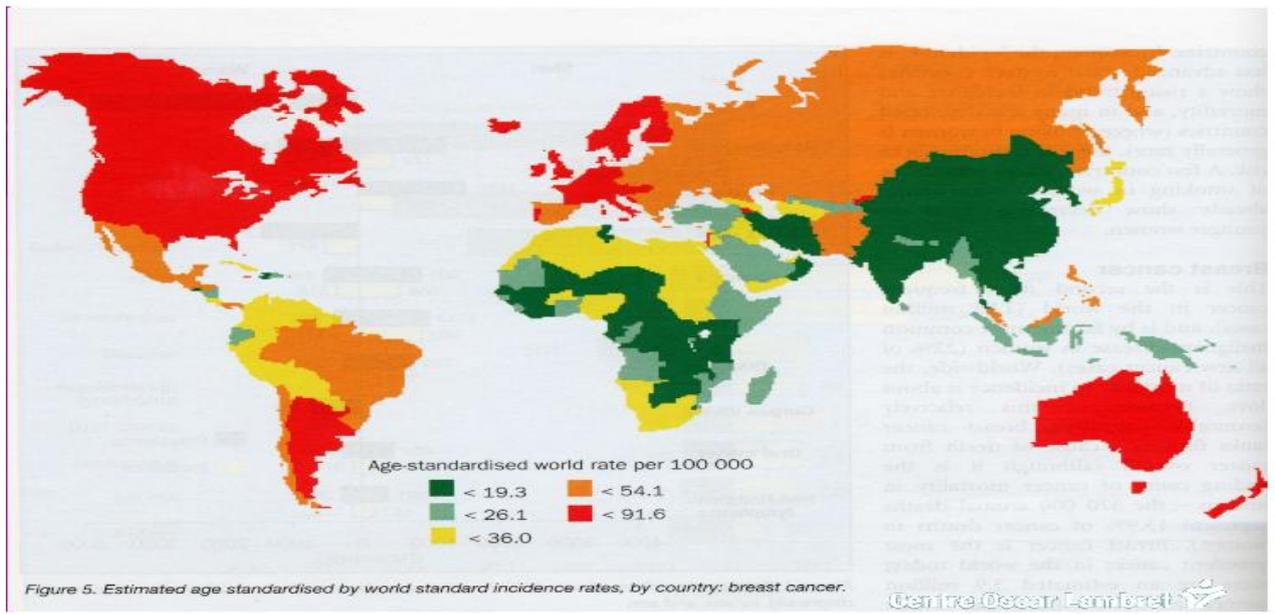
## **I. INTRODUCTION**

- Le cancer du sein est la première cause de mortalité chez la femme en Europe.
- C'est un cancer qui touche plus de 37 000 nouveaux cas par an en France et est responsable de plus de 11 000 décès estimés en 2000. Il est également considéré comme étant le premier cancer de la femme au Maroc avec la particularité d'affecter fréquemment la femme jeune (âge médian de 45 ans)
- Globalement le nombre de cancers du sein a été multiplié par 2,6, avec un taux d'accroissement annuel de 3,1% entre 1980 et 2010 plus des 2/3 des cas surviennent chez des femmes de plus de 50 ans et majoritairement dans les pays économiquement développés.
- Entre 15 et 49 ans, on note deux fois plus de cancer du sein dans les pays en développement par rapport aux pays développés (367 000 cas) ainsi qu'une forte augmentation de l'incidence en Asie, au Moyen orient et en Amérique centrale.

### **Les cancers les plus fréquents (en nombre de nouveaux cas estimés en 2000)**

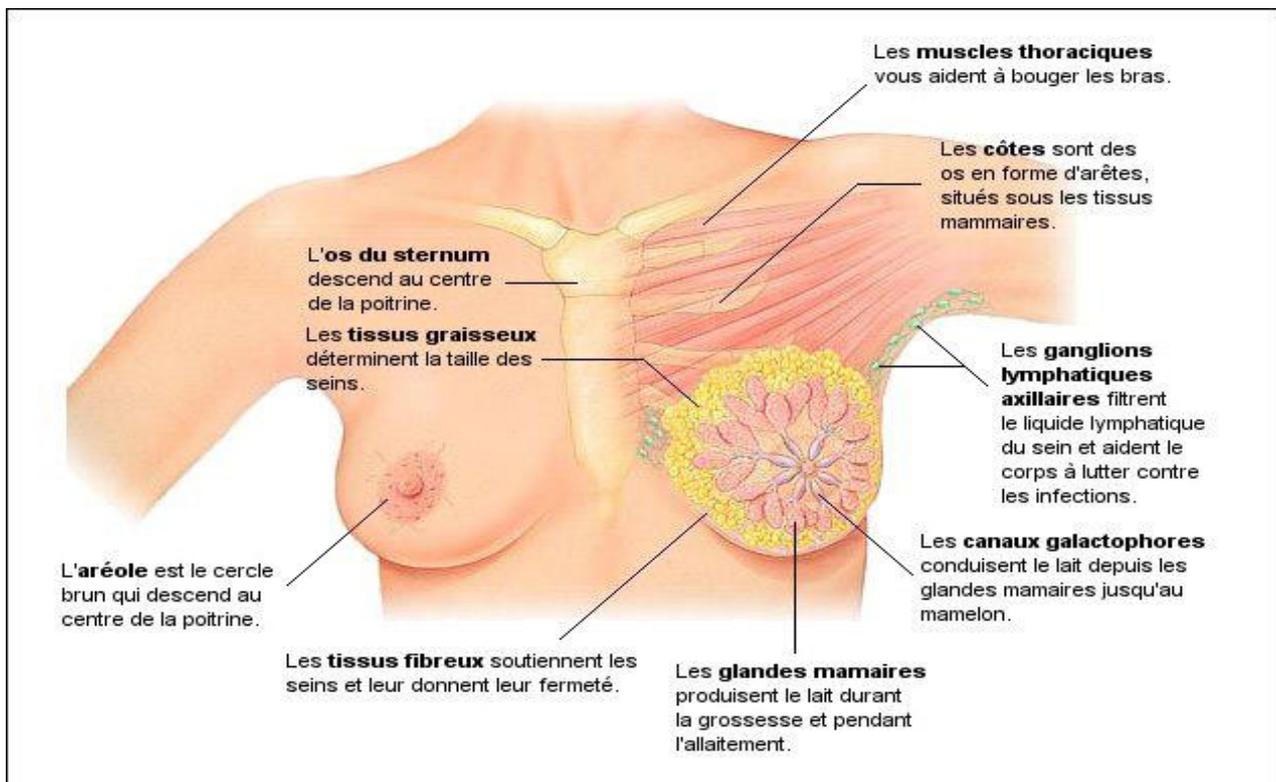
<b>Types de cancers</b>	<b>HOMME</b>	<b>FEMME</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Cancer de la prostate</b>	62 245	---	62 245
<b>Cancer du sein</b>	---	49 814	49 814
<b>Cancer colorectal</b>	19 913	17 500	37 413
<b>Cancer du poumon</b>	23 937	6 714	30 651

## La fréquence du cancer du sein dans le monde



- ❖ La fréquence du cancer du sein reste toutefois extrêmement variable :
  - Elevée aux Etats Unis et dans certains pays d'Europe occidentale : 100 / 100 000.
  - Reste assez basse dans la plupart des pays asiatiques, même dans ceux qui sont économiquement développés comme le Japon ou Singapour, et relativement modérée dans certains pays du Sud et de l'Est de l'Europe (10/ 100 000 dans certaines provinces chinoises).
- ❖ La plus fréquente des tumeurs malignes de la femme
  - Presque 50 000 cas par an en France en 2005.
  - Plus de 11 000 décès par an par cancer du sein.
  - Une femme sur 8-10 aura au cours de sa vie un cancer du sein
- ❖ En Algérie le cancer du sein, représente la première cause de mortalité chez la femme
  - Le taux d'incidence est de 14.5 cas pour 100.000 habitants par an
  - Selon ce taux ; il y'a 2.000 nouveaux cas chaque année les deux tiers survenant après l'âge de 45ans.

## I.1 RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE



### • Qu'est-ce qu'un sein ?

- Les seins jouent un rôle important dans la féminité et dans l'image que la femme a de son corps.
- La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né.
- La structure du sein est complexe. Chaque sein (appelé aussi glande mammaire) est composé de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux qui donne au sein la forme qu'on lui connaît. Chacun de ces compartiments est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement; les canaux transportent ensuite le lait vers le mamelon.
- À la puberté, la jeune fille observe des changements dans la forme et le volume de ses seins sous l'influence des hormones sexuelles.
- Ces hormones, fabriquées par les ovaires, ont une influence sur les seins tout au long de la vie. Elles sont de deux types :
  - les œstrogènes permettent le développement des seins au moment de la puberté. Ces hormones sont fabriquées au cours de la première partie du cycle menstruel, après les règles.
  - la progestérone est principalement présente lors de la seconde partie du cycle menstruel, avant les règles. Elle a une action complémentaire à celle des œstrogènes.

## • Qu'est-ce qu'un cancer ?

- Un cancer est une maladie de la cellule.
  - La cellule est l'unité de base de la vie. Il en existe dans le corps plus de deux cents types différents.
  - Toutes ont un rôle précis : cellules musculaires, nerveuses, osseuses, etc.
  - Une cellule cancéreuse est une cellule qui s'est modifiée. Habituellement, ces modifications sont réparées par l'organisme.
  - Cependant, lorsque la cellule devient cancéreuse, elle perd ses capacités de réparation. Elle se met alors à se multiplier et finit par former une masse qu'on appelle tumeur maligne.

## **I.2. LES FACTEURS DE RISQUES**

### **I.2.1 Facteurs hormonaux endogènes**

#### **1.2.1.1 Age précoce des premières menstruations :**

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

Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires.

#### **1.2.1.2 Ménopause tardive :**

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement.

Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause.

## **1.2.2. Facteurs hormonaux exogènes**

### **I.2.2.1. Contraceptifs oraux :**

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux.

Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste.

### **I.2.2.2. Traitement hormonal substitutif (THS) :**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes.

Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation.

Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. \*

## **1.2.3. Facteurs liés à la reproduction**

### **I.2.3.1 Multiparité et âge précoce à la première maternité :**

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares.

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements.

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

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

### **1.2.3.2 Allaitement naturel :**

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible.

Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité.

D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

## **I.2.4. Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires**

### **I.2.4.1 Histoire familiale et mutations génétiques :**

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans.

Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein.

Deux gènes, *BRCA1* et *BCRA2*, semblent les plus impliqués.

Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein.

Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes.

### **I.2.4.2. Radiations ionisantes :**

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations.

L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures.

### **1.2.4.3 Age :**

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein.

La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein).

#### **1.2.4.4 Maladies bénignes du sein :**

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein.

Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie.

Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible.

#### **1.2.4.5 Densité mammographique :**

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie.

Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque.

On estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne.

### **1.2.5. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition**

#### **1.2.5.1. Obésité et prise de poids :**

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein.

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre.

Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause.

Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés.

Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause.

#### **1.2.5.2. Activité physique :**

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées.

### **1.2.5.3. Cigarette :**

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes.

Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein.

### **1.2.5.4. Taille :**

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées.

Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de cancer du sein implique un mécanisme hormonal.

### **1.2.5.5. Alcool :**

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour.

Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool.

L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (*insuline-like growth factor*).

Les IGF agissent comme des mitogène

### **1.2.5.6. Autres déterminants nutritionnels:**

De nombreuses études montrent que la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23% à 76%.

Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes.

## **II. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN**

Un dépistage consiste à détecter un cancer avant qu'il ne soit palpable ou qu'il ne se traduise par un signe anormal comme une modification de la peau ou du mamelon.

Détecter tôt certains cancers permet de mieux les traiter en proposant des traitements moins lourds et qui offrent plus de chances de guérison.

Le but du dépistage est de détecter parmi des personnes a priori non malades celles qui présentent des anomalies susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer en cancer afin de les traiter rapidement.

L'examen utilisé pour dépister un cancer du sein est une mammographie (radiographie des seins).

## **II.1 .LA MAMMOGRAPHIE**

- La mammographie est une radiographie des seins. Elle permet de détecter d'éventuelles anomalies, parfois signe de cancer du sein.
- Elle permet d'obtenir des images des tissus intérieurs du sein à l'aide de rayons X.
- Afin d'obtenir de meilleurs résultats plusieurs clichés des seins sont pris sous différents angles. L'examen est pratiqué par un radiologue.
- L'examen consiste à comprimer à tour de rôle les deux seins puis à les exposer à une faible dose de rayons X. La compression est obtenue par une pelote de compression spécialement conçue pour ce type d'exploration et réglée par un manipulateur pour qu'elle soit indolore ou parfaitement tolérée par la patiente. Cette compression permet l'étalement des tissus mammaires ce qui facilite la visualisation des structures du sein et permet de réduire la dose de rayons X délivrée. Plusieurs clichés sont alors réalisés.
- La radiographie est réalisée sur des films argentiques ou sur des systèmes de radiologie digitale de haute qualité.
- Une mammographie détecte des anomalies de petite taille, dont certaines seulement se révéleront être un cancer.
- Ces anomalies sont parfois détectées même si l'examen clinique est normal.
- Après la mammographie, un radiologue analyse les clichés, interroge la patiente et réalise un examen clinique: il examine l'aspect de la peau et du mamelon. Il palpe les seins et recherche de ganglions anormaux. La mammographie ne permet pas toujours de donner d'emblée un diagnostic définitif : elle permet de voir s'il existe une anomalie dans le sein, mais elle ne permet pas de déterminer avec certitude s'il s'agit ou non d'un cancer.
- Si une anomalie est découverte, le médecin prescrit des examens complémentaires (mammographie complémentaire, échographie, ponction et éventuellement biopsie) afin de confirmer ou d'éliminer le diagnostic de cancer.
- Près de 75 % des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 ans et 69 ans.



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

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

- Elle est pratiquée par des radiologues qui doivent avoir reçu une formation spéciale
- pour plus de sécurité, les images obtenues par la mammographie sont interprétées une deuxième fois par un second radiologue également spécialisé en mammographie.
- Une mammographie permet un diagnostic plus précis que l'examen effectué par le médecin ou l'autopalpation des seins réalisé par la femme.
- Toutefois, une mammographie ne détecte pas toutes les tumeurs.
- Cela dépend de la taille de la tumeur et de l'aspect du sein sur la mammographie.
- Un dépistage du cancer du sein peut être proposé chez les femmes de moins de 50 ans: il comprend un examen clinique régulier et une mammographie réalisée tous les ans ou tous les deux ans.
- Cette mammographie est éventuellement complétée par une échographie, notamment lorsque les seins sont denses ou que les images sont difficilement interprétables.
- Contrairement à la mammographie du dépistage organisé, la mammographie réalisée chez les patientes plus jeunes n'est pas interprétée une seconde fois par un autre radiologue. Ce type de dépistage peut également être proposé à des patientes âgées de plus de 75 ans.
  
- Les femmes qui présentent un risque de développement de cancer du sein ou qui nécessitent un suivi spécifique ne sont pas concernées par le dépistage organisé et doivent bénéficier d'un dépistage annuel (surveillance d'une image anormale, antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, découverte d'un gène\* de prédisposition familiale, etc.).



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

## **II.2. L'AUTOPALPATION**

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

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

Cet exercice est important pour le dépistage du cancer du sein.

Toute femme doit le faire et être en mesure de le faire. Exercice facile, il est tout de même important d'apprendre les bons gestes pour limiter le risque de passer à côté d'une anomalie du sein.

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

### ❖ **Le but :**

- L'examen des seins par appui des doigts et de la main a pour but d'en apprécier les dimensions, la consistance, la mobilité, la sensibilité, et de rechercher d'anomalies ou de formations pathologiques.

