

I. Introduction :

Définition : tumeur maligne primitive de la glande mammaire, le carcinome canalaire est le type histologique le plus fréquent, le dépistage de masse est recommandé et se fait par une mammographie bilatérale

Intérêt de la question :

Problème de santé publique

Le diagnostic à un stade précoce permet de traiter de façon curative

L'immunohistochimie est indispensable pour la décision thérapeutique

La chirurgie est la base du traitement

II. Epidémiologie :

a. descriptive :

incidence en augmentation

50 nouveaux cas /100000 habitantes en 2009

71 nouveaux cas / 100000 habitantes en 2016

Incidence en augmentation chez la femme jeune

b. Analytique :

1. Facteurs de risque :

- Hormonaux :

- La puberté précoce avant l'âge de 12 ans
- Ménopause tardive après l'âge de 55 ans
- Absence d'allaitement
- Nulliparité
- 1^{ère} grossesse tardive après 35 ans
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause

- Facteurs héréditaires :

- Antécédents personnels de cancer du sein, de l'ovaire, de l'endomètre ou un cancer colorectal
- Antécédents familiaux de 1^{er} ou 2^{ème} degré de cancer du sein

- Lésions précancéreuses :

- Hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire
- Les papillomes intra canalaire multiples

- Environnementaux et diététique :

- Obésité
- Alcool, Tabac, stress
- Alimentation riche en graisse et en viande rouge
- Niveau socio économique élevé
- Irradiation thoracique antérieure (pour maladie d'hodgkin par exemple)

2. Prévention

- Prévention primaire :

- Lutter contre l'obésité : régime alimentaire équilibré, activité physique régulière
- Encourager l'allaitement maternel
- Lutter contre le stress

Le cancer du sein

A.Aourra

Faculté de médecine Batna 2020

- Prévention secondaire
- Dépistage :
Population cible : femme entre 50 et 74 ans
Moyens : mammographie bilatérale en double incidence, face et oblique externe, avec double interprétation
Rythme : chaque 02 ans
- III. Diagnostique :
 - a. Circonstances de découverte :
 - Auto palpation d'un nodule du sein
 - Modification cutanée
 - Ecoulement mamelonnaire
 - Dépistage
 - Mastite
 - Exploration d'une adénopathie axillaire
 - b. Examen clinique :
 - Interrogatoire : recherche les facteurs de risque de cancer du sein, la date d'apparition des symptômes, mode d'évolution, signes accompagnateurs
 - Examen physique :
 - Inspection : asymétrie des sein, augmentation du volume du sein, écoulement mamelonnaire spontané, présence d'une ride ou autre modification du sein, peau d'orange, signes de mastite (rougeur, œdème), modification du mamelon
 - Palpation : doigts à plat, quadrant par quadrant, y compris la région mamelonnaire, la région para mammaire et le prolongement axillaire
Il doit préciser : aspect, consistance, nombre, le siège, la taille, d'un nodule
Recherche d'une adhérence à la peau ou au muscle pectoral par la manœuvre de Thillaux
Recherche d'une adénopathie axillaire : palpation du creux axillaire doigts en crochet
Examen du sein controlatéral est systématique
 - c. Examens complémentaires :
 - a. Radiologique :
 - Mammographie :

C'est l'examen des seins par les rayons X, la femme se tenant debout, le sein plaqué entre deux plaques et exposé à une source de rayons X.

Deux incidences se font de façon systématique : face et oblique externe dégageant le prolongement axillaire, d'autres incidences et agrandissement peuvent être faits en cas de nécessité.

- Images évocatrices de malignité :

Opacité stellaire à contours spiculés, contenant des micro calcifications, de taille inférieure à la taille palpée à l'examen clinique, avec des modifications cutanées en regard

- Echographie mammaire :

C'est un examen qui se pratique en complément à la mammographie

Elle a un intérêt chez les femmes jeune avec des seins denses dont l'analyse par mammographie est difficile permettant aussi l'analyse des creux axillaires, et de faire des biopsies échoguidées :

Le cancer du sein

A.Aourra

Faculté de médecine Batna 2020

Images évocatrices de malignité sur l'échographie mammaire :

Image hypoéchogène, à contours irréguliers, avec un halo péri tumoral, cône d'ombre postérieur, de grand axe perpendiculaire à au plan cutané.

