

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Amar Téliidji – Laghouat
Faculté de Médecine



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine

L'IMPACT DES FACTEURS GÉOGRAPHIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX SUR LE STADE DE DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN DANS LA WILAYA DE LAGHOUCAT

Présenté et soutenu publiquement le 03 Juillet 2022

Réalisé par :

LAKEHAL Maroua

LEDRA Kaouter

LOUCIF Sarra

Encadré par :

Professeur BENLAHRECH Zakia Batoul

Docteur OUALID Mohamed

Membres de jury :

Professeur BENAZOUZ Redouane, président

Docteur BOUDOUAIA Nadhem, examinateur

Année universitaire : 2021/2022

DEDICACE

Je dédie cette thèse :

A mes très chers parents qui m'ont aimé depuis le jour où j'ai ouvert les yeux, qui m'ont soutenu durant mes années d'études, voici le fruit de vos prières, sacrifices et soutiens.

A mes chers frères et sœur, mes remerciements pour l'amour et la tendresse que vous m'avez donné.

A toute ma famille, je tiens à vous exprimer mon amour et ma tendresse.

A mes très chers amies et collègues de promotion qui comptent beaucoup dans ma vie.

A tous mes enseignants qui méritent beaucoup de respect et considération.

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse ; que Dieu vous bénisse.

Dr. LEDRA Kaouter

Dr. LAKEHAL Maroua

Dr. LOUCIF Sarra

REMERCIEMENTS :

Nous remercions tout d'abord, ALLAH qui nous a donné la force et le courage de terminer notre cycle d'études et élaborer ce modeste travail.

Nous tenons à remercier toutes les personnes sans lesquelles ces années d'études n'auraient été que le pâle reflet de celles que nous avons passées.

Nos sincères remerciements à nos encadrants : Professeur BENLAHRECH et Docteur OUALID, qui sont la cause essentielle de la finalisation de ce mémoire, après ALLAH, leur encadrement exceptionnel, leur patience, rigueur et disponibilité.

Enfin nous remercions aussi tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire, ainsi que tous qui ont participé à notre formation.

TABLE DES MATIÈRES :

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES DIAGRAMMES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

I. INTRODUCTION

II. RAPPELS FONDAMENTAUX

1. Anatomie du sein

1.1 Structure

- 1.1.1 Enveloppe cutanée
- 1.1.2 Glande mammaire
- 1.1.3 Enveloppe cellulo-adipeuse

1.2 Vascularisation

- 1.2.1 Artères
- 1.2.2 Veines
- 1.2.3 Lymphatiques

2. Facteurs de risque

2.1 Sexe

2.2 Age

2.3 Facteurs hormonaux

- 2.3.1 Age précoce des premières menstruations
- 2.3.2 Ménopause tardive
- 2.3.3 Contraceptifs oraux
- 2.3.4 Traitement hormonal substitutif

2.4 Facteurs de reproduction

- 2.4.1 Multiparité et âge précoce à la 1^{ère} maternité
- 2.4.2 Allaitement naturel

2.5 Facteurs génétiques

- 2.5.1 Maladies bénignes du sein
- 2.5.2 Predisposition génétique
- 2.5.3 Densité mammographique

2.6 Facteurs hygiéno-diététiques

- 2.6.1 Obésité
- 2.6.2 Activité physique

2.7 Facteurs socio-économiques et géographiques

3. Epidémiologie

3.1 Dans le monde

- 3.1.1 Incidence du cancer du sein
- 3.1.2 Mortalité par cancer du sein

3.2 En Algérie

4. Diagnostic

- 4.1 Diagnostic clinique
 - 4.1.1 Anamnèse
 - 4.1.2 Examen clinique
- 4.2 Diagnostic radiologique
 - 4.2.1 Mammographie
 - 4.2.2 Echographie mammaire
 - 4.2.3 IRM mammaire
- 4.3 Diagnostic histologique
 - 4.3.1 Aspiration ou ponction cytologique
 - 4.3.2 Micro-biopsie
 - 4.3.3 Macro-biopsie

5. Anatomopathologie

- 5.1 Carcinomes non infiltrants
 - 5.1.1 Carcinome canalaire in situ
 - 5.1.2 Carcinome lobulaire in situ
- 5.2 Carcinomes infiltrants
 - 5.2.1 Carcinomes non spécifiques
 - 5.2.2 Carcinomes spéciaux
 - 5.2.3 Types rares

6. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

- 6.1 Stratégie thérapeutique
- 6.2 Traitement chirurgical
 - 6.2.1 Chirurgie mammaire conservatrice
 - 6.2.2 Chirurgie mammaire non conservatrice
 - 6.2.3 Chirurgie oncoplastique
 - 6.2.4 Suites post-opératoires de la chirurgie tumorale
 - 6.2.5 Curage ganglionnaire axillaire
 - 6.2.6 Ganglion sentinelle axillaire
 - 6.2.7 Suites du curage ganglionnaire
 - 6.2.8 Chirurgie plastique reconstructrice
 - 6.2.9 Mastectomie préventive
- 6.3 Radiothérapie
 - 6.3.1 Radiothérapie externe
 - 6.3.2 Curiethérapie
 - 6.3.3 Déroulement d'une radiothérapie
 - 6.3.4 Effets secondaires
- 6.4 Chimiothérapie
 - 6.4.1 Principaux protocoles utilisés
 - 6.4.2 Effets secondaires
- 6.5 Hormonothérapie
 - 6.5.1 Anti-œstrogènes
 - 6.5.2 Inhibiteurs de l'aromatase
 - 6.5.3 Agonistes de la LH-RH
 - 6.5.4 Progestatifs anti-cancéreux

- 6.6 Immunothérapie et thérapies ciblées
 - 6.6.1 Anticorps monoclonaux
 - 6.6.2 Inhibiteurs de protéines kinase

7. Cas particuliers

- 7.1 Cancer du sein chez l'homme
- 7.2 Cancer du sein bilatéral
- 7.3 Cancer du sein au cours de la grossesse
- 7.4 Cancer du sein chez la femme âgée

8. Surveillance

- 8.1 Objectifs
- 8.2 Durée et modalités de suivis
- 8.3 Surveillance clinique
- 8.4 Surveillance para-clinique
- 8.5 Surveillance des patientes sous traitement antihormonal

9. Dépistage

- 9.1 Définition
- 9.2 Dépistage du cancer du sein en Algérie
 - 9.2.1 En l'absence de facteurs de risque
 - 9.2.2 En présence de facteurs de risque personnels
 - 9.2.3 En présence de facteurs de risque familiaux

III. MATERIELS ET METHODES

IV. RESULTATS

V. RESULTAT PRINCIPAL

VI. DISCUSSION

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIGRAPHIE

RÉSUMÉ

ABSTRACT

ملخص

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR	American College of Radiology.
ADN	Acide Désoxyribonucléique.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la santé.
ATCD	Antécédents.
BRCA 1	Breast cancer gène 1
BRCA 2	Breast cancer gène 2
AURA	Réseau Régional de Cancérologie Auvergne-Rhône-Alpes.
CIRC	Centre international de la recherche sur le cancer.
cTNM	Clinical Tumor Node Metastasis
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator.
Ig	Immunoglobuline.
IMC	Indice de masse corporelle
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
LH-RH	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires.
OMS	Organisation mondiale de la santé.
pTNM	Pathological Tumor Node Metastasis.
RH	Récepteurs Hormonaux.
SBR	Scarf-Bloom et Richardson.
SERD	Selective Estrogen Receptor Downregulator.
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator.
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences.
THS	Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause.
TNM	Taille Node Metastasis.
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor.

LISTE DES DIAGRAMMES :

Diagramme 01 : lieu de résidence

Diagramme 02 : tranches d'âge.

Diagramme 03 : Age de la ménarchie.

Diagramme 04 : Ménopause.

Diagramme 05 : Adénopathies.

Diagramme 06 : Classification BI-RADS.

Diagramme 07 : Caractère infiltrant.

Diagramme 08 : Type histologique.

Diagramme 09 : Classification moléculaire.

Diagramme 10 : Adresse vs stade du diagnostic.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Coupe sagittale de la région mammaire.

Figure 02 : Vascularisation du sein.

Figure 03 : Système lymphatique du sein.

Figure 04 : Taux d'incidence standardisé du cancer du sein sur la population mondiale.

Figure 05 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en fonction des régions.

Figure 06 : Localisations Principales de différents types de cancer chez la femme.

Figure 07 : Répartition de l'incidence du cancer du sein par tranche d'âge chez les deux sexes, réseau Est et sud Est 2017.

Figure 08 : Comparaison des incidences du cancer du sein de quelques registres du réseau Est et sud Est 2017.

Figure 09 : Carcinome infiltrant de type non spécifique fait de lobules au sein d'un stroma fibreux.

Figure 10 : Expression nucléaire de l'anticorps anti-récepteurs aux oestrogènes.

Figure 11 : Expression nucléaire de l'anticorps anti-récepteurs à la progestérone.

Figure 12 : Expression membranaire complète de l'anticorps anti-oncoprotéine Her2.

Figure 13 : Petits groupes cellulaires infiltrant le tissu mammaire en files indiennes.

Figure 14 : Population de petites cellules monomorphes avec cytoplasme peu abondant.

Figure 15 : Cavité centrale d'aspect clair entourée de cellules tumorales.

Figure 16 : Petits amas de cellules tumorales siégeant au sein d'espaces clairs de rétraction.

Figure 18 : Expression nucléaire de l'anticorps anti-récepteurs aux oestrogènes.

Figure 17 : tubules de cellules épithéliales.

Figure 19 : Petits îlots de cellules dans des espaces clairs remplis de mucine.

Figure 20 : Expression nucléaire de l'anticorps anti-récepteurs aux oestrogènes.

Figure 21 : Axes conjonctifs arborisés bordés par des cellules épithéliales.

Figure 22 : Petites cellules entouré d'un stroma fibroblastique.

Figure 23 : Pléomorphisme modéré.

Figure 24 : Croissance syncytiale et infiltrat lymphoplasmocytaire dense.

Figure 25 : Abondant matériel mucoïde.

Figure 26 : Cytoplasme abondant.

Figure 27 : Grosses cellules à cytoplasme acidophile.

Figure 28 : Gros nucléoles.

Figure 29 : Architecture histologique hétérogène.

Figure 30 : Illustration de la chirurgie mammaire conservatrice.

Figure 31 : Illustration d'une chirurgie mammaire non conservatrice.

Figure 32 : Illustration d'une mastectomie radicale modifiée.

Figure 33 : Exérèse des ganglions sentinelles.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 01 : Principe général du traitement du cancer du sein.

Tableau 02 : Comparaison des protocoles de chimiothérapie du cancer du sein en situation adjuvante et néo- adjuvante entre l'institut Gustave Roussy et le réseau ONCO AURA.

Tableau 03 : Lieu de résidence.

Tableau 04 : Tranches d'âge.

Tableau 05 : Situation matrimoniale.

Tableau 06 : Troubles de la fertilité.

Tableau 07 : Age de la première grossesse.

Tableau 08 : Allaitement.

Tableau 09 : Prise de contraception.

Tableau 10 : Traitement hormonal substitutif.

Tableau 11 : Antécédents de pathologies mammaires non malignes.

Tableau 12 : Topographie par côté.

Tableau 13 : Topographie par quadrants.

Tableau 14 : Adénopathies.

Tableau 15 : Classification BI-RADS.

Tableau 16 : Stade TNM.

Tableau 17 : Caractère infiltrant.

Tableau 18 : Type histologique.

Tableau 19 : Classification moléculaire.

Tableau 20 : Type de chirurgie.

Tableau 21 : Radiothérapie.

Tableau 22 : Chimiothérapie néo-adjuvante.

Tableau 23 : Chimiothérapie adjuvante.

Tableau 24 : Hormonothérapie.

Tableau 25 : Tableau croisé exposant l'adresse au stade du cancer

Tableau 26 : Test KHI

INTRODUCTION

Le cancer du sein, enjeu majeur de santé publique en Algérie et dans le monde, représentant le premier cancer de la femme en termes d'incidence et de mortalité, avec 11847 nouveaux cas enregistrés annuellement et environ 3367 décès par an en Algérie. (1)

A l'heure actuelle, le cancer du sein est considéré comme une pathologie multifactorielle et multiforme qui peut se rattacher à plusieurs spécialités (gynécologie, chirurgie, oncologie, anatomopathologie, radiologie...) pour permettre une approche pluridisciplinaire.

Ce cancer requiert une attention particulière sur tous les plans (épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et psychologique). Sa particularité est qu'il met à l'épreuve l'image corporelle, la féminité, et même la sexualité et donc au sens large l'énergie vitale de la femme.

Problématique :

De très nombreux facteurs de risque sont déjà connus et étudiés, plusieurs axes de recherches sont développés sur toutes les étapes de la maladie, mais l'influence de certains facteurs notamment les facteurs socio-économiques et géographiques au stade de diagnostic de la maladie reste encore peu étudiée dans notre pays.

Ainsi, durant notre stage en chirurgie on a remarqué un taux relativement élevé du cancer du sein découvert à un stade tardif notamment chez la femme rurale.

Dans ce contexte et dans le but de chercher une relation de causalité entre la nature rurale de la zone de résidence et le diagnostic tardif du cancer du sein nous avons réalisé cette étude avec comme objectifs :

Objectif principal :

Déterminer une relation de causalité entre les facteurs géographiques et environnementaux et le diagnostic tardif de cancer du sein chez la femme à Laghouat.

Objectifs secondaires :

- Déterminer le rôle des facteurs socioéconomiques qu'ils soient individuels ou collectifs dans le stade de diagnostic de la maladie et dans la qualité de sa prise en charge.
- Etudier les différents aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de cancer du sein dans la wilaya de Laghouat.
- Explorer l'influence des facteurs géographiques et environnementaux afin d'en tirer des connaissances et une application pratique dans la prévention, qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire.

II. RAPPELS FONDAMENTAUX

1. Anatomie du sein :

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax en avant du muscle grand pectoral. Ils s'étendent de la 3ème à la 7ème côte. Et transversalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure.(2)

1.1. Structure :

1.1.1. *Enveloppe cutanée :*

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène, on lui décrit trois zones :

- Zone périphérique : elle est lisse, souple et douce au toucher.
- Zone moyenne : c'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50 mm de diamètre. Son aspect est rendu granuleux par la présence de glandes sébacées : tubercules de MORGAGNI. Ces glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.
- Zone centrale : c'est le mamelon, il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole.

1.1.2. *Glande mammaire :*

Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules possédant chacun leur canal excréteur ou canal galactophore, dans lequel se jettent les canaux secondaires des acini et des lobules.

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

1.1.3. *Enveloppe cellulo-adipeuse :*

Elle est formée par deux couches graisseuses :

- La couche antérieure : Pré-glandulaire, n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande.
- La couche postérieure : Elle est limitée par le fascia superficialis, séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif.

L'ensemble peau, glande, graisse glisse sur le grand pectoral.

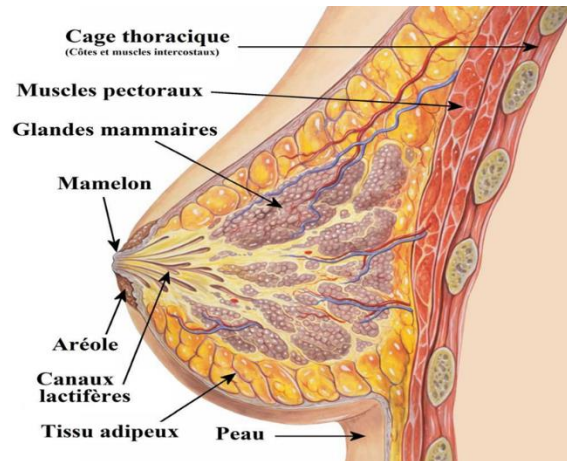


Figure 01 : Coupe sagittale de la région mammaire

1.2. Vascularisation :

1.2.1. Artères :

- L'artère mammaire interne : Branche de l'artère sous-clavière, donne des branches perforantes pour la partie médiale du sein.
- Les branches des intercostales : Destinées à la paroi antérolatérale du sein.
- Les branches de l'artère axillaire : Destinées aux côtés latéral et inférieur de la glande, représentées par :
 - La branche thoracique de l'acromio-thoracique.
 - La thoracique supérieure et les petites thoraciques.
 - La sous-scapulaire.
 - Et surtout l'artère mammaire externe.

1.2.2. Veines :

- Le réseau veineux superficiel : visible pendant la grossesse, formant le cercle veineux de Haller.
- Les veines profondes suivant le trajet des artères homonymes et se groupent en 03 courants
 - Les veines mammaires externes en dehors, qui se jettent dans la veine axillaire.
 - Les veines mammaires internes, en dedans, qui se jettent dans le TVBC.
 - Les veines perforantes des intercostales, qui se drainent dans le système azygos.

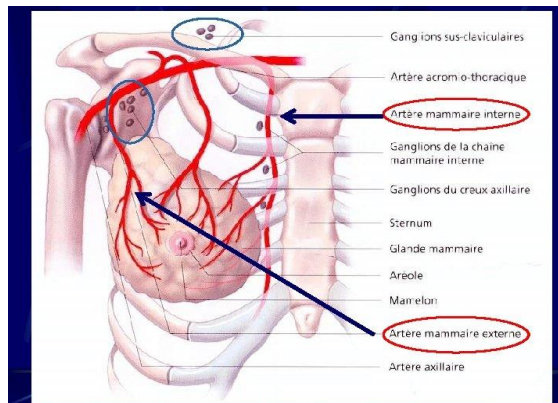


Figure 02 : Vascularisation du sein

1.2.3. Les lymphatiques :

Il existe trois voies de drainage lymphatique, leur importance est capitale en matière d'extension des cancers du sein.

- Nœuds axillaires : avec 02 voies de drainage :
 - Principale : vers le groupe pectoral, au niveau de la fosse axillaire.
 - Accessoire : vers les nœuds apicaux.
- Nœuds para-sternaux : drainent la partie médiale de la glande.
- Nœuds supra-claviculaires : drainent la partie supérieure de la glande.

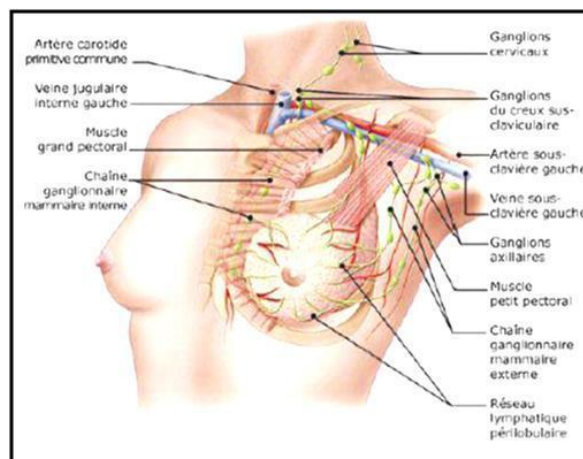


Figure 03 : Système lymphatique du sein

2. Les facteurs du risque du cancer du sein :

2.1. Le sexe :

C'est le principal facteur de risque, car il concerne 99% de femmes contre 1% d'hommes.(3)

2.2. L'âge :

La probabilité de développer un cancer du sein augmente avec l'âge. Environ deux tiers sont diagnostiqués chez des femmes âgées de plus de 55 ans et 10% chez les femmes de moins de 40 ans.(4)

2.3. Facteurs hormonaux :

2.3.1. 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. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. (5)

2.3.2. 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.

Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale.(6)

2.3.3. Contraceptifs oraux :

La plupart des études conduites sur la corrélation entre la prise des contraceptifs oraux et l'augmentation du risque de développer un cancer du sein ont été menées sur des contraceptifs mêlant deux hormones : les œstrogènes et la progestérone.

Une étude danoise de grande ampleur, portant sur 1,797,932 femmes âgées de 15 à 49 ans et se déroulant sur 10 ans, a permis de comparer les risques de cancer du sein observés chez des femmes prenant des contraceptifs oraux à ceux encourus par les femmes ne suivant aucun traitement hormonal.

L'étude conclut que la prise d'un contraceptif hormonal accroît le risque de cancer du sein d'environ 20%, et croît significativement tout au long de la durée d'utilisation du contraceptif.(7)

2.3.4. Traitement hormonal substitutif (THS) :

24 études ont été croisées et analysées portant sur les données de 108647 femmes ménopausées présentant un cancer du sein.

L'étude démontre qu'une femme de 50 ans qui suit pendant 05 ans un THS composé de progestérone et d'œstrogènes en continu a 8,3% de risques de développer un cancer du sein,

Concernant les femmes suivant un THS par intermittence sur une durée de cinq ans, le taux de risque chute est à 7,7 %.(8)

2.4. Facteurs liés à la reproduction :

2.4.1. 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.(9)

2.4.2. Allaitement naturel :

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.

La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein.(9)

2.5. Facteurs génétiques :

2.5.2. 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. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux ; tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois.(10)

2.5.3. Prédisposition génétique :

On estime qu'environ 10% des cancers du sein ont une prédisposition génétique ou une histoire familiale, en France cela représente environ 2000 nouveaux cas des cancers du sein.

Il existe principalement deux gènes de prédisposition au cancer du sein : le gène BRCA1, gène de grande taille, localisé au niveau du chromosome 17, et le gène BRCA2 présent sur le chromosome 13, leur mutation (un seul allèle suffit) peut augmenter le risque de cancer du sein.(9)

2.5.4. Densité mammographique :

Elle mesure le rapport entre le tissu conjonctif et glandulaire, et le tissu graisseux. Les femmes avec une forte densité mammaire ont un risque de cancer du sein multiplié par 4 par rapport aux densités mammaires les plus basses.(10)

2.6. Facteurs hygiéno- diététiques :

2.6.2. Obésité :

L'existence d'une association entre l'IMC et l'incidence du cancer du sein est bien établie chez les femmes ménopausées. Pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m², l'augmentation de risque de cancer du sein après la ménopause est estimée entre 12 et 13 %. Un gain de 25 kg après l'âge de 18 ans augmente le risque de cancer du sein de 45 %.

Néanmoins, d'autres auteurs ne retrouvent pas de liaison obésité-cancer du sein, comme l'étude Suisse qui suggère que le risque ne concerne pas les régions ne souffrant pas d'épidémie d'obésité.(11)

2.6.3. 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.(6)

2.7. Facteurs socio-économiques et géographiques :

Ces deux facteurs peuvent influencer le diagnostic, la prise en charge et l'évolution des maladies.

Dans notre société les moyens sont partagés de façon inégale entre les individus, cette répartition conduit à l'existence d'une hiérarchie sociale, la position d'une personne dans cette hiérarchie détermine son statut socio-économique, les trois dimensions qui fixent la position dans cette hiérarchie sociale sont : l'éducation, les revenus et la profession.(12)

Une étude a été effectuée dans les pays du nord d'Europe les plus touchés par le cancer de sein qui a mis en évidence une différence de statut socio-économique à la fois pour l'incidence (plus fréquent chez les femmes de milieux plus favorisés), le stade de découverte et de la survie moins bon chez les patientes de niveau socio-économique plus faible.(13)

Aussi le lieu d'habitation : urbain ou rural et l'éloignement des grands centres de dépistage et de traitement influence le diagnostic du cancer du sein.

Une étude du cancer du sein dans le département du Rhône(France) montre que l'incidence élevée du cancer du sein est liée à la structure urbaine de ce département, toutefois on constate que les zones urbaines et rurales sont hétérogènes en matière d'incidence.(13)

3. Epidémiologie :

3.1. Dans le monde :

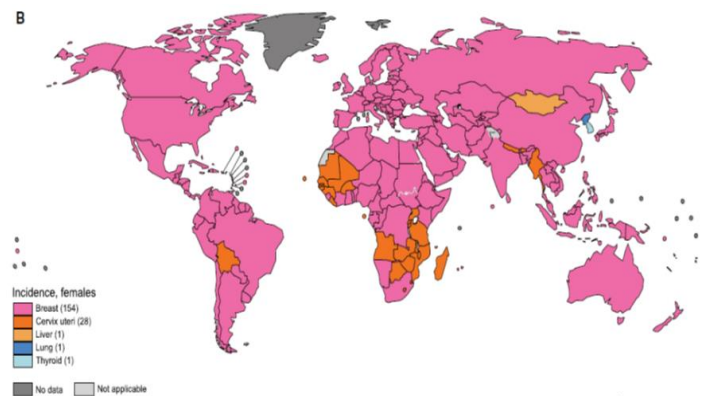
3.1.2. Incidence du cancer du sein :

Le cancer du sein féminin est devenu le type de cancer le plus couramment diagnostiqué dans le monde. D'après un rapport publié en 2020 sur des données produites par le CIRC : le cancer du sein est le principal cancer féminin dans 159 pays sur les 185 étudiés. C'est également le plus meurtrier pour 110 de ces pays.(14)

Un total de 2,3 millions de cas a été confirmé, dépassant pour la première fois le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon.

Les cancers du sein représentent dorénavant 11,7% de toutes les tumeurs déclarées chez les hommes et les femmes.

Les femmes les plus touchées sont celles vivant dans les territoires à haut niveau de revenu (Amérique du Nord, Europe). En cause, des facteurs de risque liés au mode de vie présents dans les pays développés comme le tabagisme, l'alcool, la sédentarité, le surpoids, et le fait d'avoir moins d'enfants.(15)



3.1.3. Mortalité par cancer du sein :

Le taux de mortalité par cancer du sein comparatif par âge a chuté de 40% entre les années 1980 et 2020. Les pays qui sont parvenus à réduire la mortalité par cancer du sein ont réussi à atteindre une réduction de la mortalité annuelle par cancer du sein de 2 à 4 % par an.