## II.2.1. La technique d'autopalpation des seins



- ⇒ Debout devant le miroir, les deux bras le long du corps ou les mains placées sur les hanches, observer vos seins de face puis de profil.
- ⇒ Recommencer l'inspection des seins en levant les bras au-dessus de la tête.
- ⇒ Presser doucement le mamelon et vérifier qu'il n'y ait pas d'écoulement de liquide qui sort par le mamelon.



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



- ⇒ Parcourez votre sein de bas en haut et vice-versa. Vérifier également la zone entre le sein et l'aisselle.
- ⇒ Profitez du moment de la douche pour effectuer une autopalpation des seins. La mousse facilite la palpation et le mouvement du rouler-palper des doigts.
- ⇒ Au moindre signe ou en cas de doute, n'hésitez pas à consulter votre médecin. La palpation des seins est un geste simple qui, bien pratiqué, rentre dans le cadre du programme du dépistage du cancer du sein.

## **II.3. L'ÉCHOGRAPHIE**

- L'échographie mammaire est un examen d'imagerie des seins qui utilise des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein.
- Cet examen, pratiqué par un radiologue, devrait être systématiquement associé à toute mammographie, en particulier en cas de seins très denses.
- L'échographie permet de visualiser une lésion non visible à la mammographie (car de petite taille). Cet examen peut également servir à guider les ponctions mammaires.
- L'échographie est très utile pour voir la nature liquide ou solide des nodules palpés ou découverts sur la mammographie.

### **II.3.1. Déroulement de l'échographie mammaire**

- Le radiologue applique sur les seins un gel permettant un bon contact entre votre peau et la sonde d'échographie. Ce gel est hypoallergénique, par conséquent, une allergie au produit est exceptionnelle.
- Le radiologue examine systématiquement tous les secteurs du ou des seins pour rechercher l'anomalie non expliquée par la mammographie.
- L'échographie dure en moyenne de 5 à 10 minutes.

## **II.4. L'ASPIRATION OU PONCTION CYTOLOGIQUE**

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

## II.5. LA BIOPSIE

- La biopsie est le seul examen qui permet de confirmer un diagnostic de cancer.
  - Elle est réalisée sous anesthésie locale. Lors de l'examen, le médecin utilise une aiguille fine avec laquelle il pique la peau au niveau du sein atteint. En se guidant grâce à une sonde d'échographie ou sous scanner, il prélève un échantillon du tissu anormal
  - Cet échantillon est ensuite analysé sous microscope et confirme ou non la nature cancéreuse de la lésion et son degré d'extension local (in situ ou infiltrant).
  - Contrairement aux cytoponctions (ou ponction cytologique) qui permettent de prélever des liquides, les biopsies enlèvent des fragments de tissu mammaire.
- techniques sont actuellement utilisées :

### ❖ Les micro-biopsies :

- Réalisées grâce à un pistolet automatique et une aiguille, cet examen permet de prélever des "échantillons" de la tumeur.
- Le prélèvement peut entraîner un hématome que de la glace ou un pansement compressif peut atténuer.
- L'examen dure moins d'une heure. Attention, il convient d'informer le médecin des traitements en cours. Certains favorisant les saignements pourront être suspendus.

### ❖ les macro-biopsies :

- Sans hospitalisation, rapide, les macros biopsies permettent aujourd'hui de retirer une petite anomalie non palpable du sein sans anesthésie générale.
- Certaines interventions chirurgicales pourraient être évitées grâce à cet examen.
- Réalisée en même temps qu'une mammographie, cette technique associe aspiration et mécanisme de prélèvement (aiguille creuse qui protège un petit couteau cylindrique rotatif).
- L'examen dure moins d'une heure.
- Cet examen permet plusieurs prélèvements par rotation sans nouvelle piqûre.
- Il permet également de disposer d'un échantillon beaucoup plus important que pour une micro biopsie.

- Cette technique est essentiellement commercialisée sous le terme de mammectomie.

### ❖ Les biopsies chirurgicales stéréotaxiques :

- Cette technique largement diffusée Outre-Atlantique a pour but d'éviter une chirurgie du sein pour lésion bénigne.
- Cette technique est essentiellement commercialisée sous le terme de **Site Select®**.
- Elle s'adresse aux patientes ayant une lésion visible en mammographie, inférieure à 10 mm pour laquelle le médecin souhaiterait une analyse microscopique plutôt qu'une surveillance.
- L'intervention a lieu sous contrôle mammographique.
- Après une anesthésie locale, la cible (anomalie) est précisée à l'aide d'un système informatique.
- Une biopsie de 15 mm de diamètre est effectuée par le chirurgien emportant la zone suspecte.
- Une fermeture chirurgicale est ensuite effectuée.
- La procédure dure au total 20 minutes. Si l'examen au microscope confirme la nature bénigne de la lésion, la patiente aura évité une intervention chirurgicale et des journées d'hospitalisation.

### **III. DIAGNOSTIC CLINIQUE**

#### **III.1 .CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTES DU CANCER DU SEIN :**

Un cancer du sein est le plus souvent diagnostiqué à plusieurs occasions :

##### **III.1.1 découverte des symptômes par la patiente elle-même**

- Lorsqu'une femme découvre une boule ou une anomalie au niveau du sein (écoulement par le mamelon, mamelon rétracté, asymétrie ou ride) ou dans une aisselle, il est important de consulter un médecin pour qu'il réalise les examens nécessaires.
- Les études scientifiques montrent qu'un cancer découvert tôt a de meilleures chances de Guérison.
- Le délai entre la découverte de quelque chose d'anormal et le début d'un traitement peut parfois sembler très long.
- Ce temps est nécessaire pour réaliser les examens, établir le diagnostic et définir le traitement le mieux adapté à chaque situation.
- « Mon médecin m'a expliqué les raisons de l'attente pour démarrer le traitement: il fallait attendre d'être sûr du diagnostic ».

##### **III.1.2 Lors d'une consultation de dépistage**

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

##### **III.1.3 Lors d'une consultation habituelle chez le gynécologue**

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

##### **III.1.4 Lors de la surveillance d'un premier cancer du sein**

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

## III.2. DIAGNOSTIC CLINIQUE

### III.2.1. Les symptômes du cancer du sein :

- ❖ La palpation du sein doit faire partie de l'examen gynécologique annuel que doit faire pratiquer toute femme dès le début de l'activité sexuelle.
- ❖ En raison de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit.
- ❖ Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule que l'on peut découvrir à partir de 1 cm de diamètre environ, nodule plus ou moins profond, dur, habituellement non douloureux.
- ❖ Mais toute anomalie récente doit également attirer l'attention :
  - une fossette ou une ride creusant la surface du sein, un aspect de "peau d'orange".
  - une déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur.
  - un aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé.
  - un écoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre.
- ❖ La constatation d'un de ces signes impose une consultation médicale sans retard.
- ❖ Le médecin jugera des examens complémentaires nécessaires.

### III.2.2. Clinique

#### a)-Interrogatoire :

- ✚ Pour rechercher les facteurs de risques
- ✚ ATCD familiaux et gynécologique (ménopause, TSH)
- ✚ Date d'apparition de l'anomalie au niveau du sein

#### b)-Examen clinique : bilatéral et comparatif :

Patiente assise puis couchée torse nu et noté sur un schéma daté le :

- ✚ Siège et le cadran du sein
  - ✚ Taille de la tumeur
  - ✚ Mobilité de la tumeur
  - ✚ Présence ou non d'ADP
- } Pour faire la classification TNM

### b- 1-Inspection :

- ✓ a la recherche d'une ride ou d'une rétraction du mamelon

#### ❖ Technique:

- Inspection de face ou de  $\frac{3}{4}$  au repos et à l'élévation lente des bras.

#### ❖ Résultats :

- Maladie de Paget: zone rouge et sèche qui débute sur le mamelon et poursuit sur l'aréole puis la peau adjacente.
- Ride ou pli cutané qui apparaît, soit sur la malade dont les bras sont le long du corps soit seulement à l'élévation des bras, lorsque ce signe est associé à une tumeur il peut n'apparaître que lors de la mobilisation de la tumeur.
- Rétraction du mamelon ou simple ombilication. Les caractères unilatéral et récent ont une grande valeur séméiologique.
- Ulcération cutanée en regard d'une tumeur ou nodule de permutation à distance.
- Voussure en regard d'une tumeur.
- Rougeur et œdème donnant un aspect de peau d'orange soit limité soit étendu à tout le sein.
- Ecoulement spontané au niveau du mamelon.
- Il n'y a souvent aucun signe d'inspection.

### b- 2-Palpation des seins :

#### ❖ Principe :

- à la recherche d'un nodule dur, irrégulier, indolore avec recherche d'une adhérence cutanée ou adhérence au muscle grand pectoral
- L'examen des seins doit toujours être bilatéral et comparatif.
- Ne pas oublier l'examen du sein différent à un cancer du sein parfois on peut avoir un cancer du sein bilatéral.
- L'exploration systématique des aires ganglionnaires par la palpation des creux axillaires à la recherche de ganglions suspect petit dur indolore
- La palpation sus claviculaire.

### ❖ Méthode:

- le sein doit être palpé la main bien à plat et non du bout des doigts. Toute la glande doit être explorée en pensant particulièrement:
  1. Au sillon sous mammaire plus facile à explorer sur une patiente couchée en cas de sein volumineux et/ou ptôse.
  2. Au prolongement axillaire.
  3. A la zone rétro aréolaire.

### ❖ Résultats :

- La forme nodulaire est la plus fréquente.
- Classiquement ce nodule est dur, mal limité dans la glande.
- En pratique il peut être trompeur: arrondi, ferme et mobile dans la glande (cancer « pseudo bénin »).
- On recherche:
  - la rétraction cutanée (pli, ride) à distinguer de l'atteinte cutanée (fixation de la tumeur à la peau ou ulcération).
  - La fixation au plan du muscle pectoral par la manœuvre de l'adduction contrariée du bras. La succession de contractions et de relâchements de ce muscle permet d'identifier cette fixation.
  - Le nodule est mesuré au mètre ruban ou au pied à coulisse.
  - Le placard étendu est un signe trompeur. Il s'agit soit d'une simple asymétrie aléatoire entre les deux seins ou d'une induration mal limitée et parfois très peu marquée. Elle peut correspondre à un cancer plus étendu (et plus grave) que la forme nodulaire.
- Le sein peut être cliniquement normal et porter un cancer infra clinique. La sensibilité d'un médecin même entraîné ne permet de déceler que des tumeurs qui en moyenne vont mesurer 2 centimètres. L'examen clinique est donc insuffisant pour le dépistage.
- L'écoulement mamelonnaire peut être soit spontané soit recherché au cours de l'examen. On presse le sein du doigt de manière radiaire et centripète, en direction du mamelon pour rechercher le secteur d'où provient l'écoulement. Dans le cancer l'écoulement, lorsqu'il existe, est sanglant. Il est parfois séreux.
- On examine systématiquement l'autre sein.

### b- 3-Palpation des aires ganglionnaires

#### ❖ Méthode:

- le médecin se place latéralement et remonte ses doigts le long du grill costal en demandant à la patiente de bien relâcher les muscles de son membre supérieur.
- Pour le creux sus-claviculaire il est recommandé de se placer derrière la patiente.

#### ❖ Résultats :

- Les ganglions pourront être:
  - Non palpés.
  - Petits, mobiles fermes
  - Augmentés de volume, durs.
  - Fixés.
- L'absence de ganglion palpable ou même suspect ne préjuge pas de l'absence d'envahissement ganglionnaire histologique.

### C- Examen gynécologique :

- ✓ Complet et général évoluant le terrain et recherchant les métastases par la palpation hépatique et douleurs osseuses.

## III.3. DIAGNOSTIC PARA CLINIQUE

**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 cytodiagnostics**.

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.

### **III.3.1. La Mammographie**

- Une mammographie (ou mastographie) est un examen radiologique du ou des seins.
- Il permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi certaines anomalies.
- Une mammographie est pratiquée dans deux circonstances : dans le cadre d'un dépistage ou d'un diagnostic.
- Quelles que soient les circonstances, deux clichés (photos) par sein sont réalisés, un cliché de face et un en oblique, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein.
- C'est ce que l'on appelle l'examen mammographique de base.
- L'examen de dépistage comporte une mammographie de base. Entre 50 et 74 ans, cet examen peut être réalisé dans le cadre du programme de dépistage national généralisé en France.
- Tous les deux ans, la caisse d'assurance maladie adresse à la patiente un document de prise en charge pour réaliser gratuitement une mammographie.



Patiente lors d'un examen mammographique

- L'examen diagnostique est réalisé lorsqu'une anomalie a été détectée au cours d'un examen de dépistage ou lorsqu'une anomalie dans le sein (douleur, écoulement du mamelon, rougeur de la peau, palpation d'une "boule" dans le sein, etc.) a été découverte par la patiente ou par son médecin traitant.
- Cet examen aide à déterminer s'il s'agit d'un cancer du sein ou d'une anomalie bénigne\*.
- En plus des clichés de base, des images complémentaires peuvent être réalisées.
- Le médecin radiologue peut ensuite compléter la mammographie par une échographie\* et/ou un prélèvement .
- Plus un cancer du sein est petit, plus les chances de guérison sont grandes. Des études scientifiques menées à l'étranger ont montré que le dépistage fait diminuer de 30 % la mortalité par cancer du sein.
- La mammographie est l'examen le plus efficace pour détecter un cancer du sein, qu'il soit palpable ou non.
- 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.
- Une anomalie peut être découverte entre deux examens de dépistage. Même dans ce cas, la patiente doit consulter son médecin.

### **III.3.1.1. A faire avant une mammographie :**

- Prendre un rendez-vous.
- Une mammographie est réalisée en première partie du cycle menstruel (idéalement entre le 8ème et le 12ème jour après le début des règles). Les seins sont à ce moment-là plus faciles à examiner et moins douloureux.
- Aucune préparation n'est nécessaire avant une mammographie.
- Le jour de l'examen, il est demandé de ne pas appliquer de produits cosmétiques sur la peau (crème, lait de toilette, parfum, talc) et de ne pas mettre de bijoux.
- Ces précautions permettent d'obtenir des images mammographiques de qualité.
- Porter une robe n'est pas toujours adapté : habillée avec un haut et une jupe ou un pantalon, vous serez plus à l'aise.
- Il n'est pas utile d'être à jeun ni de suivre un régime particulier. Si vous prenez des médicaments, il n'est pas nécessaire de les interrompre, mais il peut être utile de les signaler au radiologue.
- Apportez toutes vos mammographies et vos autres documents radiologiques mammaires (échographie\*, IRM\*) ainsi que les résultats d'examens concernant vos seins (prélèvements\*, biopsies\*, comptes rendus de chirurgie).
- Ces documents permettent de suivre l'évolution de l'aspect du sein qui est propre à chaque femme.
- Si le radiologue repère une anomalie sur les nouvelles mammographies, l'analyse de ces documents peut l'expliquer et éviter ainsi d'autres examens.

- Signalez au radiologue les opérations chirurgicales réalisées au niveau des seins. En effet, même si les cicatrices ne sont pas toujours visibles sur la peau, l'image radiologique peut être modifiée par les interventions.

### **III.3.1.2. 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.



Une mammographie de face

### **III.3.1.3. Résultat de l'examen**

- Après la mammographie, le radiologue analyse les clichés, vous interroge et réalise un examen clinique.
- Il examine l'aspect de la peau et du mamelon. Il palpe les seins et recherche des ganglions anormaux.
- Dans certains cas, le radiologue demande des clichés supplémentaires pour analyser une zone difficile.
- Il n'est pas toujours possible de donner d'emblée un diagnostic définitif : la mammographie permet de voir s'il existe une anomalie dans le sein, mais elle ne permet pas de déterminer avec certitude s'il s'agit ou non d'un cancer.
- D'autres examens complémentaires sont nécessaires pour établir le diagnostic : échographie\* mammaire, prélèvement\* ou IRM mammaire.