L'IRM mammaire :

Imagerie par résonance magnétique, c'est un examen avec une performance élevée qui permet une meilleure analyse des glandes mammaires en cas de difficultés diagnostiques, elle est indiquée à but diagnostique dans les situations suivantes :

- En cas de tumeur palpable mais non visible à l'échomammographie
- Maladie de Paget du mamelon
- Carcinome lobulaire infiltrant : entité histologique avec risque élevé de multifocalité
- En cas de traitement conservateur, pour évaluer le volume mammaire

Ces différents examens permettent de classer l'image observée selon la classification BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'American College Of Radiology (ACR) en 7 catégories, de 0 à 6 :

BIRADS	indication
BIRADS 0	Evaluation incomplète, nécessité de compléter le bilan radiologique
BIRADS 1	Examen normal, pas d'indication d'autres explorations
BIRADS 2	Anomalie bénigne, ne nécessitant ni surveillance ni autres examens radiologiques
BIRADS 3	Anomalie probablement bénigne nécessitant une surveillance à court terme
BIRADS 4	Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique
BIRADS 5	Anomalie fortement suspecte de malignité, la vérification histologique est nécessaire
BIRADS 6	Preuve histologique de cancer établie

Biopsie :

Micro biopsie : réalisée en s'aidant de l'échographie mammaire, c'est la technique de choix pour le prélèvement tissulaire en vue d'une analyse anatomopathologique

D'autres techniques de prélèvement existent : macro biopsie, biopsie exérèse dont les indications sont très restreintes

Seule la preuve histologique de malignité permet de porter le diagnostic formel de cancer de sein

IV. Anatomie pathologique :

a. Histologie :

Les tumeurs malignes du sein sont dominées par les tumeurs épithéliales de type carcinome.

Le carcinome canalaire infiltrant, actuellement dit carcinome infiltrant de type non spécifique, est le type histologique le plus fréquent, suivi par le carcinome lobulaire infiltrant.

D'autres types histologiques peuvent être retrouvés : carcinome médullaire, papillaire, micro papillaire, mucineux.....etc

b. Immuno histo chimie :

Le cancer du sein

A.Aourra

Faculté de médecine Batna 2020

C'est une étape primordiale dans le diagnostic du cancer du sein.

Elle permet la vérification de l'expression par les cellules tumorales des récepteurs hormonaux (récepteur à l'œstrogène, récepteur à la progestérone), du récepteur épidermique humain 2 (Her2 : human epidermic receptor2) et la protéine nucléaire Ki67.

Suite à cette analyse les carcinome mammaire sont classés selon une classification moléculaire en 4 catégories :

Catégorie	RH	Her2	Ki67
Luminal A	Positif	Négatif	<14%
Luminal B	Positif	Négatif	>14%
Luminal Her	Positif	Positif	Quelque soit
Her enrichi	Négatif	Positif	Quelque soit
Triple négatif	Négatif	Négatif	Quelque soit

V. Diagnostic différentiel :

a. Devant un nodule du sein

• Tumeurs bénignes du sein :

- Adénofibrome du sein
- Maladie fibrokystique du sein
- Tumeur phyllode bénigne
- Kyste solitaire du sein
- Lipome, papillome, hamartome

• Devant une rétraction cutanée :

- Maladie de Mandore : phlébite superficielle de la paroi thoracique
- Omphalite congénitale du mamelon : souvent bilatérale

• Devant un écoulement mamelonnaire :

- Ectasie canalaire sécrétante
- Papillome intra canalaire
- Galactophorite
- Hyperprolactinémie : écoulement bilatéral

• Devant une mastite :

- Mastite aiguë :

1. Infectieuse : sous forme de lymphangite ou un abcès mammaire, tableau infectieux général et local
2. Thrombophlébite mammaire

- Mastite chronique :

1. Infectieuse : à germes banaux, tuberculose, kyste hydatique, syphilis
2. Mastite granulomateuse : caractérisée par un granulome tuberculeux sans caséum
3. Mastite à plasmocyte : évolue en 2 temps :
Phase aiguë : mastite inflammatoire
Phase chronique : seins involués, multiples avec de multiples calcifications galactophoriques

VI. Bilan d'extension :

1. Examen clinique des deux seins et des creux axillaire. Examen clinique général
2. Radiologique :

Le cancer du sein

A.Aourra

Faculté de médecine Batna 2020

Radiographie thoracique ou scanner thoracique : à la recherche de localisations secondaires pulmonaires, médiastinales, ou osseuses thoraciques

Echographie abdomino pelvienne ou scanner abdomino pelvien : à la recherche de localisations secondaires hépatiques ou ganglionnaires abdominales profondes

Scintigraphie osseuse : permet de faire une cartographie des lésions osseuses sur l'ensemble du squelette.