Cette disparité dans l'évolution de la mortalité liée à ce cancer peut être expliquée par le diagnostic plus précoce lié au dépistage généralisé dans la plupart des pays développés, et par l'amélioration de la prise en charge de cette maladie grâce à l'utilisation des schémas thérapeutiques plus efficace, contrairement dans les pays en voie de développement le diagnostic du cancer du sein se fait généralement à des stades avancés.(16)

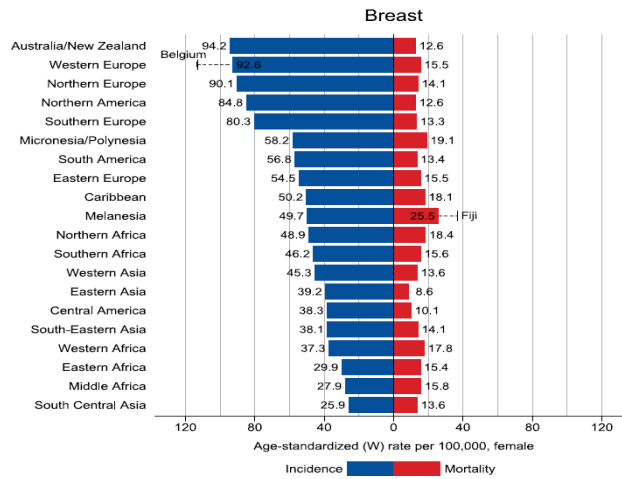


Figure 05 : Taux d'incidence et de mortalité en fonction des régions du cancer du sein

3.2. En Algérie :

En Algérie, le cancer du sein est considéré comme étant le premier cancer de la femme, représentant 40% des cancers féminins avec 11847 nouveaux cas enregistrés annuellement.

C'est la première cause de mortalité par cancer avec 3367 décès par an selon le CIRC.

Son taux d'incidence a augmenté entre 1990 et 2017 de 3,7 % par an durant la décennie 90, et de plus de 7% à partir de 2014.(17)

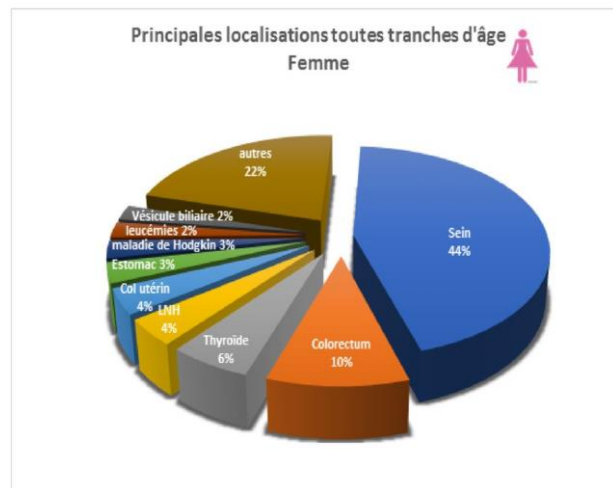


Figure 06 : Principales localisations toutes tranches d'âge femmes

Selon le registre du réseau Est et Sud-Est le taux d'incidence brut passe de 40.8 en 2014 à 61.9 pour 100000 habitants en 2017.

Le cancer du sein commence à augmenter à partir de 20 ans, atteint son maximum entre 50 et 64 ans, puis diminue chez les femmes qui ont plus de 65 ans. Donc La particularité épidémiologique du cancer du sein chez la femme jeune se confirme.(17)

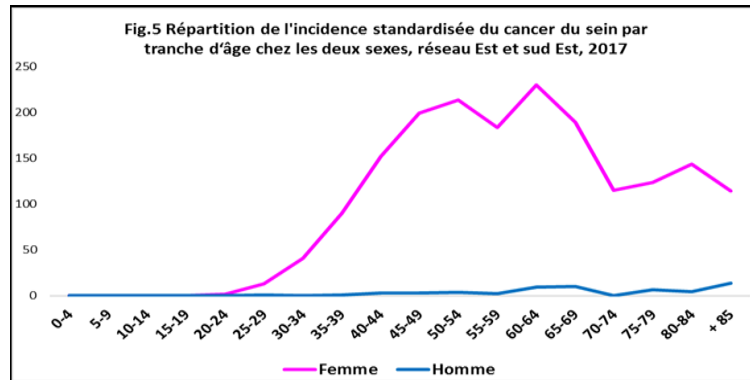


Figure 07 : Répartition de l'incidence du cancer du sein par tranche d'âge chez les deux sexes, réseau Est et sud Est 2017

L'incidence du cancer du sein occupe la première place dans toutes les wilayas selon le réseau Est Sud-Est.

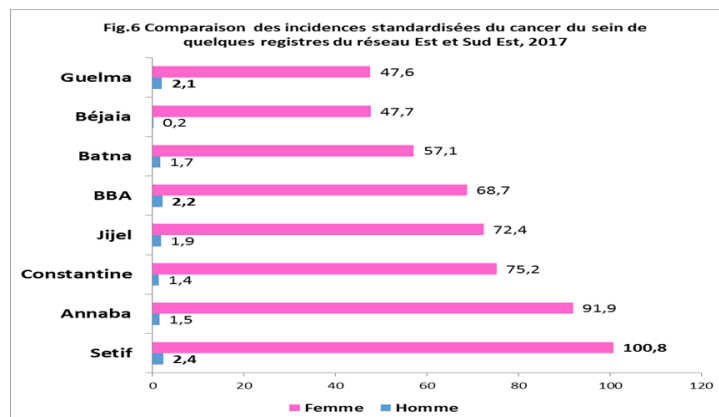


Figure 08 : Comparaison des incidences du cancer du sein de quelques registres du réseau Est et sud Est 2017

4. Diagnostic :

4.1. Diagnostic clinique :

Le cancer mammaire est diagnostiqué le plus souvent suite à la découverte par la patiente elle-même d'un nodule du sein, cette circonstance représente 90% des cas.

Elle représente 87% chez la femme jeune comparée à 55% seulement chez la femme âgée.

La découverte d'un nodule du sein représente 100% des cas, le nodule n'a été associé à d'autres signes (mastodynie ou modification cutanée) que dans 3.7% des cas.(2)

4.1.1. Anamnèse :

L'interrogatoire de la patiente doit être complet, comportant notamment :

- La recherche des antécédents familiaux et personnels.
- Statut ménopausique, prise ou non d'un traitement substitutif ou d'une contraception, devant être interrompue.
- Les circonstances de découverte de la tumeur et la notion éventuelle d'évolutivité.

4.1.2. Examen clinique :

L'examen clinique mammaire doit être un examen détaillé, de façon systématique et stéréotypé ; s'effectue dans plusieurs positions (debout, assise, et couché) de manière bilatérale, symétrique et comparative.

- Inspection : C'est le premier temps de l'examen à la recherche :
 - D'une Asymétrie, déformation du contour mammaire.
 - Des Anomalies du mamelon : Rétraction, écoulement spontané, érosion.
 - Dépression en cupule ou en méplat.
 - Infiltration de la plaque aréolo-mamelonnaire.
 - Phénomène de peau d'orange.
 - Signes inflammatoires : érythème, œdème, circulation collatérale.
 - Ulcérations dans les formes évoluées
- Palpation : va noter une tuméfaction ou un nodule en précisant le siège, la taille, le plus grand diamètre, limites, consistance et mobilité. On retrouve le plus souvent une tumeur unique, unilatérale et indolore.

Les caractéristiques cliniques faisant évoquer une tumeur maligne : (18)

- Tumeur irrégulière dure, peu mobile
- Fixation de la tumeur au plan profond
- Rétraction ou voussure cutanée en regard
- Modification du mamelon : rétraction, lésion pseudo-eczématiforme de Paget
- Signes inflammatoires
- Adénopathies axillaires et/ou sus-claviculaires suspectes.

4.2. Diagnostic radiologique :

4.1.3. Mammographie :

La mammographie est l'examen d'imagerie de référence qu'elle soit réalisée dans le cadre d'un dépistage (femme asymptomatique) ou lors d'un bilan diagnostique (examen clinique anormal). Elle comporte au minimum deux incidences par sein (face et oblique externe) et peut être complétée, en cas d'anomalie, par d'autres incidences (profil strict, compression localisée) et par des clichés en agrandissement.(19)

Différentes types d'images sont à rechercher :

- Les opacités :
 - Les opacités à contours irréguliers, spiculés et notamment des images de type stellaire : Sont presque toujours spécifiques du cancer (95 % d'entre elles sont malignes). L'opacité stellaire maligne typique comporte une condensation tissulaire centrale plus ou moins dense et hétérogène, son contour est irrégulier, frangé, spéculé, avec des prolongements opaques linéaires, tentaculaires, rayonnants à distance.
 - Les opacités à contours nets : Sont pour la plupart de nature bénigne, en particulier lorsqu'elles sont multiples et bilatérales. Cependant, certains nodules solides, en apparence bénins, peuvent correspondre à des cancers, de variétés histologiques habituelles ou plus rares (cancers papillaires, mucoïdes ou médullaires).
- Micro-calcifications : Isolées ou associées à une opacité, elles se révèlent dans 30 à 50 % des cancers infra-cliniques et elles sont présentes dans un cancer sur trois.
- Les désorganisations architecturales : Constituent l'un des signes les plus difficiles à repérer et à interpréter sur une mammographie. Il s'agit d'images discrètes, de convergence fibreuse à l'origine d'une désorganisation de l'architecture habituellement orientée selon l'axe galactophorique, convergeant vers le mamelon.

Les images mammographiques sont classées en fonction du degré de suspicion de malignité, proposée par l'ACR (1993) et publié sur le site de l'ANAES.

- ACR 0 : Classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires.
- ACR 1 : Mammographie normale.
- ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes (c'est-à-dire sans gravité) qui ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire.
- ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 ou 6 mois) est conseillée.
- ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte.
- ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer.

En cas d'images ACR 4 ou ACR 5, des prélèvements par biopsie percutanée sont nécessaires.

4.1.4. Echographie mammaire :

C'est un examen de deuxième intention utilisé en complément de la mammographie. Elle est particulièrement utile pour l'exploration de seins denses de la femme jeune (où elle peut être utilisée en première intention avant 25 ans) comme chez la femme âgée aux seins fibreux.(19)

Elle permet de retrouver :

- Masses ayant un aspect échographique bénin :
 - Kystes « simples » typiques représentés par une structure anéchogène.
 - Masse hyperéchogène homogène.
 - Masse solide compressible.
- Masses ayant un aspect échographique suspect :
 - Masse solide non compressible hypoéchogène.
 - Contours fortement anguleux ou microlobulés.
 - Végétations intra kystiques ou kystes comportant de fines cloisons ou une paroi épaissie.
- Masses ayant un aspect échographique malin :
 - Contour spéculé.
 - Contour comportant un halo épais hyperéchogène.

4.1.5. IRM mammaire :

En particulier après injection est réservé aux situations suivantes :

- Discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique.
- Choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néo-adjuvant, risque de multifocalité)
- Recherche de récurrence locale après traitement conservateur d'un cancer du sein.

4.3. Diagnostic histologique :

Lorsqu'une anomalie est décelée, un prélèvement au niveau de cette anomalie repéré par une imagerie doit être réalisé afin de l'analyser au microscope par un anatomopathologiste et établir un diagnostic.

4.3.1. Aspiration ou ponction cytologique :

Est effectuée en cas de lésion repérée à l'imagerie et pouvant être bénigne ou maligne, une fine aiguille est introduite dans le sein sous contrôle échographique. Elle permet d'aspirer du liquide ou des cellules, dont l'analyse microscopique apportera des premiers éléments relatifs à la nature de la tumeur.(20)

4.3.2. *Microbiopsie :*

C'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 (3 à 5 mm) 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.(20)

4.3.3. *Macrobiopsie :*

C'est un geste mini invasif utilisant des aiguilles de gros calibre est généralement proposée en cas de micro-calcifications.(20)

Geste indiqué en cas de lésion classée ACR 4 (but diagnostic), 5 (but stratégique) et certaines ACR 3.

5. Anatomopathologie :

Dans les cas où un cancer est diagnostiqué, l'examen des cellules et des tissus prélevés a pour objectif de :

- Préciser le type de cancer qui constitue un élément important pour la décision thérapeutique et le pronostic.
- Déterminer le degré de développement des cellules cancéreuses, cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer.(21)
- Évaluer le niveau de différenciation des cellules cancéreuses, dans le but d'assigner un grade de 1 à 3.(22)
- Caractériser les cellules cancéreuses par la présence ou l'absence de certains récepteurs hormonaux à leurs surfaces, ce qui va aider à prévoir la réponse aux traitements.(21)

Actuellement les pathologistes utilisent la classification de l'OMS mise à jour en 2012 (ANNEXE 01), qui prend en compte les données morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires, et qui a répertorié 22 entités, individualisant ainsi le carcinome infiltrant non spécifique par rapport aux types histologiques « spéciaux ».

5.1. Carcinomes non infiltrants (Carcinomes in situ) :

Selon Lorient et al. (2011) ; Baillet et al. (2015) la prolifération épithéliale maligne se fait dans la lumière

- soit du canal galactophorique : Carcinome intracanalair (85 % à 90 %) des carcinomes in situ ;
- soit des acini situés dans les lobules : carcinome intralobulaire (10 à 15 %).

Avec une membrane basale toujours respectée (Il n'y a pas d'infiltration).(3)

5.1.1. Carcinome canalaire in situ :

- Encore appelé : Carcinome intracanalair, ou carcinome intraductal.
- Défini par une prolifération accrue des cellules épithéliales malignes de type canalaire, confinées à l'intérieur des canaux mammaires. Il peut s'étendre aux lobules et à l'épiderme mammelonnaire mais sans signe d'invasion du tissu mammaire adjacent.
- Histologie : Il existe une hétérogénéité architecturale, on distingue les formes massives, papillaires, cribriformes, micropapillaires et les comédocarcinomes, le plus souvent associés dans la même lésion, aboutissant à un type mixte.(3)
- Actuellement il existe une évolution vers une classification plus pronostique basée sur l'évaluation du grade nucléaire (haut, bas ou intermédiaire) et la présence ou non de nécrose, l'architecture étant secondaire.
- Caractéristique particulière : une maladie théoriquement guérissable à 100%. Son risque évolutif est représenté par la progression vers un cancer invasif qui peut donner une atteinte ganglionnaire et des métastases.(3)

5.1.2. Carcinome lobulaire in situ :

- Histologie : Présence d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives(3), leurs noyaux sont arrondis, leurs cytoplasmes sont peu abondants et elles peuvent renfermer une vacuole de mucosécrétion.(23)

- Caractéristique particulière : Cette lésion est considérée plus, comme un facteur de risque de cancer ultérieur, que comme une lésion cancéreuse authentique.

5.2. Carcinomes infiltrants :

5.2.1. Carcinome infiltrant non spécifique (TNS) :

Il s'agit du type le plus fréquent (80%) :

- Anciennement appelé : carcinome canalaire infiltrant.
- Histologie : Absence de particularités morphologiques telles que celles qui caractérisent les types spéciaux.
- Immunohistochimie : Phénotype variable.
- Biologie moléculaire : les 4 sous types moléculaires intrinsèques de Sorlie et Perou.
- Son pronostic est influencé par les paramètres classiques (Taille, envahissement ganglionnaire, grade, emboles et l'expression ou non de récepteurs hormonaux).

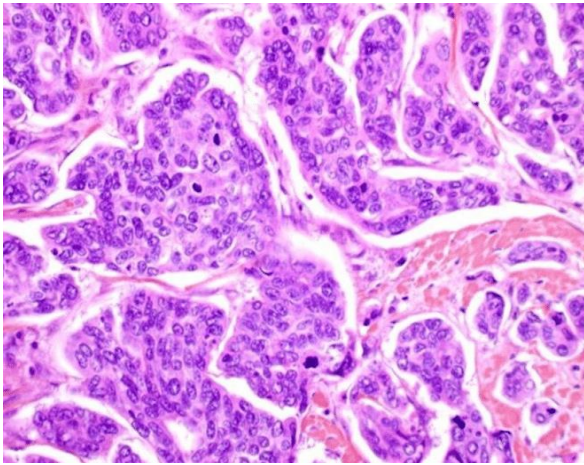


Figure 09 : Carcinome infiltrant de type non Spécifique fait de lobules au sein d'un stroma fibreux.(24)

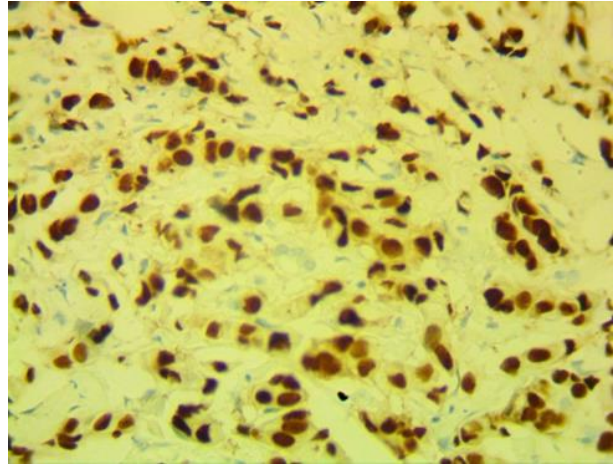


Figure 10 : Expression nucléaire de l'anticorps anti-récepteurs aux oestrogènes.(24)

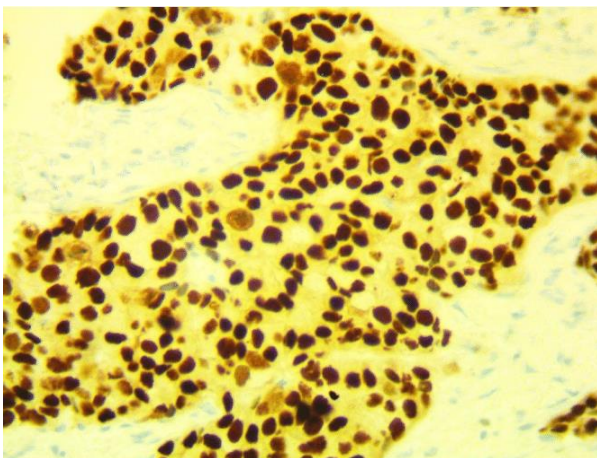


Figure 11 : Expression nucléaire de l'anticorps anti-récepteurs à la progestérone.(24)

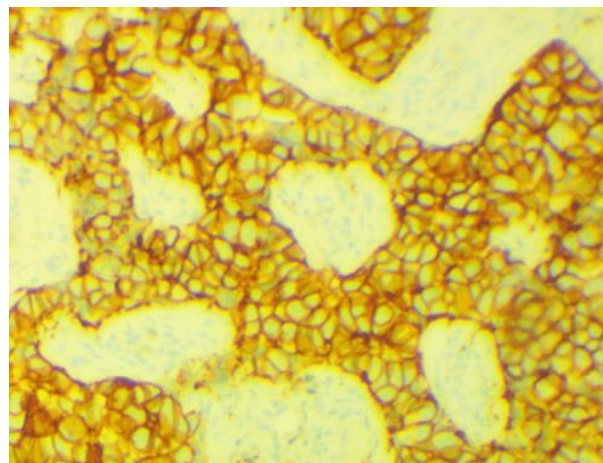


Figure 12 : Expression membranaire complète de l'anticorps anti-oncoprotéine Her2. (24)

5.2.2. Les carcinomes « spéciaux » :

- Les aspects histologiques spécifiques représentent >90% de la tumeur.
- Immunohistochimie : Phénotypes particuliers.(25)

➤ *Carcinome lobulaire infiltrant : (05 à 15%)*

- Histologie : Un aspect histologique particulier, avec des cellules non cohésives, le plus souvent petites, agencées en travées ou en cellules isolées.
- Immunohistochimie : Une expression des RE dans 70 à 95 % des cas, et des récepteurs à la progestérone (RP) dans 70 à 80 % des cas, La surexpression de HER2 est généralement faible inférieure à 7 %.
- Biologie moléculaire : Luminal ou Her2.
- Caractéristique particulière : Inactivation de l'E-cadhérine
- Profil métastatique : Os, tractus digestif et urogénital, ainsi qu'aux méninges...
- Grade II le plus souvent, possibilité de grade III (forme pléomorphe).(25)

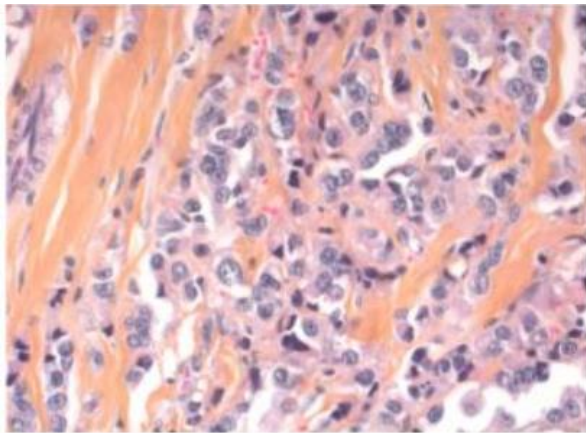


Figure 13 : Petits groupes cellulaires infiltrant le tissu mammaire en files indiennes. (26)

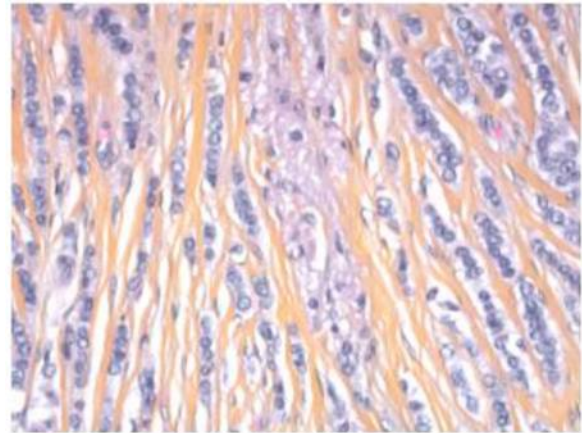


Figure 14 : Population de petites cellules monomorphes.(26)

➤ *Carcinomes micropapillaires invasifs :*

- Histologie : Amas carcinomateux de petite taille, creusés d'une cavité centrale et siégeant au sein d'espaces clairs de rétraction; La polarité des cellules tumorales est parfois inversée.(27)
- Immunohistochimie : Surexpression de l'Her2 +++.
- Biologie moléculaire : Luminal B.
- Caractéristique particulière : Présence d'emboles carcinomateux intravasculaires dans 60 à 70 % des cas.
- Profil métastatique : Métastases ganglionnaires.(26)

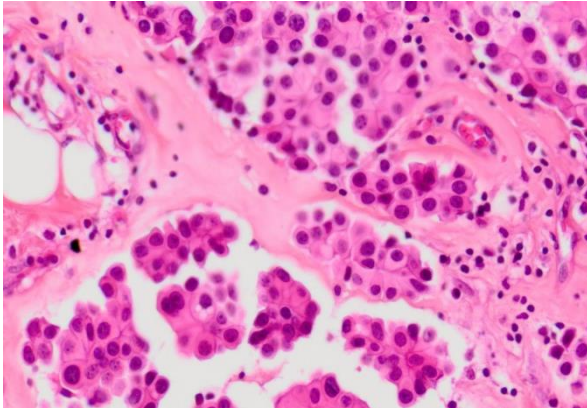


Figure 15 : Cavité centrale d'aspect clair, entourée de cellules tumorales. (27)

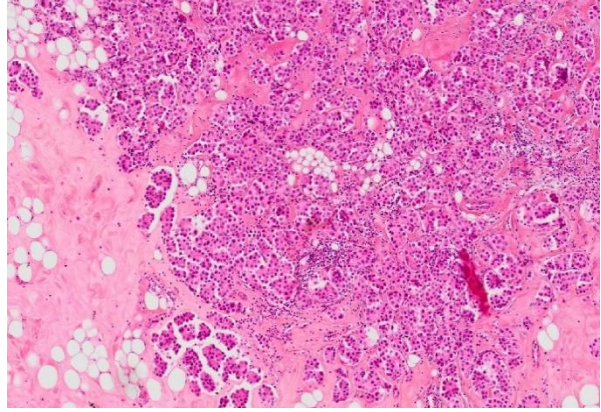


Figure 16 : Petits amas de cellules tumorales siégeant au sein d'espaces clairs.(27)

➤ ***Carcinomes papillaires infiltrants :***

- Histologie : La prolifération carcinomateuse est faite de cellules cylindriques, avec peu d'atypies cytonucléaires, se disposent le long d'axes conjonctivovasculaires, réalisant ainsi une architecture papillaire.
- Cette lésion a une forme variante développée dans un pseudokyste et nommée "carcinome papillaire encapsulé".
- Caractéristique particulière : Dans la dernière classification de l'OMS (ANNEXE 01), en l'absence de contingent nettement infiltrant, ces lésions doivent être classées plutôt parmi les Tis, et la prise en charge clinique doit être ajustée à ce stade TNM.(25)

➤ ***Carcinomes tubuleux :***

- Histologie : Faite presque exclusivement de tubules bien formés ou parfois anguleux bordés de cellules épithéliales avec peu d'atypies. La couche de cellules myoépithéliales est absente.(27)
- Immunohistochimie : RE+ dans 91% des cas, RP+ dans 70 % des cas et HER2+ dans 0 % des cas.
- Biologie moléculaire : Luminal A.
- Caractéristique particulière : Le carcinome tubuleux pur est de très bon pronostic.(25)