### **III.3.1.4. Cas particuliers**

-Certaines femmes ont un risque plus important de développer un cancer du sein.

-La mammographie de dépistage est alors annuelle. C'est le cas :

- lors de prédispositions génétiques au cancer du sein, prédispositions mises en évidence par une consultation d'oncologie génétique\* ; après un traitement d'un cancer du sein,
- lors de la surveillance du sein traité (recherche d'une récurrence\* locale), ainsi que lors de la surveillance de l'autre sein (recherche d'un éventuel second cancer).

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

-On a alors recours à une échographie mammaire.

### **III.3.2. L'échographie mammaire**

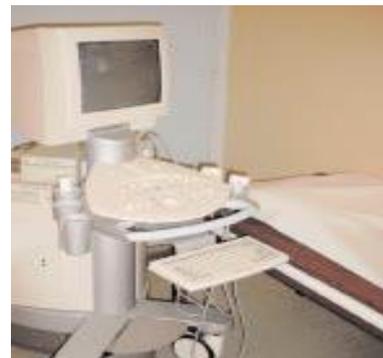
- Une échographie mammaire est un examen qui utilise des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein. Cet examen est pratiqué par un radiologue.
- Une échographie est très utile pour voir la nature, liquide ou solide, des nodules palpés ou découverts sur une mammographie.
- Cet examen complète et précise les images obtenues par mammographie. Il ne remplace pas une mammographie qui est l'examen de référence pour le sein.
- Pour les adolescentes, les jeunes femmes et les femmes enceintes, la mammographie est moins performante : l'échographie mammaire est donc l'examen de référence.
- Pour les femmes plus âgées, la mammographie reste l'examen de référence.
- 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.

#### **III.3.2.1. A faire avant une échographie mammaire :**

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

### III.3.2.2. Le déroulement de l'examen

- Le radiologue vous interroge et prend connaissance du compte rendu de la mammographie si celle-ci a été réalisée et du courrier de votre médecin traitant.
- Il réalise un examen clinique des seins et recherche des ganglions anormaux au niveau des aisselles.
- Il applique ensuite sur les seins un gel permettant un bon contact entre la peau et la sonde d'échographie.
- Ce gel est hypoallergénique; par conséquent, une allergie au produit est exceptionnelle. 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.
- Le radiologue prend des photos de ce qu'il voit à l'écran.



### III.3.2.3. Surveillance et résultats d'une échographie mammaire

- L'échographie mammaire permet de voir s'il existe certaines anomalies dans le sein, mais elle ne permet pas toujours de déterminer avec certitude s'il s'agit ou non d'un cancer. Pour cela, il faut réaliser d'autres examens complémentaires.
- Le radiologue vous explique le résultat de l'examen clinique et de l'échographie. Dans certains cas, il n'est pas possible de donner d'emblée un diagnostic définitif.
- Le radiologue réalise ou conseille d'autres examens (IRM\* des seins ou prélèvements\*) pour établir le diagnostic.

### III.3.3. IRM mammaire

- Le diagnostic positif et topographique IRM doit être confronté aux données mammoécho; écho de second look.
- 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 VPP est d'environ **66%** ce qui signifie que sur 3 rehaussements 1 est bénin.
- La VPN d'environ 95% à 100% selon l'indication (meilleure pour les masses) rassure patiente et clinicien.
- La preuve histologique reste dans tous les cas nécessaire et indispensable.
- Absence d'évaluation du bénéfice de l'IRM à long terme en termes de récurrence et de survie.

### III.3.3.1. Intérêt théorique d'IRM mammaire :

- Mieux préciser : forme, volume, multifocal ite, multicentricité de la tumeur.
- Quadruple intérêt :
  - 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 le micro *calcifications*, l'IRM peut rechercher une néo angiogenèse mais a peu de spécificité, un foyer ACR3 se surveille, un foyer ACR4 se ponctionne.
  - 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.

### III.3.3.2. Intérêt thérapeutique d'IRM mammaire :

- Prise charge chirurgicale
- Traitement chirurgical modifié dans 9 à 40 % des cas
- Taux de reprise chirurgicale :
- Amélioration du pronostic
- Taux de récurrences locales : études rétrospectives discordantes
- Survie des patientes : aucune étude concluante.

### III.3.3.3. 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.

### **III.3.4. Arguments cytohistologiques**

#### **III.3.4.1. Cytologie mammaire :**

- 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).

#### **III.3.4.2. 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.

##### **III.3.4.2.1. 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 (sein): de 16 à 14G / Profondeurs de pénétration: 11-22 mm / Longueurs disponibles: de 10 à 20 cm.

##### **❖ Déroulement de la procédure :**

- Approche de la pointe de l'aiguille à proximité de la lésion à prélever.
- Avancée du mandrin qui transfixie la lésion ; le tissu à prélever se localise dans l'encoche.
- Avancée de la canule qui recouvre le mandrin et coupe la partie de tissu situé dans l'encoche.
- Intérêt du pistolet automatique: meilleure transfixion.

❖ Harpons Mammaires :

- **OBJECTIF:** Permettre la localisation de la lésion pour son exérèse (partielle ou totale) chirurgicale.
- **Caractéristiques recherchées :**
  - Bon ancrage
  - Mise en place aisée
  - Résistance
  - Repositionnable

**III.3.4.2.2. La Macro biopsie par aspiration sous vide :**

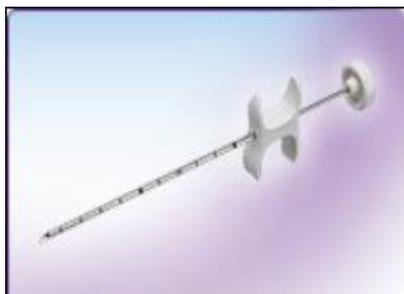
- Large échantillonnage de la lésion et de son environnement
- alternative à la biopsie chirurgicale

❖ **Technique:** aspiration sous vide puis découpe du fragment par un couteau rotatoire.



❖ Marqueurs Mammaires :

- **OBJECTIF:** Permettre la localisation de la zone biopsie pour son suivi.





### III.3.4.2.3. Déroulement de la procédure sous RX :

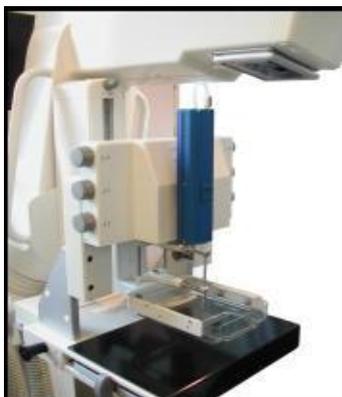
#### ❖ Accora

##### ➤ Caractéristiques :

- Système d'aspiration sous vide.
- Pistolet réutilisable.
- Aiguilles stériles 510g ET 14g°.
- Disponible avec 2 longueurs d'aiguille.

##### ➤ Points forts :

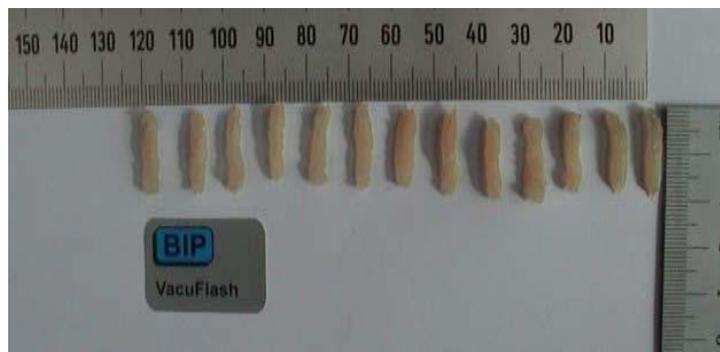
- Petite taille, peu encombrant.
- Faible poids.
- Pas de tubulure.
- Pas de «machinerie»
- Manipulable d'une main.
- Fonctionnement avec 3 boutons seulement.
- Excellente qualité d'échantillon (160 mg).



Installation du Vacora sur le système stéréotaxique en place



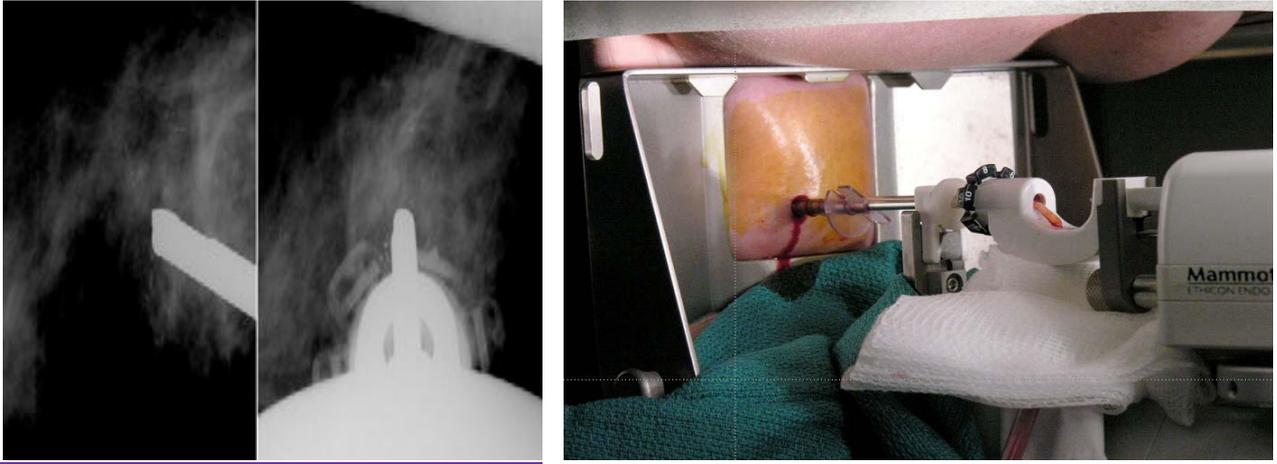
Mise en place de la canule coaxiale dans le sein.



Les prélèvements

❖ **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, lymph) permettant une meilleure analyse histologique.
- Pompe à vide permettant une double aspiration des fluides en continu, la création d'une dépression favorisant l'hémostase et le nettoyage de la sonde.
- Logiciel Smartvac™ breveté qui vous guide à travers les différentes étapes de la procédure. Selon la texture du sein, possibilité d'adapter la vitesse du couteau, la force d'aspiration, l'arrêt contrôlé de la procédure en cas de besoin.
- Robinet à 3 voies au niveau de la tubulure qui permet l'éventuel ajout d'anesthésique ou anti fibrinolytique (type Excel\*) pendant la procédure.



Mise en place du pistolet



Les prélèvements

### **III.4. DIAGNOSTIC DIFFERENCIEL**

- **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.

## **IV. BILAN PRÉ THÉRAPEUTIQUE**

### **IV.1. 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.

#### **IV.1.1. Sur le plan locorégional**

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

#### **IV.1.2. A distance**

- On recherche des métastases à distance pour les cancers infiltrant d'1 cm ou plus.
- Au minimum, pour tous les cas, afin d'avoir un élément comparatif, on réalise des radiographies pulmonaires et une échographie abdomino pelvienne.
- Pour les tumeurs de plus de 3 cm, les tumeurs SBRII 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.

### IV.1.3. Sur le plan biologique

- On précise le SBR si cela n'a pas été fait, On précise également qu'elle est le taux de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone. On note le taux de CA15-3, qui peut être élevé en cas de tumeur importante ou déjà métastasée.
- A la fin du bilan d'extension on peut classer le cas selon **la classification TNM (2002)** :

<b>T Is :</b>	<b>tumeur in-situ (non infiltrant)</b>
<b>T1 :</b>	<b>tumeur de 2 cm ou moins</b>
	T1 mica : $\leq 0,1$ cm
	T1a : de 0,5 cm ou moins et plus de 0,1 cm
	T1b : de 1 cm ou moins et plus de 0,5 cm
	T1c : de 2 cm ou moins et plus de 1 cm
<b>T2 :</b>	<b>tumeur de moins de 5 cm, &gt;2 cm</b>
<b>T3 :</b>	<b>tumeur de plus de 5 cm</b>
<b>T4 :</b>	<b>tumeur avec extension à la paroi thoracique ou à la peau, ou tumeur inflammatoire</b>
	T4a : extension à la paroi thoracique
	T4b : œdème (incluant peu d'orange), ulcération de la peau ou nodules cutanés satellites
	T4c : T4a + T4b
	T4d : cancer inflammatoire
<b>N0 :</b>	<b>pas d'adénopathie axillaire</b>
<b>N1</b>	<b>adénopathie homolatérale axillaire mobile</b>
<b>N2a</b>	<b>adénopathie homolatérale axillaire fixée</b>
<b>N2b</b>	<b>adénopathie mammaire interne clinique</b>
<b>N3a :</b>	<b>adénopathie infra claviculaire</b>
<b>N3b</b>	<b>adénopathies cliniques axillaire et mammaire interne</b>
<b>N3c</b>	<b>adénopathie sus-claviculaire</b>

- Ces éléments se regroupent en stades :

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

#### **IV.1.4. 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...)

#### **IV.1.5. 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.

### IV.1.6. La croissance évolutive clinique

Cette notion de poussée évolutive (PEV) n'est pas reconnue par tous les auteurs (en autre anglo-saxons), et n'appartient pas à la classification TNM (qui ne définit que le T4d). Elle a été proposée initialement par l'IGR.

- *La PEV 1* se définit par le doublement du volume tumoral en moins de 6 mois. Son affirmation n'est pas toujours simple : interrogatoire fiable, examen clinique régulier, mammographies, patient ayant différé son traitement.
- *La PEV 2* correspond à une inflammation d'une partie du sein.
- *La PEV 3* correspond à une inflammation de tout le sein (mastite carcinomateuse).

Les signes inflammatoires se définissent cliniquement : érythème cutané, oedème, augmentation de la chaleur locale, douleur. L'inflammation est généralement d'apparition et de progression rapides. Elle peut apparaître d'emblée ou sur une tumeur négligée.

## IV.2. ELÉMENTS PRONOSTIQUES

Les principaux critères pronostiques pour les **cancers infiltrants** présentés en taux de survie à 5 ans sont les suivants.

### IV.2.1. Critères cliniques

T1	85-90 %	N0	80 %
T2	75-80 %	Np (adénopathie clinique)	65 %
T3	0-70 %	Pev0	75 %
T4	40-60 %	Pev 2 et Pev3	50 % (15 % avant la chimiothérapie)

- Age inférieur à 35 ans = mauvais pronostic

Bonne réponse à la chimiothérapie première = bon pronostic

### IV.2.2. Critères anatomopathologiques

SBRI	90 %	N-	90 %
SBR II	80 %	N+	60-70 %
SBR III	70 %		

Tous ces différents critères pronostiques sont liés : c'est dans la catégorie des T1 qu'il y a le plus de SBRI, de N0 et de N-. Cependant chacun des critères pronostiques indiqué à une valeur pronostique en soi si tous les autres facteurs pronostiques sont égaux.

## **V. MOYENS THÉRAPEUTIQUES**

### **V.1. LA CHIRURGIE**

#### **V.1.1. La chirurgie radicale**

La chirurgie radicale, non conservatrice, est représentée par la mastectomie simple type Patey. Associée à une exérèse des pectoraux l'intervention prend le nom de Halstedt, autrefois très pratiquée, qu'on ne réalise plus qu'en cas d'envahissement de ces muscles.

La mastectomie simple est maintenant souvent associée à une reconstruction mammaire. Cette reconstruction est réalisée en prenant du tissu au niveau des muscles du grand dorsal ou du grand droit de l'abdomen et avec parfois l'aide d'une prothèse incluse.

Cette reconstruction est d'autant plus volontiers faite que la femme est jeune et désireuse d'avoir une compensation anatomique à la perte de son sein.

Elle est faite en un temps si possible, sinon dans un deuxième temps (tissus ne permettant pas la reconstruction immédiate, qualité de l'exérèse douteuse demandant d'attendre le résultat de l'analyse histologique de la pièce opératoire, important risque de récurrence locale...)