VII. Classification TNM :

Au terme du bilan diagnostique et d'extension, le cancer du sein doit être classé selon la classification TNM 8^e édition de l'année 2017 de l'UICC (union internationale contre le cancer) et AJCC (American joint comitee on cancer) :

Paramètre	Désignation
T : Tumor	
T0	Absence de tumeur primitive
Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
Tis	Carcinome in situ
T1 : T≤2cm	T1mi : T<0.1cm dans son plus grand diamètre
	T1a : T>0.1cm et ≤ 0.5cm dans son plus grand diamètre
	T1b : T>0.5cm et ≤01cm dans son plus grand diamètre
	T1c : T>01cm et ≤2cm dans son plus grand diamètre
T2 :	Tumeur primitive >2cm et ≤05cm
T3 :	Tumeur primitive >05cm dans son plus grand diamètre sans la présence d'une des caractéristiques de la catégorie T4
T4 : extension à la paroi thoracique ou à la peau	T4a : extension à la paroi thoracique (à l'exception du muscle pectoral)
	T4b : extension à la peau : ulcération, nodule cutané homolatéral, ou œdème (aspect peau d'orange inclus dans cette catégorie)
	T4c : T4a+ T4b : extension à la paroi thoracique et à la peau à la fois
	T4d : mastite carcinomateuse occupant plus de 30% du volume du sein
N : Nodes adénopathies régionales	
Nx :	L'infiltration ganglionnaire régionale ne peut être évaluée
N0 :	Absence d'adénopathie loco régionale
N1 :	Ganglion axillaire homolatéral mobile
N2 :	Ganglion axillaire homolatéral fixe (N2a) ou ganglion mammaire interne en absence de ganglion axillaire homolatéral (N2b)
N3	N3a : Ganglion sous claviculaire avec ou sans ganglion axillaire homolatéral
	N3b :Ganglion mammaire interne avec ganglion axillaire homolatéral
	N3c : ganglion sus claviculaire homolatéral
M :metastase à distance	
Mx	Evaluation impossible des méstastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Le cancer du sein

A.Aourra

Faculté de médecine Batna 2020

Regroupement par stades :

Stade		T	N	M
Stade 0		Tis	N0	M0
Stade I	la	T1	N0	M0
	lb	T0, T1	N1mi	M0
Stade II	IIa	T0, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	IIb	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stade III	IIIa	T0, T1, T2	N2	M0
	IIIb	T4	N0, N1, N2	M0
	IIIc	T1, T2, T3, T4	N3	M0
Stade IV		αT	αN	M1

VIII. Traitement :

1. Chirurgie :

C'est le seul traitement curateur du cancer du sein

• Buts :

- Obtenir le contrôle loco régional de la maladie
- Recueillir les éléments histo pronostiques

NB : la BDR ou base de résection est la distance entre la cellule tumorale la plus superficielle et le tissu sain enlevé avec la tumeur

• Types :

- Traitement conservateur : la marge de résection doit obligatoirement être $\geq 2\text{mm}$, le geste doit donc être in sano c'est-à-dire passer dans le tissu sain
Tumorectomie : c'est l'exérèse de la tumeur
Quadrantectomie : c'est l'ablation d'un quadrant du sein
- Traitement radical : mastectomie : c'est l'ablation de la totalité de la glande mammaire avec la plaque aréolo mamelonnaire, la marge de résection est de 1mm
- Curage axillaire : c'est le prélèvement des ganglions axillaires, un minimum de 10 ganglions doivent être prélevés
- Ganglion sentinelle : c'est le repérage du premier relai ganglionnaire de la tumeur en injectant du bleu de méthylène, ensuite on procède à un prélèvement de 1 ou 2 ganglions avec examen anapath extemporané pour vérifier l'infiltration de ces ganglions par la maladie
En cas de résultat négatif, le curage est évité, mais si le résultat est positif le chirurgien doit procéder au curage axillaire

Complications de la chirurgie :

Lymphœdème du membre supérieure : augmentation du volume du membre supérieure suite à l'accumulation du liquide lymphatique, c'est une complication du curage axillaire
Lymphocèle, infection du site opératoire, lâchage de cicatrice, inconfort esthétique.

2. Radiothérapie :

Augmente le contrôle loco régional et améliore le pronostic de la maladie.

Irradiation de la paroi thoracique avec le creux axillaire en cas de traitement radical

Irradiation du sein restant avec le lit tumoral et le creux axillaire en cas de traitement conservateur

Le cancer du sein

A.Aourra

Faculté de médecine Batna 2020

Le creux sus claviculaire peut être inclu dans le champs d'irradiation s'il est infiltré par la tumeur.