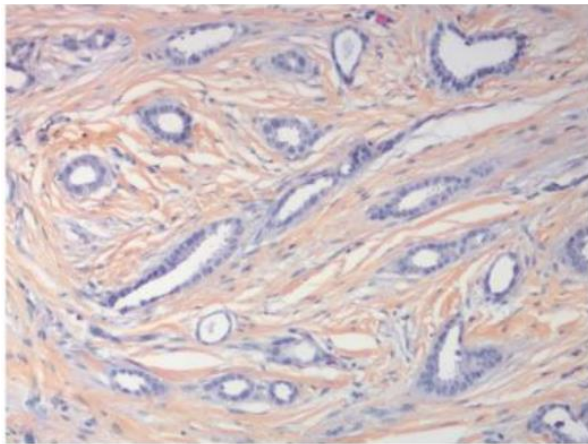


Figure 17 : tubules de cellules épithéliales. (26)

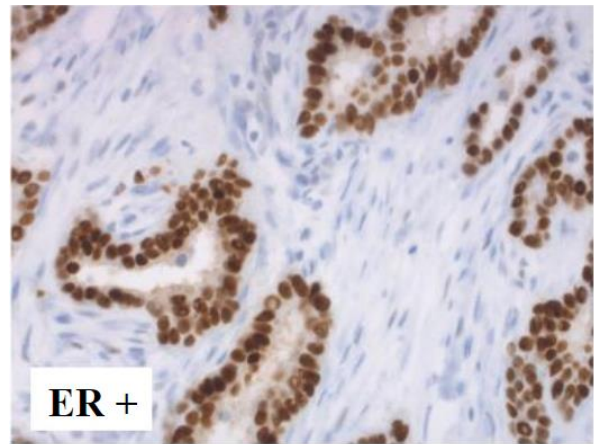


Figure 18 : Expression nucléaire de l'anti-corps anti-récepteurs aux oestrogènes.(26)

➤ ***Carcinome mucineux :***

- Histologie : Les cellules tumorales se regroupent en petits îlots flottant au sein d'espaces clairs remplis de mucine, donnant un aspect de nappes de mucus, Il s'y associe des cellules tumorales avec mucines intra-cytoplasmiques refoulant les noyaux, donnant un aspect de cellules en bagues à chaton.(27)
- Caractéristique particulière : Cette tumeur peut être purement mucineuse ou comporter également une composante canalaire infiltrante habituelle.
- Immunohistochimie : RH+, Her2 -.
- Biologie moléculaire : Luminal.(26)

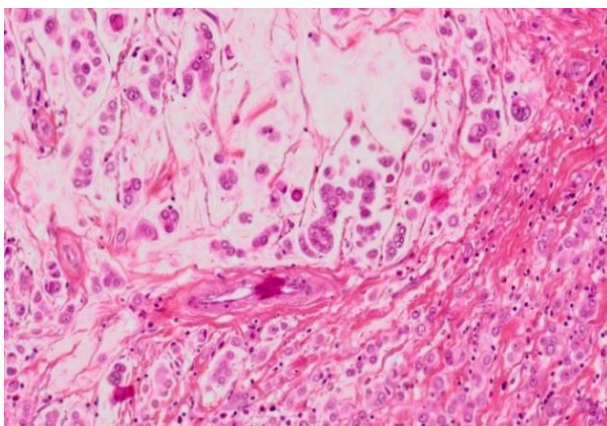


Figure 19 : Petits îlots de cellules dans des espaces clairs remplis de mucine.(27)

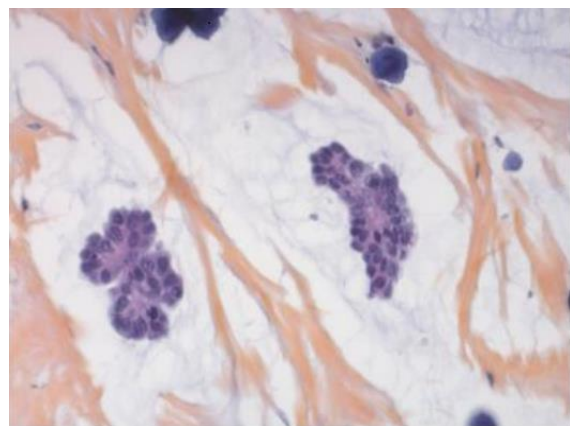


Figure 20 : Expression nucléaire de l'anti-corps anti-récepteur aux oestrogènes.(26)

➤ ***Carcinomes cribriiformes infiltrants :***

- Histologie : Faite en majorité de travées infiltrantes d'architecture cribriiforme avec atypies légères à modérées, les cellules ont volontiers des pôles apicaux sécrétoires, sont petites et présentent peu d'atypies nucléaires; Les mitoses sont rares ; Le stroma est fibroblastique et abondant.
- Phénotype : Les RE et RP sont positifs dans 100 et 70 % des cas, respectivement.
- Caractéristique particulière : Tumeurs de bas grade avec un pronostic très favorable.(25)

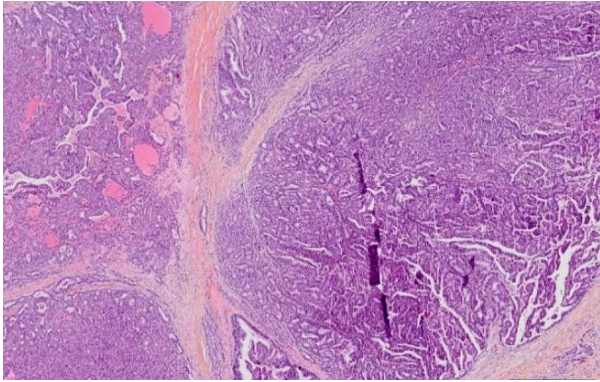


Figure 21 : Axes conjonctifs arborisés bordés par des cellules épithéliales.(27)

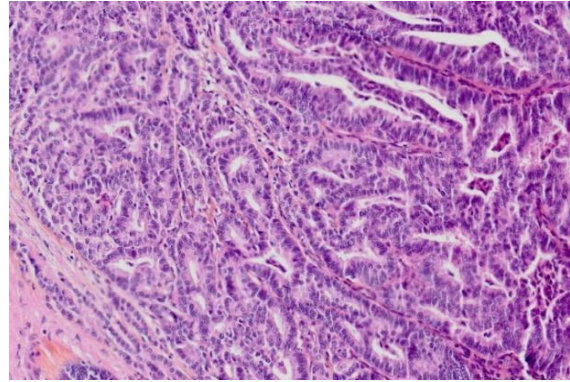


Figure 22 : Petites cellules entouré d'un Stroma fibroblastique.(27)

➤ **Types rares :**

✓ **Carcinomes adénoïdes kystiques :**

- Histologie : L'agencement architectural se fait sur un mode cribriforme, tubulaire, trabéculaire ou massif, constitué de petites cellules de différenciation myo-épithéliale et d'un contingent de cellules épithéliales.
 - Leur aspect histologique est comparable à celui des tumeurs de même type des glandes salivaires.
- Immunohistochimie : Les RE et les RP sont le plus souvent négatifs.
- Biologie moléculaire : triple négatif.
- Caractéristique particulière : Les métastases ganglionnaires sont exceptionnelles, et le curage axillaire peut être évité.(25)

✓ **Carcinomes avec aspects médullaires :**

- Caractéristique particulière : Ce cancer se traduit par une tumeur ronde, mobile, mimant tant cliniquement que radiologiquement un adénofibrome, d'autant que la moyenne d'âge est inférieure à celle des autres cancers.
- Histologie : 05 critères obligatoires pour ce diagnostic ont été définis par R.L. Ridolfi et al. :
 - Une architecture composée de cellules agencées en travées anastomosées, généralement épaisses de plus de 4 à 5 cellules ;
 - Des contours microscopiques nets, non infiltrants ;
 - Un infiltrat mononuclé diffus ;
 - Des atypies nucléaires modérées ou marquées (grade 2 ou 3);
 - L'absence de différenciation glandulaire.
- La présence d'une nécrose intra-tumorale est fréquente.
- Biologie moléculaire : Triple négatifs.(25)

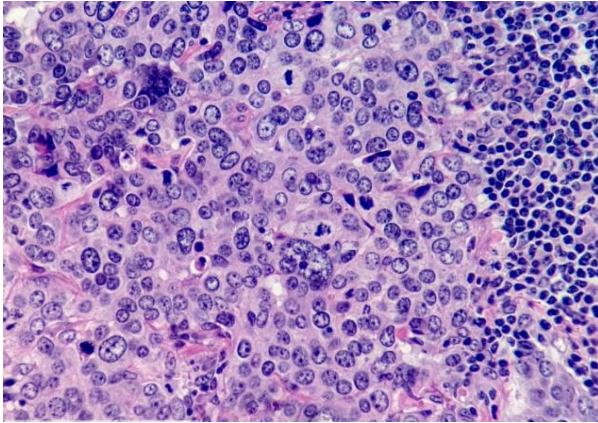


Figure 23 : Pléomorphisme modéré.(27)

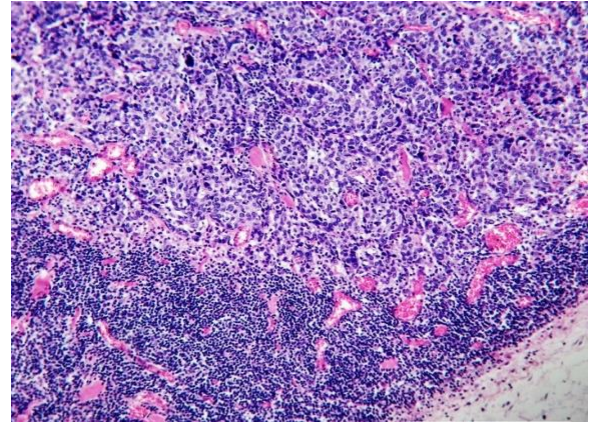


Figure 24 : infiltrat lymphoplasmocytaire. (27)

✓ ***Carcinomes sécrétants (juvéniles) :***

- Caractéristique particulière : Ils se présentent sous la forme d'un nodule ferme, bien limité, de siège rétro-aréolaire, donnant à la mammographie une opacité à contours nets.
- Histologie : Massifs cellulaires creusés de cavités micro-glandulaires avec espaces micro-kystiques contenant du mucus. Les cellules ont un cytoplasme abondant et finement granuleux, sans atypies marquées ni mitoses.(25)

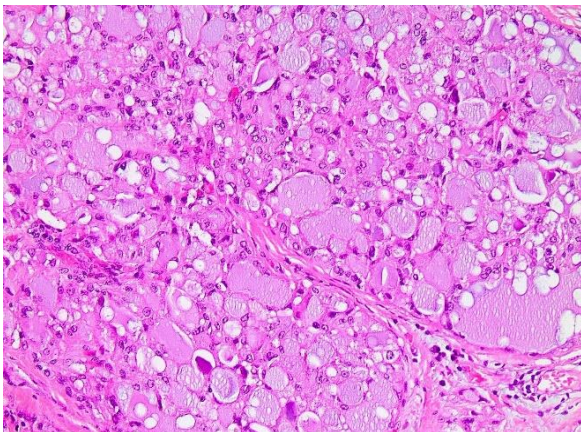


Figure 25 : abondant matériel mucoïde.(28)

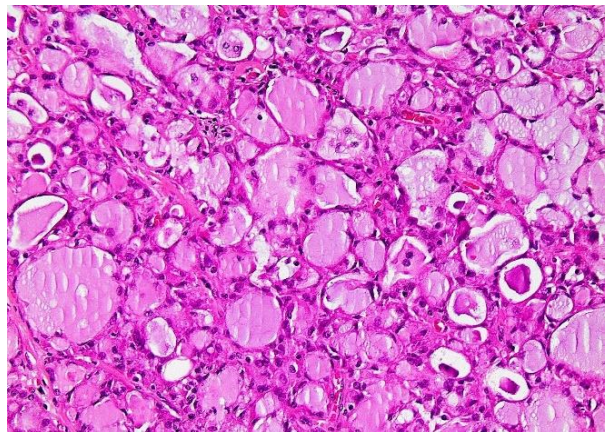


Figure 26 : Cytoplasme abondant.(28)

✓ ***Carcinomes apocrines :***

- Histologie : Ils se composent essentiellement de cellules tumorales de type apocrine (cellules de grande taille, à cytoplasme acidophile abondant, un peu granuleux). Les noyaux comportent des gros nucléoles.(27)
- Caractéristique particulière : Le caractère apocrine est corrélé au métabolisme des androgènes, ouvrant des perspectives quant à une thérapie hormonale.(25)

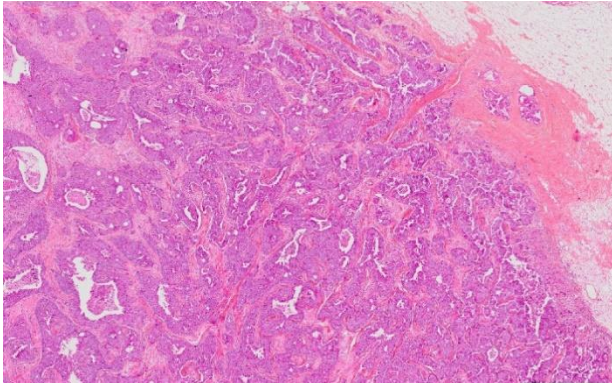


Figure 27 : Grosses cellules à cytoplasme acidophile (27)

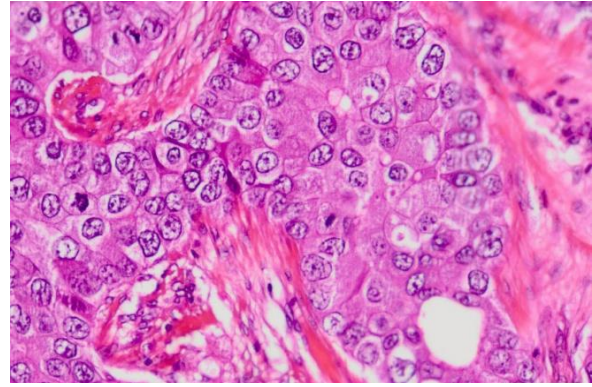


Figure 28: Gros nucléoles. (27)

✓ **Carcinomes métaplasiques :**

- Selon l'OMS, c'est un groupe hétérogène de tumeurs, dont la classification doit suivre une approche descriptive :
 - Les carcinomes adénosquameux de bas grade ;
 - Les carcinomes métaplasiques de type fibromatose-like ;
 - Les carcinomes épidermoïdes;
 - Les carcinomes à cellules fusiformes;
 - Les carcinomes métaplasiques avec différenciation mésenchymateuse (chondroïde, osseuse, rhabdomyoïde, etc.).
- Histologie : Peut-être d'allure purement épithéliale avec des secteurs adénocarcinomeux mêlés à des secteurs malpighiens plus ou moins kératinisant, ou être mixtes avec une composante épithéliale et une composante conjonctive (métaplasie cartilagineuse ou osseuse, parfois véritable composante sarcomateuse).
- Immunohistochimie : RE-, RO-, Her2-
- Biologie moléculaire : Triple négatifs
- Caractéristique particulière : la rareté des métastases ganglionnaires.
- Le pronostic est plus mauvais que celui des CI-TNS.(25)

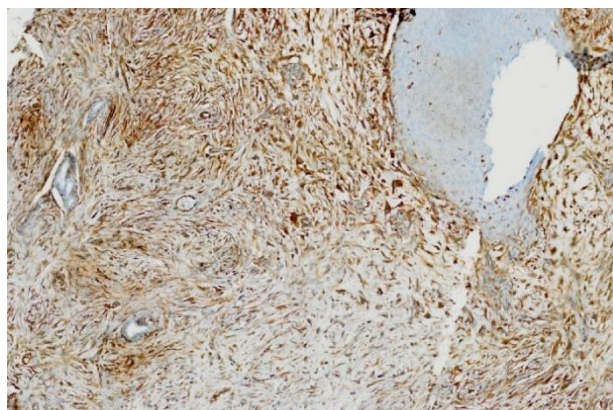


Figure 29 :Architecture histologique hétérogène (27)

6. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein :

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en RCP et adressé au médecin traitant.(18)

Les principaux traitements sont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Certaines molécules sont couramment utilisées en clinique, d'autres font encore l'objet d'études cliniques prospectives. Devant l'apparition de résistances à certains de ces traitements médicaux, la recherche actuelle se tourne vers des thérapies ciblées qui font l'objet de nombreux essais cliniques.(29)

Il faut distinguer les traitements locaux et locorégionaux (chirurgie et radiothérapie) des traitements systémiques visant à agir non seulement au niveau de cellules résiduelles mais aussi au niveau des micro-métastases ou des métastases (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées).(29)

6.1. Stratégie thérapeutique :

Les traitements du cancer du sein sont la chirurgie, à laquelle est associé un traitement adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée).

Chacun des traitements adjuvants diminue le risque de rechute du cancer et augmente les chances de guérison. Les effets bénéfiques de ces traitements sont, au moins partiellement, additifs entre eux, ce qui explique que le fait de recevoir l'un des traitements ne dispense pas forcément des autres.(30)

La stratégie thérapeutique est définie sur la base d'une évaluation du cancer et de son extension et dépend :

- Du type de cancer, de son stade au moment du diagnostic et de son grade ;
- Du statut des récepteurs hormonaux ou du HER2 ;
- De l'état de santé de la femme (comorbidités associées) et des éventuelles contre-indications aux traitements.

Le bilan d'extension comporte selon les cas :

- Des examens biologiques, avec notamment un dosage des marqueurs tumoraux (par exemple le marqueur CA15-3) ;
- Des examens d'imagerie dont une radiographie thoracique, une échographie abdominale et éventuellement pelvienne, une scintigraphie osseuse (l'imagerie par résonance magnétique IRM n'est pas proposée de manière systématique dans le bilan d'un cancer du sein).

À l'issue du bilan initial, le grade histopronostique d'Elston-Ellis caractérisant le degré d'agressivité du cancer et le stade TNM caractérisant l'étendue du cancer permettent de définir la stratégie thérapeutique comme indiqué sur le tableau 01 ci-après.

- Le grade histopronostique est exprimé dans le compte rendu anatomopathologique par la lettre G ou SBR, suivie des chiffres I, II ou III. Il peut aussi être exprimé en termes de « bas grade » pour les tumeurs les moins agressives et « haut grade » pour les tumeurs les plus agressives. (ANNEXE 02).

- Le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) est exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV et prend en compte la taille et l'infiltration de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et la présence ou non de métastases. Voir annexe 03.

Tableau 01 : Principe général du traitement du cancer du sein

Carcinome du sein in situ	Traitement chirurgical	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie. ▪ Chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie.
Cancer du sein Infiltrant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement initial (80 % des cas) : chirurgie conservatrice ou non conservatrice ▪ Traitement adjuvant éventuel: chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie 	Dans 20 % des cas et pour des situations variées, la chirurgie peut être précédée d'un traitement néo adjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie)
Cancer du sein Métastatique	Traitement systémique : chimiothérapie et/ou hormonothérapie (lorsque la tumeur est hormonosensible)	Dans certaines situations, un traitement locorégional telle une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associé au traitement systémique

6.2. Le traitement chirurgical :

La chirurgie reste la principale arme thérapeutique, elle s'inscrit dans une démarche pluridisciplinaire. La décision du geste chirurgical à réaliser, est donc adaptée non seulement au stade de la maladie, aux paramètres histologiques et biologiques de la tumeur, mais aussi aux caractéristiques du sein et au choix de la patiente(31). Elle répond à plusieurs objectifs :

- Le premier est d'ordre cancérologique : réaliser l'exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur, cet objectif définissant l'étendue du geste chirurgical ;
- Le deuxième est d'ordre esthétique et fonctionnel : préserver dans la mesure du possible l'esthétique du sein ou de la paroi thoracique ;
- L'objectif esthétique ne doit jamais être obtenu au détriment de l'objectif cancérologique.

(3)

La patiente est installée en décubitus dorsal, à proximité du bord latéral de la table. Le bras homolatéral repose à angle droit sur un appuie-bras, avec un léger roulis vers le côté opposé.
(3)

6.2.1. Chirurgie mammaire conservatrice :

La chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie consiste à pratiquer une exérèse de la tumeur et des tissus qui l'entourent comme la montre la figure 30 afin de conserver la plus grande partie du sein. C'est la chirurgie qui est la plus souvent pratiquée et elle est toujours complétée d'une radiothérapie.(32)

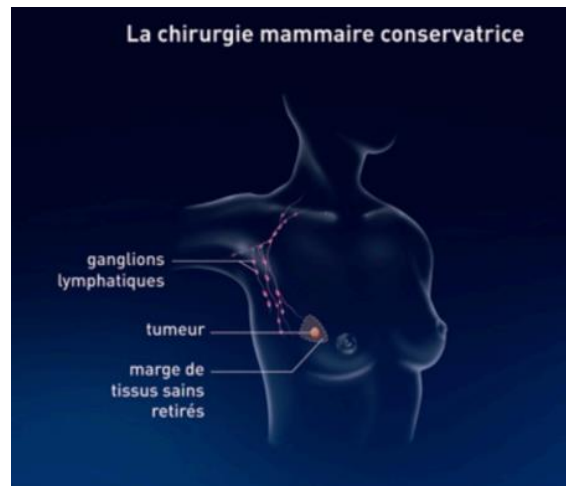


Figure 30 : Illustration d'une chirurgie mammaire conservatrice

Elle ne peut être réalisée que lorsque le volume de la tumeur est suffisamment petit par rapport à la taille du sein pour permettre d'enlever une bande de tissus sains suffisamment large autour de la tumeur. Lorsque la tumeur est trop grosse pour ce type de chirurgie, on effectue une chimiothérapie néo-adjuvante qui permet la réduction de la taille de la tumeur et donc la réalisation d'une chirurgie conservatrice.

Avant la chirurgie, il est possible de poser un repérage mammaire lorsque la grosseur n'est pas palpable pour que le chirurgien la retrouve plus facilement.

Lors de l'opération, la tumeur est retirée avec une « marge de sécurité » qui correspond à une bande de tissu sain autour de la tumeur. L'aréole et le mamelon sont généralement laissés en place sauf si la tumeur les touche directement. L'exérèse d'un ou deux ganglions sentinelles au cours de l'intervention permet après analyse de savoir si le cancer s'est étendu au-delà de la glande mammaire. L'exérèse de tous les ganglions axillaires ou curage axillaire peut avoir lieu pendant cette intervention grâce à une seconde incision.

Des clips radio-opaques peuvent être laissés par le chirurgien à l'endroit précis où se situait la tumeur pour retrouver plus facilement le lieu à traiter lors de la radiothérapie qui suit.

6.2.2. Chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie :

La mastectomie consiste à enlever la totalité du sein contenant la tumeur (aréole et mamelon compris) comme le montre la figure 31. La mastectomie est pratiquée dans des cas précis (la chirurgie conservatrice reste la chirurgie préférée) :

- Lorsque la tumeur est trop volumineuse et qu'une chimiothérapie néo-adjuvante est impossible.
- Lorsque la forme de la tumeur ne permet pas une chirurgie conservatrice (forme du sein altéré, ou très peu de tissu mammaire restant).
- Lorsqu'il y a présence de plusieurs tumeurs.