#### **V.1.2. La chirurgie conservatrice**

Le terme habituellement utilisé est celui de tumorectomie pour signifier qu'on enlève la tumeur et pas le sein.

Dans cette intervention on enlève en fait la tumeur plus une partie de tissus sains autour car les limites effectives de la tumeur ne coïncident pas avec les limites macroscopiques de la tumeur. D'autres noms sont parfois employés tels que « quadrantectomie » ou « segmentectomie ».

Il s'agit de nuances concernant les tissus apparemment sains enlevés.

Elle n'est réalisée que si la tumeur n'est pas trop grande comparativement à la taille du sein afin que le résultat, en terme de conservation de la forme, soit satisfaisant.

En France on considère que cette chirurgie est possible jusqu'à 3 cm.

#### **V.1.3. Le curage axillaire**

Il est associé à la mastectomie ou à la tumorectomie. Il est inutile en cas d'épithélioma in situ ou en cas de tumeur infiltrante  $\leq 0,5$  cm.

L'atteinte des relais ganglionnaires supérieurs sans atteinte des premiers relais inférieurs est exceptionnelle.

Si les premiers relais ne sont manifestement pas envahis le curage s'arrête aux relais inférieurs et moyens réduisant ainsi le risque ultérieur de « gros bras » par lymphœdème.

Pour les malades T1N0 est maintenant parfois utilisée la technique du ganglion sentinelle qui permet de repérer le 1er ganglion de drainage du relais inférieur et d'en faire l'exérèse et l'examen anatomopathologique. S'il est négatif on ne pratique pas de curage.

#### **V.1.4. Pour les métastases**

La chirurgie orthopédique peut être nécessaire en cas de fracture et en cas de menace de fracture, la neuro-chirurgie en cas de compression médullaire ou de métastase cérébrale unique. Ces interventions sont pratiquement toujours complétées par une radiothérapie des régions opérées.

## **V.2. LA RADIOTHÉRAPIE**

- réduit la fréquence des récidives loco-régionales après chirurgie (fréquence divisée par 3 ou 4).
- permet les traitements conservateurs
- a une action modeste sur la survie (mais non négligeable : 5 à 10 % en plus à 5 ans si correctement faite)
- a un intérêt palliatif pour les métastases osseuses et cérébrales.

### **V.2.1. Technique**

#### **V.2.1.1. Pour le traitement locorégional**

##### **V.2.1.1.1 Les doses**

- Pour la **maladie infra clinique**, dans le sein à distance du foyer tumoral, au niveau de la paroi thoracique après mastectomie, au niveau des aires ganglionnaires satellites, la dose est de 45 à 50 Gy en fractionnement classique de  $5 \times 1,8$  à  $5 \times 2$  Gy par semaine.
- Pour la maladie infra clinique à risque accru de récurrence à **savoir la zone de tumorectomie** la dose est de 60 Gy (45+15 ou 50+10)
- Pour la **maladie macroscopique** tumeur mammaire en place (T) et adénopathie clinique non opérée (Np), les doses sont de :  
T = 65 à 70 Gy  
Np = 65 Gy

##### **V.2.1.1.2 Les volumes à irradier**

- Le sein en entier + la paroi thoracique si traitement conservateur
- La paroi thoracique et la cicatrice si mastectomie
- Les aires ganglionnaires satellites : axillaire, sus-claviculaire et mammaire interne.
- On n'irradie pas ces volumes si la tumeur est entièrement dans les quadrants externes et que le curage axillaire négatif. On n'irradie pas le creux axillaire s'il est N- ou N+ avec peu de ganglions envahis.
- L'irradiation du creux axillaire n'est faite qu'en cas d'envahissement massif du creux axillaire.
- La zone de tumorectomie + une marge de sécurité autour .
- La tumeur en place + une marge de sécurité autour.
- La ou les adénopathies en place.

### V.2.1.1.3 Technique de réalisation

- Elle se fait en 2 temps
- 1<sup>er</sup> temps : **Radiothérapie large pour la maladie infra clinique**  
Volumes 1 et 2. = faisceaux tangentiels de photons (de telecobalt ou d'accélérateur linéaire de 5 MV)

**Axillaire** : faisceaux antéro postérieurs par photons comme précédemment.

**Sus-claviculaire** : faisceau antérieur unique par photons comme précédemment.

**Mammaire interne** : faisceau antérieur unique avec dose donnée par moitié par photons comme précédemment et par moitié par électrons de 10 MeV.

- 2<sup>ème</sup> temps : **Radiothérapie dite de « surdosage »**

-Elle concerne des volumes réduits.

-Volumes 4. et 5. = faisceaux tangentiels réduits de photons comme précédemment ou faisceau antérieur unique d'électrons de 10 MeV ou curiethérapie.

-Cette dernière méthode est la plus efficace sur le plan anti-tumoral : elle est recommandée en cas de tumeur en place ou en cas de tumorectomie à résection histologiquement incomplète ou à risque particulièrement élevé de récurrence (foyers multiples, fort contingent intra-canalair, comedocarcinome...).

-Volume 6. = faisceau direct d'électrons 10 MeV.

### V.2.1.1.4. Organes à protéger. Complications possible

- Cœur et poumons sont à irradier au minimum par les faisceaux tangentiels, la dosimétrie le permet.
- Tête humérale et thyroïde sont protégées par des briques.
- Le médiastin est peu irradié par le faisceau direct mammaire interne grâce à la combinaison photons-électrons.

### V.2.1.1.5. Complications

- La plus fréquente est le lymphœdème du membre supérieur ou « gros bras ». Le risque est surtout important si on combine curage axillaire puis radiothérapie de la région axillaire.
- Pour prévenir cette complication on n'irradie que les envahissements massifs du creux axillaire. Les récurrences après chirurgie seule sont rares (égales ou inférieures à 4 %).
- Dans les cas habituels, il est donc inutile et dangereux de compléter le curage par une radiothérapie. La prévention consiste également à éviter les efforts violents ou prolongés avec le membre concerné et le traitement énergique de toute infection à son niveau.

- La plexite radique : Cette complication, rare et grave, justifie de ne pas dépasser 50 Gy au niveau du plexus brachial.
- Les complications cardio-respiratoires à long terme. Dans les essais randomisés anciens ou avec une technique de radiothérapie insuffisante, ces complications, liées à l'irradiation parasite du cœur et des poumons, ont annihilé les bénéfices en terme de survie apportés par l'efficacité carcinologique de la radiothérapie.
- La périarthrite de l'épaule. Son risque est réduit par une bonne protection de l'épaule pendant la radiothérapie.
- Une radiofibrose séquellaire avec une éventuelle déformation du sein plus ou moins douloureuse et des télangiectasies cutanées peut traduire une dose excessive de radiothérapie. Une bonne technique doit permettre de l'éviter.

### Pour les métastases

- On utilise habituellement une dose de 30 Gy en 10 séances et 12 jours dans un volume large.

## V.3 LA CHIMIOTHÉRAPIE

-Elle a progressivement pris une place considérable, puisque actuellement elle est indiquée chez la majorité des patientes. Ainsi une chimiothérapie adjuvante (anthracyclines, taxanes,...) doit bénéficier à toutes les patientes chez lesquelles ne se retrouvent pas associés plusieurs facteurs :

- tumeur < 1 cm ou in situ
- SBR 1
- N- (curage ganglionnaire négatif)
- RH+ (récepteurs hormonaux positifs)
- > 35 ans

Le traitement habituel classique est le protocole FEC100 (Farmorubicine à 100mg/m<sup>2</sup>) à raison d'une cure toutes les 3 semaines pour un total de 6.

Le bénéfice de la chimiothérapie est très significatif.

% du risque	Avant 50 ans	50 à 69 ans
Réduction du risque de rechute	35 %	20 %
Réduction du risque de mortalité	27 %	11 %

## **V.4 L'HORMONOTHÉRAPIE**

-Elle s'adresse à toutes patientes avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et consiste en 5 ans de Tamoxifène à la dose de 20 mg par jour.

-Les comparaisons de durées : 2 ans versus 5 ans ont montré un bénéfice net en faveur de 5 ans ; par contre, la comparaison 5 contre 10 ans n'a retrouvé aucun intérêt à 10 ans voire un léger effet délétère.

-Les effets secondaires sont rares, ne nécessitant d'arrêter le Tamoxifène que dans moins de 3 % des cas.

-Il s'agit essentiellement de prise de poids (3-4 kg), thrombo-embolies, bouffées de chaleur, hyperplasie de l'endomètre avec petite augmentation du risque de cancer de l'endomètre.

-A l'inverse, le Tamoxifène exerce un effet bénéfique sur le capital osseux, voire cardiaque (par l'intermédiaire d'une action positive sur le cholestérol).

-Le bénéfice de 5 ans de traitement, avec 15 ans de recul, existe de la même façon qu'il y ait ou non atteinte ganglionnaire, ménopause ou non avec une réduction du risque annuel de :

- rechute de 39 %
- décès de 24 %
- atteinte controlatérale de 53 %.

-Ce bénéfice existe même en cas de chimiothérapie adjuvante associée (le Tamoxifène est habituellement donné après la chimiothérapie).

-La castration (chirurgicale ou radiothérapique) s'adresse aux femmes préménopausées RH+.

-La méta-analyse avec 15 ans de recul montre un bénéfice important en l'absence de chimiothérapie avec une réduction du risque annuel de :

- rechute de 25 %
- décès de 24 %

-La castration médicale adjuvante par analogue de la LH-RH est en cours d'évaluation soit seule soit en association au Tamoxifène.

-Le bénéfice de l'hormonothérapie persiste voire augmente avec le recul sur les courbes comparatives de survie.

## V.5 L'HERCEPTINE

-Le **trastuzumab** (Herceptin, appelé également couramment « herceptine ») est un anticorps monoclonal recombinant qui agit sur les récepteurs HER2/neu (également appelé ErbB2).

-Il est utilisé comme médicament anti-cancéreux dans certaines formes de cancer du sein.

-Afin d'inhiber la croissance tumorale contrôlée par HER 2, des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre le domaine extracellulaire du récepteur HER 2 ont été développés.

-Le plus puissant est l'anticorps murin Mab 4D5. Son caractère immunogène, limitant son utilisation a entraîné le développement d'anticorps monoclonaux recombinants humanisés (IgG1) comme le trastuzumab (Herceptin) dont l'affinité pour HER 2 est 3 fois plus importante que le 4D5.

### V.5.1. Mécanisme d'action

-Il bloque la partie extracellulaire du récepteur trans-membranaire (*ErbB2*, qui active une tyrosine kinase) d'un facteur de croissance dont l'expression est exacerbée dans certains types de cancers du sein et dont l'évolution spontanée est particulièrement rapide.

-Dans ce cas, le trastuzumab, donné à long terme, entraîne une réduction significative de la mortalité et une augmentation du taux de rémission

### V.5.2. Les Indications dans le cancer du sein

#### V.5.2.1. cancer du sein précoce :

Le **trastuzumab** est indiqué dans le traitement du cancer du sein précoce **HER2** positif<sup>5</sup> :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie.
- après une chimiothérapie adjuvante avec la **doxorubicine** et le **cyclophosphamide**, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel.
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le **carboplatine**.
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec le trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

### V.5.2.2. Cancer du sein métastatique :

Le **trastuzumab** est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique **HER2** positif :

- en monothérapie, chez les patientes déjà prétraitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une **anthracycline** et un **taxane**, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patientes répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- en association avec le **paclitaxel**, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquelles le traitement par **anthracyclines** ne peut pas être envisagé.
- en association avec le **docetaxel**, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'**aromatase**, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le 22 février 2013 l'utilisation de l'anticorps conjugué **trastuzumab-emtansine** (T-DM1) chez des femmes atteintes de cancer du sein HER2 métastatique déjà traitées par trastuzumab et taxanes. Ce traitement est le quatrième approuvé aux **États-Unis** chez les femmes HER2-positives après le trastuzumab (*Herceptin*), le **lapatinib** (*Tyker*) et le **pertuzumab**.

## **VI. LES INDICATIONS**

### **VI.1. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES FORMES NON MÉTASTASÉES**

#### **VI.1.1. Pour les tumeurs égales ou inférieures à 3 cm**

- *Tumorectomie* + curage axillaire (mais pas de curage si ou carcinome in situ) puis radiothérapie large : sein, aires ganglionnaires si N+ à l'exception du creux axillaire.
- La chaîne mammaire interne est irradiée en cas de tumeur située dans les quadrants internes même si le curage axillaire est N-.
- Puis radiothérapie de surdosage de la zone de tumorectomie.
- Si résection « insuffisante » ou « limite » : reprise chirurgicale conservatrice ou non et surdosage par curiethérapie si traitement conservateur après (ou éventuellement sans reprise chirurgicale). Idem si foyers multiples dans pièce opératoire.

#### **VI.1.2. Pour les tumeurs supérieures à 3 cm :**

- Si poussée évolutive ou tumeur de grande taille (supérieure à 7 cm) = chimiothérapie 1<sup>ère</sup> plus ou moins hormonothérapie.
- En l'absence de poussée évolutive et en cas de tumeur égale ou inférieure à 7 cm = chimiothérapie 1<sup>ère</sup> plus ou moins hormonothérapie ou radiothérapie 1<sup>ère</sup> plus ou moins hormonothérapie.

- Que le traitement ait commencé par une chimiothérapie première seulement ou une radiothérapie première ou les deux, la décision pour le traitement ultérieur dépend de la réponse observée :
  - Si le reliquat est supérieur à 3 cm = mastectomie + curage,
  - Si le reliquat est égal ou inférieur à 3 cm = tumorectomie + curage,
  - S'il n'y a pas de reliquat clinique = on termine par une radiothérapie exclusive (avec si possible un surdosage par curiethérapie).
  
- Une autre attitude consiste à mener la radiothérapie à son terme (précédée éventuellement de chimiothérapie et si possible avec curiethérapie de surdosage). S'il persiste à la fin un reliquat il peut être traité par tumorectomie ou mastectomie selon sa taille. C'est cette dernière façon de faire qui donne le plus haut taux de conservation mammaire. Pour les formes inflammatoires certains réalisent une mastectomie quel que soit le reliquat.
  
- On rappelle que l'attitude classique ancienne pour ces cas était la mastectomie + curage d'emblée (précédée de chimiothérapie, de radiothérapie ou des deux en cas de poussée évolutive ou de tumeur de grande taille) et suivie de radiothérapie en l'absence de radiothérapie pré opératoire. Les malades encore traitées de cette façon peuvent bénéficier éventuellement, secondairement, d'une reconstruction.

## **VI.2. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES FORMES MÉTASTASÉES**

- S'il s'agit d'un cancer d'emblée métastasé le traitement locorégional associé au traitement général est entrepris secondairement et fait appel en général toujours à une radiothérapie exclusive.
- Le plus souvent les métastases apparaissent secondairement
- La radiothérapie est indiquée en cas de métastases osseuses dans un but antalgique ou plastique.
  - Sur le plan antalgique l'indication est portée si la douleur résiste au traitement général spécifique et si elle est localisée. On ne traite que 1 ou 2 foyers en même temps. Des douleurs résiduelles de type mécanique peuvent persister après radiothérapie au niveau des vertèbres. Elles peuvent disparaître grâce à une vertébroplastie.
  - Sur le plan plastique la radiothérapie permet l'arrêt de l'évolution tumorale en zone irradiée avec les doses indiquées et une certaine recalcification se produit lentement.
- En cas de métastase d'un os long, et surtout d'un os porteur, l'effet plastique est insuffisant si la corticale est franchement atteinte. Plutôt que de courir le risque d'une fracture, il est alors préférable de commencer par un traitement orthopédique. Que le traitement orthopédique soit réalisé pour une fracture ou pour une menace de fracture, il est nécessairement suivi de radiothérapie.