Les doses de rayons délivrées varient entre 50 et 60 grays

Complications de la radiothérapie :

Précoce :

Radio dermite, erythème, pneumopathie intersitielle .

Tardive :

Hypothyroïdie, insuffisance cardiaque (si côté gauche irradié)

3. Chimiothérapie :

Buts :

Lutter contre la maladie micro métastatique après le traitement loco régional

Améliorer les conditions de chirurgie en cas de formes localement avancées

Contrôler la maladie métastatique en cas formes disséminées

Deux familles de drogues ont un rôle majeur dans le cancer du sein : les taxanes (docetaxel et paclitaxel) et antracyclines (doxorubicine et épirubicine)

Modalités de chimiothérapie :

Néo adjuvante : avant la chirurgie, permet de réduire le volume tumoral et d'améliorer les conditions et les résultats de la chirurgie.

Adjuvante : après le traitement chirurgical, elle vise à lutter contre la maladie micro métastatique (cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme sans manifestations morphologiques).

Métastatique : permet d'améliorer le contrôle de la maladie et d'augmenter la survie sans progression tumorale et la survie globale.

Effets secondaires :

Varient selon les drogues utilisées, la toxicité hématologie (anémie, leucopénie, et thrombopénie) est quasiment constante.

4. Thérapie ciblée :

Ce sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires sur la cellule tumorale.

La cible la plus importante dans le cancer du sein est le Her2.

Le trastuzumab est le premier médicament utilisé contre cette molécule.

D'autres molécules sont utilisées pour cibler la protéine Her2 : pertuzumab, TDM1 et Lapatinib

D'autres thérapies ciblées sont utilisées dans le cancer du sein :

inhibiteur du cycle cellulaire : anti CDK4/6 : Palbocicib, ribociclib.

Inhibiteur de la voie mTOR : everolimus

5. Hormonothérapie :

Indiquée dans les formes exprimant les récepteurs hormonaux à l'étude immuno histo chimique.

Différentes molécules existent :

Famille	Molécule	Présentation
Anti oestrogène	Tamoxifène	Comp 10 et 20mg
	Fulvestrant	Injection de 250mg
Anti aromatase non stéroïdiens	Anastrozol	Comp 1mg
	Letrozol	Comp 2.5mg
Anti aromatase stéroïdien	Exemestane	Comp 25mg

Le cancer du sein

A.Aourra

Faculté de médecine Batna 2020

La suppression de la fonction ovarienne : indiquée chez les femmes en activité génitale (non ménopausées) afin de freiner la sécrétion d'œstrogènes par les ovaires :

Différents moyens permettent d'obtenir cette suppression :

Annexectomie bilatérale

Ovariolyse radique

Suppression chimique : par les analogues de la LH-RH

Différentes molécules au sein de cette famille :

Gosérintine, triptoréline, et leuproréline

Indications thérapeutiques : le projet thérapeutique de tout cancer du sein doit OBLIGATOIREMENT être discuté au sein d'une réunion de concertation pluri disciplinaire qui regroupe : radiologue, chirurgien, pathologiste, radiothérapeute et oncologue

Les indications peuvent être schématisé d'une façon globale comme suit :

Les formes localisées :

Chirurgie+/- chimiothérapie adjuvante+/- radiothérapie+/- thérapie ciblée+/- hormonothérapie+/- surveillance

Les formes localement avancées :

Chimiothérapie néo adjuvante+/- chirurgie+/- radiothérapie+/- hormonothérapie+/- surveillance

Les formes métastatiques :

Chimiothérapie ou hormonothérapie+/- thérapie ciblées

La chirurgie et la radiothérapie sont discutées au cas par cas dans les formes métastatiques, et peuvent avoir des indications comme un traitement symptomatique dans le cadre d'une urgence carcinologique : exemple d'une compression médullaire par une métastase vertébrale

IX. Surveillance :

Moyens

- clinique: examen clinique des seins+ examen général
- Radiologique: échomammographie+ radiographie thoracique+ échographie abdominale
- Biologique: marqueurs tumoraux
- Rythme:

Période	Rythme
Les 2 à 3 premières années	Chaque trois mois
Jusqu'à 5 ans	Chaque 6 mois
Après 5 ans	Annuel

X. Le pronostic :

Le pronostic est variable

Dépend du profil moléculaire, stade TNM et la qualité du geste opératoire

Stade I: 95% de survie à 5 ans

Stade II: 84% de survie à 5 ans

Stade III: 65% de survie à 5 ans

Stade IV: 10% de survie à 5 ans