L'impact psychologique d'une chirurgie non conservatrice est très fort, et peut profondément changer le regard de la patiente sur son corps et altérer sa confiance en elle. Il est donc primordial d'aborder le sujet de la reconstruction mammaire et les possibilités qui s'offrent à la patiente avant d'effectuer cette chirurgie.(32)

6.2.2.1. Mastectomie totale ou simple :

Lors d'une mastectomie simple, le sein est retiré ainsi que le mamelon et le fascia pectoral comme indiqué sur la figure 31. Réalisée à un stade très précoce de la maladie, les nerfs, muscles thoraciques et ganglions lymphatiques sont laissés en place.(32)

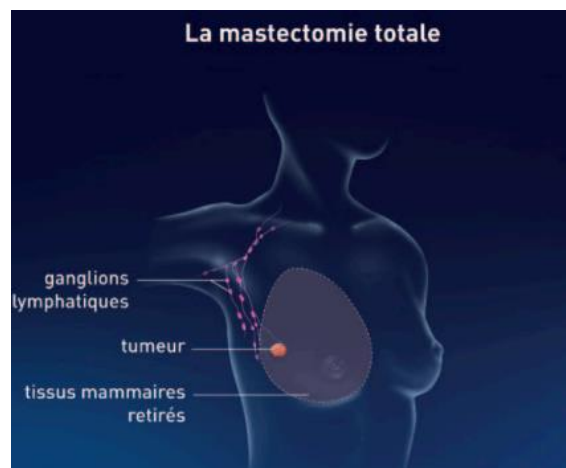


Figure 31: Chirurgie mammaire non conservatrice

6.2.2.2. Mastectomie radicale modifiée :

Lors d'une mastectomie radicale modifiée, le sein, le mamelon et le fascia pectoral sont retirés et certains ganglions lymphatiques sont retirés afin d'être analysés comme indiqué sur la figure 32. Les muscles thoraciques ainsi que les nerfs ne sont pas touchés. Les ganglions lymphatiques retirés sont ensuite analysés afin de déterminer le degré d'expansion du cancer et les traitements qui suivront l'opération.(32)

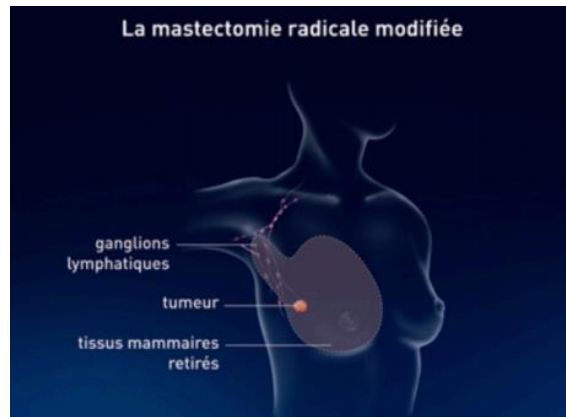


Figure 32 : Mastectomie radicale modifiée

6.2.3. Chirurgie oncoplastique :

La chirurgie oncoplastique est la chirurgie plastique appliquée aux excrèses des tumeurs mammaires. Les traitements conservateurs des cancers du sein sont souvent suffisants et moins traumatisants psychologiquement que les mastectomies totales. Mais les mastectomies partielles peuvent déformer le sein, source de problèmes d'acceptation du corps et à l'origine de réinterventions. La chirurgie oncoplastique vise la conservation d'une forme de sein acceptable, et va du simple remodelage glandulaire à des procédés plus complexes modifiant la base mammaire. Selon le quadrant atteint (supéro-interne, supéro-externe, inféro-interne, inféro-externe, union de quadrants, tumeurs de la plaque aréolo-mamelonnaire ou tumeurs du sillon sous-mammaire), mais aussi selon la proximité de la lésion par rapport à l'aréole, et selon le rapport entre la taille du sein et la taille tumorale, différents procédés sont proposés. Les retouches à distance sont peu nombreuses. La symétrisation peut s'envisager d'emblée ou secondairement. (33)

6.2.4. Suites postopératoires de la chirurgie tumorale :

- une douleur et/ou un hématome dans les jours qui suivent l'opération ; la zone opérée peut être douloureuse (un traitement antalgique adapté est prescrit) et l'hématome se résorbe en quelques jours (dans le cas contraire ou si l'hématome est important, il est ponctionné) ;
- une infection dans les semaines qui suivent l'opération, à type d'abcès, peut être observée (un traitement antibiotique adapté est prescrit) ;
- des troubles sensitivomoteurs, la mastectomie pouvant entraîner un déséquilibre pondéral qui aura un impact sur la musculature du cou ou du dos (impression de tension au niveau de la peau du sein, raideur dans les muscles du bras et de l'épaule). En cas de mastectomie totale, l'affaiblissement musculaire peut être définitif, mais dans la plupart des cas, la limitation du mouvement est passagère ;
- des séquelles esthétiques, en postopératoire (à la fin de l'intervention, le côté opéré a perdu son relief mammaire et comporte à la place une cicatrice légèrement oblique ; quels que soient l'âge et la situation de vie, ce geste reste une mutilation toujours très douloureuse à accepter), mais également parfois à distance de l'intervention chirurgicale (cicatrice disgracieuse, asymétrie mammaire, déformation du sein, rupture du galbe, déformation et désorientation de la plaque aréolo-mamelonnaire). Les déformations sont d'autant plus

marquées que le volume d'exérèse est important et sont fonction de la localisation tumorale (plus fréquentes au niveau des quadrants inférieurs) ;

- des séquelles sensitives à type de dysesthésie cutanée (picotements, fourmillements, sensation de brûlures), de douleurs de type neuropathique ;
- un lymphœdème du sein, qui peut se manifester quelques semaines après le curage ganglionnaire axillaire ou des mois, voire des années plus tard. Le traitement fait appel au drainage lymphatique manuel et à la cryothérapie (vessie de glace) par ses effets antalgiques, anti-inflammatoires et vasoconstricteurs. La lutte contre le surpoids permet d'améliorer l'œdème et le port d'un soutien-gorge adapté de ne pas entraver le drainage du sein ;
- un érysipèle du sein, qui peut être observé dans les semaines ou les mois qui suivent l'intervention et dont l'évolution se fait souvent sur un mode récidivant. Son origine est multifactorielle, mais le lymphœdème semble être le facteur de risque le plus important (la stase lymphatique constituant un milieu propice au développement bactérien) ;
- une paralysie posturale transitoire secondaire à une atteinte du plexus brachial liée à la position peropératoire (bras positionné en hyper-abduction), et des douleurs musculo-squelettiques (contractures douloureuses des muscles trapèze ou deltoïde) secondaires à l'étirement de l'épaule en peropératoire ;
- des douleurs du sein fantôme (si mastectomie) qui surviennent dans les trois mois qui suivent l'intervention. La perception de la présence du sein opéré après mastectomie est une sensation normale liée à la persistance d'une activité au niveau de la zone corticale représentant le sein;
- des troubles psychologiques qui peuvent être importants à type de troubles anxieux et nécessiter une aide par un professionnel (état de stress posttraumatique), difficultés d'adaptation, troubles de l'humeur voire syndrome dépressif. Les facteurs de risque de survenue d'une complication psychique sont des antécédents personnels de syndrome dépressif, un âge jeune, un isolement socio-familial, une précarité financière, un retentissement fonctionnel important de la maladie et des traitements ;
- une altération de la qualité de la vie sexuelle qui peut être difficile à évoquer en consultation en raison de la gêne ressentie. Elle peut être liée aux effets indésirables des traitements (sécheresse vaginale, bouffées de chaleur, prise de poids, asthénie, nausées), à l'existence de difficultés d'ordre sexuel ou conjugales préalables, à des facteurs psychologiques comme l'image de soi et la confiance en son corps (en touchant l'un des organes symboliques de la sexualité et de la féminité, le traitement d'un cancer du sein peut entraîner une perturbation du désir de la femme, mais également de celui de son partenaire) et aux conséquences psychologiques liées au diagnostic de cancer, qui peuvent constituer une entrave évidente à la libido.(30)

6.2.5. Curage ganglionnaire axillaire :

Afin de limiter le risque de récurrence de la maladie, il est parfois nécessaire de retirer un ensemble de ganglions lymphatiques axillaires ; en cas de tumeur infiltrante et si l'analyse anatomo-pathologique a révélé un ganglion positif ou lorsque l'exérèse est impossible, il est nécessaire de réaliser ce curage axillaire.

Sous anesthésie générale et le plus souvent pendant l'opération du sein, 8 à 10 ganglions sont retirés pour être envoyés à l'examen anatomo-pathologique.

Il n'est pas nécessaire de retirer la totalité des ganglions axillaires car cela n'améliore pas la survie et peut au contraire provoquer des douleurs importantes et parfois des lymphœdèmes.(32)

6.2.6. Ganglion sentinelle axillaire :

En l'absence d'adénopathie maligne et en cas de tumeur infiltrante de petite taille et en cas de suspicion de micro-invasion, cette opération est nécessaire, détaillée dans la figure 33.

Deux méthodes peuvent être utilisées, souvent conjointement :

- La méthode isotopique consiste à injecter un traceur radioactif inoffensif (Technétium 99m) quelques heures avant l'intervention qui va se fixer sur le ou les ganglions sentinelles. La substance radioactive sera repérée par scintigraphie au bloc opératoire grâce à une sonde de détection radioactive.
- La méthode colorimétrique consiste à injecter un colorant quelques minutes avant l'opération, qui va aller se fixer sur les ganglions sentinelles, les colorant ainsi en bleu.

Ces deux produits sont injectés à proximité de la tumeur et vont passer dans la circulation lymphatique jusqu'aux ganglions lymphatiques. Le chirurgien recherche alors le ganglion teinté en bleu et/ou émettant un rayonnement radioactif inoffensif. Le chirurgien va alors retirer le ou les ganglions par une petite incision au-dessus d'eux avant de les envoyer au laboratoire pour un examen anatomo-pathologique.(32)

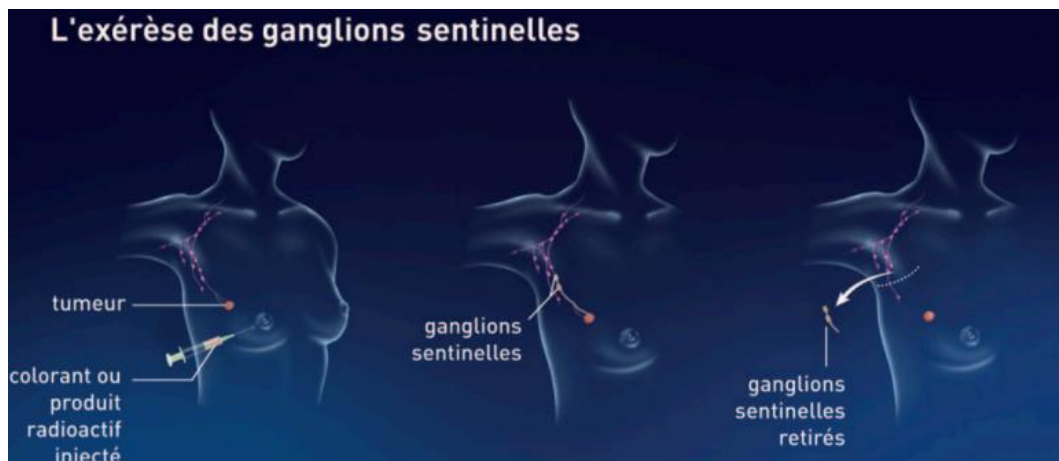


Figure 33 : Exérèse des ganglions sentinelle

Il est possible de réaliser un examen extemporané en quelques minutes qui permet alors en cas de résultat positif de réaliser un curage axillaire alors que la patiente est toujours sous anesthésie générale. Dans le cas où l'examen a lieu après l'intervention, et en cas de ganglion positif, il est nécessaire de programmer une seconde intervention chirurgicale pour réaliser le curage axillaire.

6.2.7. Suites du curage ganglionnaire :

- un lymphœdème : lorsque l'ablation de plusieurs ganglions lymphatiques axillaires a été nécessaire, la circulation lymphatique est localement ralentie. La lymphe peut alors s'accumuler dans le bras ou la main, provoquant un lymphœdème. Pour prévenir son apparition, des séances de kinésithérapie (massage, drainage lymphatique) sont systématiquement proposées en cas de curage axillaire. Lors de sa phase d'installation, le lymphœdème génère une sensation de tension cutanée, de lourdeur et une fatigabilité du membre supérieur (la survenue d'un syndrome du canal carpien peut par ailleurs être observée) ;
- des fourmillements ou une insensibilité de la zone pectorale, de l'aisselle, du bras ou de l'épaule peuvent être ressentis si des nerfs ont été lésés durant le curage ganglionnaire. Ces troubles disparaissent généralement au bout de quelques semaines, mais une insensibilité localisée peut persister ;
- un retard de cicatrisation locale ou une infection favorisée par la présence de comorbidités (obésité, diabète) ;
- une lymphorrhée aggravée par une mobilisation précoce et intempestive de l'épaule, un âge élevé, une obésité, une hypertension artérielle et par des seins volumineux ;
- un lymphocèle (comblement de l'espace de décollement chirurgical par de la lymphe) faisant suite à une lymphorrhée mal drainée. L'évolution peut se faire vers la fibrose en l'absence de traitement (drainage), l'aspect clinique étant alors celui d'une masse axillaire plus ou moins volumineuse ;
- un déficit fonctionnel de l'épaule (limitation des amplitudes articulaires et enraidissement de l'épaule) secondaire à la cicatrisation du curage axillaire et à la relative immobilisation du membre supérieur laissé au repos. La rééducation postopératoire précoce, en l'absence de contre-indication, permet de conserver ou de restaurer les amplitudes articulaires du membre supérieur. L'auto-rééducation est indispensable et quotidienne, débutant dès la sortie d'hospitalisation ;
- une thrombose lymphatique superficielle qui se présente sous la forme de rétractions douloureuses rectilignes sous-cutanées, pouvant siéger au niveau du creux axillaire et au pli du coude, réalisant alors le signe de la corde de guitare. Elle apparaît généralement dans les semaines qui suivent l'intervention, parfois plus précocement.(30)

6.2.8. Chirurgie plastique reconstructrice :

Les mastectomies sont souvent vécues comme un évènement particulièrement bouleversant dans la vie d'une femme qui perd un organe visible, symbole de sa féminité. Des prothèses mammaires externes peuvent être posées dans le bonnet du soutien-gorge en attendant une intervention chirurgicale de reconstruction. Cette chirurgie, peut être pratiquée en même temps que la mastectomie, on parle alors de « reconstruction immédiate » qui est moins traumatisante pour la patiente qui ne « perd » pas son sein, ou peut être effectuée entre 6 et 12 mois après la fin des traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie...).

Le choix de la reconstruction est très personnel et certaines femmes ne souhaitent pas recourir à des chirurgies reconstructrices ou à des prothèses mammaires internes.

Deux ou trois interventions sont nécessaires à un intervalle de 3 à 6 mois pour assurer la reconstruction du sein : la première va permettre la reconstruction générale de la poitrine et la seconde va améliorer le côté esthétique (harmonisation des seins...). La troisième intervention permet la reconstruction de l'aréole et du mamelon et peut être groupée avec la seconde intervention.

Différentes interventions sont possibles :

- La reconstruction par prothèse interne : l'implant mammaire en silicone, rempli de gel de silicone ou de sérum physiologique est introduit par la cicatrice de la mastectomie et placé sous le muscle de la paroi thoracique. Elle ne crée pas de cicatrice supplémentaire et reste simple avec une durée d'hospitalisation courte. Le résultat est souvent figé et une chirurgie du second sein est parfois nécessaire pour équilibrer l'aspect de la poitrine. Après quelques années, il est nécessaire de remplacer la prothèse.
- La reconstruction du sein par lambeau ou reconstruction autologue : a pour but de recréer les volumes de la poitrine à partir de tissus de la patiente qui sont déplacés vers le sein (peau, graisse et muscles du dos ou du ventre). Une cicatrice supplémentaire est nécessaire à l'endroit de prélèvement du lambeau. Le résultat esthétique est souvent réussi et le résultat est plus naturel qu'avec la pose d'un implant mammaire ; le résultat définitif apparaît dans les douze à dix-huit mois suivant l'intervention. (32)

Différents types de lambeaux peuvent être utilisés:

- Un lambeau du muscle grand dorsal.
- Un lambeau du muscle grand droit de l'abdomen.
- Un lambeau de peau et de graisse prélevé au niveau de l'abdomen (DIEP).

6.2.9. Mastectomie préventive :

Le recours à la double mastectomie préventive des femmes porteuses d'un gène de prédisposition (BRCA 1 ou 2) au cancer du sein dans la famille desquelles des cancers du sein ont frappé plusieurs ascendantes est devenu courant aux USA. Pour la première fois en France, une femme vient de révéler qu'elle s'y était soumise en raison de ce risque familial.

Qu'attendre de ce geste ? On ne dispose pas encore de statistiques. En revanche, une étude récente indique que l'ablation préventive du sein n'ayant pas été touché n'apporterait qu'un faible bénéfice en termes d'années supplémentaires dans les 20 années à venir pour les femmes ayant eu un cancer du sein, pas plus que pour les femmes ayant conservé leurs seins.

Chirurgien oncologue, le Dr Todd Tuttle et coll. (Faculté de médecine du Minnesota, Minneapolis) ont publié une étude dans le Journal of the National Cancer Institute 16 juillet). Il explique qu'ils ont la preuve convaincante qu'il n'y a pas de bénéfice de survie significative à long terme pour la grande majorité des femmes ayant choisi, après cancer (guéri) de faire ôter le sein controlatéral.

Le bénéfice serait au maximum de 1 %.(34)

6.3. Radiothérapie :

Suite à une mastectomie ou une chirurgie conservatrice du sein, il a été prouvé que la radiothérapie avait un rôle important dans l'élimination de la maladie résiduelle, réduisant ainsi le risque de récurrence locorégionale de 60%.

Il s'agit d'un traitement loco- régional qui atteint uniquement les cellules cancéreuses de la zone à traiter.

Il est possible d'effectuer une radiothérapie néo-adjuvante c'est-à-dire avant la chirurgie, en association ou non avec des traitements par hormonothérapie ou chimiothérapie ; elle est le plus souvent réalisée lorsque la taille de la tumeur est trop importante pour effectuer une chirurgie mammaire afin de réduire la taille de la tumeur.

Le plus souvent, elle est réalisée après la chirurgie, on parle alors de radiothérapie adjuvante qui permet de détruire les cellules cancéreuses restantes et/ou de diminuer le risque de récurrences ultérieures.

Il existe deux techniques dans le traitement du cancer du sein :

6.3.1. Radiothérapie externe :

Elle utilise des rayons ionisants ou photons X de haute énergie produits par un accélérateur linéaire générateur de rayons qui détruisent et empêchent la multiplication des cellules tumorales. L'énergie dégagée (exprimée en Gray, Gy qui correspond pour 1 Gy à une énergie de 1 joule absorbée dans une masse de 1 kg) est adaptée en fonction du type de tissu traversé et de tumeur à traiter. Cette ionisation va provoquer la formation de radicaux libres instables par un transfert d'énergie qui va provoquer des lésions de l'ADN, et donc une mort cellulaire.

La radiothérapie ne fonctionnant que sur des cellules en division et les cellules tumorales possédant une faculté de division rapide, les tissus cancéreux sont donc particulièrement sensibles aux rayonnements ionisants. (32)

6.3.2. Curiethérapie :

Elle est peu fréquemment utilisée dans le traitement du cancer du sein. Elle utilise des sources radioactives naturelles ou artificielles qui sont placées dans les tissus ou au contact des zones à traiter (Iridium 192) ; elle permet de traiter des tumeurs accessibles et de petit volume (pas plus de 4 à 5 cm de diamètre).(32)

6.3.3. Déroulement d'une radiothérapie :

Lorsque la radiothérapie est complémentaire de la chirurgie conservatrice, le traitement dure 5 semaines, à raison d'une séance par jour réparties sur 5 jours de la semaine (généralement pas le week-end) ; la dose délivrée est généralement de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy. Il arrive qu'un schéma hypo fractionné soit décidé, c'est-à-dire sur seulement 3 semaines. Parfois, une dose supplémentaire de 16 Gy est délivrée au niveau du lit tumoral pendant 1 à 2 semaines ; on appelle ce complément la surimpression, qui est parfois délivrée par curiethérapie. Le plus souvent les séances de radiothérapie sont effectuées en ambulatoire et ne durent pas plus de 15 minutes.

La délivrance de ces doses de radiations n'est pas anodine et nécessite une coordination et une collaboration entre plusieurs professions (oncologue, médecin nucléaire, manipulateurs...) ce qui explique pourquoi il y a toujours un temps d'attente entre la prise de décision de traitement par radiothérapie et la première séance de rayons.

En effet, il est important de repérer la zone à traiter et les organes à protéger (ici, le cœur et les poumons) par un scanner en trois dimensions. Pendant le repérage, la position prise par la patiente doit être soigneusement reproduite à chaque séance de rayonnement, et des contentions adaptées à la morphologie de la patiente permettent de conserver cette position (matelas, coques...) ; des repères sont faits grâce à un marquage sur la peau.

La dosimétrie est la seconde étape qui va déterminer par informatique la répartition des rayons, leur dimension et leur orientation sur la zone à traiter ; cette étape (qui ne nécessite pas la présence de la patiente) permet de concentrer les radiations sur la zone la plus précise possible et d'épargner les tissus sains avoisinants.

Quatre zones du corps sont traitées dans le cadre d'un cancer du sein :

- La glande mammaire après une chirurgie conservatrice.
- Le lit tumoral (après chirurgie conservatrice).
- La paroi thoracique (après chirurgie non conservatrice), uniquement indiquée s'il s'agit d'un cancer infiltrant avec des facteurs de risque de récurrence.
- Les ganglions de la chaîne mammaire interne et sus-claviculaires (quel que soit le type de chirurgie).(32)

6.3.4. Effets secondaires post-radiothérapie :

Durant toute la durée du traitement et dans les semaines suivant son arrêt, les réactions cutanées sont les effets indésirables les plus fréquents :

- Radioépithélite du premier degré ou érythème (rapidement régressif à l'arrêt du traitement) parfois associé à un œdème, à une desquamation, à une dépilation transitoire et parfois à une pigmentation post-inflammatoire plus ou moins prolongée. Le traitement consiste en des soins locaux (hygiène rigoureuse, pommades émollientes) ;
- Radioépithélite exsudative caractérisée par une érosion suintante et douloureuse débutant fréquemment au niveau du sillon sous mammaire. La cicatrisation est progressive, pouvant laisser des séquelles à type de troubles de la pigmentation (hyper ou hypochromie). Les précautions à prendre : utiliser des savons naturels sans parfum ni alcool pour la toilette, éviter les crèmes et les déodorants ainsi que les vêtements en matières synthétiques, limiter l'exposition solaire ;
- Radioépithélite nécrosante, rare, elle se manifeste par un érythème cutané douloureux, prurigineux, parfois cartonné, voire ecchymotique, associé à des phlyctènes et à des ulcérations nécrotiques. La cicatrisation est lente et laisse souvent des séquelles.
- Asthénie très fréquente au cours de la phase thérapeutique, allant de la lassitude à l'exténuation avec un retentissement important sur la qualité de vie. Elle est d'origine multifactorielle, liée à la maladie et également aux effets indésirables des traitements (chimiothérapie, radiothérapie) ;

- Œsophagite qui peut être observée à la deuxième semaine de traitement, lorsque l'œsophage est inclus dans le champ de l'irradiation. Elle se manifeste par une dysphagie plus ou moins importante et peut être traitée par l'administration d'antiacides ;
- Pneumopathie aiguë qui peut survenir 2 à 4 mois après la fin de la radiothérapie. Souvent asymptomatique et de découverte fortuite, ou symptomatique (toux, dyspnée, fièvre), un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse peut survenir dans les cas les plus sévères.

Séquelles de la radiothérapie sont observées en moyenne un an après le traitement et progressent pendant les 5 premières années. Elles sont à type de :

- Dyschromies : l'exposition à de faibles doses d'irradiation répétées provoque une pigmentation cutanée. Des doses d'irradiation plus élevées détruisent les mélanocytes, provoquant alors une dépigmentation ;
- Dépigmentation : déformation et désorientation de la plaque aréolo mamelonnaire ;
- Asymétrie mammaire : la fibrose du tissu sous-cutané peut être responsable d'une rétraction du sein, source de déformation et d'induration mammaire ;
- Radiodermites : elles apparaissent dans un délai variable, en moyenne 20 ans. Trois stades évolutifs ont été décrits :
 - La radio-dystrophie, associant, à des degrés divers, télangiectasies, dyschromies, dépilation, atrophie et sécheresse cutanée,
 - La radiodermite scléroatrophique, caractérisée par une sclérose importante, allant jusqu'au tissu sous-cutané, avec rétraction et adhérence aux plans profonds et risque de compressions vasculo-nerveuses,
 - La radionécrose tardive, caractérisée par la survenue d'ulcérations douloureuses et profondes.
- Lymphœdème du membre supérieur après irradiation axillaire ;
- Toxicité pulmonaire : l'atteinte pulmonaire postradique est rare avec les techniques d'irradiation actuelles. Elle se manifeste par une dyspnée et une altération progressive des fonctions respiratoires secondaires à la sclérose ;
- Fractures costales (rarement) ;
- Toxicité cardiaque : péricardite, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque et valvulopathies. Cette toxicité survient en cas d'irradiation de la chaîne ganglionnaire mammaire interne à des doses élevées ;
- Dysthyroïdie radio-induite : il s'agit en général d'une hypothyroïdie, secondaire à l'irradiation des aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaires. Une surveillance biologique régulière permet de dépister les formes infra-cliniques ;
- plexopathies radiques : la radiothérapie a une toxicité directe sur les terminaisons du plexus brachial, et la fibrose secondaire associée est responsable d'une compression, accentuant le déficit neurologique. Les manifestations cliniques débutent entre 2 et 14 mois après le traitement par des paresthésies touchant l'avant-bras et la main, associées à des douleurs de type neuropathique. L'apparition ou l'aggravation d'un déficit moteur caractérise la phase d'état, pouvant durer trois à six mois. L'évolution est progressivement favorable, mais des paresthésies séquellaires peuvent cependant persister. Des atteintes tardives sont également observées (3 ans après le traitement, pouvant se prolonger jusqu'à 20 ans).(30)

6.4. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement systémique du cancer qui a pour but la destruction des cellules cancéreuses ; elle est particulièrement importante dans le cancer du sein qui est très sensible à ce type de traitement. L'administration se fait historiquement principalement par voie intraveineuse mais l'avènement des chimiothérapies par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés permet à la patiente une amélioration de son confort par la possibilité d'avoir accès à son traitement dans sa pharmacie habituelle.

Ces traitements touchent toutes les cellules capables de division, qu'elles soient tumorales ou non, ce qui explique pourquoi ils présentent de nombreuses toxicités. Ils vont exercer leur action en inhibant la synthèse de l'ADN, provoquant des lésions irréversibles conduisant à la mort cellulaire.

Le fonctionnement de ce type de traitement est établi sous forme de cures successives. La pause inter-cure permet ainsi une meilleure maîtrise de la toxicité des médicaments antinéoplasiques.

Néanmoins, la chimiothérapie malgré ses qualités rencontre des obstacles, notamment concernant la vascularisation de la tumeur ; en effet, la vascularisation au centre de la tumeur est peu développée, rendant les cellules presque quiescentes à ce niveau, et donc beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie. Le principal inconvénient des traitements par chimiothérapie reste la cytotoxicité des molécules pouvant conduire à une baisse de l'adhésion des patients à leur traitement.(32)

6.4.1. Principaux protocoles utilisés :

Il existe de très nombreux protocoles de chimiothérapie de cancer du sein ; si on observe des protocoles souvent similaires, il est intéressant de constater que chaque établissement de soins apporte des nuances et des adaptations à ces protocoles. C'est pourquoi nous avons jugé intéressant de comparer ces protocoles dans le tableau 6 en utilisant ceux de l'institut Gustave Roussy, premier centre de soins du cancer en Europe avec ceux mis en place par le réseau ONCO AURA (Réseau Régional de Cancérologie Auvergne- Rhône- Alpes).