- Les métastases cérébrales sont traitées de l'encéphale en totalité sans attendre pour éviter l'apparition de déficits neurologiques ou l'évolution vers le décès d'origine neurologique. Exceptionnellement avec ce cancer on peut observer une métastase unique à traiter par chirurgie si son siège le permet ou par radiochirurgie (stéréoradiothérapie en séance unique) si la taille le permet.

## **VII. ETUDE PRATIQUE ET STATISTIQUE DES DONNÉES RECUEILLIES SUR LE CANCER DU SEIN**

### **VII.1. PRÉSENTATION DES OUTILS DU TRAVAIL :**

#### **VII.1.1. Méthodes et Matériels:**

- Le Modèle de présentation des données: IMRAD
- Introduction
- Méthodes et Matériels
- Résultats
- Discussion

#### **VII.1.2. Le type d'étude:**

- Descriptive;
- Rétrospective.

#### **VII.1.3. La population cible**

- Les patientes hospitalisées au sein du service de gynécobstétrique, pour prise en charge de tumeurs malignes du sein entre l'année 2012 et 2013 (Aout)

#### **VII.1.4. Les paramètres de l'étude :**

- Age d'apparition du cancer
- Date des premières règles
- Age du mariage
- Parité
- Allaitement
- Contraception
- Les antécédents familiaux
- Les facteurs de pronostic :
  - ✚ condition de diagnostic
  - ✚ localisation de la tumeur
  - ✚ la taille de la tumeur
  - ✚ classification TNM
  - ✚ type histologique
  - ✚ grade SBR
  - ✚ statut hormonal

- ✚ statut HER
- ✚ traitement chirurgical
- ✚ chimiothérapie postopératoire
- ✚ statut ganglionnaire

### **VII.1.5. Le centre d'étude:**

- Etude mono centrique réalisée au niveau du service de:
  - Gynécologie-Obstétrique de l'établissement hospitalier spécialisé Mère et Enfant.
  - oncologie Médicale :coopération impressionnante

### **VII.1.6. Données Informatiques**

- Le traitement informatiques des donnée a été réalisé par le
  - logiciel Microsoft Excel.

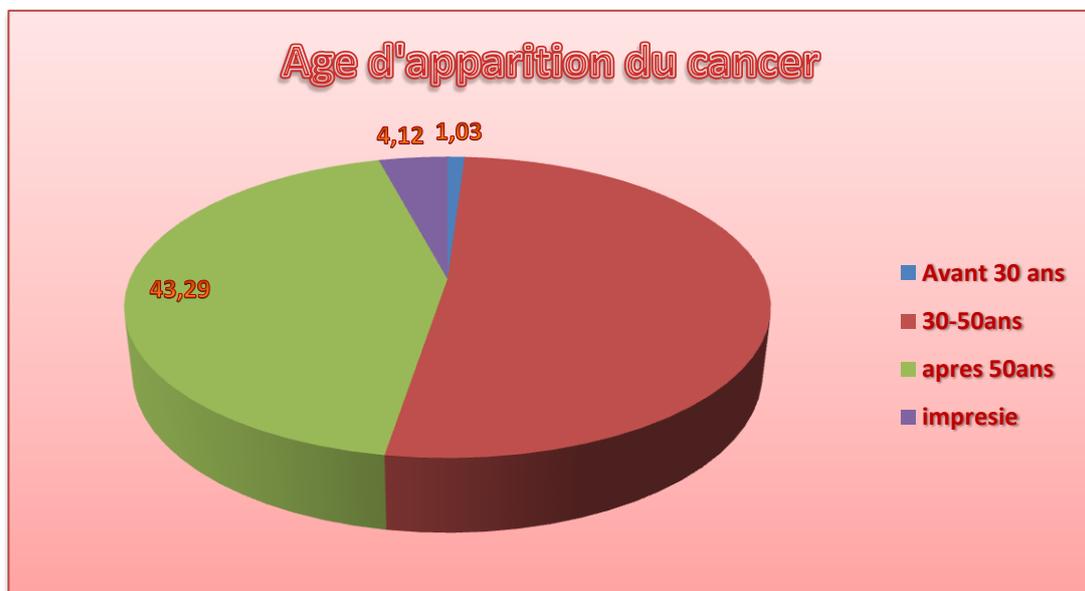
## VIII. ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

### VIII.1. AGE D'APPARITION DU CANCER

#### ❖ **Pronostic**

Ages	Avant 30 ans	30-50 ans	Après 50 ans	Imprécis
Nbr de cas	1 cas	50 cas	42 cas	04 cas
% d'apparition	1.03 %	51.54 %	43.29 %	4.12 %

#### ❖ **Graphique**



#### ❖ **Discussion**

##### Le graphe de la répartition selon l'âge:

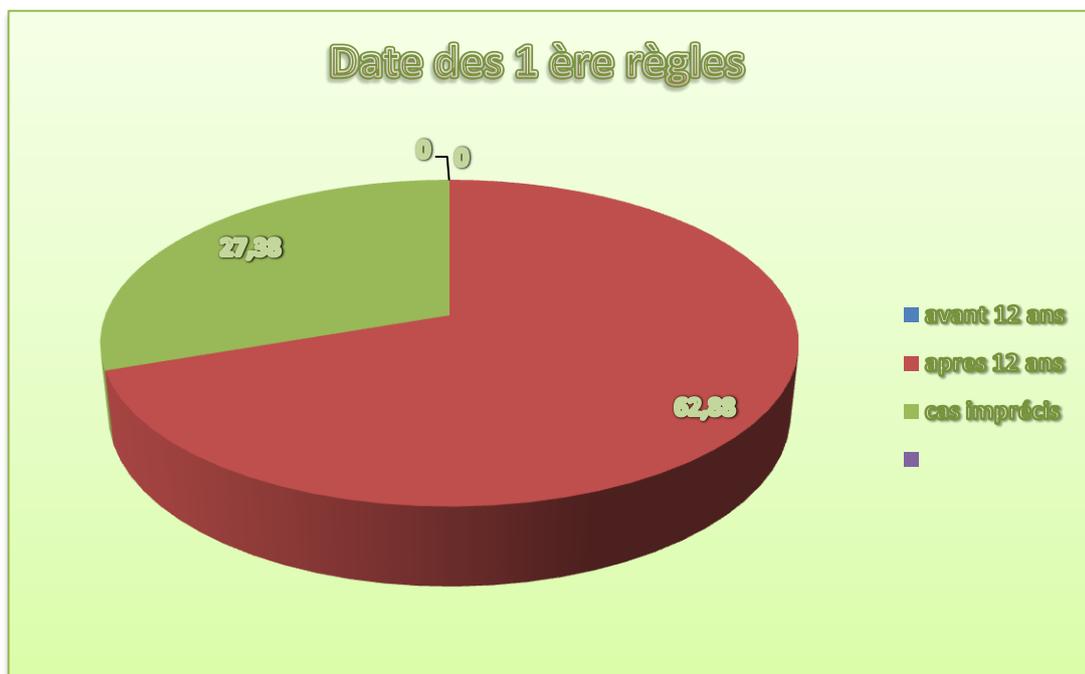
- est explicite dans la mesure où le nombre de cas est en relation avec l'âge, du moins concernant : avant 30 ans –après 50 ans.
- On note la présence d'un seul cas confirmé avant 30 ans contre 50 cas dans la population des patientes âgées de 30 -50 ans. presque les mêmes résultats sont retrouvés dans la population âgée plus de 50 ans .
- ces résultats confirme la loi qui dit « Le risque de *cancer du sein* augmente avec l'âge » c'est-à-dire le cancer du sein est une maladie qui touche rarement la femme jeune mais plus la femme âgée suite à l'accumulation de plusieurs facteurs favorisants qui ne sont pas retrouvés chez la femme jeune tel que le traitement hormonal substitutif et l'obésité.
- Cela peut être lié aussi au développement d'une certaine conscience chez les patientes jeunes grâce aux campagnes de sensibilisation qui leurs poussent a adopter certaines règles de vie qui sont proposées dans les études qui s'intéressent a la prévention primaire contre le cancer.

## VIII.2. DATE DES 1<sup>ÈRE</sup> RÈGLES

### ❖ Pronostic

Ages	Avant 12 ans	Après 12 ans	Age imprécis
Nbr de cas	0 cas	61 cas	27 cas
% d'apparition	0%	62.88%	27.83 %

### ❖ Graphique



### ❖ Discussion

#### Selon la menarchie:

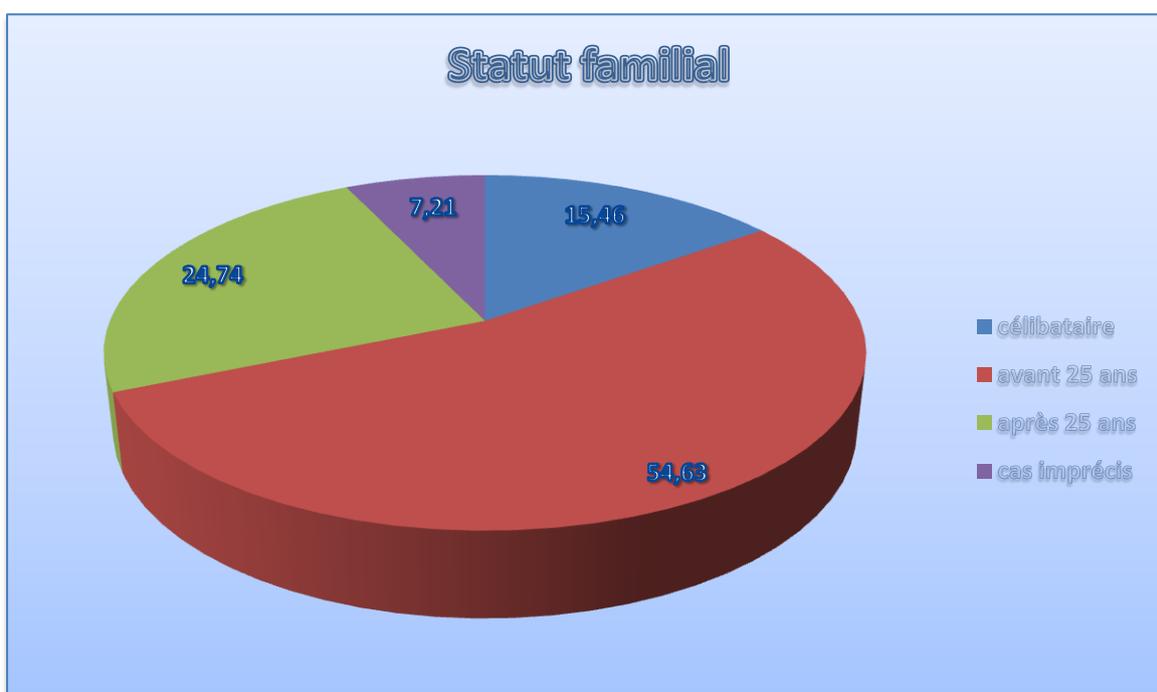
- Sur le **graphe**, il y a un pic de fréquence du cancer du sein chez les femmes ayant eu une ménarchie après 12 ans alors qu'en théorie c'est la ménarchie précoce (c'est à dire avant 12ans) qui est un facteur de risque, ceci peut être lié au nombre considérable de cas où l'âge de la ménarchie n'a pas été précisé.

## VIII.3. L'ÂGE DU MARIAGE

### ❖ Pronostic

Age du mariage	Célibataire	Avant 25 ans	Après 25 ans	Imprécis
Nbr de cas	15 cas	53 cas	24 cas	07 cas
% d'apparition	15.46%	54.63 %	24.74%	7.21%

### ❖ Graphique

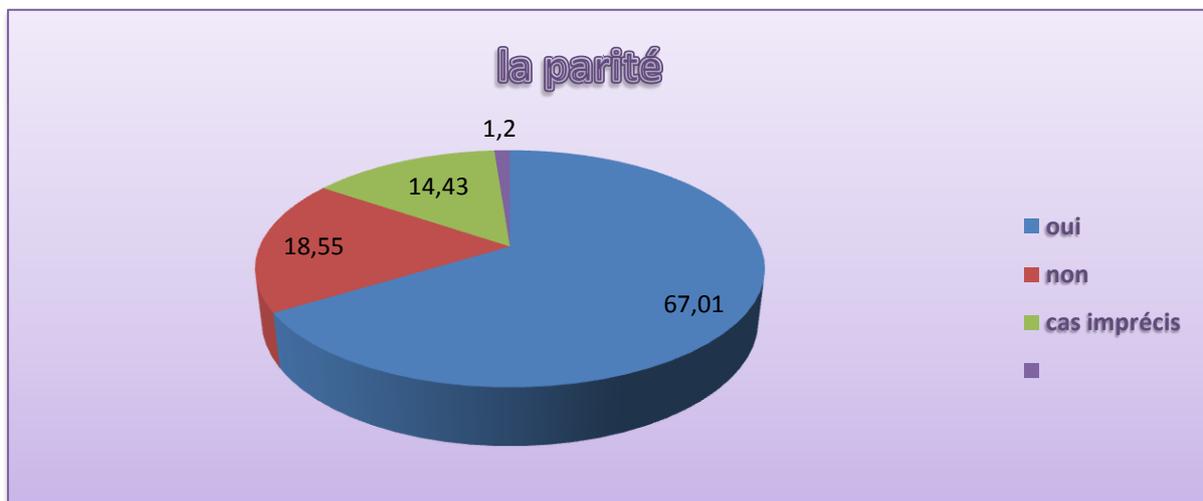


## VIII.4.PARITÉ

### ❖ Pronostic

Parité	Oui	Non	cas imprécis
Nbr de cas	65 cas	18 cas	14 cas
	67.01 %	18.55 %	14.43 %

### ❖ Graphique



### ❖ Discussion

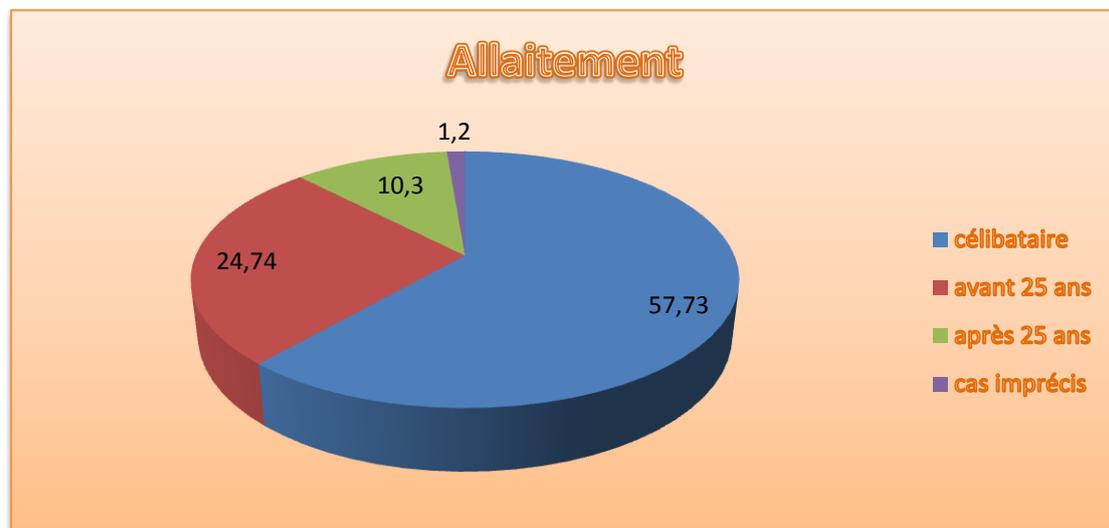
#### Selon l'âge du mariage et la parité (surtout la première grossesse) :

- Le groupe d'étude a décidé de prendre en considération ces 2 derniers paramètres pour l'analyse de l'influence d'un facteurs de protection contre le cancer du sein et qui est l'âge précoce du mariage et de la première grossesse .
- Et tout cela pour confirmer la loi qui dit « Une première grossesse menée à terme à un âge précoce réduit le risque de cancer du sein ,ce dernier diminue aussi avec le nombre de grossesses menées à terme. »
- Ce Qui n'a pas pu être confirmé par notre étude malheureusement à cause de plusieurs imperfections que ce soit pendant le temps initial de recueil des données ( surtout avec les patientes âgées ou bien les patientes illettrées et aussi indisciplinées).
- Ces résultats non significative sont aussi en relation avec le nombre des cas indéterminées qui est augmenté et qui nous a empêché vraiment au but souhaité.