Tableau 02 : Comparaison des protocoles de chimiothérapie du cancer du sein en situation adjuvante et néo- adjuvante entre l'institut Gustave Roussy et le réseau ONCO AURA

	Protocoles Gustave Roussy	Protocoles ONCO AURA
Chimiothérapie adjuvante HER2 -	<ul style="list-style-type: none">• 3-4 (F) EC* 100 suivis de 3-4 Docétaxel100 (5FU optionnel)• 4AC ou 3-4 (F)EC100 + 12 Paclitaxel, hebdomadaire sans pause• 4 Docétaxel- Cyclophosphamide	Si micro-envahissement ganglionnaire : <ul style="list-style-type: none">- 6 TAC- 3FEC100 puis 3 Docetaxel- 4 TC (Docétaxel- Cyclophosphamide)

	<ul style="list-style-type: none"> (femmes âgées, maladie limitée N-) <p>Options :</p> <p>AC60/EC75 dose dense q2w x 4-6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Docétaxel (Schéma CITRON +++ ou SIM- Giacchetti et al, BJC 2014)</p> <p>FEC100 x 6 (CI aux taxanes)</p> <p>6 Docétaxel- Cyclophosphamide si CI aux anthracyclines ou déjà traitées par anthracyclines</p>	<p>Si macro-métastases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 TAC - 3 FEC100 puis 3 Docetaxel - 4AC puis 12 Paclitaxel hebdomadaire - 4 AC puis 4 docétaxel - 4TC (Docétaxel- Cyclophosphamide)
Chimiothérapie adjuvante HER2 +	<p>3-4 (F)EC100 suivis de 3-4Docétaxel, Trastuzumab à partir du Docétaxel pour 1 an</p> <p>AC-TH : 4 AC/(F)EC100 suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Paclitaxel pour 1 an</p> <p>4-6 Taxotere- Cyclophosphamide + Trastuzumab (Ref Jones 2013)- Trastuzumab pour 1 an au total</p> <p>Options :</p> <p>TCH : Taxotere Carboplatine x 6, Trastuzumab dès la première cure</p> <p>Schéma Tolaney : Paclitaxel ebdo 12 injections + Trastuzumab 1 an, reserve à des cancers du seins T1N-</p> <p>Passer à Trastuzumab en SC en option après la phase de chimiothérapie pour l'entretien.</p>	<p>3 FEC100 puis 3 Trastuzumab- Docétaxel puis Trastuzumab seul pour 1 an</p> <p>4 AC puis 12 Trastuzumab- Paclitaxel hebdomadaire puis Trastuzumab seul pour 1 an</p> <p>4 AC puis 4 Trastuzumab- Docétaxel puis Tastuzumab seul pour 1 an</p> <p>A discuter : 6 TCH (Docétaxel- Carboplatine- Trastuzumab)</p> <p>4 TC + Trastuzumab puis Trastuzumab seul pour 1 an (pas d'AMM en association avec TC en adjuvant)</p> <p>Si tumeurs N0 : 12 Trastuzumab- Paclitaxel, hebdomadaire puis Trastuzumab seul pour 1 an</p>
Chimiothérapie néo- adjuvante HER 2-	<p>3-4 (F)EC 100 suivis de 3-4 Docétaxel 100</p> <p>4AC ou 3-4 (F)EC100 + 12</p>	<p>4 AC puis 4 Docetaxel</p> <p>6 TAC</p>

	<p>Paclitaxel hebdomadaire sans pause</p> <p>Options :</p> <p>AC60/EC75 dose dense q2w x 4-6 suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire ou 4 Docetaxel</p> <p>6 Docetaxel- Cyclophosphamide si CI aux anthracyclines</p>	<p>3 FEC 100 puis 3 Docetaxel</p>
<p>Chimiothérapie néo- adjuvante HER2 +</p>	<p>3-4 (F)EC100 suivis de 3-4 Docetaxel, Trastuzumab à partir du Docétaxel pour 1 an</p> <p>AC-TH : 4 AC/(F)EC100 suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Paclitaxel pour 1 an</p> <p>Pertuzumab à discuter pour les stades III. Schéma séquentiel (pas de remboursement au 20/11/2016)</p> <p>Options : 6 Docétaxel Cyclophosphamide + Trastuzumab (en cas d'exposition antérieure aux anthracyclines)- Trastuzumab pour 1 an au total</p>	<p>4 AC puis 4 Trastuzumab- Docétaxel</p> <p>3 FEC100 puis 3 Trastuzumab- Docétaxel</p> <p>6 TCH (Docétaxel-Carboplatine- Trastuzumab) si Ci aux anthracyclines</p> <p>Options : 6 Trastuzumab- Docétaxel si CI aux anthracyclines</p>

Les protocoles de chimiothérapie seront donc différents si le cancer est HER2 positif ou HER2 négatif en fonction de la quantité de protéines HER2 présentes en surface.

La chimiothérapie adjuvante administrée à l'issue de la chirurgie permet de réduire significativement le risque de rechutes et de décès.

La chimiothérapie néo- adjuvante administrée avant la chirurgie est choisie dans 10% des cas, chez les femmes qui souhaitent une chirurgie conservatrice du sein et dont la tumeur mesure entre 2 et 5 cm. Dans 15 à 50% des cas, la tumeur est répondante à ce type de chimiothérapie et permet ainsi la réduction de sa taille, facilitant ainsi la tumorectomie.

Concernant la chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante HER2+ différents protocoles peuvent être mise en place suivi d'un traitement par immunothérapie à base de trastuzumab qui est un anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2/neu; les cancers du sein HER2- ne comportent pas de traitement par trastuzumab, les cellules cancéreuses ne possédant pas de protéines HER2 à leur surface.

Les protocoles sont très variés et de nombreuses options et variations sont possibles en fonction de la réponse de la patiente au traitement, des effets indésirables développés, de l'âge de la patiente ou des contre-indications de certaines molécules. Néanmoins on retrouve des protocoles plus courants, que ce soit dans les protocoles de Gustave Roussy ou ceux du réseau ONCO AURA :

- FEC : association de cyclophosphamide, épirubicine et 5 fluoro- uracile ; parfois le protocole EC sans 5 fluoro- uracile le remplace. L'appellation FEC100 correspond à un dosage de 100 mg/m² d'épirubicine qui peut être diminué à 50 ou 75 mg/m² ; on parle alors de protocoles FEC 50 ou FEC75. Le risque d'extravasation de l'épirubicine demande une surveillance continue par le personnel soignant lors de l'administration afin de limiter le risque de nécrose sévère. La dose est administrée en IV lente.
- AC : association de doxorubicine administrée puis de cyclophosphamide.
- AC-TH : association du protocole AC et (F) EC100 suivi du traitement par paclitaxel.
- TC : association de paclitaxel et de cyclophosphamide.
- TAC : association de paclitaxel ou docetaxel, suivi de doxorubicine et cyclophosphamide.
- Protocole associant docetaxel et cyclophosphamide.
- TCH : association de docétaxel et carboplatine).

L'administration des chimiothérapies est réalisée en cycles ou cures qui sont suivies d'une période de repos thérapeutique permettant aux cellules saines de récupérer.

Selon les différents schémas thérapeutiques utilisés, un traitement est généralement composé de 4 à 6 cures qui sont réparties sur 3 semaines, et la durée totale de chimiothérapie est de 3 à 6 mois.

En fonction de la réponse de la patiente aux protocoles de chimiothérapie, le traitement sera poursuivi ou adapté, on parle alors de chimiothérapie de première, seconde ou troisième ligne :

- Une chimiothérapie de première ligne est administrée chez les malades n'ayant jamais suivies de chimiothérapie ; ces traitements ont une efficacité prouvée sur la survie des patients et la progression de la maladie.
- Une chimiothérapie de deuxième ligne est administrée lorsque la première ligne n'a pas donné de résultats satisfaisants ou lors des récurrences de cancer.
- Une chimiothérapie de troisième ligne (dite également de rattrapage ou de sauvetage) est administrée lorsque la deuxième ligne n'a pas donné de résultats satisfaisants ou en cas de rechute de cancer.

Les autres lignes de chimiothérapie qui concernent de nouvelles molécules sont proposées à la patiente après échec des autres lignes de chimiothérapie ou lorsque pour des raisons de toxicité il est impossible de lui administrer. S'il est intéressant de comparer les différents protocoles de chimiothérapie, il est nécessaire de comprendre pourquoi ces molécules sont utilisées et leur rôle, ainsi que les effets indésirables qui leur sont propres.

6.4.2. Effets indésirables de la chimiothérapie :

Liés au fait que ce traitement tue les cellules à croissance rapide, c'est-à-dire les cellules du cancer mais aussi celles qui sont à l'origine des cellules sanguines, des cheveux, ou celles qui tapissent le tube digestif.

Selon le type de médicament administré, les effets indésirables peuvent être les suivants :

- Prise de poids, fatigue, moindre résistance aux infections (diminution des globules blancs), anémie, perturbation du bilan hépatique ;
- Perte d'appétit, nausées ou vomissements, constipation ou diarrhée, gastralgies ;
- Stomatites (inflammations de la cavité buccale), aphtes ;
- Alopecie, ongles abîmés ;
- Perturbation du cycle menstruel, aménorrhée, infertilité ;
- Douleurs musculaires, fourmillements dans les extrémités et perte de sensibilité des extrémités ;
- Eruption cutanée, syndrome main-pied (irritation, sécheresse voire ulcérations au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds avec des sensations de fourmillements) ;
- Toxicité cardiovasculaire à type de troubles du rythme, de péricardite, d'ischémie myocardique, d'insuffisance cardiaque.

L'utilisation de chambres implantables peut donner lieu à des complications locorégionales à type de phlébite ou d'infection.

Avant chaque cure, le bilan standard comprend :

- un examen clinique (température, poids, taille, surface corporelle, état général, examen de l'abord veineux, mesure de la pression artérielle et examen cutané) et une évaluation de la tolérance aux cures précédentes ;
- un hémogramme dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance.(30)

6.5. Hormonothérapie :

Entre 70 et 75% des cancers du sein sont dits hormono-dépendants; les traitements par hormonothérapie ont donc une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du cancer du sein. La sensibilité du cancer du sein aux estrogènes est due à la présence de récepteurs d'estradiol (RE) et de progestérone (RP) en surface des cellules tumorales qui vont permettre de déclencher la croissance tumorale lorsqu'il existe une liaison entre hormone et récepteur tumoral. Il est nécessaire qu'au moins un des deux récepteurs soit présent pour définir l'hormono-sensibilité d'une tumeur. L'hormonothérapie cherche à priver les cellules tumorales d'œstrogènes pour supprimer leur action stimulante sur ces cellules.

Différents protocoles existent, en fonction de l'âge de la patiente et du type de cancer du sein. L'hormonothérapie est proposée lorsque le taux de récepteurs est suffisant, signifiant que la tumeur est sensible aux estrogènes. Elle va agir soit :

- En privant en estrogènes les cellules tumorales par suppression ovarienne chez la femme jeune ou par les inhibiteurs de l'aromatase chez la femme ménopausée
- En bloquant les récepteurs RE impliqués grâce aux anti- estrogènes.

Une hormonothérapie peut être proposée en cas de cancer infiltrant localisé ou non-métastatique, en complément de la chirurgie ; il s'agit d'une hormonothérapie adjuvante généralement prescrite pour une durée de 5 ans, permettant la diminution du risque de récurrence, de métastase à distance et d'atteinte de l'autre sein.

Parfois, l'hormonothérapie est prescrite avant la chirurgie, dans le cas des tumeurs de grande taille empêchant l'opération, des chirurgies conservatrices ou des cancers inflammatoires ; on parle d'hormonothérapie néo- adjuvante.

En cas de cancer métastatique, l'objectif principale de l'hormonothérapie est de limiter le développement du cancer et de stabiliser l'évolution de la maladie.

Il existe trois types principaux de médicaments au mécanisme d'action différente :

6.5.1. Anti-oestrogènes:

Ils vont empêcher la fixation des estrogènes par inhibition compétitive, en prenant leur place au niveau des récepteurs tumoraux ou en les détruisant ; l'effet de stimulation est ainsi bloqué. On distingue deux types d'anti- estrogènes :

- Les SERM vont prendre la place des estrogènes au niveau des récepteurs tumoraux ; les deux molécules utilisées sont le tamoxifène et le torémifène sous forme de comprimés.
- Les SERD vont induire une « down- regulation » ou régulation négative des récepteurs hormonaux ce qui va empêcher les estrogènes de se fixer à leur niveau. La molécule utilisée est le fulvestrant (Faslodex®) sous forme d'injection intra- musculaire.(32)

6.5.2. Inhibiteurs de l'aromatase :

Ils sont utilisés chez les femmes ménopausées, le plus souvent comme premier traitement sur une durée de 5 ans ou pendant 2 ans avant d'enchaîner un traitement par tamoxifène pour un total de 5 ans d'hormonothérapie. (3)

Il existe trois molécules actuellement utilisées :

- ANASTROZOLE (ANA) 1mg/j
- LETROZOLE (LET) 2,5mg/j
- EXEMESTANE (EXE) 25mg/j

6.5.3. Agonistes de la LH-RH :

Ces traitements sont envisageables au cas par cas chez les femmes non ménopausées pour une durée estimée à 5 ans par les experts St Gallen.

La LH-RH est une hormone produite par l'hypothalamus qui va stimuler l'hypophyse afin de permettre la production de LH, hormone stimulante ovarienne permettant la sécrétion d'estrogènes. L'administration d'analogues de la LH-RH va donc permettre l'hyperstimulation de l'hypophyse qui va cesser, par un phénomène de rétrocontrôle négatif,

de produire des estrogènes. Ce traitement simule en fait le principe d'une ménopause, d'où les effets indésirables qui peuvent en découler que nous verrons dans la partie dédiée aux effets indésirables de l'hormonothérapie. L'arrêt de production des estrogènes n'est cependant pas définitif et les ovaires reprendront leur fonctionnement à l'arrêt du traitement. Ce traitement est souvent institué chez les femmes jeunes pour lesquelles un traitement hormonal est conseillé.

On retrouve deux molécules dans cette famille, la goséreline (Zoladex®) disponible sous forme d'implant et la leucopréline (Enantone®) disponible sous forme injectable sous-cutanée.(32)

6.5.4. Progestatifs anticancéreux :

On retrouve plus particulièrement le Mégestrol (Megace®) qui est un progestatif de synthèse dérivé de la 17- hydroxyprogestérone freinant la prolifération des cancers génitaux hormono-dépendants du sein et de l'endomètre, par un effet anti-estrogéniques.

Il est indiqué dans les cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée, dans les cancers de l'endomètre à des stades avancés mais aussi dans le traitement de l'endométriose.

La posologie usuelle est de 160 mg/ jour en 1 prise. La molécule est disponible en ville sous forme de boîtes de 30 comprimés dosés à 160 mg.

Les principaux effets indésirables sont une hypertension modérée, des manifestations thromboemboliques, des troubles digestifs, une insuffisance surrénalienne, un hypercorticisme, du diabète, une prise de poids, une séborrhée, des modifications de la libido, de l'acné et autres signes cliniques associés à la progestérone.

Ce médicament est à utiliser avec prudence en cas d'antécédents de troubles cardiovasculaires (AVC, infarctus myocardique), de diabète et doit être arrêté en cas de troubles oculaires, de céphalées importantes et d'accidents thromboemboliques.

La molécule est contre- indiquée en cas d'hémorragies génitales, de grossesse, d'allaitement, de manifestations thromboemboliques, d'hypertension sévère non contrôlée, d'altération de la fonction hépatique.

Le pharmacien peut apporter des conseils dans la prise en charge des effets secondaires dus aux traitements par hormonothérapie que nous détaillerons dans la partie Effets indésirables principaux rencontrés lors des traitements par hormonothérapie.(32)

6.6. Immunothérapie et thérapies ciblées :

Les thérapies Les thérapies ou chimiothérapies ciblées permettent de s'attaquer à une particularité de la cellule cancéreuse et de bloquer la cible permettant la prolifération cellulaire. Ainsi, contrairement aux chimiothérapies qui s'attaquent également aux cellules saines, l'action des thérapies ciblées est basée uniquement sur le profil moléculaire tumoral, limitant ainsi considérablement le risque d'effets indésirables ; une même thérapie ciblée peut donc agir sur des cancers d'emplacements différents mais qui possèdent ce même profil.

Ces chimiothérapies ciblées changent l'approche des traitements contre le cancer en privilégiant une cible moléculaire plutôt qu'un organe. Une même thérapie ciblée peut donc être utilisée pour différents types de cancers tant que la cible moléculaire est similaire.(32)

6.6.1. Anticorps monoclonaux :

- Trastuzumab- Herceptin® : chef de file de ce type de thérapies ciblées, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant des IgG1 qui va spécifiquement bloquer la partie extracellulaire du récepteur HER2 en surface des cellules cancéreuses, responsable de la croissance tumorale.
- Pertuzumab- Perjeta® : utilisé dans le traitement du cancer du sein métastaté ou localement avancé en association avec le trastuzumab et le docétaxel s'il n'y a pas eu précédemment de thérapie anti-HER2. Il est également utilisé en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie dans le traitement néo-adjuvant des cancers du sein HER2+ localement avancé, inflammatoires ou à risque élevé de récurrence.
- Bevacizumab- Avastin® : chef de file des anti-angiogéniques, il va agir sur le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF); c'est la seule molécule à avoir une AMM dans le cancer du sein. Il est indiqué en traitement de première ligne chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel.(32)

6.6.2. Inhibiteurs de protéines kinase :

- Lapatinib- Tyverb® : il est indiqué dans le traitement du cancer du sein de stade avancé ou métastatique avec surexpression de HER2 en association avec la capecitabine ou un inhibiteur de l'aromatase. Il peut également être utilisé en association avec le trastuzumab pour les cancers du sein métastatiques avec des RH- en progression après un traitement antérieur par trastuzumab ou chimiothérapie
- Palbociclib- Ibrance® : cette molécule est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ et HER2 négatif en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant chez les femmes déjà traitées par hormonothérapie. En pré/ péri- ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH.
- Abémaciclib- Verzenios® : il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2 négatif en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention ou chez les femmes déjà traitées par hormonothérapie. En pré/ péri- ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH.
- Everolimus- Afinitor® : il a obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le cancer du sein pour les cancers de stade avancé avec RH+, HER2/neu -, en association avec l'exemestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale, en cas de récurrence ou de progression tumorale précédemment traitées par un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase.

L'association évérolimus et exemestane a démontré un avantage majeur dans l'amélioration clinique de la prise en charge de ce type de cancer; il s'agit d'un traitement de ligne supplémentaire avant de passer à une chimiothérapie cytotoxique.(32)

7. Cas particuliers :

7.1. Cancer du sein chez l'homme :

- Selon Daly-Schveitzer (2008), le cancer du sein chez l'homme est très rare (0,2% des cancers masculin et moins de 1% des cancers du sein).
- D'après MacGrogan et al., 2012, il peut exister un contexte familial avec des mutations de BCRA2.
- L'âge de survenue moyen est de 63 ans.
- Il survient en très grande majorité dans la région subaréolaire, avec une atteinte cutanée ou pectorale fréquente.
- Le type histologique fréquent est le type canalaire (70 à 94% des cas).
- Pas de spécificité à la prise en charge.
 - Pour l'hormonothérapie néanmoins, le tamoxifène reste le traitement de référence (il n'existe aucun essai randomisé testant son efficacité chez l'homme mais il existe plusieurs études rétrospectives rapportant un bénéfice en survie).
 - Il n'y a pas de donnée publiée concernant l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de l'aromatase chez l'homme. Leur utilisation peut être discutée en option en cas de contre-indication au tamoxifène (facteur de risque thromboembolique, ...).
- Prévoir une consultation d'oncogénétique. (18)

7.2. Cancer du sein bilatéral :

- Mac Grogan et al. (2012) ont rapporté que 5 à 10% des femmes traitées pour un cancer du sein présenteront un cancer synchrone ou métachrone dans le sein controlatéral. Certains facteurs en favoriseraient, comme :
 - la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein
 - la survenue du premier à un âge précoce, et
 - un type histologique lobulaire.
- Les formes synchrones seraient de plus mauvais pronostic que les formes métachrones, et plus l'intervalle de survenue du deuxième cancer est petit, plus le pronostic est moins bon.
- Chacune des deux tumeurs est traitée comme un cancer unique en fonction de ses caractères anatomo-cliniques et évolutifs tant pour le traitement locorégional que pour le traitement adjuvant. (18)

7.3. Cancer du sein au cours de la grossesse :

- L'association cancer du sein et grossesse est définie par la survenue d'un cancer pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement.
- Les différents types histologiques de cancer du sein surviennent à la même fréquence chez la femme enceinte que la femme non enceinte (les carcinomes canauxiaux invasifs 70- 90 %, suivis par les carcinomes lobulaires invasifs, les cancers du sein inflammatoires sont rares 1,5- 4 %). La majorité des tumeurs sont de haut grade.
- Le diagnostic clinique est difficile lors de la grossesse ou lors de l'allaitement :

- d'une part, les modifications anatomiques du sein, telles que l'augmentation de taille, l'hypervascularisation et l'engorgement, gênent l'exploration du sein ;
- d'autre part, le diagnostic de cancer est rarement envisagé tant par le praticien que par la patiente.
- L'échographie permet habituellement le diagnostic bien que La mammographie reste indispensable.
- Bien que rare, le cancer du sein doit être systématiquement discuté par le clinicien ou le radiologue devant toute symptomatologie clinique ou fonctionnelle chez une femme enceinte ou ayant récemment accouché. Cela permettra un diagnostic précoce et une prise en charge optimale.
- Le traitement ne doit pas être retardé par la grossesse, sera individualisé en tenant compte de la durée de la grossesse au moment du diagnostic, des préférences de la patiente et du stade de la maladie :
 - 1er trimestre : Interruption thérapeutique de la grossesse après discussion avec la patiente, puis traitement en fonction du stade de la maladie.
 - 2ème trimestre 3ème trimestre : chirurgie puis chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, en fonction du stade de la maladie. La radiothérapie et/ ou l'hormonothérapie seront proposées après l'accouchement.
 - La chimiothérapie ne doit pas être administrée après 35 semaines de grossesse, ou dans les 3 semaines avant l'accouchement si celui-ci est programmé, afin d'éviter une hémorragie de la délivrance.
 - Une étude prospective a montré qu'une chimiothérapie de type FAC peut être proposée aux patientes au cours du 2ème ou 3ème trimestre de la grossesse. Il y a eu peu d'études avec les taxanes. (18)

7.4. Cancer de la femme âgée :

- La comparaison des délais moyens de consultation montre que les femmes âgées consultent généralement dans un délai plus long que les femmes jeunes. Ce fait peut être expliqué par :
 - les problèmes psychologiques de la femme âgée
 - l'insuffisance de l'information des femmes âgées sur l'utilité du diagnostic précoce et du dépistage malgré les efforts déployés dans ce sens
 - les difficultés économiques
 - la dépendance de la personne âgée limitant l'accès aux centres de soins.
 Ce retard de diagnostic pourrait expliquer le stade avancé au moment du diagnostic.
- Le facteur âge ne doit pas être à lui seul un critère de décision thérapeutique, une compréhension des multiples facettes de l'état de santé physique et psychologique de la patiente et de son environnement médical, social et familial doit être prise en compte.
- L'évaluation gériatrique est à discuter pour toute patiente de 70 ans et plus. Il convient de proposer le traitement habituel, chaque fois que cela est possible. (18)

8. Surveillance :

8.1. Objectifs :

La surveillance post-thérapeutique d'une femme ayant bénéficié d'un traitement curatif d'un cancer du sein a pour objectifs de : (18)

- Déceler les récurrences locales ou à distance et la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral ;
- Rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements et les séquelles ;
- Informer sur les symptômes qui doivent amener à consulter en dehors des rendez-vous programmés (fièvre, majoration du lymphœdème, masse palpable dans le sein controlatéral) ;
- Organiser les soins de support nécessaires ;
- Apporter un soutien psychologique et de faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.

8.2. Durée et modalités du suivi :

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

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

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

8.3. Surveillance clinique :

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent l'apparition de complications liées au traitement, de signes d'appel de récurrence locale ou à distance et en évaluent l'évolution.

L'examen clinique comprend l'inspection et la palpation du sein traité, de la cicatrice de mastectomie en cas de traitement chirurgical radical, du sein controlatéral, des aires ganglionnaires axillaires, sus- et sous-claviculaires. L'objectif est de rechercher :

- Des ganglions palpables ou visibles au niveau du cou, de l'aisselle ou de l'aîne;
- Une modification du sein traité et de la cicatrice ;
- Une masse dans l'un ou l'autre des seins ;
- Un œdème du bras ;
- Des symptômes généraux (fatigue générale et inexplicquée, perte de poids en dehors de tout régime amaigrissant) ;
- Des symptômes osseux (douleurs plus ou moins précises, de plus en plus fortes, surtout la nuit) mal calmés par des médicaments contre la douleur ;
- Des symptômes respiratoires (essoufflement récent, toux d'irritation, douleurs dans la poitrine, crachats avec présence de sang) ;
- Des symptômes digestifs (perte d'appétit, nausées ou dégoût pour certains aliments, démangeaisons) ;

- Des symptômes neurologiques (maux de tête, vertiges, troubles de la vision, picotements, engourdissement ou faiblesse des bras, des mains ou des jambes).

L'examen clinique recherche la présence de métastases, en particulier osseuses (douleurs, déficit neurologique, fracture), pleuro-pulmonaires (toux, dyspnée, pneumopathie), hépatiques (ictère, hépatomégalie, troubles digestifs) et du système nerveux central (déficit neurologique, céphalées, diplopie, troubles cognitifs ou du comportement).

Les sites de métastases sont, par ordre de fréquence : l'os, le foie, le poumon, la peau, la moelle osseuse et le cerveau. Certaines particularités sont liées au profil des tumeurs :

- les cancers lobulaires font des métastases au niveau des séreuses (estomac, ovaires) ;
- les cancers hormono-sensibles font des métastases osseuses (pelvis, rachis lombaires, côtes, fémur), ganglionnaires et cutanées ;
- les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux font des métastases hépatiques, pulmonaires et cérébro-méningées ;
- les cancers sur-exprimant HER2 font des métastases cérébrales.

8.4. Surveillance para-clinique :

- La mammographie annuelle bilatérale (après chirurgie partielle) ou unilatérale (après mastectomie totale) constitue l'examen de référence de la surveillance para clinique. Elle peut être associée à une échographie mammaire.
 - Après une chirurgie mammaire conservatrice, la première mammographie doit être faite 6 mois minimum après la fin de la radiothérapie, puis annuellement.
 - Après une chirurgie mammaire non conservatrice, une mammographie est à prévoir un an après la mammographie initiale. Elle sera ensuite faite tous les ans.
- Un bilan complémentaire d'imagerie d'extension peut être demandé aux patientes ayant eu une tumeur cT3-T4 ou N+ (qu'elles aient ou non reçu un traitement systémique néo adjuvant) ; après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macro métastatique. Néanmoins, il n'y a pas d'études ayant montré l'intérêt de demander un bilan d'extension en l'absence de symptômes.
- Une surveillance cardiologique annuelle par échocardiographie cardiaque pendant les cinq premières années pour les femmes ayant reçu des traitements médicaux cardiotoxiques est recommandée. (18)

8.5. Surveillance des patientes sous traitement antihormonal :

- Tamoxifène :
 - Echographie endovaginale ou pelvienne de référence à l'instauration du traitement.
 - Examen gynécologique annuel.
 - En cas de métrorragies : échographie transvaginale +/- hystéroscopie.
- Inhibiteurs de l'Aromatase (IA) :
 - Ostéodensitométrie de référence.
 - En cas d'ostéopénie : Supplémentation en calcium et vitamine D. 53

- En cas d'ostéoporose avérée (T score $\leq -2,5$) : traitement par bisphosphonates plus supplémentation en calcium et vitamine D.
- En cas de douleurs ostéoarticulaires : antalgiques.
- Activité physique recommandée.

9. Dépistage du cancer du sein :

9.1. Définition du dépistage :

En 1951, Lors de la Conférence qui s'est tenue aux États-Unis sur les aspects préventifs des maladies chroniques, la Commission des maladies Chroniques a défini le dépistage comme : « L'identification présomptive de maladies non reconnues ou déclarées au moyen de tests, d'examens ou autres méthodes pouvant être appliqués rapidement. Les tests de dépistage doivent permettre de distinguer les personnes apparemment en bonne santé qui sont probablement malades des personnes non malades. Un test de dépistage n'est pas destiné à être un test de diagnostic. Les personnes avec un test de dépistage positif doivent s'adresser à leur médecin pour le diagnostic et la mise en place des traitements nécessaires ».(35)

Le dépistage s'adresse à une population cible identifiée asymptomatique de la pathologie recherchée. Le processus permet d'identifier :

- une anomalie préclinique ;
- une maladie à un stade précoce ;
- Des facteurs (marqueurs) de risque d'une maladie.

Pour que le dépistage d'une maladie soit approprié :

- sa prévalence doit être élevée parmi la population cible ;
- elle doit être suffisamment grave et l'administration d'un traitement à un stade précoce devrait être plus bénéfique en terme de réduction de la morbidité, de l'invalidité et de la mortalité ;
- les moyens de diagnostic et de traitement doivent être disponibles et adaptés ;
- son histoire naturelle connue et elle doit avoir un temps de latence important ou une phase asymptomatique ;
- le test de dépistage doit être acceptable par la population.

Dans le cadre des cancers, le dépistage est une action de prévention secondaire dont l'objectif est de diminuer la prévalence de la maladie en agissant au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie.

Un certain nombre de facteurs doit être pris en compte lorsqu'une technique de dépistage est adoptée :

- Sa sensibilité: l'efficacité d'un test pour détecter un cancer chez les personnes qui en sont atteintes;
- Sa spécificité: la mesure dans laquelle un test donne des résultats négatifs chez des sujets exempts de la maladie;
- Sa valeur prédictive positive: la mesure dans laquelle les sujets pour lesquels le résultat du test est positif présentent effectivement la maladie;
- Sa valeur prédictive négative: la mesure dans laquelle les sujets dont les résultats sont négatifs sont exempts de la maladie;
- Son acceptabilité: la mesure dans laquelle les personnes auxquelles le test est destiné sont d'accord de s'y soumettre.

Un test de dépistage adapté doit avoir une spécificité élevée surtout lorsqu'il conduit à des procédures diagnostiques invasives.

9.2. Dépistage du cancer du sein en Algérie :

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

La stratégie à développer en Algérie doit être axée sur le dépistage et le diagnostic précoce, seuls garants d'avoir plus de formes localisées curables.(18)

9.2.1. Dépistage en l'absence de facteurs de risque personnels ou familiaux :

Le dépistage du cancer du sein est recommandé chez toutes les femmes ne présentant pas de facteurs de risque. Les antécédents de chirurgie pour lésion bénigne, les antécédents de traumatisme mammaire, les difficultés d'analyse ou de densification, tout comme la présence d'un symptôme au moment du dépistage ne sont pas des causes d'exclusion. Le dépistage en l'absence de facteurs de risque consiste en :

- un examen clinique des seins (palpation) une fois par an à toutes les femmes à partir de 25 ans, cet examen rapide et indolore permet de détecter une éventuelle anomalie. Il peut être réalisé par un généraliste, un gynécologue ou une sage-femme.
- une mammographie sur deux incidences (faces obliques externes) avec une double lecture des clichés jugés normaux par un deuxième lecteur tous les deux ans chez toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans.(35)

9.2.2. Dépistage en présence de facteurs de risque personnels connus :

En présence d'une forte densité mammaire, la sensibilité et la spécificité de la mammographie de dépistage sont modifiées. En l'absence de facteurs de risque génétiques, le dépistage du cancer du sein réalisé selon la même modalité que chez les femmes ne présentant pas de facteurs de risque devrait s'accompagner d'une échographie et d'une IRM.

En présence de lésions histologiques à risque de cancer du sein (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie intraépithéliale canalaire, hyperplasie lobulaire atypique, carcinome lobulaire in situ, néoplasie lobulaire, cicatrice radiaire, papillomes,...), le dépistage doit se faire annuellement avec : un examen clinique, une mammographie de préférence numérique en cas de seins denses et une échographie.(35)

9.2.3. Dépistage en présence de facteurs de risque familiaux :

En présence de facteurs de risque familiaux, le premier objectif des recommandations de dépistage est de définir les types de risque et le seuil pour lesquels une prise en charge spécifique est justifiée.

Chez les femmes asymptomatiques à haut risque génétique et porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2, le dépistage du cancer du sein consiste en :

- un examen clinique tous les 6 mois à partir de 25 ans (ou à partir de l'âge d'apparition du premier cancer dans la famille),
- une mammographie annuelle systématique à partir de 30 ans. Cet examen peut être indiqué de façon plus précoce en cas d'anomalie ou de contexte clinique le justifiant. Deux incidences (faces obliques externes) doivent être réalisées et une double lecture des clichés est recommandée,
- une échographie mammaire systématique chez les femmes jeunes porteuses d'une mutation ou avec des seins denses. En cas de mutation BRCA1/2, l'échographie mammaire est proposée avec l'examen clinique annuellement à partir de 25 ans, jusqu'à 30 ans. Après 30 ans, l'échographie mammaire est proposée systématiquement et annuellement (associé à l'examen clinique, la mammographie et l'IRM).

Dans les situations à haut risque familial sans mutation délétère des gènes BRCA1/2, l'estimation de la probabilité d'une prédisposition génétique peut s'avérer utile (modèle de Claus, BRCAPRO ou Manchester,...). Lorsque le calcul de probabilité de mutation est supérieur à 30%, le même protocole de dépistage que pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 est proposé.

Dans les situations familiales à risque intermédiaire, un examen clinique deux fois par an et une mammographie annuelle à partir de 40 ans ou 5 ans avant l'âge du premier cancer dans la famille sont proposés. L'échographie est indiquée en complément de l'examen mammographie.

Il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie, à l'exception des femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non. Il est recommandé que la prise en charge soit organisée, coordonnée et conduite par un médecin référent travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer. Les examens d'imagerie doivent être réalisés dans le même centre, et ce, année après année pour une comparaison optimale entre les vagues d'examens. L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans.(35)

III.MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude cas-témoin rétrospective multicentrique menée dans les services suivants :

- l'EPH mixte 240 lits-Laghouat.
- EPH Ahmida Benadjila-Laghouat.
- EPSP de Kasr elHiran.

Sur une période de 04 ans allant du Mars 2018 au Mars 2022 ; portant sur 124 patientes, âgées entre 28 et 78 ans atteintes du cancer du sein unilatéral ou bilatéral.

Les données ont été extraites à partir :

- Des dossiers d'hospitalisation.
- Des comptes rendus opératoires.
- De l'interrogatoire des patientes et le remplissage des fiches de renseignement.

2. Objectifs de l'étude :

Objectif principal :

Déterminer la causalité entre la nature de résidence urbaine ou rurale et le diagnostic tardif du cancer du sein chez la femme dans la wilaya de Laghouat.

Objectifs secondaires :

- Déterminer le rôle des facteurs socioéconomiques qu'ils soient individuels ou collectifs dans le stade de diagnostic de la maladie et dans la qualité de sa prise en charge.
- Etudier les différents aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques, et pronostiques du cancer du sein.
- Tirer des connaissances et une application pratique dans la prévention, qu'elle soit primaire, secondaire, ou tertiaire.

3. Population :

3.1. Critères de sélection :

3.1.1. Critères d'inclusion :

Pour la population cas, sont incluses toutes les patientes présentant l'ensemble des caractéristiques suivantes :

- Patiente atteinte du cancer du sein unilatéral ou bilatéral
- Stade de TNM au moment de diagnostic est de IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV.

Pour la population témoin sont incluses toutes les patientes présentant l'ensemble des caractéristiques suivantes :

- Patiente atteinte du cancer du sein unilatéral ou bilatéral
- Stade de TNM au moment de diagnostic est de 0, I, IIA.

3.1.2. Critères d'exclusion :

Seront exclues dans ce groupe toutes les femmes atteintes de cancer du sein unilatéral ou bilatéral, dont on ne dispose pas de données de la classification TNM ou l'adresse de résidence.

3.2. Population de l'étude :

3.2.1. Population cas :

- Les cas sont des patientes atteintes du cancer du sein unilatéral ou bilatéral confirmé histologiquement, dont le stade de diagnostic est tardif.
- Les femmes étaient âgées entre 28 - 76, résidaient dans des zones rurales.
- Le nombre total de cas identifiés au cours de cette période est : 77
- Dont le nombre de cas inclus est : 61
- Le nombre de cas exclu est : 16 (Motif : Manque d'adresses).

3.2.2. Population témoin :

- Les témoins sont des patientes atteintes du cancer du sein unilatéral ou bilatéral confirmé histologiquement, dont le stade de diagnostic est précoce.
- Les femmes étaient âgées entre 33 - 78 ans, résidaient dans des zones urbaines.
- Le nombre total de témoins identifiés au cours de cette période est : 31
- Dont le nombre de témoins inclus est : 30
- Le nombre de témoins exclu est : 1 (Motif : Manque d'adresses).

3.3. Critères de jugement :

- Le diagnostic de cancer de sein est un diagnostic histologique sur une biopsie ou sur une pièce opératoire.(18)
- Le stade de cancer est défini selon la classification TNM (le manuel AJCC 8^e édition 2017) (ANNEXE 03).

Stades précoces :

- Stade 0 : Tis N0 M0
- Stade I : T1 N0 M0
- Stade IIA : (T0 T1) N1 M0
T2 N0 M0

Stades tardifs :

- Stade IIB : T2 N1 M0
T3 N0 M0
- Stade IIIA : (T0 T1 T2) N2 M0
T3 (N1 N2) M0
- Stade IIIB : T4 (N0 N1 N2) M0
- Stade IIIC : tout T N3 M0
- Stade IV : tout T tout N M1 (36)

- Facteurs géographiques :

Le critère rural/urbain a été attribué d'après les définitions données par l'INSEE : Un IRIS (Îlots Regroupés pour l'Information Statistique) rural est un IRIS avec moins de 10 000 habitants et non situé dans une aire urbaine (37) ; les calculs de la densité de la population seront recueillis à partir du site wikipédia et l'application Google Maps et à partir des données de recensement général de la population et de l'habitat RGPH effectué par l'Office National des Statistiques (ONS).

- Age moyen des premières menstruations :

L'intervalle de survenue normale de la ménarchie a été défini entre 12 et 16 ans.(38)

- Age moyen de ménopause :

L'âge moyen de la ménopause est à 50ans.(39)

4. Recueil des données et définitions des variables :

Les données relatives à chaque patiente de l'étude ont été obtenues à partir de remplissage d'une fiche d'exploitation. (ANNEXE 04)

5. Analyse des résultats :

La saisie des données et des résultats a été faite sur le logiciel IBM SPSS 20.

6. Difficultés et limites de l'étude :

Compte tenu de la complexité du travail, nous avons été confrontés à certaines difficultés telles que :

- Le manque d'informations dans les dossiers médicaux a constitué une contrainte majeure dans la réalisation de cette étude, en particulier les coordonnées des patientes (essentiellement l'adresse) et le stade de diagnostic.
- Le manque des données socioéconomiques individuelles et collectives nous a empêchés d'atteindre l'un de nos objectifs secondaires qui est la détermination du rôle de ces facteurs dans le stade de diagnostic de la maladie et dans la qualité de sa prise en charge.
- L'accès difficile au contact des patientes (manque de numéros de téléphones, patientes qui ne répondent pas aux appels, patientes décédées...).
- Le nombre insuffisant de sujets nécessaires dans le groupe témoin (effectif valide=30) due au taux faible de cas du diagnostic précoce.

IV. RESULTATS :

1. Fréquence :

Durant une période de 04 (quatre) ans 124 femmes atteintes du cancer du sein ont été hospitalisées dans les services suivants :

- l'EPH mixte 240 lits-Laghout.
- EPH Ahmida Benadjila-Laghout.
- EPSP de Kasr elHiran.

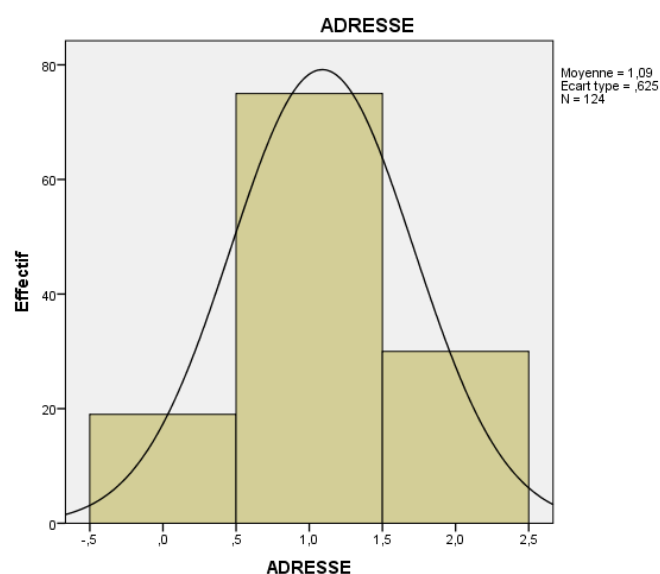
2. Lieu de résidence :

75 patientes soit 71.42% résidaient dans une région urbaine, et 30 soit 28.57% résidaient dans une région rurale.

Tableau 03 : Lieu de résidence

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	INCONNUE	19	15,3	15,3
	URBAINE	75	60,5	75,8
	RURALE	30	24,2	100,0
	Total	124	100,0	100,0

Diagramme 01 : lieu de résidence



3. Facteurs de risques :

3.1. Age :

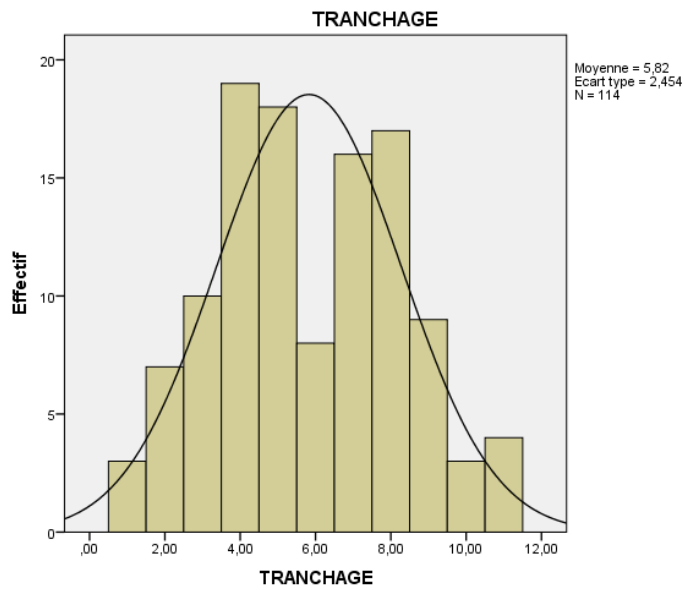
La moyenne d'âge de nos patientes était de 51 ans avec des âges extrêmes de 28-78 ans.

La tranche de 40-44 ans était la plus touchée avec un taux de 16.7%.

Tableau 04 : Tranches d'âge

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
[25_30 [3	2,4	2,6	2,6
[30_35 [7	5,6	6,1	8,8
[35_40 [10	8,1	8,8	17,5
[40_45 [19	15,3	16,7	34,2
[45_50 [18	14,5	15,8	50,0
[50_55 [8	6,5	7,0	57,0
[55_60 [16	12,9	14,0	71,1
[60_65 [17	13,7	14,9	86,0
[65_70 [9	7,3	7,9	93,9
[70_75 [3	2,4	2,6	96,5
[75_80 [4	3,2	3,5	100,0
Total	114	91,9	100,0	
Manquante Système manquant	10	8,1		
Total	124	100,0		

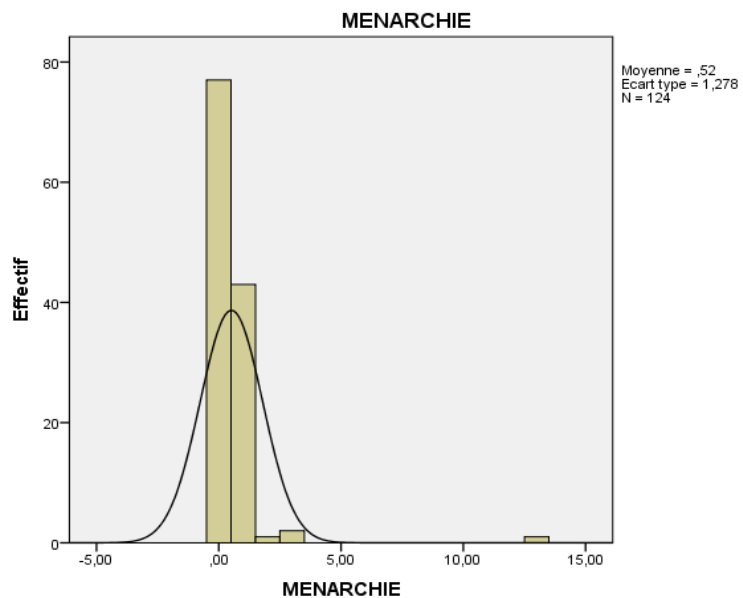
Diagramme 02 : tranches d'âge



3.2. Age de la première menstruation :

L'âge moyen de la ménarche était de 14 ans avec des extrêmes de 12 ans et 16 ans.

Diagramme 03 : Age de la ménarchie



3.3. Situation matrimoniale :

Le nombre des femmes mariées était de 65 soit 52.4%, alors que celui de célibataires était de 08 soit 6.5%.

Tableau 05 : situation matrimoniale

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNUE	51	41,1	41,1	41,1
célibataire	8	6,5	6,5	47,6
mariée	65	52,4	52,4	100,0
Total	124	100,0	100,0	

3.4. Troubles de la fertilité :

Un trouble de fertilité a été retrouvé chez 14.4% des patientes; dont 3.2% présentaient une infertilité, et 11.2% ayant une stérilité, une PMA a été faite chez 9.6% d'elles.

A noter que 40.3% des patientes ne présentaient aucun trouble.

Tableau 06 : troubles de la fertilité

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
F	2	1,6	1,6	1,6
FP	2	1,6	1,6	3,2
I	65	52,4	52,4	55,6
N	50	40,3	40,3	96,0
S	4	3,2	3,2	99,2
SP	1	,8	,8	100,0
Total	124	100,0	100,0	

3.5. Age de la première grossesse :

L'âge de la première grossesse était précisé chez 49 patientes seulement, dont 95.9% étaient inférieur à 35 ans et 4.1% étaient supérieur ou égale à 35 ans.

Tableau 07 : Age de la première grossesse

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNUE	66	53,2	53,2	53,2
Valide < 35 ans	47	37,9	37,9	91,1
Valide > ou = 35 ans	2	1,6	1,6	92,7
G0	9	7,3	7,3	100,0
Total	124	100,0	100,0	

3.6. Allaitement :

La notion d'allaitement naturel a pu être recueillie chez 62 femmes, dont 79% affirment avoir allaités leurs enfants.

Tableau 08 : Allaitement

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNUE	62	50,0	50,0	50,0
Valide NON	13	10,5	10,5	60,5
Valide OUI	49	39,5	39,5	100,0
Total	124	100,0	100,0	

3.7. Contraception orale :

La prise de contraception orale a été notée chez 44 patientes, pendant moins de 10 ans chez 90.9% contre 9.1% pendant plus de 10 ans.

Tableau 09 : Prise de contraception

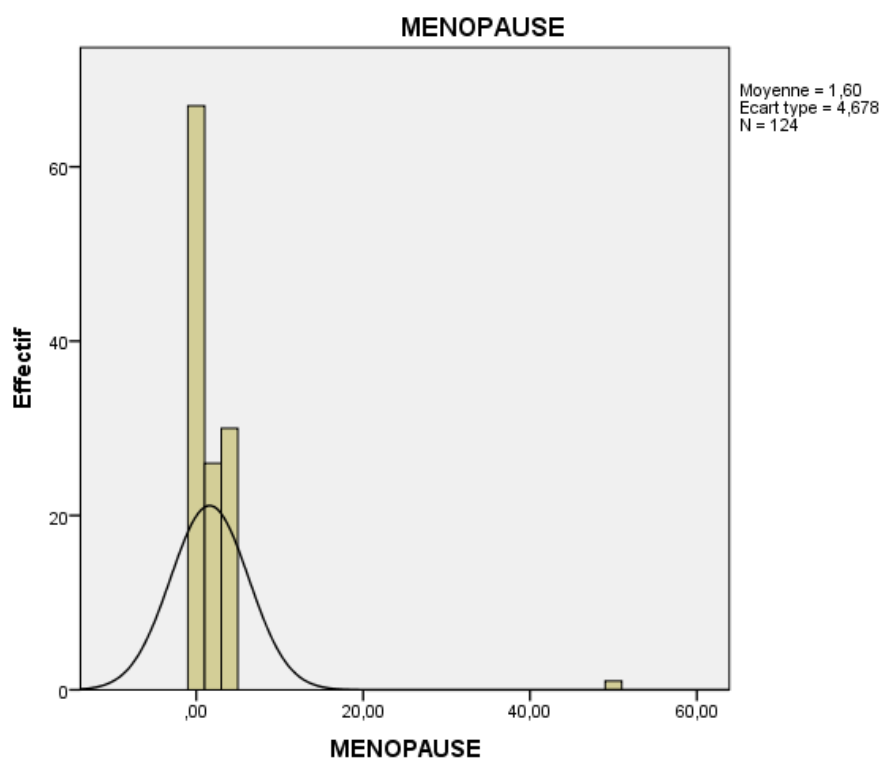
	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNUE	68	54,8	54,8	54,8
Valide < 10 ans	40	32,3	32,3	87,1
Valide > ou = 10 ans	4	3,2	3,2	90,3
NON prise	12	9,7	9,7	100,0
Total	124	100,0	100,0	

3.8. Ménopause :

L'âge moyen de la ménopause était de 50 ans avec des extrêmes de 45-55 ans.

A noter que 23.4% étaient en activité génital positive.

Diagramme 04 :ménopause



3.10. Traitement hormonal substitutif (TSH) :

Tableau 10 : traitement hormonal substitutif

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNUE	68	54,8	54,8	54,8
Valide NON	56	45,2	45,2	100,0
Total	124	100,0	100,0	

3.11. Antécédents de pathologies mammaires non malignes :

Ces antécédents ont été enregistrés chez 08 patientes contre 35 cas sans antécédents

Tableau 11 : antécédents de pathologies mammaires non malignes

0 : inconnu, 1 : Absence d'ATCD 2 : présence d'ATCD

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
0	81	65,3	65,3	65,3
1	35	28,2	28,2	93,5
2	8	6,5	6,5	100,0
Total	124	100,0	100,0	

3.12. Antécédents familiaux néoplasiques :

Des antécédents familiaux du cancer du sein ont été retrouvés chez 24 patientes soit 12.4% des cas; dont 15 chez un parent du 1er degré, et 09 chez un parent du 2ème degré.