## VIII.5. ALLAITEMENT

Age	célibataire	Avant 25ans	Après 25 ans	Cas imprécis
Nbr de cas	56 cas	24 cas	10 cas	07 cas
% d'apparition	57.73 %	24.74 %	10.30 %	7.21 %

### ❖ Graphique



### ❖ Discussion

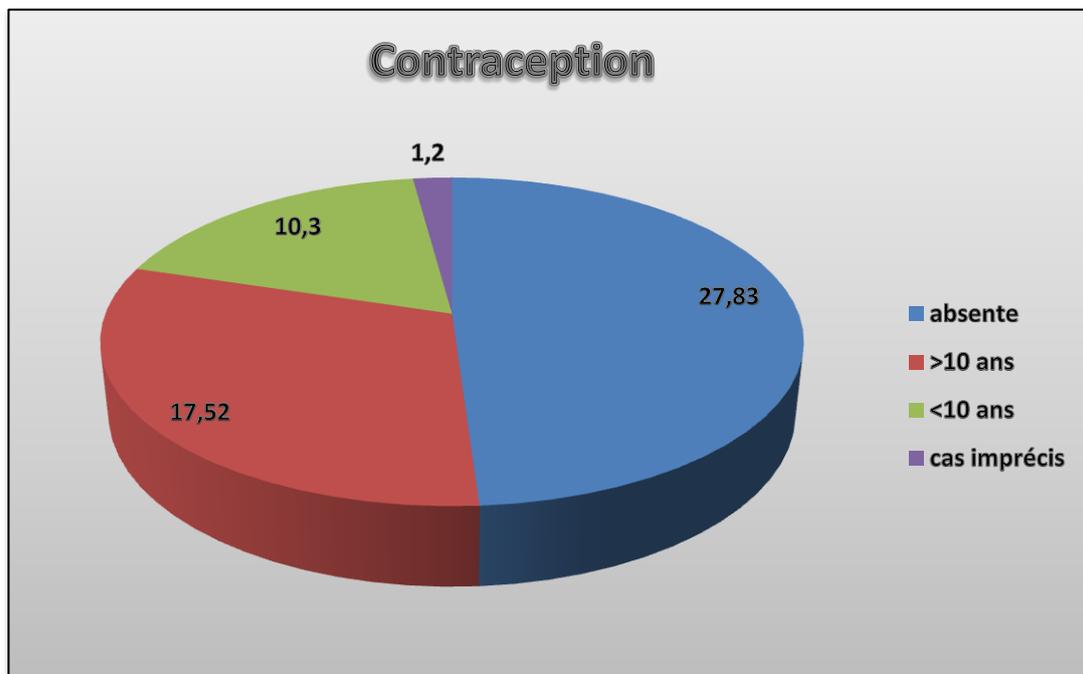
#### Selon l'allaitement :

- Notre étude vient de confirmer la célèbre théorie qui dit « allaiter ses enfants diminue le risque de cancer du sein. Mais attention, il ne suffit pas de nourrir quinze jours, il faut attendre un an pour que la diminution du risque soit significative car on note que 57.73% des femmes cancéreuses sont célibataires.
- Ce chiffre très important vient à nous aider affirmer que l'allaitement est facteur protecteur contre la survenue de cancer du sein.

## VIII.6. CONTRACEPTION

Durée de Contraception	Absente	>10 ans	<10 ans	<10 ans
Nbr de cas	27cas	17 cas	10 cas	43 cas
% d'apparition	27.83%	17.52%	10.30%	44.32%

### ❖ Graphique



### ❖ Discussion

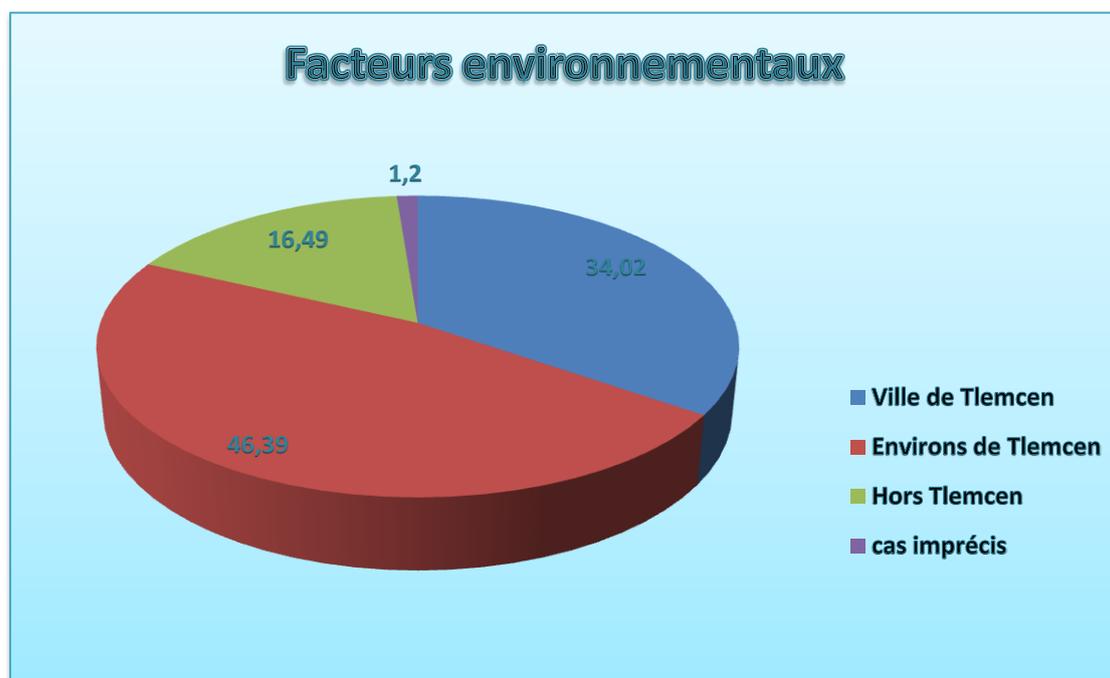
#### Selon la notion de prise de contraceptifs oraux :

- Ce graphe étudie la fréquence d'apparition du cancer du sein selon la notion de prise de contraceptifs oraux sur une période longue (< 10 ans \_ et \_ > 10 ans).
- On note que le nombre des cas augmente par un chiffre de 7 cas dans le cas où les contraceptifs oraux ont été pris sur une période plus de 10 ans par rapport à l'autre population où les contraceptifs oraux ont été pris sur une période moindre que la première.
- Cette étude vient de confirmer que la prise chronique de contraceptifs oraux (> 10ans) augmente faiblement le risque de survenue du cancer du sein.

## VIII.7. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

Région	Ville de tlemcen	Environs de tlemcen	Hors tlemcen	Cas imprécis
Nbr de cas	<b>33 cas</b>	<b>45 cas</b>	<b>16 cas</b>	<b>03 cas</b>
% d'apparition	<b>34.02 %</b>	<b>46.39 %</b>	<b>16.49 %</b>	<b>3.09 %</b>

### ❖ Graphique



### ❖ Discussion

#### Selon la répartition géographique :

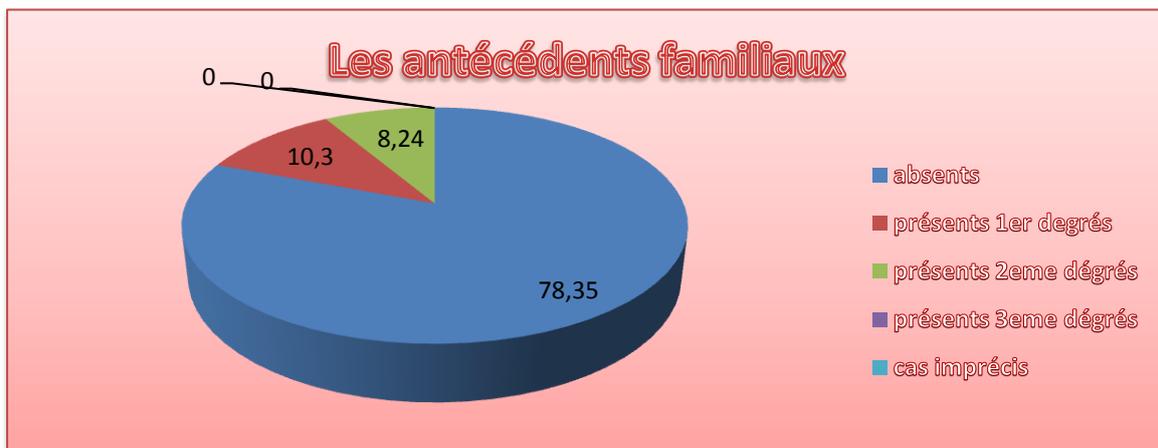
Sur cette représentation graphique on remarque un pic de fréquence à Tlemcen ville (33 cas) par rapport (45 cas cumulés sur tous les environs de la wilaya) ceci pouvant être expliqué par:

- la proximité du centre hospitalo- universitaire donc la facilité d'accès au soin et donc à la déclaration de la maladie par rapport aux cas non déclarés hors la wilaya.
- L'importance des campagnes de sensibilisation contre le cancer du sein.
- La culture sanitaire et le niveau intellectuel des femmes touchées contribueraient aux résultats discutés.
- Un niveau socio-économique élevé dans population de la wilaya centre par rapport à la population retrouvée au niveau des environ.

## VIII.8. LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Antécédents familiaux	Absent	1 <sup>er</sup> degrés	2 <sup>ème</sup> degrés	3 <sup>ème</sup> degrés	4 <sup>ème</sup> degrés
Nbr de cas	76 cas	10 cas	8cas	0 cas	3 cas
% d'apparition	78.35 %	10.30 %	8.24 %	0 %	3.09

### ❖ Graphique



### ❖ Discussion

#### Selon la présence des antécédents familiaux :

- en analysant ce graphe on observe la présence d'antécédent familial (du cancer du sein) de premier degré dans 10.30% des cas ,ce chiffre vient de diminuer lorsqu'on parle d'antécédent familial de deuxième degré (8.24%) et le risque vient de devenir pratiquement nul lorsqu'on note la présence d'une membre de la famille qui appartient au 3 rang et qui est atteinte.
- Tout cela doit être comparé avec l'absence d'antécédent familial du cancer du sein dans presque 78.35% des cas ce qui peut être expliqué tout simplement par la possibilité de survenue de mutation génétique du gène BRCA 1 et BRCA 2 chez n'importe quelle personne de la population générale et chez laquelle on trouve surtout un ou plusieurs facteurs de risque (âge, puberté précoce, ménopause tardive) et qui vont favoriser la survenue de cette mutation.
- Donc comme conclusion : le cancer du sein peut survenir chez n'importe quelle femme de la population générale chez laquelle on trouve l'accumulation de plusieurs facteurs de risque mais le risque est plus augmenté chez une femme dont une personne de sa famille était déjà atteinte (surtout 1<sup>er</sup> rang) cela augmente le risque chez cette dernière et doit la pousser à bien suivre les réglementations d'exploration et de prévention primaire contre le cancer du sein parce qu'elle est plus concernée.

## VIII.9. LES FACTEURS DE PRONOSTIC

### VIII.9.1. Condition de diagnostic

<u>Condition de diagnostic</u>	C+m+p	C+n+b	C+m	c	Cas imprécis
<u>Nbr de cas</u>	11 cas	76 cas	3 cas	3 cas	4 cas
<u>% d'apparition</u>	11.34%	78.35%	3.09%	3.09%	4.12%

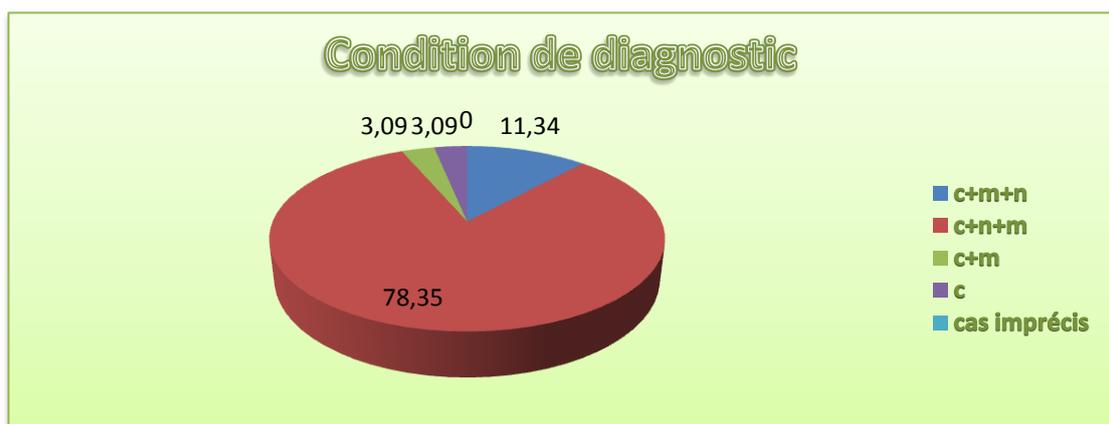
C :clinique.

M : mammographie.

P : cytoponction.

B : microbiopsie.

#### ❖ Graphique



#### ❖ Discussion

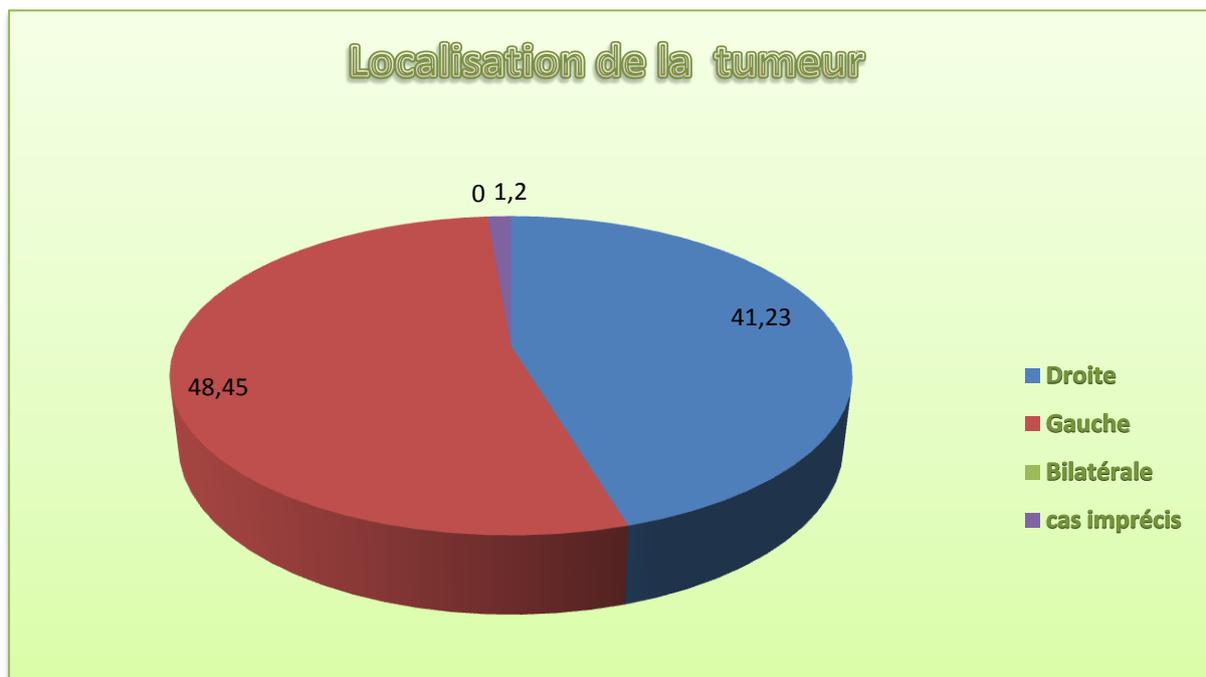
##### Selon les circonstances de découverte:

- cette représentation montre que les nouvelles recommandations pour le diagnostic du cancer du sein exige la réunion de 3 facteurs principales qui sont la clinique, la mammographie et surtout la microbiopsie (dans 78.35% des cas) alors que dans 11.34% la micro biopsie était remplacé par la cytoponction.
- Ce qui montre que la microbiopsie reste le moyen le plus fiable pour confirmer la survenue de la maladie.

## VIII.9.2. Localisation de la tumeur

Endroit	Droite	Gauche	Bilatérale	Cas imprécis
Nbr de cas	40 cas	47 cas	00 cas	10 cas
% d'apparition	41.23 %	48.45 %	0 %	10.30 %

### ❖ Graphique



### ❖ Discussion

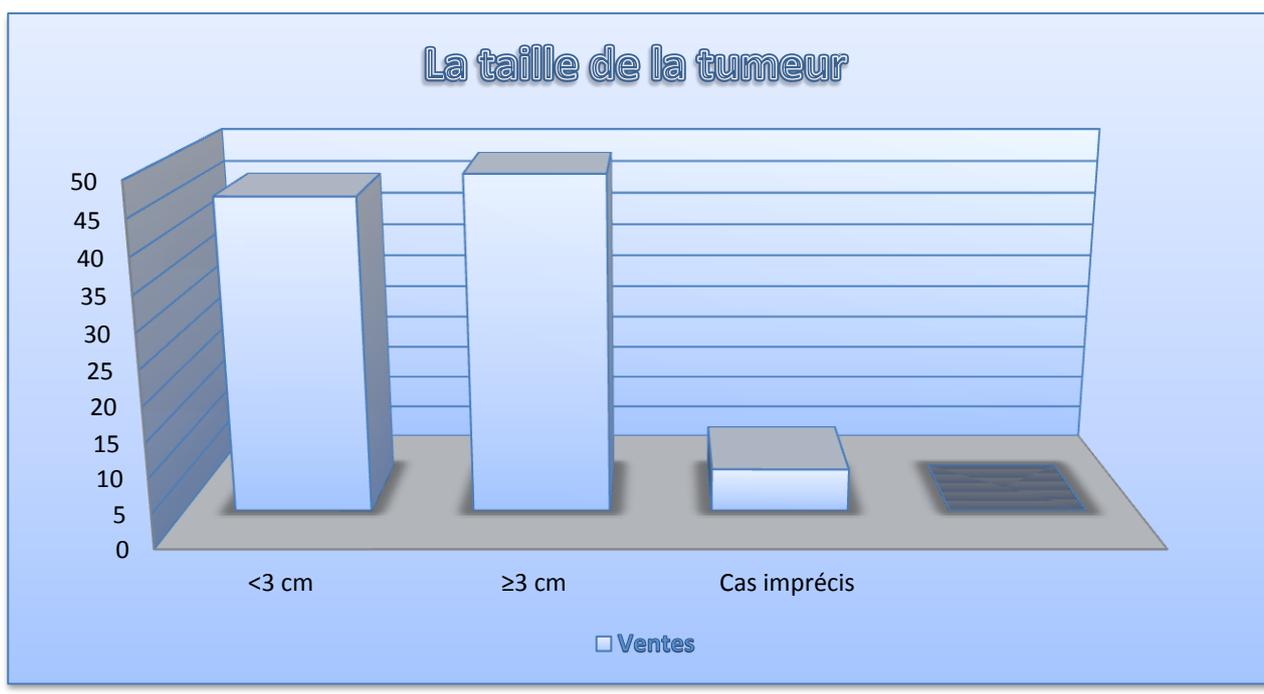
#### Selon la localisation :

- sur ce graphe on remarque que le développement de cancer du sein intéresse toujours les 2 cotés à savoir le droit et gauche avec une légère prédominance à gauche selon notre étude.

## VIII.10. TAILLE DE LA TUMEUR

Taille	<3 cm	≥3 cm	Cas imprécis
<u>Nbr de cas</u>	44cas	47cas	06 cas
<u>% d'apparition</u>	45.36%	48.45%	6.18%

### ❖ Graphique



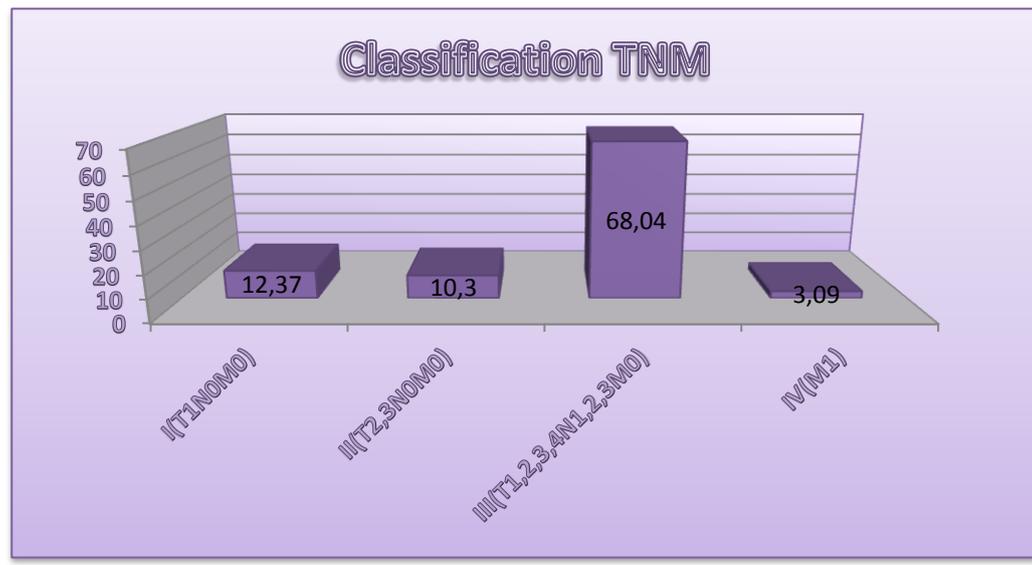
### ❖ Discussion

- On constate sur le graphe que presque la moitié des cas ont une tumeur de taille (<3 cm), et l'autre moitié des cas une tumeur de taille (≥3 cm).

## VIII.1 1. CLASSIFICATION TNM

Type	I(T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	II(T <sub>1,2,3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	III(T <sub>1,2,3,4</sub> N <sub>1,2,3</sub> M <sub>0</sub> )	IV(M <sub>1</sub> )	Cas imprécis
Nbr de cas	12 cas	10 cas	66 cas	3 cas	06 cas
%d'apparition	12.37%	10.30%	68.04%	3.09%	6.18%

### ❖ Graphique



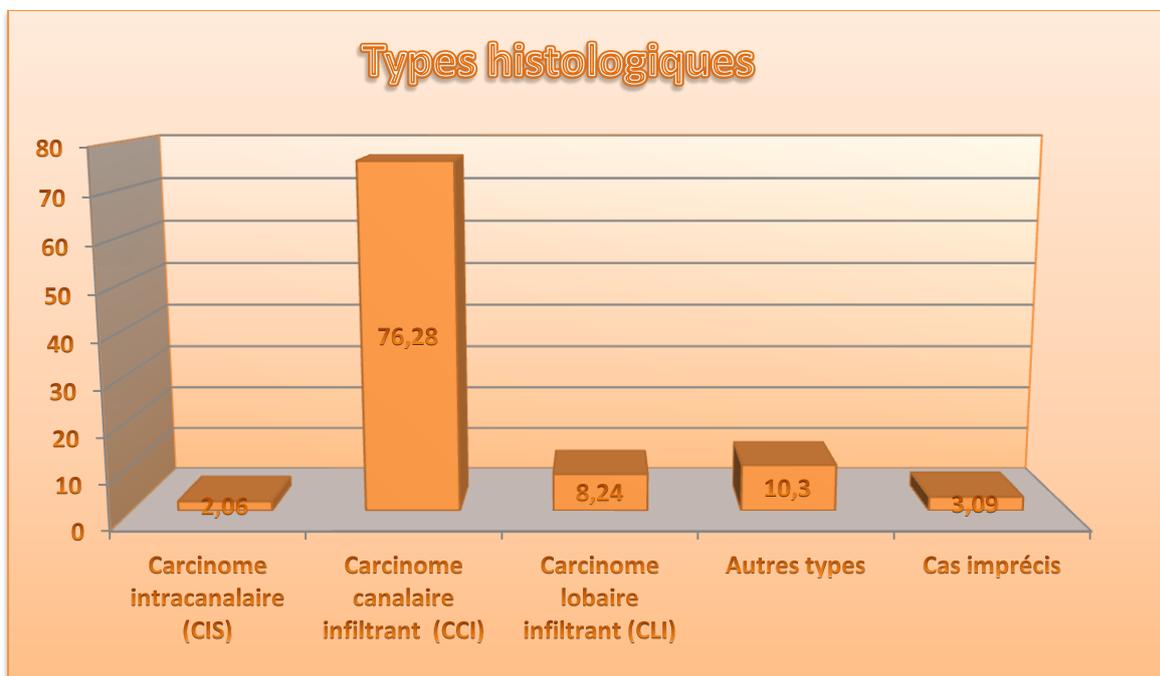
### ❖ Discussion

- Sur ce graphe on note que plus des 3/4 des cas des cancers du sein sont classés soit dans le stade III (T<sub>1,2,3,4</sub>N<sub>1,2,3</sub>M<sub>0</sub>), soit dans le stade II (T<sub>1,2,3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) (avec prédominance du stade III 68% des cas), et seulement 12% des cas dans le stade I (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)

## VIII.12. TYPES HISTOLOGIQUES

Type	Carcinome intracanales (CIS)	Carcinome canalaire infiltrant	Carcinome lobaire infiltrant (CLI)	Autres types	Cas imprécis
Nbr de cas	02 cas	74 cas	08 cas	10 cas	03 cas
% d'apparition	2.06%	76.28%	8.24%	10.30%	3.09%

### ❖ Graphique



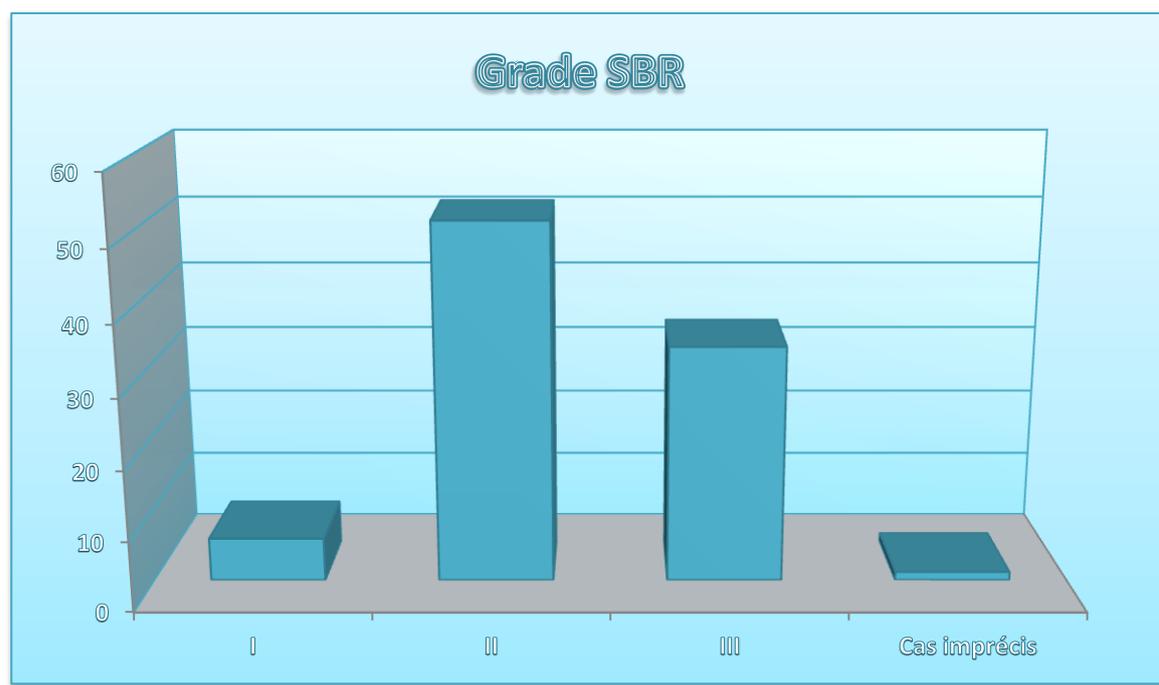
### ❖ Discussion

- Sur ce graphe on remarque que le type histologique prédominant et le plus fréquent c'est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) plus de 3/4 des cas, sinon 8% des cancers du sein sont de type carcinome lobaire infiltrant (CLI), seulement 2 % des cas de type carcinome intracanales (CIS).

## VIII.13. GRADE SBR

<u>Grade</u>	I	II	III	<u>Cas imprécis</u>
<u>Nbr de cas</u>	6 cas	50 cas	33 cas	8 cas
<u>% d'apparition</u>	6.18%	51.54%	34.02%	8.24%

### ❖ Graphique



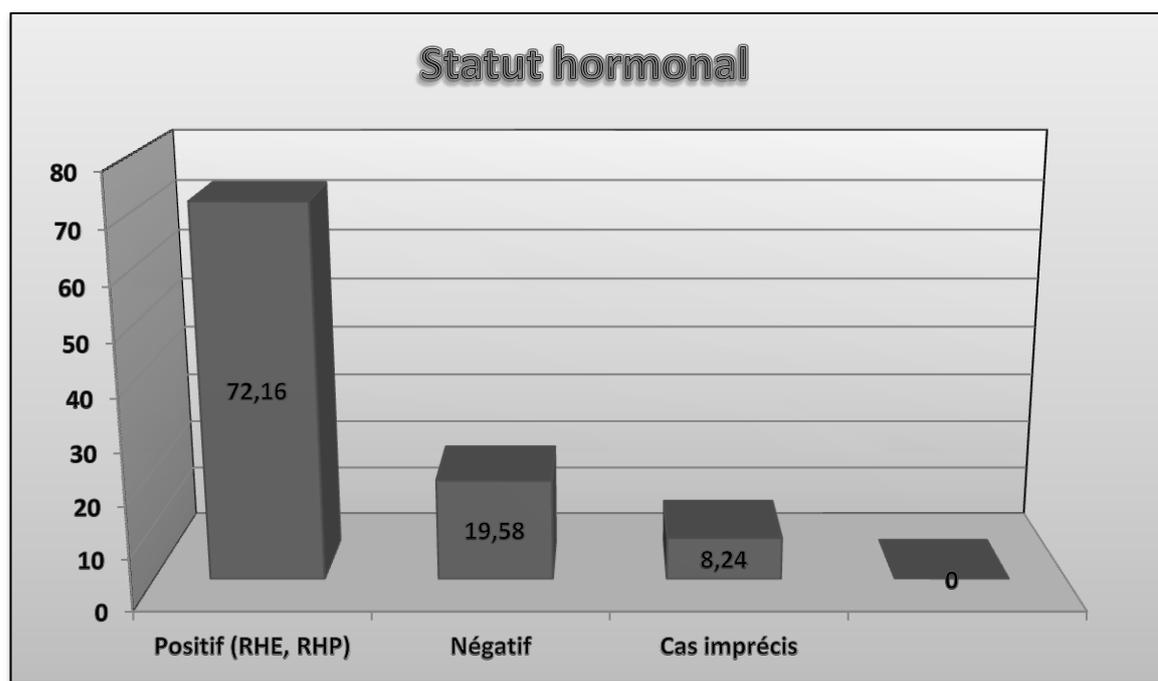
### ❖ Discussion

- Le graphe laisse apparaitre que plus de 50% des cas sont classés dans le grade SBR II, 34% des cas sont de grade SBR III et seulement 06% des cas sont de grade SBR I.