4. Etude clinique :

4.1. Circonstances de découverte :

Le cancer du sein a été découvert dans 83.3% des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs, contre 16.7% des cas diagnostiqués lors d'une consultation médicale, aucun cas ne relève d'un programme de dépistage

4.2. Topographie de la tumeur :

L'examen des seins a permis d'objectiver une légère prédominance de l'atteinte du sein gauche chez 64 patientes soit 51.6% des cas.

Le quadrant supéro-externe était le siège de prédilection, on le retrouve dans 40.8% des cas.

Tableau 12 : topographie par coté, I : inconnue

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
BILATERAL	4	3,2	3,2	3,2
DROIT	48	38,7	38,7	41,9
GAUCHE	64	51,6	51,6	93,5
I	8	6,5	6,5	100,0
Total	124	100,0	100,0	

Tableau 13 : Topographie par quadrants

A Aréole _ I inconnu _ IE Quadrant inféro-externe _ II Quadrant Inféro-interne _ SE

Quadrant supéro-externe _ SI Quadrant supéro-interne _ M Mamelon.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
I	77	62,1	62,1	62,1
IE	2	1,6	1,6	63,7
IE II	1	,8	,8	64,5
II	2	1,6	1,6	66,1
M SE	1	,8	,8	66,9
MA	3	2,4	2,4	69,4
MA SE	1	,8	,8	70,2
SE	22	17,7	17,7	87,9
SE IE	1	,8	,8	88,7
SE II	1	,8	,8	89,5
SE SI	3	2,4	2,4	91,9
SE SI II	1	,8	,8	92,7
SI	5	4,0	4,0	96,8
SI II	1	,8	,8	97,6
SI SE	3	2,4	2,4	100,0
Total	124	100,0	100,0	

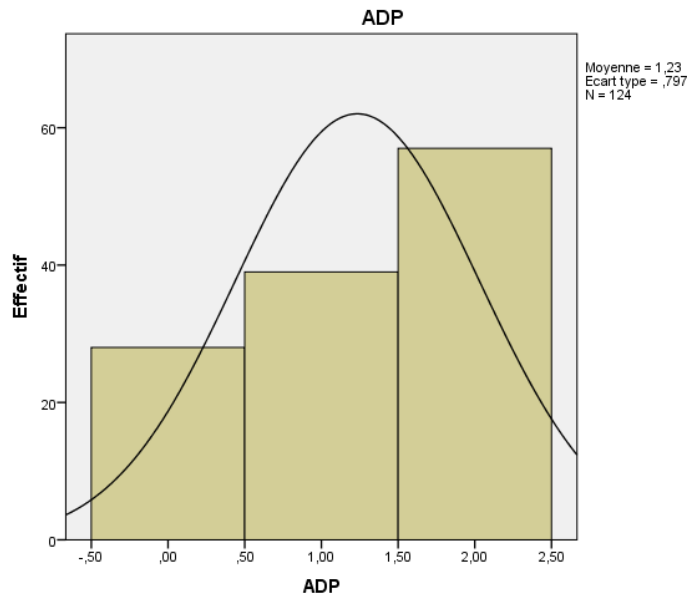
4.3. Adénopathies :

La palpation des aires ganglionnaires axillaires avait permis de retrouver des adénopathies chez 57 femmes soit 46% des cas.

Tableau 14 : Adénopathies

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNU	28	22,6	22,6	22,6
ABSENTES	39	31,5	31,5	54,0
> OU = 1	57	46,0	46,0	100,0
Total	124	100,0	100,0	

Diagramme 05 : adénopathies, 00 : inconnu, 1 : Absence, 2 : Présence d'adénopathies



5. Etude radiologique :

Un faisceau d'imagerie a été réalisé chez 74 patientes fait d'une écho-mammographie, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, et une scintigraphie osseuse.

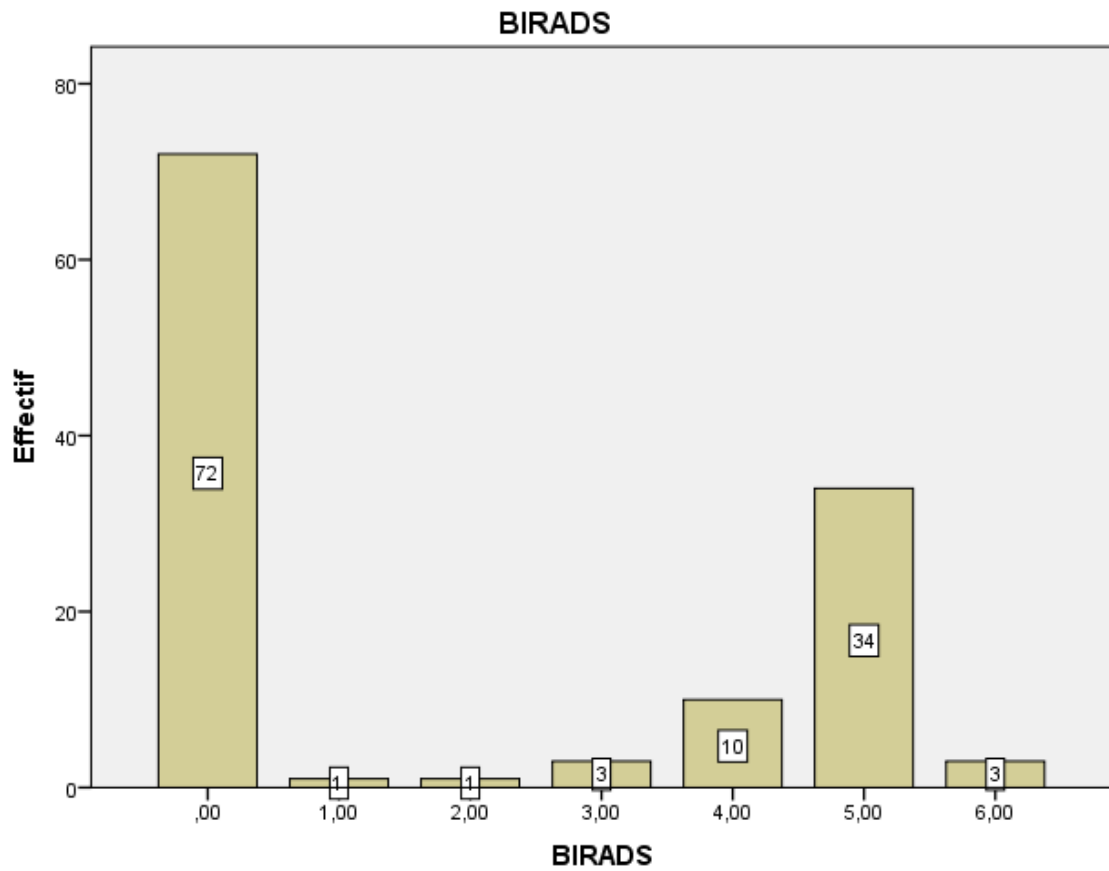
12 patientes uniquement avaient bénéficié d'une IRM mammaire.

Sur 52 cas qui disposent d'un score BI-RADS , 34 patientes ont été classées BI-RADS 5 soit 27.4 % , 10 patientes de BI-RADS 4 soit 8.1 % , 3 patientes de BI-RADS 3 soit 2.4

Tableau 15 : classification BI-RADS, 00 : inconnu

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
,00	72	58,1	58,1	58,1
1,00	1	,8	,8	58,9
2,00	1	,8	,8	59,7
3,00	3	2,4	2,4	62,1
4,00	10	8,1	8,1	70,2
5,00	34	27,4	27,4	97,6
6,00	3	2,4	2,4	100,0
Total	124	100,0	100,0	

Diagramme 06 : classification BI-RADS



6. TNM :

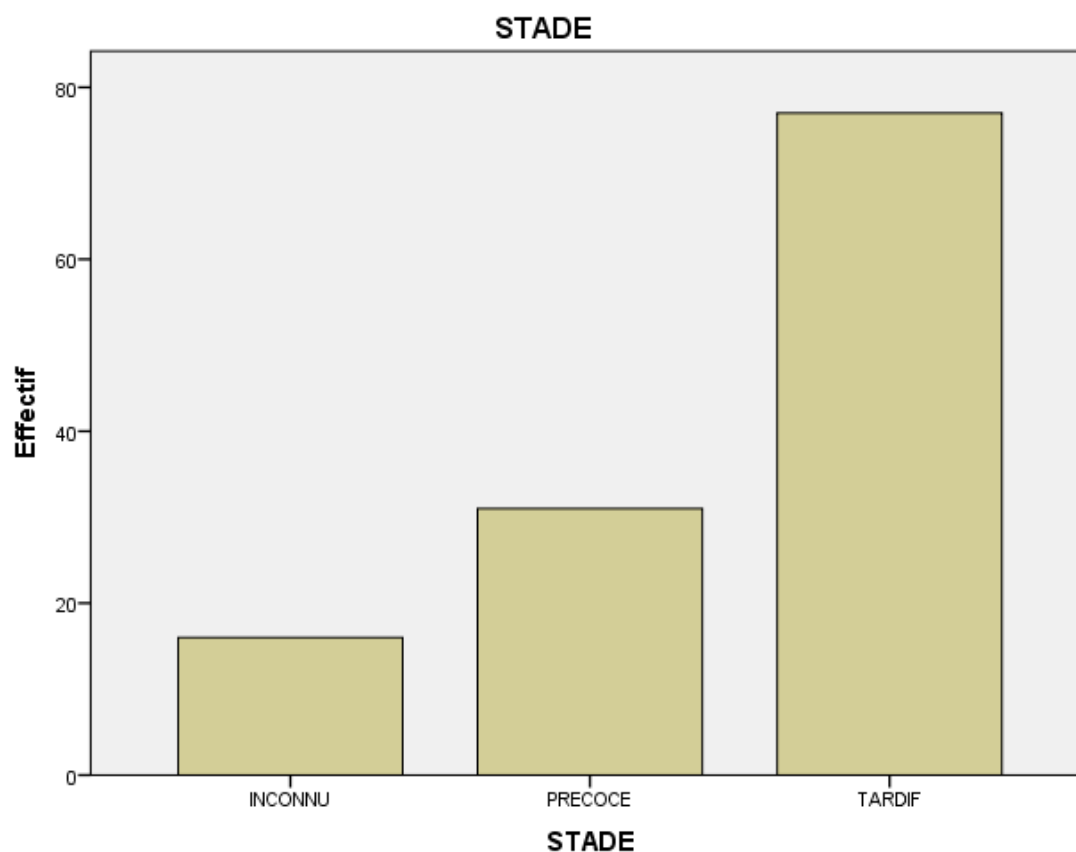
Un stade de TNM précoce a été retrouvé chez 31 patientes, soit 28.7% ;

Tandis qu'un stade de TNM tardif a été retrouvé chez 77 patientes, soit 71.29% des cas.

Tableau 16 : stade TNM

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNU	16	12,9	12,9	12,9
PRECOCE	31	25,0	25,0	37,9
TARDIF	77	62,1	62,1	100,0
Total	124	100,0	100,0	

Daiagramme 07 : stade TNM



7. Etude histologique :

7.1. Nature des prélèvements :

La micro biopsie représente 95.24% des cas, contre 4.76% de macro biopsie.

7.2. Histologie :

Tableau 17 : caractère infiltrant

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNU	36	29,0	29,0	29,0
Valide	non infiltrant	1	,8	29,8
	infiltrant	87	70,2	100,0
Total	124	100,0	100,0	

Diagramme 07 : caractère infiltrant

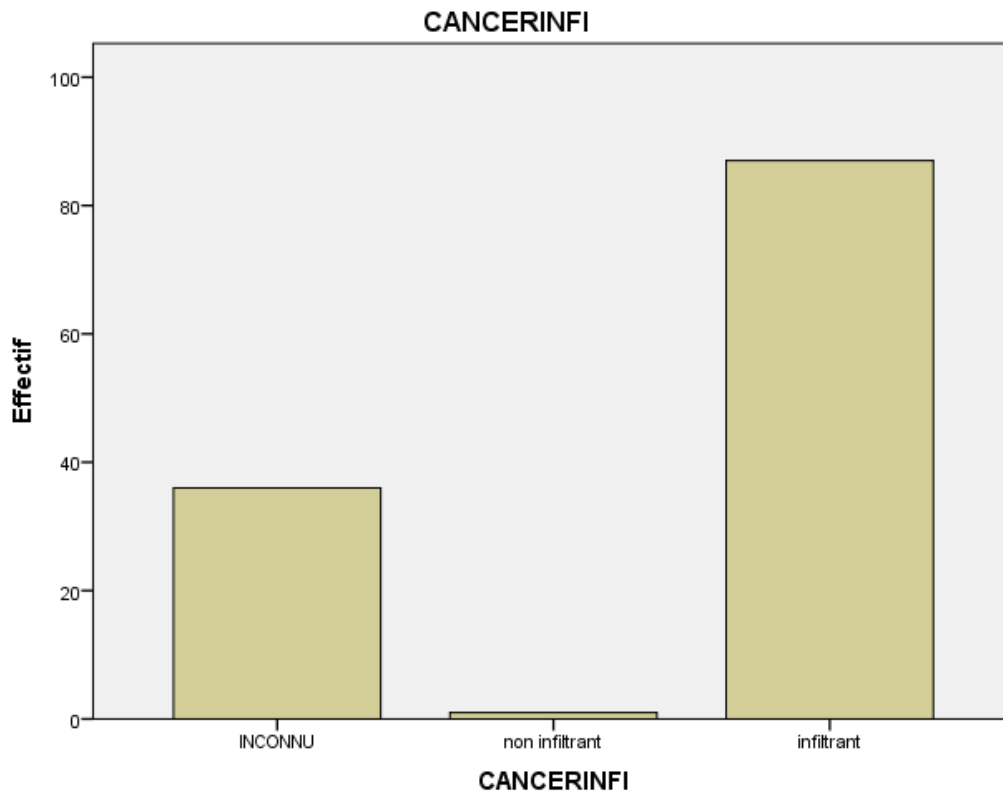
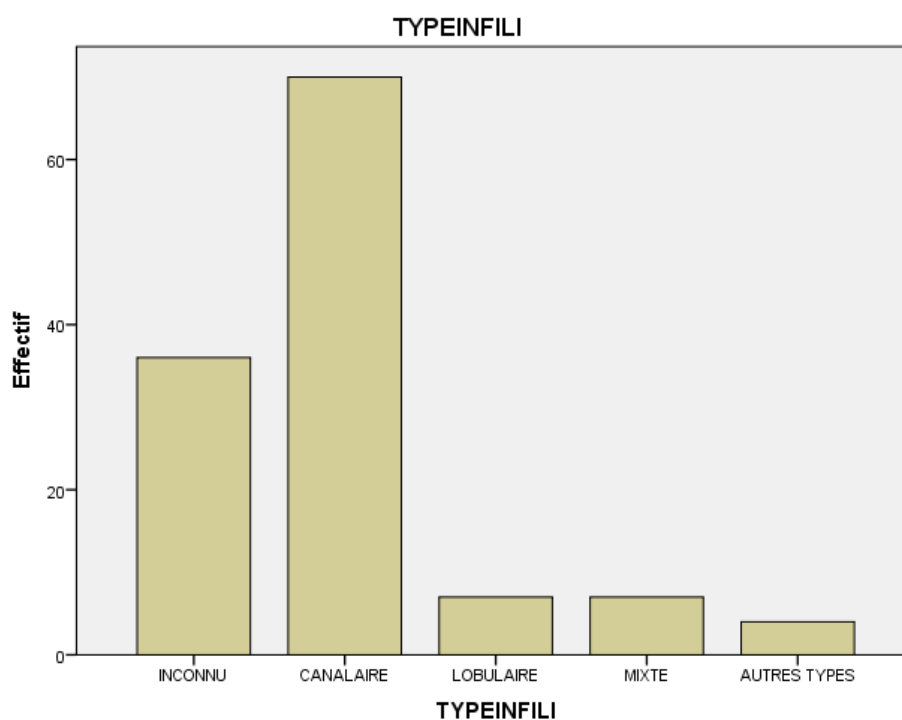


Tableau 18 : Type histologique

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNU	36	29,0	29,0	29,0
CANALAIRE	70	56,5	56,5	85,5
LOBULAIRE	7	5,6	5,6	91,1
MIXTE	7	5,6	5,6	96,8
AUTRES TYPES	4	3,2	3,2	100,0
Total	124	100,0	100,0	

Diagramme 08 : type histologique



7.3. Biologie moléculaire :

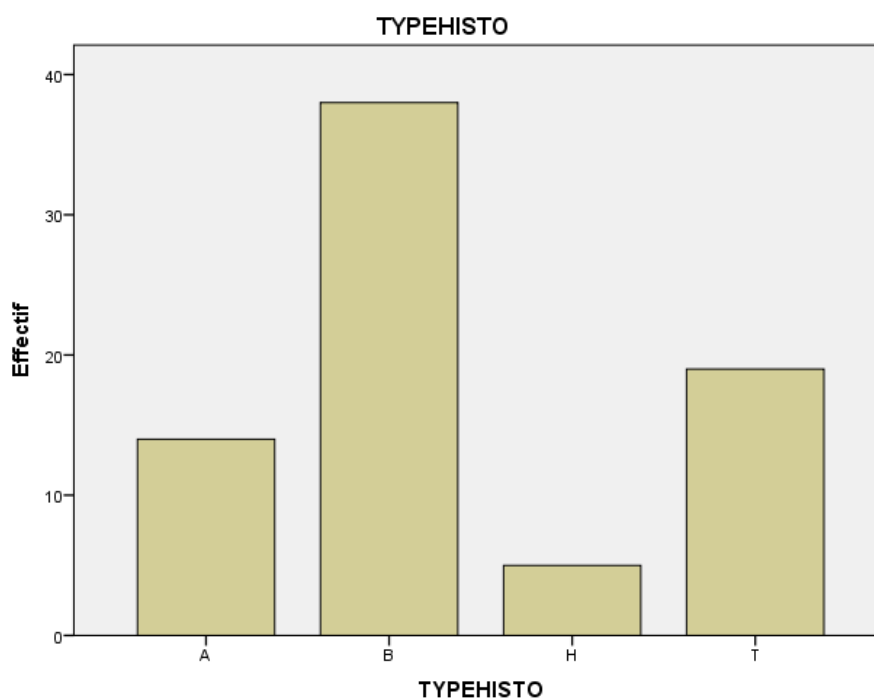
Les résultats de l'immunohistochimie ont montré que le Luminal B est le type le plus fréquent puisqu'il occupe 50% des cas, suivi par le Luminal A par 18.4% des cas et le Her2 par 6.6% cas, le Triple négatif était retrouvé dans 25% des cas.

Tableau 19 : classification moléculaire

A : Luminal A, B : Luminal B, H : Her2, T : Triple négatif

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
A	14	18,4	18,4	18,4
B	38	50,0	50,0	68,4
H	5	6,6	6,6	75,0
T	19	25,0	25,0	100,0
Total	76	100,0	100,0	

Diagramme 09 : classification moléculaire



7.4. Grading histo-pronostique de Scarf-Bloom et Richardson (SBR) :

Le grade SBR a été précisé chez 68 patientes, soit 54.83% ; il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II, représentant 70.58%, suivi d'un SBR III dans 23% des cas.

8. Modalités thérapeutiques :

8.1. Traitement locorégional :

8.1.1. Chirurgie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'un acte chirurgical.

La chirurgie radicale était l'opération la plus fréquemment utilisée, elle a été réalisée chez 109 patientes, soit 91.59%, dont 106 patientes ont bénéficié d'un curage axillaire associé.

La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie ou de zonectomie a été réalisée chez 09 patientes uniquement, soit 7.56%, dont 04 patientes ont bénéficié d'un curage axillaire.

Tableau 20 : type de chirurgie

C : Chirurgie, I : Inconnue, M : Mastectomie sans curage, MC : Mastectomie avec curage,
T : Tumorectomie sans curage, TC : Tumorectomie avec curage, Z : Zonectomie, ZC : Zonectomie avec curage

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
C	1	,8	,8	,8
I	5	4,0	4,0	4,8
M	4	3,2	3,2	8,1
MC	105	84,7	84,7	92,7
Valide T	1	,8	,8	93,5
TC	1	,8	,8	94,4
Z	4	3,2	3,2	97,6
ZC	3	2,4	2,4	100,0
Total	124	100,0	100,0	

8.1.2. Radiothérapie :

41.1% des patientes ont bénéficié d'une radiothérapie.

Tableau 21 : radiothérapie

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
INCONNUE	66	53,2	53,2	53,2
NON	7	5,6	5,6	58,9
OUI	51	41,1	41,1	100,0
Total	124	100,0	100,0	

8.2. Traitement général :

8.2.1. Chimiothérapie :

Avec ses 02 modalités :

La néo-adjuvante : Réalisée chez 39 patientes, soit 31.5%.

L'adjuvante : Réalisée chez 38 patientes, soit 30.6%.

Tableau 22 : chimiothérapie néo-adjuvante

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	INCONNUE	19	15,3	15,3
	NON	66	53,2	68,5
	OUI	39	31,5	100,0
	Total	124	100,0	100,0

Tableau 23 : Chimiothérapie adjuvante

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	INCONNUE	68	54,8	54,8
	NON	18	14,5	69,4
	OUI	38	30,6	100,0
	Total	124	100,0	100,0

8.2.2. Hormonothérapie :

Indiquée chez 37 patientes, soit 29.8%.

Tableau 24 : hormonothérapie

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	INCONNUE	70	56,5	56,5
	NON	17	13,7	70,2
	OUI	37	29,8	100,0
	Total	124	100,0	100,0

9. Rechute :

81.81% des patientes infirment tout type de rechutes, tandis que 18.18% des patientes étaient victimes de rechutes à type de récurrence locorégionale ou de métastases à distance.

V. RESULTAT PRINCIPAL :

Pour répondre à notre objectif principal de l'étude nous avons réalisé une analyse bivariée à l'aide d'un tableau croisé comprenant dans les lignes la variable « adresse » et dans les colonnes la variable stade du cancer, les résultats sont les suivants sont affichés dans le tableau 22 et diagramme 10 ,(OR=1.43 p=0.544) ce qui signifie statistiquement que notre hypothèse stipulant que l'origine géographique rurale est un facteur de risque de diagnostic tardif du cancer du sein dans la wilaya de Laghouat peut être retenue avec une faible probabilité statistique (54% qu'elle soit au hasard).

Tableau 25 : tableau croisé exposant l'adresse au stade du cancer

Tableau croisé ADRESSE * STADE

		STADE		Total
		tardif	Précoce	
ADRESSE	Effectif	20	8	28
	RURALE			
	% compris dans ADRESSE	71,4%	28,6%	100,0%
	% compris dans STADE	33,3%	25,8%	30,8%
	% du total	22,0%	8,8%	30,8%
	Effectif	40	23	63
	URBAINE			
	% compris dans ADRESSE	63,5%	36,5%	100,0%
	% compris dans STADE	66,7%	74,2%	69,2%
% du total	44,0%	25,3%	69,2%	
Total	Effectif	60	31	91
	% compris dans ADRESSE	65,9%	34,1%	100,0%
	% compris dans STADE	100,0%	100,0%	100,0%
	% du total	65,9%	34,1%	100,0%

Diagramme 10 : adresse vs stade du diagnostic

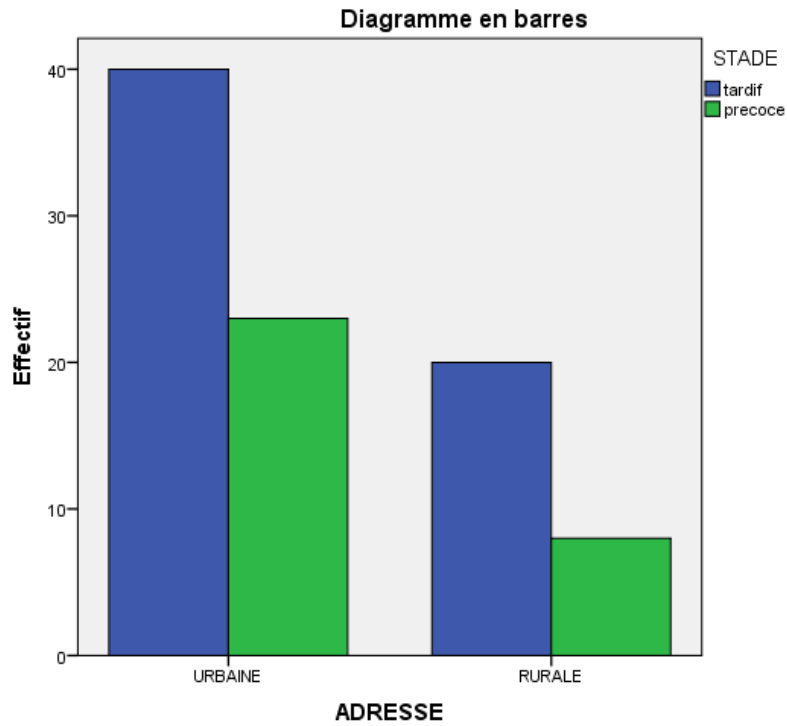


Tableau 26 : test KHI 2

Tests Khi-deux

	Valeur	Ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	,544 ^a	1	,461		
Correction pour la continuité ^b	,248	1	,619		
Rapport de vraisemblance	,553	1	,457		
Test exact de Fisher				,632	,312
Association linéaire par linéaire	,538	1	,463		
Nombre d'observations valides	91				

a. 0 cellules (,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 9,54.

b. Calculé uniquement pour un tableau 2x2

VI. DISCUSSION :

A la lumière de nos résultats, on peut conclure qu'il y'a probablement un lien de causalité entre l'origine géographique notamment la nature de résidence rurale ou urbaine et le stade évolutif du cancer du sein dans la wilaya de Laghouat , on effect sur les 91 patientes qui disposent de données concernant l'adresse exacte et le stade TNM du cancer , 60 cas ont été diagnostiqué au stade tardif contre 31 cas diagnostiqués au stade précoce (65.9% vs 34.1%), bien que le test KHI 2 ($p=0.5$) n'est pas significatif, une relation entre l'origine géographique rurale et le stade TNM avancé reste à évoquer (OR= 1.43), nécessitant un échantillonnage plus élargi et des données plus précises, un résultat qui se concorde avec les données de la littérature notamment l'étude de J B GENTIL.(12)

Dans notre étude l'âge moyen de survenu est estimé à 51 inférieur au chiffres retrouvés dans les études européennes (60.3 de gentil) mais il reste comparable aux chiffres des études maghrébines (50.0 de Mongi Maalej).(40)

L'origine géographique qui est un paramètre principal dans notre étude a subdivisé notre population en 71.42% des patientes résidaient dans une région urbaine, et 30 soit 28.57% résidaient dans une région rurale. La prédominance urbaine qui n'est pas spécifique du cancer du sein (elle est également observée dans les cancers colorectaux) (41), est expliquée classiquement par la population urbaine élevée ou par la facilité d'accès aux soins comme il peut être lié directement au mode de vie et au niveau socioéconomique.