## VIII.14. STATUT HORMONAL

RHE, RHP	Positif	Négatif	Cas imprécis
Nbr de cas	70 cas	19 cas	08 cas
% d'apparition	72.16%	19.58%	8.24%

### ❖ Graphique



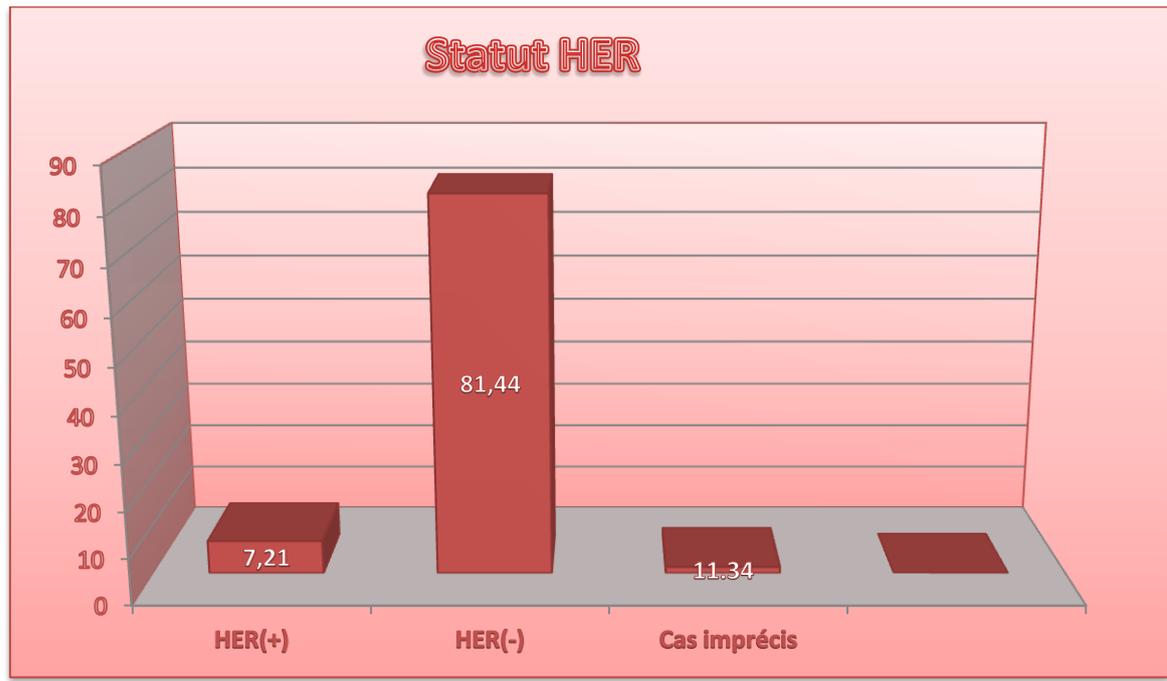
### ❖ Discussion

- Le graphe laisse apparaître que presque les 3/4 des cas du cancer du sein ont un statut hormonal (RHE, RHP) positif, seulement 19% des cas ont un statut hormonal (RHE, RHP) négatif.

## VIII.15. STATUT HER

HER	Positif	<u>negatif</u>	Cas imprécis
Nbr de cas	7 cas	79 cas	<u>11 cas</u>
% d'apparition	7.21%	81.44%	11.34%

### ❖ Graphique



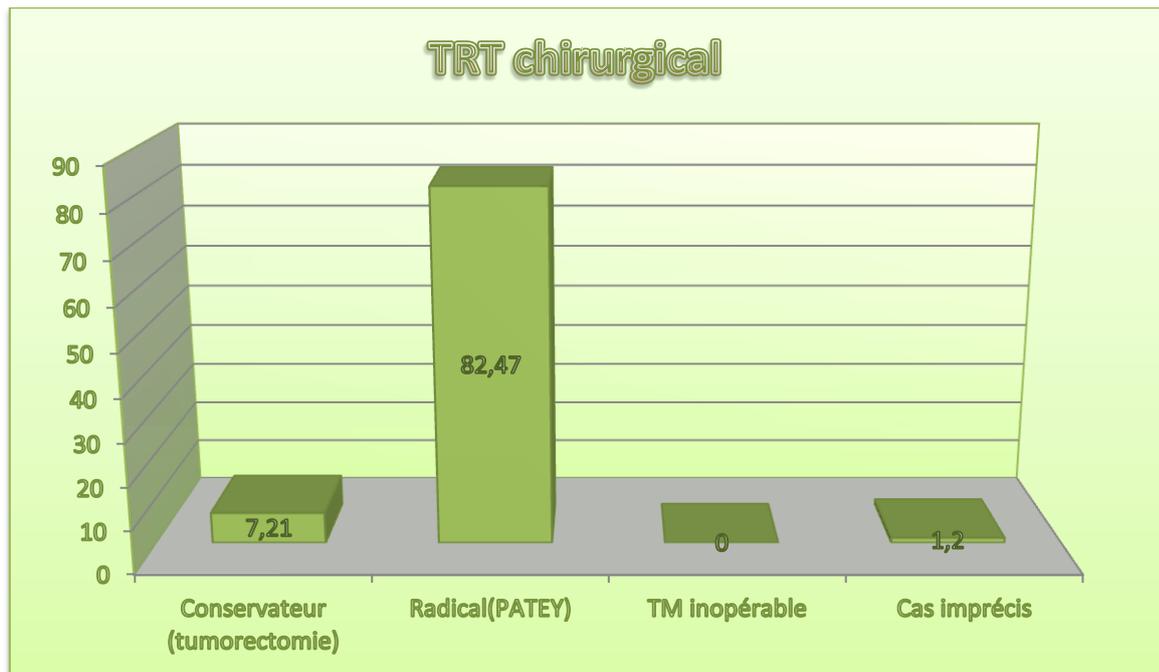
### ❖ Discussion

- On constate sur le graphe que 81% des cas du cancer du sein ont un statut (HER) négatif (-) et seulement 07% des cas ont un statut (HER) positif (+).

## VIII.16. TRT CHIRURGICAL

Type de traitement	Conservateur (tumorectomie)	Radical(PATEY)	TM inopérable	Cas imprécis
Nbr de cas	7 cas	80 cas	0 cas	10 cas
% d'apparition	7.21%	82.47%	0%	10.30%

### ❖ Graphique



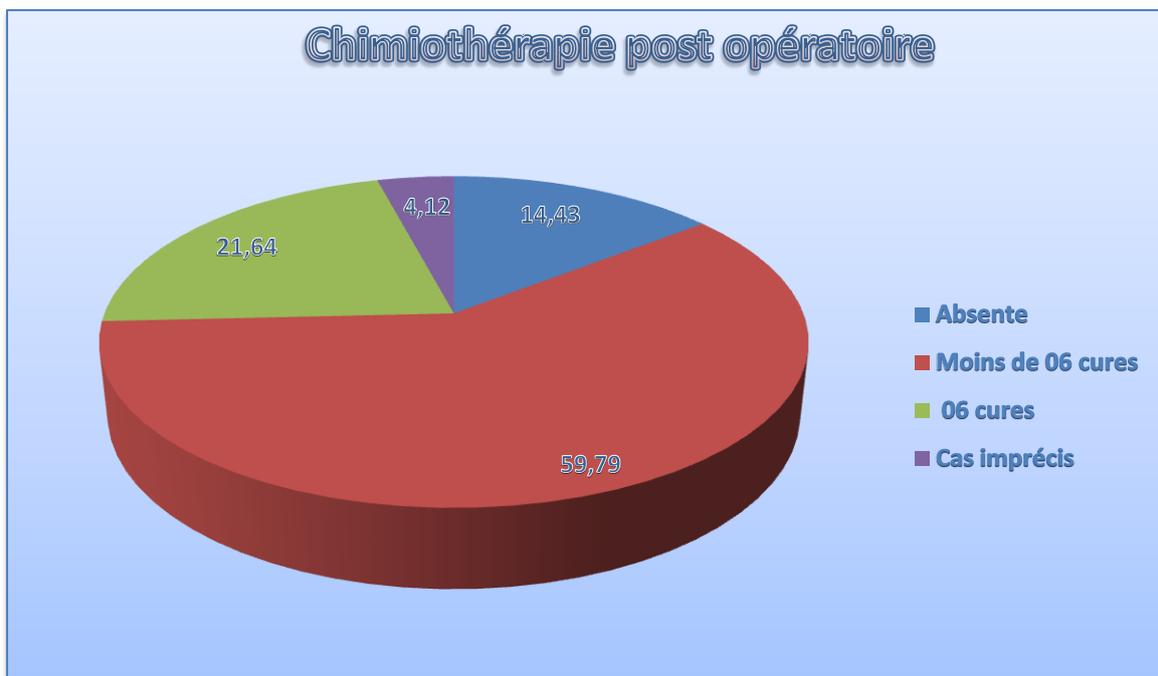
### ❖ Discussion

- On constate sur le graphe que plus des 3/4 des cas de cancers du sein bénéficient d'un traitement chirurgical radical type (PATEY), seulement 07% des cas bénéficient d'un traitement conservateur (tumorectomie).

## VIII.17. CHIMIOTHÉRAPIE POST OPÉRATOIRE

Nbr de cures	Absente	Moins de 06 cures	06 cures	Cas imprécis
Nbr de cas	14 cas	58 cas	21 cas	04 cas
% d'apparition	14.43%	59.79%	21.64%	4.12%

### ❖ Graphique



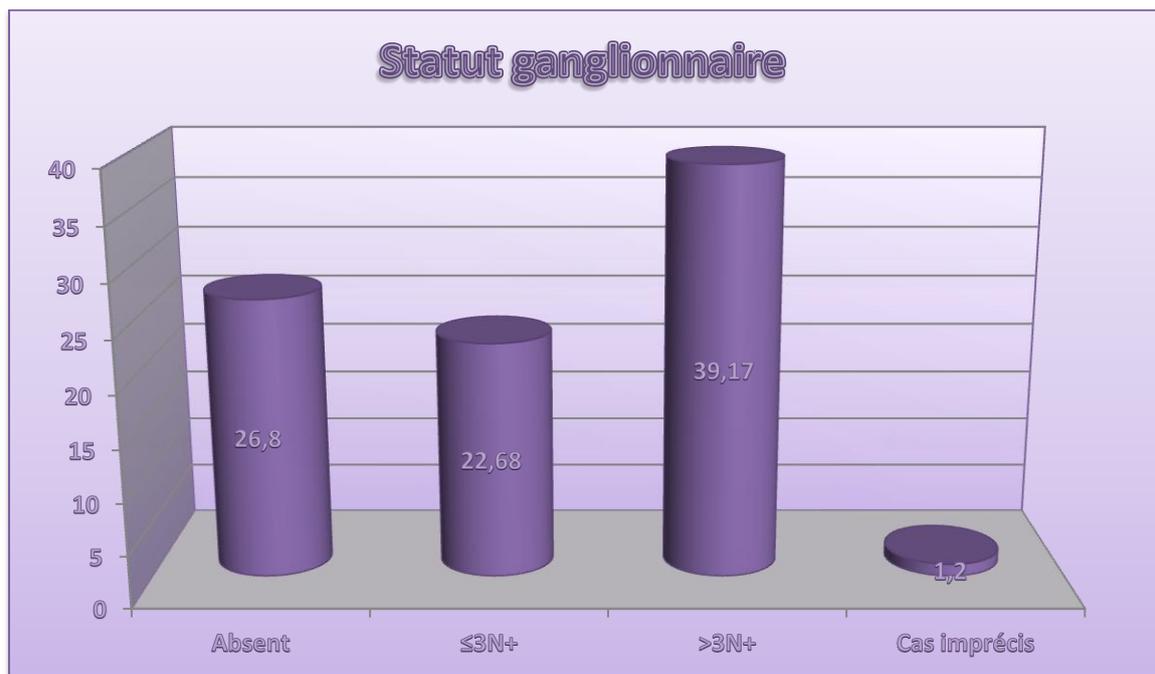
### ❖ Discussion

- On remarque sur le graphe que près des 3/4 des cas soit ne font pas soit ne terminent pas les 06 cures de chimiothérapie post-opératoire, seulement 20% des cas qui terminent les 06 cures.

## VIII.18. STATUT GANGLIONNAIRE

Ganglions	Absent	$\leq 3N+$	$>3N+$	Cas imprécis
Nb de cas	26 cas	22cas	38 cas	11 cas
% d'apparition	26.80%	22.68%	39.17%	11.34%

### ❖ Graphique



### ❖ Discussion

- Le graphe laisse apparaître que près de la moitié des cas du cancer du sein ont un statut ganglionnaire soit (N-) soit ( $\leq 3 N+$ ), près de 40% des cas ont un statut ( $> 3 N+$ ).

## **IX. CONCLUSION:**

Les données de notre étude ont globalement été en parfaite corrélation avec les données théoriques, ce qui ramène à conclure que le profil épidémiologique des tumeurs du sein à Tlemcen tend de plus en plus à se calquer sur celui des pays industrialisés et cela pourrait être expliqué par le changement du mode de vie, la multiplication des facteurs de stress, l'implosion de l'utilisation des oestro-progestatifs par les femmes Algériennes et les sources d'irradiations (ondes des antennes relais, ondes wifi...)

## **X. RAPPEL DÉPISTAGE**

### **Le dépistage du cancer du sein:**

- ❖ Lorsque le cancer du sein est décelé à un stade précoce il se soigne beaucoup mieux et permet de diminuer la mortalité de 25 pour cent lorsque la taille de la tumeur est inférieure à 1 cm et qu'aucun envahissement ganglionnaire n'est constaté la chance de survie à 5 ans est à 90 pour cent.
- ❖ En France; pour répondre à ce problème un dépistage gratuit a été instauré depuis 2004 par mammographie.
- ❖ Le taux de participation est de 70 pour cent des femmes entre 50 ans et 74 ans avec une diminution de 1/3 de mortalité.
- ❖ Près de 3000 femmes pourraient être sauvées chaque année si 70 pour cent de femmes âgées entre 50 et 74 ans faisaient le dépistage tous les 2 ans en 2 lectures.
- ❖ 7 pour cent des cancers qui ne sont pas décelés lors de la 1ère lecture sont repérés à la 2ème lecture.
- ❖ Il faut environ 5 ans pour qu'une tumeur atteigne 1 mm, 2 ans pour qu'elle atteigne 5 mm encore 2 ans pour atteindre 2 cm taille suffisante pour la palpation.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

- Académie Nationale de Médecine. Cancer du sein, incidence et prévention. Paris: ANM; 2008.
- Cours St Paul de Vence. Recommandations pour la pratique clinique: Saint Paul de Vence 2007 "Cancers du sein". 2007. <http://cours-saint-paul.fr/10/recommandations/texte-integral.pdf>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: NICE; 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG41NICEguidance.pdf>
- Institut national du cancer. Analyse économique des coûts du cancer en France. Impact sur la qualité de vie, prévention, dépistage, soins, recherche. Boulogne Billancourt: INCa; 2007. . [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/1286-4265etudeeconomieducancerpdf](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1286-4265etudeeconomieducancerpdf)
- Tubiana M, Koscielny S. Histoire naturelle des cancers humains et facteurs pronostiques. L'exemple du cancer du sein. Bull Cancer 1987;74(1):43-57.
- Institut national du cancer. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Boulogne Billancourt: INCa; 2009.