En revanche, bien que le stade tardif au moment du diagnostic est en régression à l'échelle mondiale, dans notre série le taux de 71.29% des cas diagnostiqués tardivement n'est pas rassurant même s'il rejoint les données des études réalisées dans des pays sous-développés (42). Cela est expliqué par le manque de programmes de dépistage massif, le recours aux moyens de traitement traditionnel et le retard de diagnostic par retard de consultation.

Sur le plan histologique, le caractère infiltrant demeure quasiment majoritaire, (87 sur 88 cas d'effectif valide), des chiffres qui se concordent avec les données de la littérature montrant une nette domination du caractère invasif(43). Ce qui constitue un défi pour les praticiens.

D'autre part, à l'issue de cette étude il a été constaté que la classification moléculaire est de plus en plus réalisé comme examen de routine où elle a été réalisée chez 76 patientes sur 124 ce qui est en faveur du concept de la personnalisation thérapeutique du cancer du sein.

En revanche la répartition des sous groupes moléculaire dans notre étude n'est pas habituelle , le type luminal A classiquement le plus dominant est remplacé par le type luminal B (notre série : 50%, 25%, 18.4%, 6.6% respectivement : luminal B, triple négatif, luminal A, HER2) VS (al-thoubaity :14% ,16%, 58.5%, 11.5%) . (44)

Sur le plan thérapeutique, si la tendance mondiale est en faveur de la chirurgie conservatrice à l'image de la tumorectomie, zonectomie ou la chirurgie oncoplastique, notre étude a montré une nette prédominance de la chirurgie radicale (87.9%), cela est clairement expliqué par le taux élevé des stades avancés, comme il peut être secondairement lié à l'absence d'un centre de radiothérapie dans la wilaya de Laghouat. Le type de la chirurgie reste un indicateur déterminant du stade moyen du cancer du sein dans une population donnée. En par ailleurs les principaux indicateurs de la qualité de prise en charge en cancérologie sont les résultats oncologiques à moyen et à long terme à l'image du taux de récurrence locale, le taux de la survie globale et la survie sans récurrence. Notre modeste étude a objectivé un taux de récurrence locale ou métastatique estimé à 18.8 % , bien qu'il est relatif (car il est calculé sur une période maximale de suivi de 04ans), ce chiffre est très rassurant et il reste un bon indicateur d'une qualité de prise en charge comparable aux normes internationales.

CONCLUSION :

Le cancer du sein est actuellement un des problèmes de santé publique les plus importants, il est devenu le premier cancer en Algérie et la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Plusieurs études ont mis en évidence un certain nombre de facteurs de risque intervenant dans l'étiologie, et l'étude de l'influence des facteurs géographiques et environnementaux notamment au stade de diagnostic de la maladie, n'en est qu'un parmi beaucoup d'autres. L'objectif général de ce travail était d'explorer cette influence par différents moyens afin d'en tirer des connaissances et une application pratique dans la prévention du cancer du sein, qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire.

Dans notre première étude rétrospective portant sur 124 cas de la Wilaya de Laghouat, nous avons montré que les femmes résidaient dans une région rurale, elles ont un stade de diagnostic plus avancé que celles résidaient dans une région urbaine. Cela expliqué par le manque de programme de dépistage massif, le recours au moyen de traitement traditionnel et le retard diagnostic par retard de consultation, ainsi que par l'éloignement géographique par rapport aux centres de traitement de référence du cancer.

On ne peut, à l'heure actuelle éviter la survenue d'un cancer du sein. En revanche, on peut le détecter très précocement dans le cadre d'un suivi régulier avec une prise en charge adéquate, ce qui constitue le meilleur outil pour accroître les chances de guérison, et améliorer le pronostic de cancer du sein.

ANNEXES :

Annexe 01 : Classification histologique de l'OMS 2012 :

Carcinomes non infiltrants (Carcinomes in situ).
➤ <i>Carcinome canalaire in situ ou intracanaulaire.</i>
➤ <i>Néoplasie lobulaire.</i>
▪ Carcinome lobulaire in situ.
▪ Carcinome lobulaire in situ pléomorphe.
▪ Carcinome lobulaire in situ atypique.
Carcinomes infiltrants :
➤ <i>Carcinomes infiltrants non spécifiques (TNS / Canalaire).</i>
▪ Carcinome pléomorphe.
▪ Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques.
▪ Carcinome avec aspects choriocarcinomateux.
▪ Carcinome avec aspect mélanocytaire.
➤ <i>Carcinome lobulaire infiltrant.</i>
▪ Carcinome lobulaire classique.
▪ Carcinome lobulaire solide.
▪ Carcinome lobulaire alvéolaire.
▪ Carcinome lobulaire pléomorphe.
▪ Carcinome lobulaire mixte.
➤ <i>Carcinome tubuleux.</i>
➤ <i>Carcinome cribriforme.</i>
➤ <i>Carcinome mucineux.</i>
➤ <i>Carcinome avec des aspects médullaires :</i>
▪ Carcinome médullaire.
▪ Carcinome médullaire atypique.
▪ Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaires.
➤ <i>Carcinome à différenciation apocrine.</i>
➤ <i>Carcinome à cellules en bague à chatons.</i>
➤ <i>Carcinome micro-papillaire infiltrant.</i>
➤ <i>Carcinomes métaplasiques de type non spécifique :</i>
▪ Carcinome adénoquameux de bas grade.
▪ Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
▪ Carcinome épidermoïde.
▪ Carcinome à cellules fusiformes.
▪ Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse.
➤ <i>Différenciation chondroïde :</i>
➤ <i>Différenciation osseuse :</i>
▪ Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive.
▪ Carcinome myoépithéliale.
Types rares
➤ <i>Carcinome avec aspects neuroendocrines :</i>
▪ Tumeur neuroendocrine bien différencié.
▪ Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)

▪ Carcinome avec différenciation neuroendocrine
➤ <i>Carcinome sécrétoire.</i>
➤ <i>Carcinome papillaire infiltrant.</i>
➤ <i>Carcinome à cellules acineuses.</i>
➤ <i>Carcinome mucoépidermoïde.</i>
➤ <i>Carcinome polymorphe.</i>
➤ <i>Carcinome oncocytique.</i>
➤ <i>Carcinome à cellules riches en lipides.</i>
➤ <i>Carcinome à cellules claires riches en glycogène.</i>
➤ <i>Carcinome à cellules sébacées.</i>
➤ <i>Tumeurs type glandes salivaires.</i>
▪ Cylindrome.
▪ Hidradénome à cellules clairs.

Annexe 02 : Grading du carcinome infiltrant

Le score de *Scarff Bloom Richardson* (SBR) modifié par *Ellis* et *Elston* (Grade de Nottingham)

Il comprend l'appréciation de 3 facteurs :

- La formation glandulaire :
 - Score 1 : plus de 75%
 - Score2 : entre 10% et 75%
 - Score3 : moins de 10 %
- Le pléomorphisme nucléaire :
 - Score 1 : petit noyau régulier
 - Score 2 : légère augmentation de la taille
 - Score 3 : augmentation marquée, atypies majeures
- L'index mitotique :

S'analyse dans les secteurs tumoraux les plus mitotiques, sur 10 champs consécutifs(x 400). Il se distribue en 3 scores croissants selon le nombre de mitoses établi pour chaque microscope.

L'addition des trois critères permet de réaliser le grade :

- Grade I : 3, 4, 5
- Grade II : 6,7
- Grade III : 8, 9

Annexe 03 : Classification TNM, 8^e édition 2018, et le stade UICC.

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM". En cas de traitement néo-adjuvant, le préfixe (y) avant le pT est utilisé. Le suffixe (m) est à utiliser en cas de multifocalité.

catégorie	Critères
➤ T : Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primaire ne peut être évaluée.
T0	Pas de tumeur primaire.
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ..
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion).
T1	Tumeur ≤ 20 mm.
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm.
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm).
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm.
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm.
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm.
T3	Tumeur > 50 mm.
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille.
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)
➤ N : Ganglions lymphatiques	
cNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure).
cN0	Absence de métastase ganglionnaire.
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1mi	Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
cN2	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2a	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN2b	
cN3	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux.
cN3a	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire. Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux.
cN3b	
cN3c	
M : Métastases à distance	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0	Absence de métastases à distance.
M1	Présence de métastase(s) à distance.
Stade UICC : Stade pronostique dit "anatomique"	
0	Tis N0 M0
I	
Ia	T1 N0 M0
Ib	T0/T1 N1mi M0
II	
IIa	T0/T1 N1 M0 T2 N0 M0
IIb	T2 N1 M0 T3 N0 M0
III	
IIIa	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 sT3 N1 M0 T3 N2 M0
IIIb	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0

IIIc	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe 04 : Fiche de recueil de données

La fiche d'exploitation :

Identification de la patiente

- Nom de jeune fille : Nom de mari :
- Prénom :
- Date et lieu de naissance :
- Adresse actuelle :
- Adresse au moment de diagnostic :

Situation sociale

- Situation familiale :
 - mariée
 - Célibataire
 - Divorcée
 - Veuve
 - Inconnue
- Nombre d'enfant :
- Activité professionnelle :
 - active
 - retraitée
 - femme au foyer
 - non mentionnée

Antécédents

- Age des premières règles :
- Age de la ménopause :
- Durée du traitement substitutif hormonal :
- Contraception hormonal :
 - non
 - Oui durée moins d'un an
 - Oui durée inconnue
 - Renseignement non connu
- Age du la première grossesse :
- G P A C
- Allaitement :
- ATCD personnels :
 - ATCD médicaux :
 - ATCD chirurgicaux :
 - ATCD néoplasiques : Aucun atcd

- Sein
- Ovaire
- Endomètre
- Col utérin
- Autres

➤ **ATCD mammaires non maligne :**

- biopsie cytoponction sans précision
- Mastopathie
- Tumeurs bénigne
- Traumatisme
- Aucun atcd

➤ **Maladies chronique associées :**

- aucune pathologie associée
- HTA
- diabète
- obésité
- thyroïde
- maladies neurologique
- maladie psychiatrique
- autres

➤ **Troubles de la fertilité :**

- Infertilité
- Stérilité
- PMA

➤ **Habitudes toxiques :**

• **ATCD familiaux du cancer du sein :**

- 1er degré (mère ,sœur , fille)
- 2ème degré (grand-mère , tante et cousine)
- aucun atcd

Diagnostic :

- Date du diagnostic :
- Circonstance de découverte :
 - Clinique
 - Imagerie systématique
 - Dépistage organisé
 - Dépistage individuel
 - Diagnostic sur métastases
 - inconnu
- clinique :
 - Coté :
 - Gauche
 - Droit
 - Bilatéral
 - Types de lésions :
 - ✓ Anomalie du mamelon :
 - Ecoulement mamelonnaire
 - Rétraction mamelonnaire
 - Maladie de Padjet
 - ✓ Modifications cutanées et aréolaires :
 - Apparition d'une fossette
 - Phénomène inflammatoire
 - Phénomène de peau d'orange
 - Adhérence ou rétraction
 - ✓ Adénopathies axillaires :
 - Oui
 - Non
 - Métastase à distance :
 - Oui
 - Non

- Non
➤ **Métastase à distance :**
 Oui
 Non

- ✓ **Type de métastase :**
 Os
 Poumon
 Foie
 Cerveau
 Moelle
 Autres

imageries :

- Echographie mammaire :
- Mammographie :
- IRM mammaire :

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne :
- Scintigraphie osseuse :

Classification :

- Classification ACR :
- Classification BI-RADS :
- Classification TNM :

Prélèvements histologiques :

- Macro biopsie :
- Micro biopsie :
- Biopsie chirurgicales :

Histologie

- Classification histologique :
- Siège de la lésion :
 - Mamelon /aréole
 - Région centrale
 - Q supéro interne
 - Q supéro externe
 - Q inféro interne
 - Q inféro externe
 - Prolongement axillaire
- Nombre de ganglions prélevés :
- Nombre de ganglions envahis :
- Technique ganglions sentinelle :
 - oui
 - Non
 - Non précisé
- Les emboles vasculaires sanguin/ lymphatique :
- Taille macroscopique de la tumeur (mm) :

- Limites d'exérèse :
 - berges saines
 - berges atteintes
- Nombre de foyers :
 - unifocale
 - Plurifocale micro
 - Plurifocale macro

- inconnu
- Cancer infiltrant :
 - oui
 - non
 - non précisé
- Type du cancer infiltrant :
 - canalaire
 - lobulaire
 - mixte
 - autre
- Grade histopronostique :
 - Grade 1
 - Grade 2
 - Grade 3
 - inconnu
- Extension loco-régionale
 - oui
 - non

• extension :

- mamelon
- peau
- muscle

• autres lésions associées :

- oui préciser le type :
- non

Chirurgie

• Chirurgie :

- oui
- non

si non :

- refus
- contre-indication
- non indiqué
- autre

• Type de chirurgie :

- Micro biopsie
- Macro biopsie
- Tumorectomie
- Mastectomie
- Chirurgie non précise
- Reconstruction mammaire
- Curage ganglionnaire non précise
- Curage axillaire
- Chirurgie de(s) métastase(s)
- Reprise chirurgicale

Chimiothérapie

• Poids :

• Taille en (cm) :

• Néo adjuvante :

- Oui nombre de cycle :
- Non :
 - refus
 - Contre indication
 - Non indiquée
- Non précisé

• Adjuvante :

- Oui nombre de cycle :
- Non :
 - refus
 - Contre indication
 - Non indiquée
- Non précisé

Radiothérapie

- Radiothérapie :

- Oui
- Non :
 - refus
 - Contre indication
 - Non indiquée
- Non précisé

Hormonothérapie

- Hormonothérapie :

- Oui
- Non :
 - refus
 - Contre indication
 - Non indiquée
- Non précisé

Rechute et traitement de rechute

- Type de rechute :

- Récidive locorégionale
- Métastase à distance
- Récidive mixte

- Traitement de la rechute :

- Chirurgie
- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Hormonothérapie

BIBLIOGRAPHIE :

1. Nacéra DNB. Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran. :173.
2. Siham MJ. Présentée et soutenue publiquement le:..... :155.
3. Geffroy-Bellan M. Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur? :145.
4. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Symptômes & Diagnostic - Le bilan pré-thérapeutique [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/symptomes-et-diagnostic/le-bilan-dextension.html/>
5. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Facteurs de risque - Les facteurs de risque constitutionnels - L'hérédité [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/facteurs-de-risque/l-heredite.html/>
6. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. médecine/sciences. févr 2005;21(2):175-80.
7. Contraception et cancer du sein : rôle des hormones et risques - Institut du Sein [Internet]. ISHH. 2019 [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://ishh.fr/cancer-du-sein/pilule-contraceptive-quel-impact-sur-le-risque-de-cancer-du-sein/>
8. Traitements hormonaux & risque de cancers du sein - Qu'en est il? [Internet]. ISHH. 2020 [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://ishh.fr/cancer-du-sein/impact-des-traitements-hormonaux-de-la-menopause/>
9. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. médecine/sciences. févr 2005;21(2):175-80.
10. Cordina-Duverger E. Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme : étude CECILE [Internet] [phdthesis]. Université Paris Sud - Paris XI; 2015 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01207495>
11. Cancer du sein et obésité, une liaison dangereuse [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-342/cancer-du-sein-et-obesite-une-liaison-dangereuse>
12. Gentil JB. Influence des facteurs socio-économiques et géographiques sur l'incidence, l'accès aux soins et la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein. :201.
13. Peizhu L. Santé publique en milieu rural en région Rhône-Alpes. :23.

14. Cancer du sein [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/26094_cancer-du-sein
15. Le cancer du sein est désormais le plus fréquent au monde [Internet]. ONU Info. 2021 [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2021/02/1088502>
16. Cancer du sein [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
17. épidémiologie CS en algerie.pdf.
18. DZA_D1_manuel cancer_sein.pdf.
19. these178-16.pdf.
20. Cancers du sein: le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/diagnostic-cancer>
21. Examen anatomopathologique - Diagnostic [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Examen-anatomopathologique>
22. Classification histologique du cancer du sein | Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/grading>
23. Etude épidémiologique et Anatomopathologique du cancer du sein dans la région de Bouira.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <http://dspace.univ-bouira.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/10147/1/Etude%20c3%a9pid%20c3%a9miologiq%20ue%20et%20Anatomo%20pathologique%20du%20cancer%20du%20sein%20dans%20la%20r%20gion%20de%20Bouira.pdf>
24. (IHC GX400) : expression membranaire complète de l'anticorps anti... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/IHC-GX400-expression-membranaire-compleete-de-l-anticorps-anti-oncoproteine-HER2_fig4_338711542
25. Vincent-Salomon A. Classification morphologique des carcinomes mammaires de type rare. :7.
26. Classification OMS 2012 Facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein - Dr Delphine Loussouarn Anatomie Pathologique CHU Nantes [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://fr.readkong.com/page/cancer-du-sein-2159719>
27. Atlas pathologie du sein [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://anapath.org/sein_main.htm
28. Pathology Outlines - Secretory carcinoma [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/salivaryglandssecretory.html>

29. THESE UNiversité de toulouse -France.pdf.
30. références_k_du_sein_vf.pdf.
31. Guendouz H, Salmi A, Krim M, Nemouche SK, Bendib A, Boubnider MW. Traitement chirurgical du cancer du sein. :8.
32. Mémoiore GUYOT D'ASNIÈRES DE SALINS.pdf.
33. Baratte A, Mathelin C, Ruffenach L, Bruant-Rodier C, Dissaux C. Chirurgie oncoplastique du sein. Ann Chir Plast Esthét. nov 2018;63(5-6):516-41.
34. D. YM. Mastectomie préventive : quel bénéfice ? Option/Bio. nov 2014;25(517):8.
35. Ouedraogo S. Dépistage du cancer du sein: facteurs socio-économiques influençant la participation et rythme de suivi. :234.
36. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. RadioGraphics. nov 2018;38(7):1921-33.
37. Simard M. Urbain, rural et milieux transitionnels : les catégories géographiques de la ville diffuse. Cah Géographie Qué. 12 sept 2012;56(157):109-24.
38. Puberté tardive - Problèmes de santé infantiles - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/troubles-hormonaux-chez-l-enfant/pubert%C3%A9-tardive>
39. Ménopause : à quel âge et quels symptômes ? [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic>
40. HOUDA D. Etude des cancers des seins au niveau de la région du grand Casablanca. 2016;
41. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1002-13.
42. Ly M, Antoine M, André F, Callard P, Bernaudin JF, Diallo DA. Le cancer du sein chez la femme de l'Afrique sub-saharienne: état actuel des connaissances. Bull Cancer (Paris). 2011;98(7):797-806.
43. Ravdin PM. Hormone replacement therapy and the increase in the incidence of invasive lobular cancer. Breast Dis. 2009;30(1):3-8.
44. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. Ann Med Surg. 2020;49:44-8.

RÉSUMÉ :

Le cancer du sein, enjeu majeur de santé publique en Algérie et dans le monde, représentant le premier cancer de la femme en termes d'incidence et de mortalité. Pendant longtemps, plusieurs études ont mis en évidence un certain nombre de facteurs de risque intervenant dans l'étiologie de ce cancer qui reste encore mal élucidée. L'objectif de notre étude est de déterminer une relation de causalité entre les facteurs géographiques et environnementaux et le diagnostic tardif de cancer du sein chez la femme à Laghouat.

Pour cet effet, on a effectué une étude cas-témoin rétrospective multicentrique menée dans les services suivants : EPH mixte 240 lits-Laghouat ; EPH Ahmida Benadjila-Laghouat ; EPSP de Kasr El Hiran. Portant sur une période de 04 ans allant de Mars 2018 au Mars 2022.

Durant la période d'étude, 124 patientes âgées entre 28 et 78 ans atteintes du cancer du sein unilatéral ou bilatéral étaient recrutées, l'âge moyen de survenu est estimé à 51 ans. On effectue sur les 91 patientes qui disposent de données concernant l'adresse exacte et le stade TNM du cancer, 60 cas ont été diagnostiqués au stade tardif (65,9%) contre 31 cas diagnostiqués au stade précoce (34,1%). L'origine géographique qui est un paramètre principal dans notre étude a subdivisé notre population en 71,42% des patientes résidaient dans une région urbaine, et 30 soit 28,57% résidaient dans une région rurale.

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. On ne peut, à l'heure actuelle éviter la survenue d'un cancer du sein. En revanche, on peut le détecter très précocement dans le cadre d'un suivi régulier avec une prise en charge adéquate, pour accroître les chances de guérison, et améliorer le pronostic de cancer du sein.

Mots clés : cancer du sein, étude cas-témoin, facteurs géographiques et environnementaux, stade de diagnostic.

ABSTRACT :

Breast cancer, a major public health issue in Algeria and around the world, representing the leading cancer in women in terms of incidence and mortality. For a long time, several studies have highlighted a number of risk factors involved in the etiology of this cancer, which is still poorly elucidated. The objective of our study is to determine a causal relationship between geographical and environmental factors and late diagnosis of breast cancer in women in Laghouat.

For this effect, a multicentre retrospective case-control study was conducted in the following departments: mixed EPH240 beds-Laghouat; EPH Ahmida Benadjila-Laghouat; EPSP of Kasr El Hiran. Covering a period of 04 years from March 2018 to March 2022.

During the study period, 124 patients aged between 28 and 78 years with unilateral or bilateral breast cancer were recruited, the average age of occurrence is estimated at 51 years. Effect on the 91 patients who have data on the exact address and TNM stage of cancer, 60 cases were diagnosed at the late stage (65.9%) against 31 cases diagnosed at the early stage (34.1%). Geographic origin which is a main parameter in our study subdivided our population into 71.42% of patients resided in an urban area, and 30 or 28.57% resided in a rural area.

Breast cancer is a multifactorial disease. Breast cancer cannot currently be prevented. On the other hand, it can be detected very early as part of regular follow-up with adequate management, to increase the chances of recovery, and improve the prognosis of breast cancer.

Keywords: breast cancer, case-control study, geographical and environmental factors, stage of diagnosis.

ملخص :

سرطان الثدي، هو قضية صحية عمومية رئيسية في الجزائر وحول العالم، ويمثل السرطان الرائد بين النساء من حيث الإصابة والوفيات. لفترة طويلة ، سلطت العديد من الدراسات الضوء على عدد من عوامل الخطر المشاركة في مسببات هذا السرطان ، والتي لا تزال موضحة بشكل سيء . الهدف من دراستنا هو تحديد العلاقة السببية بين العوامل الجغرافية والبيئية والتشخيص المتأخر لسرطان الثدي لدى النساء في الأغواط .
ولهذا الغرض، أجريت دراسة متعددة المراكز بأثر رجعي لمراقبة الحالات في: مستشفى الأغواط المختلط ، مستشفى قصر الحيران ، مستشفى حميدة بن عجيلة الأغواط ،تغطي فترة 04 سنوات من مارس 2018 إلى مارس 2022.

خلال فترة الدراسة، تم تحديد 124 مريضة تتراوح أعمارهم بين 28 و 78 عاما مصابات بسرطان الثدي من جانب واحد أو ثنائي، ويقدر متوسط عمر حدوثه ب 51 عاما من بين 91 مريضة لديهم بيانات عن العنوان الدقيق ومرحلة التقدم من السرطان، تم تشخيص 60 حالة في المرحلة المتأخرة (65.9%) مقارنة ب 31 حالة تم تشخيصها في المرحلة المبكرة (34.1%). الأصل الجغرافي الذي يعد معلمة رئيسية في دراستنا قسم سكاننا إلى 71.42% من المرضى يقيمون في منطقة حضرية ، و 30 أو 28.57% يقيمون في منطقة ريفية.

سرطان الثدي هو مرض متعدد العوامل. لا يمكن حاليا الوقاية من سرطان الثدي. من ناحية أخرى، يمكن اكتشافه في وقت مبكر جدا كجزء من المتابعة المنتظمة مع الإدارة المناسبة، لزيادة فرص الشفاء، وتحسين تشخيص سرطان الثدي. الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، دراسة الحالة الضابطة، العوامل الجغرافية والبيئية، مرحلة التشخيص.